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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概要 9
1.1　物理化学的特性 9
1.1.1　溶解性 10
1.1.2　膜透過性 10
1.2　本品の製剤及び原薬製造工程の開発の概要 10
1.2.1　本薬製造方法の変更 11
1.2.2　製剤の変更（F1 処方錠剤→F2 処方錠剤） 12
1.2.3　錠剤の表示量（F2 処方 40 mg 錠の 1 錠投与 vs F2 処方 10 mg 錠の 4 錠投与） 13
1.3　*In Vitro* 溶出試験の概要 13
1.4　生体試料中薬物濃度分析法の概要 13

2.　個々の試験結果の概要 17
2.1　AG881-C-005 試験：[^{14}C] ボラシデニブの ADME 試験 19
2.2　AG881-C-007 試験：相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、オメプラゾールによるボラシデニブの薬物動態に及ぼす影響 19
2.2.1　相対的バイオアベイラビリティ 20
2.2.2　オメプラゾールがボラシデニブの PK に及ぼす影響 22
2.3　食事の影響の評価：高脂肪食 vs 低脂肪食 23
2.3.1　高脂肪食 23
2.3.2　低脂肪食 24
2.4　AG881-C-004 試験：安全性及び有効性 28
2.5　分析法及びバリデーション 28
2.5.1　様々なヒト生体試料マトリックスを用いたボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 の分析法の要約 28
2.5.2　バリデーション 28
2.5.2.1　ヒト全血及び血漿中の[^{14}C]放射性標識ボラシデニブ濃度の定量 29
2.5.2.2　ヒト血漿中のボラシデニブ濃度及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量 30
2.5.2.3　ヒト血漿中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量 30
2.5.2.4　ヒト尿中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量 31
2.5.2.5　ヒト CSF 中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量 31
2.5.2.6　ヒトの脳腫瘍組織内ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量 31
2.5.2.7　ヒト血漿：リン酸緩衝液混合マトリックス中のボラシデニブ濃度及びその代謝物 AGI-69460 濃度の LC-MS/MS による定量 31
2.5.2.8　ヒト血漿中 AGI-69460 濃度の LC-MS/MS による定量 31
2.6　溶出データ 35
2.6.1　AG881-C-007 試験 35
2.6.2　AG881-C-004 試験 35
2.6.3　PKH-95032-009 試験 36

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 38
3.1　バイオアベイラビリティ 38
3.1.1　個体間変動 38
3.1.1.1　食事の影響（高脂肪食と低脂肪食の比較） 38
3.1.1.2　胃酸分泌抑制薬の影響 38
3.2　錠剤の含量及び原薬製造工程 39
3.2.1　母集団薬物動態解析 39
3.2.1.1　錠剤の含量がボラシデニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響 39

3.2.1.2　F2-[redacted]と F2-[redacted]の比較.....39
3.2.2　ノンコンパートメント解析（NCA）.....40
3.2.2.1　40 mg QD F2-[redacted]と 40 mg QD F2-[redacted]の比較.....41
3.2.2.2　試験間比較.....44

4.　結論.....47
4.1　物理化学的及び *In Vitro* 溶出データ.....47
4.2　分析法.....47
4.3　薬物動態.....47

5.　参考文献.....49

6.　付録.....50

表目次

表 1:1　本薬の物理的及び化学的特性 9
表 1:2　選定した試験におけるボラシデニブの用量並びに治験用製剤の処方及び治験原薬の製造方法 11
表 1:3　F1 処方及び F2 処方製剤の組成（%） 12
表 1:4　F2 処方でコーティング剤として用いた[redacted]の組成及び配合比 13
表 1:5　ヒト生体試料中ボラシデニブの分析法並びに対応する臨床試験及び生体試料分析報告書の要約 14
表 1:6　ヒト血漿中 AGI-69460 の分析法並びに対応する臨床試験及び生体試料分析報告書の要約 16
表 2:1　ボラシデニブ臨床試験の生物薬剤学的評価の概要 17
表 2:2　ボラシデニブ 50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータ 20
表 2:3　絶食下でボラシデニブ 50 mg を 2 製剤で投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 21
表 2:4　ボラシデニブとオメプラゾールを併用投与及びボラシデニブを単独投与したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータ統計学的比較の要約（AG881-C-007 試験） 23
表 2:5　絶食時及び食事摂取後（高脂肪食）にボラシデニブ（フィルムコーティング錠）50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 24
表 2:6　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約 – サブスタディ A（低脂肪食） 27
表 2:7　絶食時及び食事摂取後（低脂肪食）のボラシデニブ（フィルムコーティング錠）40 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 27
表 2:8　LC-MS/MS を用いたボラシデニブ及び AGI-69460 の生体試料中薬物濃度分析法の性能の概要 33
表 2:9　AG881-C-007 試験で使用されたロット 35
表 2:10　AG881-C-007 試験で使用されたロットの溶出データ 35
表 2:11　AG881-C-004 試験で使用された代表的なロット 36
表 2:12　AG881-C-004 試験で使用された代表的なロットの溶出データ 36
表 2:13　PKH-95032-009 試験で使用されたロット 36
表 2:14　PKH-95032-009 試験で使用されたロットの溶出データ 37
表 3:1　ボラシデニブ 40 mg QD を単回及び反復経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GeoCV%） 41
表 3:2　血漿中ボラシデニブの用量で補正した PK パラメータの幾何平均値（GeoCV%）の試験間比較の要約 45
表 6:1　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00） 51
表 6:2　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00） 57
表 6:3　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00） 62
表 6:4　ヒト尿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-013、[redacted]P1743.00） 66
表 6:5　ヒト脳脊髄液中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-008、[redacted]P1551.00） 69
表 6:6　ヒト脳腫瘍ホモジネート中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-007、[redacted]P1554.00） 72
表 6:7　ヒト血漿中ボラシデニブ及び AGI-6946 の分析法性能の概要（AG881-Q-016、[redacted]:422N-2003） 75
表 6:8　ヒト血漿中 AGI 69460 の分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00） 76

図目次

図 1:1　本薬の化学構造式 10
図 2:1　絶食下でボラシデニブ 50 mg を F1 処方製剤（Treatment A）及び F2 処方製剤（Treatment B）で投与したときの算術平均血漿中ボラシデニブ濃度-時間推移（線形及び片対数） 21
図 2:2　絶食下で F2 処方製剤のボラシデニブ 50 mg を単独投与したとき（Treatment B）及び絶食下でオメプラゾール 40 mg の反復投与により併用したとき（Treatment B 及び D）の血漿中ボラシデニブの算術平均濃度-時間推移（線形及び片対数） 22
図 2:3　Treatment A（絶食時）及び Treatment B（食事摂取後、低脂肪食）で投与したときの血漿中ボラシデニブ濃度の幾何平均値（+/StD）-時間推移－サブスタディ A 25
図 2:4　Treatment A（絶食時）及び Treatment B（食事摂取後、低脂肪食）で投与したときの血漿中ボラシデニブ濃度の幾何平均値（+/StD）－時間推移（サブスタディ A） 26
図 3:1　ボラシデニブ 40 mg QD（F2-[redacted]）を投与したときの最終的な Pop PK モデルを用いた外部 VPC 40
図 3:2　ボラシデニブ 40 mg QD を単回経口投与（C1D1）及び反復経口投与（C2D1）したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の箱ひげ図（線形） 43

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）
%bias	cumulative accuracy	累積真度
%CV	cumulative precision	累積精度
%RE	accuracy (percentage of relative error)	相対真度
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析法
AUC	area under the curve	曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	area under the concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total	$AUC_{0\text{-}inf}$に対する外挿濃度-時間曲線下面積の割合
$AUC_{0\text{-}4}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 4 hours post dose	投与後 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours post dose	投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}504}$	area under the concentration-time curve from time zero to 504 hours post dose	投与後 504 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration	定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	area under the concentration-time curve from time zero to tau, where tau is 24 hours	24 時間の投与間隔ごとの濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
C^{mass}	mass concentration	放射能濃度
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed post-dose plasma concentration at steady-state	定常状態における投与後の最高血漿中濃度
C^{rad}	radioactivity concentration	放射能濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance following oral administration	経口投与後の見かけのクリアランス
CRO	contract research organization	医薬品開発業務受託機関
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTAB	cetyltrimethylammonium bromide	臭化セチルトリメチルアンモニウム
CV	coefficient of variation	変動係数
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DS	drug substance	原薬
F1	Formulation 1; early phase formulation (uncoated)	Formulation 1：開発初期の製剤（素錠）
F2	Formulation 2; intended commercial formulation (film-coated)	Formulation 2：市販予定製剤（フィルムコーティング錠）
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

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）
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IA2	Interim Analysis 2	2 回目の中間解析
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
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
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ISR	Incurred sample re-analysis	Incurred sample re-analysis
IV	intravenous	静脈内
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正応用化学連合
JAN	Japanese accepted name	医薬品一般的名称
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター法
LS	least squares	最小二乗
LSM	least-squares means (calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance)	最小二乗平均（分散分析からの LSM をべき乗することにより算出）
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
N	number of subjects in the group	群の被験者数
n	number of subjects with evaluable values	評価可能測定値のある被験者数
N/A	not applicable	該当なし
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NF	National Formulary	国民医薬品集
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pMC	percent modern carbon	—
PO	oral administration	経口投与
Pop PK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QC	quality control	品質管理
QD	once daily	1 日 1 回
StD	standard deviation	標準偏差
TE	total error	トータルエラー
t_{lag}	time immediately prior to the first quantifiable concentration	最初の定量可能濃度の直前の時間
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$T_{max,ss}$	Time of maximum observed post-dose concentration at steady-state	定常状態における投与後の最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

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）
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
UK	United Kingdom	英国
USA	United States of America	米国
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
w/w	weight per weight	重量百分率

1.　背景及び概要

ボラシデニブ（S095032、旧 AG-881）は、可逆的で、強力な、脳移行性を有する、ファーストインクラスの変異型イソクエン酸脱水素酵素-1（IDH1）及び IDH2 タンパク質の経口二重阻害薬である。

今回の製造販売販売承認申請において予定される効能・効果は以下のとおりである：

- *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

ボラシデニブの推奨用量は 40 mg 1 日 1 回（QD）の経口投与である。体重が 40 kg 未満の 12 歳以上の患者については、推奨用量は 20 mg QD の経口投与である。食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用避ける必要がある。

本申請におけるボラシデニブの生物薬剤学としての評価は、AG881-C-005、AG881-C-007、PKH-95032-009 及び AG881-C-004 の各臨床試験のデータ、製剤開発、溶解性、並びに、生体試料中薬物濃度分析法についての情報に基づいている。

AG881-C-005 試験は、ボラシデニブの吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及び絶対的バイオアベイラビリティを検討した。AG881-C-007 試験及び PKH-95032-009 試験では、Formulation 2［以下、F2（市販予定製剤、フィルムコーティング錠）］を用いてそれぞれ高脂肪食及び低脂肪食がボラシデニブの曝露に及ぼす影響を評価した。F2 処方製剤は AG881-C-007 試験及びピボタル第 III 相 AG881-C-004 試験に導入された。

日本人被験者が登録された 2 試験（AG881-C-008 試験及び AG881-C-004 試験）では F2 処方製剤を使用した。

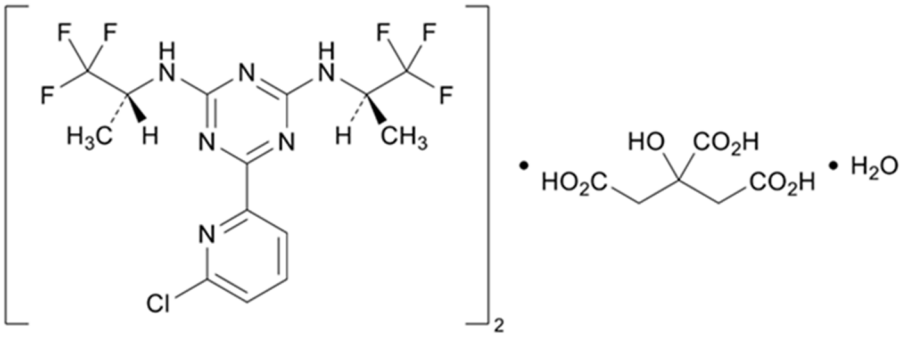
1.1　物理化学的特性

ボラシデニブ　クエン酸水和物（以下、本薬）の化学名及び物理化学的特性を表 1:1 に、化学的構造式を図 1:1 に示す。

表 1:1　本薬の物理的及び化学的特性

International Nonproprietary Name (INN):	**Vorasidenib**
Japanese Accepted Name (JAN) of Pharmaceuticals	**ボラシデニブ　クエン酸水和物**
Code name:	S095032, S95032-1, AG-881, AG-881 citrate
Other code name(s):	AG-881 hemicitrate, hemihydrate
	AGI-23088
International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) name	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)
Molecular weight:	Free base: 414.7 Citrate: 1,039.61
Appearance:	White powder

Source: Module 3, Section 3.2.S.1.3



Source: Module 3, Section 2.3.S.1.2

図 1:1　　本薬の化学構造式

本薬の溶解性、膜透過性、及び溶出特性は、米国食品医薬品局（以下、FDA）の生物薬剤学分類システム（以下、BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン [1)]、欧州医薬品庁（以下、EMA）の生物薬剤学分類システムに基づくバイオウェーバーガイドライン [2)]、及び厚生労働省（以下、MHLW）[3)] の通知に従って解析した。

1.1.1　溶解性

本薬は、25°C の水にほとんど溶けない（溶解度 [redacted] mg/mL 未満）。緩衝液中では、生理学的 pH 範囲 1～6.8 にわたり溶解度は [redacted] mg/mL 未満で著しく低い【2.3.P_2.2.3】。緩衝液 250 mL に溶解する本薬は [redacted] mg 未満と、最高投与用量である 40 mg より低いため、本薬は溶解度の低い化合物とみなされる。ボラシデニブは人工胃液（pH 1.2、60 分間）及び人工腸液（pH 6.5、180 分間）中で安定であった。

1.1.2　膜透過性

Caco-2 細胞（[redacted] cm/s）におけるボラシデニブの一方向［頂端膜（A）側から基底膜（B）側］の見かけの透過係数（P_{app}）は、併用投与した高膜透過性の内部標準物質であるミノキシジル（3.10×10^{-6} cm/s）よりも高かった。そのため、ボラシデニブは高膜透過性化合物に分類される【2.6.4_3.1.1】。溶解性が低く、膜透過性が高いことから、ボラシデニブは BCS クラス II に分類されると考えられる [1),2),3)]。

本薬の一般的特性についての詳細は、【2.3.S_1.3】に、物理化学的特性データは【2.3.S_3.1】に記載する。

1.2　本品の製剤及び原薬製造工程の開発の概要

本品製造工程の開発に関する詳細な情報は【2.3.P_2.3】に記載する。本モジュール（2.7.1）に記載した、関連する臨床試験で使用した治験用製剤の処方及び治験原薬の製造方法に関する詳細は表 1:2 に示す。

本モジュールにおいて提示するデータは、市販予定製剤の *in vivo* での品質を裏付け、バイオアベイラビリティデータ及びファーマコメトリクス解析［母集団薬物動態（以下、pop PK）及びノンコンパートメント解析（以下、NCA）］により製剤及び原薬製造工程開発期間中の変更の妥当性を証明する。臨床試験で使用した製剤について、申請規格試験用の溶出試験を用いて得た *in vitro* 溶出データを 2.6 項に示す。臨床開発期間を通じて使用した本品の組成を表 1:3 に示す。

製剤及び原薬製造工程の開発期間中に以下の変更が行われている：

- 原薬製造工程の変更
- 製剤処方の変更［F1 処方の素錠→Formulation 2（以下、F2）処方のフィルムコーティング錠］
- 製剤含量の追加（F2 処方　40 mg 錠の 1 錠投与 vs F2 処方　10 mg 錠の 4 錠投与）

表 1:2　選定した試験におけるボラシデニブの用量並びに治験用製剤の処方及び治験原薬の製造方法

Study	Vorasidenib Formulation	DS Process	Vorasidenib Dose Administered	Dose Strength Supplied
AG881-C-007 Ph 1	F1[a]	[redacted]	50 mg	25 mg
	F2[b]		50 mg	50 mg
PKH-95032-009 Ph 1	F2		10 mg, 40 mg	10 mg, 40 mg
AG881-C-004 Ph 3	F1		50 mg	25 mg
	F2 F2	[c]	40 mg	10 mg, 40 mg

a. Early phase formulation (uncoated) (Formulation 1)
b. Intended commercial formulation (film-coated) (Formulation 2)
c. Introduced into Phase 3 clinical study after the data cutoff date for Interim Analysis 2 (IA2; 06 September 2022).

1.2.1　本薬製造方法の変更

本薬の合成経路及び[redacted]は臨床開発期間を通じて同一であったが、製造工程は[redacted]及び市販用製造に向けた最適化を行った。詳細については、【2.3.S_2.6】を参照のこと。Process [redacted] 及び Process [redacted] により製造した治験原薬は、第 I 相及び第 III 相臨床試験の治験薬（市販予定製剤と同じ F2 処方）に使用した。市販予定製剤には、Process [redacted] により製造した原薬を用いた F2 処方製剤も使用する。Process [redacted] は、Process [redacted] 及び Process [redacted] を最適化した[redacted]製造方法であり、臨床試験（表 1:2 参照）、評価資料とする安定性試験及びプロセス・バリデーションに使用した。本薬の製造方法に対して行った軽微な変更は、本薬の品質特性【2.3.S_2.6】又は製剤の性能【2.3.P_2.2】に影響しなかった。また、ファーマコメトリクス解析（pop PK 及び NCA）により、製造方法の異なる原薬間に有意差は認められなかった。

1.2.2　製剤の変更（F1 処方錠剤→F2 処方錠剤）

本品（表 1:3）は経口投与する製剤として開発された。臨床試験期間中、本品は含量が異なる[redacted]色の錠剤として提供され、F1（素錠）及び F2（フィルムコーティング錠）という 2 つの異なる処方の製剤として製造された。F1 処方は開発初期の臨床試験用に開発され、フィルムコーティング錠（F2）が市販予定製剤として開発された。F2 処方は、含量の範囲内（10 mg、40 mg 及び 50 mg）で[redacted]できるよう、[redacted]する目的で開発された。F2 処方のフィルムコーティング錠については表 1:4 に詳述する。

F1 及び F2 処方を用いた即放性錠剤には、公定書規格に適合する一般的な添加剤が用いられ、標準的な経口固形製剤の製造工程を使用する。[redacted]及び市販用製剤の製造準備に向けて[redacted]を目的に、F2 処方中の[redacted]を変更した。詳細については、【2.3.P_2.2.1】を参照する。

表 1:3　F1 処方及び F2 処方製剤の組成（%）

Component	Function	Reference to Standard	Formulation 1 (% Composition)		Formulation 2 (% Composition)
			5 mg	25 mg and 100 mg	(10 mg, 40 mg, 50 mg)
Core Tablets					
Vorasidenib citrate hydrate [a]	[redacted]	In-house (Module 3, Section 3.2.S.4.1)	[redacted]		
Microcrystalline cellulose		NF/Ph.Eur.			
Croscarmellose sodium		NF/Ph.Eur.			
[redacted]					
Silicified microcrystalline cellulose		NF			
Sodium lauryl sulfate		NF/Ph.Eur.			
Magnesium stearate		NF/Ph.Eur.			
Film-Coating					
[redacted] [b]	Coating agent	表 1:4 を参照	[redacted]		
Purified water [c]	Coating solvent	USP/Ph.Eur.			
Total					
			100%	100%	100%

Source: Module 3, Section 3.2.P.1
a. Correction factor of [redacted] has been applied for theoretical citric acid and water content of the drug substance.
b. Film-coating is applied to core tablets for a target [redacted]% weight gain.

c. Removed during processing.

表 1:4　F2 処方でコーティング剤として用いた[redacted]の組成及び配合比

Component (Quality Standard)	% w/w
[redacted]	

Source: Module 3, Section 3.2.P.2

1.2.3　錠剤の表示量（F2 処方 40 mg 錠の 1 錠投与 vs F2 処方 10 mg 錠の 4 錠投与）

臨床試験で使用した錠剤にはいずれも含量を印字しなかった。[redacted]及び[redacted]を用い、[redacted]を経て製造されるため、F2 処方の 10 mg 錠及び 40 mg 錠の[redacted]は同一である。F2 処方の 10 mg 錠及び 40 mg 錠はいずれも市販予定製剤であり、市販予定製剤には印字する予定である。製剤の性能（溶出特性、曝露、又は安定性プロファイルなど）が、市販予定製剤に用いる製品識別コードの印字により変化することはないと考える。

ピボタル第 III 相試験【AG881-C-004】は 10 mg 錠の 4 錠投与で開始し、後に 40 mg 錠の 1 錠投与に切り替えた。40 mg 錠（ロット番号[redacted]）1 錠から得た溶出プロファイルと 10 mg 錠（ロット番号 Lot[redacted]）4 錠から得た溶出プロファイルとの間では、即放性の同様の溶出プロファイルが示された【2.3.P_2.2 参照】。両錠剤で使用した添加剤はすべて、即放性であった。

1.3　*In Vitro* 溶出試験の概要

フィルムコーティング錠から試験液中に溶出する有効成分を経時的に測定（表示量に対する百分率で表す）する試験で、欧州薬局方の Dissolution Test for Solid Dosage Forms（固形剤形の溶出試験）（*2.9.3*）及び米国薬局方（以降「USP」）<711>のパドル法で規定された装置を用いて行なった。試験する個々のフィルムコーティング錠につき、規定された時間に溶出したボラシデニブを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分析した。

市販予定製剤の申請規格での使用を予定している溶出試験方法及びその開発に関する詳細をそれぞれ【2.3.P_5.2】及び【2.3.P_2.2.3】に記載する。開発期間中に使用した他の溶出試験方法は、すべて【2.3.P_2.2.3】に記載する。第 III 相試験に用いた製剤ロットを市販予定製剤の申請規格で使用する試験方法を用いて再び試験し、参考資料及び評価資料とする安定性の試験成績にも含めた【2.3.P_8.3】。この溶出試験方法では、[redacted]%（w/v）[redacted]（[redacted]）を含む pH [redacted] の [redacted]N [redacted]mL を試験液とし、USP apparatus 2 を使用して 37°C、毎分[redacted]回転で試験を行った。

1.4　生体試料中薬物濃度分析法の概要

ボラシデニブの開発プログラムにおいて、ボラシデニブ、標識ボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 を分析する上で、様々な生体試料中薬物濃度分析法を開発し、バリデートした（表 1:5 及び表 1:6）。これにより、血漿、尿、糞、脳腫瘍、及び脳脊髄液（CSF）を含む様々なマトリッ

クス内の分析対象を定量することが可能となった。これらの分析法には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）、及び [^{14}C] ボラシデニブの投与後の試験試料を分析する加速器質量分析法（AMS）が含まれた。生体試料中薬物濃度分析は、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] を含む複数の医薬品開発業務受託機関（CRO）で実施した。

ヒト血漿及び尿中のボラシデニブ又は AGI-69460 の定量分析は、[redacted]（米国[redacted]）で実施した。分析法及び実試料分析のバリデーションは、実施時点での最新のガイドラインを遵守して実施した。

ADME 試験 AG881-C-005 において絶対的バイオアベイラビリティを算出するために、[redacted]社で [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブを定量する LC-MS/MS 法が開発され、バリデートされた【AG881-Q-014（[redacted]: P1753.00）】。最終的に、PKH-95032-008 試験における試料中の 2 つの分析対象の血漿中タンパク質結合を評価するために、ヒト血漿（リン酸緩衝液混合液）中ボラシデニブ及び AGI-69460 を定量する LC-MS/MS 法【AG881-Q-016（[redacted]: 422N-2003）】が[redacted]（米国[redacted]）で開発及びバリデートされた。

