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２部（モジュール２）

2.2　緒言

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　緒言 5

図一覧

図 1:1　ボラシデニブ　クエン酸水和物の化学構造 5

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
IDH1	isocitrate dehydrogenase-1	イソクエン酸脱水素酵素-1
IDH2	isocitrate dehydrogenase-2	イソクエン酸脱水素酵素-2
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸

1.　緒言

ボラシデニブ（一般名：ボラシデニブ　クエン酸水和物、治験成分記号：S095032、AG-881 又は AGI-23088）は、イソクエン酸脱水素酵素-1（IDH1）及びイソクエン酸脱水素酵素-2（IDH2）変異タンパク質を阻害する、脳移行性の強力かつ可逆的な経口低分子薬である。

がんにおける IDH 変異の特徴は、発がん性代謝物 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の過剰産生であり、その結果、細胞分化が障害され、細胞増殖が加速して発がんに至る。

IDH1 及び IDH2 変異タンパク質によってもたらされた新たな機能を直接的に阻害することは 2-HG の異常産生を阻害し、悪性細胞の分化及び細胞増殖の低下を通じて臨床転帰に影響を及ぼすと想定される。本剤は有意なオフターゲット阻害活性を認めず、IDH1 及び IDH2 変異タンパク質に選択性を有することから、びまん性神経膠腫を含む *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性のがん患者に対する薬剤としてその有用性が期待される。

本剤の原薬（S95032-1）（図 1:1）はヘミクエン酸　ヘミ水和物共結晶である（以下、ボラシデニブ　クエン酸水和物）。ボラシデニブ　クエン酸水和物は $(C_{14}H_{13}ClF_6N_6)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ の分子式を有し、分子量は 1,039.61 g/mol である。

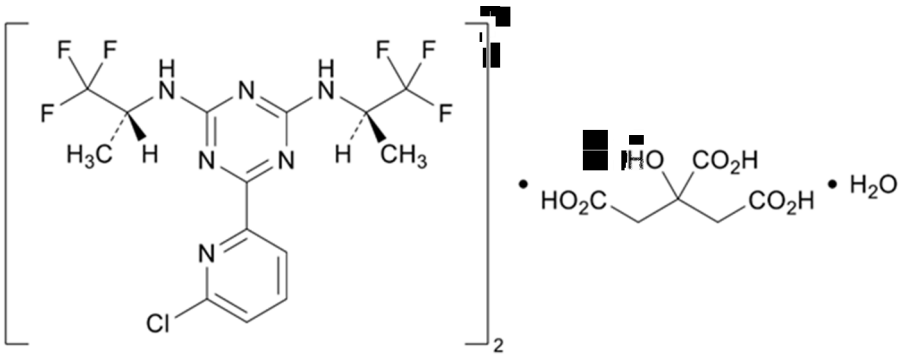


図 1:1　　ボラシデニブ　クエン酸水和物の化学構造

本剤は、白色のフィルムコーティング錠で、フリー体としてボラシデニブ 10 mg 又は 40 mg を含む速放性円形錠（10 mg）又は楕円形錠（40 mg）の経口投与剤として供給される。

原薬及び製剤の化学的性質、製造工程及び品質管理の概要を【2.3】に示す。

本剤に係る一連の非臨床薬効薬理試験、薬物動態試験、毒性試験は完了しており、*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者に対する製造販売承認申請を支持する非臨床プロファイルを有することが示された。当該概要を【2.4】に示す。

本製造販売承認申請は、主として国際共同第III相のAG881-C-004試験及び海外第I相のAG120-881-C-001 試験の有効性及び安全性の結果に基づいており、本剤は、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示されている。臨床試験に係る概要を【2.5】に示す。