ボラニゴ錠10mg／ボラニゴ錠 40mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本セルヴィエ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　開発の経緯 3
2.　開発の経緯図 4
2.1　品質 4
2.2　非臨床試験 4
2.3　臨床試験 4

1. 開発の経緯

イソクエン酸脱水素酵素（*IDH*）遺伝子変異陽性の神経膠腫に対して承認された治療法はなく、使用される治療法のほとんどは、本来はより悪性度の高い神経膠腫に対するものである。*IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫の初回診断時に選択される治療レジメンは、機能温存のうえで最大限の切除術を行い、術後に放射線療法（RT）及び／又は化学療法、あるいは、代替として継続的な磁気共鳴画像法（MRI）検査による積極的な経過観察を行う方法などである。しかし、これらの治療法は根治療法ではなく、*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫は増殖を続け、最終的にはより悪性度の高い病態へと移行する。RT や化学療法など毒性の高い治療法の導入を遅らせるために、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の発症早期を標的とした別の治療法に対する緊急のアンメットニーズがある。

本剤ボラシデニブは変異型 IDH1 及び IDH2 タンパク質に対する可逆的かつ強力な、脳移行性を有するファースト・イン・クラスの経口二重阻害剤であり、これらの変異をもつがん患者の治療にとっての標的治療の候補である。IDH1 及び／又は IDH2 変異タンパク質の機能獲得（gain-of-function）活性に対する直接阻害により、がん代謝物 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の産生を阻害する。

一連の非臨床薬効薬理及び副次的薬理、安全性薬理、薬物動態、毒性試験は終了している。なお、GLP 準拠下で実施された毒性試験はすべて、経済協力開発機構（OECD）のデータの相互受理（MAD）システム加盟国である米国、カナダ、英国及びフランスで実施した。

本邦での製造販売承認申請のための臨床データパッケージには、主として臨床試験 3 試験でボラシデニブ又はプラセボを投与した神経膠腫被験者から得たデータが含まれている。予定される効能・効果における主要な有効性成績は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する Grade 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験である国際共同第 III 相試験（AG881-C-004 試験）から得ている［その他 2 試験は、海外第 I 相試験（AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-008 試験）］。

本剤は現在、欧州医薬品庁への製造販売承認申請中であり、米国食品医薬品局へは 2023 年 12 月 20 日に承認申請され、感受性 *IDH1* 又は *IDH2* 変異が認められた、生検、亜全摘出又は肉眼的全摘出を含む手術後の成人及び 12 歳以上の青年患者における Grade 2 の星細胞腫又は乏突起膠腫に対し、2024 年 8 月 6 日に承認付与がなされた。

上述のとおり、*IDH* 変異を有する神経膠腫患者に対して承認効能を持つ薬剤はない。神経膠腫は治癒不能であり、治癒不能で最終的には病勢進行又は再発し、概ね死に至るより高悪性度の臨床経過につながる。さらに、放射線療法や化学療法などの利用可能な治療法は、神経認知低下などの合併症が伴い、この集団ではさらなる治療選択肢に対するアンメットニーズが高い。AG881-C-004 試験のプラセボ群の腫瘍増殖率に反映されているように、本腫瘍は増殖し続けるが、当該試験の本剤群にみられる結果等を踏まえると、本剤は *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫における疾患進行を遅らせ、生活の質、神経認知機能及び痙攣発作コントロールを維持しうる本剤の臨

床的ベネフィットが示されていると考えられ、当該疾患において新たな治療選択肢を必要としている患者に対して、臨床的ベネフィットを供することが期待される。

2.　開発の経緯図

図 1 に開発の経緯図を示す。

2.1　品質

【2.3】に示す。

2.2　非臨床試験

【2.4】に示す。

2.3　臨床試験

神経膠腫患者を対象としたボラシデニブ試験の本邦での承認申請を裏付ける臨床試験の概要を【2.5_[4, 5]】に示す。

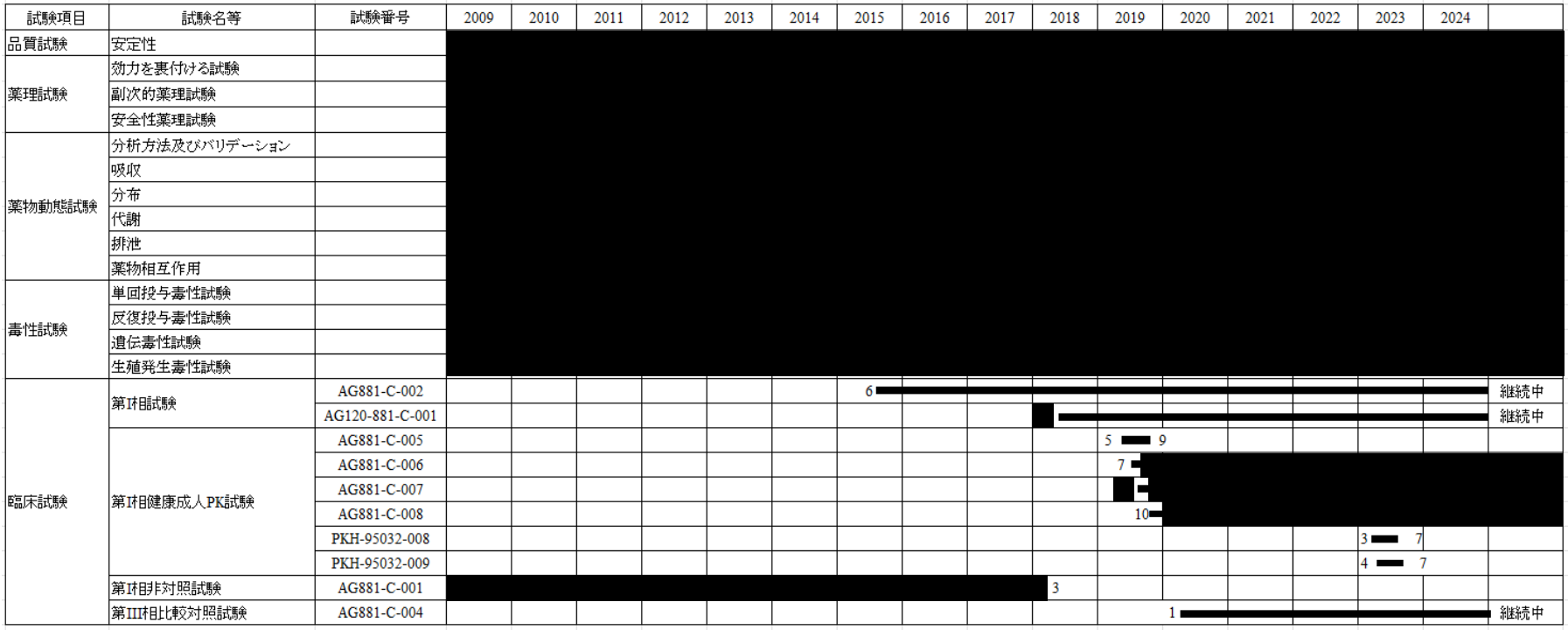

試験項目
試験名等
試験番号
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
品質試験
安定性
薬理試験
効力を裏付ける試験
副次的薬理試験
安全性薬理試験
薬物動態試験
分析方法及びバリデーション
吸収
分布
代謝
排泄
薬物相互作用
毒性試験
単回投与毒性試験
反復投与毒性試験
遺伝毒性試験
生殖発生毒性試験
臨床試験
第I相試験
AG881-C-002
6
継続中
AG120-881-C-001
継続中
第I相健康成人PK試験
AG881-C-005
5
9
AG881-C-006
7
AG881-C-007
AG881-C-008
10
PKH-95032-008
3
7
PKH-95032-009
4
7
第I相非対照試験
AG881-C-001
3
第III相比較対照試験
AG881-C-004
1
継続中

図 1　　開発の経緯図

ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第１部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　外国における使用状況等 3
2.　外国の添付文書等の概要 6

1.　外国における使用状況等

2025 年 8 月 12 日現在、本剤は世界 9 ヶ国で承認付与されている（米国、カナダ、豪州、スイス、イスラエル、アラブ首長国連邦、ブラジル等)。

米国では生検、亜全摘又は全摘等の外科的介入後の成人及び 12 歳以上の小児患者における、FDA 承認の検査によって検出された感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異陽性の Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫の治療を適応とする初の治療薬として 2024 年 8 月 6 日に承認付与がなされている（申請日：2023 年 12 月 20 日)。欧州では、2025 年 8 月 12 日現在、承認審査中である（申請日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)。

米国及び EU における販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日等を表 1:1 に示す（EU においては、承認審査中のため、承認日の行以外の記載は、すべて（案)）。

表 1:1　　米国及び EU の販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日（EU では（案））

国名	米国	EU
販売名	VORANIGO	Voranigo
剤形	錠剤	フィルムコーティング錠（錠剤）
含量	10mg・40mg	10mg・40mg
効能・効果	本剤は、生検、亜全摘又は全摘等の外科的介入後の成人及び 12 歳以上の小児患者における、FDA 承認の検査によって検出された感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異陽性の Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理（12.1）及び臨床試験（14）を参照］*	本剤の単剤投与は、外科的介入のみ受け、放射線療法及び化学療法を緊急に必要としない、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青年及び成人患者において、IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を有し、大部分が非造影の Grade 2 星細胞腫又は乏突起神経膠腫の治療を適応とする（5.1 項を参照）。
用法・用量	**患者選択** 腫瘍標本における IDH1 又は IDH2 の変異の有無に基づき、本剤で治療可能な Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫を有する患者を選択する。*［臨床試験（14）を参照］* 本剤で治療可能な患者を選択するための、Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫を有する患者における FDA 承認の IDH1 又は IDH2 変異検出検査に関する情報は、以下の URL から入手可能である：https://www.fda.gov/CcompanionDiagnostics。 **推奨用量** <u>成人患者</u> 成人患者における本剤の推奨される用法及び用量は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで 1 日 1 回 40 mg を経口投与である。 <u>12 歳以上の小児患者</u> 12 歳以上の小児患者における本剤の推奨される用法及び用量は体重に基づく。 • 体重 40 kg 以上の患者：1 日 1 回 40 mg を経口投与 • 体重 40 kg 未満の患者：1 日 1 回 20 mg を経口投与 本剤は疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。	抗悪性腫瘍剤の使用経験がある医師が治療を開始し監督する。 本剤を投与する前に適切な診断検査によりイソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）R132 又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）R172 変異の有無を確認すること。当該目的に合致した CE マーク付きの体外診断用医薬品（IVD）を用いて IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を評価すること。CE マーク付きの IVD が利用できないとき、バリデートされた代替検査で IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を評価すること。 <u>用法及び用量</u> 成人及び 12 歳以上の青年における本剤の推奨用量は、体重 40 kg 以上の患者には、1 日 1 回 40 mg を経口投与である。体重 40 kg 未満の患者には、臨床データが十分でないため、本剤の推奨用量はない。 臨床的ベネフィットが認められるか患者に忍容性がなくなるまで治療を継続する。 *<u>飲み忘れ又は服用のタイミングが遅れた場合</u>* 本剤の飲み忘れや、所定の時刻に服用されなかった場合、飲み忘れから 6 時間以内の場合、できるだけ早く服用する。翌日から所

	投与管理 食事摂取の有無にかかわらず錠剤は水で全量を飲み下すこと。*［臨床薬理（12.3）を参照］*錠剤は分割、粉砕又は噛み砕いて服用しない。 *飲み忘れ* 毎日所定の時刻に本剤を経口投与する。本剤を飲み忘れてから 6 時間未満の場合、気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を投与する。飲み忘れてから 6 時間以上の場合、服用し忘れた分は投与せず、翌日から所定の時刻に投与する。 *嘔吐* 本剤服用後に嘔吐した場合、再投与せず翌日から所定の時刻に投与する。	定の時刻に服用する。 飲み忘れから 6 時間を超えた場合、この分はとばし、翌日から所定の時刻に服用する。 本剤を嘔吐した場合、再度服用せず、翌日から所定の時刻に服用する。 *投与前の注意及びモニタリング* 全血球数及び肝酵素値を含む血液生化学の評価は、治療開始前、治療開始後最初の 2 カ月間は 2 週間に 1 回、治療期間中の最初の 2 年間は月 1 回、その後は臨床的に必要な場合に実施する。一部の患者には、より頻回かつ継続的なモニタリングが必要となる場合がある（4.4 項を参照）。
承認日	2024 年 8 月 6 日	2025 年 8 月 12 日現在、承認審査中

2. 外国の添付文書等の概要

最新の米国添付文書及び欧州製品概要の写しと和訳、並びに CCDS の写しを添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VORANIGO safely and effectively. See full prescribing information for VORANIGO.

VORANIGO® (vorasidenib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2024

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	04/2025
Dosage and Administration, Patient Selection (2.2)	04/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

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, as detected by an FDA-approved test, following surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended dosage in adults: (2.3)
  - 40 mg orally once daily
- Recommended dosage in pediatric patients 12 years of age and older based on body weight: (2.3)
  - ≥40 kg: 40 mg orally once daily
  - <40 kg: 20 mg orally once daily
- Take with or without food. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 10 mg and 40 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests every 2 weeks during the first 2 months of treatment, then monthly for the first 2 years of treatment, and as clinically indicated. Withhold, reduce the dose or discontinue VORANIGO based on severity. (2.3, 5.1)
- Embryo-Fetal Toxicity: VORANIGO can cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to a fetus and to use effective nonhormonal contraception. (5.2, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common (≥15%) adverse reactions include fatigue, headache, COVID-19, musculoskeletal pain, diarrhea, nausea, and seizure.
Grade 3 or 4 (≥2%) laboratory abnormalities were ALT increased, AST increased, GGT increased, and neutrophils decreased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Servier Pharmaceuticals at 1-800-807-6124 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- CYP1A2 Inhibitors: Avoid concomitant use of strong and moderate CYP1A2 inhibitors. (7.1)
- CYP1A2 Inducers: Avoid concomitant use of moderate CYP1A2 inducers and smoking tobacco. (7.1)
- Certain CYP3A Substrates: Avoid concomitant use with CYP3A substrates, where a minimal concentration change can reduce efficacy. (7.2)
- Hormonal Contraception: If concomitant use cannot be avoided, use with nonhormonal contraception methods. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Infertility: May impair fertility in males and females. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Evaluation Before Initiating VORANIGO
2.2 Patient Selection
2.3 Recommended Dosage and Administration
2.4 Dosage Modifications, Management and Monitoring for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hepatotoxicity
5.2 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on VORANIGO
7.2 Effect of VORANIGO on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VORANIGO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) or isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutation, as detected by an FDA-approved test, following surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.1) and Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluation Before Initiating VORANIGO

Before initiating VORANIGO, evaluate blood chemistry and liver laboratory tests *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)].*

2.2 Patient Selection

Select patients with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma for treatment with VORANIGO based on the presence of IDH1 or IDH2 mutations in tumor specimens *[see Clinical Studies (14)]*.

Information on FDA-approved tests for detection of IDH1 or IDH2 mutations in Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma for selecting patients for treatment with VORANIGO is available at: https://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.3 Recommended Dosage and Administration

Recommended Dosage

Adult Patients

The recommended dosage of VORANIGO in adult patients is 40 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Pediatric Patients 12 Years and Older

The recommended dosage of VORANIGO in pediatric patients 12 years and older is based on body weight:

- Patients weighing ≥40 kg: 40 mg orally once daily
- Patients weighing <40 kg: 20 mg orally once daily

Continue treatment with VORANIGO until disease progression or unacceptable toxicity.

Administration

Swallow VORANIGO tablets whole with water with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not split, crush or chew tablets.

Missed Dose

Take VORANIGO tablets at about the same time each day. If a dose is missed, take the missed dose as soon as possible within 6 hours. If a dose is missed by more than 6 hours, skip the missed dose and take the next dose at the scheduled time.

Vomiting

If vomiting occurs after taking a dose, do not take a replacement dose, and take the next dose at the scheduled time on the following day.

2.4 Dosage Modifications, Management and Monitoring for Adverse Reactions

The recommended VORANIGO dosage reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended VORANIGO Dosage Reductions for Adverse Reactions

Dosage Reduction	**Recommended Dose and Schedule**
Adult patients and Pediatric patients 12 years and older weighing at least 40 kg	
First	20 mg once daily
Second	10 mg once daily
Pediatric patients 12 years and older weighing less than 40 kg	
First	10 mg once daily
Permanently discontinue VORANIGO in patients unable to tolerate 10 mg once daily.	

The recommended management for adverse reactions and VORANIGO dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended VORANIGO Dosage Modifications and Management for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity[a]**	**Management and Dosage Modifications**
Hepatotoxicity (Elevation of ALT or AST) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 1 ALT or AST increase >ULN to 3 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	Continue VORANIGO at current dose. Monitor liver laboratory tests weekly until recovery to <Grade 1.
	Grade 2 ALT or AST >3 to 5 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	First Occurrence: Withhold VORANIGO until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Recovery in ≤28 days, resume VORANIGO at the same dose. • Recovery in >28 days, resume VORANIGO at reduced dose *[see Table 1]*. Recurrence: Withhold VORANIGO until recovery to ≤Grade 1 or baseline, and resume VORANIGO at reduced dose *[see Table 1]*.
	Grade 3 ALT or AST >5 to 20 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	First Occurrence: Withhold VORANIGO until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Recovery in ≤28 days, resume VORANIGO at reduced dose *[see Table 1]*. • If not recovered in ≤28 days, permanently discontinue VORANIGO. Recurrence: Permanently discontinue VORANIGO.
	Grade 2 or 3	First Occurrence: Withhold VORANIGO until recovery to ≤Grade 1 or baseline.

	Any ALT or AST >3 to 20 x ULN *with* concurrent total bilirubin >2 x ULN	• Resume VORANIGO at reduced dose *[see Table 1]*. Recurrence: Permanently discontinue VORANIGO.
	Grade 4 Any ALT or AST >20 x ULN	Permanently discontinue VORANIGO.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	First Occurrence: Withhold VORANIGO until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Resume VORANIGO at reduced dose *[see Table 1]*. Recurrence: Permanently discontinue VORANIGO.
	Grade 4	Permanently discontinue VORANIGO.

Abbreviations: ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; ULN = Upper limit of normal
[a] Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 10 mg: White to off-white, round film-coated tablet imprinted with “10” in black ink on one side and plain on the other side. Each tablet contains 10 mg of vorasidenib.
- 40 mg: White to off-white, oblong film-coated tablet imprinted with “40” in black ink on one side and plain on the other side. Each tablet contains 40 mg of vorasidenib.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

VORANIGO can cause hepatic transaminase elevations, which can lead to hepatic failure, hepatic necrosis, and autoimmune hepatitis.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, 58% of patients treated with VORANIGO experienced increased ALT and 44% of patients experienced increased AST. Grade 3 or 4 increased ALT or AST occurred in 9% and 4.8% of patients respectively. Among these patients, 4.1% (10/244) had concurrent Grade 3 to 4 ALT or AST elevations. A total of 34% of patients treated with VORANIGO had increased gamma-glutamyl transferase (GGT), of these 2.2% were Grade 3 or 4. Bilirubin increases occurred in 4.8% of patients treated with VORANIGO, with 0.4% Grade 3 or 4. Nine percent of patients treated with VORANIGO had increased alkaline phosphatase, with 0.9% Grade 3 or 4.

Two patients met the laboratory criteria for Hy’s Law and had concurrent elevations in ALT or AST >3 times the upper limit of normal and total bilirubin >2 times the upper limit of normal; these events were associated with cases of autoimmune hepatitis and hepatic failure. The median time to first onset of increased ALT or AST was 57 days (range: 1 to 1049).

Permanent discontinuation of VORANIGO was required for 2.9% of patients with ALT elevations, 1.6% of AST elevations, and 0.4% of GGT elevations. Dosage reductions of VORANIGO were required for 7% of patients with ALT elevations, 1.2% of AST elevations, and 0.4% of GGT elevations. Dosage interruptions were required in 14% of patients with ALT elevations, 6% of AST elevations, and 1.6% of GGT elevations.

Monitor liver laboratory tests (AST, ALT, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase) prior to the start of VORANIGO, every 2 weeks during the first 2 months of treatment, then monthly for the first 2 years of treatment, and as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations.

Reduce the dose, withhold, or permanently discontinue VORANIGO based on severity *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

5.2 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies, VORANIGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal embryo-fetal development studies, oral administration of vorasidenib to pregnant rats during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicities at doses ≥45 times the human exposure based on the area under the concentration-time curve (AUC) at the highest recommended dose. Oral administration of vorasidenib to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity at doses ≥8 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective nonhormonal contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose, since VORANIGO can render some hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse reactions described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to VORANIGO 40 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity in the 244 patients with astrocytoma or oligodendroglioma with susceptible IDH1 or IDH2 mutation in trials AG881-C-002 (NCT02481154, n=11), AG120-881-001 (NCT03343197, n=14) and INDIGO (NCT04164901, n=167 randomized patients and n=52 crossover patients). Among the 244 patients who received VORANIGO, 78% were exposed for 6 months or longer and 44% were exposed for greater than one year. In this pooled safety population, the most common (≥15%) adverse reactions were fatigue (33%), headache (28%), COVID-19 (28%), musculoskeletal pain (24%), diarrhea (21%), nausea (20%), and seizure (16%). In this pooled safety population, the most common (≥2%) Grade 3 or 4 laboratory abnormalities were increased ALT (9%), increased AST (4.8%), increased GGT (2.2%), and decreased neutrophils (2.2%).

INDIGO

The safety of VORANIGO was evaluated in 330 patients with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with an IDH1 or IDH2 mutation who received at least one dose of either VORANIGO 40 mg daily (N=167) or placebo (N=163) in the INDIGO trial *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received VORANIGO 40 mg orally once daily or placebo orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Among the 167 patients who were randomized and received VORANIGO, the median duration of exposure to VORANIGO was 12.7 months (range: 1 to 30 months) with 153 patients (92%) exposed to VORANIGO for at least 6 months and 89 (53%) exposed for at least 1 year.

The demographics of patients randomized to VORANIGO were: median age 41 years (range: 21 to 71 years); 60% male, 74% White, 20% race not reported, 3% Asian, and 1.2% Black or African American; and 5% were Hispanic or Latino.

Serious adverse reactions occurred in 7% of patients who received VORANIGO. The most common serious adverse reactions occurring in ≥2% of patients who received VORANIGO includes seizure (3%).

Permanent discontinuation of VORANIGO due to an adverse reaction occurred in 3.6% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of VORANIGO in ≥2% of patients included ALT increased (3%).

Dosage interruptions of VORANIGO due to an adverse reaction occurred in 30% of patients. Adverse reactions which required dose interruption in ≥5% of patients included ALT increased (14%), COVID-19 (9%), and AST increased (6%).

Dose reductions of VORANIGO due to an adverse reaction occurred in 11% of patients. Adverse reactions which required dose reduction in ≥5% of patients included ALT increased (8%).

The most common (≥15%) adverse reactions were fatigue (37%), COVID-19 (33%), musculoskeletal pain (26%), diarrhea (25%), and seizure (16%).

Grade 3 or 4 (≥2%) laboratory abnormalities were ALT increased (10%), AST increased (4.8%), GGT increased (3%) and neutrophil decreased (2.4%).

Adverse reactions and select laboratory abnormalities reported in the INDIGO trial are shown in Tables 3 and 4.

Table 3: Adverse Reactions (≥5%) in Patients with Grade 2 IDH1/2 Mutant Glioma Who Received VORANIGO Compared with Placebo in the INDIGO Trial

	VORANIGO 40 mg daily (n=167)		**Placebo (n=163)**	
Adverse Reaction[a]	**All Grades (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
General Disorders				
Fatigue[b]	37	0.6	36	1.2
Infections and Infestations				
COVID-19	33	0	29	0
Nervous System Disorders				
Seizure[c]	16	4.2	15	3.7

	VORANIGO 40 mg daily (n=167)		Placebo (n=163)	
Adverse Reaction[a]	**All Grades (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3 or 4 (%)**
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[d]	26	0	25	1.8
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea[e]	25	0.6	17	0.6
Constipation	13	0	12	0
Abdominal pain[f]	13	0	12	0
Decreased appetite	9	0	3.7	0

[a] Adverse reactions are based on NCI CTCAE v5.0.
[b] Grouped term includes asthenia.
[c] Grouped term includes partial seizures, generalized tonic-clonic seizure, epilepsy, clonic convulsion, and simple partial seizures.
[d] Grouped term includes arthralgia, back pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, musculoskeletal chest pain, arthritis, and musculoskeletal stiffness.
[e] Grouped term includes feces soft and frequent bowel movements.
[f] Grouped term includes abdominal pain upper, abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal tenderness, and epigastric discomfort.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥5%) That Worsened from Baseline in Patients with Grade 2 IDH1/2 Mutant Glioma Who Received VORANIGO in the INDIGO Trial

	VORANIGO 40 mg daily N=167		Placebo N=163	
Parameter	**All Grades[a] (%[b])**	**Grades[a] 3 or 4 (%[b])**	**All Grades[a] (%[b])**	**Grades[a] 3 or 4 (%[b])**
Chemistry				
Increased ALT	59	10	25	0
Increased AST	46	4.8	20	0
Increased Creatinine	11	0.6	7	0
Decreased Calcium	10	0	7	0
Increased Glucose[c]	10	0	4.3	0
Increased GGT	38	3	10	1.8
Decreased Phosphate[d]	8	0.6	4.9	0
Increased Potassium	23	0.6	20	0
Increased ALP	10	1.2	7	0.6
Hematology				
Increased Hemoglobin	13	0	3.1	0
Decreased Lymphocytes	11	1.8	8	0.6
Decreased Leukocytes	13	0.6	12	0.6
Decreased Neutrophils	14	2.4	12	1.8
Decreased Platelets	12	0	4.3	0

Abbreviations: AST = Aspartate Aminotransferase; ALT = Alanine Aminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyl Transferase; ALP = Alkaline Phosphatase

[a] Based on NCI CTCAE v5.0.

[b] The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.

[c] Includes adverse reaction term hyperglycemia.

[d] Includes adverse reaction terms hypophosphatemia and blood phosphorus decreased.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on VORANIGO

Table 5: Effect of Other Drugs on VORANIGO

Strong and Moderate CYP1A2 Inhibitors	
Clinical Impact	• Concomitant use of VORANIGO with a strong or moderate CYP1A2 inhibitor may increase vorasidenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions.
Prevention or Management	• Avoid concomitant use of VORANIGO with strong and moderate CYP1A2 inhibitors. • If concomitant use of moderate CYP1A2 inhibitors cannot be avoided, monitor for increased adverse reactions and modify the dosage for adverse reactions as recommended *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Moderate CYP1A2 Inducers	
Clinical Impact	• Concomitant use of VORANIGO with moderate CYP1A2 inducers and smoking tobacco may decrease vorasidenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the anti-tumor activity of VORANIGO.
Prevention or Management	• Avoid concomitant use of VORANIGO with moderate CYP1A2 inducers and smoking tobacco.

7.2 Effect of VORANIGO on Other Drugs

Table 6: Effect of VORANIGO on Other Drugs

Certain CYP3A Substrates	
Clinical Impact	• Concomitant use of VORANIGO with CYP3A substrates may decrease plasma concentrations of CYP3A substrates.
Prevention or Management	• Avoid concomitant use of VORANIGO with CYP3A substrates, where a minimal concentration change may lead to reduced therapeutic effect.
Hormonal Contraception	
Clinical Impact	• Concomitant use of VORANIGO may decrease the concentrations of hormonal contraceptives, which may lead to contraception failure and/or an increase in breakthrough bleeding.
Prevention or Management	• If concomitant use cannot be avoided, use with nonhormonal contraception methods.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, VORANIGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VORANIGO use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal embryo-fetal development studies, oral administration of vorasidenib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity at ≥8 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, vorasidenib was administered to pregnant rats via oral gavage at dose levels of 10, 25, and 75 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation days 6 to 17). Embryo-fetal toxicity (higher incidence of early resorptions, and visceral malformations of kidney and testes) occurred in rats at the maternally toxic dose of 75 mg/kg/day (approximately 170 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose). Malformation of heart occurred in a rat at a dose of 25 mg/kg (approximately 97 times the human exposure based on

the AUC at the highest recommended dose). Dose-related delayed ossification of bones and short ribs associated with decreased fetal body weights was observed at 10 and 25 mg/kg/day in the absence of maternal toxicity and at 75 mg/kg/day. The dose of 10 mg/kg/day is ≥45 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose.

In an embryo-fetal development study, oral administration of vorasidenib to pregnant rabbits at dose levels of 2, 6, and 18 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation days 6 to 19) resulted in maternal toxicity at all doses (≥1.5 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose) and caused higher incidence of late resorptions at 18 mg/kg/day as well as decreased fetal weights and delayed ossification at doses ≥6 mg/kg/day (≥8 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of vorasidenib or its metabolites in human milk, their effects on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed children from VORANIGO, advise women not to breastfeed during treatment with VORANIGO and for 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal embryo-fetal toxicity studies, VORANIGO can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to starting VORANIGO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective nonhormonal contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose. VORANIGO can render some hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, VORANIGO may impair fertility in females and males of reproductive potential. The effects on female and male fertility were not reversible in rats *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VORANIGO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for the treatment of Grade 2 IDH1- or IDH2-mutant astrocytoma or oligodendroglioma. Use of VORANIGO for this indication in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled study of VORANIGO in adult and pediatric patients with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of vorasidenib. In addition, the course of IDH1- or IDH2-mutant astrocytoma

or oligodendroglioma is sufficiently similar between adults and pediatric patients to allow extrapolation of pharmacokinetic data in adults to pediatric patients *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

The exposure of vorasidenib in pediatric patients 12 years and older is predicted to be within range of exposure observed in adults at the recommended dosages *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The safety and effectiveness of VORANIGO have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age for any indication.

8.5 Geriatric Use

Of the 167 patients who were randomized and received VORANIGO 40 mg once daily in the INDIGO trial, 1.2% (2 patients) were 65 years or older. Clinical studies of VORANIGO did not include sufficient numbers of patients aged ≥65 to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended for patients with creatinine clearance (CL_{cr}) >40 mL/min.

The pharmacokinetics and safety of vorasidenib in patients with CL_{cr} ≤40 mL/min or renal impairment requiring dialysis have not been studied *[see Clinical Pharmacology (12.3)]***.** For patients with CL_{cr} ≤40 mL/min or who require dialysis, monitor for increased adverse reactions and modify the dosage for adverse reactions as recommended *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

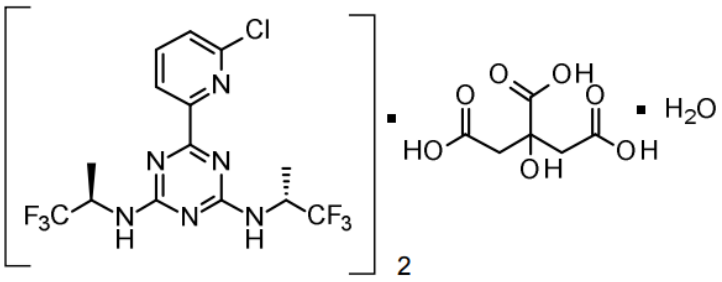
8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is recommended for patients with mild or moderate (Child-Pugh Class A or B) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]***.**

The pharmacokinetics and safety of vorasidenib in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) have not been studied. For patients with severe hepatic impairment, monitor for increased adverse reactions and modify the dosage for adverse reactions as recommended *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

VORANIGO tablets contain vorasidenib, an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) and isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) inhibitor. Vorasidenib is present as the hemicitric acid hemihydrate co-crystal. The chemical name of the co-crystal is 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, 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid, hydrate (2:1:1). It has the following chemical structure:



The molecular formula is $C_{14}H_{13}ClF_6N_6 \cdot ½\ C_6H_8O_7 \cdot ½\ H_2O$ and the molecular weight is 519.8 g/mol. Vorasidenib hemicitric acid hemihydrate is a white to off-white solid practically insoluble in aqueous solutions between pH 1.2 to 6.8.

VORANIGO is available as a 10 mg and 40 mg strength film-coated tablet for oral administration. The strengths reflect the amount of active ingredient vorasidenib in each tablet. Each tablet core contains the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose and sodium lauryl sulfate. The tablet coating includes hypromellose, lactose monohydrate, macrogol and titanium dioxide. Each tablet is printed with black ink that contains black iron oxide, hypromellose and propylene glycol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Vorasidenib is a small molecule inhibitor that targets isocitrate dehydrogenase-1 and 2 (IDH1 and IDH2) enzymes. In vitro, vorasidenib inhibited the IDH1 wild type and mutant variants, including R132H and the IDH2 wild type and mutant variants. In cell-based and in vivo tumor models expressing IDH1 or IDH2 mutated proteins, vorasidenib decreased production of 2-hydroxyglutarate (2-HG) and partially restored cellular differentiation.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationships

Vorasidenib decreases 2-HG tumor concentrations in patients with IDH1 or IDH2 mutated glioma. Relative to tumors from patients in the untreated group, the posterior median percentage reduction (95% credible interval) in tumor 2-HG was 64% (22%, 88%) to 93% (76%, 98%) in tumors from patients who received vorasidenib at exposures that were 0.3 to 0.8 times the exposure observed with the highest recommended dosage.

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of vorasidenib have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

When the recommended dose of VORANIGO is administered 1 hour prior to a meal, a mean increase in the QTc interval >20 msec is unlikely. There is insufficient information to characterize the QTc effects of VORANIGO at higher vorasidenib concentrations, e.g., when administered with a meal or when co-administered with a moderate CYP1A2 inhibitor *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Vorasidenib maximum plasma concentration (C_{max}) and AUC increased approximately proportionally over the dose range of 10 to 200 mg (0.2 to 4 times the exposure of the highest approved recommended dosage) following once daily administration of single and multiple doses. At the highest approved recommended dosage, steady state mean (CV%) C_{max} is 133 ng/mL (73%) and AUC is 1,988 h•ng/mL (95%). Steady state is achieved within 28 days of once daily dosing and the mean accumulation ratio of AUC is 4.4.

Absorption

The median (minimum, maximum) time to maximum plasma concentrations (t_{max}) at steady state is 2 hours (0.5 to 4 hours).

The mean absolute bioavailability of vorasidenib is 34%.

Food Effect

A high-fat and high-calorie (total 800-1,000 calories, of which 500-600 from fat) meal increased vorasidenib C_{max} 3.1-fold and AUC 1.4-fold, compared to the fasting conditions.

A low-fat and low-calorie (total 400-500 calories, of which 100-125 from fat) meal increased vorasidenib C_{max} 2.3-fold and AUC 1.4-fold, compared to the fasting conditions.

Distribution

The mean (CV%) volume of distribution at steady state of vorasidenib is 3,930 L (40%).

The protein binding is 97% in human plasma independent of vorasidenib concentrations in vitro.

The brain tumor-to-plasma concentration ratio is 1.6.

Elimination

The mean (CV%) steady state terminal half-life is 10 days (57%) and oral clearance is 14 L/h (56%).

Metabolism

Vorasidenib is primarily metabolized by CYP1A2 with minor contributions from CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Non-CYP pathways may contribute up to 30% of its metabolism.

Excretion

Following a single oral radiolabeled dose of vorasidenib, 85% of the dose was recovered in feces (56% unchanged) and 4.5% was recovered in urine.

Specific Populations

No clinically significant effects on the pharmacokinetics of vorasidenib were observed based on age (16 to 75 years), sex, race (White, Black or African American, Asian, American Indian/Alaskan Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander), ethnicity (Hispanic and non-Hispanic), body weight (43.5 to 168 kg), mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B) or CL_{cr} >40 mL/min (as Cockcroft-Gault). The pharmacokinetics of vorasidenib has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), in patients with CL_{cr} ≤40 mL/min or in patients with renal impairment who require dialysis.

Pediatric Patients

The exposure of vorasidenib in pediatric patients ≥12 years of age is predicted to be within range of that observed in adults at the approved recommended dosage.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Other Drugs on Vorasidenib

Strong and Moderate CYP1A2 Inhibitors: Concomitant use of ciprofloxacin (moderate CYP1A2 inhibitor) increased vorasidenib plasma C_{max} 1.3-fold and AUC 2.5-fold.

Concomitant use with fluvoxamine (strong CYP1A2 inhibitor) is predicted to increase vorasidenib C_{max} and AUC by ≥5-fold.

Moderate CYP1A2 Inducers: Concomitant use with phenytoin or rifampicin (moderate CYP1A2 inducers) is predicted to decrease vorasidenib steady-state C_{max} by 30% and AUC by 40%.

Gastric Acid Reducing Agents: No clinically significant difference in vorasidenib pharmacokinetics was observed following concomitant use with omeprazole (an acid-reducing agent).

Effect of Vorasidenib on Other Drugs

CYP3A Substrates: Concomitant use of multiple doses of vorasidenib with CYP3A substrates is predicted to decrease the concentrations of these substrates.

UGT1A4 Substrate: No clinically significant difference in lamotrigine pharmacokinetics was observed following the administration of lamotrigine with multiple doses of vorasidenib.

P-gp and BCRP Substrates: No clinically significant difference in the pharmacokinetics of digoxin (P-gp substrate) or rosuvastatin (BCRP substrate) is predicted when used concomitantly with vorasidenib.

In vitro Studies

Vorasidenib is an inducer of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A and UGT1A4.

Vorasidenib is not a substrate of P-gp, BCRP, or OATP1B1 and OATP1B3.