各分析法のパラメータは、それらが使用された臨床試験とともに、2.5 項に要約する。

表 1:5　ヒト生体試料中ボラシデニブの分析法並びに対応する臨床試験及び生体試料分析報告書の要約

Sponsor Study	Human Matrix	Label	Analytical Method Used	Laboratory Performing Analytical Method/Corresponding Bioanalytical Report Number
AG881-C-001				
AG881-C-001	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-001-BA
AG881-C-002				
AG881-C-002	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-002-BA-Plasma
AG120-881-C-001				
AG120-881-C-001	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG120-881-C-001-BA-Plasma-AG-881
AG120-881-C-001	Human cerebrospinal fluid	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG120-881-C-001-BA-CSF-AG-881
AG120-881-C-001	Human brain tumor	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG120-881-C-001-BA-Brain Tumor-AG-881
AG881-C-004				
AG881-C-004	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-004-BA-Plasma
AG881-C-005				
AG881-C-005	Whole blood	[^{14}C]	LSC	[redacted] (Study Number 201/001)/AG881-C-005-RA
AG881-C-005	Whole blood	[^{14}C]	AMS	[redacted] (Study Number

Sponsor Study	Human Matrix	Label	Analytical Method Used	Laboratory Performing Analytical Method/Corresponding Bioanalytical Report Number
				201/001)/AG881-C-005-RA
AG881-C-005	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-005-BA-Plasma
AG881-C-005	Plasma	[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-005-BA-Plasma
AG881-C-005	Plasma	[^{14}C]	LSC	[redacted] (Study Number 201/001)/AG881-C-005-RA
AG881-C-005	Plasma	[^{14}C]	AMS	[redacted] (Study Number 201/001)/AG881-C-005-RA
AG881-C-005	Plasma	[^{14}C]	LC-MS/MS & AMS	[redacted] (Study Number 8405247)/AG881-C-005-METID
AG881-C-005	Urine	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-005-BA-Urine
AG881-C-005	Urine	[^{14}C]	LSC	[redacted] (Study Number 8405246)/AG881-C-005-MB
AG881-C-005	Urine	[^{14}C]	LC-MS/MS	[redacted] (Study Number 8405247)/AG881-C-005-METID
AG881-C-005	Feces	[^{14}C]	LSC	[redacted] (Study Number 8405246)/AG881-C-005-MB
AG881-C-005	Feces	[^{14}C]	LC-MS/MS	[redacted] (Study Number 8405247)/AG881-C-005-METID
AG881-C-006				
AG881-C-006	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-006-BA
AG881-C-007				
AG881-C-007	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-007-BA
AG881-C-008				
AG881-C-008	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-008-BA
PKH-95032-009				
PKH-95032-009	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-009-BA-Plasma
PKH-95032-008				
PKH-95032-008	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-008-BA-Plasma
PKH-95032-008	Human plasma: phosphate buffer (1:1, v/v)	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-008-PB-Plasma

表 1:6　　ヒト血漿中 AGI-69460 の分析法並びに対応する臨床試験及び生体試料分析報告書の要約

Sponsor Study	Human Matrix	Label	Analytical Method Used	Laboratory Performing Analytical Method/Corresponding Bioanalytical Report Number
AG881-C-004				
AG881-C-004	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/AG881-C-004-BA-Plasma
PKH-95032-009				
PKH-95032-009	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-009-BA-Plasma
PKH-95032-008				
PKH-95032-008	Plasma	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-008-BA-Plasma
PKH-95032-008	Human plasma: phosphate buffer (1:1, v/v)	None	LC-MS/MS	[redacted]/PKH-095032-008-PB-Plasma

2.　個々の試験結果の概要

ボラシデニブの生物薬剤学情報に関連する臨床試験 4 試験（AG881-C-005、AG881-C-007、PKH-95032-009、AG881-C-004）を表 2:1 に示す。

表 2:1　　ボラシデニブ臨床試験の生物薬剤学的評価の概要

Study Number	Design/Objectives	Study Drug Dose(s) and Regimen(s)
Clinical Studies in Healthy Subjects		
AG881-C-005 Completed (US)	Design: Phase 1, open-label, single-dose Primary Objectives: (A) Evaluate the absorption, distribution, metabolism, and excretion; (B) Assess bioavailability	For mass balance and absolute bioavailability: Capsule: Single oral dose of approximately 50 mg [^{14}C]vorasidenib (free form, powder-in-capsule) containing approximately 100 µCi of radiocarbon after an overnight fast of at least 10 hours For determination of absolute bioavailability: Solution for injection: single IV microdose of approximately 100 µg [$^{13}C_3{}^{15}N_3$] vorasidenib
AG881-C-007 Completed (US)	Design: Phase 1, open-label, multiple doses Primary Objective: To compare the relative bioavailability of 2 vorasidenib formulations and to evaluate the effect of high-fat meal and multiple-dose omeprazole on the PK of a single dose of vorasidenib	On Day 1 of Periods 1, 2, and 3, and Days 1 to 4 of Period 4, subjects received 1 of 4 treatments: Treatment A: Single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 1 (2 × 25 mg tablets) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fasted) Treatment B: Single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fasted) Treatment C: Single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fed, high-fat meal) Treatment D: 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered PO approximately every 24 hours at Hour -1 for 3 consecutive days (Day 1 to Day 3 [prior to breakfast]) and on Day 4 of Period 4 (Hour -1, fasted) (daily dosing ± 1 hour of the dosing time on Day 1) with a single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 4 of Period 4 (fasted)
PKH-95032-009 Completed (US)	Design: Phase 1, open-label, multiple doses Primary Objectives: (A) Evaluate the effect of a low-fat meal on the PK of vorasidenib following a single oral dose of 40 mg vorasidenib in healthy adult subjects; (B) Evaluate the effect of multiple-dose ciprofloxacin (strong cytochrome P450 [CYP]1A2 inhibitor) on the single-dose PK of vorasidenib in healthy adult subjects	Formulation 2: Substudy A: Single oral dose of 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions (Treatment A) or following a low-fat meal (Treatment B) Substudy B: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablets on Day 1 of Period 1 (Treatment A) followed by a single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablets, during Period 2, administered on Day 1 and twice daily oral doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 through 14 (Treatment B)

Study Number	Design/Objectives	Study Drug Dose(s) and Regimen(s)
Clinical Studies in Subject Populations		
AG881-C-004 Ongoing (US, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Spain, Switzerland, UK, Japan)	Design: Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, with option to crossover to active treatment Primary Objective: Evaluate efficacy of vorasidenib based on radiographic progression-free survival per BIRC compared with placebo in subjects with residual or recurrent Grade 2 oligodendroglioma and astrocytoma with an *IDH1* or *IDH2* mutation who have undergone surgery as their only treatment	Formulation 1: Vorasidenib 50 mg QD[a] or placebo[b] (subjects enrolled under original protocol v1.0) Formulation 2: Vorasidenib 40 mg QD or placebo orally from Day 1 to Day 28 (Subjects enrolled and/or reconsented under Amendment 1, v2.0 and subsequent amendments)

Note: Formulation 1 = early phase formulation (uncoated); Formulation 2 = intended commercial formulation (film-coated)

a. N=5

b. N=4

2.1　AG881-C-005 試験：[^{14}C] ボラシデニブの ADME 試験

【AG881-C-005 試験】は、5 例の健康な男性被験者を対象に、粉末製剤入りカプセルとしての [^{14}C] ボラシデニブ 50 mg の単回経口投与及び [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ 0.1 mg のマイクロドーズによる単回静脈内投与の併用により実施した第 I 相、非盲検、非無作為化、経口マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験であった。

静脈内投与に対し、ボラシデニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの算術平均値は 34.1%であり、個々の値は 14.2%～58.5%の範囲であった。

全血及び血漿の曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72hr}$及び$AUC_{0\text{-}t}$）の幾何平均値の比（GMR）はそれぞれ 1.14 及び 1.33 であり、赤血球などの血球への放射能の分布が示された。

ボラシデニブ及び総放射能は血漿中及び全血中で同様な推移を示し、血漿中のボラシデニブ並びに血漿中及び全血中の総放射能の最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2.50 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）に到達後、ボラシデニブは多相性を示しながら消失し、投与後 48～336 時間の時点で依然として血漿中で定量可能であり、投与後の T_{last} 中央値は 144 時間であった。ボラシデニブ及び[^{14}C] ボラシデニブ由来の総放射能濃度は徐々に低下し、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の算術平均値は、血漿中ボラシデニブで 84.4 時間、血漿中の総放射能で 298 時間、全血中の総放射能で 491 時間であった。C_{max}（26.0 ng/mL）の幾何平均値の変動係数（CV%）は 47.6%であった。$AUC_{0\text{-}72}$（509 hr·ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（759 hr·ng/mL）の幾何平均（CV%）は、それぞれ 52.4%及び 92.0%であった。血漿中ボラシデニブ並びに血漿中及び全血中の総放射能についての薬物動態（PK）パラメータの詳細な説明は、【2.7.2_表 2:5】に記載する。

[^{14}C] ボラシデニブは、単回経口投与したとき中程度の代謝を受ける。血漿中では、ボラシデニブ及び AGI-69460（ボラシデニブのデスクロロ-メチルスルホン代謝物）の 2 つが放射性の主要な成分ピークであり、それぞれ$AUC_{0\text{-}72hr}$全体の血漿中の総放射能の 66.24%及び 9.10%、$AUC_{96-336\ hr}$全体の血漿中の総放射能の 29.47%及び 43.92%を占めた。0～408 時間全体の糞中では、未変化体（総放射能の 55.5%）に加え、代謝物 M515、M460-1、M499、M516/M460-2、及び M472/M476 が主要な代謝物として同定され、それぞれが投与放射能の約 2%～5%を占めた。0～408 時間を統合した尿では、未変化体は検出されず、代謝物 M266（N-脱アルキル化-AGI-69460）が同定された主要な代謝物で、投与量の平均 2.54%を占めた。代謝物のプロファイル及び特定についての詳細な説明は、【2.7.2_[2.2.1.2.3, 3.1.3]】に示す。

要約すると、ボラシデニブは、速やかな経口吸収を示し、ピーク濃度中央値は投与後 2.5 時間の時点で観察され、長期の消失半減期で徐々に消失した。

2.2　AG881-C-007 試験：相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、オメプラゾールによるボラシデニブの薬物動態に及ぼす影響

【AG881-C-007 試験】は、36 例の健康被験者を対象に、相対的バイオアベイラビリティ、食事（高脂肪食）の影響、及びオメプラゾールのボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した。本試験の相対的バイオアベイラビリティの部分では、ボラシデニブ F1 処方及び F2 処方の両製剤を評

価した。食事の影響及びオメプラゾールの影響は、ボラシデニブの F2 処方製剤を用いて評価した。

ボラシデニブの異なる投与での PK パラメータを表 2:2 に示す。

表 2:2　ボラシデニブ 50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータ

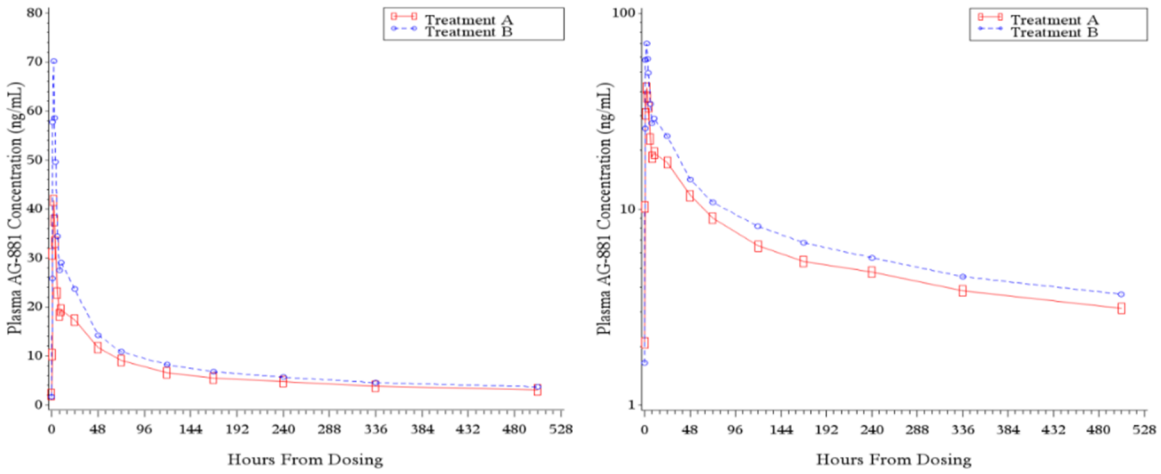
Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B	Treatment C	Treatment D
AUC_{0-504} (ng*hr/mL)	2440 (57.9) (30)	3408 (41.1) (34)	4794 (65.1) (36)	3378 (57.7) (35)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	2346 (66.1) (30)	3358 (43.5) (34)	4715 (68.7) (36)	3314 (61.7) (35)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	3130 (75.4) (29)	4591 (58.2) (34)	6143 (79.5) (36)	4412 (75.9) (35)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	23.14 (36.6) (29)	22.96 (47.8) (34)	19.73 (55.4) (36)	21.77 (50.9) (35)
C_{max} (ng/mL)	46.34 (28.5) (30)	76.17 (40.9) (34)	237.1 (50.8) (36)	53.89 (48.8) (35)
T_{max} (hr)	2.004 (1.00, 6.02) (30)	2.005 (0.50, 6.00) (34)	3.008 (0.99, 6.03) (36)	2.008 (0.99, 24.03) (35)
T_{last} (hr)	503.916 (72.04, 504.04) (30)	503.917 (240.00, 504.03) (34)	503.916 (72.05, 504.03) (36)	504.465 (240.00, 505.23) (35)
t_{lag} (hr)	0.033 ± 0.1267 (30)	0.015 ± 0.0856 (34)	0.166 ± 0.3374 (36)	0.014 ± 0.0845 (35)
$t_{½}$ (hr)	262.203 ± 123.5362 (29)	302.629 ± 181.3345 (34)	264.695 ± 121.5241 (36)	260.226 ± 101.0896 (35)
CL/F (L/h)	20.98 ± 21.880 (29)	12.52 ± 6.9528 (34)	12.20 ± 22.832 (36)	14.12 ± 10.115 (35)
V_d/F (L)	5623 ± 1704.2 (29)	4493 ± 1469.4 (34)	3058 ± 1447.7 (36)	4246 ± 1760.4 (35)

Source: AG881-C-007 CSR, Table 11-1
Treatment A: 50 mg vorasidenib F1 (2 × 25 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment B: 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment C: 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed)
Treatment D: 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered approximately every 24 hours at Hour -1 for 4 consecutive days (from Day 1 to Day 4 [prior to breakfast]) with a single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 4 (fasted)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%) (n)
T_{max} and T_{last} values are presented as median (min, max) (n)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± StD (n)
F1 = Early phase formulation (uncoated)
F2 = Intended commercial formulation (film-coated)

2.2.1　相対的バイオアベイラビリティ

ボラシデニブ 50 mg を絶食下で F1 処方の 25 mg 錠 2 錠として投与したときと絶食下で F2 処方の 50 mg 錠 1 錠として投与したときの平均血漿中ボラシデニブ濃度-時間推移（線形及び片対数スケール）を図 2:1 に示す。

ボラシデニブを F2 処方の 50 mg 錠 1 錠で投与後、ボラシデニブの濃度は、約 2 時間時点で、F1 処方の 25 mg 錠 2 錠で投与したときよりも高い平均ピークに上昇した。ピーク後の多相性の消失は F1 処方製剤と F2 処方製剤で同様であり、投与後の時間経過を通して F1 処方製剤と比較して F2 処方製剤を投与したときのほうがボラシデニブの濃度はわずかに上回った。



Source: AG881-C-007 CSR, Figure 11-2

図 2:1　絶食下でボラシデニブ 50 mg を F1 処方製剤（Treatment A）及び F2 処方製剤（Treatment B）で投与したときの算術平均血漿中ボラシデニブ濃度-時間推移（線形及び片対数）

絶食下でボラシデニブ 50 mg を F1 処方の 25 mg 錠 2 錠又は F2 処方の 50 mg 錠 1 錠として投与したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータの統計学的比較を表 2:3 に示す。

単回投与後、F1 処方製剤と比較して F2 処方製剤でのボラシデニブに対する全身曝露量が増加した（$AUC_{0\text{-}inf}$の比率 136%及びC_{max}の比率 164%）（表 2:3）。これらの結果及びボラシデニブの第 I 相試験から入手した臨床 PK データに基づき、第 III 相試験【AG881-C-004】では、予定された素錠（F1）50 mg QD 投与に代わり、同錠剤と同等の血漿 AUC 曝露量を達成するフィルムコーティング錠（F2）40 mg QD を選定した。

表 2:3　絶食下でボラシデニブ 50 mg を 2 製剤で投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

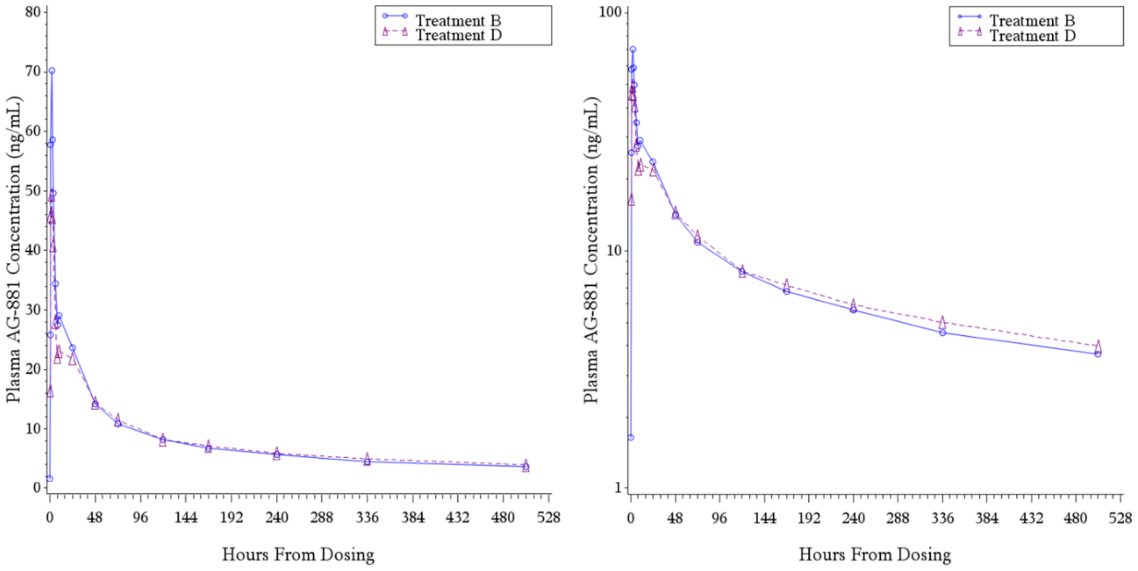
Parameters[a]	Geometric LSM		GMR[d] (%)	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Test[b]	Reference[c]		Lower	Upper	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	4748	3501	135.6	122.5	150.1	23.94
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr·ng/mL)	3428	2476	138.4	124.8	153.5	24.66
C_{max} (ng/mL)	75.64	46.08	164.1	143.5	187.7	32.49

Source: AG881-C-007 CSR, Table 11-2
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance.

a. Parameters were ln-transformed before analysis.
b. Formulation 2: Single dose of 50 mg vorasidenib film-coated tablet (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
c. Formulation 1: Single dose of 50 mg vorasidenib uncoated tablet (2 × 25-mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
d. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference).
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1).

2.2.2　オメプラゾールがボラシデニブの PK に及ぼす影響

オメプラゾールは、長時間持続する胃酸分泌抑制薬であり、胃の pH がバイオアベイラビリティの重要な決定因子である薬剤の吸収を妨げる原因となる可能性がある。【AG881-C-007 試験】は、36 例の健康被験者を対象に、オメプラゾールを用いて胃の pH 依存性の薬物相互作用がボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した。絶食下でボラシデニブ 50 mg を F2 処方製剤として単独投与したとき、及び絶食下でオメプラゾール 40 mg の反復投与により併用したときの平均血漿中ボラシデニブ濃度-時間推移（線形及び片対数スケール）を図 2:2 に示す。絶食下でオメプラゾールを反復併用投与したフィルムコーティング錠のボラシデニブの PK パラメータを表 2:4 に示す。



Treatment B: 50 mg AG-881 Formulation 2 (Fasted)
Treatment D: Multiple 40 mg QD omeprazole + single 50 mg AG-881 Formulation 2 (Fasted)
Program: /CA28347/sas_prg/pksas/adam_intext_meangraph8.sas [redacted]
Source: AG881-C-007 Clinical Study Report, Figure 11-4

図 2:2　絶食下で F2 処方製剤のボラシデニブ 50 mg を単独投与したとき（Treatment B）及び絶食下でオメプラゾール 40 mg の反復投与により併用したとき（Treatment B 及び D）の血漿中ボラシデニブの算術平均濃度-時間推移（線形及び片対数）

ボラシデニブをオメプラゾールと併用投与したときと単独投与したとき、最大血漿中濃度（C_{max}）には、いずれも投与後約 2 時間（T_{max} 中央値）で到達した（表 2:2）。平均 $t_{½}$は、オメプ

ラゾールとの併用投与（260 時間）と単独投与（303 時間）を比較して同様であった。見かけのクリアランス（CL/F）平均値は、オメプラゾールと併用投与したとき（14.1 L/hr）と単独投与したとき（12.5 L/hr）で同程度であった。見かけの分布容積（V_d/F）平均値も、オメプラゾールと併用投与したとき（4246 L）と単独投与したとき（4493 L）を比較して同程度であった。

以上の結果から、ボラシデニブ（F2）をオメプラゾールと併用投与したとき、ボラシデニブのAUCはボラシデニブを単独投与したときと同程度であることが示された。$AUC_{0\text{-}inf}$に対するGMRの90%信頼区間（CI）［GMR=94.1%（90% CI：84 – 105）］は、オメプラゾールはボラシデニブの曝露に有意な影響を与えなかったことが示された。しかし、オメプラゾールとの併用投与により、C_{max}はボラシデニブの単独投与と比較してわずかに低下した［GMR=71.6%（90% CI：63.3 − 81）］（表 2:4）。

表 2:4　ボラシデニブとオメプラゾールを併用投与及びボラシデニブを単独投与したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータ統計学的比較の要約（AG881-C-007 試験）

PK Parameters[a]	Vorasidenib (50 mg) + Omeprazole (40 mg QD) (Test)[b]		Vorasidenib (50 mg) Alone (Reference)[c]		GMR[d] (%)	90% CI	Intrasubject CV%[e]
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n			
C_{max} (ng/mL)	54.18	35	75.69	34	71.58	(63.26, 80.99)	31.38
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr·ng/mL)	3367	35	3442	34	97.83	(87.17, 109.79)	29.16
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	4494	35	4777	34	94.07	(83.96, 105.39)	28.70

Source: AG881-C-007 CSR, Table 11-4
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance
a. Parameters were ln-transformed prior to analysis
b. 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered approximately every 24 hours at Hour -1 for 4 consecutive days (from Day 1 to Day 4 [prior to breakfast]) with a single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 4 (fasted) [n=35]
c. Single dose of 50 mg vorasidenib Formulation 2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted). [n=34]
d. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1)

