

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本セルヴィエ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-100
	成分名 (一般名)	ivosidenib
	販売名	TIBSOVO®
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の高力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめる まで継続投与
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 <u>560</u> 人 <推定方法> 以下の1)及び2)の中央値の合計より約560人と推定した。 平成29年厚生労働省患者調査によると、本邦における急性骨髄性白血病（以下、AML）の症例数は、年間約7,000例¹⁾であり、その8.5%にIDH1変異が認められることが報告されている²⁾。このため、年間約600人のAML患者が、IDH1変異陽性を有するAML患者と想定される。</p> <p>1) 再発又は難治性のIDH1変異陽性のAMLについて、Kanter health社の調査³⁾によると、一次化学療法後に再発又は難治となり二次化学療法に移行する割合は、35～43%とされている。そのため、IDH1阻害剤の対象となるAML患者600人のうち、35～43%が再発後二次化学療法に移行するものとして、約210～260人（中央値：235人）が当該疾患の患者数と想定される。</p> <p>2) 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性のAMLについて、初回治療として通常の強力寛解導入療法の適応とならない患者は、Kanter health社の調査³⁾によると、55%とされている。そのため、当該疾患の患者数は327人と想定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発中 [<input checked="" type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等) 要望内容の効能・効果1については、海外試験成績のみあり、国内開発は計画及び実施されていない。 効能・効果2については、当該効能・効果を対象にした日本を含む国際共同第III相試験成績がある。</p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

AMLは致命的疾患であり、生命に重大な影響がある疾患であると考えられる。再発又は難治性のAML、また強力寛解導入療法の適応とならないAMLはいずれも治癒率は著しく低く、病気の進行は不可逆的である。本適応疾患は、致命的かつ生命に重大な影響を与える疾患で、また進行が不可逆的であることからア及びイに分類できるが、最も適切と考えられるアを選択した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

要望書に言及されている通り、本剤は第I相試験を基に「75歳以上又は併存疾患を有する寛解導入療法施行不能の未治療急性骨髄性白血病」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」を適応として米国において承認・上市されているが、IDH1変異をターゲットとした治療薬は本邦では承認されておらず、既存の療法は存在しない。従ってアに該当する。

また通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性のAMLを対象とした国際共同第III相試験（AGILE試験（NCT03173248））において、本剤+アザシチジン（以下、AZA）群は、AZA単剤群と比較し、主要評価項目のEFS（Event Free Survival）を統計学的に有意に延長した旨が公表されている。従ってイに該当する。

加えて、本剤はNCCNガイドライン、ESMO診療ガイドラインにてIDH1変異陽性のAML患者への治療薬として記載されており、医療環境の国内外差を鑑みても本邦における有用性は期待できることから、ウも該当する。

	以上を踏まえ、ア、イ及びウが該当するが、最も適切と考えられるアを選択した。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		
	米国	販売名 (企業名)	TIBSOVO® (Servier Pharmaceuticals LLC)
		効能・効果	FDA承認の検査方法により確認された isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) 変異陽性を有する成人への治療 急性骨髄性白血病 ・ 75歳以上又は併存疾患を有する寛解導入療法施行不能の未治療急性骨髄性白血病 ・ 再発又は難治性の急性骨髄性白血病 局所進行又は転移性の胆管癌 ・ 既治療の局所進行又は転移性の胆管癌
		用法・用量	病勢の進行又は許容できない毒性を認めるまで、高脂肪食を避ける以外は食事の有無に係わらず、 <u>1日1回、500 mgを経口投与する。</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望内容の効能・効果1について、当該疾患を対象とした海外第I相単群試験 (AG120-C-001 試験) 成績ではベネフィットリスクの評

			価が出来ない旨の欧州医薬品庁 (EMA) の意見を踏まえ、2020 年 10 月 13 日に承認申請の自主取り下げを行っている。	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	英国の備考欄と同一	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	英国の備考欄と同一	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 各国での標準的使用内容]		
			欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所) に下線)	
		米国	ガイドライ ン名	
効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)				
用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)				
ガイドライン の根拠論文				
備考				