Vorasidenib is an inhibitor of BCRP. Vorasidenib does not inhibit P-gp and OATP1B1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with vorasidenib. Vorasidenib and its major circulating metabolite, AGI-69460, were not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay. Vorasidenib was not clastogenic in an in vitro human lymphocyte micronucleus assay, or an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

Fertility studies in animals have not been conducted with vorasidenib. In repeat-dose toxicity studies up to 13 weeks in duration with oral administration of vorasidenib in rats, adverse effects in female reproductive organs included atrophy, decreased/absent corpora lutea, increased atretic follicles, and interstitial cell vacuolation of the ovaries, atrophy, hypertrophy, and metaplasia of the uterus, hyperplasia of the cervix, atrophy, hyperplasia, and mucification of the vagina, and estrous cycle variations at doses ≥3 mg/kg/day (≥12 times the exposure based on AUC in humans at the highest recommended dose). Adverse effects in male reproductive organs in rats included tubular degeneration and atrophy of the testes, degeneration of seminiferous tubules, cellular debris in the epididymides, epithelial atrophy and inflammation in the prostate, and atrophy in the seminal vesicles at doses ≥3 mg/kg/day (≥12 times the exposure based on AUC in humans at the highest recommended dose). Findings in the male rats were not reversible. In the 4-week repeat-dose toxicity studies in monkeys, oral administration of vorasidenib led to adverse effects in male and female reproductive organs including fibrotic hypoplasia of the testes in males at doses ≥10 mg/kg/day (approximately 17 times the exposure based on AUC in humans at the highest recommended dose) and decreased uterine weights in females at doses ≥10 mg/kg/day (approximately 22 times the exposure based on AUC in humans at the highest recommended dose). Findings in male and female monkeys were reversible.

13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

In repeat-dose toxicity studies, oral administration of vorasidenib to rats for 28 days led to ototoxicity findings of reversible neutrophil infiltration of the epithelial lining of the middle ear and Eustachian tube at doses >3 mg/kg/day (>12-times the human exposure based on the AUC at the highest

recommended dose). Additional findings in a 28-day ototoxicity study included edema in the tympanic cavity at doses >30 mg/kg/day. In addition, oral administration of vorasidenib to monkeys for 13 weeks resulted in dilated cardiomyopathy and secondary congestive heart failure at a dose of 20 mg/kg/day (105 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose). Skeletal muscle was a target organ in the repeat dose toxicology studies in rats and monkeys at doses ≥13 times the AUC in patients at the highest recommended dose. Findings included decreased hind limb muscle tone, abnormal gait with limited hind limb usage, and low carriage, associated with small size and atrophy of the muscle in rats and necrosis and mononuclear/mixed cell infiltrates in the muscle in monkeys.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VORANIGO was evaluated in the INDIGO trial (Study AG881-C-004), a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of 331 patients (NCT04164901). Eligible patients were required to have IDH1- or IDH2-mutant Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with prior surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection. Patients were required to have measurable, non-enhancing disease; patients with centrally confirmed minimal, non-nodular, non-measurable enhancement were eligible. Patients who received prior anti-cancer treatment, including chemotherapy or radiation therapy were excluded. Patients were randomized to receive either VORANIGO 40 mg orally once daily or placebo orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. IDH1 or IDH2 mutation status was prospectively determined by the Life Technologies Corporation Oncomine Dx Target Test.

Randomization was stratified by local 1p19q status (co-deleted or not co-deleted) and baseline tumor size (diameter ≥2 cm or <2 cm). Patients who were randomized to placebo were allowed to cross over to receive VORANIGO after documented radiographic disease progression. Tumor assessments were performed every 12 weeks.

A total of 331 patients were randomized, 168 to the VORANIGO arm and 163 to the placebo arm. The median age was 40 years (range: 16 to 71); 57% were male; 78% were White, 4% were Asian, 1% were Black or African American and 16% had race not reported; 78% were not Hispanic or Latino; 52% oligodendroglioma and 48% astrocytoma; 79% had one prior surgery and 21% had ≥2 prior surgeries. In the VORANIGO arm, 14% of patients had biopsy, 48% had sub-total resection and 51% had gross-total resection. The majority of IDH1 mutations consisted of R132H (87%). The other alleles were reported as follows: R132C (5%), R132G (3%), R132L (1%), and R132S (1%). IDH2 mutations consisted of R172K (2%) and R172G (1%).

The major efficacy outcome was progression-free survival (PFS) as evaluated by a blinded independent review committee (BIRC) per modified Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma (RANO-LGG) criteria.

Efficacy results are summarized in Table 7 and Figure 1.

Table 7: Efficacy Results for the INDIGO Trial (Study AG881-C-004)

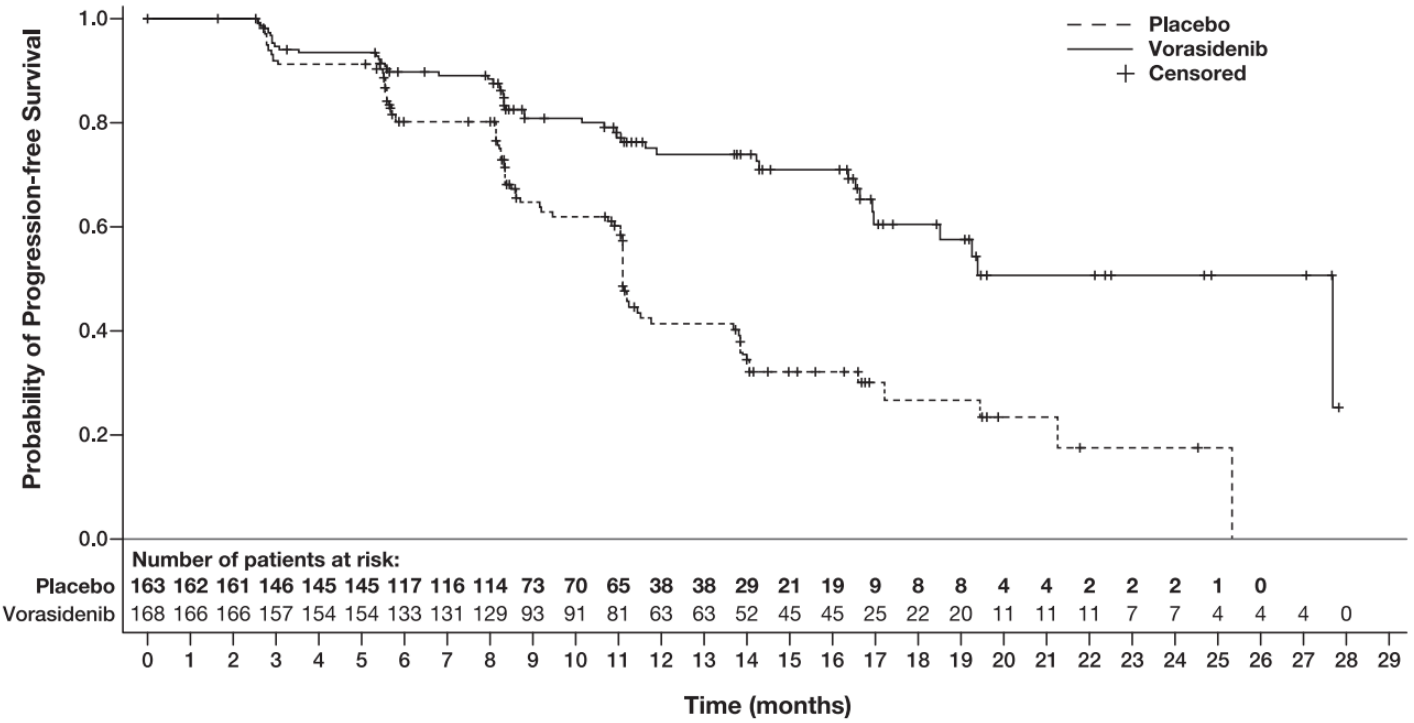
Efficacy Parameter	VORANIGO 40 mg daily (n=168)	Placebo (n=163)
Progression-Free Survival (PFS)		
Number of Events, n (%)		
Progressive disease	47 (28)	88 (54)
Death	0	0
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.39 (0.27, 0.56)	
p-value[b]	<0.0001	

CI = Confidence Interval

[a] Stratified Cox proportional hazard model, stratified by 1p19q status and baseline tumor size.

[b] Based on one-sided stratified log-rank test compared to the pre-specified α of 0.000359 (one-sided).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival per BIRC for the INDIGO Trial



The major efficacy analyses are supported by a prospectively defined key secondary outcome measure time to next intervention (defined as the time from randomization to the initiation of first subsequent anticancer therapy or death due to any cause). The median time to next intervention was not reached for patients in the VORANIGO arm and 17.8 months for patients in the placebo arm (HR=0.26; 95% CI: [0.15, 0.43], p <0.0001).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VORANIGO® (vorasidenib) tablets are supplied in two strengths:

10 mg tablets: White to off-white, round film-coated tablet imprinted with “10” in black ink on one side and plain on the other side.

- Each carton contains one 30-count bottle of 10 mg tablets with desiccant canister(s) and child-resistant cap (NDC 72694-879-10)

40 mg tablets: White to off-white, oblong film-coated tablet imprinted with “40” in black ink on one side and plain on the other side.

- Each carton contains one 30-count bottle of 40 mg tablets with desiccant canister(s) and child-resistant cap (NDC 72694-728-40)

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hepatotoxicity

Inform patients of the risk of hepatotoxicity and to promptly report any signs or symptoms of hepatotoxicity to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective nonhormonal contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]* since VORANIGO can render some hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)].*

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with VORANIGO and for 2 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise females and males of reproductive potential that VORANIGO may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the counter drugs, vitamins and herbal products *[see Drug Interactions (7)].*

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider if they currently smoke tobacco as it may affect how well VORANIGO works *[see Drug Interactions (7)].*

Instructions for Taking VORANIGO

Advise patients to swallow tablets whole with a glass of water, with or without food, and to not split, crush or chew VORANIGO tablets *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

If a patient misses a dose by less than 6 hours, instruct patients to take the missed dose right away. If a patient misses a dose by 6 or more hours, instruct patients to skip the dose for that day. Advise patients to take the next dose at the usual time *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

If a patient vomits a dose, instruct patients not to take another dose. Advise patients to take the next dose at the usual time *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Manufactured for Servier Pharmaceuticals LLC, Boston, MA 02210

Servier and the Servier logo are trademarks of Les Laboratoires Servier.

VORANIGO® is a registered trademark of Servier Pharmaceuticals LLC, a wholly owned, indirect subsidiary of Les Laboratoires Servier.

Oncomine™ Dx Target Test is a trademark of Life Sciences Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific Inc.

© 2024 Servier Pharmaceuticals LLC

PATIENT INFORMATION
VORANIGO® (vo-rah-NEE-goh)
(vorasidenib)
tablets, for oral use

What is VORANIGO?

VORANIGO is a prescription medicine used to treat adults and children 12 years of age and older with certain types of brain tumors called astrocytoma or oligodendroglioma with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) or isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutation, following surgery.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that VORANIGO is right for you.

It is not known if VORANIGO is safe and effective in children under 12 years of age.

Before taking VORANIGO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have kidney problems or are on dialysis
- smoke tobacco
- are pregnant or plan to become pregnant. VORANIGO can harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start treatment with VORANIGO.
  - You should use effective nonhormonal birth control during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose. VORANIGO may affect how hormonal contraceptives (birth control) work and cause them to not work well. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during treatment with VORANIGO.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with VORANIGO.

  Males with female partners who are able to become pregnant:
  - You should use effective birth control during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose.
  - Tell your healthcare provider right away if your partner becomes pregnant or thinks she may be pregnant during your treatment with VORANIGO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VORANIGO passes into breast milk. **Do not** breastfeed during treatment with VORANIGO and for 2 months after the last dose.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. VORANIGO may affect the way other medicines work and other medicines may affect how VORANIGO works.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take VORANIGO?

- Take VORANIGO exactly as your healthcare provider tells you.
- **Do not** change your dose or stop taking VORANIGO without talking to your healthcare provider.
- Take VORANIGO 1 time a day about the same time each day.
- Swallow VORANIGO tablets whole with water. **Do not** split, crush or chew the tablets.
- VORANIGO can be taken with or without food.
- If you miss a dose of VORANIGO by **less than 6 hours**, take the missed dose right away. If you miss a dose by **more than 6 hours**, skip the dose for that day. Take your next dose at your usual time.
- If you vomit after taking VORANIGO, **do not** take an extra dose. Take your next dose at your usual time.

What are the possible side effects of VORANIGO?

VORANIGO may cause serious side effects, including:

- **Liver problems**. Changes in liver function blood tests may happen during treatment with VORANIGO and can be serious. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before and during treatment with VORANIGO. Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following signs and symptoms of liver problems:
  - yellowing of your skin or the white part of your eyes (jaundice)
  - dark tea-colored urine
  - loss of appetite
  - pain on the upper right side of your stomach area
  - feeling very tired or weak

The most common side effects of VORANIGO include:

- increased liver enzyme levels in the blood
- lack of energy, tiredness
- headache
- COVID-19
- muscle aches or stiffness
- diarrhea
- nausea
- seizure

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop or permanently stop treatment with VORANIGO if you have certain side effects.

VORANIGO may affect fertility in females and males, which may affect the ability to have children. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of VORANIGO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VORANIGO?

- Store VORANIGO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- VORANIGO comes with desiccant canisters (drying agent) in the bottle to help keep the medicine dry (protect from moisture). **Do not** remove the desiccant canisters from the bottle. **Do not** swallow the desiccant canisters.
- The VORANIGO bottle has a child resistant cap.

Keep VORANIGO and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of VORANIGO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VORANIGO for a condition for which it was not prescribed. Do not give VORANIGO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VORANIGO that is written for health professionals.

What are the ingredients in VORANIGO?

Active ingredient: vorasidenib
Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose and sodium lauryl sulfate
Tablet coating: hypromellose, lactose monohydrate, macrogol and titanium dioxide
Black printing ink: black iron oxide, hypromellose and propylene glycol

Manufactured for Servier Pharmaceuticals LLC, Boston, MA 02210
Servier and the Servier logo are trademarks of Les Laboratoires Servier.
VORANIGO® is a registered trademark of Servier Pharmaceuticals LLC, a wholly owned, indirect subsidiary of Les Laboratoires Servier.
© 2024 Servier Pharmaceuticals LLC
For more information, go to www.VORANIGO.com or call 1-800-807-6124.

2.1.2　米国添付文書日本語訳

米国添付文書の和訳を以下に示す。

1.　効能又は効果

本剤は、生検、亜全摘又は全摘等の外科的介入後の成人及び 12 歳以上の小児患者における、FDA 承認の検査によって検出された感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異陽性の Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理（12.1）及び臨床試験（14）を参照］*

2.　用法及び用量

2.1　本剤投与開始前に推奨される評価

本剤投与前に、血液化学検査及び肝臓の臨床検査を評価する。*［警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）を参照］*

2.2　患者選択

腫瘍標本における IDH1 又は IDH2 の変異の有無に基づき、本剤で治療可能な Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫を有する患者を選択する。*［臨床試験（14）を参照］*

本剤で治療可能な患者を選択するための、Grade 2 の星細胞腫又は乏突起神経膠腫を有する患者における FDA 承認の IDH1 又は IDH2 変異検出検査に関する情報は、以下の URL から入手可能である：https://www.fda.gov/CompanionDiagnostics。

2.3　推奨される用法及び用量

推奨される用法及び用量

<u>成人患者</u>

成人患者における本剤の推奨される用法及び用量は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで 1 日 1 回 40 mg を経口投与である。

<u>12 歳以上の小児患者</u>

12 歳以上の小児患者における本剤の推奨される用法及び用量は体重に基づく。

- 体重 40 kg 以上の患者：1 日 1 回 40 mg を経口投与
- 体重 40 kg 未満の患者：1 日 1 回 20 mg を経口投与

本剤は疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。

投与管理

食事摂取の有無にかかわらず錠剤は水で全量を飲み下すこと。*［臨床薬理（12.3）を参照］*錠剤は分割、粉砕又は噛み砕いて服用しない。

飲み忘れ

毎日所定の時刻に本剤を経口投与する。本剤を飲み忘れてから 6 時間未満の場合、気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を投与する。飲み忘れてから 6 時間以上の場合、服用し忘れた分は投与せず、翌日から所定の時刻に投与する。

嘔吐

本剤服用後に嘔吐した場合、再投与せず翌日から所定の時刻に投与する。

2.4　副作用に対する用量調節、管理及びモニタリング

副作用に対して推奨される本剤の減量を表 1 に示す。

表 1：副作用に対して推奨される本剤の減量

減量	**推奨される用量及びスケジュール**
成人患者及び体重が40 kg以上で12歳以上の小児患者	
初回	1日1回20 mg
2回目	1日1回10 mg
体重が40 kg未満で12歳以上の小児患者	
初回	1日1回10 mg
1日1回10 mgが許容できない患者は本剤の投与を中止する。	

副作用に対して推奨される管理及び本剤の用量調節を表 2 に示す。

表 2：副作用に対して推奨される本剤の用量調節及び管理

副作用	**重症度[a]**	**管理及び用量調節**
肝毒性（ALT又はASTの上昇）*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*	Grade 1 ALT又はASTの増加がULN超～ULNの3倍であるが、総ビリルビン値がULNの2倍以下	現用量で本剤の投与を継続する。 Grade 1未満に回復するまで肝臓の臨床検査値を週1回モニタリングする。
	Grade 2 ALT又はASTがULNの3～5倍超であるが、総ビリルビン値がULNの2倍以下	初発：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 28日以内に回復した場合、本剤を同用量で再開する。

副作用	重症度[a]	管理及び用量調節
		• 回復まで28日超かかった場合、本剤を減量して再開する。*［表1を参照］* 再発：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬し、減量して再開する。*［表1を参照］*
	Grade 3 ALT又はASTがULNの5～20倍超であるが、総ビリルビン値がULNの2倍以下	初発：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 28日以内に回復した場合、本剤を減量して再開する。*［表1を参照］* • 28日以内に回復しなかった場合、本剤の投与を中止する。 再発：本剤の投与を中止する。
	Grade 2又は3 ALT又はASTがULNの3～20倍超で、総ビリルビン値がULNの2倍超	初発：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 本剤を減量して再開する。*［表1を参照］* 再発：本剤の投与を中止する。
	Grade 4 ALT又はASTがULNの20倍超	本剤の投与を中止する。
その他の副作用［副作用（6.1）を参照］	Grade 3	初発：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 本剤を減量して再開する。*［表1を参照］* 再発：本剤の投与を中止する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。

略語：ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN＝ 基準値上限
a 副作用の Grade は米国国立がん研究所による有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 5.0 に基づく。

3.　剤形及び含量

錠剤：

- 10 mg: 白色～オフホワイトの円形のフィルムコーティング錠で、片面に黒色インクで「10」と刻印され、反対側には刻印がない。1 錠あたりボラシデニブ 10 mg を含有する。
- 40 mg：白色～オフホワイトの長円形のフィルムコーティング錠で、片面に黒色インクで

「40」と刻印され、反対側には刻印がない。1 錠あたりボラシデニブ 40 mg を含有する。

4.　禁忌

なし。

5.　警告及び使用上の注意

5.1　肝毒性

本剤は肝トランスアミナーゼ上昇を引き起こしたのち、肝不全、肝壊死及び自己免疫性肝炎をもたらす可能性がある。

統合された安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、本剤を投与した患者の 58%に ALT 増加、44%に AST 増加が認められた。患者の 9%に Grade 3 又は 4 の ALT 増加、4.8%に Grade 3 又は 4 の AST 増加が認められた。このうち 4.1%（10/244）に Grade 3～4 の ALT 増加又は AST 増加が同時に認められた。本剤を投与した患者の 34%にγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加が認められ、このうち 2.2%が Grade 3 又は 4 であった。本剤を投与した患者の 4.8%にビリルビン増加が認められ、このうち 0.4%が Grade 3 又は 4 であった。本剤を投与した患者の 9%にアルカリホスファターゼ増加が認められ、このうち 0.9%が Grade 3 又は 4 であった。

Hy's Law の臨床検査値基準に該当した患者は 2 例で、基準値上限の 3 倍超の ALT 又は AST の増加並びに基準値上限の 2 倍超の総ビリルビン増加が同時に認められた。これらの事象は自己免疫性肝炎及び肝不全に関連するものであった。ALT 又は AST の増加の初発までの中央値は 57 日（範囲：1～1049）であった。

ALT 増加患者の 2.9%、AST 増加患者の 1.6%及び GGT 増加患者の 0.4%が本剤の投与中止を要した。ALT 増加患者の 7%、AST 増加患者の 1.2%及び GGT 増加患者の 0.4%が本剤の減量を要した。ALT 増加患者の 14%、AST 増加患者の 6%及び GGT 増加患者の 1.6%が休薬を要した。

肝臓の臨床検査値（AST、ALT、GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ）のモニタリングは、本剤投与開始前、本剤投与から最初の 2 カ月間は 2 週間ごと、本剤投与から最初の 2 年間は臨床上必要に応じて実施し、トランスアミナーゼが増加した患者にはさらに検査を実施する。

重症度に応じて、本剤を減量、休薬又は中止する。*［用法及び用量（2.3）及び副作用（6.1）を参照］*

5.2　胚・胎児毒性

非臨床試験で得られた所見に基づくと、妊婦に本剤を投与したとき、胎児に害を及ぼす可能性がある。動物の胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラットにボラシデニブを経口投与したとき、ヒトの最大推奨用量投与時の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づく定常

状態の臨床曝露量の 45 倍以上で胚・胎児毒性が認められた。器官形成期の妊娠ウサギにボラシデニブを経口投与したとき、ヒトの最大推奨用量投与時の AUC に基づく定常状態の臨床曝露量の 8 倍以上で胚・胎児毒性が認められた。

妊婦及び妊娠する可能性のある女性に胎児への潜在的リスクを説明する。本剤によって一部のホルモン避妊薬の効力が失われる可能性があるため、本剤による治療中及び最終投与後 3 カ月間はホルモン避妊薬以外の効果的な避妊法を用いるよう、妊娠する可能性のある女性に指導する。*［薬物相互作用（7.2）を参照］*女性パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 3 カ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導する。*［特定集団への投与（8.1、8.3）を参照］*

6.　副作用

以下の臨床的に重要な副作用は添付文書の他の項に記載する。

- 肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある被験薬の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の被験薬による臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできない。また、実臨床での発現率が反映されない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」の項に記載の副作用は、IDH1又はIDH2変異陽性の星細胞腫又は乏突起神経膠腫患者244例［AG881-C-002試験（NCT02481154、n=11）、AG120-881-001試験（NCT03343197、n=14）及びINDIGO試験（NCT04164901、無作為化された患者n=167及びクロスオーバーした患者n=52）］を対象に疾患進行又は許容できない毒性の発現まで本剤40 mgを1日1回経口投与したときのものである。本剤を投与した244例において、曝露期間は78%が6カ月以上、44%が1年超であった。この統合された安全性解析対象集団で最もよくみられた（15%以上）副作用は、疲労（33%）、頭痛（28%）、COVID-19（28%）、筋骨格痛（24%）、下痢（21%）、悪心（20%）及び痙攣発作（16%）であった。また、最もよくみられた（2%以上）Grade 3又は4の臨床検査値異常は、ALT増加（9%）、AST増加（4.8%）、GGT増加（2.2%）及び好中球減少（2.2%）であった。

INDIGO試験

INDIGO試験では、Grade 2のIDH1又はIDH2変異陽性の星細胞腫又は乏突起神経膠腫患者330例を対象に、本剤40 mg（N=167）又はプラセボ（N=163）1日1回を1回以上投与したときの本剤の安全性が評価された。*［臨床試験（14）を参照］*患者には疾病進行又は許容できない毒性の発現まで本剤40 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。無作為化後に本剤を投与した患者167例において、本剤の曝露期間の中央値は12.7カ月（範囲：1～30カ月）であり、6カ月以上の曝露期間が153例（92%）、1年以上の曝露期間が89例（53%）であった。

本剤群に無作為割り付けされた患者の患者背景は、年齢の中央値が41歳（範囲：21～71歳）で、男性が60%、白人が74%、人種の未報告が20%、アジア人が3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が1.2%、ヒスパニック系又はラテン系が5%であった。

本剤を投与した患者の7%に重篤な副作用が発現した。最もよくみられた（本剤を投与した患者の2%以上）重篤な副作用は、痙攣発作（3%）であった。

本剤の投与中止に至った副作用は患者の3.6%に認められた。本剤の投与中止に至った最もよくみられた（2%以上）副作用は、ALT増加（3%）であった。

本剤の休薬に至った副作用は患者の30%に認められた。5%以上の患者にみられた休薬を要した副作用は、ALT増加（14%）、COVID-19（9%）及びAST増加（6%）であった。

本剤の減量に至った副作用は患者の11%に認められた。5%以上の患者にみられた減量を要した副作用は、ALT増加（8%）であった。

最もよくみられた（15%以上）副作用は、疲労（37%）、COVID-19（33%）、筋骨格痛（26%）、下痢（25%）及び痙攣発作（16%）であった。

Grade 3又は4（2%以上）の臨床検査値異常は、ALT増加（10%）、AST増加（4.8%）、GGT増加（3%）及び好中球減少（2.4%）であった。

INDIGO試験で報告された副作用及び臨床検査値異常（一部）を表3及び表4に示す。

表3：INDIGO試験においてGrade 2のIDH1/2変異陽性の神経膠腫患者に認められた副作用（5%以上）の本剤群とプラセボ群との比較

	本剤群 1日1回40 mg （n=167）		プラセボ群 （n=163）	
副作用[a]	全Grade（%）	Grade 3又は4（%）	全Grade（%）	Grade 3又は4（%）
一般・全身障害				
疲労[b]	37	0.6	36	1.2
感染症および寄生虫症				
COVID-19	33	0	29	0
神経系障害				
痙攣発作[c]	16	4.2	15	3.7
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛[d]	26	0	25	1.8
胃腸障害				
下痢[e]	25	0.6	17	0.6
便秘	13	0	12	0
腹痛[f]	13	0	12	0
食欲減退	9	0	3.7	0

a 副作用はNCI-CTCAE version 5.0に基づく。
b グループ化した用語：無力症
c グループ化した用語：部分発作、全身性強直性間代性発作、てんかん、間代性痙攣、単純部分発作
d グループ化した用語：関節痛、背部痛、非心臓性胸痛、四肢痛、筋肉痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、関節炎、筋骨格硬直
e グループ化した用語：軟便、排便回数増加
f グループ化した用語：上腹部痛、腹部不快感、下腹部痛、腹部圧痛、心窩部不快感

表4：INDIGO試験において本剤を投与したGrade 2のIDH1/2変異陽性の神経膠腫患者から報告されたベースラインから悪化した臨床検査値異常の一部（5%以上）

	本剤群 1日1回40 mg N=167		プラセボ群 N=163	
検査値	全Grade[a] (%[b])	Grade 3又は4[a] (%[b])	全Grade[a] (%[b])	Grade 3又は4[a] (%[b])
生化学検査値				
ALT増加	59	10	25	0
AST増加	46	4.8	20	0
クレアチニン増加	11	0.6	7	0
カルシウム減少	10	0	7	0
ブドウ糖増加[c]	10	0	4.3	0
GGT増加	38	3	10	1.8
リン酸塩減少[d]	8	0.6	4.9	0
カリウム増加	23	0.6	20	0
ALP増加	10	1.2	7	0.6
血液学的検査値				
ヘモグロビン増加	13	0	3.1	0
リンパ球減少	11	1.8	8	0.6
白血球減少	13	0.6	12	0.6
好中球減少	14	2.4	12	1.8
血小板数減少	12	0	4.3	0

略語：AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP＝アルカリホスファターゼ
a NCI-CTCAE version 5.0に基づく。
b パーセンテージの計算に用いた分母はN（各投与群内の安全性解析対象集団の症例数）。
c 有害事象用語の高血糖を含む。
d 有害事象用語の低リン血症、血中リン減少を含む。

7. 薬物相互作用

7.1 本剤に対する他剤の影響

表5：本剤に対する他剤の影響

強い及び中程度のCYP1A2阻害剤	
臨床的影響	● 本剤と強い又は中程度のCYP1A2阻害剤を併用投与すると、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり*［臨床薬理（12.3）を参照］*、副作用のリスクを増加させる可能性がある。
予防及び管理	● 本剤と強い及び中程度のCYP1A2阻害剤の併用投与は避ける。 ● 中程度のCYP1A2阻害剤の併用投与が避けられない場合、副作用の増加につ

	いてモニタリングし、推奨されるとおりに副作用に対して用量を調節する。*［用法及び用量（2.4）を参照］*
中程度のCYP1A2誘導剤	
臨床的影響	● 本剤と中程度のCYP1A2誘導剤及びタバコの併用投与により、本剤の血漿中濃度が低下し*［臨床薬理（12.3）を参照］*、本剤の抗腫瘍活性が低下する可能性がある。
予防及び管理	● 本剤と中程度のCYP1A2誘導剤及びタバコとの併用投与は避ける。

7.2　他剤に対する本剤の影響

表6：他剤に対する本剤の影響

CYP3A基質の一部	
臨床的影響	● 本剤とCYP3A基質を併用投与すると、CYP3A基質の血漿中濃度を低下させる可能性がある。
予防及び管理	● CYP3A基質のわずかな濃度変化が治療効果を低下させる可能性があるため、本剤とCYP3A基質の併用投与は避ける。
ホルモン避妊薬	
臨床的影響	● 本剤を併用投与すると、ホルモン避妊薬の濃度が低下し、避妊の失敗及び／又は破綻出血の増加につながる可能性がある。
予防及び管理	● 併用投与が避けられない場合、ホルモン避妊薬以外の避妊法を用いる。

8.　特定の集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

非臨床試験成績及び本剤の作用機序に基づくと*［臨床薬理（12.1）を参照］*、妊婦に本剤を投与したとき、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦を対象とした薬剤関連リスクを示すような本剤投与に関するデータはない。動物の胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに本剤を経口投与したとき、ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の8倍以上で胚・胎児毒性が認められた。*（データを参照）*妊婦には胎児への潜在的リスクを説明する。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠のうち重大な先天性欠損のリスクが2%～4%、及び流産のリスクが15%～20%と推定されている。

データ

非臨床データ

胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期（妊娠6～17日）の妊娠ラットにボラシデニブ10、25及び75 mg/kg/dayを強制経口投与した。ラットが母体毒性を示した75 mg/kg/day（ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の約170倍に相当する用量）では、胚・胎児毒性（早期吸収胚並びに腎臓及び精巣の内臓奇形の高い発現率）が観察された。25 mg/kg（ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の約97倍に相当する用量）では、ラットの心臓形成異常が観察された。75 mg/kg/day並びにラットが母体毒性を示さなかった10及び25 mg/kg/dayでは、用量依存性の骨と短肋骨の骨化遅延が観察され、胎児重量の減少に関連していた。10 mg/kg/dayという用量は、ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の45倍以上に相当する。

胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期（妊娠6～19日）に本剤2、6及び18 mg/kg/dayを経口投与した妊娠ウサギでは、いずれの用量（ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の1.5倍以上に相当する用量）でも母体毒性を示し、18 mg/kg/dayでは後期吸収胚の発現率が高く、6 mg/kg/day以上（ヒトの最大推奨用量のAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の8倍以上に相当する量）では胎児重量の減少及び骨化遅延を引き起こした。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ボラシデニブ又はその代謝物のヒト乳汁中の移行、母乳哺育児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータはない。本剤によって母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、本剤の治療期間中及び最終投与後2カ月間は授乳を避けるよう授乳中の女性に指導する。

8.3　生殖能を有する女性及び男性

動物の胚・胎児発生に関する試験に基づくと、妊婦に本剤を投与したとき、胎児に害を及ぼす可能性がある。*［特定集団への投与（8.1）を参照］*

妊娠検査

本剤を開始する前に、妊娠する可能性がある女性の妊娠の有無を確認する。*［特定集団への投与（8.1）を参照］*

避妊

女性

本剤による治療中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は、妊娠する可能性がある女性にはホルモン避妊薬以外の効果的な避妊法を用いるよう指導する。本剤によって一部のホルモン避妊薬の効力が失われる可能性がある。*［薬物相互作用（7.2）を参照］*

男性

本剤による治療中及び最終投与後少なくとも3カ月間は、女性パートナーが妊娠する可能性がある男性患者に効果的な避妊法を用いるよう指導する。

不妊症

非臨床試験での所見に基づくと、本剤によって生殖能を有する女性及び男性の妊孕性を損なう可能性がある。ラットでは、雌雄ともに妊孕性への影響が不可逆的であった。*［非臨床毒性（13.1）を参照］*

8.4　小児等

Grade 2のIDH1又はIDH2変異陽性の星細胞腫又は乏突起神経膠腫を適応とする12歳以上の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されている。この年齢層及びこの適応症に対して本剤を使用することは、成人及び小児患者における本剤の適切かつよく管理された試験から得られたエビデンスによって裏付けられており、追加の母集団薬物動態データからも年齢がボラシデニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことが示されている。また、IDH1又はIDH2変異陽性の星細胞腫又は乏突起神経膠腫の経過は、成人及び小児患者で十分に類似しており、成人から得られた薬物動態データを小児患者に外挿することが可能である。*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）及び臨床試験（14）を参照］*

12歳以上の小児患者におけるボラシデニブの曝露量は、推奨される用法及び用量で成人に観察された曝露量の範囲内であると予測される。*［臨床薬理（12.3）を参照］*

12歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は、いずれの適応症にも確立されていない。

8.5　高齢者

INDIGO試験では、本剤40 mgを1日1回投与した患者167例のうち、1.2%（2例）が65歳以上であった。本剤を対象とする臨床試験には、65歳未満の患者と異なる治療反応を示すかの判断に十分な数の65歳以上の患者は含まれなかった。

8.6　腎機能障害

クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）>40 mL/minの患者には、用量調節は推奨されない。

CL_{cr} ≤40 mL/minの患者又は透析を要する腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性は検討されていない。*［臨床薬理（12.3）を参照］* CL_{cr} ≤40 mL/minの患者又は透析を要する患者においては、副作用の増加についてモニタリングし、推奨されるとおりに副作用に対して用量を調節する。*［用法及び用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）を参照］*

8.7　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）患者には、用量調節は推奨されない。*［臨床薬理（12.3）を参照］*

重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者における本剤の薬物動態及び安全性は検討されていない。重度の肝機能障害患者においては、副作用の増加についてモニタリングし、推奨されるとおりに副作用に対して用量を調節する。*［用法及び用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）を参照］*

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voranigo 10 mg film-coated tablets
Voranigo 40 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Voranigo 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains lactose monohydrate, equivalent to 0.60 mg lactose (see section 4.4).

Voranigo 40 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 40 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains lactose monohydrate, equivalent to 2.39 mg lactose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Voranigo 10 mg film-coated tablets

White to off-white, round tablets with a 6 mm diameter, imprinted with ‘10’ on one side.

Voranigo 40 mg film-coated tablets

White to off-white, oblong tablets with a length of 14.8 mm and width of 6.3 mm, imprinted with ‘40’ on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voranigo as monotherapy is indicated for the treatment of predominantly non-enhancing Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with an IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation in adult and adolescent patients aged 12 years and older and weighing at least 40 kg who only had surgical intervention and are not in immediate need of radiotherapy or chemotherapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

Before taking Voranigo, patients must have confirmation of an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 or isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) R172 mutation using an appropriate diagnostic test. The presence of an IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation should be asessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation should be assessed by an alternative validated test.

Posology

The recommended dose of Voranigo in adults and adolescents 12 years of age and older is 40 mg once daily for patients weighing at least 40 kg. No dose recommendation can be made in patients weighing less than 40 kg because of the lack of clinical data in this population.

Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient.

Missed or delayed doses

If a dose is missed or not taken at the usual time, it should be taken as soon as possible within 6 hours after the missed dose. The next dose should be taken at the regularly scheduled time.

If a dose is missed by more than 6 hours, it should be skipped and the next dose should be taken at the regularly scheduled time.

If a dose is vomited, replacement tablets should not be taken. The tablets should be taken as usual the following day.

Precautions to be taken prior to administration and monitoring

Complete blood counts and blood chemistries, including liver enzymes, should be assessed prior to starting treatment, every 2 weeks during the first 2 months and then once monthly for the first 2 years of treatment, and as clinically indicated thereafter. Certain patients may require more frequent and ongoing monitoring (see section 4.4).

Dose modifications for adverse reactions

Dose interruption or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability. The recommended dose reduction levels are provided in Table 1.

Table 1: Recommended dose reduction levels

Dose level	Dose and schedule	Number and strength of tablets
Starting dose	40 mg once daily	One 40 mg tablet / once daily
First dose reduction	20 mg once daily	Two 10 mg tablets / once daily
Second dose reduction	10 mg once daily	One 10 mg tablet / once daily

The recommended Voranigo dose modifications and management for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Voranigo dose modifications and management for adverse reactions

Adverse reaction	Severity[a]	Management and dose modifications
Hepatotoxicity (Elevation of ALT or AST) (see section 4.4)	Grade 1 ALT or AST increase >ULN to 3 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	Continue Voranigo at current dose. Monitor liver enzymes weekly until recovery to <Grade 1.
	Grade 2 ALT or AST >3 to 5 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	First occurrence: Withhold Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Recovery in ≤28 days, resume Voranigo at the same dose. • Recovery in >28 days, resume Voranigo at reduced dose (see Table 1). Recurrence: Withhold Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline, and resume Voranigo at reduced dose (see Table 1).
	Grade 3 ALT or AST >5 to 20 x ULN *without* concurrent total bilirubin >2 x ULN	First occurrence: Withhold Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Recovery in ≤28 days, resume Voranigo at reduced dose (see Table 1). • If not recovered in ≤28 days, permanently discontinue Voranigo. Recurrence: Permanently discontinue Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline.
	Grade 2 or 3 Any ALT or AST >3 to 20 x ULN *with* concurrent total bilirubin >2 x ULN in absence of clear alternative explanation.[b]	Permanently discontinue Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline.
	Grade 4 Any ALT or AST >20 x ULN	Permanently discontinue Voranigo and monitor liver enzymes twice per week until recovery to ≤Grade 1 or baseline.
Other adverse reactions	Grade 3	First occurrence: Withhold Voranigo until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Resume Voranigo at reduced dose (see Table 1). Recurrence: Permanently discontinue Voranigo.
	Grade 4	Permanently discontinue Voranigo.