要約すると、オメプラゾール（40 mg QD）の反復投与は、血漿中ボラシデニブの AUC に顕著な影響を及ぼさず、オメプラゾールを併用しないときと比較して C_{max} を 28%低下させた。

2.3　食事の影響の評価：高脂肪食 vs 低脂肪食

2.3.1　高脂肪食

【AG881-C-007 試験】では、36 例の健康被験者を対象に、食事（高脂肪食）がボラシデニブの PK に及ぼす影響も評価した。絶食時（Treatment B）及び高脂肪食摂取後（Treatment C）でのフィルムコーティング錠（F2）50 mg に対するボラシデニブ PK パラメータを表 2:5 に示す。

食事（高脂肪食）後のボラシデニブ（F2）50 mg の投与により、絶食時の投与と比較して AUC_{0-t} は増加し（約 138%）、C_{max} は上昇した（約 314%）。C_{max} には、絶食時には投与後 2 時間で到達したのに対し、食後ではわずかに遅延し、投与後約 3 時間（T_{max} 中央値）で到達した。平均 $t_{½}$は、食後（265 時間）及び絶食時（303 時間）で同様であった。平均 CL/F は、食後（12.2 L/hr）と絶食時（12.5 L/hr）を比較して同程度であった。食後に投与したときの平均 V_d/F（3058 L）は、絶食時に投与したとき（4493 L）と比べて低かった。

表 2:5　絶食時及び食事摂取後（高脂肪食）にボラシデニブ（フィルムコーティング錠）50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter[a]	Geometric LSM		GMR[d] (%)	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Test (fed)[b]	Reference (fasted)[c]		Lower	Upper	
AUC_{0-inf} (hr·ng/mL)	6143	4748	129.4	117.6	142.4	23.94
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	4715	3428	137.5	124.7	151.8	24.66
C_{max} (ng/mL)	237.1	75.64	313.5	276.0	356.1	32.49

Source: AG881-C-007 CSR, Table 11-3
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance
a. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
b. Single dose of 50 mg vorasidenib film-coated tablet (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed).
c. Single dose of 50 mg vorasidenib film-coated tablet (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
d. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1)

結論として、高脂肪食摂取後のボラシデニブの投与により、絶食時に投与したときと比較して、ボラシデニブの C_{max}（平均値）は上昇した。C_{max} の到達時間（中央値）も、絶食時には投与後 2 時間であったのに対し、食後では投与後 3 時間であり、摂食により 1 時間遅延した。ピーク後のボラシデニブの多相性を示す消失は、食後と絶食時で同様で、48 時間後以降は、食後に投与したときのほうがわずかに高い血漿中濃度が維持された。

2.3.2　低脂肪食

第 I 相非盲検試験である【PKH-95032-009 試験】では、健康被験者を対象に、ボラシデニブ 40 mg フィルムコーティング錠（F2）を単回経口投与したときの食事（低脂肪食）の影響（サブスタディ A）、並びにシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回（BID）併用下又は非併用下でボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したときの薬物相互作用（DDI）によるボラシデニブの PK への影響（サブスタディ B）について評価した。シプロフロキサシンとの DDI を評価したサブスタディ B については、【2.7.2_2.2.1.4】に記載する。

サブスタディ A の 0～24 時間及び 0～504 時間の範囲でのボラシデニブの血漿中濃度-時間推移をそれぞれ図 2:3 及び図 2:4 に示す。サブスタディ A の PK パラメータを表 2:6 及び表 2:7 に示す。

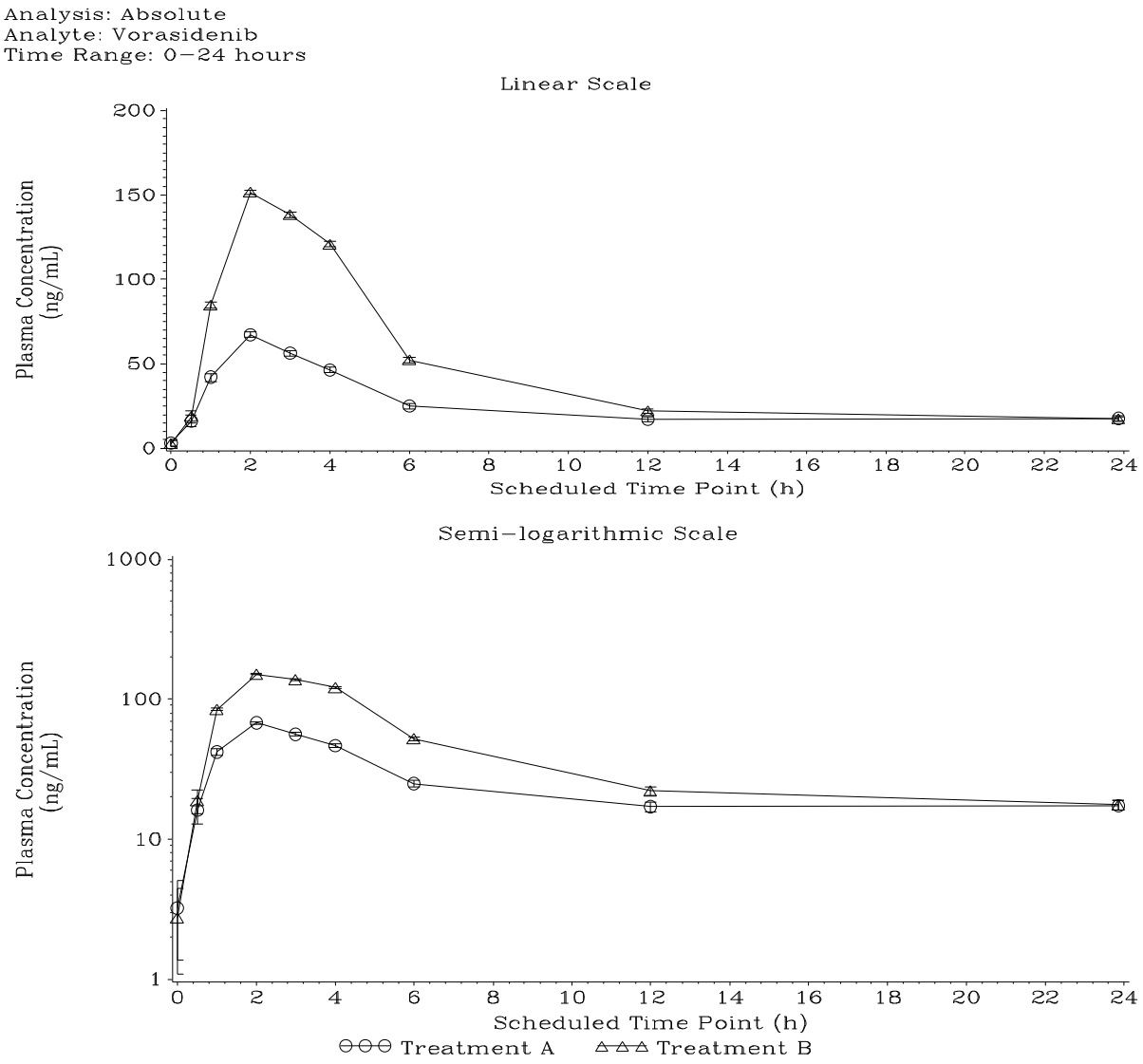
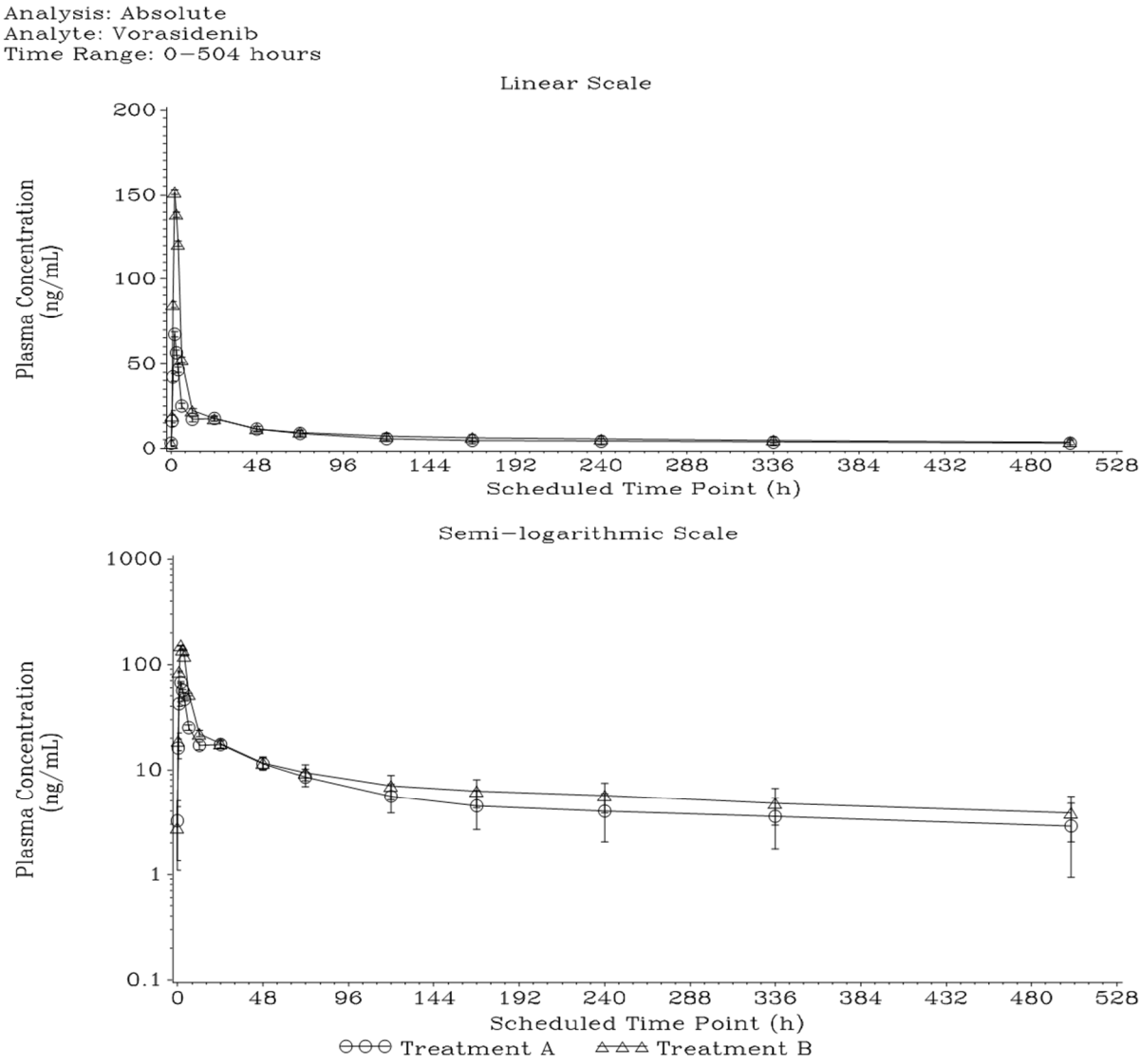


図 2:3　Treatment A（絶食時）及び Treatment B（食事摂取後、低脂肪食）で投与したときの血漿中ボラシデニブ濃度の幾何平均値（+/StD）-時間推移－サブスタディ A



Source: PKH-95032-009 CSR, Figure 14.2.1.2
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
All values below the limit of quantification (vorasidenib: 1.00 ng/mL) were taken as zero for calculation of summary statistics.
Concentrations collected outside the predefined collection window have been excluded.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib pre-dose concentration >5% C_{max}.

図 2:4　Treatment A（絶食時）及び Treatment B（食事摂取後、低脂肪食）で投与したときの血漿中ボラシデニブ濃度の幾何平均値（+/StD）ー時間推移（サブスタディ A）

表 2:6　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約 – サブスタディ A（低脂肪食）

Parameter (unit)	Treatment A (N=33)	Treatment B (N=33)
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	2810 (58.5) (31)	3800 (56.7) (33)
AUC_{0-inf} (hr·ng/mL)	2860 (55.7) (22)	4040 (68.8) (22)
C_{max} (ng/mL)	75.4 (43.9) (31)	177 (27.0) (33)
T_{max} (h)	2.00 (0.517, 4.08) (31)	2.00 (1.00, 4.00) (33)
T_{last} (h)	503 (168, 509) (31)	504 (168, 504) (33)
$t_{1/2}$ (h)	238 (57.4) (29)	239 (67.3) (30)
CL/F (L/h)	14.0 (55.7) (22)	9.91 (68.8) (22)
V_z/F (L)	3930 (39.9) (22)	2720 (37.1) (22)

Source: PKH-95032-009 CSR, Table 14.2.2.1
Note: AUCs, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, and Vz/F are presented as geometric mean (geometric CV%) and (n); T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum) (n).
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
$t_{1/2}$ and associated parameters were excluded from summary statistics if Rsq < 0.7.
AUC_{0-inf} values were excluded where area under the concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total ($AUC_{\%extrap}$)> 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib pre-dose concentration >5% C_{max}.

表 2:7　絶食時及び食事摂取後（低脂肪食）のボラシデニブ（フィルムコーティング錠）40 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean		Intrasubject CV[c]
	Test[a] (n) (Fed)	Reference[b] (n) (fasted)	Estimate	90% CI	
C_{max} (ng/mL)	177 (33)	76.2 (31)	232.48	(205.14, 263.47)	29.7
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	3800 (33)	2830 (31)	134.13	(123.00, 146.27)	19.9
AUC_{0-336} (hr·ng/mL)	3290 (33)	2440 (31)	134.80	(124.21, 146.29)	18.9
AUC_{0-504} (hr·ng/mL)	3850 (33)	2880 (31)	134.06	(123.14, 145.94)	19.6
AUC_{0-inf} (hr·ng/mL)	4070 (22)	2910 (22)	139.70	(123.01, 158.64)	22.0

Source: PKH-95032-009 CSR, Table 14.2.3.1
AUC_{0-inf} values were excluded where $AUC_{\%extrap}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib pre-dose concentration >5% C_{max}.
a. Test = Treatment B (Fed); Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
b. Reference = Treatment A (Fasted); Single oral dose of 1× 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions.
c. Intrasubject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance]-1).
A linear mixed model was fitted to ln-transformed data with fixed effects for treatment, period and sequence, and subject within sequence as a random effect; results are presented as percentages.

低脂肪食摂取下と絶食下でボラシデニブ 40 mg の投与を比較したとき、食事の影響が認められ、C_{max} は 232%（2.32 倍）上昇し、$AUC_{0\text{-}inf}$ は最大 40%増加した。

2.4　AG881-C-004 試験：安全性及び有効性

【AG881-C-004 試験】は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する残存又は再発神経膠腫患者を対象にボラシデニブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する第 III 相、国際多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照臨床試験である。本ピボタル第 III 相試験の安全性及び有効性の結果は、市販予定製剤（F2）を投与した被験者から得た。本試験の最初の 9 例の被験者（治験薬投与群に無作為化された 5 例及びプラセボ群に無作為化された 4 例）に 50 mg QD（F1、25 mg 錠 2 錠）を投与した。F2 処方製剤の利用可能時点で、9 例の被験者及び以降に組み入れた被験者すべてに、F2 処方の 40 mg 錠が導入されるまで F2 処方の 10 mg 錠を 4 錠用いて 40 mg QD で投与した【AG881-C-004 Primary CSR Appendix 16.1.1】。IA2 のデータカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）以降に、Process[redacted] により製造された原薬を用いた市販予定製剤（F2）が導入された。ボラシデニブの PK 試料採取は、Cycle 1 Day 1（C1D1）の投与前、投与後 0.5、2 及び 4 時間の時点；Cycle 1 Day 15（C1D15）の投与後 2 時間の時点；C2D1 の投与前、投与後 0.5、2 及び 4 時間の時点；C3D1（及び以降のサイクル）の投与前に実施した。

本試験では、開発初期の製剤［素錠（F1）］から市販予定製剤のフィルムコーティング錠（F2）に変更した。生物薬剤学的情報は、以下の変更点を組み込み、治験実施計画書の改訂版に反映されている：

- 製剤の変更（F1 処方製剤→F2 処方製剤）
- 用量の変更（F1 処方の 50 mg 錠 QD→F2 処方の 40 mg 錠 QD）
- 錠剤中の含量と錠剤数（F2 処方の 40 mg 錠 1 錠 vs F2 処方の 10 mg 錠 4 錠）

Process[redacted] 及び Process[redacted] により製造された原薬を用いた F2 処方製剤をブリッジングする上で、pop PK 及び NCA を実施した。これにより、F2 処方製剤を用いて IA2 時点の安全性及び有効性が Process[redacted] から Process[redacted] へブリッジングされた。これらのファーマコメトリクス解析の詳細は、3.2 項に記載する。

2.5　分析法及びバリデーション

2.5.1　様々なヒト生体試料マトリックスを用いたボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 の分析法の要約

被験者から採取した様々なヒト生体試料マトリックスに複数の分析法を適用し、表 1:5 に概要を示した。

2.5.2　バリデーション

バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により、ヒト血漿中及び尿中ボラシデニブ及び安定同位体標識ボラシデニブの定量分析を実施した。ヒト血漿中及び尿中のボラシデニブ又は[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの全ての実試料における LC-MS/MS

を用いた定量分析は、保証された保存安定性期間内で実施した（表 2:8）。各臨床試験で用いられた生体試料中薬物濃度分析法の妥当性を裏付けるバリデーションデータの概要を付録 1 に示す。

分析法及び実試料分析のバリデーションは、実施時点での最新の規制を遵守して実施した。いずれの分析法も、あらかじめ規定した同一の真度及び精度の判定基準に沿ってバリデートした。

2.5.2.1　ヒト全血及び血漿中の[^{14}C]放射性標識ボラシデニブ濃度の定量

2.5.2.1.1　液体シンチレーションカウンター法（LSC）による[^{14}C]放射性標識ボラシデニブ濃度の分析

AG881-C-005 試験では、LSC による実試料分析を[redacted]（米国[redacted]）で実施した。LSC 法は[redacted]でバリデートされた【[redacted]試験番号 8405246、AG881-C-005-MB】。LSC により検出された放射能レベルがほぼ定量下限付近又は定量下限未満（BLQ）であったため、本項には LSC による全血及び血漿分析データは含まれていない。そのため、さらに感度の高い分析技術である AMS 法を用いて、[redacted]で実試料を別途分析した。

2.5.2.1.2　[^{14}C]放射性標識ボラシデニブ濃度の AMS による分析

[redacted]社で LSC による放射性分析終了後（2.5.2.1.1 項）、AG881-C-005 試験の全血及び血漿試料は[redacted]（米国[redacted]）において AMS 法を用いた分析を目的に輸送された。ヒト全血及び血漿試料中の[^{14}C]ボラシデニブ濃度を分析する AMS 法は、[redacted]でバリデートされた【[redacted]試験番号 201/00、AG881-C-005-RA】。

簡潔に述べると、AMS は同位体比（^{14}C: ^{12}C）を測定するため、存在する ^{14}C 絶対量を算出するためには、各試料の総炭素含量を知る必要があった。[redacted]社の経験及び 2 年間にわたる投与前のヒト血漿試料及び全血試料の定量分析実績に基づく値から、血漿及び全血中の炭素含量にそれほどのばらつきはないことが判明している。そのため、すべての血漿及び全血試料に対し、それぞれ 4.14%及び 12.77%の一般的な炭素含量が用いられた。

薬剤に起因する ^{14}C 値を得るには、^{14}C の背景値を差し引かなければならない。投与前の血漿及び全血試料をすべて AMS により分析し、背景値を入手し、背景差分の算出に使用した。

AMS 分析の定量下限（LLOQ）は試料の炭素含量に依存した。炭素含量が多い試料（背景値の差し引きが必要な場合）は、同タイプの試料中の投与前 percent modern carbon（pMC）の 15%上を LLOQ と定義した。炭素含量がわずかな試料（その炭素担体の炭素含量のみが以降の算出に使用された場合）は、各ホイールでの有効な安息香酸ナトリウム対照と標準偏差 2 倍の平均 pMC 値を LLOQ と定義した。薬剤の比活性（dpm/mg）を用いて、血漿及び全血 1 mL 中のボラシデニブ換算量を算出した。この算出にはで以下の式を用いた： $C^{mass} = (C^{rad}/S)$［C^{mass}：放射能濃度（ボラシデニブ換算量/mL 又は g）、C^{rad}：放射能濃度（dpm/mL 又は g）、S：投与量の比放射能（dpm/mg）］。

AMS データの判定基準は【AG881-C-005-RA】に記載する。

2.5.2.2　ヒト血漿中のボラシデニブ濃度及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量

ADME 試験 AG881-C-005 において、[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの微量用量の静脈内投与を用いた絶対的バイオアベイラビリティの定量を目的に、ボラシデニブ濃度及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブ濃度を同時に定量する高感度の LC-MS/MS 法を[redacted]で開発し、バリデートした【AG881-Q-014（[redacted]: P1753.00）】。

ヒト血漿中 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブ濃度については、本分析法の LLOQ は、注入量 150 µL で 10.0 pg/mL であり、10000 pg/mL まで直線性が示された。1/X^2 の重み付けをした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

ヒト血漿中ボラシデニブ濃度については、本分析法の LLOQ は注入量 150 µL で 1.00 ng/mL であり、1000 ng/mL まで直線性が示された。1/X^2 の重み付けをした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

本分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:1（付録 1）に示す。

2.5.2.3　ヒト血漿中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量

ヒト血漿試料中のボラシデニブ濃度を定量する 2 種類の LC-MS/MS 法を[redacted]（米国[redacted]）でバリデートした【AG881-Q-006（[redacted]: P1355.00）及び AG881-Q-015（[redacted]: P1866.00）】。臨床試験の被験者からのヒト血漿試料をタンパク質沈殿抽出により処理し、逆相 LC-MS/MS を用いて分析した。ブランクプール血漿及び適量の標準溶液を用いて検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、検量線上限を超える実試料については適宜ブランク血漿で希釈して分析に供した。

ボラシデニブのみを定量する分析法［AG881-Q-006（[redacted]: P1355.00）］をバリデートし、AG881-C-001、AG120-881-C-001、AG881-C-002、AG881-C-006、AG881-C-007 及び AG881-C-008 の各試験で用いるために使用した。本分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:2 に示す（付録 1）。

ボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 を同時定量するために、後に別の分析法が設定された［AG881-Q-015（[redacted]: P1866.00）］。この分析法は AG881-C-004 試験、PKH-95032-008 試験及び PKH-95032-009 試験で使用された。本分析法のバリデーション及び試験内性能パラメータを表 6:3（付録 1）に示す。ボラシデニブのヒト血漿 LC-MS/MS 法では、LLOQ は注入量 50 µL で 1.00 ng/mL であり、1000 ng/mL まで直線性が示された。1/X^2 の重み付けをした線形回帰モデルを使用し、検量線を作成した。

ボラシデニブの定量において 2 方法間でクロスバリデーションが実施された。同一の QC 試料（低、中、高の 3 つの濃度）と incurred sample re-analysis（ISR）試料（AG881-C-004 試験の 30 試料）について、いずれかの方法で得られた結果を比較したところ、いずれの方法による結果も同等であり、相互に代替して使用できるか、またはその後の解釈のために統合できることが示された【[redacted] project AOZC】。

2.5.2.4　ヒト尿中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量

10% Tween 20 を加えたヒト尿中のボラシデニブ濃度を定量する LC-MS/MS 法【AG881-Q-013（[redacted]：P1743.00）】が [redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。この分析法は AG881-C-005 試験で使用された。

本分析法の LLOQ は注入量 50 µL で 1.00 ng/mL であり、1000 ng/mL まで直線性が認められた。$1/X^2$ の重み付けをした線形回帰モデルを用いて検量線を作成した。