	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載	

		箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMedにおいて、“Ivosidenib and Agios”の検索語を用いて得られた(2022年3月8日)42論文の中から、要望者より提出されていない論文かつAMLを対象とした本剤の臨床試験に係る論文を抽出して記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Outcomes of patients with IDH1-mutant relapsed or refractory acute myeloid leukemia receiving ivosidenib who proceeded to hematopoietic stem cell transplant. Courtney D DiNardo, Eytan M Stein, Arnaud Pigneux, Jessica K

Altman, Robert Collins, Harry P Erba, Justin M Watts, Geoffrey L Uy, Thomas Winkler, Hongfang Wang, Sung Choe, Hua Liu, Bin Wu, Stephanie M Kapsalis, Gail J Roboz, Stéphane de Botton. *Leukemia*. 2021 Nov;35(11):3278-3281. doi: 10.1038/s41375-021-01229-x. Epub 2021 Mar 26. ⁵⁾

概要：

要望者より提出された要望書 (3.(1)の1))に、再発又は難治性の (r/r) AML を対象とした第 I 相試験 (NCT02074839) の概要が記載されているが、当該試験からの解析を基に、本剤の投与により同種造血幹細胞移植に向けた寛解導入と移植後の生存改善につながる可能性があることを示す論文であることから、本論文の概要を以下に記載する。

本論文には、上記試験において、本剤 1 日 1 回 (以下、q.d.) 500mg 投与により有用性が認められ、その後同種造血幹細胞移植 (allogeneic-HCT、以下 HCT) を受けた mIDH1 r/r AML 患者 (n = 17) の特徴と転帰が報告されている。

HCT を受けた r/r AML 患者におけるベースライン時の特徴：年齢の中央値 62 歳、患者の 18% が二次性 AML (そのうちの 1 例は骨髄異形成症候群 (MDS)) であった。ベースライン時における遺伝子変異に基づく予後予測では、患者の 65% が中リスクであり、18% が低リスクであった。HCT 後の全生存期間 (OS) の中央値は 7.7 か月 (95%CI : 4.5~推定不能)、HCT 後 6 か月と 12 か月の生存率は、それぞれ 76.5% と 47.1% であった。HCT 後の無再発生存期間 (RFS) の中央値は 7.3 か月 (95%CI : 2.6~推定不能) であり、HCT 後 6 か月と 12 か月の無再発生存率はそれぞれ 58.8% と 47.1% であった。フォローアップ期間の中央値は 32.5 ヶ月 (範囲 : 3.2-41.9) であった。

結果、本試験から、mIDH1 r/r AML 患者において、本剤はその寛解達成に有用性があることが示唆され、また本剤は集中的救済療法の対象とならない mIDH1 r/r AML 患者において、HCT 前に寛解を誘導する潜在的な治療選択肢であり、HCT 後に良好な結果が得られることが示された。

2) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib in patients with advanced hematologic malignancies with an IDH1 mutation. Bin Fan, David Dai, Courtney D DiNardo, Eytan Stein, Stéphane de Botton, Eyal C Attar, Hua Liu, Guowen Liu, Ian Lemieux, Samuel V Agresta, Hua Yang *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020 May;85(5):959-968. doi:10.1007/s00280-020-04064-6. Epub 2020 Apr 15. ⁶⁾