Abbreviations: ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; ULN = Upper limit of normal

[a] Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0.

[b] If an alternative aetiology is identified, consider resuming Voranigo at reduced dose (see Table 1) following resolution to Grade 1 or baseline.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is recommended for patients ≥ 65 years of age (see section 5.2).

Renal impairment

No starting dose adjustment is recommended for patients with renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] > 40 mL/min/1.73 m^2). The pharmacokinetics of vorasidenib and metabolite AGI-69460 have not been studied in patients with eGFR ≤ 40 mL/min/1.73 m^2 or renal impairment requiring dialysis. Vorasidenib should not be used in patients with eGFR ≤ 40 mL/min/1.73 m^2 or who require dialysis (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No starting dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate (Child-Pugh class A or B) hepatic impairment. The pharmacokinetics of vorasidenib and AGI-69460 have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Vorasidenib should be used with caution in patients with severe hepatic impairment and this patient population should be closely monitored. (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

No clinical data are available in children aged 12 years to < 18 years (see section 5.1).

Method of administration

Voranigo is for oral use.

The tablets should be taken once daily at about the same time each day. Patients should not eat food at least 2 hours before and 1 hour after taking Voranigo (see section 5.2). The tablets are to be swallowed whole with a glass of water and should not be split, crushed or chewed as no data are available to confirm similar bioavailability of the drug product when tablet manipulations are applied.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatotoxicity

Elevations in liver enzymes, including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) > 3 times the upper limit of normal (ULN), with elevation in total bilirubin > 2 times the ULN have been reported in patients treated with vorasidenib (see section 4.8). Hepatic failure and hepatic necrosis were observed in one patient treated with vorasidenib and autoimmune hepatitis was observed in one patient treated with vorasidenib.

Liver enzymes (including ALT, AST and gamma-glutamyl transferase (GGT)) and total bilirubin must be monitored prior to starting treatment, every 2 weeks during the first 2 months of treatment and then once monthly for the first 2 years of treatment, and as clinically indicated thereafter. Consider weekly monitoring for ALT or AST elevations ≤ 3 times the ULN. Withhold, reduce dose or permanently discontinue treatment based on the severity of the liver enzyme abnormalities (see section 4.2).

Carcinogenicity risk

Animal findings may be suggestive of potential carcinogenic risk (notably in liver, see section 5.3). Carcinogenicity studies have not been conducted yet and long-term clinical safety data are insufficient. Therefore, a carcinogenicity risk in humans could not be excluded.

Women of childbearing potential / Contraception

Vorasidenib could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnancy testing is recommended in women of childbearing potential prior to starting treatment. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 2 months after the last dose. Women who are planning to conceive a child should be advised to seek reproductive counselling.

Vorasidenib may decrease concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of a barrier method of contraception is recommended during treatment and for at least 2 months after the last dose (see sections 4.5 and 4.6).

Male patients

Males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 2 months after the last dose. Men should seek advice on cryo-preservation of sperm prior to treatment (see section 4.6).

Hepatic impairment

The safety and efficacy of vorasidenib have not been established in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh classes C) . Vorasidenib should be used with caution in patients with pre-existing severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) and and this patient population should be closely monitored (see sections 4.2 and 5.2).

Renal impairment

The pharmacokinetics and safety of vorasidenib have not been studied in patients with renal impairment (eGFR $\leq$ 40 mL/min/1.73 m^2) or renal impairment requiring dialysis. Vorasidenib should not be used in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Lactose

Voranigo contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Based on *in vitro* experiments vorasidenib is a strong inducer by means of pregnane X receptor (PXR) activation and may affect the plasma exposure of co-administered medicines that are metabolised or transported by enzymes or transporters whose expression is mediated by PXR.

Effect of other medicinal products on vorasidenib

Strong CYP1A2 inhibitors

Co-administration of vorasidenib with strong CYP1A2 inhibitors (fluvoxamine and ciprofloxacin) may increase vorasidenib plasma concentration. Concomitant use of strong CYP1A2 inhibitors should be avoided and consider alternative therapies that are not strong inhibitors of CYP1A2 during treatment with vorasidenib.

In an *in vivo* drug-drug interaction study, co-administration of 20 mg vorasidenib with a strong CYP1A2 inhibitor (500 mg ciprofloxacin twice daily for 14 days) increased vorasidenib maximum plasma concentration (C_{max}) by 29% and area under the plasma time-concentration curve (AUC) by 153%.

Moderate CYP1A2 inducers

Co-administration of vorasidenib with moderate CYP1A2 inducers (phenytoin and rifampicin) may decrease vorasidenib plasma concentration. Consider alternative therapies that are not moderate CYP1A2 inducers during treatment with vorasidenib.

Gastric acid reducing agents

No clinically significant differences in vorasidenib pharmacokinetics were observed following co-administration of vorasidenib with the gastric acid reducing agent omeprazole.

Effect of vorasidenib on other medicinal products

Cytochrome P450 (CYP) substrates with narrow therapeutic index

Co-administration of vorasidenib with CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4 substrates with narrow therapeutic index (including, but not limited to, amitriptyline, alfentanil, carbamazepine, ciclosporin, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosphenytoin, ifosfamide, imipramine, phenobarbital, phenytoin, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, trimipramine, valproic acid, and warfarin) may decrease the plasma concentrations of these medicinal products. Concomitant use of substrates of these enzymes with narrow therapeutic index should be avoided in patients taking vorasidenib.

Sensitive substrates of CYP enzymes without narrow therapeutic index

Co-administration of vorasidenib with sensitive substrates of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4 without narrow therapeutic index (including, but not limited to, bupropion, buspirone, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinide, saquinavir, tipranavir, and triazolam) may decrease the plasma concentrations of these medicinal products. Consider alternative therapies that are not sensitive substrates of these enzymes during treatment with vorasidenib.

Interactions with transporters

In vitro, vorasidenib is an inhibitor of breast cancer resistance protein (BCRP) (see section 5.2). Caution should be exercised when administering vorasidenib with BCRP substrates (including, but not limited to, rosuvastatin).

Hormonal contraceptives

Vorasidenib may decrease concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of a barrier method of contraception is recommended during treatment and for at least 2 months after the last dose (see sections 4.4 and 4.6).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception

Pregnancy testing is recommended in women of childbearing potential prior to starting treatment with vorasidenib (see section 4.4).

Women of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 2 months after the last dose. Since the effect

of vorasidenib on the metabolism and efficacy of systemically acting hormonal contraceptives has not been investigated, barrier methods should be applied as a second form of contraception to avoid pregnancy (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of vorasidenib in pregnant women. Studies in animals have shown embryo-foetal development toxicity (see section 5.3).

Vorasidenib should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Women of childbearing potential or male patients with female partners of childbearing potential should be advised on the potential risk to a foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether vorasidenib and its metabolites are excreted in human milk. Breast-feeding should be discontinued during treatment and for at least 2 months after the last dose.

Fertility

There are no human data on the effect of vorasidenib on fertility. Findings on reproductive organs were observed during repeat-dose toxicity studies in female and male animals (see section 5.3). The clinical relevance of these effects is unknown. Male and female patients who are planning to conceive a child should be advised to seek reproductive counselling, and men should seek advice on cryo-preservation of sperm prior to treatment (see section 4.4).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vorasidenib has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most common adverse reactions, including laboratory abnormalities, were ALT increased (59.3%), AST increased (45.5%), GGT increased (37.7%), fatigue (36.5%) and diarrhoea (24.6%).

The most common grade ≥ 3 adverse reactions were ALT increased (9.6%), AST increased (4.2%) and GGT increased (3.0%).

Serious adverse reactions of ALT increased occurred in 0.6% of patients who received Voranigo.

Permanent discontinuation of vorasidenib due to grade ≥ 3 ALT increased was reported in 3.0% of patients.

Dose interruptions due to an adverse reaction occurred in 18.6% of patients treated with vorasidenib. The most common adverse reactions requiring dose interruption were ALT increased (14.4%) and AST increased (6.0%).

Dose reductions of vorasidenib due to an adverse reaction occurred in 9.6% of patients. The most common adverse reaction requiring dose reduction was ALT increased (7.8%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in patients treated with vorasidenib are listed below in Table 3 by MedDRA system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse drug reactions reported in patients treated with vorasidenib in the INDIGO trial (Study AG881-C-004) (N=167)

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Platelet count decreased[a]
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperglycaemia
		Decreased appetite
		Hypophosphataemia
Nervous system disorders	Very common	Dizziness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Abdominal pain
	Common	Gastro-oesophageal reflux disease
Hepatobiliary disorders	Very common	Alanine aminotransferase increased[a]
		Aspartate aminotransferase increased[a]
		Gamma-glutamyl transferase increased[a]
	Common	Alkaline phosphatase increased[a]
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue

[a] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or baseline is unknown.

Description of selected adverse reactions

Hepatobiliary disorders

In Study AG881-C-004, of the 167 patients treated with vorasidenib, 18.6% experienced elevations in ALT > 3 times the ULN and 8.4% experienced elevations in AST > 3 times the ULN. Among these patients, 1.2% had concurrent elevations in ALT or AST > 3 times the ULN and total bilirubin > 2 times the ULN. Liver enzyme and bilirubin increases were transient and improved or resolved with dose modification or permanent discontinuation of treatment (see sections 4.2 and 4.4). Hepatic failure and hepatic necrosis were observed in one patient treated with vorasidenib and autoimmune hepatitis was observed in one patient treated with vorasidenib (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, toxicity is likely to manifest as exacerbation of the adverse reactions associated with vorasidenib (see section 4.8). Patients should be closely monitored and provided with appropriate supportive care (see sections 4.2 and 4.4). There is no specific antidote for vorasidenib overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents; other antineoplastic agents
ATC code: L01XM04

Mechanism of action

Vorasidenib is an inhibitor that targets the mutant IDH1 and IDH2 enzymes. In patients with astrocytoma or oligodendroglioma, IDH1 and IDH2 mutations lead to overproduction of the oncogenic metabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG), resulting in impaired cellular differentiation contributing to oncogenesis. Inhibition of the IDH1- and IDH2-mutated proteins by vorasidenib inhibits the abnormal production of 2-HG leading to differentiation of malignant cells and a reduction in their proliferation. Pre-clinical studies investigating the ability of vorasidenib to decrease tumour size were not performed.

Pharmacodynamic effects

A therapeutic daily dose of vorasidenib was observed to decrease 2-HG tumour concentrations in subjects with IDH1 or IDH2 mutated glioma.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of vorasidenib were evaluated in the INDIGO trial, a phase 3, randomised (1:1), multicentre, double-blind, placebo-controlled study of 331 adults and adolescents ≥ 12 years old weighing ≥ 40 kg. Eligible patients were required to have Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma as defined by 2016 WHO criteria with an IDH1 R132 mutation or IDH2 R172 mutation, had surgery including biopsy, sub-total resection, or gross-total resection as their only treatment and were not in immediate need of chemotherapy or radiotherapy in the opinion of the investigator. Patients who had MRI-evaluable, measurable, non-enhancing disease, as confirmed by the blinded independent review committee (BIRC) were enrolled. Patients with centrally-confirmed enhancing disease were permitted to enrol provided that the enhancement was minimal, non-nodular, non-measurable and had not changed between the 2 most recent scans. The INDIGO trial excluded patients who received prior anti-cancer treatment, including chemotherapy or radiation therapy. IDH1 or IDH2 mutation status was prospectively determined using the Oncomine Dx Target Test.

Patients were randomised to receive either vorasidenib 40 mg orally once daily or matched placebo until radiographic disease progression or unacceptable toxicity. Randomisation was stratified by local 1p19q status (co-deleted or not co-deleted) and baseline tumour size (diameter ≥ 2 cm or < 2 cm). Patients who were randomised to placebo were allowed to cross over to receive vorasidenib after documented radiographic disease progression provided that they were not in need of immediate chemotherapy or radiotherapy in the opinion of the investigator.

The primary efficacy outcome measure was radiographic progression-free survival (PFS) as evaluated by a BIRC according to modified response assessment in neuro-oncology for low grade glioma (RANO-LGG) criteria (radiographic progression only).

Patient demographics and disease characteristics were balanced between the treatment arms. Among the 168 patients randomised to vorasidenib, the median age was 41 years (range: 21 to 71 years), with 98.8% aged 18-64 years. A single paediatric patient aged 16 years was randomised to placebo, and no

patient under the age of 18 was randomised to vorasidenib. A majority of patients were male (60.1%), 74.4% were White, 3.0% Asian, 1.2% Black, 1.2% other, 19.6% not reported and 53.6% had a Karnofsky Performance Status (KPS) score of 100, 45.8% had a KPS score of 90-80, and 0.6% had a KPS score of 70-60. Most patients had at least 1 prior surgery for glioma (75%) and 25% had ≥ 2 prior surgeries. Across both arms, 95% of patients had an IDH1 R132 mutation and 5% had an IDH2 R172 mutation.

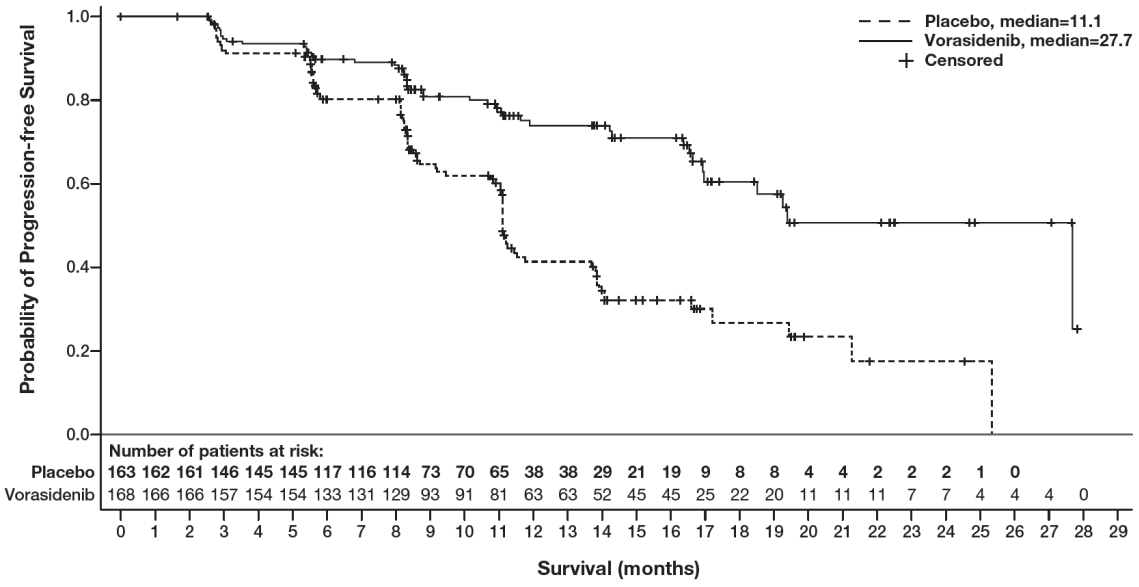
Efficacy results for PFS are summarised in Table 4 and Figure 1.

Table 4: Efficacy results for the INDIGO trial (Study AG881-C-004)

Efficacy parameter	**Voranigo 40 mg daily (n=168)**	**Placebo (n=163)**
Progression-free survival (PFS)		
Number of events, n (%)		
Progressive disease	47 (28.0)	88 (54.0)
Death	0	0
Median PFS, months (95% CI)[a]	27.7 (17.0, NE)	11.1 (11.0, 13.7)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.39 (0.27, 0.56)	
p-value[c]	0.000000067	

Abbreviations: CI = Confidence interval; NE = Not estimable
The full analysis set included all patients who had undergone randomisation.
[a] The 95% confidence interval for the median was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
[b] Estimated with Cox proportional hazard model adjusted by the following stratification factors: 1p19q status and baseline tumour size.
[c] Estimated from one-sided stratified log-rank test. PFS was tested at a one-sided efficacy α-level of 0.000359, based on an updated efficacy boundary corresponding to the 82% information fraction.

Figure 1: **Kaplan-Meier curve for progression-free survival per BIRC review in INDIGO trial**



An updated PFS by BIRC analysis, carried out at 96% (N = 158) of events, confirmed the benefit of vorasidenib compared to placebo (hazard ratio: 0.35 [95% CI: 0.25, 0.49]). At 24 months, the progression-free survival rate was 59% (95% CI: 48.4, 67.8) in the vorasidenib arm and 26% (95% CI: 17.9, 35.3) in the placebo arm. The median PFS was not estimable (95% CI: 22.1, NE) for the vorasidenib arm and was 11.4 (95% CI: 11.1, 13.9) months for the placebo arm.

Paediatric population

Adolescents from 12 to less than 18 years of age

Use of vorasidenib in patients aged 12 years to less than 18 years with IDH1 or IDH2 mutant astrocytoma or oligodendroglioma is supported by pharmacokinetic data demonstrating that age had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of vorasidenib (see section 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of vorasidenib have been characterised in patients with low-grade glioma with an IDH1 or IDH2 mutation and in healthy subjects. The pharmacokinetic profile of vorasidenib is similar between patients with low-grade glioma and healthy subjects.

Absorption

After a single 40 mg oral dose, the median time to C_{max} (T_{max}) for vorasidenib was 2.0 hours, the geometric mean C_{max} was 75.4 ng/mL (CV%: 44), and the geometric mean AUC was 2,860 hr*ng/mL (CV%: 56). At steady-state, vorasidenib geometric mean C_{max} was 133 ng/mL (CV%: 73) and geometric mean AUC was 1,988 hr*ng/mL (CV%: 95). In most patients, a second plasma concentration peak occurred within 24 hours after drug administration but was lower than the observed C_{max} at 2 hours post-dose. Although absolute bioavailability has not been directly determined, the absorption of vorasidenib is estimated to be moderate to high for the 40 mg film-coated tablets.

Accumulation ratios were approximately 3.8 for C_{max} and 4.4 for AUC. Steady-state plasma levels were reached after 2 to 3 weeks of once-daily dosing.

The mean C_{max} and AUC of vorasidenib increased by 3.1-fold and 1.4-fold, respectively, when vorasidenib was administered with a high-fat meal. Administration of vorasidenib with a low-fat meal resulted in increases in vorasidenib C_{max} and AUC of 2.3- and 1.4-fold, respectively (see section 4.2).

Distribution

Vorasidenib has a mean apparent volume of distribution of 3,930 L (CV%: 40). The vorasidenib volume of distribution following a single 0.1 mg IV microdose is 1,110 L. The bound plasma protein fraction for vorasidenib and AGI-69460 was 97% and 87%, respectively. Both vorasidenib and AGI-69460 exhibit preferential binding to serum albumin over alpha-1 acid glycoprotein. Vorasidenib blood to plasma ratio is 0.87, AGI-69460 blood to plasma ratio is 1.38, and vorasidenib brain tumour to plasma concentration ratio is 1.6.

Biotransformation

Vorasidenib is primarily metabolised by CYP1A2 with negligible to minor contributions from CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5. Non-CYP pathways may contribute up to 30% of vorasidenib liver metabolic clearance.

AGI-69460 is a downstream active metabolite of vorasidenib. After a single 40 mg vorasidenib oral dose, the observed T_{max} for metabolite AGI-69460 was 336 hours, the observed geometric mean C_{max} was 3.32 ng/mL (CV%: 55.6), and the geometric mean AUC_{0-t} was 1,172 hr*ng/mL (CV%: 61). At steady-state, geometric mean AGI-69460 $C_{min,ss}$ was 111 ng/mL (CV%: 58) and geometric mean AUC_{0-4} at cycle 2 day 1 was 190 hr*ng/mL (CV%: 90).

Interactions

In vitro, vorasidenib has a strong induction effect on sensitive CYP3A4 substrates and a moderate induction effect on sensitive CYP2B6 and CYP2C19 substrates (see section 4.5).

In vitro data indicate that vorasidenib is an inhibitor of BCRP. Vorasidenib does not inhibit P-glycoprotein (P-gp) and hepatic transporter organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1. *In vitro*, AGI-69460 is an inhibitor of BCRP and OATP1B3.

Vorasidenib is not a substrate of P-gp, BCRP, or hepatic transporters OATP1B1 and OATP1B3.

Elimination

Approximately 89% of the administered vorasidenib radioactive dose, using a powder-in-capsule formulation with an absolute bioavailability of < 34%, was recovered over 44 days, with 85% in faeces and 4.5% in urine. Most of the administered radioactivity that was recovered in faeces was unchanged vorasidenib (55%) while no unchanged vorasidenib was detected in urine.

The mean terminal half-life of vorasidenib is 238 hours (CV%: 57), the effective half-life is 63.2 hours (CV%: 75) and the mean apparent clearance is 14.0 L/h (CV%: 56).

Linearity/non-linearity

Following administration of Voranigo, vorasidenib C_{max} and AUC increases in a proportional manner between 10 and 40 mg.

Special populations

Elderly

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of vorasidenib were observed in older patients up to 75 years (see section 4.2).

Renal impairment

Renal impairment (eGFR > 40 mL/min/1.73 m^2) had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of vorasidenib. The pharmacokinetics of vorasidenib in patients with eGFR ≤ 40 mL/min/1.73 m^2 or renal impairment requiring dialysis are unknown.

Hepatic impairment

Moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) had no clinically significant effects on vorasidenib and AGI-69460 pharmacokinetics. There were no clinically relevant changes in total or free (unbound) vorasidenib concentrations (similar vorasidenib C_{max} values and an increase of 26.0% in vorasidenib AUC_{0-t} were observed, while decreased AGI-69460 exposure was observed) in patients with moderate hepatic impairment following a single oral dose of 20 mg vorasidenib. The pharmacokinetics of vorasidenib and AGI-69460 in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) are unknown (see sections 4.2 and 4.4).

Other

No clinically significant effects on the pharmacokinetics of vorasidenib were observed based on age (16 to 75 years), race, ethnicity and body weight (43.5 to 168 kg). Female patients were observed to have a 1.6-fold higher vorasidenib exposure as compared to male patients.

Paediatric population

Pharmacokinetic data demonstrated that age had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of vorasidenib. The exposure of vorasidenib is expected to be similar between adults and adolescent patients aged 12 years and older.

5.3 Preclinical safety data

The main target toxicities identified during repeat-dose toxicity studies concern liver, gastrointestinal tract, skin, kidney, skeletal muscle, reproductive organs and mammary gland.

Vorasidenib was not genotoxic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay, *in vitro* human lymphocyte micronucleus and *in vivo* rat bone marrow micronucleus assays. AGI-69460, its major circulating metabolite, was not genotoxic in the Ames assay, the *in vitro* human lymphocyte micronucleus assay, and the *in vivo* rat bone marrow micronucleus and Comet assays.

In the 13-week study in monkeys, Kupffer cell hyperplasia were observed at primary necropsy and worsened after recovery period at 8-fold the clinical exposure. In addition, findings from rat toxicity studies suggested hormonal perturbation. Such findings may be suggestive of potential carcinogenic risk. Carcinogenicity studies have not been conducted yet with vorasidenib.

Fertility studies in animals have not been conducted with vorasidenib. Effects on reproductive organs were noted during repeat-dose toxicity studies after administration of vorasidenib in rats. Adverse effects in female reproductive organs included atrophy of the ovaries, uterus, cervix and vagina and oestrous cycle variations. In male rats, effects were noted on the epididymis (cellular debris), seminal vesicle/prostate (atrophy), and testis (weights, tubular degeneration). These findings were observed at the lowest tested dose of 5 mg/kg/day in the 13-week rat study, resulting in an exposure level 26-fold higher than the human exposure at 50 mg daily dose.

Vorasidenib caused embryo-foetal toxicity in pregnant rats and rabbits (higher incidence of resorptions, delayed ossification, visceral malformations for kidney and testes in rats). These effects occurred at doses that were higher compared to patients receiving the therapeutic daily dose. The exposure ratios at the NOAEL for embryo-foetal development in rats and rabbits were 8.0 to 28.5 and 1.1 to 4.9, respectively, on gestation days 6 and 17 for rat and 6 and 19 for rabbit.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Silicified microcrystalline cellulose (contains microcrystalline cellulose and silica colloidal anhydrous)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium lauryl sulfate (E487)

Tablet film-coating

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Macrogol (E1521)

Printing ink

Black iron oxide (E172)
Propylene glycol (E1520)
Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

White HDPE bottle with a polypropylene (PP) child-resistant closure and polyethylene (PE) faced induction heat seal liner including three silica gel desiccants in HDPE canisters. Pack-size of 30 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Patients should be advised not to swallow the silica gel desiccant found in the tablet bottle.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1912/001
EU/1/25/1912/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release
Servier (Ireland) Industries Ltd.
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voranigo 10 mg film-coated tablets
vorasidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1912/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voranigo 10 mg film-coated tablets
vorasidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1912/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voranigo 40 mg film-coated tablets
vorasidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 40 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1912/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voranigo 40 mg film-coated tablets
vorasidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 40 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1912/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Voranigo 10 mg film-coated tablets
Voranigo 40 mg film-coated tablets
vorasidenib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Voranigo is and what it is used for
2. What you need to know before you take Voranigo
3. How to take Voranigo
4. Possible side effects
5. How to store Voranigo
6. Contents of the pack and other information

1. What Voranigo is and what it is used for

What Voranigo is and how it works
Voranigo is a cancer medicine that contains the active substance vorasidenib.

It is used as treatment for cancers of the brain called astrocytoma or oligodendroglioma in adults and adolescents from 12 years of age and older who weigh at least 40 kg, who have had surgery as their only treatment and who do not need other treatments such as radiotherapy or chemotherapy immediately.

This medicine is only used when the cancer cells have changes in the genes (mutations) that make proteins known as IDH1 and IDH2. The doctor will have a test performed to check if the cells have this mutation before treatment starts. The IDH1 and IDH2 proteins play an important role in making energy for cells and when the *IDH1* gene or *IDH2* gene is mutated, these proteins are changed and do not function properly. This results in changes in the cells that can lead to the development of cancer.

The active substance in Voranigo, vorasidenib, blocks the abnormal IDH1 and IDH2 proteins. In patients with astrocytoma or oligodendroglioma brain cancers, these proteins are not working properly, causing the overproduction of a substance called 2-hydroxyglutarate (2-HG) that plays a part in the process of normal cells turning into cancer cells. By blocking these proteins, vorasidenib stops the abnormal production of 2-HG which helps to slow or stop the cancer from growing.

2. What you need to know before you take Voranigo

Do not take Voranigo

- if you are allergic to vorasidenib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Voranigo:
- if you have kidney problems
- if you have liver problems

Monitoring of liver function
Voranigo may affect how well your liver functions. Your doctor will carry out blood tests to check how well your liver is working before you are treated with Voranigo, and as necessary during the treatment. If necessary, your doctor may lower your dose or temporarily or permanently stop your treatment.
Tell your doctor, pharmacist or nurse right away if you develop any of the following, which may be signs and symptoms of liver problems:
- yellowing of your skin or the white part of your eyes (jaundice)
- dark “tea-coloured” urine
- loss of appetite
- pain on the upper right side of your stomach area
- feeling weak or very tired

Pregnancy and birth control
This medicine may cause harm to the baby during pregnancy. Women who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment and for at least 2 months after treatment has stopped.

Men who are using Voranigo should also use effective birth control during treatment and for at least 2 months after treatment has stopped if they have a partner who is able to become pregnant (see "Contraception in women and men").

Children
Do not give this medicine to children under 12 years old. It has not been studied in this age group.

Other medicines and Voranigo
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Voranigo can affect the way some other medicines work and some other medicines can affect the way Voranigo works.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines listed below.

The following medicines may increase the risk of side effects with Voranigo by increasing the amount of Voranigo in the blood:
- **Ciprofloxacin** (used to treat bacterial infections)
- **Fluvoxamine** (used to treat depression)

The following medicines may decrease the effectiveness of Voranigo by decreasing the amount of Voranigo in the blood:
- **Rifampicin** (used to treat tuberculosis or certain other infections)
- **Phenytoin** (used to treat epilepsy)

Voranigo may decrease the effectiveness of the following medicines by decreasing the amount of these medicines in the blood:
- **Alfentanil** (used for anaesthesia in surgery)
- **Carbamazepine, fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin** (used to treat seizures)

- **Ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (medicines used after organ transplants to help control your body's immune response)
- **Fentanyl** (used for severe pain)
- **Pimozide** (used to treat abnormal thoughts and feelings)
- **Quinidine** (used to treat abnormal heartbeat)
- **Ibrutinib, ifosfamide, tamoxifen** (used to treat certain cancers)
- **Buspirone** (used to treat nervous system disorders and/or relieve anxiety)
- **Darunavir, saquinavir, tipranavir** (medicines used to treat HIV infection)
- **Midazolam, triazolam** (used to help you sleep and/or relieve anxiety)
- **Amitriptyline, dosulepin, imipramine, trimipramine** (used to treat depression)
- **Bupropion** (used to help you stop smoking)
- **Celecoxib** (used to treat arthritis)
- **Repaglinide** (used to treat diabetes)
- **Rosuvastatin** (used to lower blood cholesterol)
- **Valproic acid** (used to treat epilepsy)
- **Warfarin** (used to treat blood clots)
- **Hormonal contraceptive medicines** (medicines used to prevent pregnancy, such as birth control pills). See "Contraception in women and men" section below.

The medicines listed here may not be the only ones that could interact with Voranigo. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Pregnancy

Voranigo should not be used during pregnancy as it could harm the unborn baby. If you are a woman able to have children, your doctor should perform a pregnancy test before you start treatment.

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before taking this medicine. Contact your doctor or nurse right away if you become pregnant while taking Voranigo.

Contraception in women and men

Voranigo should not be used in pregnancy as it could harm the unborn baby. Women who can become pregnant or men with partners who can become pregnant must use effective contraception to avoid pregnancy during treatment with Voranigo and for at least 2 months after the last dose. Voranigo may stop hormonal contraceptives (such as birth control pills, contraceptive patches or implants) from working properly. If you or your partner use a hormonal contraceptive, you must also use a barrier method (such as condoms or a diaphragm) to avoid pregnancy.

Talk to your doctor or nurse about the right methods of contraception for you and your partner.

Breast-feeding

It is not known if Voranigo passes into breast milk. Do not breast-feed while taking Voranigo and for at least 2 months after the last dose.

Fertility

Voranigo may affect your ability to have a baby. Talk to your doctor for advice before using it.

Driving and using machines

Voranigo is not expected to affect your ability to drive or use machines.

Voranigo contains lactose

This medicine contains lactose (found in milk or dairy products). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

Voranigo contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Voranigo

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose for adults and adolescents (12 years of age and older) is:
- For patients who weigh at least 40 kg, take **40 mg (one 40 mg tablet)** once a day.
- Patients who weigh less than 40 kg should not take Voranigo.

If you get certain side effects while you are taking Voranigo (see section 4 "Possible side effects"), your doctor may lower your dose or temporarily or permanently stop your treatment. Do not change your dose or stop taking Voranigo without talking to your doctor first.

How and when to take Voranigo

- Voranigo is taken by mouth once a day. You should try to take the medicine at the same time each day.
- Swallow the tablet whole with a glass of water. Do not split, crush or chew the tablet; you may not get the full dose you need unless you swallow a whole tablet.
- Do not eat food for at least 2 hours before and 1 hour after you take the tablet.
- If you vomit after taking your usual dose, do not take an extra dose. Take the next dose at your scheduled time.

Do not swallow the desiccant package found in the bottle.

If you take more Voranigo than you should

If you accidentally take too many tablets, tell your doctor, pharmacist or nurse right away. You may require urgent medical attention.

If you forget to take Voranigo

Take care not to miss a dose of Voranigo. If you miss a dose by less than 6 hours, take it as soon as you remember, and then take the next dose at your scheduled time. If you miss a dose by more than 6 hours, you should skip the dose and wait to take the next dose at your scheduled time.

If you stop taking Voranigo

Do not stop taking Voranigo unless your doctor tells you to. It is important to take Voranigo every day for as long as your doctor prescribes it to you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects:

Serious side effects

If you experience any serious side effects, stop taking this medicine and tell your doctor right away. Your doctor may lower your dose, pause treatment or stop treatment completely.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Increased amount of liver enzymes, as measured in blood tests (see section 2, "Monitoring of liver function")

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Abdominal pain (belly pain)
- Diarrhoea
- Decreased amount of blood platelets, components that help the blood to clot, as measured in blood tests; this can cause bleeding and bruising
- Tiredness
- Dizziness (lightheadedness)

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Increased blood sugar levels (hyperglycaemia)
- Decreased appetite
- Low blood phosphate levels as measured in blood tests (hypophosphataemia); this can cause confusion or muscle weakness
- Difficulty breathing
- Disease where stomach acid rises up into the oesophagus

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Voranigo

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Voranigo contains

The active substance is vorasidenib.
- Voranigo 10 mg: Each film-coated tablet contains 10 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).
- Voranigo 40 mg: Each film-coated tablet contains 40 mg of vorasidenib (as hemicitric acid, hemihydrate).

The other ingredients are:
- Tablet core: microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, silicified microcrystalline cellulose, magnesium stearate (E470b) and sodium lauryl sulfate (E487)
- Film-coating: hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate and macrogol (E1521)
- Printing ink: black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520) and hypromellose (E464)

See section 2 “Voranigo contains lactose” and “Voranigo contains sodium”.

What Voranigo looks like and contents of the pack

10 mg film-coated tablets
- White to off-white, round tablets, imprinted with ‘10’ on one side.

40 mg film-coated tablets
- White to off-white, oblong tablets, imprinted with ‘40’ on one side.

Voranigo is available in a plastic bottle with child-resistant closure containing 30 film-coated tablets and 3 desiccant canisters. The bottles are packaged in a cardboard box. Each box contains 1 bottle.