本分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:4（付録 1）に示す。

2.5.2.5　ヒト CSF 中ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量

ヒト脳脊髄液/10% Tween 20（10:1, v/v）中のボラシデニブ濃度を定量する LC-MS/MS 法【AG881-Q-008（[redacted]：P1551.00）】が [redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。本分析法は AG120-881-C-001 試験で使用された。

本分析法の LLOQ は注入量 30 µL で 0.100 ng/mL であり、100 ng/mL まで直線性が示された。$1/X^2$ の重み付けした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

本分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:5（付録 1）に示す。

2.5.2.6　ヒトの脳腫瘍組織内ボラシデニブ濃度の LC-MS/MS による定量

ヒト脳腫瘍ホモジネート中ボラシデニブ濃度を定量する LC-MS/MS 法【AG881-Q-007（[redacted]：P1554.00）】が [redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。本分析法は AG120-881-C-001 試験で使用された。

本分析法の LLOQ は注入量 50 µL で 0.100 ng/mL であり、100 ng/mL まで直線性が示された。$1/X^2$ の重み付けした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

本分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:6（付録 1）に示す。

2.5.2.7　ヒト血漿：リン酸緩衝液混合マトリックス中のボラシデニブ濃度及びその代謝物 AGI-69460 濃度の LC-MS/MS による定量

PKH-95032-008 試験からの試料中の 2 つの分析対象の血漿タンパク質結合を評価する上で、ヒト血漿:リン酸緩衝液混合液中のボラシデニブ濃度及び AGI-69460 濃度を定量する LC-MS/MS 法【AG881-Q-016（[redacted]：422N-2003）】が [redacted]（米国[redacted]）で開発され、妥当性が確認された。

両分析対象について、注入量 50 µL で LLOQ は 1 nM であり、2000 nM まで直線性が示された。$1/X^2$ の重み付けをした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

本分析法の適格性及び分析法性能の概要を表 6:7（付録 1）に示す。

2.5.2.8　ヒト血漿中 AGI-69460 濃度の LC-MS/MS による定量

ボラシデニブ濃度及びその代謝物 AGI-69460 濃度の同時定量するために、[redacted]で分析法【AG881-Q-015（[redacted]：P1866.00）】を開発し、バリデートした。本分析法は、AG881-C-004 試験、PKH-95032-008 試験、及び PKH-95032-009 試験で使用した。

代謝物 AGI-69460 の LLOQ は注入量 50 µL で 0.50 ng/mL であり、500 ng/mL まで直線性が示された。$1/X^2$ の重み付けをした線形回帰モデルを使用して検量線を作成した。

AGI-69460 濃度分析法のバリデーション及び分析法性能の概要を表 6:8（付録 1）に示す。

表 2:8　　LC-MS/MS を用いたボラシデニブ及び AGI-69460 の生体試料中薬物濃度分析法の性能の概要

Sponsor Method Number (CRO Method Number)	Sponsor Report Number	Analyte Matrix (Anti-Coagulant/ Additive)	Assay Performance						Studies Supported
			Calibration Range	QC Precision (%CV)		QC Accuracy (%RE)		Long-Term Storage Stability in Matrix	
				Intra-assay	Inter-assay	Intra-assay	Inter-assay		
AG881-Q-006 ([redacted]: P1355.00, “AIHH2”)	AG881-Q-006	Vorasidenib Human plasma (K_2EDTA)	1.00 to 1000 (ng/mL)	≤ 4.93	≤5.88	± 9.08	±2.98	2072 days at -80°C	AG881-C-001, AG120-881-C-001, AG881-C-002, AG881-C-006, AG881-C-007, AG881-C-008
AG881-Q-007 ([redacted]: 1554.00, “AJZM2”)	AG881-Q-007	Vorasidenib Human Brain Tumor Homogenate	0.100 to 100 (ng/mL)	≤ 2.86	N/A	± 3.79	N/A	405 days at -70°C	AG120-881-C-001
AG881-Q-008 ([redacted]: 1551.00, “AJZK2”)	AG881-Q-008	Vorasidenib Human Cerebrospinal Fluid with 10% Tween 20 (10:1, v/v)	0.100 to 100 (ng/mL)	≤5.13	≤4.19	±6.53	±4.83	409 days at both -20°C and -70°C	AG120-881-C-001
AG881-Q-014 ([redacted]: P1753.00, “ALEH2”)	AG881-Q-014	Vorasidenib Human plasma (K_2EDTA)	1.00 to 1000 (ng/mL)	≤3.05	≤4.71	±8.94	±4.26	41 days at both -20°C and -70°C	AG881-C-005
AG881-Q-014 ([redacted]: P1753.00, “ALEH2”)	AG881-Q-014	[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] Vorasidenib Human plasma (K_2EDTA)	10.0 to 10000 (pg/mL)	≤4.98	≤3.94	±7.73	±5.59	41 days at both -20°C and -70°C	AG881-C-005
AG881-Q-015 ([redacted]: P1866.00, “AMDU2”)	AG881-Q-015	Vorasidenib Human plasma (K_2EDTA)	1.00 to 1000 (ng/mL)	≤ 6.07	≤4.84	± 5.96	± 3.87	1043 days at -80°C	AG881-C-004, PKH-95032-008, PKH-95032-009
AG881-Q-015 ([redacted]: P1866.00, “AMDU2”)	AG881-Q-015	AGI-69460 Human plasma (K_2EDTA)	0.500 to 500 (ng/mL)	≤ 6.45	≤5.52	± 5.69	± 2.20	1043 days at -80°C	AG881-C-004, PKH-095032-008, PKH-95032-009

Sponsor Method Number (CRO Method Number)	Sponsor Report Number	Analyte Matrix (Anti-Coagulant/ Additive)	Assay Performance						Studies Supported
			Calibration Range	QC Precision (%CV)		QC Accuracy (%RE)		Long-Term Storage Stability in Matrix	
				Intra-assay	Inter-assay	Intra-assay	Inter-assay		
AG881-Q-013 ([redacted]: P1743, “ALER2”)	AG881-Q-013	Vorasidenib Human urine (with 10% Tween 20)	1.00 to 1000 (ng/mL)	≤ 5.69	≤5.93	± 6.50	± 2.11	113 days at both -20 °C and -70°C	AG881-C-005
AG881-Q-016 ([redacted]: 422N-2003)	AG881-Q-016	Vorasidenib Human plasma: phosphate buffer (1:1)	1.00 to 2000 (nM)	≤7.5	N/A	±7.6	N/A	N/A	PKH-95032-008 Protein binding
AG881-Q-016 ([redacted]: 422N-2003)	AG881-Q-016	AGI-69460 Human plasma: phosphate buffer (1:1)	1.00 to 2000 (nM)	≤10.3	N/A	±8.4	N/A	N/A	PKH-95032-008 Protein binding

2.6　溶出データ

AG881-C-007 試験、AG881-C-004 試験及び PKH-95032-009 試験で使用した治験用製剤の *in vitro* 溶出試験で得たデータを以下に示す。試験は市販予定製剤の申請規格での使用を予定している溶出試験方法を用いて行った。また、*in vitro* 溶出データの詳細を【3.2.P_2.2】に示す。

2.6.1　AG881-C-007 試験

F1 処方製剤のロット[redacted]及び F2 処方製剤のロット[redacted]の製造の詳細を表 2:9 に示す。市販予定製剤の申請規格での使用を予定している溶出試験方法を用いて再試験にて得られた溶出データを表 2:10 に示す。

表 2:9　AG881-C-007 試験で使用されたロット

DP Batch Number	Dosage Strength	Formulation Designation	Manufacturing Date	Manufacturer	DS Batch Number	Batch Size (Tablets)
[redacted]	25 mg	F1	[redacted] 20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	50 mg	F2	[redacted] 20			

Source: Module 3, Section 3.2.P.5.4

表 2:10　AG881-C-007 試験で使用されたロットの溶出データ

Commercial Dissolution Method		
F1, 25 mg × 2, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Commercial Dissolution Method		
F2, 50 mg, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Source: Module 3, Section 3.2.P.2.2

2.6.2　AG881-C-004 試験

F2 処方製剤の代表的なロットである[redacted]（10 mg 錠）及び[redacted]（40 mg 錠）の製造の詳細を以下の表 2:11 に示す。市販予定製剤の申請規格での使用を予定している溶出試験方法を用いた再試験にて得られた溶出データを表 2:12 に示す。

表 2:11　AG881-C-004 試験で使用された代表的なロット

DP Batch Number	Dosage Strength	Formulation Designation	Manufacturing Date	Manufacturer	DS Batch Number	Batch Size (Tablets)
[redacted]	10 mg	F2	[redacted] 20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] [a]	40 mg	F2	[redacted] 20	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: Module 3, Section 3.2.P.5.4

a.　Batch [redacted] was not used in the Japan addendum.

表 2:12　AG881-C-004 試験で使用された代表的なロットの溶出データ

Commercial Dissolution Method		
F2, 10 mg, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Commercial Dissolution Method		
F2, 40 mg, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Source: Module 3, Section 3.2.P.2.2

2.6.3　PKH-95032-009 試験

F2 処方製剤のロット [redacted] 及び [redacted] の製造の詳細を以下の表 2:13 に示す。市販予定製剤の申請規格での使用を予定している溶出試験方法により再試験して得た溶出データを表 2:14 に示す。

表 2:13　PKH-95032-009 試験で使用されたロット

DP Batch Number	Dosage Strength	Formulation Designation	Manufacturing Date	Mfg	DS Batch Number	Batch Size (Tablets)
[redacted]	10 mg	F2	[redacted] 20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	40 mg	F2	[redacted] 20			

DP Batch Number	Dosage Strength	Formulation Designation	Manufacturing Date	Mfg	DS Batch Number	Batch Size (Tablets)
					[redacted]	

Source: Module 3, Section 3.2.P.5.4

表 2:14　PKH-95032-009 試験で使用されたロットの溶出データ

Commercial Dissolution Method		
F2, 10 mg, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Commercial Dissolution Method		
F2, 40 mg, Lot [redacted]		
Time (minutes)	Mean (percentage dissolved [n=[redacted]])	StD
0	[redacted]	
5		
10		
15		
30		
45		
60		
75		

Source: Module 3, Section 3.2.P.2.2

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　バイオアベイラビリティ

ボラシデニブは溶解性が低い（BCS クラス II）ため、*in vitro* 及び *in vivo* でのボラシデニブ錠の特性に関する試験は実施しなかった（1.1.2 項）。【AG881-C-007 試験】において、Process [redacted] により製造された原薬を用いた F1 処方製剤と F2 処方製剤（市販予定製剤）の同等性を検討した。

AG881-C-007 試験では、ボラシデニブの F2 処方製剤の投与を F1 処方製剤と比較したとき、バイオアベイラビリティに差が認められた。F2 処方製剤の投与を F1 処方製剤と比較したとき、ボラシデニブ曝露量の 35%及び C_{max} の 64%の増加が認められた（2.2.1、表 2:3）。F2 処方の 50 mg 錠で単回経口投与したときの用量で補正された PK パラメータは、AG881-C-007 試験と【AG881-C-008 試験】間で同等であった（表 3:2 参照）。

3.1.1　個体間変動

95 例の健康被験者（【AG881-C-005 試験】、5 例；AG881-C-007 試験、36 例；【AG881-C-006 試験】、22 例；AG881-C-008 試験、32 例）、並びに進行性血液悪性疾患（【AG881-C-001 試験】、46 例）及び進行性固形がん（【AG881-C-002 試験】、94 例及び【AG120-881-C-001 試験】、22 例）を有する、ボラシデニブを 1 回以上投与し、血漿中ボラシデニブ濃度を分析する試料が 1 つ以上あった計 160 例の被験者で、ボラシデニブへの曝露における被験者間変動を明らかにした。さらに、PKH-95032-008 試験及び PKH-95032-009 試験においてボラシデニブの PK 特性も明らかにした【2.7.2_3.1】。総じて健康被験者を対象としたボラシデニブの PK の結果は、神経膠腫を有する被験者の結果と同様であった。

内因性及び外因性の要因がボラシデニブの PK に及ぼす影響に関する詳細な情報は、【2.7.2_[3.2, 3.3]】に記載する。また、生物薬剤学の解析に関する詳細は以下に記載する。

3.1.1.1　食事の影響（高脂肪食と低脂肪食の比較）

AG881-C-007 試験及び【PKH-95032-009 試験】においてボラシデニブの PK に対する食事の影響を評価した。

高脂肪食及び低脂肪食の食事がボラシデニブの PK に及ぼす影響を絶食状態と比較して評価した。高脂肪食摂取下でボラシデニブ 50 mg（F2）を単回経口投与したときと低脂肪食摂取下で 40 mg（F2）を単回経口投与したときの曝露量（AUC）は同程度であった（それぞれ約 1.38 倍及び 1.40 倍増加）（2.3.1 項及び 2.3.2 項）。また、低脂肪食が C_{max} に及ぼす影響（2.32 倍）は、高脂肪食（3.14 倍）と比較して小さかった。低脂肪食下では、C_{max} は投与後 2 時間（T_{max} 中央値）で到達したのに対し、高脂肪食下ではわずかに遅延し、投与後約 3 時間（中央値）で到達した。

3.1.1.2　胃酸分泌抑制薬の影響

AG881-C-007 試験では、健康被験者を対象に、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールを用いて胃の pH 依存性薬物相互作用の評価を実施した。ボラシデニブ原薬（DS）の水溶性は低い（pH 1.2 で 0.05 mg/mL）ため、オメプラゾールとの併用投与により胃の pH は上昇するものの、ボラシデニブを単独投与したときと比較して、ボラシデニブの曝露量（AUC）は変化しなかった。

ボラシデニブは、BCS クラス II（溶解度が低く、膜透過性が高い）の化合物であるため、胃の pH の上昇により溶解度が低下した場合でも、吸収において膜透過性がより顕著な役割を果たした可能性がある。

3.2　錠剤の含量及び原薬製造工程

DS 製造工程は、大規模な商用生産に向けて Process[redacted] から Process[redacted] に改良された。DS 製造工程が市販用製剤に及ぼす影響について 1.2.1 項に記載する。

【AG881-C-004 試験】におけるクロスオーバー（IA2、データカットオフ日：2022 年 9 月 6 日）後、F2 処方製剤の製造を Process[redacted] から Process[redacted] に切り替えた。ファーマコメトリクスのデータパッケージ［pop PK（3.2.1 項）及び NCA 解析（3.2.2 項）］により、錠剤の含量間（40 mg 錠 1 錠 vs 10 mg 錠 4 錠）及び市販予定の F2 処方製剤の製造に使用される DS 製造工程間（[redacted] vs [redacted]）の適切なブリッジングが行われた。【AG881-C-004、PKH-95032-008、及び PKH-95032-009 試験】では、Process[redacted] により製造された F2 処方製剤が使用された。

3.2.1　母集団薬物動態解析

健康被験者を対象とした 3 試験（AG881-C-006、AG881-C-007、AG881-C-008）及び神経膠腫を有する患者を対象に実施した 3 試験［AG881-C-002（神経膠腫のみ）、AG120-881-C-001、AG881-C-004］をプールしたボラシデニブの血漿中濃度データを用いて、Pop PK モデリング解析を実施した【2.7.2_2.3.1】。

3.2.1.1　錠剤の含量がボラシデニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響

錠剤の含量（40 mg 錠 1 錠 vs 10 mg 錠 4 錠）が市販予定製剤（F2）のボラシデニブの曝露量に及ぼす影響は検出されていない。錠剤の含量が吸収速度定数及び経口バイオアベイラビリティに統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

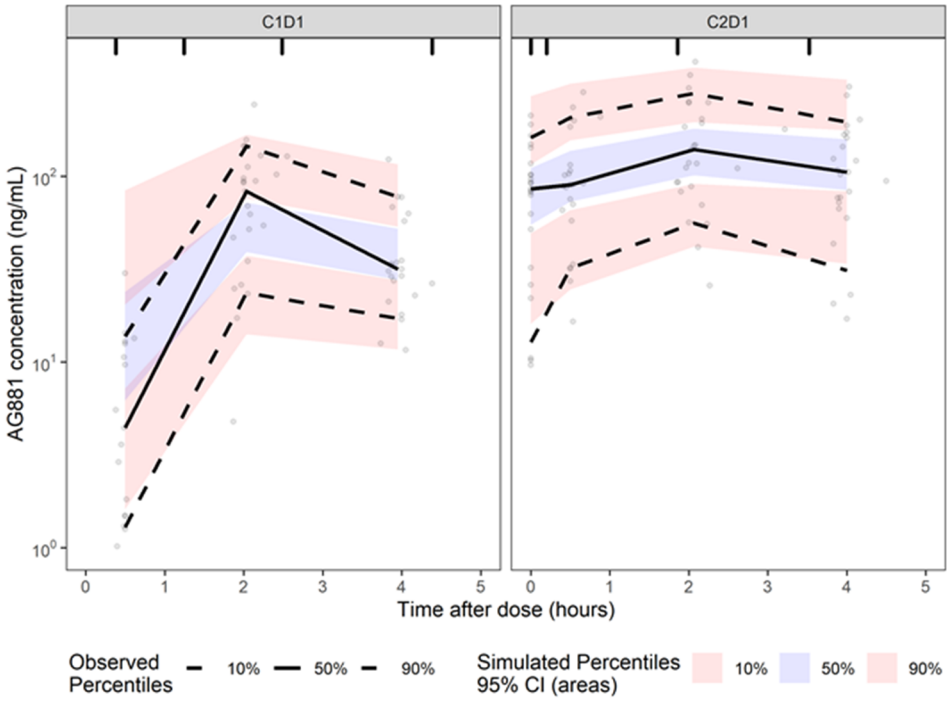
3.2.1.2　F2-[redacted] と F2-[redacted] の比較

AG881-C-004 試験において 2022 年 9 月 6 日のカットオフ日まで投与された F2-[redacted] 製剤（Process [redacted] で製造された F2 処方製剤）と F2-[redacted] 製剤（Process [redacted] で製造された F2 処方製剤）間のブリッジングを確認するために、ボラシデニブの pop PK モデルを用いて外部機関による視覚的事後予測性能評価（VPC）を実施し、ボラシデニブの F2-[redacted] 製剤と F2-[redacted] 製剤の曝露量を比較した。pop PK モデル解析の詳細は【AG881-C-004-PPK】に示す。

ボラシデニブ（F2-[redacted]）40 mg QD を投与し、そのデータ（外部バリデーションデータセット）が pop PK モデル開発に使用されなかった神経膠腫被験者 25 例の PK データを使用して、外部 VPC を作成した。これらの被験者はプラセボ群に無作為化され、IA2 の結果後の独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に基づき、実薬投与（40 mg F2-[redacted]）に切り替えることができることが提案された。これらの被験者については、C1D1 及び C2D1 時点の PK データを収集し、解析した。

ボラシデニブの pop PK モデルを使用して、40 mg QD F2-[redacted] を投与した神経膠腫被験者 25 例の投与歴、サンプルグリッド、共変量（性別及び民族性）を用いる N=500 のモンテカルロ法シミュ

レーションを実施し、参照製剤 F2-[redacted] の相対的バイオアベイラビリティを 1 に設定した。外部 VPC（図 3:1）により、25 例の神経膠腫被験者に 40 mg ボラシデニブ F2-[redacted] を連日経口投与したときに観察された初回投与（C1D1）後及び定常状態（C2D1）の血漿中ボラシデニブ濃度が pop PK モデルに適合していることが示された。観察されたボラシデニブ（40 mg QD F2-[redacted]）の血漿中濃度の 10%、50%及び 90%パーセンタイルは、予測されるボラシデニブ（40 mg QD F2-[redacted]）の 10%、50%及び 90%パーセンタイルのシミュレーション値の予測 95%CI 内に入り、単回投与（C1D1）又は反復投与（C2D1）したときの 40 mg QD F2-[redacted] と 40 mg QD F2-[redacted] 間のボラシデニブの曝露量に差はみられないことが示された。



Source: external-validation-process-v2.html

図 3:1　ボラシデニブ 40 mg QD（F2-[redacted]）を投与したときの最終的な Pop PK モデルを用いた外部 VPC

結論として、外部 VPC により、Process [redacted] で製造された F2 処方の 40 mg 錠 QD 投与と Process [redacted] で製造された F2 処方の 40 mg 錠（市販予定製剤）QD 投与間でボラシデニブの曝露量は同程度であることが示された。

3.2.2　ノンコンパートメント解析（NCA）

AG881-C-004 試験において、神経膠腫患者を対象に F2-[redacted] 錠及び F2-[redacted] 錠を用いてボラシデニブ 40 mg QD を単回及び反復経口投与したときの PK を NCA により評価した【AG881-C-004-PK】。本解析の目的は以下のとおりである。

- ボラシデニブ F2-[redacted]及び F2-[redacted]を 40 mg QD で投与したときの PK 特性を明らかにすること。
- 40 mg QD ボラシデニブ F2-[redacted]及び 40 mg QD F2-[redacted]の相対的アベイラビリティを検討すること。
- 神経膠腫被験者を対象とする本試験のボラシデニブ F2-[redacted]及び F2-[redacted]の血漿中ボラシデニブ曝露量を、健康被験者を対象としたボラシデニブの他の 4 試験において F2-[redacted]及び F2-[redacted]を単回投与した時のボラシデニブ曝露量と比較すること。

3.2.2.1　40 mg QD F2-[redacted]と 40 mg QD F2-[redacted]の比較

ボラシデニブ 40 mg QD を単回及び反復経口投与したときの C1D1 及び C2D1 時点での血漿中ボラシデニブの PK パラメータの統計学的比較を表 3:1 に示す。血漿中ボラシデニブの PK パラメータの箱ひげ図を図 3:2 に示す。

40 mg F2-[redacted]及び F2-[redacted]を単回及び反復投与したときはいずれも、ボラシデニブは速やかに吸収され、T_{max} 中央値は 2 時間であった。

40 mg F2-[redacted]を単回投与したときの血漿中ボラシデニブの C_{max} 及び投与後 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-4}）の幾何平均値は、それぞれ 68.4 ng/mL 及び 160.1 h·ng/mL であった。40 mg F2-[redacted]を単回投与したときの血漿中ボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値は、それぞれ 71.7 ng/mL 及び 147 h·ng/mL であった。40 mg QD F2-[redacted]を反復投与したとき、定常状態における血漿中ボラシデニブの $C_{max,ss}$、AUC_{0-4} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均値は、C2D1 時点でそれぞれ 146.8 ng/mL、465 h·ng/mL 及び 2309 h·ng/mL であった。40 mg QD F2-[redacted]を反復投与したとき、血漿中ボラシデニブの $C_{max,ss}$、AUC_{0-4} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均値は、C2D1 時点でそれぞれ 133 ng/mL、406 h·ng/mL 及び 1988 h·ng/mL であった。