概要：上記 1) に記述した IDH1 変異陽性の r/r AML を対象とした第 I 相試験

(NCT02074839) における、本剤の薬物動態及び薬力学について示す論文であることから、本論文の概要を以下に記載する。

血漿中の ivosidenib 及び D-2-hydroxyglutarate (以下、2-HG)、並びに骨髄中の 2-HG の濃度を定期的に測定し、血漿 4 β -ヒドロキシコレステロール/コレステロール比を CYP3A 活性のマーカーとして評価した。患者には、28 日を 1 サイクルとして、本剤 1 日 2 回 100mg から 1 日 1 回 (q.d.) 1200mg まで単回又は複数回経口投与した。本剤は、投与後急速に吸収され、ゆっくりと消失した (半減期 72~138 時間)。本剤は、用量及び時間依存的な薬物動態を示し、曝露量は用量に比例して増加し、クリアランスは用量の増加とともに増大した。本剤 500mg q.d.を投与された患者の大多数の血漿中 2-HG 濃度は、健康被験者で観察された濃度に近い濃度まで最大限かつ持続的に抑制された。本剤の薬物動態は、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、年齢、体重、性別、人種、弱い CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の同時投与などによる影響を受けなかった。中程度から強力な CYP3A4 阻害剤は本剤のクリアランスを減少させた。また、本剤 500mg q.d.投与により 4 β -ヒドロキシコレステロール/コレステロール比が 119~168%増加し、本剤が CYP3A 酵素活性を誘導する効果が確認された。

本剤 500mg q.d.の投与において、IDH1 変異陽性の r/r AML の患者において、良好な PK/PD プロファイルが示された。

3) Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced hematologic malignancies. Xuemin Jiang, Russ Wada, Bill Poland, Huub Jan Kleijn, Bin Fan, Guowen Liu, Hua Liu, Stephanie Kapsalis, Hua Yang, Kha Le. Clin Transl Sci. 2021 May;14(3):942-953. doi: 10.1111/cts.12959. Epub 2021 Jan 25. ⁷⁾

概要：上記 1)及び 2)に記述した IDH1 変異陽性の r/r AML を対象とした第 I 相試験 (NCT02074839) について、薬物動態 (PK; n = 253)、曝露反応 (有効性[n = 201]、安全性[n = 253]) 及び濃度補正心電図 QT 間隔 (QTc; n = 171) について解析した論文であることから、本論文の概要を以下に記載する。

本剤における PK パラメータの被験者間の変動は中程度であった。本剤の PK は、内因性の要因による影響を受けなかった。中程度/強力な CYP3A4 阻害剤は、定常状態 (AUCss) で、ivosidenib 濃度-時間曲線下の AUC を 60% 増加させた。本剤の効果判定でのレスポonderと非レスポonderでは、同様の薬物曝露量が示された。AUCss に基づくと、本剤の曝露量と有効性又は本剤の曝露量と安全性との間に明確な関係は認められなかった。Fridericia 法

(ΔQTcF) を使用した血漿中 ivosidenib 濃度-QT 分析において、500mg q.d.投与により QTc が平均で 17.2msec 変化した。本剤の曝露と QTcF は直接関連していることが見受けられることから、患者の心電図と電解質を慎重に観察する必要があり、本剤の曝露を増加させたり QT 間隔を延長する併用薬は避ける必要がある。

本解析から QTc 延長に注意が必要であるものの、IDH1 変異陽性の AML 患者における本剤 500mg q.d.投与を支持する結果が示された。

<日本における臨床試験等*>

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed において、“Ivosidenib and AML”を検索語で用い、Article type を”Meta-Analysis”, “Review” と “Systematic review”で設定し得られた (2022 年 3 月 8 日) 過去の 51 論文の中から、要望者より提出されていない総説 (下記 1)) を抽出した。上記検索で得られた 51 論文には Meta Analysis, Systematic review に該当するものは含まれていなかった。“Ivosidenib and AML”を検索語で用い得られた 91 論文の方から、要望者より提出されていない本剤の安全性に係る論文 (下記 2)) を抽出した。

1) Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. Kayser S, Levis MJ. Br J Haematol. 2022 Jan;196(2):316-328. doi: 10.1111/bjh.17746. Epub 2021 Aug 4.PMID:34350585 ⁸⁾

AML を対象として期待される新規薬剤として gemtuzumab ozogamicin, venetoclax, FLT3 inhibitors (midostaurin, gilteritinib), IDH inhibitors (ivosidenib, enasidenib), CPX-351, glasdegib, oral decitabine, oral azacitidine が紹介されている。本剤 ivosidenib の項では、オープンラベル用量漸増、用量拡大第 I 相試験 (NCT02074839)、海外での承認状況、多施設無作為割付国際共同第 III 相試験 (NCT03173248; AGILE)などについて記載されている。