Marketing Authorisation Holder

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

Manufacturer

Servier (Ireland) Industries Ltd.
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Lietuva
UAB Servier Pharma
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel:+421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

2.2.2　欧州製品概要日本語訳

欧州製品概要の和訳を以下に示す。

1.　販売名

Voranigo 10 mg フィルムコーティング錠

Voranigo 40 mg フィルムコーティング錠

2.　成分及び含量

Voranigo 10 mg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 1 錠あたりボラシデニブ 10 mg（ヘミクエン酸、ヘミ水和物として）を含有する。

作用が既知の添加物

フィルムコーティング錠 1 錠あたり、0.60 mg の乳糖に相当する乳糖水和物を含有する（4.4 項を参照）。

Voranigo 40 mg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 1 錠あたりボラシデニブ 40 mg（ヘミクエン酸、ヘミ水和物として）を含有する。

作用が既知の添加物

フィルムコーティング錠 1 錠あたり、2.39 mg の乳糖に相当する乳糖水和物を含有する（4.4 項を参照）。

添加物の一覧は 6.1 項を参照。

3.　剤形

フィルムコーティング錠

Voranigo 10 mg フィルムコーティング錠

白色～オフホワイトの直径 6 mm の円形の錠剤で、片面に「10」と刻印されている。

Voranigo 40 mg フィルムコーティング錠

白色～オフホワイトの長さ 14.8 mm、幅 6.3 mm の長円形の錠剤で、片面に「40」と刻印されている。

4.　臨床に関する詳細

4.1　効能又は効果

本剤の単剤投与は、外科的介入のみ受け、放射線療法及び化学療法を緊急に必要としない、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青年及び成人患者において、IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を有し、大部分が非造影の Grade 2 星細胞腫又は乏突起神経膠腫の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

4.2　用法及び用量

抗悪性腫瘍剤の使用経験がある医師が治療を開始し監督する。

本剤を投与する前に適切な診断検査によりイソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）R132 又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）R172 変異の有無を確認すること。当該目的に合致した CE マーク付きの体外診断用医薬品（IVD）を用いて IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を評価すること。CE マーク付きの IVD が利用できないとき、バリデートされた代替検査で IDH1 R132 変異又は IDH2 R172 変異を評価すること。

用法及び用量

成人及び 12 歳以上の青年における本剤の推奨用量は、体重 40 kg 以上の患者には、1 日 1 回 40 mg を経口投与である。体重 40 kg 未満の患者には、臨床データが十分でないため、本剤の推奨用量はない。

臨床的ベネフィットが認められるか患者に忍容性がなくなるまで治療を継続する。

飲み忘れ又は服用のタイミングが遅れた場合

本剤の飲み忘れや、所定の時刻に服用されなかった場合、飲み忘れから 6 時間以内の場合、できるだけ早く服用する。翌日から所定の時刻に服用する。

飲み忘れから 6 時間を超えた場合、この分はとばし、翌日から所定の時刻に服用する。

本剤を嘔吐した場合、再度服用せず、翌日から所定の時刻に服用する。

投与前の注意及びモニタリング

全血球数及び肝酵素値を含む血液生化学の評価は、治療開始前、治療開始後最初の 2 カ月間は 2 週間に 1 回、治療期間中の最初の 2 年間は月 1 回、その後は臨床的に必要な場合に実施する。一部の患者には、より頻回かつ継続的なモニタリングが必要となる場合がある（4.4 項を参照）。

副作用に対する用量調節

個々の患者の安全性及び忍容性に基づき、休薬又は減量が必要となる場合がある。推奨減量レベルを表 1 に示す。

表 1：推奨減量レベル

本剤の用量レベル	用量及びスケジュール	錠剤の数及び含量
開始用量	1 日 1 回 40 mg	40 mg 錠 1 錠/1 日 1 回
初回減量	1 日 1 回 20 mg	10 mg 錠 2 錠/1 日 1 回
2 回目の減量	1 日 1 回 10 mg	10 mg 錠 1 錠/1 日 1 回

本剤の推奨用量調節及び副作用管理について表 2 に示す。

表 2：本剤の推奨用量調節及び副作用管理

副作用	**重症度** [a]	**管理及び用量調節**
肝毒性 （ALT 増加又は AST 増加） （4.4 項を参照）	Grade 1 ALT 増加又は AST 増加が ULN 超～ULN の 3 倍で、総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	本剤は現在の用量で継続する。 肝酵素値は Grade 1 未満に回復するまで毎週モニタリングする。
	Grade 2 ALT 又は AST が ULN の 3 倍超～5 倍で、総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	初発：本剤を休薬し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングする。 • 28 日以内に回復した場合、本剤を同用量で再開する。

副作用	重症度 [a]	管理及び用量調節
		• 28 日超に回復した場合、本剤を減量して再開する（表 1 を参照）。 再発：本剤を休薬し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングし、本剤を減量して再開する（表 1 を参照）。
	Grade 3 ALT 又は AST が ULN の 5 倍超～20 倍で、総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下	初発：本剤を休薬し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングする。 • 28 日以内に回復した場合、本剤を減量して再開する（表 1 を参照）。 • 28 日以内に回復しなかった場合、本剤を中止する。 再発：本剤を中止し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングする。
	Grade 2 又は 3 明らかな原因もなく [b]、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超～20 倍で、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超	本剤を中止し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングする。
	Grade 4 ALT 又は AST が ULN の 20 倍超	本剤を中止し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、肝酵素値を週 2 回モニタリングする。
その他の副作用	Grade 3	初発：Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 本剤を減量して再開する（表 1 を参照）。 再発：本剤を中止する。
	Grade 4	本剤を中止する。

略語：ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN＝基準値上限

a Grade は米国国立がん研究所による有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 5.0 に基づく。

b 別の病因が特定された場合、Grade 1 又はベースラインに回復した後に本剤を減量して再開することを考慮する（表 1 を参照）。

特定の集団

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調節は推奨されない（5.2 項を参照）。

腎機能障害

推算糸球体濾過量（eGFR）>40 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害患者には、開始用量の調節は推奨されない。eGFR ≤40 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象としたボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 の薬物動態は検討されていない。eGFR ≤40 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害患者又は透析を要する腎機能障害患者には、本剤を使用しないこと（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）患者には、開始用量の調節は推奨されない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者を対象としたボラシデニブ及び AGI-69460 の薬物動態は検討されておらず、重度の肝機能障害患者には慎重に本剤を使用し、密にモニタリングする必要がある（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

小児等

12 歳以上 18 歳未満の小児における臨床データはない（5.1 項を参照）。

投与方法

本剤は経口投与用である。

錠剤は毎日所定の時刻に 1 日 1 回投与する。患者は、本剤を服用する少なくとも 2 時間前から服用後 1 時間は食物を摂取しない（5.2 項を参照）。錠剤はコップ 1 杯の水とともに服用

し、分割、粉砕又は噛み砕いて服用しない。錠剤に手を加えても本剤のバイオアベイラビリティが同様であるというデータがないためである。

4.3　禁忌

6.1 項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症の既往歴。

4.4　警告及び使用上の注意

肝毒性

本剤を投与したとき、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が基準値上限（ULN）の 3 倍超で、同時に総ビリルビン値が ULN の 2 倍超であるような肝酵素値の上昇が報告されている（4.8 項を参照）。本剤を投与した 1 例に肝不全及び肝壊死が、本剤を投与した別の 1 例に自己免疫性肝炎が認められた。

ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）などの肝酵素値並びに総ビリルビン値は、本剤の投与開始前、治療開始後最初の 2 カ月間は 2 週間ごと、治療期間中最初の 2 年間は月 1 回、その後は臨床的に必要な場合にモニタリングする。ALT 増加又は AST 増加が ULN の 3 倍以下の場合、週 1 回のモニタリングを考慮する。肝酵素値異常の程度に応じて、本剤を休薬、減量又は中止する（4.2 項を参照）。

発がんリスク

発がんリスクの可能性が非臨床試験の所見から示唆されている（特に肝臓、5.3 項を参照）。がん原性試験は実施されておらず、長期臨床試験の安全性データは十分ではない。したがって、ヒトにおける発がんリスクは排除できない。

妊娠する可能性のある女性／避妊

本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性には治療開始前に妊娠検査を行うことが推奨される。本剤による治療中及び最終投与後 2 カ月間以上は、妊娠する可能性のある女性は効果的な避妊法を用いる。妊娠を計画している女性は生殖医療カウンセリングを受けること。

本剤はホルモン避妊薬の濃度を低下させる可能性があるため、投与中及び最終投与後 2 カ月間以上はバリア法を併用することが推奨される（4.5 項及び 4.6 項を参照）。

男性患者

妊娠可能な女性パートナーがいる男性は、治療中及び最終投与後 2 カ月間以上は効果的な避妊法を使用すること。治療前に精子の凍結保存について相談することが推奨される（4.6 項を参照）。

肝機能障害

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者において本剤の安全性及び有効性は確立されていない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の既往歴を有する患者には、慎重に本剤を使用し、密にモニタリングする（4.2 項及び 5.2 項を参照）。

腎機能障害

腎機能障害（eGFR ≤40 mL/min/1.73 m^2）患者又は透析を要する腎機能障害患者において本剤の薬物動態及び安全性は検討されていない。これらの患者には本剤を使用しない（4.2 項及び 5.2 項を参照）。

ラクトース不耐性

本剤にはラクトースが含まれる。ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の希少遺伝性疾患の患者には、本剤を投与しない。

ナトリウム含有量

本剤 1 錠中に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であるため、実質的に「sodium-free」である。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

in vitro 試験に基づくと、本剤はプレグナン X 受容体（PXR）の活性化による強力な誘導剤であり、PXR によって発現が媒介される酵素やトランスポーターで代謝又は輸送される併用薬の血漿中の曝露量に影響を与える可能性がある。

本剤に対する他剤の影響

強いCYP1A2 阻害剤

本剤と強いCYP1A2阻害剤（フルボキサミン、シプロフロキサシン）との併用投与により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。強いCYP1A2阻害剤の併用は避け、本剤による治療中は強いCYP1A2阻害剤以外の代替薬を考慮する。

in vivo 薬物相互作用試験では、本剤20 mgと強いCYP1A2阻害剤（シプロフロキサシン500 mgを1日2回14日間）を併用投与すると、ボラシデニブの最高血中濃度（C_{max}）が29%上昇し、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が153%上昇した。

中程度のCYP1A2 誘導剤

本剤と中程度のCYP1A2誘導剤（フェニトイン、リファンピシン）との併用投与により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤による治療中は中程度のCYP1A2誘導剤以外の代替薬を考慮する。

胃酸抑制剤

本剤と胃酸抑制剤であるオメプラゾールとを併用投与しても、本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。

他剤に対する本剤の影響

治療域の狭いシトクロムP450（CYP）基質

本剤と治療域の狭いCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19又はCYP3A4基質（アミトリプチリン、アルフェンタニル、カルバマゼピン、シクロスポリン、ドスレピン、エベロリムス、フェンタニル、ホスフェニトイン、イホスファミド、イミプラミン、フェノバルビタール、フェニトイン、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス、タモキシフェン、トリミプラミン、バルプロ酸、ワルファリンなど）との併用投与により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤を服用している患者には、治療域の狭いこれらの酵素の基質の併用は避ける。

治療域の狭くない CYP 酵素の感受性基質

本剤と治療域の狭くない CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A4 の感受性基質（bupropion、ブスピロン、セレコキシブ、ダルナビル、イブルチニブ、ミダゾラム、レパグリニド、サキナビル、チプラナビル、トリアゾラムなど）との併用投与により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤による治療中は、これらの酵素の感受性基質以外の代替薬を考慮する。

トランスポーターとの相互作用

in vitro 試験では、本剤が乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害剤であることがわかった（5.2 項を参照）。BCRP 基質（ロスバスタチンなど）と本剤を併用するときには注意が必要である。

ホルモン避妊薬

本剤はホルモン避妊薬の濃度を低下させる可能性があるため、本剤による治療中及び最終投与後 2 カ月間以上はバリア法を併用することが推奨される（4.4 項及び 4.6 項を参照）。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性／避妊

妊娠する可能性のある女性には、本剤による治療開始前に妊娠検査を行うことが推奨される（4.4 項を参照）。

妊娠する可能性のある女性及び女性パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤による治療中及び最終投与後 2 カ月間以上は効果的な避妊法を用いる。全身作用ホルモン避妊薬の代謝及び有効性に対する本剤の影響は検討されていないため、妊娠を避けるための第二の避妊法としてバリア法を適用する（4.4 項及び 4.5 項を参照）。

妊婦

妊婦における本剤の使用に関するデータはないか限られている。非臨床試験において胚・胎児発生毒性が認められている（5.3 項を参照）。

妊娠中の女性及び避妊法を用いていない妊娠する可能性のある女性に本剤を投与しない。妊娠する可能性のある女性又は女性パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には胎児に与える可能性のあるリスクを伝える。

授乳

ボラシデニブ及びその代謝物のヒト乳汁への移行は明らかでない。治療中及び最終投与後2カ月間以上は授乳を中止する。

妊孕性

ヒトの妊孕性に対するボラシデニブの影響に関するデータは得られていない。反復投与毒性試験では、生殖器官に関する所見が認められた（5.3項を参照）。これらの影響がもたらす臨床的意義は不明である。妊娠を計画している男性患者及び女性患者は生殖医療カウンセリングを受けること。また男性患者は治療前に精子の凍結保存について相談すること（4.4項を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

本剤は、運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、ごくわずかな影響を及ぼす。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

最もよくみられた副作用（臨床検査値異常を含む）は、ALT増加（59.3%）、AST増加（45.5%）、GGT増加（37.7%）、疲労（36.5%）、及び下痢（24.6%）であった。

Grade 3以上の最もよくみられた副作用は、ALT増加（9.6%）、AST増加（4.2%）及びGGT増加（3.0%）であった。

重篤な副作用であるALT増加は、本剤が投与された患者の0.6%に報告された。

本剤の投与中止に至ったGrade 3以上のALT増加は患者の3.0%に報告された。

副作用による本剤の休薬は本剤が投与された患者の18.6%に認められた。最もよくみられた休薬が必要となった副作用は、ALT増加（14.4%）及びAST増加（6.0%）であった。

副作用による本剤の減量は患者の9.6%に認められた。最もよくみられた減量が必要となった副作用はALT増加（7.8%）であった。

副作用の一覧

本剤が投与された患者に報告された副作用を MedDRA 器官別大分類別及び発現頻度別に表 3 に示す。

発現頻度は、極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1000～<1/100）、まれ（≥1/10000～<1/1000）、極めてまれ（<1/10000）、不明（入手可能なデータから推定できない）と定義した。同一の発現頻度グループ内では、重篤なものから副作用を記載した。

表 3：INDIGO 試験（AG881-C-004 試験）において本剤が投与された患者に報告された副作用（N=167）

MedDRA 器官別大分類	発現頻度	副作用
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	血小板数減少 [a]
代謝および栄養障害	高頻度	高血糖
		食欲減退
		低リン血症
神経系障害	極めて高頻度	浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高頻度	呼吸困難
胃腸障害	極めて高頻度	下痢
		腹痛
	高頻度	胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	極めて高頻度	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [a]
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [a]
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 [a]
	高頻度	アルカリホスファターゼ増加 [a]
一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	疲労

a 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より 1 グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。

副作用として選択した背景

肝胆道系障害

AG881-C-004 試験では、本剤を投与した 167 例のうち、18.6%が ALT が ULN の 3 倍超上昇し、8.4%が AST が ULN の 3 倍超上昇した。このうち、1.2%が ALT 又は AST が ULN の 3 倍超上昇し、同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍超上昇した。肝酵素及びビリルビンの増加は一過性であり、用量調節又は投与中止によって改善又は消失した（4.2 項及び 4.4 項を参照）。本剤を投与した 1 例に肝不全及び肝壊死が認められ、本剤を投与した別の 1 例に自己免疫性肝炎が認められた（4.4 項を参照）。

疑わしい副作用の報告

承認後の疑わしい副作用の報告は重要である。本剤のベネフィットリスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者はいかなる疑わしい副作用も各国の報告システム（別添 V を参照）から報告する。

4.9　過量投与

本剤を過量投与した場合、本剤に関連する副作用の増悪として毒性があらわれる可能性が高い（4.8 項を参照）。患者を密にモニタリングし、適切な支持療法を行う（4.2 項及び 4.4 項を参照）。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

Docusign Envelope ID: B98C112F-4852-4513-B4E4-9AB08C45303C

Institut de Recherches Internationales Servier
(I.R.I.S.)

VORANIGO (vorasidenib)

Company Core Data Sheet

[redacted]

Version [redacted]

CONFIDENTIALITY STATEMENT

Page 2～26については、非公表対象である。

ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　同種同効品一覧表 3

1.　同種同効品一覧表

販売名	**ボラニゴ錠 10mg、ボラニゴ錠 40mg**	タフィンラーカプセル 50mg、タフィンラーカプセル 75mg、タフィンラー小児用分散錠 10mg	メキニスト錠 0.5mg、メキニスト錠 2mg、メキニスト小児用ドライシロップ 4.7mg	テモダール点滴静注用 100mg、テモダールカプセル 20mg、テモダールカプセル 100mg
一般名	ボラシデニブ　クエン酸　水和物	ダブラフェニブメシル酸塩	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	テモゾロミド
会社名	日本セルヴィエ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	大原薬品工業株式会社
効能又は効果	○*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫	＜カプセル＞ ○*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） ○*BRAF* 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病 **○*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫** ＜小児用分散錠＞ ○標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） **○*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫**	＜錠＞ ○*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） ○*BRAF* 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病 **○*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫** ＜小児用ドライシロップ＞ ○標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） **○*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫**	○悪性神経膠腫 ○再発又は難治性のユーイング肉腫
添付文書改訂日	―	2024 年 9 月改訂（第 5 版）	2024 年 9 月改訂（第 5 版）	2024 年 10 月改訂（第 4 版）

同種同効品一覧表（続き）

販売名	**ボラニゴ錠 10mg、ボラニゴ錠 40mg**	塩酸プロカルバジンカプセル 50mg「TYP」	オンコビン注射用 1mg	ニドラン注射用 25mg、ニドラン注射用 50mg
一般名	ボラシデニブ　クエン酸水和物	プロカルバジン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	ニムスチン塩酸塩
会社名	日本セルヴィエ株式会社	太陽ファルマ株式会社	日本化薬株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社
効能又は効果	○*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫	○悪性リンパ腫（ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫） ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 **悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫**	○白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む） ○悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病） ○小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 **悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫** ○褐色細胞腫	下記疾患の自覚的ならびに他覚的症状の寛解 **脳腫瘍**、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病
添付文書改訂日	―	2023 年 6 月改訂（ 第 1 版）	2023 年 4 月改訂（第 1 版）	2023 年 7 月改訂（第 1 版）

＊＊2024年9月改訂（第5版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2024年4月改訂（第4版）

貯法：室温保存

＊＊**有効期間**：3年（カプセル）
2年（分散錠）

日本標準商品分類番号
874291

	カプセル50mg	カプセル75mg	＊＊分散錠10mg
承認番号	22800AMX00372000	22800AMX00373000	30600AMX00239000
販売開始	2016年6月	2016年6月	－

抗悪性腫瘍剤
BRAF阻害剤
ダブラフェニブメシル酸塩製剤

タフィンラー®カプセル50mg
タフィンラー®カプセル75mg
＊＊タフィンラー®小児用分散錠10mg

Tafinlar® Capsules
＊＊ Tafinlar® Dispersible tablets for Pediatric

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

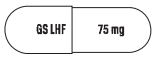
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	タフィンラーカプセル50mg	タフィンラーカプセル75mg	タフィンラー小児用分散錠10mg
有効成分	1カプセル中 ダブラフェニブメシル酸塩59.25mg （ダブラフェニブとして50mg）	1カプセル中 ダブラフェニブメシル酸塩88.88mg （ダブラフェニブとして75mg）	1錠中 ダブラフェニブメシル酸塩11.85mg （ダブラフェニブとして10mg）
添加剤	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン含有		D-マンニトール、セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、無水ケイ酸

＊＊3.2 製剤の性状

販売名	タフィンラーカプセル50mg	タフィンラーカプセル75mg	タフィンラー小児用分散錠10mg
性状	暗赤色不透明の2号硬カプセル	暗紅白色不透明の1号硬カプセル	白色～微黄色の素錠
識別コード	GS TEW　50mg	GS LHF　75mg	NVR D
外形	 	 	 
大きさ（約）	長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g	長径：19.4mm 短径：6.9mm 質量：0.346g	直径：6.0mm 厚さ：2.6mm 質量：80.0mg

4. 効能又は効果

〈カプセル〉
○*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫
○*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
○*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
＊＊○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫
＊＊〈小児用分散錠〉
○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 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、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
〈悪性黒色腫〉
5.2「17. 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。［17.1.1-17.1.5参照］
〈非小細胞肺癌〉
5.3「17. 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。［17.1.6参照］
5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈固形腫瘍〉
5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。
＊＊5.6 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.7-17.1.9参照］

®登録商標

5.7 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.9参照]

5.8 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈有毛細胞白血病〉

5.9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.7参照]

〈低悪性度神経膠腫〉

5.10 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「17. 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。[17.1.10参照]

5.11 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.10参照]

5.12 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

カプセル

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2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。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を1日2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。

・成人には、1回150mg

・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上 38kg未満	38kg以上 43kg未満	43kg以上 51kg未満	51kg以上
1回 投与量	75mg	100mg	125mg	150mg

小児用分散錠

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブラフェニブとして体重に合わせて次の用量を1日2回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。

体重	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満
1回 投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg

体重	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
1回 投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下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。[16.2.1参照]

7.3 本剤投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。[7.4参照]

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE[注1)]によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1）NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

カプセルの場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階[注2)]	1回投与量（1日2回）
通常投与量	150mg
1段階減量	100mg
2段階減量	75mg
3段階減量	50mg
4段階減量	投与中止

注2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

用量調節の目安（小児）

用量調節段階[注2)]	1回投与量（1日2回）			
通常投与量	75mg	100mg	125mg	150mg
1段階減量	50mg	75mg	100mg	100mg
2段階減量	投与中止	50mg	75mg	75mg
3段階減量	—	投与中止	50mg	50mg
4段階減量	—	—	投与中止	投与中止

小児用分散錠の場合

用量調節の目安（小児）

用量調節段階[注2)]	1回投与量（1日2回）					
体重	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満
通常 投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg
1段階 減量	10mg	20mg	30mg	30mg	40mg	50mg
2段階 減量	投与中止	10mg	20mg	20mg	30mg	40mg
3段階 減量	—	投与中止	10mg	10mg	20mg	20mg
4段階 減量	—	—	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

用量調節段階[注2)]	1回投与量（1日2回）					
体重	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
通常 投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg
1段階 減量	50mg	60mg	70mg	70mg	90mg	100mg
2段階 減量	40mg	50mg	50mg	60mg	70mg	80mg
3段階 減量	30mg	30mg	30mg	40mg	40mg	50mg
4段階 減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

7.4 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、7.3項の用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade1以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。[7.3、8.1参照]

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

7.5 8kg未満の小児患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

8. 重要な基本的注意

＊**8.1** 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行い、感染症等の有無を評価すること。解熱剤で効果が不十分な場合には、経口ステロイド剤の投与を検討すること。[7.4参照]

8.2 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

8.3 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[11.1.2参照]

8.4 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.5 ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

本剤の曝露量が増加する可能性がある。[8.6、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。マウス、ラット及びイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が300mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約1.9倍）群で認められている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊＊**〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉**

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.7、5.11参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はCYP2C8及び3A4の基質となる。また、本剤はCYP2C9及び3A4を誘導することが示されている。[16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール（経口剤は国内未承認） クラリスロマイシン リトナビル等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A基質 ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） デキサメタゾン等 [16.7.2参照]	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9基質 ワルファリン等 [16.7.2参照]	CYP2C9により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤（ロスバスタチン）等 [16.7.2参照]	OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用[注1)、注2)、注3)]

＊＊**11.1.1 有棘細胞癌**

皮膚有棘細胞癌（0.4%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.2%、3.7%）、ボーエン病（0.4%、頻度不明）があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも有棘細胞癌の発現頻度に高い傾向が認められた（皮膚有棘細胞癌（5.5%、頻度不明）、扁平上皮癌（5.5%、頻度不明））[注4)]。[8.2参照]

11.1.2 悪性腫瘍（二次発癌）

原発性悪性黒色腫（0.1%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも悪性腫瘍（二次発癌）の発現頻度に高い傾向が認められた（基底細胞癌（12.7%、頻度不明））[注4)]。[8.3参照]

＊＊**11.1.3 心障害**

心不全（0.1%、0.5%）、左室機能不全（0.1%、1.4%）、駆出率減少（5.8%、4.7%）等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]

＊＊**11.1.4 肝機能障害**

ALT（11.2%、1.6%）、AST（11.2%、0.5%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（0.3%、頻度不明）

＊＊**11.1.6 脳血管障害**

脳出血（0.1%、頻度不明）、脳卒中（いずれも頻度不明）等の脳血管障害があらわれることがある。

注1）重大な副作用の発現頻度は、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

トラメチニブとの併用時[注2)]

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
＊＊感染症	－	毛包炎、膿疱性皮疹、爪囲炎	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎	－
血液	－	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	－	－
代謝	－	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン血症、高血糖	－	－
神経系	頭痛	浮動性めまい	－	－
眼	－	霧視、ぶどう膜炎、視力障害	網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	－
心・血管	－	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長	心拍数減少
呼吸器	－	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎、間質性肺炎	－
消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	膵炎	－
肝胆道系	－	ALP増加、γ-GTP増加	－	－
＊＊皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症	－	急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中CK増加	横紋筋融解症	－
腎	－	－	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害	－
＊＊全身	発熱（49.6%）、疲労、悪寒	無力症、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、体重増加	顔面浮腫	－
その他	－	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン、過敏症	－

本剤単独投与時[注3)]

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	－	鼻咽頭炎	－	－
代謝	－	高血糖、食欲減退、低リン酸血症	－	－
神経系	頭痛	－	－	－
心・血管	－	－	－	QT/QTc間隔延長
眼	－	－	－	ぶどう膜炎
呼吸器	－	咳嗽	－	－
消化器	－	悪心、嘔吐、下痢、便秘	膵炎	－
皮膚	発疹、過角化（34%）、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症、皮膚乾燥、日光角化症、皮膚病変、紅斑、光線過敏症	－	脂肪織炎
筋骨格系	関節痛	筋肉痛、四肢痛	－	－
腎	－	－	－	腎不全、急性腎障害、尿細管間質性腎炎
全身	疲労、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患	－	－
その他	－	乳頭腫、アクロコルドン、脂漏性角化症	－	過敏症

＊＊注2）トラメチニブとの併用時の副作用頻度は臨床試験（MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験）に基づき記載した。

注3）本剤単独投与時の副作用頻度は海外臨床試験（BRF113683試験）に基づき記載した。

注4）X2201試験の有毛細胞白血病患者（55例）で発現した副作用頻度に基づき記載した。

＊＊14．適用上の注意

〈小児用分散錠〉

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 乾燥剤の入った元の容器の状態で患者に交付すること。

14.1.2 患者又は保護者等に対して以下の注意点を指導すること。

(1) 保存時

・使用直前まで乾燥剤の入った元の容器で保管し、使用の都度密栓すること。

(2) 服用時

・本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。

・専用の計量カップに水を入れ、これに本剤を加えて分散すること。水の量は本剤の投与量が10～40mgの場合は5mL、50～150mgの場合は10mLとすること。

・分散後は30分以内に服用すること。30分以上経過した場合は服用せずに廃棄すること。

・計量カップの底に本剤が残った場合は、5mLの水を追加し、分散して服用すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、RAS遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 変異型RASを伴う野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達の活性化が示されている[1)]。

15.2.2 マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等）が5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。[9.4.2参照]

15.2.3 マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎等）が15mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5倍）以上の群でみられた。

15.2.4 イヌにおいて気管支肺胞の炎症が20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約8.4倍）以上の群でみられた。

15.2.5 *In vitro* 3T3光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた*in vivo*試験で100mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約31倍）以上の群で光毒性反応がみられた。

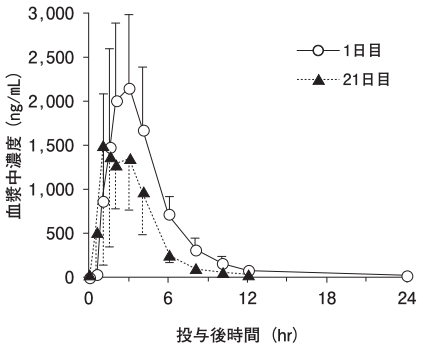
15.2.6 幼若ラットにおいて、成長・発達への影響（骨長の短縮、膣開口の早期化）が1mg/kg/日／3mg/kg/日（生後7～21日の投与量／生後22～35日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群でみられた。また、同用量群で成熟動物では認められなかった腎臓への影響（尿細管変性等）等がみられた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75～150mg（ヒプロメロースカプセル）を空腹時に単回経口投与した時、血漿中ダブラフェニブ濃度は投与1.0～4.0時間後に最大となった[2)]。その後、血漿中ダブラフェニブ濃度は二相性を示して低下し、消失半減期は約5～15時間であった。Cmax及び$AUC_{0\text{-}12h}$は75mg群と100mg群の間では投与量増加に伴い増加したが、100mg群と150mg群は同程度であった。反復投与後の血漿中ダブラフェニブの$AUC_{0\text{-}12h}$は単回投与時と比べて約40%減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブラフェニブ濃度は、投与開始後21日目までには定常状態に達すると考えられた。外国人固形癌患者4例のマイクロドーズ試験で、ダブラフェニブ150mgを単回経口投与した時の、[^{14}C] ダブラフェニブ50μgを単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは94.5%であった[3)]。



日本人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移（平均値＋標準偏差、1日目：n=6、21日目：n=5）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ75～150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

	投与量（mg）	例数（n）	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
1日目	75	3	1.39（29.9）	4.0（3.0-4.0）	4.63（35.6）	15.2（2,140.1）
	100	3	3.81（32.2）	1.0（0.9-2.0）	11.4（42.9）	13.1（55.4）
	150	6	2.41（40.1）	2.5（1.0-4.0）	9.24（29.3）	5.07（47.0）[a]
21日目	75	3	1.43（75.5）	3.0（1.5-4.0）	2.85（41.5）	-
	100	3	2.90（22.1）	1.0（0.9-2.0）	6.02（17.3）	-
	150	5	2.08（37.0）	1.5（1.0-3.0）	5.90（33.3）	-

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）
a：n=5

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時、AUC及びCmaxは絶食下に比べてそれぞれ約31及び51%低下した。また、食後のTmax（6時間）は絶食下（2時間）に比べて遅延した[4]。［7.2参照］

16.3 分布

ダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は99.7%であった[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 *In vitro*

ダブラフェニブは主にCYP2C8及び3A4により水酸化体に代謝され、更にCYP3A4によりカルボン酸体に代謝された。また、カルボン酸体は非酵素的に脱メチル化された[6]。

16.4.2 *In vivo*

血漿中には、主にカルボン酸体が検出された（血中放射能の約54%）（外国人）[7]。その他にはt-ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された[2,7]（外国人及び日本人）。

16.5 排泄

外国人固形癌患者4例に［^{14}C］ダブラフェニブの95mg（懸濁液）を単回経口投与した時、尿糞中には投与量の93.8%が回収された（投与後240時間）。放射能の主排泄経路は糞中（投与量の約71.1%）であり、尿中には22.7%が回収された[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

＊＊16.6.1 小児

海外第Ⅰ相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G2201試験）に組み入れられた109例（6歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に75mg、②38kg以上43kg未満の患者に100mg、③43kg以上51kg未満の患者に125mg、④51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのCmax（μg/mL）及び$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）の中央値は、①1.29及び4.35、②1.48及び5.20、③1.65及び6.05並びに④1.50及び5.25と推定された。

また、海外第Ⅰ相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G2201試験）に組み入れられた243例（0歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①17kg未満の患者に2.5mg/kg、②17kg以上26kg未満の患者に2.5mg/kg、③26kg以上38kg未満の患者に2.5mg/kg、④38kg以上51kg未満の患者に2.5mg/kg、⑤51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのCmax（μg/mL）及び$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）の中央値は、①1.25及び3.70、②1.37及び4.41、③1.42及び4.77、④1.47及び4.97並びに⑤1.38及び4.90と推定された。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*

ダブラフェニブはCYP2B6及び3A4を誘導した[8]。また、ダブラフェニブはCYP2C8及び2C19を阻害した（IC_{50}値：それぞれ8.2及び22.4μmol/L）[9]。ダブラフェニブはPgp及びBCRPの基質であった[10]。［10.参照］

16.7.2 *In vivo*

(1) ケトコナゾール

外国人固形癌患者16例にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤は国内未承認）400mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ75mg[注]の1日2回反復経口投与と併用したときのダブラフェニブのAUC及びCmaxは、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ約71及び33%増加した[11]。［10.2参照］

(2) ゲムフィブロジル

外国人固形癌患者17例にCYP2C8の阻害作用を有するゲムフィブロジル（国内未承認）600mgの1日2回反復経口投与をダブラフェニブ75mg[注]の1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは約47%増加したものの、Cmaxは変化しなかった[12]。［10.2参照］

(3) ワルファリン

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とワルファリン（S体：CYP2C9の基質、R体：CYP3A4及びCYP1A2の基質）15mg単回経口投与を併用したときのワルファリンのAUCは、ワルファリン単独投与に比べて、S体で約37%、R体で約33%減少した。また、ワルファリンのCmaxはワルファリン単独投与に比べて、S体で約18%、R体で約19%増加した[13]。［10.2参照］

(4) ミダゾラム

外国人固形癌患者12例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とミダゾラム（CYP3Aの基質）3mgの単回経口投与を併用したときのミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与に比べてそれぞれ約74及び61%減少した[14]。［10.2参照］

(5) リファンピシン

外国人固形癌患者17例にCYP3A及びCYP2C8の誘導作用を有するリファンピシン600mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べて、ダブラフェニブのCmaxは27%、AUCは34%減少した[15]。［10.2参照］

(6) ロスバスタチン

外国人がん患者16例にロスバスタチン（OATP1B1及びOATP1B3の基質）10mgの単回経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは94%、AUCは22%増加した。また、ダブラフェニブ150mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10mgを単回経口投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは156%増加、AUCは7%増加した[16]。［10.2参照］

(7) その他の薬剤

トラメチニブ

外国人固形癌患者17例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23%増加した[17]。

ラベプラゾール

外国人固形癌患者17例にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは3%増加し、Cmaxは12%減少した[15]。

注）本剤の承認用法・用量は、ダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）

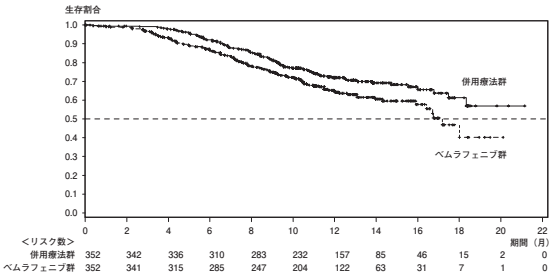
BRAF V600E/K変異を有する①進行固形癌患者（第Ⅰ相パート）及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者（第Ⅱ相パート）（症例数：①6例及び②6例）を対象にダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。第Ⅱ相パートにおける奏効率[注1)]は83%（5/6例）であった。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、発熱66.7%（8/12例）、AST増加及び末梢性浮腫各50.0%（6/12例）であった[18)]。[5.2参照]

注1）RECIST（ver 1.1）ガイドラインによる治験責任医師に基づく判定（CR+PR）

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群352例）とベムラフェニブ（1回960mgを1日2回連日投与）を投与する群（ベムラフェニブ群352例）と比較した第Ⅲ相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間（OS）の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群未到達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69（95%信頼区間：0.53-0.89）、層別log-rank検定 p=0.005］。



全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線

（MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ）

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91%（320/350例）であった。主な副作用は、発熱47%（163/350例）、悪寒28%（98/350例）及び悪心23%（81/350例）であった[19)]。[5.2参照]

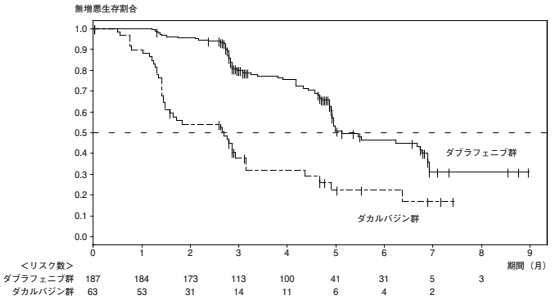
17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群211例）と、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（単剤療法群212例）を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.57-0.99）、層別log-rank検定 p=0.035］[20)]。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であった［ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55-0.92）］。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、併用療法群では、86%（179/209例）であった。主な副作用は、発熱47%（98/209例）、悪寒27%（57/209例）及び疲労25%（52/209例）であった。単剤療法群では、88%（186/211例）であった。主な副作用は、過角化30%（63/211例）、疲労27%（56/211例）及び脱毛症25%（52/211例）であった。[5.2参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験、BREAK-3）

BRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者250例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（187例）とダカルバジン1,000mg/m^2（体表面積）を3週毎に静脈内投与する群（63例）を比較した第Ⅲ相非盲検無作為化比較試験を実施した。PFSの解析において、ダカルバジン群と比較してダブラフェニブ投与群における統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定した中央値：ダブラフェニブ投与群5.1ヵ月、ダカルバジン群2.7ヵ月、ハザード比0.30（95%信頼区間：0.18-0.51）、層別log-rank検定 p<0.0001］。



無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

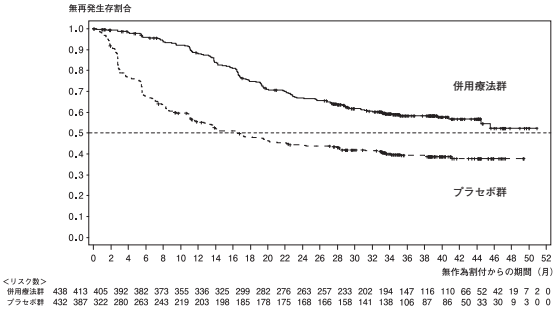
（BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ）

ダブラフェニブ投与群における副作用発現頻度は、88%（164/187例）であった。主な副作用は、過角化34%（63/187例）、皮膚乳頭腫21%（40/187例）、脱毛症20%（37/187例）であった[21)]。[5.2参照]

〈悪性黒色腫の術後補助療法〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験、COMBI-AD）

BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスク（American Joint Committee on Cancer（AJCC）Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期Ⅲa：リンパ節転移1mm超、Ⅲb、Ⅲc）の悪性黒色腫の術後患者870例（日本人患者5例を含む）を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群438例）とプラセボ群（432例）を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間とした。無再発生存期間（RFS）の解析において、プラセボ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定したRFSの中央値：併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47（95%信頼区間：0.39-0.58）、層別log-rank検定 $p=1.53\times10^{-14}$］。



無再発生存期間（RFS）のKaplan-Meier曲線

（2017年6月30日カットオフ）

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91.5%（398/435例（日本人患者3例を含む））であった。主な副作用は、発熱56.1%（244/435例）、疲労39.1%（170/435例）、悪寒35.6%（155/435例）であった[22)]。[5.2参照]

〈非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）

BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）の併用投与（①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例（日本人患者1例を含む）、②化学療法歴のない患者36例）を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注1)]（%）はそれぞれ①63.2（95%信頼区間：49.3-75.6）及び②61.1（95%信頼区間：43.5-76.9）であった。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、89.2%（83/93例（日本人患者1例を含む））であった。主な

副作用は、発熱49.5%（46/93例）、悪心38.7%（36/93例）、嘔吐及び皮膚乾燥26.9%（25/93例）であった[23]。[5.3参照]

〈固形腫瘍、有毛細胞白血病〉

17.1.7 国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験、ROAR）

標準的な治療選択肢のないBRAF V600E変異を有する固形腫瘍患者、BRAF V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者[注2]等（18歳以上）を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率は、表のとおりであった。

がん種	例数（日本人患者数）	奏効率（%）（95%信頼区間）
甲状腺未分化癌[注1]	36（2）	56（38.1-72.1）
胆道癌[注1]	43（2）	53（37.7-68.8）
消化管間質腫瘍[注1]	1（0）	0
WHO grade 1又は2の神経膠腫（LGG）[注3]	13（2）	69（38.6-90.9）
WHO grade 3又は4の神経膠腫（HGG）[注4]	45（1）	33（20.0-49.0）
小腸癌[注1]	3（0）	67（9.4-99.2）
有毛細胞白血病[注5]	55（0）	89（77.8-95.9）

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、88.8%（174/196例（日本人患者7例を含む））であった。主な副作用は、発熱41.8%（82/196例）、疲労27.0%（53/196例）、悪寒26.0%（51/196例）であった[24]。[5.6、5.9参照]

注2）プリンアナログによる一次治療に不応若しくは当該治療の1年以内に再発した、又は2つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者が対象とされた。