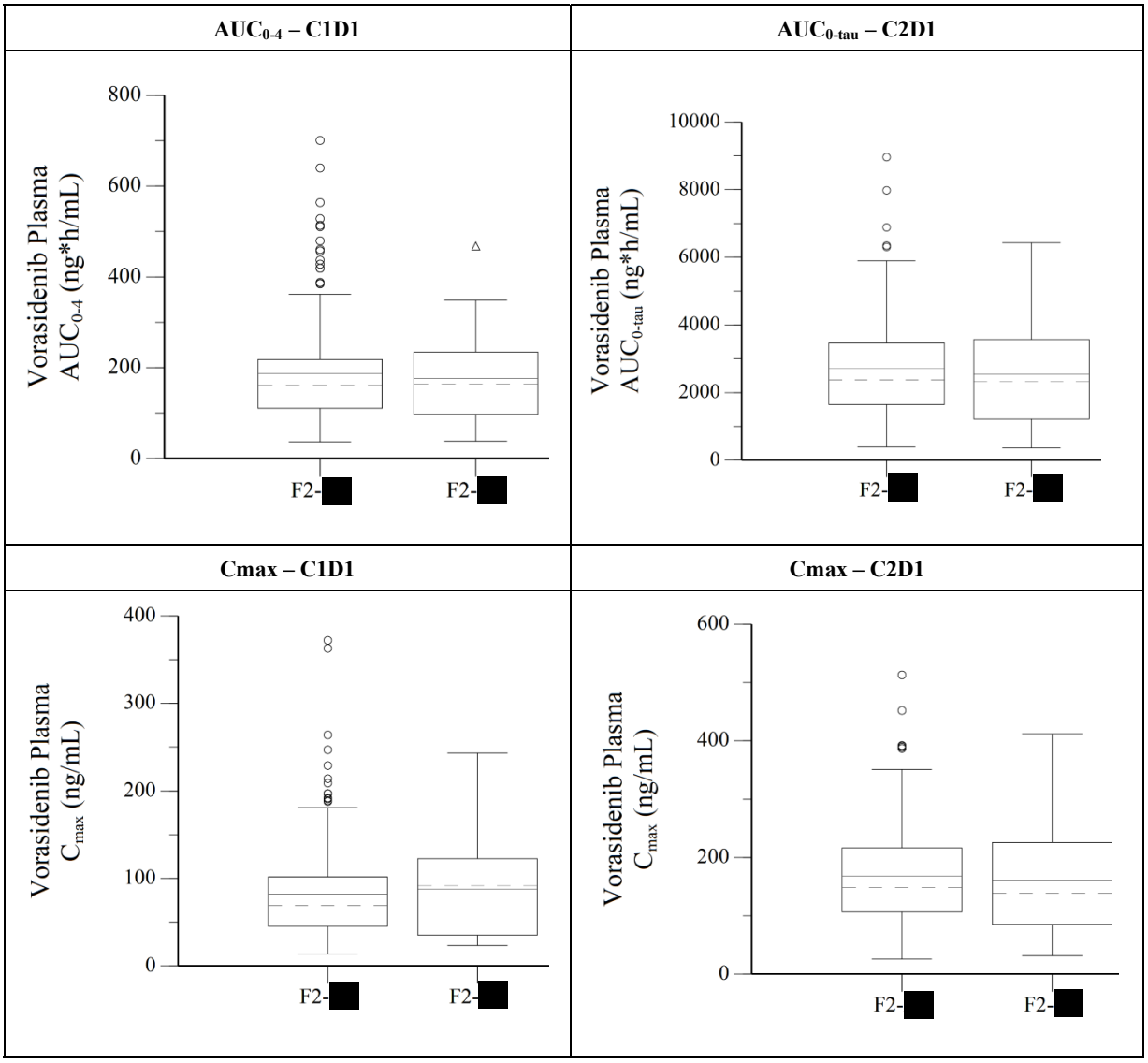
40 mg F2-[redacted]を単回投与したときの血漿中ボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値は、40 mg F2-[redacted]で観察された値の 8%以内であった。40 mg QD F2-[redacted]の C2D1 時点の血漿中ボラシデニブの $C_{max,ss}$、AUC_{0-4} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均値は、40 mg F2-[redacted]で観察された値の 14%以内であった。

表 3:1　ボラシデニブ 40 mg QD を単回及び反復経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GeoCV%）

Visit	PK Parameters	40 mg QD Vorasidenib (F2-[redacted])			40 mg QD Vorasidenib (F2-[redacted])		
		N	Geometric Mean	GeoCV%	N	Geometric Mean	GeoCV%
C1D1 (Single Dose)	AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	204	160.1	61.4	22	146.7	73.1
	C_{max} (ng/mL)	210	68.42	67.0	23	71.74	76.6
	T_{max} (h)[a]	210	2.04	(0.38, 4.07)	23	2.05	(1.87, 3.87)
C2D1 (Multiple Dose)	AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	179	465.2	59.5	24	405.9	75.9

Visit	PK Parameters	40 mg QD Vorasidenib (F2-[redacted])			40 mg QD Vorasidenib (F2-[redacted])		
		N	Geometric Mean	GeoCV%	N	Geometric Mean	GeoCV%
	$AUC_{0\text{-}tau}$ (hr·ng/mL)	189	2309	64.5	22	1988	94.6
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	197	146.8	57.7	25	132.8	73.4
	$T_{max,ss}$ (hr)[a]	197	2.03	(0.38, 4.50)	25	2.07	(0.50, 4.17)

Source: AG881-C-004-PK, Table 11
a. Median (Min, Max)
Formulation 2 (F2, film-coated) is the intended commercial formulation; [redacted] and [redacted] represents the drug substance manufacturing process used in the clinical studies. F2 tablet formulation using drug substance manufacturing process [redacted] (F2-[redacted]) represents the commercial drug product.
Two crossover (placebo to vorasidenib) subjects ([redacted] and [redacted]) received F2-[redacted] for Cycle 1 and F2-[redacted] from Cycle 2 onwards. As a result, their plasma PK parameters were included in the F2-[redacted] group for C1D1 and in the F2-[redacted] group for C2D1.



Source: AG881-C-004-PK, Figure 3
Note: the dash line represents the median, the solid line represents the mean. The open circles represent the data points beyond the interquartile range. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 interquartile range (IQR) of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile. F2 tablet formulation is the intended commercial formulation; [redacted] and [redacted] represents the drug substance manufacturing process used in the clinical studies. F2 tablet formulation using drug substance manufacturing process [redacted] (F2-[redacted]) represents the commercial drug product.

図 3:2　ボラシデニブ 40 mg QD を単回経口投与（C1D1）及び反復経口投与（C2D1）したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の箱ひげ図（線形）

要約すると、AG881-C-004 試験の C1D1 及び C2D1 の両時点で、Process [redacted] 又は Process [redacted] により製造した原薬を用いた F2 処方のボラシデニブ錠（40 mg QD）を単回又は反復投与したとき、T_{max}、C_{max} 及び AUC に臨床的に重要な PK の差は認められなかった。

3.2.2.2　試験間比較

AG881-C-004 試験において 40 mg QD F2-[redacted] 及び F2-[redacted] を投与したとき、並びに健康被験者を対象とするほかの 4 試験［同様の投与条件下（絶食下）］において F2-[redacted]、F2-[redacted] 又は F2-[redacted] を 10～50 mg で投与したときの血漿中ボラシデニブの T_{max}、C_{max} 及び AUC（用量により補正）の概要を表 3:2 に示す。

3.2.2.2.1　Process[redacted]、[redacted] 及び [redacted] により製造された原薬を用いた F2 処方のフィルムコーティング錠

健康被験者及び神経膠腫被験者を対象に、単回投与したときの血漿中ボラシデニブの用量により補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値、並びに反復投与したときの $AUC_{0\text{-}tau}$ は以下のとおりである：

- F2-[redacted] 錠（市販予定製剤の製造工程）の用量で補正した C_{max} の範囲は 1 mg あたり 1.67～1.89 ng/mL（健康被験者及び神経膠腫被験者）であり、神経膠腫被験者（1 mg あたり 1.71 ng/mL）における F2-[redacted] 錠及び F2-[redacted] 錠の用量で補正した C_{max} の範囲（1 mg あたり 1.35～2.04 ng/mL）と同程度であった。
- F2-[redacted] 錠の用量で補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ は、1 mg あたり 50.9～71.5 h·ng/mL の範囲であり（健康被験者のみ）、F2-[redacted] 錠の単回投与の用量で補正した $AUC_{0\text{-}inf}$（1 mg あたり 55.5～91.8 hr·ng/mL）と同程度であった。なお、C2D1 時点で F2-[redacted] の用量で補正した $AUC_{0\text{-}tau}$（1 mg あたり 57.7 h·ng/mL）も単回投与後に用量で補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ と同程度であった。
- F2-[redacted] 10 mg 錠の用量で補正した C_{max} 及び用量で補正した $AUC_{0\text{-}t}$ は、それぞれ 1 mg あたり 1.83 ng/mL 及び 71.9 h·ng/mL（PKH-95032-008 試験）であり、40 mg 錠の投与量で補正した C_{max}（1 mg あたり 1.89 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（1 mg あたり 70.1 hr·ng/mL）（PKH-95032-009 試験）と同程度であった。
- F2-[redacted] 10 mg 錠の用量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、それぞれ 1 mg あたり 1.67 ng/mL 及び 51.4 hr·ng/mL（PKH-95032-009 試験）であり、40 mg 錠の用量で補正した C_{max}（1 mg あたり 1.89 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（1 mg あたり 69.8 hr·ng/mL）と同程度であった。

表 3:2　　血漿中ボラシデニブの用量で補正した PK パラメータの幾何平均値（GeoCV%）の試験間比較の要約

Study	Visit	Formulation DS Manufacturing Process	Vorasidenib Dose	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[f] (h)	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	AUC_{0-504} (h•ng/mL)	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	AUC_{0-4} (h•ng/mL)	AUC_{0-tau} (h•ng/mL)
AG881-C-007[a]	-	F2-[redacted]	1 × 50 mg	34	76.2 (40.9)	2.01 (0.50 – 6.00)	3357.71 (43.5)	3408.18 (41.1)	4591.08 (58.2)	N/A	N/A
AG881-C-008	-	F2-[redacted]	1 × 10 mg	28	20.4 (42.7)	1.54 (0.83 – 6.00)	379.07 (73.6)	N/A	555.37 (83.8)	N/A	N/A
	-	F2-[redacted]	1 × 50 mg	26	67.3 (50.2)	2.00 (0.50 – 6.00)	2568.44 (58.7)	N/A	3261.03 (66.7)	N/A	N/A
PKH-95032-008[b]	-	F2-[redacted]	2 × 10 mg	10	36.5 (41.3)	3.00 (0.50 – 4.00)	1438.72 (47.5)[m]	N/A	N/A	N/A	N/A
PKH-95032-009[c]	-	F2-[redacted]	1 × 40 mg	31	75.4 (43.9)	2.00 (0.52 - 4.08)	2805.22 (58.5)	2842.12 (56.5)	2861.27 (55.7)[i]	N/A	N/A
PKH-95032-009[d]	-	F2-[redacted]	2 × 10 mg	28	33.5 (49.5)	2.00 (0.50 - 168.02)	1028.9 (59.1)	N/A	1018.06 (51.9)[n]	N/A	N/A
AG881-C-004[e]	C1D1	F2-[redacted]	40 mg	210	68.4 (67.0)	2.04 (0.38 - 4.07)	N/A	N/A	N/A	160.09 (61.4)[h]	N/A
		F2-[redacted]	40 mg	23	71.7 (76.6)	2.05 (1.87 - 3.87)	N/A	N/A	N/A	146.69 (73.1)[i]	N/A
	C2D1	F2-[redacted]	40 mg QD	197	147 (57.7)	2.03 (0.38 – 4.50)	N/A	N/A	N/A	465.19 (59.5)[j]	2309.36 (64.5)[l]
		F2-[redacted]	40 mg QD	25	133 (73.4)	2.07 (0.50 - 4.17)	N/A	N/A	N/A	405.92 (75.9)[k]	1987.58 (94.6)[i]

Source: AG881-C-004-PK, Table 12

- AG881-C-007: A Phase 1, open-label study to compare the relative bioavailability of 2 vorasidenib formulation processes and to evaluate the effect of food and multiple-dose omeprazole on the PK of a single dose of vorasidenib in healthy adult subjects. Subjects received 2 × 25 mg F1-[redacted] in Treatment A under fasted conditions and 1 × 50 mg F2-[redacted] in Treatment B under fasted conditions.
- AG881-C-008: A Phase 1, open-label, single ascending dose study to evaluate vorasidenib in healthy Japanese and non-Asian subjects. Subjects received 1 × 10 mg F2-[redacted] in Period 1 and 1 × 50 mg F2-[redacted] in Period 2.
- PKH-95032-008: A Phase 1, open-label, single-dose study to evaluate the PK, safety, and tolerability of a 20 mg dose of vorasidenib in subjects with moderate or mild hepatic impairment and matched subjects with normal hepatic function. All subjects received 2 × 10 mg F2-[redacted].

- AG881-C-004: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of vorasidenib in subjects with residual or recurrent Grade 2 glioma with an IDH1 or IDH2 mutation. Subjects received 40 mg F2-[redacted] QD or 40 mg F2-[redacted] QD.
- PKH-95032-009: A Phase 1, open-label study to evaluate the effect of a low-fat meal and multiple doses of ciprofloxacin on the PK of vorasidenib in healthy subjects. Subjects received 1 × 40 mg F2-[redacted] in the food effect part of the study and 2 × 10 mg F2-[redacted] in the drug-drug interaction part of the study.

a. PK parameters are summarized for subjects under the fasted condition.
b. PK parameters are summarized for subjects with normal hepatic function under fasted condition.
c. PK parameters are summarized for subjects under the fasted condition in the food effect part of the study.
d. PK parameters are summarized for subjects who were administered AG881 alone in the drug-drug interaction part of the study.
e. Two crossover (placebo to vorasidenib) subjects (Subjects [redacted] and [redacted]) received F2-[redacted] for Cycle 1 and F2[redacted] from Cycle 2 onwards. As a result, their plasma PK parameters were included in the F2-[redacted] group for C1D1 and in the F2-[redacted] group for C2D1.
f. Median (Min, Max).
g. N=29.
h. N=204.
i. N=22.
j. N=179.
k. N=24.
l. N=189.
m. N=11.
n. N=10.

全体として、ボラシデニブ F2-[redacted] 錠を投与したときの T_{max}、C_{max} 及び AUC は、F2-[redacted] 錠及び F2-[redacted] 錠で同等と考えられた。さらに、市販予定製剤である 2 種類の F2-[redacted] 錠（10 mg 及び 40 mg）を投与したときの曝露も同等と考えられた。

4.　結論

4.1　物理化学的及び *In Vitro* 溶出データ

- ボラシデニブ原薬（DS）の水溶性は低く、膜透過性は高い。そのため、ボラシデニブはBCS クラス II 化合物（溶解性が低く、膜透過性が高い）に分類される。
- 溶出試験法の開発に関連する試験及び識別評価は【2.3.P.2.2】に記載する。関連する F2 処方製剤ロット（ピボタル第 III 相試験で使用した又は割り付けられた 10 mg 錠及び 40 mg 錠）を市販予定製剤で溶出試験法を用いて再試験した。
- 市販予定製剤で溶出試験法を用いて、10 mg と 40 mg の錠剤間で、F2 処方製剤（Process [redacted] 又はProcess[redacted]により製造された原薬を用いた本邦及びその他の国における市販予定製剤）に対する *in vitro* での同等の溶出プロファイルが認められた。

4.2　分析法

- 生体試料マトリックス（血漿、尿、ヒト脳脊髄液、ヒト脳腫瘍）中のボラシデニブ濃度を定量するために使用した生体試料中薬物濃度分析法は、感度、選択性、真度及び精度（再現性）を備えていた。臨床試験において、十分な真度及び精度を備えたバリデートされた分析法を用いて、ボラシデニブ及びその主要な代謝物である AGI-69460 の血漿中濃度を定量した。分析性能は、生体試料中分析の規制を遵守してあらかじめ規定された基準を満たした。前処理及び長期試料の保存期間中の分析対象の安定性が示された。
- ヒト血漿中ボラシデニブ濃度はバリデートされた 2 つの LC-MS/MS 法（ボラシデニブのみ又は代謝物 AG-69460 の同時定量）を用いて定量し、ボラシデニブの LLOQ は 1.0 ng/mL であり、1000 ng/mL までの直線性が示された。ボラシデニブの定量において 2 方法間でクロスバリデーションが実施され、許容範囲内で同等の結果が得られることが確認された。ボラシデニブは、抗凝固剤であるエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を含むヒト血漿中で、−80°C で保存では 2072 日まで安定であった。
- ヒト血漿中 AGI-69460 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて定量し、LLOQ は 0.5 ng/mL で、500 ng/mL まで直線性が示された。AGI-69460 は、−80°C で保存したとき、K_2EDTA を含むヒト血漿中で最長 1043 日まで安定であった。
- ボラシデニブ濃度及び AGI-69460 濃度は、タンパク結合の評価のためにヒト血漿：リン酸緩衝液でも分析した。本分析法の検量線範囲は 1.00～2000 nM であった。
- AG881-C-002 試験の一部の試料を除き実試料分析のすべてについて、ヒト血漿中のボラシデニブ及びその代謝物 AGI-69460 並びにヒト尿中のボラシデニブの定量は、上述で記載した保存安定性期間内で実施された。

4.3　薬物動態

- Process [redacted] により製造された原薬を用いた市販予定製剤の PK を、健康被験者及び神経膠腫被験者を対象とした複数の臨床試験において、10 mg 錠及び 40 mg 錠の両方を用いて十分に特徴を明らかにした。

- 高脂肪食摂取後にボラシデニブ（F2）50 mg を投与したとき、絶食時に投与したときと比較して、AUC_{0-t}（約 138%）及び C_{max}（約 314%）は増加した。
- 低脂肪食摂取後にボラシデニブ（Process [redacted] により製造された原薬を用いた市販予定製剤 F2）40 mg を単回経口投与したとき、絶食時と比較して、ボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} がそれぞれ約 2.32 倍及び 1.40 倍増加した。
- オメプラゾール（40 mg QD）の反復投与により血漿中ボラシデニブの AUC は顕著な影響を受けなかったが、C_{max} はオメプラゾールを投与しないときと比較して 28%低下した。
- 50 mg を単回投与したとき、ボラシデニブに対する全身曝露量は F1 処方製剤と比較して F2 処方製剤（市販予定製剤）で増加した（AUC_{0-t} で 138%増加、C_{max} で 164%増加）。
- NCA 及び pop PK 解析の双方から、ボラシデニブの PK は Process [redacted]により製造された原薬を用いた製剤と Process [redacted] により製造された原薬を用いた市販予定製剤間で同等であることが示された。
- 錠剤の含量（F2 処方の 40 mg 錠 1 錠 vs F2 処方の 10 mg 錠 4 錠）が、ボラシデニブの *in vitro* での溶出プロファイル及び *in vivo* での曝露量に及ぼす影響は認められなかった。錠剤の含量は吸収速度定数にもバイオアベイラビリティにも統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

5.　参考文献

1）　EMA ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. Step 5 (ICH M9 Step5 / EMA/CHMP/ICH/493213/2018) [PE0156787]
2）　FDA M9 Biopharmaceutics Classification System - Based Biowaivers. [PE0162444]
3）　Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（薬生薬審発 1225 第 13 号, 令和 2 年 12 月 25 日）[PE0175961]

6. 付録

付録 1　　生体試料中薬物濃度分析法の適用を支持するバリデーションデータ

ボラシデニブの開発期間中に各臨床試験で用いられた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションデータを本項に概要を示す。

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-014（P1753.00）		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1753.00		
ボラシデニブ			
標準検量線に使用した試料及び濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中 1.00、2.00、4.00、15.0、60.0、250、800 及び 1000 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	1.00～1000 ng/mL		
QC 試料に使用した試料及び濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中 1.00、3.00、400 及び 750 ng/mL		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-014 報告書の表 3A
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	−3.76%～2.87%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	2.10%～6.61%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 種類の QC に用いた累積真度（%バイアス）	−4.26%～1.75%	AG881-Q-014 報告書の表 5A
	分析単位間%CV	4.71%以下	
	トータルエラー（TE）		該当なし
選択性及びマトリックス効果	ヒト血漿 6 ロットすべての結果が選択性の判定基準を満たした。6 ロットすべてのヒト血漿の結果から、顕著なマトリックス効果はないことが示された。8 ロットすべてのヒト血漿抽出物を用いたマトリックスファクター分析の結果は基準を満たした。マトリックスには、ヒト正常血漿 4 ロット、溶血血漿（2%溶血）2 ロット、高脂肪血漿（中性脂肪>300 mg/dL）2 ロットが含まれた。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。変動係数が各濃度で 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本分析法の感度又は真度を損ないかねない顕著なマト		AG881-Q-014 報告書の表 18A-1、AG881-Q-014 報告書の表 18A-2、AG881-Q-014 報告書の表 19A-1 及び 19A-2

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

	リックス効果は認められなかった。	
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内部標準のみを添加したヒトブランク血漿の測定結果は、判定基準を満たした。ボラシデニブ又はその内標準物質に対する妨害ピークは認められなかった。	AG881-Q-014 報告書の表 20A-1 及び 20A-2
溶血の影響	溶血血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。2%が完全溶血した全血を含む溶血血漿で調製した低濃度及び高濃度 QC 試料を分析することにより、溶血がボラシデニブの定量に及ぼす影響を評価した。真度（%RE）は、±4.64%（低濃度 QC 試料）及び±8.10%（高濃度 QC 試料）内であった。	AG881-Q-014 報告書の表 16A
高脂肪の影響	中性脂肪濃度が 300 mg/dL を超える高脂肪血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。真度（%RE）は、±3.96%（低濃度 QC 試料）及び ±10.3%（高濃度 QC 試料）内であった。	AG881-Q-014 報告書の表 17A
希釈直線性	400 ng/mL で 3 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 5.43%及び−3.92%であった。 2000 ng/mL で 10 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 2.04%及び−6.81%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 7A
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブは、ヒト血漿中で、室温で 24.2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.23%以下及び±10.3%であった。 ボラシデニブは、ヒト全血中で、室温で最長 2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度［対照との差（%）］はそれぞれ 2.64%以下及び±11.5%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で、最長 79.23 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.46%以下及び±11.8%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 10A、AG881-Q-014 報告書の表 13A-1 及び 13A-2、AG881-Q-014 報告書の表 11A-2
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 2.64%以下及び±9.56%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中において凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.52%以下及び±9.97%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 9A-1、AG881-Q-014 報告書の表 9A-2
長期保存安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で最長 41 日間安定であっ	AG881-Q-014 報告書の表 12A-4、

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

	た。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 1.43%以下及び±7.66%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中で最長 41 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 1.45%以下及び±7.19%であった。		A881-Q-014 報告書の表 12A-5
平行性	該当なし		該当なし
	バリデーション時のアッセイで蓋を閉めた窒素蒸発器の使用を避けた場合、ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）は認められなかった。		AG881-Q-014 報告書の表 21A
[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ			
標準検量線に使用した試料及び濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中 10.0、20.0、40.0、150、600、2500、8000 及び 10000 pg/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	10.0～10000 pg/mL		
QC 試料に使用した試料及び濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中 10.0、30.0、4000 及び 7500 pg/mL		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-014 報告書の表 3B
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	−5.08%～3.55%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	1.41%～5.17%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 種類の QC に用いた累積真度（%バイアス）	−5.59%～0.914%	AG881-Q-014 報告書の表 5B
	分析単位間%CV	3.94%以下	
	トータルエラー（TE）		該当なし
選択性及びマトリックス効果	ヒト血漿 6 ロットすべての結果が選択性の判定基準を満たした。6 ロットすべてのヒト血漿の結果から、顕著なマトリックス効果はないことが示された。8 ロットすべてのヒト血漿抽出物を用いたマトリックスファクター分析の結果は基準を満たす。マトリックスには、正常なヒト血漿 4 ロット、溶血血漿（2%溶血）2 ロット、高脂肪血漿（中性脂肪>300 mg/dL）2 ロットが含まれた。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本分析法の感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-014 報告書の表 18B-1； AG881-Q-014 報告書の表 18B-2、18B-3 及び 18B-4； AG881-Q-014 報告書の表 19B-1 及び 19B-2