2) Differentiation syndrome with Ivosidenib and Enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration systemic analysis. Norsworthy KJ, Mulkey Flora, Scott EC, Przepiorka D, Chrlab R, Dorff SE, Deisseroth A, Kazandjian D, Sridhara R, Beaver JA, Farrell AT, Claro RA, Pazdur R. Clin Cancer Res. 2020 Aug 15; 26(16): 4280-4288. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0834. Epub 2020 May 11. ⁹⁾

本剤も含めた IDH 阻害剤の臨床試験成績を踏まえ、FDA 承認審査において、当該阻害剤に特徴的に発現すると考えられる分化症候群（differentiation syndrome: DS）が特定・検討されたこと、当該 DS のリスク因子や有効性への影響、早期診断が推奨されることなどについて記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition ¹⁰⁾

Part 7 (Hematologic Malignancies) Section 2 (The Acute Leukemias) に Targeted Therapies, IDH inhibitors の項があり、いくつかの IDH1 阻害剤について、再発又は難治性 AML 患者を対象として異なる相 (Phase) の臨床試験が実施中の旨の記載がある (ClinicalTrials.gov identifiers; NCT03173248, NCT02719574, NCT02632708, NCT02826642, NCT03245424, NCT03127735 及び NCT02492737)。

2) Williams Hematology 9th edition ¹¹⁾

Part X (Malignant Myeloid Diseases) Chapter 88 (Acute Myelogenous Leukemia) があるが、本剤に係る記載はない。

<日本における教科書等>

3) 白血病治療マニュアル 改訂第 4 版 ¹²⁾

白血病治療マニュアル 改訂第 4 版の II・1 急性骨髄性白血病 D 再発・難治例の治療プロトコルの D 救援療法の指針において、臨床試験の実施が適切でない場合、FLT3, IDH1/2 の変異陽性例では適切な分子標的薬を用いる旨の記載があるが、本剤に係る記載はない。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン Therapy for relapsed/refractory disease ¹³⁾ (注: AML-I: 要望書には AML-H と記載されているが、AML-I と考えられる)
AML に係る NCCN ガイドライン 2022 年第 1 版において、強力な寛解導入療法の適応とならない再発又は難治性の IDH1 変異陽性の AML を対象とする本剤による治療は、カテゴリー 2A に分類されている。(カテゴリー 2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する)

2) ASCO ガイドライン ¹⁴⁾

AML に係る ASCO ガイドラインでは、診断に関する内容が主となっており、本剤に係る記載はない。

3) ESMO 診療ガイドライン¹⁵⁾

AMLに係る ESMO ガイドラインにおいて、再発又は難治性の IDH1 変異陽性の AML 患者は、Ivosidenib が単剤で意義のある活性を示しており、本剤が使用可能になれば治療の選択肢は広がる旨が記載されている。

4) NCI-PDQ[®]¹⁶⁾

NCI-PDQ[®]における再発/難治性 AML 治療の項では、強化療法を受けられない、又は受ける意向のない患者には、強度を下げた治療法の一つとして、IDH1 阻害剤である本剤が、変異型 IDH1 酵素に対して活性を有する経口低分子阻害剤である旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

5) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版¹⁷⁾

造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版における第I章白血病 1.急性骨髄性白血病 の項において、本剤に係る記載はない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 文献としては未公表であるが、下記試験 (NCT03173248) の情報が公表されている。

AGILE: A global, randomized, double-blind, phase 3 study of ivosidenib + azacitidine versus placebo + azacytidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation. 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, 2021

- ・ 国際共同第 III 相(日本を含む 20 カ国)、二重盲検、無作為化、プラセボ比較対照試験
- ・ 対象：強力な寛解導入療法の適応とならない、18 歳以上の未治療 IDH1 変異陽性の AML 患者
- ・ 投与方法： 4 週間を 1 サイクルとして最初の 1 週間にわたり AZA 75 mg/m²を皮下又は静注で連日投与するとともに、4 週間を 1 サイクルとして本剤 500mg 又はプラセボを 1 日 1 回連日経口投与する
- ・ 主要評価項目：無イベント生存期間(以下、EFS：無作為化の時点から治療の失敗、寛解からの再発、又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの期間)