注3）RANO LGG（2011）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR+MR）

注4）RANO HGG（2010）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR）

注5）NCCNのガイドライン、Consensus Resolution Criteria、及び過去の臨床試験の定義から改変した基準による治験責任医師に基づく判定（微小残存病変を伴う又は伴わないCR+PR）

17.1.8 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（小児X2101試験、パートD）

BRAF V600変異を有するLGG及びランゲルハンス細胞組織球症（LCH）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、ダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）[注6]とトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）の併用投与（①LGG：20例、②LCH：10例）を検討する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注7]（%）はそれぞれ①25.0（95%信頼区間：8.7-49.1）及び②60.0（95%信頼区間：26.2-87.8）であった[25]。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、100%であった。主な副作用は発熱53.3%（16/30例）、疲労36.7%（11/30例）、皮膚乾燥36.7%（11/30例）であった。[5.6参照]

注6）小児に対する本剤の承認用法・用量は患者の体重のみに基づいて設定されている。

注7）①はRANO LGG（2011）基準による独立画像判定に基づく判定（CR＋PR）、②はHistiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr. 2009）（Minkov et al. 2009）による治験責任医師に基づく判定（CR＋Regressive disease）。

＊＊17.1.9 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 HGGコホート）

BRAF V600変異を有する初回治療後に増悪したHGG患者（1歳以上18歳未満）（41例（日本人患者11例を含む））を対象にダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）[注6]とトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注8]（%）は56.1（95%信頼区間：39.7-71.5）であった[26]。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、85.4%（35/41例（日本人患者11例を含む））であった。主な副作用は発熱36.6%（15/41例）、皮膚乾燥24.4%（10/41例）、発疹17.1%（7/41例）であった。[5.6、5.7参照]

注8）RANO HGG（2010）基準による中央判定（CR+PR）

＊＊〈低悪性度神経膠腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 LGGコホート）

BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用となる[注9]LGG患者[注10]（1歳以上18歳未満）を対象に、ダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）[注6]とトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）の併用投与（D+T群73例（日本人患者4例を含む））とカルボプラチン（6週間を1サイクルとして、175mg/m^{2}を第1、8、15及び22日目に静脈内投与）とビンクリスチン（最初の10週間1.5mg/m^{2}を1週間間隔で静脈内投与し、2週間休薬した後、6週間を1サイクルとして、第1、8及び15日目に1.5mg/m^{2}を静脈内投与）の併用投与（C+V群37例（日本人患者2例を含む））を比較した第Ⅱ相無作為化非盲検比較試験を実施した。奏効率[注11]（%）は、D+T群で46.6（95%信頼区間：34.8-58.6）、C+V群で10.8（95%信頼区間：3.0-25.4）であり、C+V群と比較してD+T群で統計学的に有意に高かった（片側p値＜0.001、Mantel-Haenszelカイ二乗検定）[26]。

D+T群における副作用発現頻度は、93.2%（68/73例（日本人患者4例を含む））であった。主な副作用は発熱47.9%（35/73例）、皮膚乾燥21.9%（16/73例）、疲労20.5%（15/73例）であった。[5.10-5.12参照]

注9）切除後に進行した又は切除の適応のない患者であり、疾患進行に伴う神経学的障害のために化学療法を開始することが適切と判断された患者

注10）G2201試験の各群に組み入れられた患者の組織型（WHO分類（改訂2016年））は、以下のとおりであった。

D+T群：毛様細胞性星細胞腫22例、神経節膠腫21例、LGG・非特定型14例、多形黄色星細胞腫6例、線維形成性乳児星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及びびまん性神経膠腫・非特定型各2例、並びに星細胞腫、びまん性星細胞腫及び線維形成性乳児神経節膠腫各1例

C+V群：毛様細胞性星細胞腫12例、神経節膠腫9例、LGG・非特定型6例、多形黄色星細胞腫4例、並びに星細胞腫、線維形成性乳児星細胞腫、線維形成性星細胞腫・非特定型、びまん性星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及び未分化神経外胚葉性腫瘍各1例

注11）RANO LGG（2011）基準による中央判定（CR+PR）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダブラフェニブは、BRAF変異型（V600E、V600K及びV600D）のキナーゼ活性を阻害した[27]。また、ダブラフェニブは、A375P F11細胞株を移植したマウスの腫瘍組織において、RAFシグナル経路下流のERKのリン酸化を阻害した[28]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

(1) ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等）、ヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株及びヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8505C及び8305C）、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1）並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した[29-31]。

(2) ダブラフェニブを、MEK1及びMEK2阻害薬であるトラメチニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522、8505C、8305C細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した[29-31]。

18.2.2 *In vivo*

ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した[32]。また、ダブラフェニブとトラメチニブを併用投

与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した[28]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダブラフェニブメシル酸塩（Dabrafenib Mesilate）

化学名

N-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate

分子式

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$

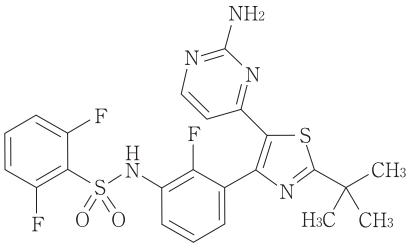
分子量

615.67

性状

白色～淡黄白色の粉末である。

化学構造式



• H_3C-SO_3H

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈タフィンラーカプセル50mg〉

28カプセル［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

〈タフィンラーカプセル75mg〉

28カプセル［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

＊＊**〈タフィンラー小児用分散錠10mg〉**

28錠［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

23．主要文献

1）Hatzivassiliou,G.et al.：Nature. 2010；464（7287）:431-435 ［20160200］

2）社内資料：国内第Ⅰ相試験におけるダブラフェニブの薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF116056試験）［20160201］

3）Denton,C.L.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2013;53（9）:955-961 ［20160202］

4）Ouellet,D.et al.：J.Pharm.Sci.2013;102（9）:3100-3109 ［20160203］

5）社内資料：血漿蛋白結合（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1）［20160204］

6）社内資料：*In vitro*代謝（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5）［20160205］

7）Bershas,D.A.et al.：Drug Metab.Dispos. 2013;41（12）:2215-2224 ［20160206］

8）社内資料：CYPに対する*in vitro*誘導作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.1）［20160207］

9）社内資料：CYPに対する*in vitro*阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.2.2）［20160208］

10）社内資料：トランスポーターによる*in vitro*輸送（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.5）［20160209］

11）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4）［20160211］

12）社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4）［20160212］

13）社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4）［20160213］

14）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.1）［20160214］

15）社内資料：リファンピシン又はラベプラゾールとの薬物相互作用（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1）［20170557］

16）社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2）［20170558］

17）社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3）［20160210］

18）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116885試験）［20160215］

19）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116513試験（COMBI-v試験））［20160216］

20）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK115306試験（COMBI-d試験））［20160217］

21）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF113683試験）［20160218］

22）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.1.1）［20180229］

23）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4.2.1）［20170555］

24）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）（2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.1）［20230079］

25）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（小児X2101試験）（2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.3）［20230078］

＊＊26）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験）［20240167］

27）社内資料：BRAF阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1.1）［20160222］

28）King,A.J.et al.：PLoS One. 2013;8（7）:e67583［20160221］

29）社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.5）［20160219］

30）社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1）［20170556］

31）社内資料：BRAF変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2023年11月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1）［20230080］

32）社内資料：マウスにおけるヒト悪性黒色腫由来細胞の増殖抑制作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2）［20160220］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

＊＊**26.1 製造販売（輸入）**

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（11）

＊＊2024年9月改訂（第5版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2024年4月改訂（第4版）

＊＊**貯法**：25℃以下で保存（錠）
2～8℃で保存（ドライシロップ）

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

	錠0.5mg	錠2mg	＊＊ドライシロップ4.7mg
承認番号	22800AMX00374000	22800AMX00375000	30600AMX00240000
販売開始	2016年6月	2016年6月	－

抗悪性腫瘍剤
MEK阻害剤
トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物製剤

メキニスト®錠0.5mg
メキニスト®錠2mg
＊＊メキニスト®小児用ドライシロップ4.7mg

Mekinist® Tablets
＊＊ Mekinist® Dry syrup for Pediatric

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1．警告

1.1 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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

＊＊**3.1 組成**

販売名	メキニスト錠0.5mg	メキニスト錠2mg	メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg
有効成分	1錠中 トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物0.5635mg（トラメチニブとして0.5mg）	1錠中 トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物2.254mg（トラメチニブとして2mg）	1瓶中 トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物5.3mg（トラメチニブとして4.7mg）
添加剤	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、ポリソルベート80、三二酸化鉄	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム、スクラロース、クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、香料、バニリン

＊＊**3.2 製剤の性状**

販売名	メキニスト錠0.5mg	メキニスト錠2mg	メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg
性状	黄色変形楕円形のフィルムコーティング錠	淡紅色円形のフィルムコーティング錠	白色の粉末
識別コード	TT	LL	－
外形			－
			
			
大きさ（約）	長径：9.0mm 短径：5.0mm 厚さ：3.8mm 質量：0.149g	直径：7.6mm 厚さ：3.8mm 質量：0.170g	－

4．効能又は効果

〈錠〉
- ○*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- ○*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- ○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- ○*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- ＊＊○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

＊＊〈小児用ドライシロップ〉
- ○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- ○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈悪性黒色腫〉

5.2「17．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。［17.1.1-17.1.4参照］

〈非小細胞肺癌〉

5.3「17．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。［17.1.5参照］

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈固形腫瘍〉

5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

＊＊**5.6** 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17．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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6-17.1.8参照］

®登録商標

5.7 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.8参照]

5.8 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈有毛細胞白血病〉

5.9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.6参照]

〈低悪性度神経膠腫〉

5.10 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「17. 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。[17.1.9参照]

5.11 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.9参照]

5.12 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。[17.1.9参照]

6. 用法及び用量

錠

〈悪性黒色腫〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mg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。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチ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。なお、患者の状態により適宜減量する。

・成人には、2mg

・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上 38kg未満	38kg以上 51kg未満	51kg以上
投与量	1mg	1.5mg	2mg

小児用ドライシロップ

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、小児にはトラメチニブとして体重に合わせて次の用量を1日1回、空腹時に経口投与する。

体重	8kg以上 9kg未満	9kg以上 11kg未満	11kg以上 12kg未満	12kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満
投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg

体重	26kg以上 30kg未満	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
投与量	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下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。[16.2.1参照]

7.2 本剤投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。[7.3参照]

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE[注1)]によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1）NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

錠の場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階[注2)]	投与量（1日1回）
通常投与量	2mg
1段階減量	1.5mg
2段階減量	1mg
3段階減量	投与中止

注2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

用量調節の目安（小児）

用量調節段階[注2)]	投与量（1日1回）		
通常投与量	1mg	1.5mg	2mg
1段階減量	0.5mg	1mg	1.5mg
2段階減量	投与中止	0.5mg	1mg
3段階減量	—	投与中止	投与中止

小児用ドライシロップの場合

用量調節の目安（小児）

用量調節段階[注2)]	投与量（1日1回）						
体重	8kg以上 9kg未満	9kg以上 11kg未満	11kg以上 12kg未満	12kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満
通常投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
1段階減量	0.25mg	0.25mg	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.55mg	0.65mg
2段階減量	0.15mg	0.2mg	0.2mg	0.25mg	0.3mg	0.35mg	0.45mg
3段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

用量調節段階[注2)]	投与量（1日1回）						
体重	26kg以上 30kg未満	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
通常投与量	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg
1段階減量	0.7mg	0.75mg	0.85mg	0.95mg	1.05mg	1.2mg	1.5mg
2段階減量	0.45mg	0.5mg	0.6mg	0.65mg	0.7mg	0.8mg	1mg
3段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

7.3 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、7.2項の用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade1以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.4参照]

7.4 0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないこと。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

7.5 8kg未満の小児患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査

（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.1.2参照]

＊**8.4** 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行い、感染症等の有無を評価すること。解熱剤で効果が不十分な場合には、経口ステロイド剤の投与を検討すること。[7.3参照]

8.5 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

本剤の曝露量が増加する可能性がある。[8.3、11.1.2、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が0.094/0.031mg/kg/日（初回/2回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が0.077/0.0385mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.1倍）以上の群で認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊＊**〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉**

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.7、5.11参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用[注1)、注2)、注3)]

＊＊**11.1.1 心障害**

心不全（0.1%、0.5%）、左室機能不全（0.2%、1.4%）、駆出率減少（5.8%、4.7%）等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

＊＊**11.1.2 肝機能障害**

ALT（11.2%、4.3%）、AST（11.2%、5.2%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3、9.3.1参照]

11.1.3 間質性肺疾患（0.1%、0.5%）

11.1.4 横紋筋融解症（0.4%、頻度不明）

[8.5参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（0.3%、頻度不明）

＊＊**11.1.6 脳血管障害**

脳出血（0.1%、頻度不明）、脳卒中（いずれも頻度不明）等の脳血管障害があらわれることがある。

注1）重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

ダブラフェニブとの併用時[注2)]

		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
＊＊	感染症	－	毛包炎、膿疱性皮疹、爪囲炎	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎	－
	血液	－	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	－	－
	代謝	－	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン血症、高血糖	－	－
	神経系	頭痛	浮動性めまい	－	－
	眼	－	霧視、ぶどう膜炎、視力障害	網膜色素上皮剥離、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下	網膜静脈閉塞
	心・血管	－	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長	心拍数減少
	呼吸器	－	咳嗽、呼吸困難	－	－
	消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	膵炎	－
	肝胆道系	－	ALP増加、γ-GTP増加	－	－
＊＊	皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症	－	急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）
	筋骨格系	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中CK増加	－	－
	腎	－	－	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害	－
＊＊	全身	発熱(49.6%)、疲労、悪寒	無力症、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、体重増加	顔面浮腫	－
	その他	－	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病、過敏症	－

本剤単独投与時[注3)]

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	－	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	－	蜂巣炎
血液	－	貧血	－	－
代謝	－	－	脱水	－
眼	－	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離
心・血管	－	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈	心拍数減少、QT/QTc間隔延長
呼吸器	－	咳嗽、呼吸困難	－	－

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢（33%）、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	－	膵炎
肝胆道系	－	ALP増加	－	－
皮膚	発疹（56%）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	－	－
筋骨格系	－	血中CK増加	－	－
全身	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	－	－
その他	－	－	過敏症	－

＊＊注2）ダブラフェニブとの併用時の副作用頻度は、臨床試験（MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験）に基づき記載した。
注3）本剤単独投与時の副作用頻度は、海外臨床試験（MEK114267試験）に基づき記載した。

＊＊14．適用上の注意

〈小児用ドライシロップ〉

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は保護者等に対して具体的な調製方法、投与時の注意点等を指導すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 容器のラベルに記載されている目印まで水を入れた後、静かに転倒混和してシロップ剤を調製すること。なお、調製後のシロップ剤はトラメチニブとして0.05mg/mLの溶液となる。

14.2.2 調製後のシロップ剤は、25℃以下で遮光保存し、凍結させないこと。調製後のシロップ剤は、使用の都度密栓し、調製日から35日以内に使用すること。調製から35日を経過した場合は、シロップ剤を廃棄すること。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

15.2.2 マウスの0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5～0.8倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉱質沈着及び壊死がみられた。

15.2.3 *In vitro* 3T3 NRU光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

15.2.4 幼若ラットの0.0125mg/kg/日／0.08mg/kg/日（生後7～21日の投与量／生後22～45日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群で成長・発達（体重減少、骨長の短縮、膣開口の遅延）、骨（大腿骨一次海綿骨壊死等）等への影響がみられた。

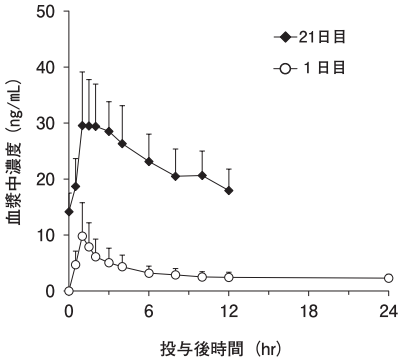
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者6例に、ダブラフェニブ150mgの1日2回併用下でトラメチニブ2mgを1日1回空腹時に反復経口投与した時、トラメチニブの血漿中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した[1)]。

外国人固形癌患者4例にトラメチニブ2mgを単回経口投与及び［^{14}C］トラメチニブ5μgを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約72.3%であった[2)]。



日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移（平均値+標準偏差）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

	例数（n）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC#1（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
1日目	6	7.82（112）	0.97（0.9-23.8）	376#2（23.1）	82.9#2（46.8）
21日目	6	32.5（20.2）	1.2（0.9-5.9）	448（25.5）	－

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）
#1：1日目はAUC_{inf}、21日目は$AUC_{0\text{-}24h}$
#2：n=5

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人固形癌患者24例にトラメチニブ2mg[注1)]を高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、それぞれ約10及び70%低下した[3)]。［7.1参照］

注1）本剤の承認用法・用量は、ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与である。

16.3 分布

トラメチニブのヒト血漿蛋白結合率は96.3～98.6%であり、血液／血漿中濃度比は約3であった[4,5)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 *In vitro*

トラメチニブは主にカルボキシエステラーゼにより脱アセチル化され、わずかにCYP3A4でも代謝された[6,7)]。

16.4.2 *In vivo*

外国人固形癌患者2例に［^{14}C］トラメチニブ（溶液）2mg[注1)]を単回経口投与した時の血漿中には、未変化体が検出され（血漿中放射能の約50%以下）、代謝物として脱アセチル体、脱アセチル体の酸化体及び脱アセチル体のグルクロン酸抱合体が検出された[8)]。

16.5 排泄

外国人固形癌患者2例に［^{14}C］トラメチニブ（溶液）2mg[注1)]を単回経口投与後の主排泄経路は糞中であり、放射能の糞中回収率は投与放射能の35%以上（総回収量の81%以上）、尿中回収率は投与放射能の9.0%以下（総回収量の19%以下）であった。放射能回収率は投与10日間後までで50%未満であった[8)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

外国人の肝機能[注2)]の異なる患者に本剤を1日1回反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。［9.3.1参照］

外国人の肝機能の異なる患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

肝機能	例数（n）	投与量（mg）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（hr＊ng/mL）
正常	10	2	26.149（38.03）	449.54（32.76）
軽度	6	2	26.196（58.85）	352.113（49.73）
中等度	2	1.5[注1)]	13.00、14.10	212.41、248.47
	1	2	14.60	320.50
重度	2	1[注1)]	7.57、12.00	114.79、165.57
	1	1.5[注1)]	7.43	118.37

幾何平均値±（幾何変動係数%）、n=1又は2の場合は個別値
注2）NCI分類

＊＊16.6.2 小児

海外第Ⅰ相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G2201試験）に組み入れられた95例（6歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に1mg、②38kg以上51kg未満の患者に1.5mg、③51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与した際の、トラメチニブのCmax（ng/mL）及び$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・hr/mL）の中央値は、①15.3及び256.4、②19.8及び345.1並びに③21.1及び381.5と推定された。

海外第Ⅰ相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G2201試験）に組み入れられた244例（0歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①17kg未満に0.038mg/kg、②17kg以上26kg未満に0.038mg/kg、③26kg以上38kg未満に0.032mg/kg、④38kg以上51kg未満に0.032mg/kg、⑤51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与した際の、トラメチニブのCmax（ng/mL）及び$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・hr/mL）の中央値は、①18.1及び216.9、②21.4及び274.1、③21.1及び291.5、④24.0及び347.8並びに⑤26.0及び399.8と推定された。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*

トラメチニブはCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し（IC_{50}：それぞれ0.34、4.1及び5.0μM）、CYP3A4及び2B6を誘導すると考えられた。また、Pgp及びBSEPの基質であり、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE1を阻害した（IC_{50}：それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609μM）[9-12]。

16.7.2 *In vivo*

ダブラフェニブ

外国人固形癌患者17例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23%増加した[13]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）

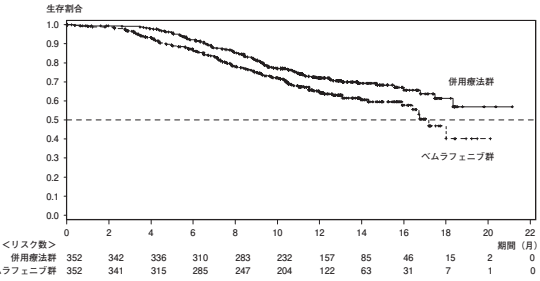
BRAF V600E/K変異を有する①進行固形癌患者（第Ⅰ相パート）及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者（第Ⅱ相パート）（症例数：①6例及び②6例）を対象にトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。第Ⅱ相パートにおける奏効率[注1)]は83%（5/6例）であった。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、発熱66.7%（8/12例）、AST増加及び末梢性浮腫各 50.0%（6/12例）であった[1)]。[5.2参照]

注1）RECIST（ver 1.1）ガイドラインによる治験責任医師に基づく判定（CR+PR）

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群352例）とベムラフェニブ（1回960mgを1日2回連日投与）を投与する群（ベムラフェニブ群352例）と比較した第Ⅲ相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間（OS）の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群未到達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69（95%信頼区間：0.53-0.89）、層別log-rank検定p=0.005］。



全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線

（MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ）

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91%（320/350例）であった。主な副作用は、発熱47%（163/350例）、悪寒28%（98/350例）及び悪心23%（81/350例）であった[14)]。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）

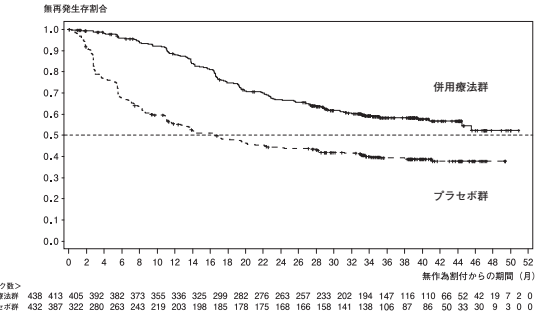
BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群211例）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（単剤療法群212例）を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.57-0.99）、層別log-rank検定 p=0.035］[15)]。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であった［ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55-0.92）］。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、86%（179/209例）であった。主な副作用は、発熱47%（98/209例）、悪寒27%（57/209例）及び疲労25%（52/209例）であった。[5.2参照]

〈悪性黒色腫の術後補助療法〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験、COMBI-AD）

BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスク（American Joint Committee on Cancer（AJCC）Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期Ⅲa：リンパ節転移1mm超、Ⅲb、Ⅲc）の悪性黒色腫の術後患者870例（日本人患者5例を含む）を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群438例）とプラセボ群（432例）を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間とした。無再発生存期間（RFS）の解析において、プラセボ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier法で推定したRFSの中央値：併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47（95%信頼区間：0.39-0.58）、層別log-rank検定 $p=1.53\times10^{-14}$］。



無再発生存期間（RFS）のKaplan-Meier曲線

（2017年6月30日カットオフ）

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91.5%（398/435例（日本人患者3例を含む））であった。主な副作用は、発熱56.1%（244/435例）、疲労39.1%（170/435例）、悪寒35.6%（155/435例）であった[16)]。[5.2参照]

〈非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）

BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）の併用投与（①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例（日本人患者1例を含む）、②化学療法歴のない患者36例）を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注1)]（%）はそれぞれ①63.2（95%信頼区間：49.3-75.6）及び②61.1（95%信頼区間：43.5-76.9）であった。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、89.2%（83/93例（日本人患者1例を含む））であった。主な副作用は、発熱49.5%（46/93例）、悪心38.7%（36/93例）、嘔吐及び皮膚乾燥26.9%（25/93例）であった[17)]。[5.3参照]

〈固形腫瘍、有毛細胞白血病〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験、ROAR）

標準的な治療選択肢のないBRAF V600E変異を有する固形腫瘍患者、BRAF V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者[注2)]等（18歳以上）を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率は、表のとおりであった。

がん種	例数（日本人患者数）	奏効率（%）（95%信頼区間）
甲状腺未分化癌[注1)]	36（2）	56（38.1-72.1）
胆道癌[注1)]	43（2）	53（37.7-68.8）
消化管間質腫瘍[注1)]	1（0）	0
WHO grade 1又は2の神経膠腫（LGG）[注3)]	13（2）	69（38.6-90.9）
WHO grade 3又は4の神経膠腫（HGG）[注4)]	45（1）	33（20.0-49.0）
小腸癌[注1)]	3（0）	67（9.4-99.2）
有毛細胞白血病[注5)]	55（0）	89（77.8-95.9）

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、88.8%（174/196例（日本人患者7例を含む））であった。主な副作用は、発熱41.8%（82/196例）、疲労27.0%（53/196例）、悪寒26.0%（51/196例）であった[18)]。[5.6、5.9参照]

注2）プリンアナログによる一次治療に不応若しくは当該治療の1年以内に再発した、又は2つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者が対象とされた。

注3）RANO LGG（2011）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR+MR）

注4）RANO HGG（2010）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR）

注5）NCCN のガイドライン、Consensus Resolution Criteria、及び過去の臨床試験の定義から改変した基準による治験責任医師に基づく判定（微小残存病変を伴う又は伴わないCR+PR）

17.1.7 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（小児X2101試験、パートD）

BRAF V600変異を有するLGG及びランゲルハンス細胞組織球症（LCH）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、トラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kg を1日1回連日投与）[注6)]とダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kg を1日2回連日投与）の併用投与（①LGG：20例、②LCH：10例）を検討する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注7)]（%）はそれぞれ①25.0（95%信頼区間：8.7-49.1）及び②60.0（95%信頼区間：26.2-87.8）であった[19)]。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、100%であった。主な副作用は発熱53.3%（16/30例）、疲労36.7%（11/30例）、皮膚乾燥36.7%（11/30例）であった。[5.6参照]

注6）小児に対する本剤の承認用法・用量は患者の体重のみに基づいて設定されている。

注7）①はRANO LGG（2011）基準による独立画像判定に基づく判定（CR+PR）、②はHistiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr. 2009）（Minkov et al. 2009）による治験責任医師に基づく判定（CR+Regressive disease）。

＊＊17.1.8 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 HGGコホート）

BRAF V600変異を有する初回治療後に増悪したHGG患者（1歳以上18歳未満）（41例（日本人患者11例を含む））を対象にトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）[注6)]とダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率[注8)]（%）は56.1（95%信頼区間：39.7-71.5）であった[20)]。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、85.4%（35/41例（日本人患者11例を含む））であった。主な副作用は発熱36.6%（15/41例）、皮膚乾燥24.4%（10/41例）、発疹17.1%（7/41例）であった。[5.6、5.7参照]

注8）RANO HGG（2010）基準による中央判定（CR+PR）

＊＊〈低悪性度神経膠腫〉

17.1.9 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 LGGコホート）

BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用となる[注9)] LGG患者[注10)]（1歳以上18歳未満）を対象に、トラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）[注6)]とダブラフェニブ（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）の併用投与（D+T群73例（日本人患者4例を含む））とカルボプラチン（6週間を1サイクルとして、175mg/m^{2}を第1、8、15及び22日目に静脈内投与）とビンクリスチン（最初の10週間1.5mg/m^{2}を1週間間隔で静脈内投与し、2週間休薬した後、6週間を1サイクルとして、第1、8及び15日目に1.5mg/m^{2}を静脈内投与）の併用投与（C+V群37例（日本人患者2例を含む））を比較した第Ⅱ相無作為化非盲検比較試験を実施した。奏効率[注11)]（%）は、D+T群で46.6（95%信頼区間：34.8-58.6）、C+V群で10.8（95%信頼区間：3.0-25.4）であり、C+V群と比較してD+T群で統計学的に有意に高かった（片側p値＜0.001、Mantel-Haenszel カイ二乗検定）[20)]。

D+T群における副作用発現頻度は、93.2%（68/73例（日本人患者4例を含む））であった。主な副作用は発熱47.9%（35/73例）、皮膚乾燥21.9%（16/73例）、疲労20.5%（15/73例）であった。[5.10-5.12参照]

注9）切除後に進行した又は切除のない患者であり、疾患進行に伴う神経学的障害のために化学療法を開始することが適切と判断された患者

注10）G2201試験の各群に組み入れられた患者の組織型（WHO分類（改訂2016年））は、以下のとおりであった。

D+T群：毛様細胞性星細胞腫22例、神経節膠腫21例、LGG・非特定型14例、多形黄色星細胞腫6例、線維形成性乳児星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及びびまん性神経膠腫・非特定型各2例、並びに星細胞腫、びまん性星細胞腫及び線維形成性乳児神経節膠腫各1例

C+V群：毛様細胞性星細胞腫12例、神経節膠腫9例、LGG・非特定型6例、多形黄色星細胞腫4例、並びに星細胞腫、線維形成性乳児星細胞腫、線維形成性星細胞腫・非特定型、びまん性星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及び未分化神経外胚葉性腫瘍各1例

注11）RANO LGG（2011）基準による中央判定（CR+PR）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

トラメチニブは、MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を阻害した[21)]。また、トラメチニブは、A375P F11細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織において、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害した[22)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

(1) トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等）及びヒ

ト非小細胞肺癌由来MV522細胞株及びヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8505C及び8305C）、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1）並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した[23-25]。

(2) トラメチニブを、BRAF阻害薬であるダブラフェニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522、8505C、8305C細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した[23-25]。

18.2.2 *In vivo*

トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。また、トラメチニブとダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した[26]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 Trametinib Dimethyl Sulfoxide

化学名

N-（3-｛3-Cyclopropyl-5-［(2-fluoro-4-iodophenyl) amino］-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido［4,3-*d*］pyrimidin-1（2*H*）-yl｝phenyl）acetamide-（methylsulfinyl）methane（1：1）

分子式

$C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

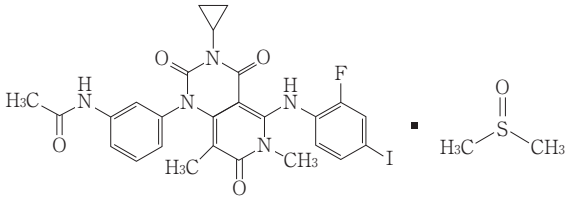
分子量

693.53

性状

白色の粉末である。

化学構造式



20．取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。

20.2 使用の都度密栓すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈メキニスト錠0.5mg〉

7錠［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

〈メキニスト錠2mg〉

7錠［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

＊＊〈メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg〉

4.7mg［瓶］

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116885試験）［20160215］

2）Leonowens,C.et al.:Br.J.Clin.Pharmacol. 2014;78（3）：524-532［20160223］

3）Cox,D.S.et al. :J.Clin.Pharmacol. 2013;53（9）：946-954［20160224］

4）社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合（2016年3月28日承認、CTD2.6.5.6.1）［20160225］

5）社内資料：*In vitro*血球移行性（2016年3月28日承認、CTD2.6.5.6.3）［20160226］

6）社内資料：*In vitro*代謝酵素（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.3.2）［20160227］

7）社内資料：CYP代謝酵素の同定（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.3）［20160228］

8）Ho,M.Y.K.et al.:Xenobiotica. 2014;44（4）：352-368［20160229］

9）社内資料：CYPに対する*in vitro*代謝阻害（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5.2）［20160230］

10）社内資料：CYPに対する*in vitro*酵素誘導（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5）［20160231］

11）社内資料：*In vitro*トランスポーターの同定（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.6.3）［20160232］

12）社内資料：*In vitro*トランスポーター阻害（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.7.4）［20160233］

13）社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3）［20160210］

14）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116513試験（COMBI-v試験））［20160216］

15）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK115306試験（COMBI-d試験））［20160217］

16）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.1.1）［20180229］

17）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4.2.1）［20170555］

18）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）（2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.1）［20230079］

19）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（小児X2101試験）（2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.3）［20230078］

＊＊20）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験）［20240167］

21）社内資料：MEK阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.1.1.1）［20160234］

22）社内資料：マウス異種移植モデルにおける薬理作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）［20160235］

23）社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.5）［20160219］

24）社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1）［20170556］

25）社内資料：BRAF変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2023年11月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1）［20230080］

26）King,A.J.et al.:PLoS One.2013;8（7）：e67583［20160221］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

＊＊26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

（12）

**2024年10月改訂(第4版)
*2024年7月改訂(第3版、承継に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
874219

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　注射用テモゾロミド

テモダール®点滴静注用100mg

TEMODAL®Infusion 100mg

毒薬
処方箋医薬品注)
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00235000
販売開始	2010年5月

1．警告

1.1 本剤による治療は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

1.2 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

1.3 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること。[8.4、11.1.2、17.1.3参照]

2．禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		テモダール®点滴静注用100mg
有効成分		日本薬局方　テモゾロミド
1バイアル中の分量注)		104.5mg
添加剤(1バイアル中の分量)	D-マンニトール	627mg
	L-トレオニン	167mg
	ポリソルベート80	125mg
	その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。

注)本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり、日本薬局方「注射用水」41mLで溶解した溶液40mLに含まれる量はテモゾロミドとして100mg(テモゾロミド濃度は2.5mg/mL)である。

3.2 製剤の性状

本剤は白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。注射用水41mLで溶解したときの溶状、pH及び浸透圧比は以下のとおりである。

販売名	テモダール®点滴静注用100mg
剤形	凍結乾燥注射剤
溶状	澄明
pH	3.0～4.5
浸透圧比	約0.9(生理食塩液に対する比)

4．効能又は効果

○悪性神経膠腫
○再発又は難治性のユーイング肉腫

6．用法及び用量

〈効能共通〉
下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。
〈悪性神経膠腫〉
初発の悪性神経膠腫の場合：
放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75mg/m²(体表面積)を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150mg/m²(体表面積)を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m²に増量することができる。
再発の悪性神経膠腫の場合：
通常、成人ではテモゾロミドとして150mg/m²(体表面積)を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。
〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉
イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m²を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈悪性神経膠腫〉
7.1 初発の悪性神経膠腫の場合
7.1.1 放射線照射との併用時
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上
(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm³以上	500/mm³以上、1,500/mm³未満	500/mm³未満
血小板数	100,000/mm³以上	10,000/mm³以上、100,000/mm³未満	10,000/mm³未満
非血液学的な副作用注)(NCI-CTC Grade)	Grade 1以下	中等度の副作用(Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用(Grade 3又は4)

注)脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日点滴静注を最長49日まで延長することができる。
7.1.2 放射線照射後の単剤投与時
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上
(2) 第1クールの期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
・好中球数の最低値が1,500/mm³以上
・血小板数の最低値が100,000/mm³以上
・脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2(中等度)以下
(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。
(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
・好中球数の最低値が1,000/mm³未満
・血小板数の最低値が50,000/mm³未満
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
・100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合
・脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じGrade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合

7.2.1 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上

7.2.2 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。
・好中球数の最低値が1,500/mm³以上
・血小板数の最低値が100,000/mm³以上

7.2.3 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

7.2.4 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
・好中球数の最低値が1,000/mm³未満
・血小板数の最低値が50,000/mm³未満
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

7.2.5 100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.6 参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。

8.3 カプセル剤による治療後に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。

8.4 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。[1.3、11.1.2、17.1.3 参照]

8.5 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.2 参照]

8.6 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.3 参照]

8.7 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」[1])等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増強するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者
B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。[8.5、11.1.2 参照]

9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

****9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中にテモゾロミドを投与された患者で、児の多発奇形が報告されている。ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形(50mg/m²/日)が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等

〈悪性神経膠腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3 参照]

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
海外の臨床試験(カプセル剤投与時)において、高齢者(70歳超)では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと[注1)]。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制(頻度不明、頻度不明)
汎血球減少(2.6%、0.5%)、好中球減少(42.1%、3.5%)、血小板減少(26.3%、8.8%)、貧血(13.2%、2.5%)、リンパ球減少(42.1%、頻度不明)、白血球減少(34.2%、3.8%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ニューモシスチス肺炎(2.6%、頻度不明)、**感染症**(頻度不明、頻度不明)
ニューモシスチス肺炎(2.6%、頻度不明)、サイトメガロウイルス感染症(頻度不明、頻度不明)等の日和見感染や敗血症(2.6%、0.5%)等、重篤な感染症があらわれることがある。リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復(Grade 1以下)するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがある。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。[8.4、8.5、9.1.2、9.1.3、17.1.3 参照]

11.1.3 間質性肺炎(頻度不明、頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳出血(2.6%、0.3%)
血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告がある。

11.1.5 アナフィラキシー(頻度不明、頻度不明[注2)])

11.1.6 肝機能障害(頻度不明、頻度不明)、**黄疸**(頻度不明、頻度不明)
AST、ALT、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。[8.1 参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明、頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明、頻度不明)

注1)「重大な副作用」の発現頻度は、カプセル剤の国内臨床試験、海外臨床試験(初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫)をもとに国内、海外の順に記載した。当該試験において各事象が発現していない場合は頻度不明とした。

注2)海外の臨床試験及び市販後に基づく頻度(カプセル剤承認時):0.01%未満

11.2 その他の副作用

11.2.1 国内で認められた副作用[注3)]

	10%以上	10%未満	頻度不明
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	
血液	貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少)、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常	
循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道感染、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
投与部位			注射部反応(疼痛、刺激感、紅斑、腫脹、熱感、そう痒感)
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA_{1C}上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛、血腫、尿崩症

注3)副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

11.2.2 海外で認められた副作用

	10%以上	10%未満[注4)]
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、口腔カンジダ症

注4)カプセル剤の海外臨床試験(初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫)で4例(1%)以上の発現が認められた副作用(単剤投与)

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、カプセル剤の過量投与(10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量)により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、カプセル剤の長期投与(連続5日間以上、最長で連続64日間)により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。

14.1.2 本剤は室温(約25℃)で、本剤1バイアルに注射用水41mLを加え、穏やかに円を描くように回して溶解する(テモゾロミド2.5mg/mL)。その際、振り混ぜないこと。必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。

14.1.3 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

14.1.4 調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。

14.1.5 体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は輸液ポンプを用い、90分間かけて点滴静注すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