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

妨害及び特異性	ULOQ 濃度の[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブのみ又は同濃度の内部標準のみを添加したヒトブランク血漿の測定は判定基準を満たした。[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害ピークは認められなかった。 ダブルマトリックスブランク試料、ゼロマトリックス試料、200 ng/mL [$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブを含有する低濃度 QC 試料及び高濃度 QC 試料の結果は、判定基準を満たした。真度（%RE）は±0.688%（低濃度 QC 試料）及び±1.09%（高濃度 QC 試料）であった。[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブ又はその内部標準のいずれに対する妨害ピークも認められなかった。	AG881-Q-014 報告書の表 20B-1 及び 20B-2、AG881-Q-014 報告書の表 21B
溶血の影響	溶血血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。2%が完全溶血した全血を含む溶血血漿で調製した低濃度及び高濃度 QC 試料を分析することにより、溶血が[$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブの定量に及ぼす影響を評価した。真度（%RE）は、±4.67%（低濃度 QC 試料）及び±8.10%（高濃度 QC 試料）であった。	AG881-Q-014 報告書の表 16B
高脂肪の影響	中性脂肪濃度が 300 mg/dL を超える高脂肪血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。真度（%RE）は、±3.27%（低濃度 QC 試料）及び ±7.46%（高濃度 QC 試料）であった。	AG881-Q-014 報告書の表 17B
希釈直線性	4000 pg/mL で 3 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 2.98%及び−1.93%であった。 20000 pg/mL で 10 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 2.05%及び−3.14%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 7B
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	[$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブは、ヒト血漿中で、室温で 24.2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.73%以下及び±4.13%であった。 [$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブは、ヒト全血中で、室温で最長 2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度［対照との差（%)］はそれぞれ 1.78%以下及び±10.7%であった。 [$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で、最長 79.23 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.12%以下及び±2.84%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 10B、AG881-Q-014 報告書の表 13B-1 及び 13B-2、AG881-Q-014 報告書の表 11B-2
凍結融解安定性	[$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC に基づき、精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 1.26%以下及び±5.56%であった。 [$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中において凍結融解サ	AG881-Q-014 報告書の 9B-1、AG881-Q-014 報告書の表 9B-2

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

	イクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.09%以下及び±1.91%であった。	
長期保存安定性	[$^{13}C_3$$^{15}N_3$] ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で最長 41 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 2.91%以下及び±8.54%であった。 [$^{13}C_3$$^{15}N_3$] ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中で最長 41 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 3.28%以下及び±7.49%であった。	AG881-Q-014 報告書の表 12B-4、A881-Q-014 報告書の表 12B-5
平行性	該当なし	該当なし
キャリーオーバー	バリデーション時のアッセイで蓋を閉めた窒素蒸発器の使用を避けた場合、[$^{13}C_3$$^{15}N_3$] ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）は認められなかった。	AG881-Q-014 報告書の表 22B
AG881-C-005 試験における分析法の性能		
分析管理の判定基準適合率	ボラシデニブ：100%（4/4）のアッセイが判定基準に適合した。 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：100%（4/4）のアッセイが判定基準に適合した。	ボラシデニブ：AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 2A、 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ： AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 2B
標準検量線の性能	ボラシデニブ：LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：−2.11%～2.15% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：3.87%以下 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：−3.11%～2.94% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：5.20%以下	ボラシデニブ：AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 4A、 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ： AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 4B
QC 性能	ボラシデニブ：3 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：−5.45%～1.97% 3 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：3.44%以下 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：3 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：−0.658% ～5.75% 3 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：3.50%以下	ボラシデニブ：AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 5A、 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 5B
分析法の再現性	ボラシデニブ：実試料の 10.8%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定した基準を満たした。 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：実試料の 10.8%で incurred sample re-analysis を実施	ボラシデニブ：AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の表 6A、 [$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ：AG881-C-

表 6:1　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$]ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-014、[redacted]P1753.00）

	し、それらの試料の 100%があらかじめ規定した基準を満たした。	005-BA-Plasma 報告書の表 6B
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 34 日が経過した。すべての血漿試料（158）は 41 日以内にすべて分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において −70°C で長期保存安定性を示した。	AG881-C-005-BA-Plasma 報告書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項

表 6:2　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-006 (P1355.00)		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1355.00 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）によるヒト血漿中 AG-881 濃度の定量		
検量線用標準試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中の 1.00、2.00、4.00、15.0、60.0、250、800 及び 1000 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	1.00～1000 ng/mL		
QC 試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中の 1.00、3.00、8.00、30.0、120 及び 750 ng/mL		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
検量線用標準試料の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-006 報告書の表 2
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	－2.48%～2.18%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	2.83%～4.70%	
真度及び精度管理用 QC の性能	6 QC 試料の累積真度（%バイアス）	－0.658%～2.98%	AG881-Q-006 報告書の表 4
	分析単位間%CV	5.88%以下	
選択性及びマトリックス効果	ヒト血漿 6 ロットすべての結果が選択性の判定基準を満たした。LLOQ を添加した 6 ロットからの選択性の真度（%RE）は判定基準を満たした。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本アッセイの感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-006 報告書の表 17A、AG881-Q-006 報告書の表 18A～18D
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内部標準のみを添加したヒトブランク血漿の測定結果は、判定基準を満たした。ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害ピークは認められなかった。		AG881-Q-006 報告書の表 17A 及び 17B
溶血の影響	溶血血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。5%が完全溶血した全血を含む溶血血漿で調製した低濃度及び高濃度 QC 試料を分析することにより、溶血がボラシデニブの定量に及ぼす影響を評価した。真度（%RE）は、±1.66%（低濃度 QC 試料）及び±0.0108%（高濃度 QC 試料）であった。		AG881-Q-006 報告書の表 15
高脂肪の影響	中性脂肪濃度が 300 mg/dL を超える高脂肪血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。真度（%RE）は、±2.82%（低濃度 QC 試料）		AG881-Q-006 報告書の表 16

表 6:2　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00）

	及び ±5.87%（高濃度 QC 試料）であった。	
希釈直線性	40 ng/mL で 4 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 4.16%及び−5.62%であった。 10000 ng/mL で 50 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 3.98%及び 2.80%であった。	AG881-Q-006 報告書の表 6
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブは、ヒト血漿中で、室温で 27.52 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.01%以下及び ±3.07%であった。 ボラシデニブは、ヒト全血中で、室温で最長 2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度［対照との差（%）］はそれぞれ 3.27%以下及び±12.5%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で、最長 109.27 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.28%以下及び±4.14%であった。	AG881-Q-006 報告書の表 9、AG881-Q-006 報告書の表 12A 及び表 12B、AG881-Q-006 報告書の表 10
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.17%以下及び±4.30%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中において凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.56%以下及び±3.86%であった。	AG881-Q-006 報告書の表 8A 及び表 8B
長期保存安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で最長 393 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 2.00%以下及び±3.61%であった。 ボラシデニブは、−80°C で保存されたヒト血漿中で最長 2072 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 10.4%以下及び±6.24%であった。	AG881-Q-006 報告書 Addendum 1 の表 1、AG881-Q-006 報告書 Addendum 3 の表 5
キャリーオーバー	バリデーション時のアッセイで、分析対象の予測保持時間では、ブランク試料では LLOQ 検量線用標準試料での分析対象の平均レスポンスの 20%を超えるクロマトグラフィーのピークの関与は認められなかった。	AG881-Q-006 報告書の「Carryover」の項
AG881-C-001 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	92.8%（39/42）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-001-BA 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：−2.45%～1.67%	AG881-C-001-BA 報告書の表 5

表 6:2　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00）

	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：4.95%以下	
QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：−1.57%～2.07% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：5.49%以下	AG881-C-001-BA 報告書の表 6
分析法の再現性	実試料の 10.1%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定された基準を満たした。	AG881-C-001-BA 報告書の表 8
実試料の分析／安定性	すべての試料を採取から 1051 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中で−70°C で長期保存安定性を示した。	AG881-C-001-BA 報告書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項
AG120-881-C-001 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（10/10）のアッセイが判定基準に適合した。	AG120-881-C-001-BA-Plasma 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－2.94%～2.30% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：3.58%以下	AG120-881-C-001-BA-Plasma 報告書の表 5
QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－3.99%～－0.297% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：7.55%以下	AG120-881-C-001-BA 報告書の表 6
分析法の再現性	実試料の 10.2%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定された基準を満たした。	AG120-881-C-001-BA 報告書の表 8
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 267 日が経過した。すべての試料を 1051 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において−70°C で長期保存安定性が示された。	AG120-881-C-001-BA 報告書の「Sample Analysis」の項
AG881-C-002 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	87.3%（55/63）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-002-BA-Plasma 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.96%～1.26% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：4.22%以下	AG881-C-002-BA-Plasma 報告書の表 5
QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－1.74%～1.26% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：4.89%以下	AG881-C-002-BA-Plasma 報告書の表 6
分析法の再現性	実試料の 9.87%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定した基準を満たした。	AG881-C-002-BA-Plasma 報告書の表 9
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 2391 日が経過した。現在実証されているマ	AG881-C-002-BA-Plasma 報告書

表 6:2　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00）

	トリックスの安定期間である 2072 日（レポート作成時で 1051 日）では、試料採取から分析までの期間に対応するには不十分である。追加の安定性分析を予定しており、今後、安定性分析用の試料について十分な期間実施する予定である。	の「Sample Analysis」の項
AG881-C-006 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（4/4）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-006-BA 報告書の表 2
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.09%～0.860% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：2.11%以下	AG881-C-006-BA 報告書の表 4
QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－3.28%～－1.65% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：2.89%以下	AG881-C-006-BA 報告書の表 5
分析法の再現性	実試料の 10.0%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定した基準を満たした。	AG881-C-006-BA 報告書の表 7
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 71 日が経過した。すべての試料は 1051 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中における−70°C での長期保存安定性を示した。	AG881-C-006-BA 報告書の「Sample Analysis」の項
AG881-C-007 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（19/19）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-007-BA 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－2.22%～1.62% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：3.66%以下	AG881-C-007-BA 報告書の表 5
QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－3.56%～－1.38% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：3.04%以下	AG881-C-007-BA 報告書の表 6B
分析法の再現性	実試料の 7.20%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 98.8%があらかじめ規定した基準を満たした。	AG881-C-007-BA 報告書の表 8
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 72 日が経過した。1051 日以内にすべての試料（2306）を分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中における−70°C での長期保存安定性が示された。	AG881-C-007-BA 報告書の「Sample Analysis」の項
AG881-C-008 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（8/8）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-008-BA 報告書の表 2
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：−2.33%～1.83% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：2.52%以下	AG881-C-008-BA 報告書の表 4

表 6:2　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-006、[redacted]P1355.00）

QC 性能	5 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－1.99%～1.67% 5 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：2.34%以下	AG881-C-008-BA 報告書の表 5
分析法の再現性	実試料の 10.1%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定された基準を満たした。	AG881-C-008-BA 報告書の表 6
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 76 日が経過した。すべての試料（952）はすべて 1051 日以内に分析され、K_2EDTA を含むヒト血漿中における−70°C での長期保存安定性が示された。	AG881-C-008-BA 報告書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項

表 6:3　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-015（P1866.00）		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1866.00 HPLC−MS/MS 法によるヒト血漿中 AG-881 濃度及び AGI-69460 濃度の定量		
検量線用標準試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中の 1.00、2.00、4.00、15.0、60.0、250、800 及び 1000 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	1.00～1000 ng/mL		
QC 試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中の 1.00、3.00、400 及び 750 ng/mL		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
検量線用標準試料の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-015 報告書の表 3A
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	−3.76%～2.94%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	2.58%～11.6%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 QC に用いた累積真度（%バイアス）	−1.07%～3.87%	AG881-Q-015 報告書の表 5A
	分析単位間%CV	4.84%以下	
選択性及びマトリックス効果	ヒト血漿の 6 ロットすべての結果から重大なマトリックス効果は認められなかった。ヒト血漿抽出物の 8 ロットすべてにおけるマトリックスファクター分析の結果は基準を満たす。マトリックスには、ヒト正常血漿 6 ロット、溶血血漿（2%溶血）1 ロット及び高脂肪血漿（中性脂肪> 300 mg/dL）1 ロットが含まれた。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本分析法の感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-015 報告書の表 18A-1 及び 18A-2 AG881-Q-015 報告書の表 19A-1 及び 19A-2
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内標準物質のみを添加したヒトブランク血漿の測定結果は、判定基準を満たした。ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害ピークは認められなかった。.		AG881-Q-015 報告書の表 20A
溶血の影響	溶血血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。2%が完全溶血した全血を含む溶血血漿で調製した低濃度及び高濃度 QC 試料を分析することにより、溶血がボラシデニブの定量に及ぼす影響を評価した。 理論値との差（%）は、1.56%（低濃度 QC 試料）及び 1.36%（高濃度 QC 試料）であっ		AG881-Q-015 報告書の表 16A

表 6:3　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

	た。	
高脂肪の影響	中性脂肪濃度が 300 mg/dL を超える高脂肪血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。理論値との差（%）は、6.17%（低濃度 QC 試料）及び 1.99%（高濃度 QC 試料）であった。	AG881-Q-015 報告書の表 17A
希釈直線性	400 ng/mL で 5 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 2.29%及び 1.16%であった。 10000 ng/mL で 20 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 3.47%及び−6.62%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 7A
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブは、ヒト血漿中で、室温で 24.08 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.56%以下及び±1.80%であった。 ボラシデニブは、ヒト全血中で、室温で最長 2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度［対照との差（%）］はそれぞれ 1.50%以下及び±9.12%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で、最長 138.77 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.69%以下及び±9.53%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 10A、 AG881-Q-015 報告書の表 13A-1 及び 13A-2、 AG881-Q-015 報告書の表 11A
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト血漿中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.63%以下及び±0.756%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト血漿中において凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.65%以下及び±1.29%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 9A-1 及び 9A-2
長期保存安定性	ボラシデニブは、−25°C で保存されたヒト血漿中で最長 309 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 2.76%以下及び±3.49%であった。 ボラシデニブは、−80°C で保存されたヒト血漿中で最長 1043 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 4.37%以下及び±2.04%であった。	AG881-Q-015 報告書 Addendum 1 の表 5A-3、 AG881-Q-015 報告書 Addendum 1 の表 5A-5
キャリーオーバー	バリデーション時のアッセイで、分析対象の予測保持時間では、ブランク試料では LLOQ 検量線用標準試料での分析対象物の平均レスポンスの 20%を超えるクロマトグラフィーのピークの関与は認められなかった。	AG881-Q-015 報告書の「Carryover」の項

表 6:3　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

AG881-C-004 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	81.7%（76/93）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 3A
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－4.88%～3.79% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：6.26%以下	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 5A
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－3.67%～7.47% 4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：15.0%以下	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 6A
分析法の再現性	実試料の 5.68%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 96.2%があらかじめ規定された基準を満たした。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 9A
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 1021 日が経過した。すべての試料は 1043 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において−80°C で長期保存安定性を示した。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項
PKH-95032-009 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	85.7%（18/21）のアッセイが判定基準に適合した。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 3A
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.51%～0.850% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：5.78%以下	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 5A
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－5.62%～2.21% 4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：6.19%以下	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 6A
分析法の再現性	実試料の 9.95%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 97.3%があらかじめ規定した基準を満たした。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 10A
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 48 日が経過した。すべての試料（1899）はすべて 1043 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において−80°C で長期保存安定性を示した。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項
PKH-95032-008 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（6/6）のアッセイが判定基準に適合した。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の 3A
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.08%～1.83% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：5.27%以下	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の表 5A
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－5.33%～1.14%	PKH-095032-008-BA-

表 6:3　　ヒト血漿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

	4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：5.28%以下	Plasma 報告書の表 6A
分析法の再現性	実試料の 11.4%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 92.1%があらかじめ規定した基準を満たした。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の表 8A
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 76 日が経過した。すべての試料はすべて 1043 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において−80°C で長期保存安定性を示した。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項

表 6:4　　ヒト尿中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-013、[redacted]P1743.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-013（P1743.00）		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1743.00		
標準検量線に使用した試料及び濃度	10% Tween 20 含有ヒト尿中における 1.00、2.00、4.00、15.0、60.0、250、800 及び 1000 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	1.00～1000 ng/mL		
QC に使用した試料及び濃度	10% Tween 20 含有ヒト尿中における 1.00、3.00、400 及び 750 ng/mL		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-013 報告書の表 2
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	－1.46%～1.24%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	1.51%～4.80%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 種類の QC に用いた累積真度（%バイアス）	－2.11～0.178%	AG881-Q-013 報告書の表 4B
	分析単位間%CV	5.93%以下	
	トータルエラー（TE）		該当なし
選択性及びマトリックス効果	ヒト尿の 6 ロットすべての結果が選択性の判定基準を満たした。ヒト尿の 6 ロットすべての結果から、顕著なマトリックス効果がないことが示された。 ヒト尿抽出物の 6 ロットすべてにおけるマトリックスファクター分析の結果は基準を満たす。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。 本分析法の感度又は真度を損ないかねない重大なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-013 報告書の表 14A 及び 14B、 AG881-C-013 報告書の表 15A～15D
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内部標準のみを添加したブランクのヒト尿からの結果は、判定基準を満たした。ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害は認められなかった。		AG881-Q-013 報告書の表 16
希釈直線性	400 ng/mL で 2 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 3.12%及び		AG881-Q-013 報告書の表 6

	1.06%であった。 2000 ng/mL で 10 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 1.99%及び 2.62%であった。	
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブは Tween 20 を含有するヒト尿中において室温で 25.3 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における、精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 2.86%以下及び±0.692%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で 100.68 時間まで安定すると判定された。低濃度及び高濃度 QC における、精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 2.16%以下及び±5.50%であった。	AG881-Q-013 報告書の表 9、AG881-Q-013 報告書の表 10
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存された Tween 20 を含有するヒト尿中において、凍結融解サイクル 5 回を通して安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.41%以下及び±2.14%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存された Tween 20 を含有するヒト尿中において、凍結融解サイクル 5 回を通して安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.06%以下及び±0.824%であった。	AG881-Q-013 報告書の表 8A 及び 8B
長期保存安定性	ボラシデニブは−20°C で保存された Tween 20 を含有するヒト尿中において、最長 113 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの%差）は、それぞれ 4.43%以下及び±7.91%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存された Tween 20 を含有するヒト尿中において、最長 113 日間安定すると判定された。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの%差）は、それぞれ 5.65%以下及び±6.69%であった。	AG881-Q-013 報告書 Addendum 1 の表 1A 及び 1B
平行性	該当なし	該当なし
キャリーオーバー	ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）は認められなかった。	AG881-Q-013 報告書の表 17
AG881-C-005 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（1/1）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-005-BA-Urine 報告書の表 2
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：−8.13～5.44%	AG881-C-005-BA-Urine 報告書の表 4
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：1.56～7.00% 4 濃度の QC 試料の精度（%CV）：3.66%以下	AG881-C-005-BA-Urine 報告書の表 5
分析法の再現性	定量するすべての試料が定量下限未満であったため、incurred sample re-analysis（ISR）は実施しなかった。	AG881-C-005-BA-Urine 報告書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 58 日が経過した。106 試料を 113 日以内に分析し、−	AG881-C-005-BA-Urine 報告

	20 °C で 10% Tween 20 を含むヒト尿中における長期保存安定性が示された。	書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項

表 6:5　　ヒト脳脊髄液中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-008、[redacted]P1551.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-008（P1551.00）		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1551.00		
標準検量線に使用した試料及び濃度	ヒト脳脊髄液/10% Tween（10:1, v/v）中の 0.100、0.200、0.400、1.50、6.00、25.0、80.0 及び 100 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	0.100～100 ng/mL		
QC 試料に使用した試料及び濃度	ヒト脳脊髄液/10% Tween（10:1, v/v）中の 0.100、0.300、40.0 及び 75.0 ng/mL		
回帰モデル及び重み付け	線形、$1/X^2$		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-008 報告書の表 2
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	－4.61%～3.17%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	1.55%～4.74%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 種類の QC に用いた累積真度（%バイアス）	－4.83%～1.49%	AG881-Q-008 報告書の表 4
	分析単位間%CV	4.19%以下	
	トータルエラー（TE）		該当なし
選択性及びマトリックス効果	10% Tween 20（10:1、v/v）を加えた個々のヒト脳脊髄液試料 6 ロットすべての結果は、選択性の判定基準を満たした。個々のヒト脳脊髄液 6 ロットの結果から、重大なマトリックス効果は示されなかった。 10% Tween 20（10:1、v/v）を含有する個々のヒト脳脊髄液 6 ロットすべてのマトリックスファクター分析の結果は、基準を満たす。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本分析法の感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-008 報告書の表 14A 及び 14B、AG881-Q-008 報告書の表 15A～15D
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内標準物質のみを添加したブランクのヒト脳脊髄液の結果は、判定基準を満たした。ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害は認められなかった。		AG881-Q-008 報告書の表 16
溶血の影響	N/A		AG881-Q-008
高脂肪の影響	N/A		AG881-Q-008

表 6:5　　ヒト脳脊髄液中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-008、[redacted]P1551.00）

希釈直線性	40 ng/mL で 5 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 0.105%及び 0.767%であった。 200 ng/mL で 10 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 1.99%及び 1.30%であった。	AG881-Q-008 報告書の表 6
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブはヒト脳腫瘍ホモジネート中で、室温で最大 27.78 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 4.68%以下及び±5.55%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で 77.18 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.30%以下及び±6.01%であった。	AG881-Q-008 報告書の表 9、AG881-Q-008 報告書の表 10
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 2.88%以下及び±4.55%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.04%以下及び±2.76%であった。	AG881-Q-008 報告書の表 8A 及び 8B
長期保存安定性	ボラシデニブは、−20°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中で最長 409 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの%差）はそれぞれ 7.50%以下及び±11.9%であった。 ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中で最長 409 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの%差）はそれぞれ 7.29%以下及び±5.45%であった。	AG881-Q-008 報告書 Addendum 1 の表 1A 及び 1B
平行性	該当なし	該当なし
キャリーオーバー	ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）は認められなかった。	AG-881-Q-008 報告書の「Carryover」の項
AG120-881-C-001 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	77.8%（7/9）のアッセイが判定基準に適合した。	AG120-881-C-001-BA-CSF-AG-881 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.87～4.68% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：6.53%以下	AG120-881-C-001-BA-CSF-AG-881 報告書の表 5B
QC 性能	6 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－1.15～1.62%	AG120-881-C-001-BA-CSF-

表 6:5　　ヒト脳脊髄液中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-008、[redacted]P1551.00）

	6 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：5.02%以下	AG-881 報告書の表 6B
分析法の再現性	ボラシデニブ：実試料の 44.4%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 100%があらかじめ規定した基準を満たした。	AG120-881-C-001-BA-CSF-AG-881 報告書の表 7B
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 250 日経過した。最初の 9 試料はすべて 409 日以内に分析し、−70°C でヒト脳腫瘍ホモジネートにおける長期保存安定性が示された。	AG120-881-C-001-BA-CSF-AG-881 報告書の「Sample Receipt and Sample Analysis」の項