概要：本剤と AZA の併用投与は、EFS を統計的に有意に改善した(ハザード比 (HR) = 0.33, 95% CI 0.16, 0.69, 1-sided p = 0.0011)。さらに、本併用投

与は、全生存期間 (OS) においても統計的に有意な改善を示し (HR = 0.44 (95% CI 0.27, 0.73) ; 1-sided p = 0.0005)、OS 中央値は、プラセボ併用群が 7.9 カ月だったのに対し、本剤併用群は 24.0 カ月であった。また、本剤併用群の完全寛解 (CR) 率は 47.2% (n=34/72) (p <0.0001) であり、CR 及び CRh 率は、プラセボ併用群が 17.6% (n=13/74) だったのに対し、本剤併用群は 52.8% (n = 38/72) (p <0.0001) であった。登録された患者の 20% 以上に認められた有害事象を比較すると、悪心 (本剤併用群 対 プラセボ併用群 : 42.3% 対 38.4%)、嘔吐 (40.8% 対 26.0%)、下痢 (35.2% 対 35.6%)、発熱 (33.8% 対 39.7%)、貧血 (31.0% 対 28.8%)、発熱性好中球減少症 (28.2% 対 34.2%)、血小板減少症 (28.2% 対 20.5%)、好中球減少症 (28.2% 対 16.4%)、便秘 (26.8% 対 52.1%)、肺炎 (23.9% 対 31.5%) であった。

臨床使用実態については、国立がんセンター東病院の未承認新規医薬品等評価委員会にてイボシデニブの使用について検討されたことが医療安全外部監査委員会議事要旨(令和 2 年 7 月 29 日)に記載されているが、使用実態については把握していない。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 本要望にて提案された効能・効果のうち、1. 再発又は難治性の IDH1 変異陽性の急性骨髄性白血病については、174 例の当該患者を対象とした海外第 I 相試験 (NCT02074839) において、その有効性及び安全性が評価されている。加えて、本試験成績に基づき米国では当該効能・効果にて承認されており、要望書にも記載されている各種ガイドラインなどに当該疾患への本剤による治療が言及され実臨床使用されていることなどを踏まえ、妥当であると考え。また、2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならない IDH1 変異陽性の急性骨髄性白血病については、「18 歳以上の IDH1 変異陽性の未治療急性骨髄性白血病患者のうち、強化化学療法不能の患者」を対象とした国際共同第 III 相試験 (AGILE 試験) において、本剤の有効性及び安全性が評価されている。本試験において対象となった患者群及びその試験成績を踏まえると、当該要望効能・効果も妥当であると考え。

< 要望用法・用量について >

1) 本要望にて提案された用法・用量「通常一日一回・500mg 経口投与。重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与」は、要望効能・効果 1 における海外第 I 相試験 (NCT02074839) 及び効能・効果 2 における国際共同第 III 相試験 (AGILE 試験) で使用された用法・用量の要約 (「通常 1