14.2.2 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと(他の注射剤との適合性試験は実施していない)。なお、本剤と生理食塩液は同じ点滴ラインで投与できるが、ブドウ糖注射液とは投与しないこと。

14.2.3 末梢静脈から投与する際に、局所の組織障害を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 カプセル剤の投与後に、再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある[2)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(ラット、経口投与)で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある[3)]。

15.2.2 動物実験(ラット及びイヌ、経口投与)で、精巣毒性を認めたとの報告がある[3,4)]。

15.2.3 細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性を認めたとの報告がある[5)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 注射剤とカプセル剤の生物学的同等性

中枢神経系悪性腫瘍患者(19例)にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤150mg/m^2をそれぞれクロスオーバー法により静脈内投与(1.5時間持続注入)及び経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体及び活性代謝物MTIC(5-[(1*Z*)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide)濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。「注射剤の1.5時間静脈内持続注入」は「カプセル剤の経口投与」と生物学的に同等であることが確認された[6)](外国人データ)。

図1 テモゾロミドの血漿中濃度推移

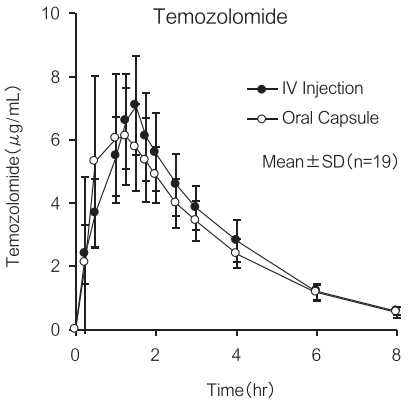


図2 MTICの血漿中濃度推移

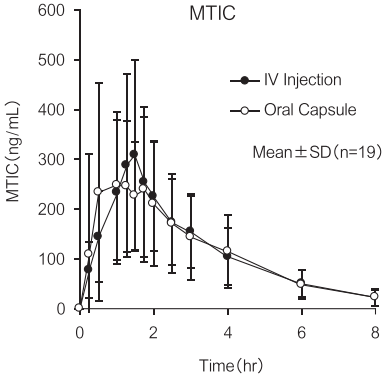


表1　中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ

テモゾロミド

製剤（投与経路）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-t}（μg・hr/mL）
注射剤（静脈内）	1.50（0.92-2.00）	7.44（21）	1.81（12）	23.4（18）
カプセル剤（経口）	1.00（0.25-2.00）	7.68（19）	1.91（13）	22.0（14）
点推定値(%)[a)]（90%信頼区間）	–	97（91-102）	–	106（103-109）

MTIC

製剤（投与経路）	T_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-t}（ng・hr/mL）
注射剤（静脈内）	1.50（1.25-1.75）	320（61）	1.80（16）	941（53）
カプセル剤（経口）	1.00（0.25-2.00）	333（62）	1.77（11）	944（60）
点推定値(%)[a)]（90%信頼区間）	–	98（91-105）	–	103（98-108）

平均値(%CV、n＝19)［ただしT_{max}は中央値(範囲)］

a：注射剤(静脈内投与)／カプセル剤(経口投与)

16.1.2 カプセル剤の単回及び反復投与

悪性神経膠腫の再発患者(6例)にカプセル剤の150又は200mg/m²を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目及び5日目における未変化体及びMTICの薬物動態パラメータは以下に示すとおりであり、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった[7)]。

表2　悪性神経膠腫の再発患者におけるカプセル剤の薬物動態パラメータ

分析対象	投与量（mg/m²）	投与（日）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2\lambda z}$（hr）	AUC_{0-t}（μg・hr/mL）	R*
テモゾロミド	150（6例）	1	1.42（52）	7.87（38）	2.14（25）	25.7（15）	–
		5	0.96（53）	8.38（36）	2.29（35）	25.2（10）	0.986（8）
	200（3例）	1	0.58（25）	15.3（5）	2.03（4）	35.1（6）	–
		5	0.92（57）	14.0（30）	2.02（5）	36.0（4）	1.03（3）
MTIC	150（6例）	1	1.42（52）	0.145（38）	1.98（24）	0.426（15）	–
		5	1.08（43）	0.154（28）	1.83（12）	0.425（12）	1.00（16）
	200（3例）	1	0.75（33）	0.272（15）	1.93（6）	0.594（7）	–
		5	0.92（57）	0.284（33）	1.87（3）	0.636（7）	1.07（1）

*：AUC_{0-24hr}に基づく累積係数　　平均値(%CV)

また、進行性癌患者(26例)に100、150、200、250、500、750又は1,000mg/m² 注)を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUCは用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた[8,9)](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ヒトに^{14}C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率は12%～16%であった[10)](*in vivo*、外国人データ)。

16.3.2 脳脊髄液中への移行

神経膠腫患者にカプセル剤の75mg/m²を放射線治療との併用により1日1回42～49日間反復経口投与したとき(23例)及び200mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき(32例)、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液／血漿のAUC比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった[11)](外国人データ)。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者(1例)にカプセル剤の150mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液／血漿のAUC比は約30%であった[12)](外国人データ)。

16.4 代謝

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基におけるpH依存的な加水分解と脱炭酸によるMTICへの変換と、続いて起こるAIC(5-Amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide)への分解であり、このMTICからAICへの分解過程でDNAのアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である[10,13)]。

16.5 排泄

進行性癌患者(6例)に^{14}C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約37%及び約0.8%が回収された[10)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

各種進行性癌患者を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計445例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった[14)](外国人データ)。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能障害患者(肝細胞癌患者13例)にカプセル剤の150mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった[15)](外国人データ)。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。［9.3.1 参照］

16.6.3 小児

小児の進行性癌患者(年齢：3～17歳、19例)にカプセル剤の100、120、160、200又は240mg/m² 注)を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度のT_{max}は1.3～1.9時間、$t_{1/2\lambda z}$は1.4～1.8時間であり、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して上昇した。200mg/m²投与群のAUCについて同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した[8,16)](外国人データ)。［9.7.1 参照］

16.6.4 クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

各種進行性癌患者を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計359例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスは、体のサイズ(体表面積、体重)及び性別(女性は男性より5%程度クリアランスが低下した)による影響を受けるが、年齢(19～78歳)、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P、AST、ALT及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった[17)](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1) クリアランスに及ぼす併用薬の影響

各種進行性癌患者を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計359例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H_2受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった[17)](外国人データ)。

注)初発及び再発の悪性神経膠腫における成人の承認最大用量(一回量)は200mg/m²(静脈内投与)、再発又は難治性のユーイング肉腫における承認最大用量(一回量)は100mg/m²(静脈内投与)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性神経膠腫〉

17.1.1 単独経口投与での成績(国内第Ⅱ相臨床試験)

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験(JPC-02-351-21試験)を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量としてカプセル剤1回150mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率(著効＋有効)は34%(9%＋25%)であり、海外試験成績の30%(6%＋24%)とほぼ同等であった[18)]。安全性解析対象例32例中31例(97%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球減少15例(47%)、好中球減

少15例(47%)、便秘13例(41%)、血小板数減少9例(28%)、悪心8例(25%)であった(カプセル剤承認時)。[8.6 参照]

表1　単独経口投与での成績(JPC-02-351-21試験)

患者	n	奏効率 (著効＋有効) 95%信頼区間	無増悪生存(PFS)	
			中央値 (月)	6ヵ月 生存率 95%信頼区間
全登録患者 (FAS)	32	34% 18.6%～53.2%	4.1	40.6% 23.6%～57.6%
退形成性星 細胞腫患者	22	27% 10.7%～50.2%	3.9	31.8% 12.4%～51.3%

17.1.2 単独経口投与での成績(海外第Ⅱ相臨床試験)

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験(C/I94-123試験)を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として、化学療法既治療群ではカプセル剤1回150mg/m²を、化学療法未治療群では1回200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回100、150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率(著効＋有効)は、化学療法既治療群では30%(6%＋24%)、化学療法未治療群で43%(11%＋32%)であった[19]。安全性解析対象例158例中153例(97%)に有害事象[注1)]が認められた。主な有害事象[注1)]は、悪心84例(53%)、嘔吐66例(42%)、頭痛65例(41%)、疲労54例(34%)、便秘52例(33%)、痙攣36例(23%)であった(カプセル剤承認時)。

注1)本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

表2　単独経口投与での成績(C/I94-123試験)

患者	n	奏効率 (著効＋有効) 95%信頼区間	無増悪生存(PFS)	
			中央値 (月)	6ヵ月 生存率 95%信頼区間
全登録患者 (ITT)	162	35% 28%～43%	5.4	46% 38%～54%
化学療法 既治療群	97	30% 21%～40%	4.8	44% 34%～54%
化学療法 未治療群	65	43% 31%～56%	6.2	50% 38%～63%
退形成性星 細胞腫患者	111	35% 26%～45%	5.5	48% 39%～58%
化学療法 既治療群	69	26% 16%～38%	4.8	45% 33%～57%
化学療法 未治療群	42	50% 34%～66%	6.3	54% 39%～69%

17.1.3 放射線とカプセル剤との併用療法での成績(海外第Ⅲ相臨床試験)

初発の膠芽腫と診断された患者573例を対象に、放射線単独療法を対照群(n＝286、RT群)とし、カプセル剤と局所放射線併用療法(n＝287、RT＋TMZ群)による初発時の膠芽腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(P00458試験)を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy週5日間の6週間照射とした。放射線照射時はカプセル剤1日1回75mg/m²を6週間連日経口投与し(最長49日)、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールではカプセル剤1回150mg/m²、第2クール以降は、100、150又は200mg/m²/日を1日1回5日間経口投与後、23日間休薬の計28日を1クールとし、6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置(ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与)を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する(CTC Grade 1以下)まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT_3受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、カプセル剤単独の投与中にも5-HT_3受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、カプセル剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間(Overall Survival：OS)を有意に延長させた。中央値はカプセル剤との併用群で14.6ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった(p＜0.0001)。ハザード比は、放射線単独群に対して1.59(95%信頼区間＝1.33～1.91)であり、2年生存率はカプセル剤との併用群で26%、放射線単独群で10%であった。また、無増悪生存(PFS)期間の中央値はカプセル剤との併用群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった(p＜0.0001)[20]。

安全性解析対象例288例中266例(92%)に有害事象[注2)]が認められた。主な有害事象は、脱毛199例(69%)、疲労156例(54%)、悪心105例(36%)、嘔吐57例(20%)であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例(61%)、脱毛124例(55%)、悪心110例(49%)、嘔吐66例(29%)、食欲不振61例(27%)、頭痛51例(23%)、便秘49例(22%)であった(カプセル剤承認時)。[1.3、8.4、8.6、11.1.2 参照]

図　OSの生存曲線(海外第Ⅲ相臨床試験)

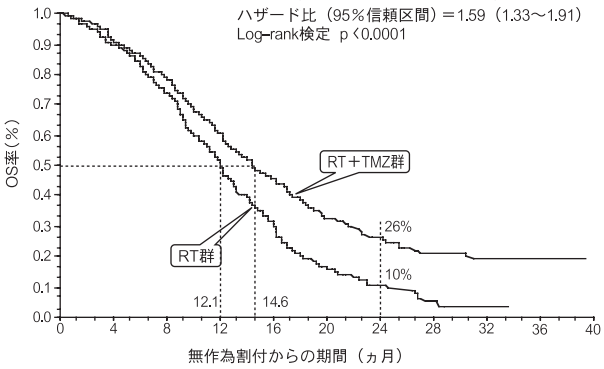


表3　海外第Ⅲ相臨床試験で認められた有害事象[注2)](288例)

	10%以上	10%未満[注3)]
全身症状		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害
血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
肝臓		AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、潮紅
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇
皮膚	脱毛、発疹	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、剥脱性皮膚炎
神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
眼		眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損
その他	疲労	状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、口腔カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、深部静脈血栓症

放射線照射併用後の単剤投与時(カプセル剤投与時)のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象[注2),注3)]発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、深部静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、腟出血、腟炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注2)本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注3)2例(1%)以上の発現が認められた有害事象

18．薬効薬理

18.1 作用機序

テモゾロミドは一価アルキル化薬であり、生理的pH条件下で非酵素的にMTICに分解され、メチルジアゾニウムイオンとなる。メチルジアゾニウムイオンはDNAのグアニンの6位の酸素原子をメチル化することによりDNA損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す[21,22](*in vitro*)。

18.2 抗腫瘍作用

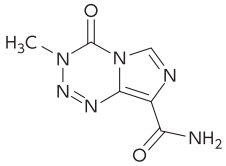
テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した[23,24](*in vitro*)。また、テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた[25,26](*in vivo*)。

19．有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：テモゾロミド(Temozolomide)

化　学　名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide

化学構造式：



分　子　式：$C_6H_6N_6O_2$

分　子　量：194.15

性　　状：白色～微紅色又は淡黄褐色の結晶性の粉末又は粉末である。
ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。
結晶多形が認められる。

融　　点：180℃(分解)

分配係数(1-オクタノール／水系)：20.8～22.4
0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH 7.0)：22.0
0.1mol/L塩酸試液：20.8
水：22.4

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書(テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫)
2) Doyle TJ, et al. J Clin Oncol. 2005；23：125s.
3) 社内資料：ラット反復投与毒性試験(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3)
4) 社内資料：イヌ反復投与毒性試験(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3)
5) 社内資料：遺伝毒性試験(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.4)
6) Diez BD, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2010；65：727-734.
7) Aoki T, et al. Int J Clin Oncol. 2007；12：341-349.
8) Brada M, et al. Br J Cancer. 1999；81：1022-1030.
9) Rudek MA, et al. Pharmacotherapy. 2004；24：16-25.
10) Baker SD, et al. Clin Cancer Res. 1999；5：309-317.
11) Ostermann S, et al. Clin Cancer Res. 2004；10：3728-3736.
12) 社内資料：脳脊髄液中への移行(海外試験)(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2)
13) Denny BJ, et al. Biochemistry. 1994；33：9045-9051.
14) Jen JF, et al. Pharm Res. 2000；17：1284-1289.
15) 社内資料：肝細胞癌患者における血中動態(海外試験)(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2)
16) Estlin EJ, et al. Br J Cancer. 1998；78：652-661.
17) 社内資料：母集団薬物動態試験(海外試験)(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2)
18) 西川 亮 他. 癌と化学療法. 2006；33：1279-1285.
19) Yung WK, et al. J Clin Oncol. 1999；17：2762-2771.
20) Stupp R, et al. N Engl J Med. 2005；352：987-996.
21) Yamauchi T, et al. Mol Pharmacol. 2008；74：82-91.
22) D'Atri S, et al. Mol Pharmacol. 1998；54：334-341.
23) 社内資料：*In vitro*細胞増殖抑制作用(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2)
24) Wedge SR, et al. Br J Cancer. 1996；73：482-490.
25) 社内資料：*In vivo*抗腫瘍作用(テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2)
26) Plowman J, et al. Cancer Res. 1994；54：3793-3799.

24．文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社　お客様相談室
〒104-6591　東京都中央区明石町8-1聖路加タワー36階
TEL　0120-419-363　FAX　03-6740-7702
URL　https://www.ohara-ch.co.jp

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15

**2024年10月改訂(第4版)
*2024年7月改訂(第3版、承継に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
874219

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　テモゾロミドカプセル

テモダール®カプセル20mg
テモダール®カプセル100mg

TEMODAL® Capsules 20mg, 100mg

毒薬
処方箋医薬品注)
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	カプセル20mg	カプセル100mg
承認番号	21800AMX10612000	21800AMX10613000
販売開始	2006年9月	2006年9月

1. 警告

1.1 本剤による治療は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

1.2 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

1.3 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること。[8.4、11.1.2、17.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

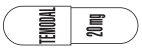
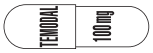
2.1 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テモダール®カプセル20mg	テモダール®カプセル100mg
有効成分	日本薬局方　テモゾロミド	
1カプセル中の分量	20mg	100mg
添加剤	無水乳糖、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。	

3.2 製剤の性状

販売名		テモダール®カプセル20mg	テモダール®カプセル100mg
剤形		硬カプセル剤	
色	キャップ	白色不透明	
	ボディ	白色不透明	
	印字	茶色	青色
外形			
号数		2号	1号
識別コード		20mg	100mg

4. 効能又は効果

○悪性神経膠腫
○再発又は難治性のユーイング肉腫

6. 用法及び用量

〈悪性神経膠腫〉
初発の悪性神経膠腫の場合：
放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m²(体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m²に増量することができる。
再発の悪性神経膠腫の場合：
通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m²(体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉
イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤は空腹時に投与することが望ましい。[16.2.2参照]
〈悪性神経膠腫〉
7.2 初発の悪性神経膠腫の場合
7.2.1 放射線照射との併用時
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上
(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm³以上	500/mm³以上、1,500/mm³未満	500/mm³未満
血小板数	100,000/mm³以上	10,000/mm³以上、100,000/mm³未満	10,000/mm³未満
非血液学的な副作用注)(NCI-CTC Grade)	Grade 1以下	中等度の副作用(Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用(Grade 3又は4)

注)脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日経口投与を最長49日まで延長することができる。
7.2.2 放射線照射後の単剤投与時
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上
(2) 第1クールの期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
・好中球数の最低値が1,500/mm³以上
・血小板数の最低値が100,000/mm³以上
・脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2(中等度)以下
(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。
(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
・好中球数の最低値が1,000/mm³未満
・血小板数の最低値が50,000/mm³未満
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
・100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合
・脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じGrade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合

7.3 再発の悪性神経膠腫の場合

7.3.1 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
・好中球数が1,500/mm³以上
・血小板数が100,000/mm³以上

7.3.2 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。
・好中球数の最低値が1,500/mm³以上
・血小板数の最低値が100,000/mm³以上

7.3.3 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

7.3.4 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
・好中球数の最低値が1,000/mm³未満
・血小板数の最低値が50,000/mm³未満
・脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

7.3.5 100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.6 参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。

8.3 本剤による治療後に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。

8.4 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。[1.3、11.1.2、17.1.3 参照]

8.5 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.2 参照]

8.6 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.3 参照]

8.7 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」[1])等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増強するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者
B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。[8.5、11.1.2 参照]

9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

****9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中にテモゾロミドを投与された患者で、児の多発奇形が報告されている。ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形(50mg/m²/日)が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等

〈悪性神経膠腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3 参照]

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
海外の臨床試験において、高齢者(70歳超)では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと[注1)]。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制(頻度不明、頻度不明)
汎血球減少(2.6%、0.5%)、好中球減少(42.1%、3.5%)、血小板減少(26.3%、8.8%)、貧血(13.2%、2.5%)、リンパ球減少(42.1%、頻度不明)、白血球減少(34.2%、3.8%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ニューモシスチス肺炎(2.6%、頻度不明)、**感染症**(頻度不明、頻度不明)
ニューモシスチス肺炎(2.6%、頻度不明)、サイトメガロウイルス感染症(頻度不明、頻度不明)等の日和見感染や敗血症(2.6%、0.5%)等、重篤な感染症があらわれることがある。リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復(Grade 1以下)するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがある。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。[8.4、8.5、9.1.2、9.1.3、17.1.3 参照]

11.1.3 間質性肺炎(頻度不明、頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳出血(2.6%、0.3%)
本剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告がある。

11.1.5 アナフィラキシー(頻度不明、頻度不明[注2)])

11.1.6 肝機能障害(頻度不明、頻度不明)、**黄疸**(頻度不明、頻度不明)
AST、ALT、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。[8.1 参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明、頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明、頻度不明)

注1)「重大な副作用」の発現頻度は、国内臨床試験、海外臨床試験(初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫)をもとに国内、海外の順に記載した。当該試験において各事象が発現していない場合は頻度不明とした。

注2)海外の臨床試験及び市販後に基づく頻度(承認時):0.01%未満

11.2 その他の副作用

11.2.1 国内で認められた副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	
血液	貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少)、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常	
循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道感染、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA_{1C}上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛、尿崩症

11.2.2 海外で認められた副作用

	10%以上	10%未満[注3)]
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、口腔カンジダ症

注3)海外臨床試験(初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫)で4例(1%)以上の発現が認められた副作用(単剤投与)

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、過量投与(10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量)により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、長期投与(連続5日間以上、最長で連続64日間)により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 体表面積より1日用量を算出しカプセル数が少なくなるように種類を組み合わせること。

14.1.2 カプセルは開けず、また、かみ砕かずに十分量の水と共に服用させること。カプセルの内容物に曝露した場合、曝露部分は速やかに洗浄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある[2)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(ラット、経口投与)で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある[3)]。

15.2.2 動物実験(ラット及びイヌ、経口投与)で、精巣毒性を認めたとの報告がある[3,4)]。

15.2.3 細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性を認めたとの報告がある[5)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

悪性神経膠腫の再発患者(6例)に本剤の150又は200mg/m^2を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目の血漿中未変化体及び代謝物MTIC(5-[(1*Z*)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide)濃度推移、並びに1日目及び5日目の薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与後約1時間にT_{max}を示した後一相性に減衰し、$t_{1/2\lambda z}$は約2時間であった。血漿中MTIC濃度は未変化体濃度と平行して推移し、T_{max}及び$t_{1/2\lambda z}$は未変化体とほぼ同じであり、AUCは未変化体の約2%であった。また、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった[6)]。

図　悪性神経膠腫の再発患者における単回投与時の血漿中濃度推移

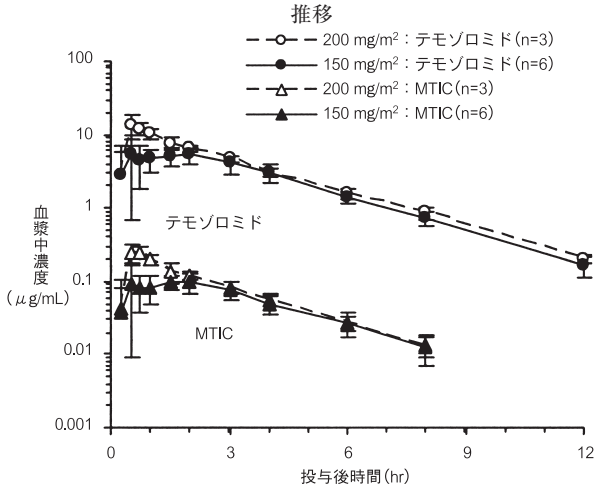


表　悪性神経膠腫の再発患者における薬物動態パラメータ

分析対象	投与量(mg/m^2)	投与(日)	T_{max}(hr)	C_{max}(μg/mL)	$t_{1/2\lambda z}$(hr)	AUC_{0-t}(μg・hr/mL)	R*
テモゾロミド	150(6例)	1	1.42(52)	7.87(38)	2.14(25)	25.7(15)	–
		5	0.96(53)	8.38(36)	2.29(35)	25.2(10)	0.986(8)
	200(3例)	1	0.58(25)	15.3(5)	2.03(4)	35.1(6)	–
		5	0.92(57)	14.0(30)	2.02(5)	36.0(4)	1.03(3)
MTIC	150(6例)	1	1.42(52)	0.145(38)	1.98(24)	0.426(15)	–
		5	1.08(43)	0.154(28)	1.83(12)	0.425(12)	1.00(16)
	200(3例)	1	0.75(33)	0.272(15)	1.93(6)	0.594(7)	–
		5	0.92(57)	0.284(33)	1.87(3)	0.636(7)	1.07(1)

*：AUC_{0-24hr}に基づく累積係数　　平均値(%CV)

進行性癌患者(26例)に100、150、200、250、500、750又は1,000mg/m^2[注)]を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUCは用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた[7,8)](外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

進行性癌患者(5例)に本剤の200mg/m^2を単回経口投与したとき、静脈内投与時とのAUC比較から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった[9)](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

進行性癌患者(12例)に本剤の200mg/m²を2×2クロスオーバー法により食後(高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与においてT_{max}が約1時間(1.07時間から2.25時間に)遅延し、C_{max}及びAUCはそれぞれ約32%及び9%低下した[7](外国人データ)。[7.1 参照]

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ヒトに^{14}C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率は12%～16%であった[10](*in vivo*、外国人データ)。

16.3.2 脳脊髄液中への移行

神経膠腫患者に本剤の75mg/m²を放射線治療との併用により1日1回42～49日間反復経口投与したとき(23例)及び200mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき(32例)、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液／血漿のAUC比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった[11](外国人データ)。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者(1例)に本剤の150mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液／血漿のAUC比は約30%であった[12](外国人データ)。

16.4 代謝

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基におけるpH依存的な加水分解と脱炭酸によるMTICへの変換と、続いて起こるAIC(5-Amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide)への分解であり、このMTICからAICへの分解過程でDNAのアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である[10,13]。

16.5 排泄

進行性癌患者(6例)に^{14}C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約37%及び約0.8%が回収された[10](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

各種進行性癌患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計445例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった[14](外国人データ)。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能障害患者(肝細胞癌患者13例)に本剤の150mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった[15](外国人データ)。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。[9.3.1 参照]

16.6.3 小児

小児の進行性癌患者(年齢：3～17歳、19例)に本剤の100、120、160、200又は240mg/m² 注)を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度のT_{max}は1.3～1.9時間、$t_{1/2\lambda z}$は1.4～1.8時間であり、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して上昇した。200mg/m²投与群のAUCについて同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した[7,16](外国人データ)。[9.7.1 参照]

16.6.4 クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

各種進行性癌患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計359例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスは、体のサイズ(体表面積、体重)及び性別(女性は男性より5%程度クリアランスが低下した)による影響を受けるが、年齢(19～78歳)、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P、AST、ALT及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった[17](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1) 胃内pHの影響

進行性癌患者(12例)に本剤の150mg/m²を1日1回5日間反復経口投与し、併用薬としてラニチジンの150mgを1日2回経口投与したとき、本薬の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく、本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内pH上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された[18](外国人データ)。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響

各種進行性癌患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計359例の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H_2受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった[17](外国人データ)。

注)初発及び再発の悪性神経膠腫における成人の承認最大用量(一回量)は200mg/m²、再発又は難治性のユーイング肉腫における承認最大用量(一回量)は100mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性神経膠腫〉

17.1.1 単独経口投与での成績(国内第Ⅱ相臨床試験)

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験(JPC-02-351-21試験)を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として本剤1回150mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率(著効＋有効)は34%(9%＋25%)であり、海外試験成績の30%(6%＋24%)とほぼ同等であった[19]。安全性解析対象例32例中31例(97%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球減少15例(47%)、好中球減少15例(47%)、便秘13例(41%)、血小板数減少9例(28%)、悪心8例(25%)であった(承認時)。[8.6 参照]

表1　単独経口投与での成績(JPC-02-351-21試験)

患者	n	奏効率(著効＋有効) 95%信頼区間	無増悪生存(PFS)	
			中央値(月)	6ヵ月生存率 95%信頼区間
全登録患者(FAS)	32	34% 18.6%～53.2%	4.1	40.6% 23.6%～57.6%
退形成性星細胞腫患者	22	27% 10.7%～50.2%	3.9	31.8% 12.4%～51.3%

17.1.2 単独経口投与での成績(海外第Ⅱ相臨床試験)

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験(C/I94-123試験)を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として、化学療法既治療群では本剤1回150mg/m²を、化学療法未治療群では1回200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回100、150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率(著効＋有効)は、化学療法既治療群では30%(6%＋24%)、化学療法未治療群で43%(11%＋32%)であった[20]。安全性解析対象例158例中153例(97%)に有害事象注1)が認められた。主な有害事象注1)は、悪心84例(53%)、嘔吐66例(42%)、頭痛65例(41%)、疲労54例(34%)、便秘52例(33%)、痙攣36例(23%)であった(承認時)。

注1)本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

表2　単独経口投与での成績(C/I94-123試験)

患者	n	奏効率(著効＋有効) 95%信頼区間	無増悪生存(PFS)	
			中央値(月)	6ヵ月生存率 95%信頼区間
全登録患者(ITT)	162	35% 28%～43%	5.4	46% 38%～54%
化学療法既治療群	97	30% 21%～40%	4.8	44% 34%～54%
化学療法未治療群	65	43% 31%～56%	6.2	50% 38%～63%
退形成性星細胞腫患者	111	35% 26%～45%	5.5	48% 39%～58%
化学療法既治療群	69	26% 16%～38%	4.8	45% 33%～57%
化学療法未治療群	42	50% 34%～66%	6.3	54% 39%～69%

17.1.3 放射線との併用療法での成績（海外第Ⅲ相臨床試験）

初発の膠芽腫と診断された患者573例を対象に、放射線単独療法を対照群（n＝286、RT群）とし、本剤と局所放射線併用療法（n＝287、RT＋TMZ群）による初発時の膠芽腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（P00458試験）を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy週5日間の6週間照射とした。放射線照射時は本剤1日1回75mg/m²を6週間連日経口投与し（最長49日）、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールでは本剤1回150mg/m²、第2クール以降は、100、150又は200mg/m²/日を1日1回5日間経口投与後、23日間休薬の計28日を1クールとし、6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する（CTC Grade 1以下）まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT₃受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、本剤単独の投与中にも5-HT₃受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、本剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間（Overall Survival：OS）を有意に延長させた。中央値は本剤との併用群で14.6ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった（p<0.0001）。ハザード比は、放射線単独群に対して1.59（95%信頼区間＝1.33～1.91）であり、2年生存率は本剤との併用群で26%、放射線単独群で10%であった。また、無増悪生存（PFS）期間の中央値は本剤との併用群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった（p<0.0001）[21]。安全性解析対象例288例中266例（92%）に有害事象[注2]が認められた。主な有害事象は、脱毛199例（69%）、疲労156例（54%）、悪心105例（36%）、嘔吐57例（20%）であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例（61%）、脱毛124例（55%）、悪心110例（49%）、嘔吐66例（29%）、食欲不振61例（27%）、頭痛51例（23%）、便秘49例（22%）であった（承認時）。［1.3、8.4、8.6、11.1.2 参照］

図　OSの生存曲線（海外第Ⅲ相臨床試験）

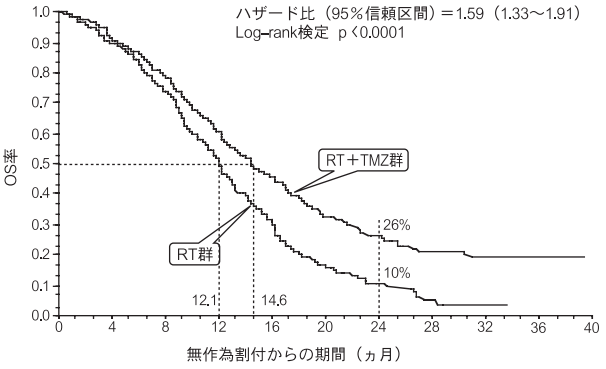


表3　海外第Ⅲ相臨床試験で認められた有害事象[注2]（288例）

	10%以上	10%未満[注3]
全身症状		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害
血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
肝臓		AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、潮紅
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇
皮膚	脱毛、発疹	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、剥脱性皮膚炎
神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
眼		眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損
その他	疲労	状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、口腔カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、深部静脈血栓症

放射線照射併用後の単剤投与時のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象[注2),注3)]

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、深部静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、腟出血、腟炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注2）本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注3）2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

18．薬効薬理

18.1 作用機序

テモゾロミドは一価アルキル化薬であり、生理的pH条件下で非酵素的にMTICに分解され、メチルジアゾニウムイオンとなる。メチルジアゾニウムイオンはDNAのグアニンの6位の酸素原子をメチル化することによりDNA損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す[22,23]（*in vitro*）。

18.2 抗腫瘍作用

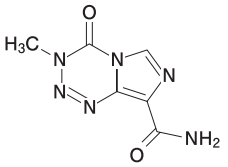
テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した[24,25]（*in vitro*）。また、テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた[26,27]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：テモゾロミド（Temozolomide）

化　学　名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*]
[1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide

化学構造式：



分　子　式：$C_6H_6N_6O_2$

分　子　量：194.15

性　　状：白色～微紅色又は淡黄褐色の結晶性の粉末又は粉末である。
ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
結晶多形が認められる。

融　　点：180℃（分解）

分配係数（1-オクタノール／水系）：20.8～22.4
0.1mol/Lリン酸塩緩衝液（pH 7.0）：22.0
0.1mol/L塩酸試液：20.8
水：22.4

22．包装

〈テモダール®カプセル20mg〉
5カプセル（1カプセル×5包）

〈テモダール®カプセル100mg〉
5カプセル（1カプセル×5包）

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫）
2）Doyle TJ, et al. J Clin Oncol. 2005；23：125s.
3）社内資料：ラット反復投与毒性試験（2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3）
4）社内資料：イヌ反復投与毒性試験（2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3）
5）社内資料：遺伝毒性試験（2006年7月26日承認、CTD2.6.6.4）
6）Aoki T, et al. Int J Clin Oncol. 2007；12：341-349.
7）Brada M, et al. Br J Cancer. 1999；81：1022-1030.
8）Rudek MA, et al. Pharmacotherapy. 2004；24：16-25.
9）Newlands ES, et al. Br J Cancer. 1992；65：287-291.