表 6:6　　ヒト脳腫瘍ホモジネート中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-007、[redacted]P1554.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-007（P1554.00）		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1554.00		
標準検量線に使用した試料及び濃度	ヒト脳腫瘍/［メタノール/水（80:20、v/v）］、1:19, wt/v ホモジネート 0.100、0.200、0.400、1.50、6.00、25.0、80.0 及び 100 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	0.100～100 ng/mL		
QC 試料に使用した試料及び濃度	ヒト脳腫瘍/［メタノール/水（80:20、v/v）］、1:19, wt/v ホモジネート 0.100、0.300、40.0 及び 75.0 ng/mL		
回帰モデル及び重み付け	線形、$1/X^2$		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-007 報告書の表 2
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	－1.71%～2.39%	
	LLOQ～ULOQ の精度（%CV）	1.56%～2.81%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 濃度の QC 試料における分析単位内真度（%バイアス）	－0.224%～3.79%	AG881-Q-007 報告書の表 3
	分析単位間%CV	2.86%以下	
	トータルエラー（TE）		該当なし
選択性及びマトリックス効果	ヒト脳腫瘍ホモジネートの 6 ロットすべての結果が、選択性の判定基準を満たした。ヒト脳腫瘍ホモジネートの 6 ロットすべての結果から、顕著なマトリックス効果は認められなかった。 ヒト脳腫瘍ホモジネート抽出物 6 ロットすべてを用いたマトリックスファクター分析の結果は基準を満たす。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本分析法の感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-007 報告書の表 13A 及び 13B、AG881-C-007 報告書の表 14A～14D
妨害及び特異性	ULOQ 濃度のボラシデニブのみ又は同濃度の内部標準のみを添加したブランクのヒト脳腫瘍ホモジネートの結果は、基準を満たした。ボラシデニブ又はその内部標準に対する妨害は認められなかった。		AG881-Q-007 報告書の表 15

表 6:6　　ヒト脳腫瘍ホモジネート中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-007、[redacted]P1554.00）

溶血の影響	N/A	AG881-Q-007
高脂肪の影響	N/A	AG881-Q-007
希釈直線性	200 ng/mL で 5 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 1.50%及び 1.74%であった。	AG881-Q-007 報告書の表 5
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	ボラシデニブは、ヒト脳腫瘍ホモジネート中で、室温で最長 26.45 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.59%以下及び±4.88%であった。 ボラシデニブは、室温で保存された前処理後試料中で、最長 88.33 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 8.91%以下及び±5.91%であった。	AG881-Q-007 報告書の表 8、AG881-Q-007 報告書の表 9
凍結融解安定性	ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中において凍結融解サイクル 3 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 2.94%以下及び±6.74%であった。	AG881-Q-007 報告書の表 7
長期保存安定性	ボラシデニブは、−70°C で保存されたヒト脳腫瘍ホモジネート中で最長 405 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 4.23%以下及び±9.38%であった。	AG881-Q-007 報告書 Addendum 1 の表 1
平行性	該当なし	該当なし
キャリーオーバー	ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）は認められなかった。	AG-881-Q-007 報告書の「Carryover」の項
AG120-881-C-001 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（8/8）のアッセイが判定基準に適合した。	AG120-881-C-001-BA-Brain Tumor-AG-881 報告書の表 3
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）: -1.30% to 3.05%. LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）: ≤3.79%.	AG120-881-C-001-BA-Brain Tumor-AG-881 報告書の表 5
QC 性能	6 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－4.60%～－0.253% 6 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：9.37%以下	AG120-881-C-001-BA-Brain Tumor-AG-881 報告書の表 6
分析法の再現性	N/A	
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 104 日経過した。すべての 20 試料すべてを 405 日以内に分析し、−70°C でヒト脳腫瘍ホモジネートにおける長	AG120-881-C-001-BA-Brain Tumor-AG-881 報告書の

表 6:6　　ヒト脳腫瘍ホモジネート中ボラシデニブの分析法性能の概要（AG881-Q-007、[redacted]P1554.00）

	期保存安定性が示された。	「Sample Receipt and Sample Analysis」の項

表 6:7　　ヒト血漿中ボラシデニブ及び AGI-6946 の分析法性能の概要（AG881-Q-016、[redacted]: 422N-2003）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-016（[redacted]: 422N-2003）		
ボラシデニブ及び AGI-69460 の両方の検量線用標準試料濃度	ヒト血漿: リン酸緩衝液（1:1、v/v）中の 1、2、5、10、25、100、500、1000、1800 及び 2000 nM		
ボラシデニブ及び AGI-69460 の両方に対して妥当性が確認された分析範囲	ヒト血漿：リン酸緩衝液（1:1、v/v）中の 1～2000 nM		
ボラシデニブ及び AGI-69460 の両方の QC 試料濃度	ヒト血漿: リン酸緩衝液（1:1、v/v）中の 1、2.5、75、900 及び 1600 nM		
回帰モデル及び重み付け	線形、$1/X^2$		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
ボラシデニブの標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	10	AG881-Q-016 報告書の表 5
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	−8.2%～7.0%	
	LLOQ～ULOQ の精度（%CV）	N/A	
AGI-69460 の標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	10	AG881-Q-016 報告書の表 6
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	−10.0%～7.8%	
	LLOQ～ULOQ の精度（%CV）	N/A	
ボラシデニブの真度及び精度管理用 QC 性能	5 濃度の QC 試料における累積真度（%バイアス）	−2.0%～7.6%	AG881-Q-016 報告書の表 7
	分析単位間%CV	7.5%以下	
AGI-69460 の真度及び精度管理用 QC 性能	5 濃度の QC 試料における累積真度（%バイアス）	−2.9%～8.4%	AG881-Q-016 報告書の表 8
	分析単位間%CV	10.3%以下	
ボラシデニブに対する希釈直線性	5000 nM で 5 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 0.9%及び−3.2%であった。		AG881-Q-016 報告書の表 9
AGI-69460 に対する希釈直線性	5000 nM で 5 倍希釈を調べた。精度（%CV）及び真度（%RE）は、それぞれ 1.1%及び−3.6%であった。		AG881-Q-016 報告書の表 10
ボラシデニブ及び AGI-69460 の両方のキャリーオーバー	ボラシデニブのキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）が認められた。 AGI-69460 のキャリーオーバー（LLOQ の 20%超）が認められた。		AG881-Q-016 報告書の表 11 AG881-Q-016 報告書の表 12

表 6:8　　ヒト血漿中 AGI 69460 の分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書名、改訂版及びハイパーリンク	AG881-Q-015 (P1866.00)		
分析法の説明	CRO 分析法番号 P1866.00 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法によるヒト血漿中 AG-881 濃度及び AGI-69460 濃度の定量		
検量線用標準試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）中の 0.500、1.00、2.00、7.50、30.0、125、400 及び 500 ng/mL		
バリデートした分析法の定量範囲	0.500～500 ng/mL		
QC 試料の濃度	ヒト血漿（K_2EDTA）の 0.500、1.50、200 及び 375 ng/mL		
回帰モデル及び重み付け	線形、$1/X^2$		
バリデーションパラメータ	**分析法バリデーションの要約**		**データ情報源**
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の標準検量線の数	8	AG881-Q-015 報告書の表 3B
	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）	－3.84%～3.13%	
	LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）	2.70%～4.41%	
真度及び精度管理用 QC の性能	4 種類の QC に用いた累積真度（%バイアス）	－1.00%～2.20%	AG881-Q-015 報告書の表 5B
	分析単位間%CV	5.52%以下	
選択性及びマトリックス効果	6 ロットのヒト血漿の結果から顕著なマトリックス効果は示されなかった。8 つの異なるヒト血漿抽出物のロットにおけるマトリックスファクター分析の結果は、基準を満たす。マトリックスには、ヒト正常血漿 6 ロット、溶血血漿（2%溶血）1 ロット及び高脂肪血漿（中性脂肪> 300 mg/dL）1 ロットが含まれた。試験データに大きな影響を及ぼすようなマトリックス効果は認められなかった。 変動係数が各レベルで 15%未満の基準を満たしたため、マトリックスファクターの結果は許容可能と考えられ、検討したロット間でマトリックス効果が一致していたことが示された。本アッセイの感度又は真度を損ないかねない顕著なマトリックス効果は認められなかった。		AG881-Q-015 報告書の表 18B-1 及び 18B-2 AG881-Q-015 報告書の表 19B-1 及び 19B-2
妨害及び特異性	ULOQ 濃度の AGI-69460 のみ又は同濃度の内標準物質のみを添加したブランクのヒト血漿からの結果は、判定基準を満たした。AGI-69460 又はその内部標準に対する妨害は認められなかった。		AG881-Q-015 報告書の表 20B
溶血の影響	溶血血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は、判定基準を満たした。溶血が AGI-69460 の定量に及ぼす影響を、2%が完全溶血した全血を含む溶血血漿で調製した		AG881-Q-015 報告書の表 16B

表 6:8　　ヒト血漿中 AGI 69460 の分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

	低濃度及び高濃度 QC 試料を分析することにより評価した。理論値との差（%）は、2.43%（低濃度 QC）及び 0.753%（高濃度 QC）であった。	
高脂肪の影響	中性脂肪濃度が 300 mg/dL を超える高脂肪血漿を用いて検討した低濃度及び高濃度 QC の結果は判定基準を満たした。 理論値との差（%）は 4.68%（低濃度 QC）及び 0.513%（高濃度 QC）であった。	AG881-Q-015 報告書の表 17B
希釈直線性	200 ng/mL（5 倍希釈）：精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 1.85%及び 1.21%であった。 5000 ng/mL（20 倍希釈）：精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.20%及び−7.91%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 7B
短期保存安定性（Bench-top）／プロセス安定性	AGI-69460 は、ヒト血漿中で、室温で 24.08 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.21%以下及び±1.55%であった。 AGI-69460 は、ヒト全血中で、室温で最長 2 時間まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度［対照との差（%)］はそれぞれ 1.70%以下及び±14.8%であった。 AGI-69460 は、室温で保存された前処理後試料中で、最長 138.77 時間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 5.12%以下及び±5.81%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 10B、AG881-Q-015 報告書の表 13B-1 及び 13B-2、AG881-Q-015 報告書の表 11B
凍結融解安定性	AGI-69460 は、−20°C で保存されたヒト血漿中で凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 3.31%以下及び±0.653%であった。 AGI-69460 は、−70°C で保存されたヒト血漿中において凍結融解サイクル 5 回まで安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（%RE）はそれぞれ 4.06%以下及び±1.70%であった。	AG881-Q-015 報告書の表 9B-1 及び 9B-2
長期保存安定性	AGI-69460 は、−25°C で保存されたヒト血漿中で最長 309 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 2.79%以下及び±4.51%であった。 AGI-69460 は、−80°C で保存されたヒト血漿中で最長 1043 日間安定であった。低濃度及び高濃度 QC における精度（%CV）及び真度（Day 0 からの差%）はそれぞれ 8.19%以下及び±2.32%であった。	AG881-Q-015 報告書 Addendum 1 の表 5B-3、AG881-Q-015 報告書 Addendum 1 の表 5B-5
キャリーオーバー	バリデーション時のアッセイで、分析対象物質の予測保持時間では、ブランク試料では LLOQ 検量線用標準試料での分析対象物の平均レスポンスの 20%を超えるクロマトグラフィーのピークからの寄与は認められなかった。	AG881-Q-015 報告書の表 21

表 6:8　　ヒト血漿中 AGI 69460 の分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

AG881-C-004 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	74.4%（67/90）のアッセイが判定基準に適合した。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 3B
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－4.36%～3.77% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：6.89%以下	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 5B
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－4.95%～8.69% 4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：19.2%以下	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 6B-2
分析法の再現性	実試料の 5.90%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 97.1%があらかじめ規定された基準を満たした。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の表 9B
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 1021 日が経過した。すべての試料を 1043 日以内に分析し、−80°C で K_2EDTA を含むヒト血漿中における長期保存安定性が示された。	AG881-C-004-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項
PKH-95032-009 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	85.7%（18/21）のアッセイが判定基準に適合した。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 3B
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－1.47%～1.38% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：6.17%以下	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 5B
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－5.83%～1.51% 4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：6.58%以下	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 6B
分析法の再現性	実試料の 9.95%で incurred sample re-analysis を実施し、それらの試料の 99.4%があらかじめ規定された基準を満たした。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の表 9B
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 48 日が経過した。最初の試料（1899）はすべて 1043 日以内に分析し、−80°C で K_2EDTA を含むヒト血漿中における長期保存安定性が示された。	PKH-095032-009-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項
PKH-95032-008 試験における分析法の性能		
アッセイ適合率	100%（5/5）のアッセイが判定基準に適合した。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の表 3B
標準検量線の性能	LLOQ～ULOQ の累積真度（%バイアス）：－2.48%～1.48% LLOQ～ULOQ の累積精度（%CV）：7.14%以下	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の表 5B
QC 性能	4 濃度の QC 試料からの累積真度（%バイアス）：－5.97%～1.88% 4 濃度の QC 試料からの累積精度（%CV）：6.64%以下	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の表 6B

表 6:8　　ヒト血漿中 AGI 69460 の分析法性能の概要（AG881-Q-015、[redacted]P1866.00）

分析法の再現性	定量下限の 3 倍を超えない AGI-69460 の実試料が 80%を上回ったため、AGI-69460 についての incurred sample re-analysis は実施しなかった。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の「incurred sample re-analysis」の項
実試料の分析／安定性	試料採取から分析完了までの間に最長 76 日が経過した。すべての試料はすべて 1043 日以内に分析し、K_2EDTA を含むヒト血漿中において−80°C で長期保存安定性が示された。	PKH-095032-008-BA-Plasma 報告書の「Sample Analysis」の項

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 12
1.1　緒言 12
1.2　ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験の概要 12
1.3　臨床試験の概要 12
1.4　ボラシデニブの臨床薬理プロファイルの概要 13
1.4.1　薬物動態の概要 13
1.4.1.1　吸収 14
1.4.1.2　分布 14
1.4.1.3　代謝 14
1.4.1.4　排泄 14
1.4.2　薬力学の概要（2-HG 阻害） 14
1.4.3　内因性要因の影響の概要 15
1.4.3.1　人種 15
1.4.3.2　肝機能障害 15
1.4.3.3　腎機能障害 15
1.4.3.4　その他の内因性の要因 15
1.4.4　外因性の要因の概要 16
1.4.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響 16
1.4.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響 16
1.4.4.3　食事の影響 17
1.4.5　母集団薬物動態解析の概要 17
1.4.5.1　海外データを用いた pop PK 解析 17
1.4.5.2　日本人患者データを含めた pop PK 解析 18
1.4.6　曝露-反応関係の概要 18
1.4.6.1　曝露-安全性解析 19
1.4.6.2　曝露と有効性の関係の解析 19
1.4.7　青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）への薬物動態の外挿の概要 19
1.4.8　生理学的薬物速度論モデリングの概要 20
1.4.9　濃度と QTc の関係の解析 20

2.　個々の試験結果の要約 21
2.1　ヒト生体材料を用いた試験 21
2.1.1　Caco-2 細胞の *in vitro* での移行性評価 22
2.1.2　血漿タンパクとの結合 23
2.1.3　赤血球分配係数 23
2.1.4　*In vitro* 代謝安定性 23
2.1.5　代謝経路 23
2.1.6　酵素反応表現型 24
2.1.7　酵素仲介性薬物相互作用 24
2.1.8　トランスポーター仲介性薬物相互作用 25
2.2　臨床試験 25
2.2.1　健康被験者を対象とした試験 28
2.2.1.1　AG881-C-008 試験：健康な日本人被験者とアジア系以外の被験者における薬物動態 28
2.2.1.2　AG881-C-005 試験：[^{14}C] ボラシデニブの吸収、分布、代謝及び排泄 30
2.2.1.3　AG881-C-007 試験：相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、オメプラゾールがボラシデニブの薬物動態に及ぼす影響 34
2.2.1.4　PKH-95032-009 試験：低脂肪食の影響及びシプロフロキサシンとの DDI 試験 37

2.2.1.5　PKH-95032-008 試験：中等度の肝機能障害被験者における PK....41
2.2.1.6　AG881-C-006 試験：薬物相互作用－ボラシデニブがラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響....42
2.2.2　進行血液悪性疾患又は固形癌の被験者....44
2.2.2.1　AG881-C-004 試験：*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫....44
2.2.2.2　AG881-C-002 試験：進行固形癌（神経膠腫を含む）....45
2.2.2.3　AG881-C-001 試験：進行血液悪性疾患....47
2.2.2.4　AG120-881-C-001 試験：ボラシデニブの中枢神経（CNS）移行性及び腫瘍中 2-HG の抑制....50
2.3　ファーマコメトリクス評価の概要....54
2.3.1　母集団薬物動態....55
2.3.1.1　結果....55
2.3.1.2　結論（日本人患者データを含む pop PK 解析に基づく）....58
2.3.2　生理学的薬物速度論モデリング....59
2.3.2.1　結果....60
2.3.2.2　結論....62
2.3.3　曝露-反応関係....62
2.3.3.1　結果....63
2.3.3.2　結論....65
2.3.4　青年（12 歳以上 18 歳未満）への薬物動態の外挿....66
2.3.4.1　結果....66
2.3.4.2　結論....69
2.3.5　濃度-QTc 関係....69
2.3.5.1　方法....69
2.3.5.2　結果....70
2.3.5.3　結論....72

3.　全試験を通しての結果の比較と解析....72
3.1　ボラシデニブの PK 特性....72
3.1.1　吸収....75
3.1.2　分布....75
3.1.3　代謝....76
3.1.4　排泄と排出....76
3.1.5　定常状態における蓄積率....76
3.1.6　用量比例性....76
3.1.7　時間依存性....77
3.2　内因性の要因が PK に及ぼす影響....78
3.2.1　人種....78
3.2.2　肝機能障害....78
3.2.3　腎機能障害....78
3.2.4　その他の内因性の要因....79
3.3　外因性の要因が PK に及ぼす影響....79
3.3.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響....79
3.3.1.1　強い CYP1A2 阻害薬....79
3.3.1.2　中程度の CYP1A2 誘導薬....80
3.3.1.3　胃酸分泌抑制薬....80
3.3.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響....80
3.3.2.1　P-gp の基質及び BCPR の基質を阻害する可能性....80

3.3.2.2　CYP 酵素を誘導する可能性 81
3.3.2.3　ラモトリギン（UGT1A4 の基質） 81
3.3.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性 81
3.3.4　神経膠腫に対してよく処方される医薬品と相互作用が生じる可能性：臨床 DDI リスクアセスメント 82
3.3.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響 82
3.3.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響 82
3.3.5　食事の影響（高脂肪食及び低脂肪食） 82
3.3.5.1　高脂肪食 82
3.3.5.2　低脂肪食 83
3.4　用量の根拠及び用量調整の推奨 83
3.4.1　推奨される臨床用量の妥当性 83
3.4.2　試験治療下で発現した有害事象に関する用量の調整 84
4.　特別な試験 85
5.　参考文献 86
6.　付録 87
6.1　Highlights of Vorasidenib Clinical Pharmacology and Cardiac Safety 88

表目次

表 2:1　ヒト生体材料を用いた試験 21
表 2:2　ボラシデニブの臨床薬理試験の概要 26
表 2:3　ボラシデニブ単回経口投与後の PK パラメータの要約統計量 29
表 2:4　日本人被験者とアジア系以外の被験者におけるボラシデニブの $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の統計学的比較 29
表 2:5　血漿中ボラシデニブ、及び血漿中と全血中の総放射能の薬物動態パラメータ（AG881-C-005） 30
表 2:6　健康男性被験者に[^{14}C] ボラシデニブ 50 mg（100-μCi）を単回経口投与したとき、尿及び糞で検出された総放射能の平均（StD）累積量及び割合 32
表 2:7　種々のボラシデニブ製剤 50 mg をオメプラゾール 40 mg 反復投与と併用したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの概要 34
表 2:8　2 種類のボラシデニブ製剤 50 mg を絶食時に投与したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの統計学的比較 35
表 2:9　絶食時及び食事摂取後にボラシデニブフィルムコーティング錠 50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの統計学的比較 36
表 2:10　絶食下でボラシデニブ（F2）50 mg を単剤投与したときとオメプラゾール 40 mg と併用投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 36
表 2:11　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約－サブスタディ A（低脂肪食） 37
表 2:12　食事がボラシデニブに及ぼす影響の統計学的比較－サブスタディ A（低脂肪食） 37
表 2:13　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータ一覧－サブスタディ B（CYP1A2 の阻害） 39
表 2:14　CYP1A2 の阻害がボラシデニブに及ぼす影響の統計学的比較－サブスタディ B（CYP1A2 の阻害） 39
表 2:15　肝機能な正常な被験者と肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類でグレード B）にボラシデニブ（F2）20 mg を投与したときの薬物動態パラメータ 41
表 2:16　総ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団） 42
表 2:17　ラモトリギン 50 mg を単剤投与したときとボラシデニブ 50 mg 反復投与と併用したときの血漿中ラモトリギン薬物動態パラメータの要約 43
表 2:18　ラモトリギン 50 mg を単剤投与したときとボラシデニブ 50 mg 反復投与と併用したときのラモトリギンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の概要 43
表 2:19　ボラシデニブを連日反復経口投与したときの C1D15 と C2D1 の血漿中薬物動態パラメータ一覧 - 神経膠腫被験者 46
表 2:20　ボラシデニブを単回投与したときの薬物動態パラメータ 48
表 2:21　ボラシデニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 50
表 2:22　ボラシデニブを反復経口投与したときの平均血漿中 2-HG の薬力学パラメータ– Day 22 50
表 2:23　ボラシデニブを反復経口投与した後の手術時点における脳腫瘍組織中 2-HG 濃度と血漿中 2-HG 濃度及び C_{avg} の比 51
表 2:24　手術時点での脳腫瘍組織中ボラシデニブと血漿中ボラシデニブの比 53
表 2:25　ボラシデニブを反復経口投与したときのボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約 54
表 2:26　ファーマコメトリクス報告書の一覧 54
表 2:27　他剤がボラシデニブに及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP1A2 の阻害薬／誘導薬の存在下と非存在下でボラシデニブ 40 mg を単回投与したときのボラシデニブ曝露量（$AUC_{0\text{–}inf}$及び C_{max}）の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション 60

表 2:28　他剤がボラシデニブに及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP1A2 の阻害薬／誘導薬の存在下と非存在下でボラシデニブ 40 mg を反復投与したときのボラシデニブ曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション 61
表 2:29　ボラシデニブが他剤に及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP 酵素のプローブ基質とボラシデニブ 40 mg QD を 30 日間併用投与したときのプローブ基質の曝露量の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション 61
表 2:30　ボラシデニブが他剤に及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：トランスポーターのプローブ基質とボラシデニブ 40 mg QD を 30 日間併用投与したときのプローブ基質の曝露量の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション 62
表 2:31　男性被験者と女性被験者における全グレードの疲労の発現割合をシミュレーションで予測した値 64
表 2:32　50 mg QD の投与と 200 mg QD の投与で予想される ΔQTcF 平均値（90%CI） 72
表 3:1　薬物動態パラメータの個体間の変動 73
表 3:2　ボラシデニブの薬物動態パラメータ 74

図目次

図 1:1　ボラシデニブの臨床試験の概要 13
図 2:1　健康男性被験者に[^{14}C] ボラシデニブ 50 mg（100-μCi)を単回経口投与したとき、各時点に尿中及び糞中で回収された放射能の算術平均（±StD）累積割合） 31
図 2:2　ヒトに投与したときに推定されるボラシデニブの代謝経路 33
図 2:3　Treatment A 及び Treatment B 投与後のボラシデニブの幾何平均（+StD）血漿中濃度-時間プロファイルーサブスタディ A 38
図 2:4　Treatment A 及び Treatment B 投与後のボラシデニブの幾何平均（±StD）血漿中濃度-時間プロファイルーサブスタディ B 40
図 2:5　ボラシデニブを単回経口投与したときの平均（+StD）血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）－Day -3 48
図 2:6　ボラシデニブを連日反復経口投与したときの平均（+StD）血漿中ボラシデニブ濃度-時間（半対数スケール）－Cycle 2 Day 1 49
図 2:7　ボラシデニブを反復経口投与後に手術を行ったとき、手術日時点での腫瘍中 2-HG 平均（±StD）濃度 52
図 2:8　ボラシデニブを反復経口投与してから手術を行ったとき、手術日時点での脳腫瘍組織中ボラシデニブ平均（±StD）濃度（線形スケール） 53
図 2:9　定常状態におけるボラシデニブの AUC（AUC_{ss}）に対して種々の共変量が及ぼす影響（多変量解析） 58
図 2:10　体重群別 $C_{max,ss}$ の箱ひげ図－投与レジメン別に色分け 67
図 2:11　体重群別 $AUC_{,ss}$ の箱ひげ図－投与レジメン別に色分け 68
図 2:12　ΔQTcF と血漿中ボラシデニブ濃度の間で予想される関係、観察値と重ねあわせた図 ... 71
図 3:1　F2 処方製剤初回投与後の用量で補正した用量別のボラシデニブ濃度－時間推移 77