日1回・500mg 経口投与」の箇所はこれら試験と同一) であることから、要望された本剤の用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 本剤は要望書にも記載されている海外第I相試験 (NCT02074839) の成績、各種ガイドラインを踏まえて、海外では再発又は難治性の IDH1 変異陽性 AML に対する治療選択肢となっている。一方で、IDH1 阻害剤は本邦では承認されておらず IDH1 変異陽性の AML 患者への治療選択肢は存在しない。また再発又は難治性の AML は治癒が見込めず予後不良であるが、本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン¹⁷⁾においても、当該疾患において FLT3 変異陽性の AML を除き、治療選択肢は救済治療とのみ記載され特定の薬物治療は規定されていない。このため当該疾患への治療選択肢は極めて限られており、当該疾患を対象とする本剤は臨床的に有用な選択肢となるものと考えられる。
- 2) 強力な寛解導入療法の適応とならない AML への治療選択肢として、各種ガイドライン・教科書等には、AZA が標準的な治療選択肢として位置づけられている。一方で、当該適応対象は、強力な寛解導入療法の適応とならないため治癒は見込めず、且つ強力な寛解導入療法が適応不能であることから治療選択肢も限られている。加えて、当該疾患を対象とし、かつ遺伝子変異を標的とした治療薬は国内外において未だ承認されていない。
これらを踏まえ、本剤は国際共同第 III 相試験 AGILE 試験の公表された結果から、強力な寛解導入療法の適応とならない IDH1 変異陽性の AML について、本適応対象の標準的治療とされている AZA に上乘せすることで、EFS 及び OS を有意に改善した初めての IDH1 阻害剤かつ遺伝子変異を対象とした治療薬である。そのため本剤は本適応においても臨床的有用性が高く、治療選択肢となると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望書にも記載されているように、本剤の有効性は海外臨床試験ですでに認められており、IDH1 変異陽性の AML を対象とした本剤による治療は海外ガイドラインなどへの記載もなされ、米国においては既に約 2000 名に投与されていることなどから、当該遺伝子変異陽性 AML 患者の希少さを踏まえると一定の安全性情報が収集されており、また副作用等は管理可能であることも確認されている。日本人の AML 患者の解析では、米国と同様の遺伝子変異が報告されており、本剤は IDH1 変異蛋白質の選択的阻害により癌代謝物 2-HG の産生を阻害すると考えられていることから、国内外において有効性、安全性

の発現に大きな違いは予測されないことが推察される。また、本邦においても造血器腫瘍分野におけるパネル検査の臨床実装が見込まれており、本剤の治療上の位置付けは国内外でほぼ同一の方向へと進むものと予想している。また、r/r AML の日本人患者への投与経験はないものの、AML 患者を対象として本剤の寛解導入療法を施行した国際共同試験で日本人患者における安全性も確認されている。極めて希少な疾患であり、本邦での新規の臨床試験の実施が極めて困難であることも鑑み、既存の臨床試験成績を用いて承認申請を行うことで医療現場からの要望に速やかに対応したいと考えている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

要望書に記載された文献で要望者より提出されていない文献はない。
以下は、今般の企業見解書に記載した企業側の参考文献の一覧である。

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成 29 年患者調査 (疾病分類編)
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167>
- 2) Yanada M, and Naoe T., Acute myeloid leukemia in older adults. *Int J Hematol.* 2012;96(2):186-93.
- 3) CancerMPact[®], Cerner EnvizaSM / サイニクス株式会社 (機密情報につき転用厳禁)
- 4) 米国添付文書
- 5) Courtney D DiNardo, Eytan M Stein, Arnaud Pigneux, et al., Outcomes of patients with IDH1-mutant relapsed or refractory acute myeloid leukemia receiving ivosidenib who proceeded to hematopoietic stem cell transplant *Leukemia.* 2021 Nov;35(11):3278-3281.
- 6) Bin Fan, David Dai, Courtney D DiNardo, et al., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib in patients with advanced hematologic malignancies with an IDH1 mutation., *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020May;85(5):959-968.
- 7) Xuemin Jiang, Russ Wada, Bill Poland, et al., Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced hematologic malignancies., *Clin Transl Sci.* 2021 May;14(3):942-953.
- 8) Kayser S, Levis MJ., Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia., *Br J Haematol.* 2022 Jan;196(2):316-328.

- 9) Norsworthy KJ, Mulkey Flora, Scott EC, Przepiora D, et al., Differentiation syndrome with Ivosidenib and Enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration systemic analysis. Clin Cancer Res. 2020 Aug 15; 26(16): 4280-4288.
- 10) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition 2019 WOLTERS KLUWER.
- 11) Williams Hematology, 9th edition. 2016 MCGRAW-HILL EDUCATION.
- 12) 白血病治療マニュアル 改訂第4版 2020年
- 13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Myeloid Leukemia; Version 1.2022; December 2, 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- 14) Haas V, Ismaila N, Advani A, et al., Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. J Clin Oncol. 2019 Jan 20;37(3):239-253.
- 15) Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al., Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 31(6) 697-712.
- 16) Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version-National Cancer Institute. [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq#_80
- 17) 一般社団法人 日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年 版補訂版. 金原出版株式会社; 2020. <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>