10) Baker SD, et al. Clin Cancer Res. 1999；5：309-317.
11) Ostermann S, et al. Clin Cancer Res. 2004；10：3728-3736.
12) 社内資料：脳脊髄液中への移行（海外試験）（2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
13) Denny BJ, et al. Biochemistry. 1994；33：9045-9051.
14) Jen JF, et al. Pharm Res. 2000；17：1284-1289.
15) 社内資料：肝細胞癌患者における血中動態（海外試験）（2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
16) Estlin EJ, et al. Br J Cancer. 1998；78：652-661.
17) 社内資料：母集団薬物動態試験（海外試験）（2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
18) Beale P, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1999；44：389-394.
19) 西川 亮 他. 癌と化学療法. 2006；33：1279-1285.
20) Yung WK, et al. J Clin Oncol. 1999；17：2762-2771.
21) Stupp R, et al. N Engl J Med. 2005；352：987-996.
22) Yamauchi T, et al. Mol Pharmacol. 2008；74：82-91.
23) D'Atri S, et al. Mol Pharmacol. 1998；54：334-341.
24) 社内資料：*In vitro*細胞増殖抑制作用（2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2）
25) Wedge SR, et al. Br J Cancer. 1996；73：482-490.
26) 社内資料：*In vivo*抗腫瘍作用（2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2）
27) Plowman J, et al. Cancer Res. 1994；54：3793-3799.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社　お客様相談室
〒104-6591　東京都中央区明石町8-1聖路加タワー36階
TEL　0120-419-363　FAX　03-6740-7702
URL　https://www.ohara-ch.co.jp

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15

2023年6月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
プロカルバジン塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21700AMY00082
販売開始	1978年4月

塩酸プロカルバジンカプセル50mg「TYP」
PROCARBAZINE Hydrochloride Capsules

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

太陽ファルマ

1．警告

本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 アルコール（飲酒）を摂取中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

有効成分	1カプセル中 日局プロカルバジン塩酸塩58.3mg （プロカルバジンとして50mg）
添加剤	内容物：D－マンニトール、トウモロコシデンプン、タルク カプセル：赤色3号、黄色4号（タートラジン）、酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

色	キャップ ボディー	淡黄色
剤形		硬カプセル（2号）
外形		
長径		約17.6mm
平均重量		約318mg
識別コード		プロカルバジン／50mg

4．効能又は効果

○悪性リンパ腫（ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫）
○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

6．用法及び用量

(1) 通常成人では、プロカルバジンとして1日50～100mg（1～2カプセル）を1～2回に分割して経口投与を開始する。その後約1週間以内に漸増し、プロカルバジンとして1日150～300mg（3～6カプセル）を3回に分割投与し、臨床効果が明らかとなるまで連日投与する。悪性リンパ腫の寛解導入までに要する総投与量は、プロカルバジンとして通常5～7gである。

(2) 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
プロカルバジンとして1日量60～75mg/m^{2}を14日間経口投与し、これを6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg（1カプセル）、75mg以上125mg未満となった場合は100mg（2カプセル）、125mg以上175mg未満となった場合は150mg（3カプセル）を1日1～3回に分割して投与する。

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［9.1.1、11.1.2参照］
8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
8.3 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、関連文献（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：硫酸ビンクリスチン（脳腫瘍）」等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増強するおそれがある。［8.1、11.1.2参照］

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者
代謝が遅延するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者
小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。外国においてプロカルバジン塩酸塩を含むMOPP療法を受けた小児ホジキン病患者で、非可逆的な精子形成不全（無精子症等）などの性腺障害が認められたとの報告がある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット、マウスにおいて、胎児の外形、骨格、内臓異常（20、60mg/kg/日）が、また、胎児致死の増加、発育抑制が報告されている。育成児においては、脳の発達異常（ラット20mg/kg/日、マウス6.5、20mg/kg/日）が報告されている。

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等
副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒） ［2.2参照］	アルコールに対する耐性を低下させるおそれがあるので、治療中は禁酒させること。	ジスルフィラム様作用によると考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 三環系抗うつ剤 交感神経興奮剤	本剤を大量投与した場合、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤は弱いMAO阻害作用を有するためと考えられている。 危険因子：本剤の大量投与

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎（2.7%）

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（27.2%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（15.8%）、貧血（6.5%）があらわれることがある。［8.1、9.1.1参照］

11.1.3 痙攣発作（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		ヘモグロビン減少		出血
肝臓	ALT増加	AST増加		肝機能異常
腎臓		BUN上昇		
消化器	食欲不振（29.3%）、悪心（23.3%）、嘔吐	下痢、口内炎	便秘	腹痛、口渇
皮膚	脱毛症、発疹	瘙痒症、皮膚硬化症	色素沈着障害	紅斑
精神神経系		神経過敏、倦怠感、感覚障害	多幸気分	末梢性ニューロパチー、頭痛、嗜眠、振戦、浮動性めまい、反射消失
その他		発熱、動悸		筋肉痛、筋力低下

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群、肺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに経口投与した実験で乳腺腫瘍が、マウスに経口、腹腔内投与した実験で肺腫瘍及び白血病が、サルに経口、皮下、腹腔内投与した実験で白血病が発生したとの報告がある。

15.2.2 動物実験（マウス、腹腔内投与）で、精子形成の抑制を認めたとの報告がある。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

肝・腎機能正常な患者2例に^{14}C-プロカルバジン30mg[注)]を絶食後単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は60分後に最高値約0.6 μg/mLに達した。また、腸管からほぼ完全に吸収されると示唆された（外国人データ）。

16.4 代謝

患者5例に^{14}C-プロカルバジン250mg[注)]を単回静脈内投与したとき、未変化体は急速に分解され（血中濃度半減期約7分）、酸化物であるアゾ誘導体の濃度が急上昇した。アゾ誘導体はさらにテレフタル酸イソプロピルアミドとなり、尿中に排泄された[1)]（外国人データ）。

16.5 排泄

肝・腎機能正常な患者3例に^{14}C-プロカルバジン25～30mg[注)]を単回静脈内投与したとき、24時間までの尿中排泄率は67.4～70.5%（平均68%）、3日目までの糞中排泄率は3.9～9.3%（平均7%）であった[2)]（外国人データ）。

注）承認された用法・用量は、成人で1日50～300mg、経口投与である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性リンパ腫（ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫）〉

17.1.1 国内臨床試験

承認時迄に国内で実施された臨床試験における、ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫の患者全132例の有効率（部分寛解以上）は以下のとおりであった[3)]。

疾患名	単独療法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率（%）
ホジキン病	34	13	13	76.5
細網肉腫	13	4	4	61.5
リンパ肉腫	12	2	1	25.0
合計	59	19	18	62.7

疾患名	併用療法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率（%）
ホジキン病	25	10	10	80.0
細網肉腫	40	14	17	77.5
リンパ肉腫	8	1	6	87.5
合計	73	25	33	79.5

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の腫瘍細胞増殖抑制は、プロカルバジン塩酸塩の核酸（DNA、RNA）及び蛋白合成阻害作用によると考えられている（*in vitro*）。

18.2 細胞学的又は染色体に対する作用

腹水癌移植ラットにおいて、染色体異常及び巨細胞出現等の細胞学的効果が認められた[4)]。

また、エールリッヒ腹水癌移植マウスにおいて、有糸分裂指数の低下、中間期延長、染色体切断率の上昇等、染色体に対する作用が認められた[5),6)]。

18.3 核酸及び蛋白合成に及ぼす作用

組織培養された癌細胞において、各種標識アミノ酸（^{14}C-glycine）の核酸及び蛋白への取り込み率を抑制した（*in vitro*）[7),8)]。

担癌マウスにおいては、核酸及び蛋白合成の抑制がみられ、transfer-RNAのメチル化に及ぼす影響が示唆された[9),10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロカルバジン塩酸塩（Procarbazine Hydrochloride）（JAN）

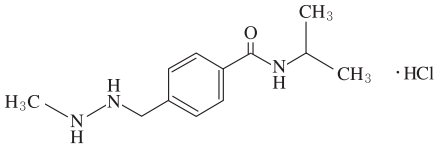
化学名：*N*-（1-Methylethyl）-4-［（2-methylhydrazino）methyl］benzamide monohydrochloride

分子式：$C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl$

分子量：257.76

性　状：白色～帯淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

構造式：



融　点：約223℃（分解）

20．取扱い上の注意

開栓後は遮光し、湿気を避けて保存すること。

22．包装

100カプセル［瓶、バラ、乾燥剤入り］

23．主要文献

1）Raaflaub，J.，et al.：Experientia.1965；21：44-45
2）Schwartz，D．E.，et al.：Arzneim.-Forsch. 1967；17：1389-1393
3）社内資料：悪性リンパ腫における有効率
4）佐藤　博，他：第28回日本癌学会総会記事.1969：P.222
5）Rutishauser，A.，et al.：Experientia.1963；19：131-132
6）Llombart，A．Jr.，et al.：Oncology.1969；23：201-208
7）Fölsch，E.，et al.：Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 70 Kongress.1964：995-998
8）白川　茂，他：基礎と臨床.1972；6：889-899
9）Kreis，W.，et al.：Experientia.1965；21：284-286
10）Kreis，W.：Cancer Res. 1970；30：82-89

24．文献請求先及び問い合わせ先

太陽ファルマ株式会社 お客様相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内　1－6－5
電話：0120-533-030
https://www.taiyo-pharma.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

太陽ファルマ株式会社
〒100-0005　東京都千代田区丸の内　1－6－5

2023年4月改訂（第1版）

貯法：冷所保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤
ビンクリスチン硫酸塩製剤

オンコビン® 注射用 1mg

Oncovin® for Injection 1mg

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21300AMY00373
販売開始	2004年4月

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者［症状を悪化させるおそれがある］［8.1 参照］
2.3 髄腔内には投与しないこと［14.2.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オンコビン注射用 1mg
有効成分	1バイアル中 ビンクリスチン硫酸塩　1mg
添加剤	乳糖水和物　10mg

3.2 製剤の性状

販売名	オンコビン注射用 1mg
性状	白色～微黄白色の凍結乾燥製剤
pH	4.0～6.0
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1 （本剤1バイアルを生理食塩液 10mL に溶解時）

4. 効能又は効果

○白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
○悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
○小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
多発性骨髄腫
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
○褐色細胞腫

6. 用法及び用量

〈白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）〉
通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週1回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1回量 2mg を超えないものとする。

〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後 17～24 日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

〈悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
ビンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m^2（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量 2mg を超えないものとする。

〈褐色細胞腫〉
シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回 1.4mg/m^2（体表面積）を静脈注射し、少なくとも 20 日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量 2mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 外国では体重 10kg 以下の小児への初期投与量を 0.05mg/kg 週1回静脈注射すべきであるとされている。
7.2 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。［8.6 参照］
7.3 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前に α 遮断薬等を投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。
また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。［2.2、11.1.1 参照］
8.2 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF 製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。［11.1.2 参照］
8.3 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
8.4 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後3～4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。

8.5 本剤は脳血液関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

8.6 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。[7.2 参照]

8.7 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の電子添文及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。

8.8 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」[1)]等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

本剤には骨髄抑制作用がある。

9.1.2 感染症を合併している患者

本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。

9.1.3 神経・筋疾患の既往歴のある患者

末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。

9.1.4 虚血性心疾患のある患者

心筋虚血症状が強くあらわれることがある。

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が強くあらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがある。	アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	フェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤等	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	神経毒性を有する。
L-アスパラギナーゼ	神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるためにL-アスパラギナーゼ投与の12～24時間前に本剤を投与することが望ましい。	本剤投与の前にL-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
マイトマイシン C	呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
他の抗悪性腫瘍剤	心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告がある。	機序不明
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（頻度不明）

運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（15.0%）、血小板減少（4.8%）、貧血（1.6%）があらわれることがある。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。[8.2 参照]

11.1.3 錯乱、昏睡（いずれも頻度不明）
倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。
11.1.4 イレウス（頻度不明）
腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
11.1.5 消化管出血、消化管穿孔（いずれも頻度不明）
消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。
11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）
アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがある。
11.1.8 心筋虚血（頻度不明）
心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。
11.1.9 脳梗塞（頻度不明）
11.1.10 難聴（頻度不明）
一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
11.1.11 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）
11.1.12 間質性肺炎（頻度不明）
11.1.13 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
末梢神経障害		排尿困難	垂足、背痛、複視
血液		出血傾向	顆粒球減少
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、便秘	食欲不振、下痢	口内炎
肝臓			肝機能異常（AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等）
過敏症			発疹
皮膚	脱毛	皮膚落屑	発汗亢進
眼			一過性皮質盲
循環器			低血圧、高血圧
泌尿器			多尿
その他			発熱、体重減少

13. 過量投与
13.1 症状
本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。
13.2 処置
13.2.1 支持療法として次の処置を考慮すること。
(1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与）
(2) 抗痙攣剤の投与
(3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う。）
(4) 循環器系機能のモニタリング
(5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。
13.2.2 ホリナート（ロイコボリン）を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート 100mg を 3 時間ごとに 8 回投与し、その後は 6 時間ごとに少なくとも 8 回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。
13.2.3 本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。

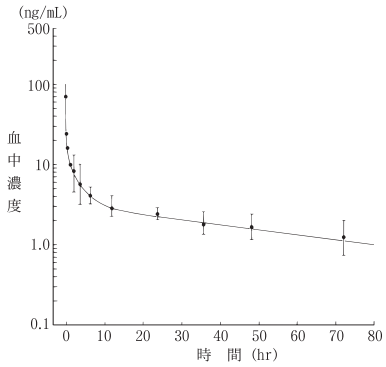
14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤 1 バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 10mL を加えて溶解する。
14.1.2 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 静脈内注射にのみ使用すること。
14.2.2 髄腔内には投与しないこと。本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。[2.3 参照]
14.2.3 1 回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。
・静脈内に補液中の管の途中から、1 分程度をかけて緩徐に注入する。（点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。）
・直接静脈内に、1 分程度をかけて緩徐に注入する。
・中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。
14.2.4 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、残量は他の静脈から投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各 2 例に本剤 2mg を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下する α 期、比較的ゆるやかに低下する β 期、更に非常に緩徐な低下を示す γ 期の 3 相性のパターンで推移した（外国人のデータ）[2)]。

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 (hr^{-1})
2mg i.v.	4	0.077±0.034	2.27±1.50	85.0±68.9	0.085±0.075

（Mean±S.D.）



16.3 分布

16.3.1 急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである（外国人のデータ）[2]。

投与量	n	分布容積（L/kg）	血清クリアランス（L/kg/hr）
2mg i.v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061

（Mean±S.D.）

16.3.2 ラットに^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩1.0mg/kgを静脈内注射した場合、脾、甲状腺、副腎、大腸、小腸には血中の20～70倍の放射活性が分布し、ついで肺、腎、肝、骨髄（血中の7～20倍）が高く、脂肪細胞、眼球、脳では低値（血中の0.2～1倍）を示した[3]。

16.4 代謝

主要代謝部位は肝臓であり、肝チトクローム P-450 3Aが関与するとされている（*in vitro*）[4]。

16.5 排泄

悪性リンパ腫4例に、^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩2mg（40μCi/mg）を静脈内注射した後、放射活性を測定した結果、72時間以内に糞中には投与量の約69%、尿中には約12%が排泄された（外国人のデータ）[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

承認時の白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍における寛解率は次の表のとおりであった。

疾患名			治験例数	寛解例数	寛解率（%）
白血病	急性白血病	小児	42	26	61.9
		成人	47	17	36.2
		小計	89	43	48.3
	慢性白血病（急性転化）		3	2	66.7
悪性リンパ腫	細網肉腫		21	15	71.4
	リンパ肉腫		16	10	62.5
	ホジキン病		19	16	84.2
	小計		56	41	73.2
小児腫瘍	神経芽腫		12	8	66.7
	ウィルムス腫瘍		2	2	100
	睾丸胎児性癌		2	2	100
	横紋筋肉腫		2	1	50.0
	血管肉腫		1	1	100
	骨肉腫		1	0	0
	網膜芽腫		1	0	0
	脂肪肉腫		1	0	0
	副腎皮質癌		1	0	0
	小計		23	14	60.9

注1）：寛解の判定は、すべて臨床医の報告に基づくものである。
注2）：これらの臨床成績には、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与症例の場合も含まれている。

副作用発現頻度は69.0%（129/187例）であった。主な副作用はしびれ感33.2%（62/187例）、脱毛21.9%（41/187例）、白血球減少15.0%（28/187例）、腱反射減弱・消失10.7%（20/187例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

紡錘体を形成している微小管のチュブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている[6]。

18.2 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

本剤はマウスのP-1534白血病、S-180腹水型腫瘍及びB-82A白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスのRidgeway骨肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した[7]。

18.3 細胞学的効果

細胞の有糸分裂の中期に紡錘体へ作用し、典型的な中期停止（metaphase arrest）像を示す（*in vitro*）[8]、[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

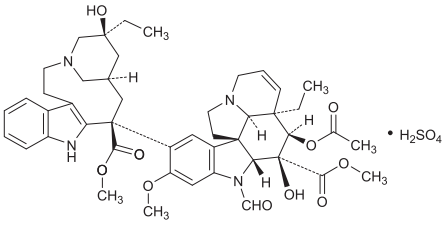
一般的名称：ビンクリスチン硫酸塩（Vincristine Sulfate）

化学名：Methyl（3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*）-4-acetoxy-3a-ethyl-9-［(5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino［5,4-*b*］indol-9-yl］-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino［8,1-*cd*］carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：$C_{46}H_{56}N_4O_{10}・H_2SO_4$

分子量：923.04

化学構造式：



性　状：ビンクリスチン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。
水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

22. 包装

1mg［1バイアル］

23. 主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））

2）Nelson RL．：Med．Pediatr．Oncol．1982；10：115-127
3）Owellen RJ, et al．：J．Med．Chem．1972；15：894-898
4）Zhou-Pan XR, et al．：Cancer Res．1993；53：5121-5126
5）Bender RA, et al．：Clin．Pharmacol．Ther．1977；22：430-438
6）Cancer 5th edition, Lippincott-Raven 1997；468-469
7）Johnson IS, et al．：Cancer Res．1963；23：1390-1427
8）Cardinali G, et al．：Blood 1963；21：102-110
9）Frei E, et al．：Cancer Res.1964；24：1918-1925

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL．0120-505-282

26．製造販売業者等

26.1　製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

Ⓡ 登録商標

＊2023年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874219

抗悪性腫瘍剤
ニムスチン塩酸塩注

ニドラン®注射用25mg
ニドラン®注射用50mg

NIDRAN® For Injection 25mg·50mg

劇薬、処方箋医薬品注）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	注射用25mg	注射用50mg
承認番号	15400AMZ00695	15400AMZ00696
販売開始	1980年２月	1980年２月

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 骨髄抑制のある患者［副作用として白血球減少等の骨髄抑制の報告があり、これらの増悪を防止するため。］
2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ニドラン注射用25mg	1バイアル中 ニムスチン塩酸塩25mg	塩化ナトリウム
ニドラン注射用50mg	1バイアル中 ニムスチン塩酸塩50mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH注）	浸透圧比注）（生理食塩液対比）
ニドラン注射用25mg	白色～帯黄白色の乾燥注射剤である。	3.0～4.5	約2
ニドラン注射用50mg			

注）ニドラン注射用25mgの1バイアルに注射用水5mLを、ニドラン注射用50mgの1バイアルに注射用水10mLを加えて溶解した場合

4. 効能又は効果

下記疾患の自覚的ならびに他覚的症状の寛解
脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病

6. 用法及び用量

通常、下記用量を本剤5mgあたり日本薬局方注射用水1mLに溶解し、静脈内又は動脈内に投与する。
○ニムスチン塩酸塩として2～3mg/kgを1回投与し、投与後末梢血液所見により4～6週間休薬する。
○ニムスチン塩酸塩として1回2mg/kgを1週間隔で2～3週投与し、投与後末梢血液所見により4～6週間休薬する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈脳腫瘍〉
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の関連文献（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：硫酸ビンクリスチン（脳腫瘍）」等）を熟読すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 遅延性の骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与後少なくとも6週間は、1週毎に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［11.1.1参照］
8.2 本剤を長期投与した患者に骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病等の二次発癌が発生したとの報告があるので、十分注意し投与すること。
8.3 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.1、11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者
白血球減少により感染に対する抵抗力が低下することがある。［8.3、11.1.1参照］

9.1.2 水痘患者
致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者
副作用として腎機能障害の報告があり、症状を悪化させることがある。

9.3 肝機能障害患者
副作用として肝機能障害の報告があり、症状を悪化させることがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.1参照］
＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与期間中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.2参照］
＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.2参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠7～17日目のラットに投与した実験（0.1/0.5mg/kg/日）で、多趾症等の催奇形性が認められている[1]。［9.4.2参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。乳汁移行性に関するデータはない。

9.7 小児等
代謝系が未発達であるため、副作用（白血球減少等）があらわれやすい。

9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、汎血球減少（いずれも頻度不明）

白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向等があらわれることがある。[8.1、8.3、9.1.1参照]

11.1.2 間質性肺炎、肺線維症（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
肝臓				肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇等）
腎臓			BUN上昇、蛋白尿	
消化器	食欲不振、嘔吐、嘔気	悪心	下痢、口内炎	
皮膚			脱毛	
その他		全身倦怠感、発熱	頭痛、低蛋白血症、めまい、痙攣	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下又は筋肉内に注射しないこと。

14.2.2 溶解後は分解が比較的速く進行するため、速やかに使用すること。

14.2.3 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意

*15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット反復投与毒性試験では精巣及び卵巣の重量減少が認められたとの報告がある。イヌ反復投与毒性試験では精巣の萎縮及び精子形成不全が認められ、10週間の休薬で回復性は確認できなかったとの報告がある。[9.4.1参照]

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA修復試験並びにマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2、9.4.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

脳腫瘍患者14例に、本剤100～150mg/body（1.72～2.50mg/kg）を単回静脈内投与し、血液中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定したところ、投与5分後に平均3.86μg/mLを示し、以後急速に低下したが、60分後も1.0μg/mLの濃度を保持していた（$t_{1/2\alpha}$=1.3分、$t_{1/2\beta}$=35分）[2)]。

16.3 分布

16.3.1 髄液中濃度

脳腫瘍患者14例に、本剤100～150mg/body（1.72～2.50mg/kg）を単回静脈内投与し、髄液を高速液体クロマトグラフィーにより測定したところ、投与5分後より髄液（脳室）への移行が認められ、髄液中濃度は投与後30分でピーク（平均0.59μg/mL）に達し、以後半減期0.49時間で漸減した[2)]。

16.3.2 分布容積

脳腫瘍患者14例に、本剤100～150mg/body（1.72～2.50mg/kg）を単回静脈内投与したときの分布容積の検討から、組織への移行性が高いことが示された[2)]。

16.4 代謝

肺癌患者1例及び脳腫瘍患者3例の計4例に本剤を100～150mg/body(2.0～3.0mg/kg)の投与量で単回静脈内投与したとき、血液中には代謝物としてピリミジノン環を有する縮環体及び脱ニトロソ体が認められた。

16.5 排泄

肺癌患者3例に本剤を120～150mg/body(3mg/kg)の投与量で単回静脈内投与したとき、投与42時間までのニムスチンの尿中排泄率は0.8%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

現在、一般的に採用されている固形癌化学療法直接効果判定基準によるまとまった奏効率についての評価はない。

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

各種悪性腫瘍患者963例を対象として行われた。主要疾患に対する臨床試験の有効性の概要は次表の通りである。

疾患名	有効以上例数/効果判定例数（有効率%）	
	単独療法	併用療法
慢性白血病	27/36（75.0）	—
悪性リンパ腫	17/44（38.6）	4/8（50.0）
脳腫瘍	31/81（38.3）	29/59（49.2）
結腸・直腸癌	8/31（25.8）	7/26（26.9）
肺癌	31/127（24.4）	13/37（35.1）
胃癌	24/115（20.9）	26/91（28.6）
肝臓癌	4/28（14.3）	0/4（0.0）

副作用発現率は65.9%（635/963例）であり、主な副作用は、血小板減少36.9%(355/963例)、白血球数減少35.7%（344/963例）、嘔吐15.9%（153/963例）、食欲不振14.7%（142/963例）、嘔気12.9%（124/963例）等であった。なお、造血器障害は投与回数が増加するほど回復が遅延する傾向がある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

水溶性のニトロソ尿素誘導体であり、細胞内のDNAアルキル化によるDNAの低分子化、DNA合成阻害が主な作用機序と考えられる[3)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 マウス白血病L1210に対し高い抗腫瘍活性を示した[4)]（*in vitro*）。

18.2.2 マウスの移植腫瘍に対して幅広い抗腫瘍スペクトラムを有している。リンパ性白血病L1210、骨髄性白血病C-1498、形質細胞腫X-5563（腹水型）、エールリッヒ腹水癌、腹水型乳癌MM-102、腹水型乳癌FM3A43、形質細胞腫X-5563（固型）、エールリッヒ固型癌、硬膜肉腫MS-147に対しすぐれた効果を示した[5)]（*in vitro*）。

18.2.3 リンパ性白血病L1210[6)]及びメチルコラントレン誘発悪性グリオーマ細胞[7)]の脳内移植マウスに対する延命効果が認められた（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニムスチン塩酸塩(Nimustine Hydrochloride)

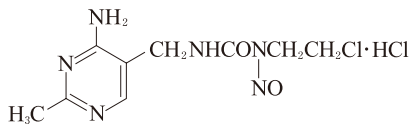
略　　号：ACNU

化 学 名：1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride

分 子 式：$C_9H_{13}ClN_6O_2 \cdot HCl$

分 子 量：309.15

化学構造式：



性　　状：白色～帯黄白色の粉末で、においはない。
水又はメタノールにやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
光によって徐々に変化する。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈注射用25mg〉
6バイアル
〈注射用50mg〉
6バイアル

23. 主要文献

1)増田　裕　他：三共研究所年報. 1977；29：118-137
2)森　照明　他：脳と神経. 1979；31(6)：601-606
3)金丸龍之介　他：抗酸菌病研究雑誌. 1978；30(1-2)：162-170
4)Shimizu, F. et al.：Gann. 1975；66(2)：149-154
5)Shimizu, F. et al.：Gann. 1978；69(4)：545-548
6)加藤武俊　他：癌と化学療法. 1976；3(5)：945-951
7)長谷川洋　他：脳と神経. 1977；29(8)：891-898

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

Ⓡ登録商標

ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

日本セルヴィエ株式会社

目次

添付文書（案）……3
1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠……9
1.1　効能又は効果（案）……9
1.2　効能又は効果（案）の設定根拠……9
1.3　効能又は効果に関連する注意（案）……12
1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠……12
1.5　用法及び用量（案）……13
1.6　用法及び用量（案）の設定根拠……13
1.7　用法及び用量に関連する注意（案）……19
1.8　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠……20
2.　使用上の注意（案）及びその設定根拠……21
3.　参考文献一覧……26

年　月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

処方箋医薬品
注）

日本標準商品分類番号
87429

抗悪性腫瘍剤
ボラシデニブ　クエン酸水和物

ボラニゴ®錠 10mg
ボラニゴ®錠 40mg

Voranigo® Tablets

承認番号	
販売開始	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者［10.1、16.7.2参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		含量（mg）	
		10mg錠	40mg錠
有効成分	ボラシデニブ　クエン酸水和物（ボラシデニブとして）	12.5 (10)	50.1 (40)
添加剤	結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール4000		

3.2 製剤の性状

販売名	ボラニゴ錠10mg	ボラニゴ錠40mg
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	
外形		
大きさ	直径：6mm 厚さ：3.6mm 重量：103mg	長径：14.8mm 短径：6.3mm 厚さ：4.6mm 重量：412mg
識別コード	10	40

4. 効能・効果

*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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、「17. 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。［17.1.1参照］

6. 用法・用量

通常、成人には、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。

40kg未満：20mg
40kg以上：40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤のCmax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。［16.2.2参照］

7.3 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	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。 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。
	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	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。 再発した場合には、投与を中止する。
	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 ALT 又は AST が ULN の 20 倍超	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	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。 再発した場合は、投与を中止する。
	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 40kg 以上の小児	体重 40kg 未満の小児
通常投与量	40mg	20mg
1 段階減量	20mg	10mg
2 段階減量	10mg	投与中止
3 段階減量	投与中止	－

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2 参照］

9.4.2 男児及び生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の 24.7 倍以上に相当する用量で、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精嚢萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかった[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、臨床曝露量のそれぞれ 10 倍及び 101 倍に相当する用量から、吸収胚数及び着床後胚損失率高値（ラット及びウサギ）、並びに内臓奇形（腎臓及び精巣位置異常）（ラット）が認められた。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。AG881-C-004 試験は 12 歳以上を対象として実施されたが、18 歳未満の患者は本剤群に組み入れられなかった。

10. 相互作用

本剤は、CYP1A2 により代謝される。また、本剤は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対する誘導作用並びに BCRP に対する阻害作用を有する。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）［2.3、16.7.2参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがある。	フルボキサミンマレイン酸塩がCYP1A2を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 シプロフロキサシン、ベムラフェニブ、メキシレチン等 ［16.7.1参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP1A2を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等 ［16.7.2参照］	本剤の有効性が減弱されるおそれがあるため、CYP1A2誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP1A2を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
タバコ（喫煙）	本剤の有効性が減弱さ	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤

	れるおそれがある。	の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、デキサメタゾン、経口避妊薬（デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4、16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2B6の基質となる薬剤 シクロホスファミド、エファビレンツ、メサドン等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2B6を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド、パクリタキセル、モンテルカスト等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C8を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フルルビプロフェン、フェニトイン等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 イホスファミド、タモキシフェンクエン酸塩、オメプラゾール等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C19を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン、リバーロキサバン等［16.7.2参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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こと。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

肝不全（0.6%）、肝炎（自己免疫性肝炎を含む）（0.6%）、肝機能障害（40.7%）　［7.3、8.1参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	1%～5%未満
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、腹痛	嘔吐、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、おくび、胃炎
一般・全身障害	疲労		無力症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	注意力障害、痙攣発作
代謝および栄養障害		食欲減退	低リン血症、高血糖、高カリウム血症
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血小板数減少
精神障害			不眠症、不安、錯乱状態
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛、背部痛
皮膚および皮下組織障害			脱毛症、多汗症、寝汗
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難
血管障害			高血圧
血液およびリンパ系障害			貧血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルで提供すること。

14.1.2 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを押しながらねじって開封すること。

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。

容器から乾燥剤を取り出さず、使用の都度密栓すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかではないが、AG881-C-004試験において、本剤群の6/168例（3.6%）及びプラセボ群の2/163例（1.2%）に悪性転化*が認められた。無作為化から悪性転化までの期間の中央値［最小、最大］（カ月）は、本剤群で16.6［6.9, 22.5］、プラセボ群で9.2［9.0, 9.4］であった（2023年3月7日データカットオフ）。

*：本剤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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の24.7倍以上に相当する用量で、雌性生殖器への影響（性周期消失、卵巣黄体減少及び閉鎖卵胞増加、子宮及び腟萎縮等）が認められた。

16. 薬物動態

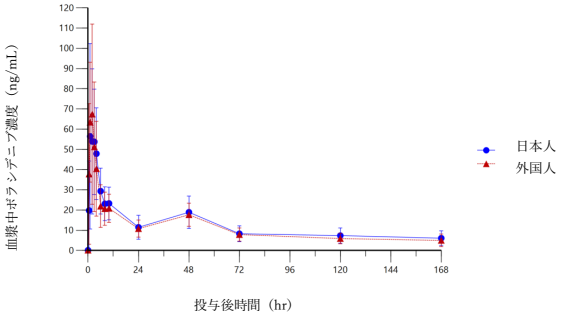
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 50mg 注) を単回経口投与したときのボラシデニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった [2]。

	C_{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
日本人 (15 例)	66.65 (48.78)	3311.73 (60.50)	2.00 (1.00, 6.00)	184.96 (40.60)
外国人 (11 例)	68.29 (54.88)	3193.13 (78.79)	2.00 (0.50, 3.00)	212.10 (79.13)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値，最大値）



16.1.2 反復投与

神経膠腫患者に本剤 40mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均値（変動係数%）はそれぞれ 133ng/mL(73)及び 1,988h･ng/mL(95)であった。1 日 1 回反復投与開始から 28 日以内に定常状態に到達した [4]。

神経膠腫患者に単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき、10～200mg 注) までの用量ではボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量に比例して増加した。（外国人データ）[X]

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

本剤 50mg 注) を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの平均値は 34%であった [5]。（外国人データ）

16.2.2 食事の影響

健康成人（36 例）に本剤 50mg 注) を単回経口投与したとき、絶食下投与に対する高脂肪食（総カロリー800～1,000 kcal のうち、50%が脂質）摂取後投与におけるボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 3.13 及び 1.29 であった [6]。健康成人（33 例）に本剤 40mg を単回経口投与したとき、絶食下投与に対する低脂肪食（総カロリー約 400～500kcal のうち、約 25%が脂質）摂取後投与におけるボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.32 及び 1.40 であった [7]。（外国人データ）

16.3 分布

本剤 40mg 単回投与時の分布容積の幾何平均値（変動係数%）は 3,930L（40）であった [7]。ボラシデニブのヒト血漿タンパク結合率は 96.5～97.4%であった [8]。また、脳腫瘍-血漿中濃度分配比は 1.6 であった [9]。

16.4 代謝

本剤は主に CYP1A2 により代謝される（*in vitro*）。健康成人（5 例）に ^{14}C 標識した本剤 50mg 注) を単回経口投与したとき、血漿中放射能の 66.24%が未変化体であった [10]。（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（5 例）に ^{14}C 標識した本剤 50mg 注) を単回経口投与したとき、投与 1,056 時間後までに投与量の 84.7%が糞中、4.52%が尿中に排泄された。投与 408 時間後までに糞中に排泄された未変化体は投与量の 55.5%であり [5]、尿中に未変化体は検出されなかった。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

AG881-C-004 試験の母集団薬物動態解析において、腎機能が正常な患者（eGFR が 90mL/min/1.73m^2 以上）（210 例）に対する軽度（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）及び中等度（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害を有する患者（それぞれ 56 例及び 4 例）におけるボラシデニブの定常状態における AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 1.38 及び 1.26 と推定された。（外国人データ）

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 20mg を単回経口投与したとき、健康成人（11 例）に対する中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、9 例）におけるボラシデニブの AUC_{0-t} の幾何平均値の比は 1.26 であった [11]。（外国人データ）[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シプロフロキサシン

健康成人（26 例）に、シプロフロキサシン（中程度の CYP1A2 阻害剤）500mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与し、本剤 20mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するシプロフロキサシン併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.29 及び 2.53 であった [7]。（外国人データ）[10.2 参照]

16.7.2 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

（1）フルボキサミン

本剤 40mg を 1 日 1 回反復投与及びフルボキサミン（強い CYP1A2 阻害剤）と併用投与したとき、本剤単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、定常状態ではそれぞれ 5.70 及び 7.18 と推定された。[2.3、10.1 参照]

（2）フェニトイン、リファンピシン

本剤 40mg を 1 日 1 回反復投与及びフェニトイン（中程度の CYP1A2 誘導剤）又はリファンピシン（中程度の CYP1A2 誘導剤）と併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してフェニトイン又はリファンピシン併用投与時のボラシデニブの曝露量が低下する可能性が示唆された。［10.2 参照］

（3）ミダゾラム、ブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン、S-メフェニトイン

本剤 40mg を 1 日 1 回反復投与及びミダゾラム（CYP3A 基質）、ブプロピオン（CYP2B6 基質、国内未承認）、レパグリニド（CYP2C8 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）又は S-メフェニトイン（CYP2C19 基質）と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にミダゾラム、ブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン又は S-メフェニトインの曝露量が低下する可能性が示唆された。［10.2 参照］

（4）ロスバスタチン

本剤 40mg を 1 日 1 回反復投与及びロスバスタチン（BCRP 基質）と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にロスバスタチンの曝露量が増加する可能性が示唆された。［10.2 参照］

16.7.3 その他

（1）健康成人（21 例）に、ラモトリギン（UGT1A4 基質）50mg を本剤投与開始 20 日前及び本剤投与開始 14 日目に経

口投与し、本剤 50mg[注)] を 1 日 1 回 15 日間経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラモトリギンの併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.95 及び 0.92 であった。（外国人データ）

（2）健康成人（35 例）に、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、本剤 50mg[注)] を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾールの併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.72 及び 0.94 であった。（外国人データ）

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、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。

40kg 未満：20mg

40kg 以上：40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（AG881-C-004 試験）

12 歳以上かつ体重 40kg 以上の、手術歴があり[注1)]、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[注2)] のグレード 2[注3)] の残存又は再発の星細胞腫及び乏突起膠腫患者[注4)]（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[注5)]）を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。疾患進行又は治験中止基準に該当するまで、本剤 40mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目は改訂 Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma（RANO-LGG）基準に基づく盲検下独立評価委員会による無増悪生存期間（PFS）と設定された。中間解析時点（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）における PFS の結果は、以下のとおりであった[注6)]。

注1） 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。

注2） 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。

注3） WHO 2016 脳腫瘍分類に基づく。

注4） 非造影病変（MRI 評価において造影剤で増強されない病変）を有する患者が組み入れられた。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、中央判定により最小、非結節性かつ測定不能病変であることが確認された場合にのみ組入れ可能とされた。

注5） 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こととされた。

注6） データカットオフ時点において、日本人患者は組み入れられていなかった。

無増悪生存期間に関する成績（AG881-C-004 試験）

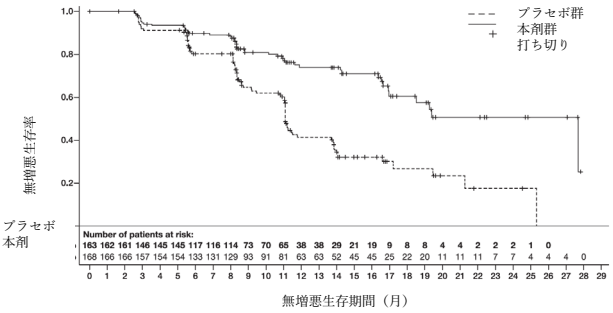
	本剤群 （168 例）	プラセボ群 （163 例）
イベント例数（%）	47（28）	88(54)
中央値［月］ （95%信頼区間）	27.7（17.0, NE）	11.1（11.0, 13.7）
ハザード比[注7)] （95%信頼区間）	0.39（0.27, 0.56）[注8)]	
P 値[注9)]	<0.0001	

NE：評価不能

注7）1p19q（共欠失）状態及びベースライン時の腫瘍の大きさによる層別Cox比例ハザードモデル

注8）有意水準に対応した99.9282%CIは（0.21, 0.73）

注9）層別ログランク検定、有意水準（片側）は0.000359



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（AG881-C-004 試験）

中間解析のデータカットオフ（2022 年 9 月 6 日）後に組み入れられた日本人部分集団 16 例[注10)] において、2024 年 3 月 14 日データカットオフ時点で PFS 中央値は未達であり、イベントは認められなかった（追跡調査期間の中央値［95%信頼区間］（カ月）：11.1［8.4, 11.1］）。

中間解析時点（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）における副作用発現頻度は、本剤群で 65.3%（109/167 例）であった。主な副作用（10%以上）は、ALT 増加 36.5%（61/167 例）、AST 増加 24.6%（41/167 例）、疲労 21.0%（35/167 例）、悪心 15.0%（25/167 例）、GGT 増加 13.2%（22/167 例）、下痢 12.0%（20/167 例）であった。

日本人部分集団における 2024 年 3 月 14 日データカットオフ時点の副作用発現頻度は、81.3%（13/16 例）であった。主な副作用（10%以上）は、ALT 増加 68.8%（11/16 例）、AST 増加 56.3%（9/16 例）、GGT 増加 31.3%（5/16 例）、悪心 12.5%（2/16 例）であった。

注 10）プラセボ群への割り付け後、本剤群へクロスオーバーした 9 例を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボラシデニブは、イソクエン酸脱水素酵素（IDH）1 及び IDH2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ボラシデニブは、変異型 IDH1 及び IDH2 の酵素活性を阻害することで腫瘍細胞における 2-ヒドロキシグルタル酸（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。

18.2 2-HG 産生阻害作用

ボラシデニブは、変異型 IDH1（R132H）を発現するヒト神経膠腫由来 TS603 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウス及び変異型 IDH2（R140Q）を発現させたヒト神経膠腫由来 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（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

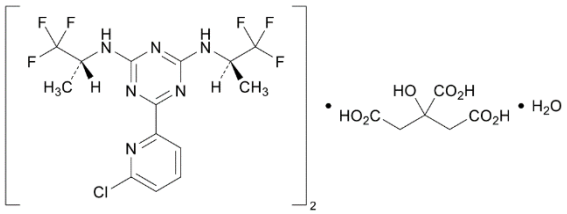
一般名：ボラシデニブ　クエン酸水和物
（Vorasidenib Citric Acid Hydrate）

化学名：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

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

化学構造式：



性　状：白色の粉末である。

溶解性：アセトン、アセトニトリル又はエタノールにやや溶けにくく、ヘプタン又は水にほとんど溶けない。

融　点：160～165℃

22. 包装

〈ボラニゴ錠 10mg〉

30 錠（プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り）

〈ボラニゴ錠 40mg〉

30 錠（プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り）

23. 主要文献

(1) 社内資料：非臨床試験（CTD2.6.6.3.1.5）
(2) 社内資料：海外第Ⅰ相（AG881-C-008）試験（CTD2.7.2.2.2.1）
(3) 社内資料：国際共同第 III 相（AG881-C-004）試験（CTD2.7.2.3.1）
(4) 社内資料：海外第Ⅰ相（AG881-C-002）試験（CTD2.7.2.2.2.2）
(5) 社内資料：海外第Ⅰ相（AG881-C-005）試験（CTD2.7.2.2.2.1）
(6) 社内資料：海外第Ⅰ相（AG881-C-007）試験（CTD2.7.2.2.2.1）
(7) 社内資料：海外第Ⅰ相（PKH-95032-009）試験（CTD2.7.2.2.2.1）
(8) 社内資料：非臨床試験（CTD2.6.4.4.3）
(9) 社内資料：海外第Ⅰ相（AG120-881-C-001）試験（CTD2.7.2.2.2.2）
(10) 社内資料：非臨床試験（CTD2.6.4.7.1）
(11) 社内資料：海外第Ⅰ相（PKH-95032-008）試験（CTD2.7.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本セルヴィエ株式会社

お問い合わせ窓口

〒113-0033 東京都文京区本郷 1-28-34 本郷 MK ビル

TEL 0120-841-002

月～金 9:00-17:00（祝祭日、弊社休業日を除く）

https://nihonservier.co.jp/

26. 製造販売業者等

製造販売元

日本セルヴィエ株式会社

東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1　効能又は効果（案）

*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫

1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

IDH1 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者に対する本剤の有効性に関する主要な根拠は国際共同第 III 相試験である AG881-C-004 試験から示された。

AG881-C-004 試験は、前治療が手術のみであった *IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する Grade 2 の星細胞腫又は乏突起膠腫患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本剤ボラシデニブ群又はプラセボ群に無作為に割り付け、疾患進行を確認するまで、又は許容できない毒性が発現するまで 1 日 1 回（QD）経口投与した。被験者は、1p19q 状態（共欠失の有無）及びベースライン時の腫瘍径（最長径が 2 cm 以上、2 cm 未満）に基づき層別に無作為化した。プラセボ群に割り付けられた被験者は、疾患進行（PD）の確認後、本剤群へのクロスオーバーの機会が選択肢として与えられた。

有効性の主要評価項目は、改訂 Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma（RANO-LGG）基準に基づき盲検下独立評価委員会（BIRC）が評価した無増悪生存期間（PFS）であった。有効性の主な副次評価項目は、無作為化からその後の最初の抗がん療法の開始又は死因を問わない死亡までの期間で定義される、次介入開始までの期間（TTNI）であった。

2022 年 9 月 6 日のデータカットオフ時点の 2 回目の中間解析（IA2）における有効性の結果を表 1:1、図 1:1 及び図 1:2 に記載する。

表 1:1　AG881-C-004 試験における有効性の結果

有効性の評価項目	**ボラシデニブ 40mg QD (168 例)[a]**	**プラセボ（163 例）**
無増悪生存期間（PFS）		
イベント例数（%） 　進行 　死亡	 47 (28.0) 0	 88 (54.0) 0
中央値［月］（95%CI）[b]	27.7 (17.0, NE)	11.1 (11.0, 13.7)
ハザード比（95%CI）[c]	0.39 (0.27, 0.56)	
p 値[d]	0.000000067	
次介入開始までの期間（TTNI）		
イベント例数（%） 　その後の最初の抗がん療法	 19 (11.3)	 6 (3.7)

ボラシデニブへのクロスオーバー	0	52 (31.9)
中央値［月］（95%CI）[b]	NE (NE, NE)	17.8 (15.0, NE)
ハザード比（95%CI）[c]	0.26 (0.15, 0.43)	
p 値[d]	0.000000019	

略語：CI=信頼区間、NE=評価不能
a 有効性解析は無作為化されたすべての被験者に基づく。
b 中央値の 95%信頼区間は Brookmeyer and Crowley 法を使用して算出
c 1p19q 状態及びベースライン時の腫瘍の大きさを層別化因子とした Cox 比例ハザードモデルによる推定
d 片側層別ログランク検定での推定

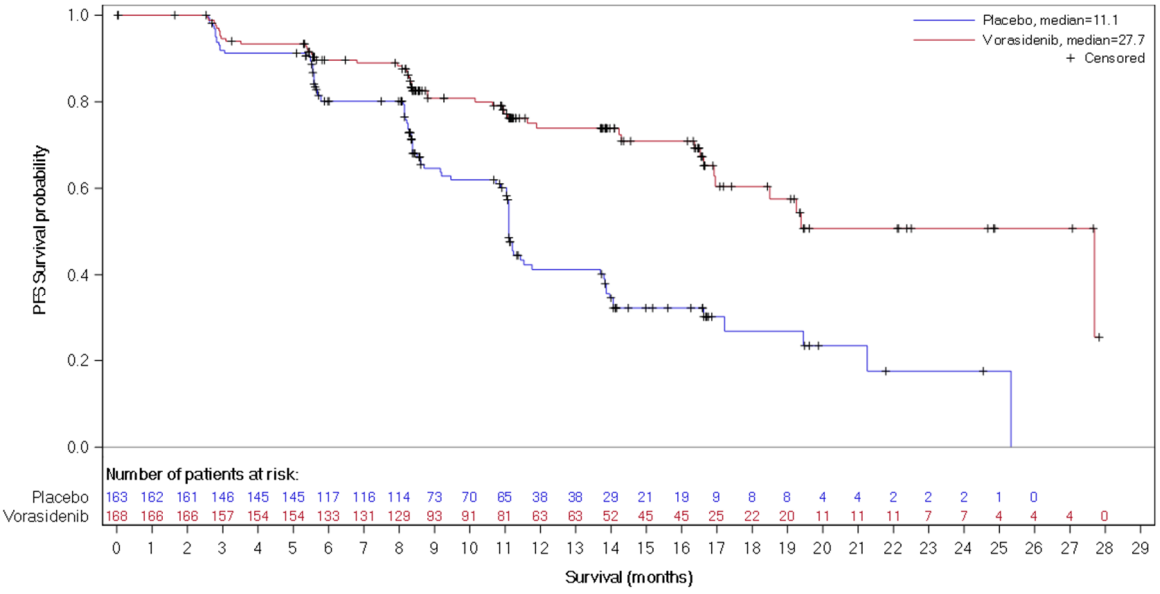


図 1:1　PFS の Kaplan-Meier プロット

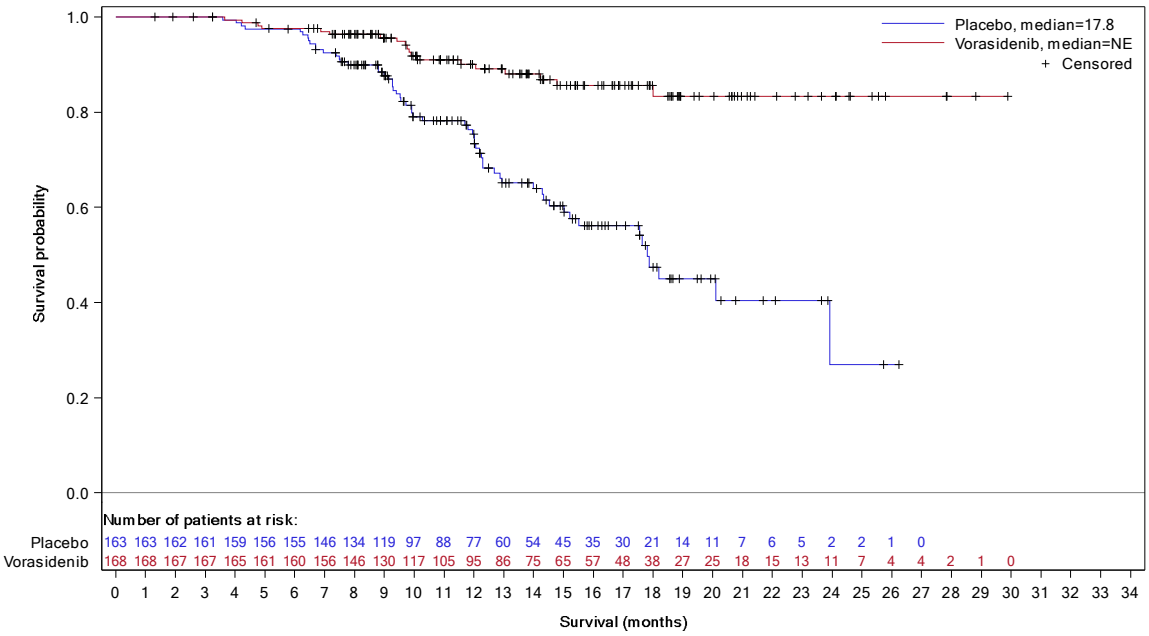


図 1:2　　TTNI の Kaplan-Meier プロット

日本人被験者は IA2 のデータカットオフ後に無作為化したため、IA2 の結果に日本人被験者から得たデータは含まれておらず、日本人被験者の結果は別途解析した。本邦で登録した被験者については、PFS について 12 カ月以上追跡した後、PD のため中止した又は同意撤回後のいずれかの時点で主要評価項目を解析した。無作為化し本剤を 1 回以上投与した被験者 16 例［日本解析対象集団（JAS）］において、BIRC が評価した PFS 中央値は未達であり、イベントは認められなかった。12 カ月時点の PFS 率は 100%（95%CI：NE, NE）であり、IA2 対象集団から得た結果（73.8%）と一貫していた。JAS における 12 カ月時点の TTNI 率は 93.8%（95%CI：63.2, 99.1）であり、IA2 対象集団から得た結果（90.1%）と一貫していた。以上より日本人被験者における本剤の有効性は、IA2 の国際共同試験における有効性の臨床的に意味のある結果と一貫していた。

2022 年 9 月 6 日のデータカットオフ時点での IA2 における副作用発現頻度は、本剤群で 65.3%（109/167 例）であった。主な副作用（10%以上）は、ALT 増加 36.5%（61/167 例）、AST 増加 24.6%（41/167 例）、疲労 21.0%（35/167 例）、悪心 15.0%（25/167 例）、GGT 増加 13.2%（22/167 例）、下痢 12.0%（20/167 例）であった。

日本人部分集団における 2024 年 3 月 14 日データカットオフ時点の副作用発現頻度は、81.3%（13/16 例）であった。主な副作用（10%以上）は、ALT 増加 68.8%（11/16 例）、AST 増加 56.3%（9/16 例）、GGT 増加 31.3%（5/16 例）、悪心 12.5%（2/16 例）であった。

国際共同試験の IA2 の被験者及び日本人被験者におけるボラシデニブ単剤療法の忍容性は良好であり、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は主に低グレードで非重篤であったこと、用

量変更及び投与中止の発生頻度は低かったことから、安全性プロファイルは管理可能であることが示された。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果（案）を「*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫」と設定した。

1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 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。
5.2 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。
5.3 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、「17. 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。

1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1　本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るためには、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異を適切に確認し、これら *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫と診断された患者に投与することが重要であることから、上記を設定した。

5.2　AG881-C-004 試験では手術歴があり、直ちに放射線療法や化学療法を必要としない患者を対象としていたことなどから、本剤の適応患者を適切に選択するよう設定した。

5.3　5.1, 5.2 項の根拠として記載するように、病理組織型、組織学的悪性度を踏まえて適応患者の選択を行うことが必要であること、また AG881-C-004 試験は測定可能な造影病変を有しない患者を対象に実施したこと、加えて造影病変の有無などの画像所見が疾患の転帰と関連することなどを踏まえ、適応患者の選択を行うことが重要と考えられたことから設定した。

用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.5　用法及び用量（案）

通常、成人には、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。
　40kg 未満：20mg
　40kg 以上：40mg
なお、患者の状態により適宜減量する。

1.6　用法及び用量（案）の設定根拠

初期の臨床試験となる海外第 I 相試験：AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験、並びに国際共同第 III 相試験：AG881-C-004 試験それぞれの神経膠腫患者における結果を踏まえ、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性神経膠腫を対象として、成人における本剤の推奨用量を 1 日 1 回（QD）40 mg と設定した。

AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験では、本剤の臨床開発初期の製剤（F1、素錠）を使用した。AG881-C-002 試験では、100 mg 以上（QD）を投与したとき、用量制限毒性が 5 件発現した。また、非臨床試験における *in vivo* 曝露反応解析による 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）抑制効果に基づき、AG120-881-C-001 試験では、50 mg QD と 10 mg QD を使用して薬力学、薬物動態（PK）、安全性及び予備的有効性を評価した。当該試験において、本剤 50 mg QD を投与したとき、脳移行性がみられ、また、本剤投与群の 2-HG は治験薬非投与群に比べて 90%超抑制されたことが確認され、さらに持続的な奏効が認められた。これらの結果を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を検証する AG881-C-004 試験で使用する用量として、本剤 F1 処方の 50 mg QD 投与が適切であることを確認した。

AG881-C-004 試験では、フィルムコーティング剤である新しい処方の錠剤（F2、市販予定製剤）が使用された。相対的バイオアベイラビリティを評価する海外第 I 相試験：AG881-C-007 試験において、曝露量は F1 処方の 50 mg 投与より F2 処方の 50 mg 投与のほうが高いことが示されたことによるものであり、F1 処方の 50 mg QD 投与時の同等の曝露量を得るために、F2 処方では、40 mg QD 投与を選択した。このため、AG881-C-004 試験の開始直後に市販予定製剤（F2）40 mg QD 投与を行う計画に切り換えた。本試験で無作為化し、本剤 F1 処方の 50 mg QD を投与した患者（5 例）及びプラセボを投与した患者（4 例）は、F2 処方の 40 mg QD（又は対応するプラセボ）投与に切り替え、その他の大多数の患者は、F2 処方 40 mg を QD 投与した。

その結果、AG881-C-004 試験において示された本剤の有効性及び管理可能な安全性プロファイル（1.2 項）を踏まえ、成人患者において、40 mg QD を設定した。

一方、12 歳以上における小児患者に対する用量については、以下の理由から、40 kg 以上の患者では 40mg、40kg 未満の患者では 20mg を設定した。

AG881-C-004 試験に組み入れられた 12 歳以上の小児患者 1 例はプラセボ群に割り付けられたことから、12 歳以上の小児患者における本剤の曝露量を、母集団薬物動態（PPK）モデルと allometric scaling を用いてシミュレーションした。AG881-C-004 試験の血漿中濃度データから PPK モデルによる推定値は、ノンコンパートメントモデル（NCA）により算出された定常状態での AUC 及び最高血漿中濃度（C_{max}）が体重群ごとに概ね一致した（表 1:2 及び表 1:3、図 1:3 及び図 1:4）。また、体重群間で AUC 又は C_{max} はいずれのモデルにおいても概ね同程度であったが、低体重（40～50 kg、50～60 kg）では他の体重群よりもわずかに高い傾向が認められた。これらの結論は、体重 40 kg 以上の成人患者から導き出された。小児患者に対する本剤投与後の曝露量は、体重 40 kg 以上の成人患者から外挿する必要があるため、生理学的パラメータが体格に比例するという仮説に基づく allometric scaling を使用した。本モデルでは、被験者間の体格差により、薬物クリアランスと分布容積が変化する可能性がある。しかし、12 歳以上の小児患者における本剤の薬物動態に関するデータがないため、allometric scaling に用いられる数学的関数の指数は推定できない。そこで、クリアランスについては 0.75（3/4）、分布容積については 1 の固定 allometric 指数を用いてモデル化した。allometric scaling は、ICH E11A[1)] や母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン[2)] のような小児の外挿に関するガイドラインで推奨され、広く用いられているアプローチである。さらに、体重に基づいて本剤の PK を予測するためには、対象集団の年齢（すなわち、12 歳以上）と本剤の消失経路（すなわち、肝クリアランス）に基づいて、クリアランスを 0.75 の固定 allometric 指数により scaling することが適切である内容が文献で報告されている[3)]。本モデルの適用は、被験者の対象が 12 歳以上とされており、同年齢では代謝酵素（CYP1A2）は成熟しているため妥当と考えられることから[4)]、年齢の影響を考慮した追加の scaling は必要ないと考えられた。体重 40 kg を超える患者で本剤の薬物動態を本モデルにてシミュレートした場合の予測曝露量は、AG881-C-004 試験で認められた曝露量（体重 40 kg を超える患者）と同程度であることから（図 1:5 及び図 1:6）、allometric scaling の適切性が示され、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者に 40 mg QD 投与することは適切と考えられた。また、本シミュレーションによる結果から、体重 40 kg 未満の場合の 20 mg QD は、以下の考察に基づき、設定した。

- 体重 40 kg 未満の患者に 20 mg QD 投与したときの曝露量のモデルによる予測値は、体重 40 kg 以上の患者に 40 mg QD 投与したときの曝露量と同程度であること（図 1:5 及び図 1:6）。
- 体重 40 kg 未満の患者に 20 mg QD を投与した推定曝露量に 2 倍の予測誤差があり、体重 40 kg 以上の患者に 40 mg 投与した場合の 1/2 の曝露量になったとしても、PK/PD モデリングに基づいて依然として高レベルの 2-HG 阻害（約 80%）を維持していること【5.3.4.2.1】。
- 体重 40 kg 未満の患者に 20 mg 投与での推定される曝露量（C_{max} 及び AUC）が実測よりも過小に予測されたとしても、300 mg QD 投与後の定常状態における C_{max} 及び AUC と比べ、安全域がそれぞれ 4.3 倍及び 5.5 倍である【5.3.3.5.1】ことから、安全性は十分に担保されていること。

表 1:2　AG881-C-004 試験における NCA により算出した定常状態での薬物動態パラメータ（体重により層別化）

体重	40-50 kg	50-60 kg	60-70 kg	70-80 kg	80-90 kg	90-100 kg	100-110 kg	110-120 kg	120-160 kg
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h*ng/mL)									
被験者数	6	28	40	47	38	26	13	8	5
中央値 [最小-最大]	2873 [2322-4156]	3331 [741.2-8960]	2440 [357.9-7978]	2035 [785-6885]	2060 [390-5335]	2627 [618.6-3440]	2901 [511.9-5821]	2159 [686-4945]	1837 [1228-2303]
平均値(CV%)	3051 (23.9)	3391 (53.4)	2813 (61.3)	2601 (53.6)	2370 (59.2)	2290 (35.8)	3083 (59.6)	2489 (58.5)	1868 (22.1)
幾何平均値(GeoCV%)	2981 (23.6)	2896 (67.8)	2280 (81.7)	2283 (54.8)	1930 (79.8)	2114 (46)	2471 (88.9)	2115 (70.5)	1827 (24.8)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)									
被験者数	6	28	43	47	39	28	15	10	6
中央値 [最小-最大]	170 [139-304]	201 [49.8-513]	172 [31.8-412]	136 [52.9-345]	122 [41.5-391]	134 [39.5-239]	159 [45.8-392]	141.5 [25.5-289]	118 [83.6-183]
平均値(CV%)	194.7 (33.8)	207 (54.8)	181 (48.5)	160.7 (50.2)	154.8 (57.9)	135.6 (34.7)	181.7 (56.3)	144.3 (54.9)	127.8 (31.9)
幾何平均値(GeoCV%)	186.4 (32.3)	177.5 (64.6)	159 (59)	141.1 (56.5)	131.8 (63.5)	126.6 (41.7)	154.3 (68.1)	118 (88.5)	122.5 (32.4)

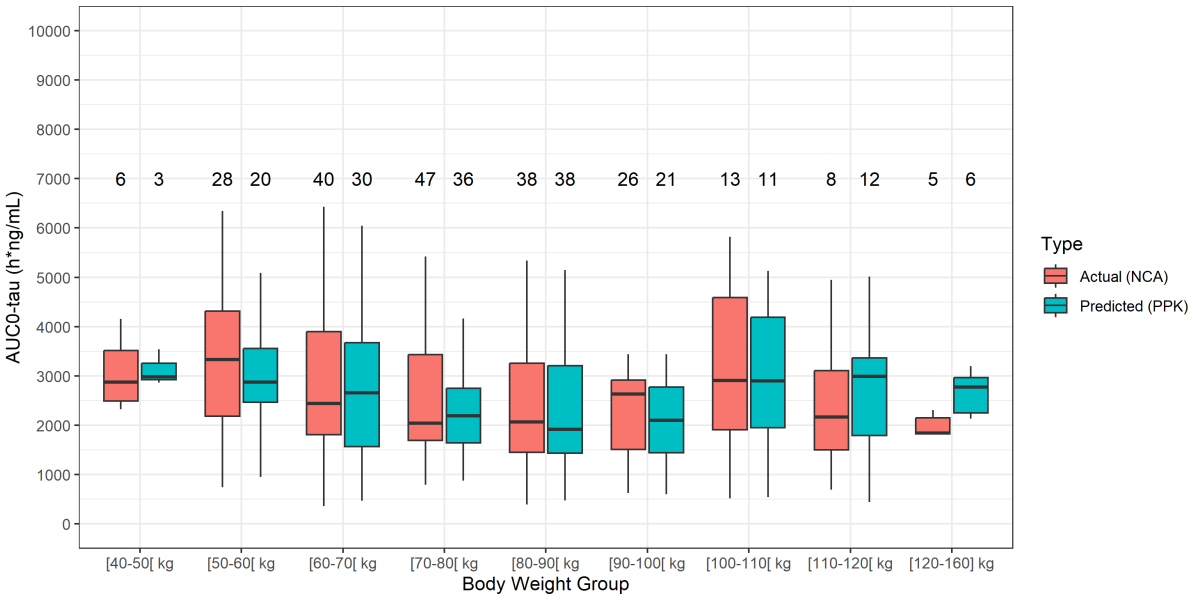
出典：AG881-C-004-PK に基づく追加解析
略語：$AUC_{0\text{-}tau}$=投与間隔における濃度-時間曲線下面積；$C_{max,ss}$=定常状態における最高血漿中濃度；CV% =変動係数；GeoCV%=幾何変動係数

表 1:3　AG881-C-004 試験における PPK モデルにより推定した定常状態での血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータ（体重により層別化）

体重	40-50 kg	50-60 kg	60-70 kg	70-80 kg	80-90 kg	90-100 kg	100-110 kg	110-120 kg	120-160 kg
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h*ng/mL)									
被験者数	3	20	30	36	38	21	11	12	6
中央値 [最小-最大]	2976 [2862-3536]	2870 [799.2-8461]	2655 [459.9-7687]	2191 [868.9-6106]	1911 [468.4-5148]	2099 [597.9-4775]	2900 [539.4-5128]	2985 [434.9-5016]	2771 [1142-3197]
平均値(CV%)	3125 (11.5)	3151 (54.3)	2883 (60.8)	2400 (51.2)	2315 (52.5)	2124 (44)	2942 (54.3)	2629 (47.4)	2496 (30.5)
幾何平均値(GeoCV%)	3111 (11.3)	2721 (64.7)	2343 (79.8)	2141 (50.9)	1994 (63.5)	1935 (48)	2402 (87.7)	2256 (74.1)	2368 (40)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)									
被験者数	3	20	30	36	38	21	11	12	6
中央値 [最小-最大]	248.5 [136.7-251.5]	207.8 [66.8-492.4]	186.2 [48.4-351.8]	152.6 [62.9-369.1]	127.6 [52.5-303.6]	129.5 [56.5-236.2]	160 [36.7-267.6]	167.6 [48-302.5]	142.5 [112.6-195.6]
平均値(CV%)	212.2 (30.8)	227.3 (46.9)	192.3 (39.4)	159.4 (46.1)	152.9 (46.8)	130.2 (32)	166.1 (44.5)	156.7 (42.9)	143 (21.4)
幾何平均値(GeoCV%)	204.4 (35.9)	202.8 (55)	175.9 (48.4)	146 (43.6)	137.4 (50.1)	123.6 (34.8)	146.1 (65)	141.9 (52.9)	140.4 (20.8)

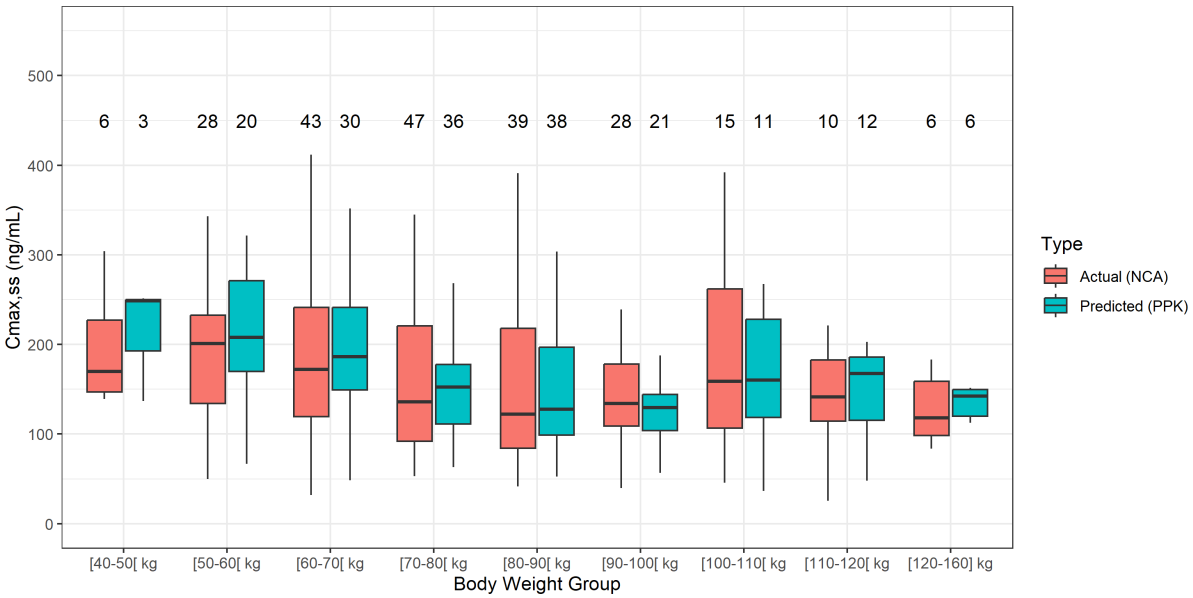
出典:AG881-C-004-PPK に基づく追加解析

略語：$AUC_{0\text{-}tau}$ =投与間隔における濃度-時間曲線下面積；$C_{max,ss}$=定常状態における最高血漿中濃度；CV% =変動係数；GeoCV%=幾何変動係数



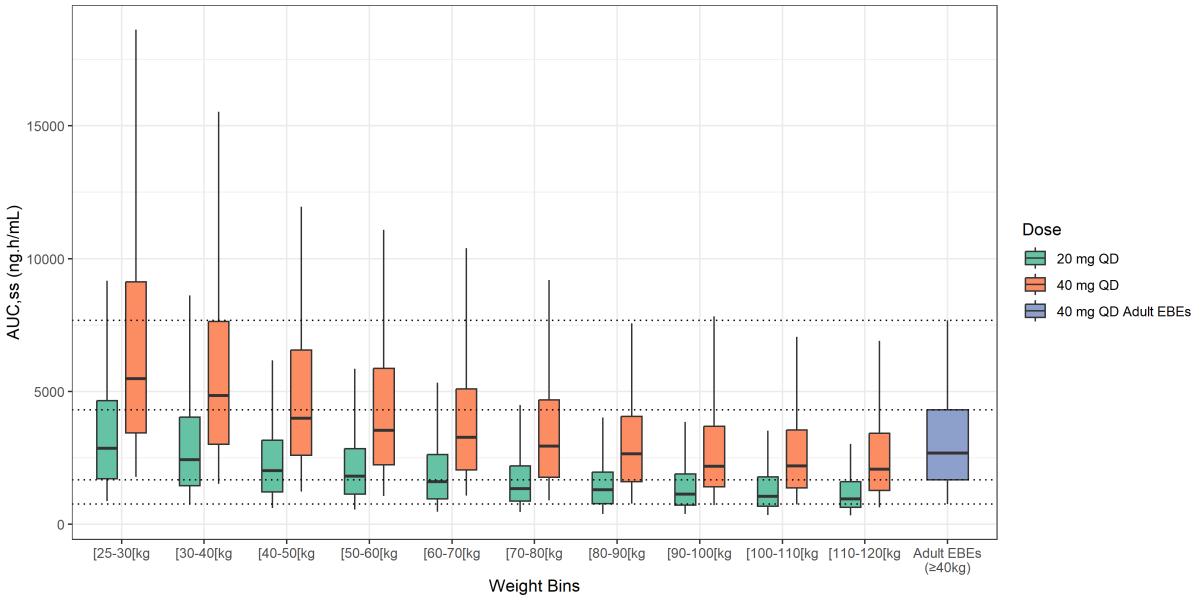
出典:AG881-C-004-PK 及び AG881-C-004-PPK に基づく追加解析
箱ひげ図の上部に記載された数は各群における被験者数を示す

図 1:3　　PPK モデル解析による推測又は NCA に算出された $AUC_{0\text{-}tau}$



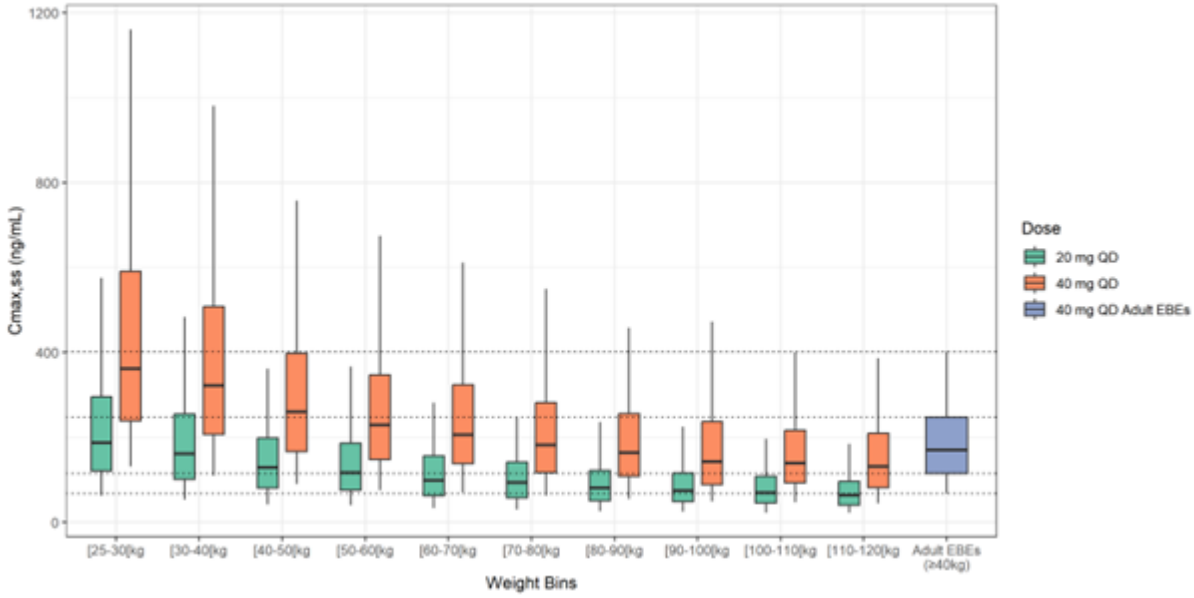
出典:AG881-C-004-PK 及び AG881-C-004-PPK に基づく追加解析
箱ひげ図の上部に記載された数は各群における被験者数を示す

図 1:4　　PPK モデル解析による推測又は NCA に算出された C_{max}



出典: AG881-C-004-ADO
箱は 25～75 パーセントタイルとその中の線は中央値を示し、ひげは 5～95%パーセントタイルを示す。点線は、成人被験者での 5、25、75 及び 95 パーセントタイルを示す。

図 1:5　Allometric scaling を用いた PPK モデルにより予測された体重群と用量毎の AUC,ss



出典: AG881-C-004-ADO
箱は 25～75 パーセントタイルとその中の線は中央値を示し、ひげは 5～95%パーセントタイルを示す。点線は、成人被験者での 5、25、75 及び 95 パーセントタイルを示す。

図 1:6　Allometric scaling を用いた PPK モデルにより予測された体重群と用量毎の C_{max}

薬物動態、薬力学、臨床（安全性及び有効性）、曝露量-反応解析に基づき、12 歳以上の小児患者で本剤の臨床成績が得られていないことを踏まえると、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り、allometric scaling モデルを適用することは適切なアプローチと考えられた。なお、allometric scaling 及び exposure matching approach を用いた本アプローチは ICH-E11A[1)] 及び母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン [2)] で推奨されている小児外挿アプローチと一致している。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量を以下の通り設定した。

通常、成人には、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。

40kg 未満：20mg

40kg 以上：40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

1.7　用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 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。

7.3 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	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。 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。
	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	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。 再発した場合には、投与を中止する。
	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 ALT 又は AST が ULN の 20 倍超	投与を中止する。

上記以外の副作用	Grade 3	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。 再発した場合は、投与を中止する。
	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 40kg 以上の小児	体重 40kg 未満の小児
通常投与量	40mg	20mg
1 段階減量	20mg	10mg
2 段階減量	10mg	投与中止
3 段階減量	投与中止	－

1.8　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1　AG881-C-004 試験では、他の抗悪性腫瘍剤との併用は認められておらず、本剤と他の悪性腫瘍剤を併用した臨床成績は得られていないことから設定した。

7.2　絶食下投与と比較して、高脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.1 倍及び 1.4 倍、低脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍と本剤の曝露量が増加することを踏まえ、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とした。

7.3　副作用が発現した場合には表中の基準に基づき本剤の投与を中断、減量又は中止することが必要なため、臨床試験における用量調節基準等を参考に設定した。【AG881-C-004 試験】

2. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 1.1 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。	本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］ 2.3 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］	2.1 医薬品の一般的な注意として設定した。 2.2 ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、吸収胚数及び着床後胚損失率高値（ラット及びウサギ）、並びに内臓奇形（腎臓及び精巣位置異常）（ラット）が認められていることなどから設定した。 2.3 強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンにより、本剤の曝露量が増加し、本剤の副作用が増強されるおそれがあることから設定した。
8.重要な基本的注意 8.1.肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.1 参照］	本剤投与により肝機能検査値の上昇など肝機能障害の発現割合が高いことから設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.3.肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］ 9.4.生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 カ月間において避妊する	9.3 本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。 9.4.1 「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 薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）」を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の 5 倍が 44 日間となることから 2 カ月と設定した。加えて、「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

使用上の注意（案）	設定根拠
必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2 参照］ 9.4.2 男児及び生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の 24.7 倍以上に相当する用量で、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精嚢萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかった。 9.5.妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、臨床曝露量のそれぞれ 10 倍及び 101 倍に相当する用量から、吸収胚数及び着床後胚損失率高値（ラット及びウサギ）、並びに内臓奇形（腎臓及び精巣位置異常）（ラット）が認められた。［9.4、9.6 参照］ 9.6.授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］ 9.7.小児等 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。AG881-C-004 試験は 12 歳以上を対象として実施されたが、18 歳未満の患者は本剤群に組み入れられなかった。	正等について」（令和 5 年 2 月 16 日事務連絡）に基づき、設定した。 9.4.2 ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精嚢萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかったことから設定した。 9.5 本剤の CCDS に基づき設定した。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）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）については参照した。 9.6 本剤の CCDS 及び米国の添付文書及び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）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。 9.7 本剤では 12 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、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）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。
10.相互作用 本剤は、CYP1A2 により代謝される。また、本剤は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対す	本剤の臨床薬理試験成績及び生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

る誘導作用並びに BCRP に対する阻害作用を有する。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）［2.3、16.7.2参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがある。	フルボキサミンマレイン酸塩がCYP1A2を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 シプロフロキサシン、ベムラフェニブ、メキシレチン等 ［16.7.1参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP1A2を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等 ［16.7.2参照］	本剤の有効性が減弱されるおそれがあるため、CYP1A2誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP1A2を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
タバコ（喫煙）	本剤の有効性が減弱されるおそれがある。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、デキサメタゾン、経口避妊薬（デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4、16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2B6の基質となる薬剤 シクロホスファミド、エファビレンツ、メサドン等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2B6を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド、パクリタキセル、モンテルカスト等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C8を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フルルビプロフェン、フェニトイン等	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>［16.7.2参照］</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CYP2C19の基質となる薬剤
イホスファミド、タモキシフェンクエン酸塩、オメプラゾール等
［16.7.2参照］</td><td>これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>本剤がCYP2C19を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>BCRPの基質となる薬剤
ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン、リバーロキサバン等
［16.7.2参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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こと。</td><td>本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
肝不全（0.6%）、肝炎（自己免疫性肝炎を含む）（0.6%）、肝機能障害（40.7%）［7.3、8.1 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%～10%未満</th><th>1%～5%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>便秘、腹痛</td><td>嘔吐、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、おくび、胃炎</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td>疲労</td><td></td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>注意力障害、痙攣発作</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td>低リン血症、高血糖、高カリウム血症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血小板数減少</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症、不安、錯乱状態</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋肉痛、背部痛</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>脱毛症、多汗症、寝汗</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr>
</table>
</td><td>AG881-C-004 試験の臨床試験成績を踏まえ設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr></table>	
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルで提供すること。 14.1.2 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを押しながらねじって開封すること。 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。 容器から乾燥剤を取り出さず、使用の都度密栓すること。	14.1.1 本剤は吸湿性を有することから設定した。 14.1.2 チャイルドロック機能を有するキャップであることから設定した。
15.その他の注意 15.1 臨床試験に基づく情報 因果関係は明らかではないが、AG881-C-004 試験において、本剤群の 6/168 例（3.6%）及びプラセボ群の 2/163 例（1.2%）に悪性転化*が認められた。無作為化から悪性転化までの期間の中央値［最小、最大］（カ月）は、本剤群で 16.6［6.9, 22.5］、プラセボ群で 9.2［9.0, 9.4］であった（2023 年 3 月 7 日データカットオフ）。 *：本剤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。 15.2 非臨床試験に基づく情報 ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の 24.7 倍以上に相当する用量で、雌性生殖器への影響（性周期消失、卵巣黄体減少及び閉鎖卵胞増加、子宮及び腟萎縮等）が認められた。	15.1「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。 15.2 本剤の CCDS 並びに「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。

3.　参考文献一覧

1） ICH-E11A Pediatric Extrapolation, Step 4, 21 August 2024
2） 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン、令和元年 5 月 15 日
3） Anne van Rongen, A., Krekels, et al. An Update on the Use of Allometric and Other Scaling Methods to Scale Drug Clearance in Children: Towards Decision Tables. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2022;18(2);99–113
4） 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