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）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
ABC	ATP-binding cassette transporters	ATP-binding cassette トランスポーター
A_{ef}	Amount excreted in feces	糞中排泄量
A_{eu}	Amount excreted in urine	尿中排泄量
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total	$AUC_{0\text{-}inf}$に対する外挿（血漿中）濃度-時間曲線下面積の割合
AUC_{avg}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state based on the actual average dose up to the time of an event, up to the end of treatment or up to the study data cut-off in case a subject did not experience an event	平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了時、又はイベント未発生被験者で試験データカットオフ時までの定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{eot}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state based on the actual average dose across the treatment duration until end of treatment	平均投与量に基づいて、投与終了までの投与期間中の定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration- time curve from 0 to the last measurable concentration	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last measurable concentration	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to tau, where tau is the dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}xhr}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to × hours	投与後 x 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily	1 日 2 回
BIRC	Blind independent review committee	盲検下独立評価委員会
BSEP	Bile salts export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSV	Between-subject variability	個体間変動
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス

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）
CL_{ss}/F	Apparent clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{maxavg}	Maximum plasma concentration at steady state based on the actual average dose up to the time of an event, up to the end of treatment or up to the study data cut-off in case a subject did not experience an event	平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了時、又はイベント未発生被験者で試験データカットオフ時までの定常状態における最高血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
C_{trough}	Trough concentration at the end of a dosing interval	反復投与時の投与直前のトラフ濃度
CxDx	Cycle x Day x	—
cum A_{ef}	Cumulative amount excreted in feces	累積糞中排泄量
cum A_{eu}	Cumulative amount excreted in urine	累積尿中排泄量
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
EBE	Empirical Bayes Estimates	経験ベイズ推定値
ECG	Electrocardiogram	心電図
EOT	End of treatment	投与終了
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	Exposure-response	曝露−反応
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
Formulation 1 (F1)	Early phase formulation (uncoated)	開発初期の製剤（素錠）
Formulation 2 (F2)	Intended commercial formulation (film-coated)	市販予定製剤（フィルムコーティング錠）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fu, ave	Average fraction of unbound drug	平均非結合率
Geo	Geometric	幾何
GeoCV%	Geometric coefficient of variation (in %)	幾何変動係数（%）
GeoMean	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値の比
GSH	Glutathione	グルタチオン
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IIV	Interindividual variability	個体間の変動
IV	Intravenous	静脈内
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
$K_{RBC/PL}$	Red blood cell partitioning coefficient	赤血球分配係数
LI	Linearity index	—
LSM	Least-squares means	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
Max	Maximum	最大値
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
Min	Minimum	最小値

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）
mR	Minor response	最小奏効
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
N	Number of subjects	被験者数
n	number of subjects with observation for specific parameter	特定のパラメータが観察された被験者数
N/A	Not applicable	該当なし
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	Objective response	客観的奏効
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの移行係数
PBPK	Physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Pop PK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
Q4/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	Heart-rate-corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazzet’s formula	Bazzet の補正式による QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
ΔQTcF	Change from baseline in QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	ベースラインからの QTcF の変化量
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
RBC	Red blood cells	赤血球
RSD	Relative standard deviation	相対標準偏差
RSE	residual standard error	残差の標準誤差
SCM	stepwise covariate model	段階的共変量モデル
SLC	Solute carrier protein	—
StD	Standard deviation	標準偏差
TdP	Torsades de Pointes	トルサード・ド・ポアンツ
T_{max}	Time to reach maximum concentration in plasma	最高濃度到達時間
t_{lag}	Time immediately prior to the first quantifiable concentration	最初の定量可能濃度の直前の時間
T_{last}	Time of the last quantifiable concentration	最終定量可能濃度時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TTNI	Time to next intervention	次介入開始までの期間
$t_{1/2_eff}$	Effective half-life	有効半減期
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UK	United Kingdom	英国

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）
ULN	Upper limit normal	基準値上限
US	United States	米国
V2/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration	経口（血管外）投与後の終末相における見かけの分布容積

1.　背景及び概観

1.1　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、変異型イソクエン酸脱水素酵素-1（IDH1）及び IDH2 タンパク質を阻害する可逆的で、強力な、脳移行性を有する、ファースト・イン・クラスの経口薬である。

今回の製造販売承認申請において予定される効能・効果は以下のとおりである：

- *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

臨床薬理プログラムの目的は、進行血液悪性疾患又は固形癌（神経膠腫を含む）を有する被験者及び健康被験者にボラシデニブを投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を記述することであった。PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある要因を *in vitro*（表 2:1）及び臨床試験（表 2:2）で評価し、さらに、神経膠腫被験者を対象として実施した効力を裏付ける試験、及び健康被験者を対象とした試験から得た臨床データを母集団モデリングで評価した。海外データ（本書において、「海外データ」とは国外で実施した試験で収集したデータを指し、AG881-C-008 試験に登録した日本人被験者を含む）を用いて母集団 PK（pop PK）モデル（2.3.1 項）を構築してボラシデニブの PK の特性を明らかにするとともに、PK の変動をもたらす要因を評価し、その後、曝露量の個別の測定値を予想して曝露−反応（E-R）関係を分析した（2.3.3 項）。なお、pop PK モデルは、AG881-C-004（INDIGO）試験に参加した日本人被験者におけるボラシデニブの PK データを組み入れて更新した。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築し、一連のシミュレーションに適用して、ボラシデニブの薬物相互作用（DDI）についてボラシデニブが他剤に及ぼす影響と他剤がボラシデニブに及ぼす影響を評価した（2.3.2 項）。さらに、成人から得たデータに基づいて構成した最終 pop PK モデルを用いて、青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者集団におけるボラシデニブの PK を予測した（2.3.4 項）。

1.2　ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験の概要

非臨床プログラムでは、ヒト生体材料を用いてボラシデニブの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）の特徴を評価する *in vitro* 試験などを実施した。これらの試験の多くに動物種間比較も含まれているため、【2.6.4】で詳細に考察する。ヒト生体材料に関するデータは 2.1 項に簡単に概要を示す。これらの試験は、厚生労働省（MHLW）告示、米国食品医薬品局（FDA）のガイドライン及び欧州医薬品庁（EMA）ガイドラインに従って実施されている[1),2),3),4)]。

1.3　臨床試験の概要

ボラシデニブの臨床薬理は 10 試験に基づいて評価されており、本申請資料にはこれら試験が網羅されている。完了した 4 試験では、血液悪性疾患又は固形癌を有する被験者を対象としてボラシデニブ単剤療法を評価した。臨床薬理試験 6 試験では、健康被験者を対象としてボラシデニブの PK を評価した（内因性及び外因性の要因が PK に及ぼす影響の評価も含む）。ボラシデニブの臨床試験を図 1:1、各試験の詳細を表 2:2 に提示する。

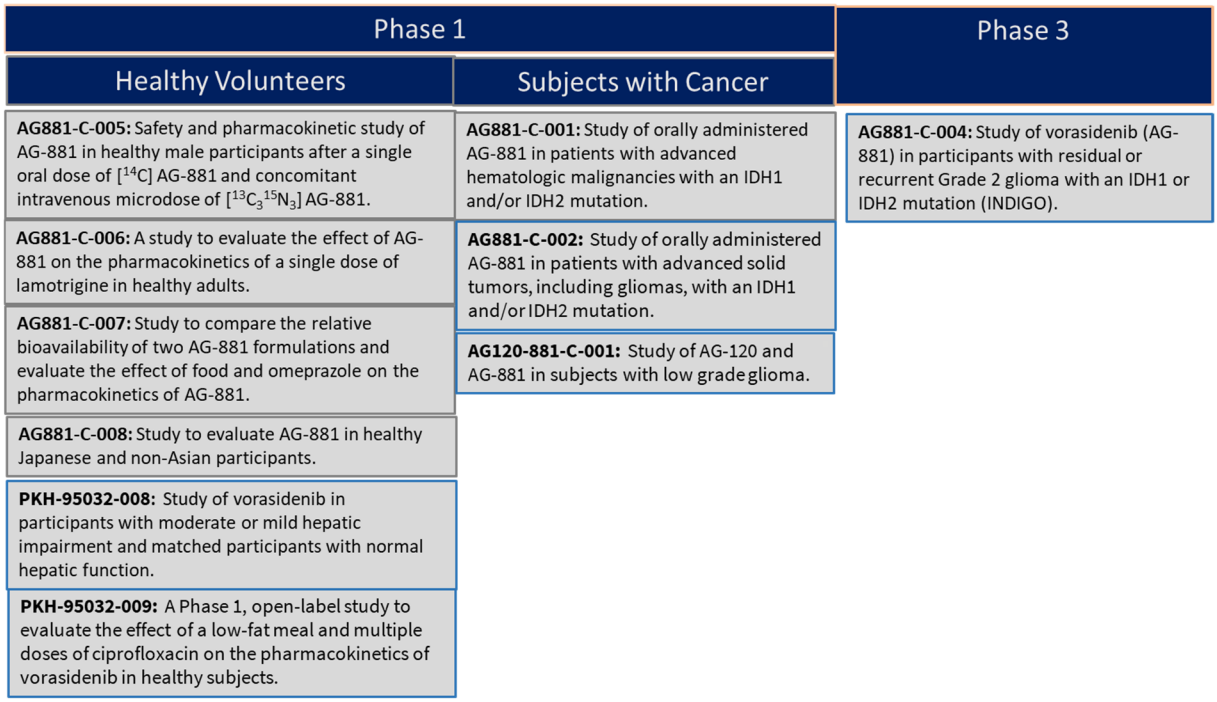


図 1:1　　ボラシデニブの臨床試験の概要

内因性及び外因性の要因は、臨床薬理試験、並びに患者を対象とした試験及び健康被験者を対象とした試験から得た臨床データの母集団解析に基づいて評価した。

内因性の要因として、人種（2 試験に登録した日本人対非日本人）、肝機能障害、腎機能障害、性別、年齢、民族、体重、肝酵素［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］、アルブミン、ビリルビン、クレアチニンクリアランス及び推算糸球体濾過量（eGFR）を評価し、外因性の要因として食事及び併用薬を評価した。

さらに、種々の試験から得たデータを適宜用いて、ボラシデニブの pop PK、E-R 関係及び PBPK モデリングによる解析を実施した。臨床薬理プログラムは堅固であり、ボラシデニブの推奨用量の妥当性を示している。

臨床薬理試験で評価された 2 種類のボラシデニブ製剤は以下の通りである。

- 開発初期の製剤（素錠）= Formulation 1（F1）
- 市販予定製剤（フィルムコーティング錠）= Formulation 2（F2）

ボラシデニブ製剤の詳細は、【2.7.1_1.2】（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）に記載する。

1.4　ボラシデニブの臨床薬理プロファイルの概要

1.4.1　薬物動態の概要

ボラシデニブの PK 特性（ADME）の概要を以下に示す。各試験の詳細は、2 項に提示する。

1.4.1.1　吸収

ボラシデニブは単回経口投与後、速やかに吸収される。神経膠腫を有する被験者にボラシデニブ 10～200 mg を単回投与又は反復投与したとき、用量に比例した PK が示された【AG881-C-002 試験】。F1 処方の 50 mg 錠を 1 日 1 回（QD）約 2 週間連続して投与すると血漿中濃度は定常状態に達し、平均蓄積率（R_{acc}）は最高血漿中濃度（C_{max}）が 3.83 倍、血漿中濃度−時間曲線下面積（AUC）が 4.43 倍であった【AG881-C-002 試験】。結果は 3.1.1 項に詳述する。

1.4.1.2　分布

ボラシデニブの *in vitro* ヒト血漿タンパクに対する結合率は高く、濃度には依存しない。グレード 2 又は 3 の神経膠腫被験者にボラシデニブ 50 mg QD を投与したとき【AG120-881-C-001 試験】、脳移行性がみられた。代謝物である AGI-69460 のヒト血漿タンパク結合率を *in vitro* 試験で評価したところ【2.6.4_4.3】、AGI-69460 の結合率はボラシデニブよりも低かった。これらの *in vitro* 血漿タンパク結合率の結果は、健康被験者に 20 mg を単回経口投与したときの *ex vivo* タンパク結合の結果と一致していた【PKH-95032-008 試験】。結果は 3.1.2 項に詳述する。

1.4.1.3　代謝

最も多い代謝物として糞中では 7 種類、尿中では 1 種類が特定された。血漿中では、デスクロロ-メチルメチルスルホン産物（AGI-69460）が主な代謝物として同定された【AG881-C-005 試験】。AGI-69460 はボラシデニブのデスクロログルタチオン抱合体の下流代謝物であり、肝代謝経路及び肝外代謝経路の組合わせを介して生成される可能性がある。結果は 3.1.3 項に詳述する。

1.4.1.4　排泄

[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブを静脈内投与により算出されたボラシデニブの総血漿クリアランスに基づくと【AG881-C-005 試験】、未変化体の大半は糞中で回収され、尿中では未変化ボラシデニブは検出されなかった。ボラシデニブ経口投与後の平均消失半減期（$t_{1/2}$）は 185～303 時間の範囲であった【AG881-C-007、AG881-C-008、PKH-95032-009 の各試験】。結果は 3.1.4 項に詳述する。

1.4.2　薬力学の概要（2-HG 阻害）

AG120-881-C-001 試験でボラシデニブをグレード 2 又は 3 の *IDH1* 遺伝子変異陽性再発神経膠腫被験者に投与したところ、2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の産生が阻害された。*IDH1* 遺伝子変異陽性神経膠腫で 2-HG の異常産生が減少すると、デオキシリボ核酸（DNA）5-ヒドロキシメチルシトシンが増加し、「前神経性」及び「幹細胞性」遺伝子発現のシグネチャーの逆転、免疫細胞の活性化、腫瘍細胞の増殖が抑えられると考えられる。ボラシデニブ 50 mg QD 又は 10 mg QD を投与してから切除した腫瘍細胞で 2-HG 濃度を測定し、未治療対照腫瘍と比較した。ボラシデニブの用量が多いと腫瘍組織中の 2-HG がより大きく抑制され、血漿中 2-HG に対する脳腫瘍組織中 2-HG の平均の割合比は、未治療対照群のほうがかなり大きかった。さらに、腫瘍中 2-HG の低下率（事後中央値）を、ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者及び 10 mg QD を投与した被験者と、未治療群の被験者との間で比較した。2-HG 阻害と結果は、2.2.2.4.1 項に詳述する。

1.4.3　内因性要因の影響の概要

1.4.3.1　人種

人種がボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価する試験を実施した。日本人健康被験者とアジア系以外の健康被験者を対象とした試験では、ボラシデニブ 10 mg 又は 50 mg を単回投与したときの血漿中ボラシデニブ曝露量は両被験者集団の間で概ね同程度であり【AG881-C-008 試験】、人種がボラシデニブの曝露量に影響を与えないことが示された。

さらに、pop PK 解析【AG881-C-004-PPK-JAPAN】において、AG881-C-008 試験及び AG881-C-004 試験のいずれにも登録された日本人被験者のデータとすべての臨床試験の非日本人被験者のデータを比較することにより、ボラシデニブの PK に対する人種（日本人対非日本人）の影響を評価した。日本人は非日本人と比較して見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの中央コンパートメント分布容積（V2/F）が低いことが示されたが、全体的な PK プロファイルは非日本人集団の範囲内であった。Pop PK 解析の結果は、人種がボラシデニブの曝露量に影響を与えないという結論をさらに裏付けるものである。

1.4.3.2　肝機能障害

ボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したとき、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類でグレード B）があっても総ボラシデニブ濃度又は遊離（非結合）ボラシデニブ濃度に臨床的に意味のある変化はなかった【PKH-95032-008 試験】。

1.4.3.3　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者（血清クレアチニンが 2.0×基準値上限（ULN）以下、又は Cockcroft-Gault 式による eGFR に基づくクレアチニンクリアランスが 40 mL/min を上回る）について pop PK モデルで評価したところ、曝露量はわずかに変化したが、E-R 関係が平坦であることを考慮すると、この変化は安全性又は有効性に悪影響を及ぼさないと予想される。重度の腎機能障害又は末期腎機能障害を有する患者におけるボラシデニブの PK は不明である。

1.4.3.4　その他の内因性の要因

Pop PK 解析に基づくと、年齢、人種、肝酵素（ALT 及び AST）、アルブミン、ビリルビン、eGFR はボラシデニブの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった【AG881-C-004-PPK】。また、pop PK 解析に基づくと、民族（ヒスパニック系又はラテン系対ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは不明）及び性別は見かけのクリアランス（CL/F）の有意な予測因子であり、性別は見かけの中央コンパートメント分布容積（V2/F）の有意な予測因子であった。有効性及び安全性いずれも曝露-反応関係が平坦であったこと（2.3.3 項）を考慮すると、各共変量がボラシデニブ曝露量に及ぼす影響の程度では、安全性又は有効性に有害な影響を及ぼさないと予想される。

青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）：

予定される用法・用量における 12 歳以上 18 歳未満の被験者のデータは得られていない。

1.4.4　外因性の要因の概要

1.4.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響

1.4.4.1.1　強い CYP1A2 阻害薬

1.4.4.1.1.1　シプロフロキサシン

シプロフロキサシン反復投与［500 mg を 1 日 2 回（BID）14 日間］とボラシデニブ単回投与（20 mg）を併用したところ【PKH-95032-009 試験】、中程度のチトクロム P450（CYP）1A2 阻害作用（2 倍以上 5 倍未満と定義）がみられ、AUC は 2.53 倍、C_{max} は 1.29 倍となった。E-R 関係に基づくと（2.3.3 項）、マージンは 5.5 倍であり、このマージンと比べると、ボラシデニブをシプロフロキサシンと併用して無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 2.53 倍になっても、安全性又は有効性に有害な影響はないと予想される。

1.4.4.1.1.2　フルボキサミン

ボラシデニブをフルボキサミンと併用すると、定常状態における AUC 及び C_{max} が 5 倍を上回って増加すると予想される。そのため、強い CYP1A2 阻害薬との併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬以外の別の治療法を考慮しなければならない。

1.4.4.1.1.3　中程度の CYP1A2 誘導薬

中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）は、定常状態におけるボラシデニブの C_{max} を 30%、AUC を 40%低下させると予想される。したがって、中程度の CYP1A2 誘導薬以外の別の治療法を考慮する必要がある。

1.4.4.1.1.4　胃酸分泌抑制薬

ボラシデニブ 50 mg を単回経口投与し、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール（40 mg QD）を併用して、胃の pH の変化がボラシデニブの PK を変化させる可能性を評価した【AG881-C-007 試験】。オメプラゾール（40 mg QD）を反復投与しても、血漿中ボラシデニブの AUC には影響がなかったが、C_{max} は 28%低下した。E-R 関係に基づくと、曝露量がわずかに低下しても安全性又は有効性に有害な影響はないと予想される。

1.4.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

1.4.4.2.1　P-gp 及び BCPR の基質を阻害する可能性

PBPK モデリングの結果に基づくと【AG881-C-META-PBPK】、ボラシデニブ 40 mg の反復投与と、感度の高い P 糖タンパク質（P-gp）又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質を併用しても、相互作用は予想されない。

1.4.4.2.2　CYP 酵素を誘導する可能性

規制当局のガイドラインによる基準に基づき [5),2),6)]、ボラシデニブが各 CYP 酵素を誘導する作用を評価したところ、感度の高い CYP3A4 プローブ基質（ミダゾラム）に対する強い誘導作用［AUC の幾何平均値の比（GMR）が 0.2 以下］、感度の高い CYP2B6（ブプロピオン）及び

CYP2C19 プローブ基質（S-メフェニトイン）に対する弱い誘導作用（AUC GMR が 0.5 超 0.8 以下）がみられ、感度の高い CYP2C8（レパグリニド）及び CYP2C9 プローブ基質（S-ワルファリン）に対する誘導作用はみられなかった（AUC GMR が 0.8 を上回った）。

1.4.4.2.3　ラモトリギン（UGT1A4 の基質）

ボラシデニブはラモトリギンの PK に有意な影響を及ぼさず、GMR は 100%に近く、90%信頼区間（CI）は 80%～125%の許容範囲内であった【AG881-C-006 試験】。したがって、ボラシデニブとウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4 の基質との間に臨床的に意義のある DDI は予想されない。

1.4.4.3　食事の影響

ボラシデニブを高脂肪食又は低脂肪食とともに投与したときと、絶食下で投与したときを比較して、食事がボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した【AG881-C-007 試験及び PKH-95032-009 試験】[7)]。

高脂肪食と低脂肪食が曝露量（AUC）に及ぼす影響は増加倍率という点では同様であったが、C_{max} に及ぼす影響は低脂肪食（2.32 倍の増加）のほうが高脂肪食（3.14 倍の増加）よりも少なかった。E-R 関係に基づくマージンである 4.3 倍と比較すると、高脂肪食又は低脂肪食とともに投与して C_{max} が増加しても、安全性や有効性に有意な影響はないと予想される。しかし、臨床試験ではいずれもボラシデニブを修正絶食下で投与したため、ボラシデニブは食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが推奨される。

1.4.5　母集団薬物動態解析の概要

1.4.5.1　海外データを用いた pop PK 解析

ボラシデニブを反復経口投与したときの PK は、遅延時間、一次吸収及び一次消失の 3 コンパートメントモデルで最もよく記述された。モデルは、健康被験者（78 例）及び神経膠腫被験者（255 例）に単回投与及び反復投与したときに観察された血漿中濃度を適切に反映しており、ボラシデニブの PK は健康被験者と神経膠腫被験者の間で同様であることを示している。

F1 処方製剤の相対的バイオアベイラビリティは 0.67 で、F2 処方製剤（任意に 1 と設定）より 33.4%低かった（海外データ）。F1 処方製剤については、10～300 mg の用量範囲で曝露量の増加は用量比を下回り、この非線形性は、F1 処方製剤の相対的バイオアベイラビリティに対する用量の効果を介してモデルに導入された。F2 処方製剤については、モデルによる用量線形性について十分な検討はしていないが、10～50 mg の用量範囲で初回投与した後、用量で補正した血漿中濃度-時間プロファイルは同様であり、この範囲では F2 処方製剤に用量依存性はないことが示唆された。さらに、F2 処方の 40 mg 錠を 1 錠投与したときと 10 mg 錠を 4 錠投与したとき、曝露量に統計学的有意差はみられなかった。

なお、海外データに基づく最終 pop PK モデルでは、CL/F の有意な予測因子として 2 つの共変量（民族及び性別）が特定された。性別は V2/F の有意な予測因子であることも判明した。

1.4.5.2　日本人患者データを含めた pop PK 解析

神経膠腫を有する被験者でボラシデニブの PK に対する人種（日本人対非日本人）の影響を検討するため、AG881-C-004 試験においてボラシデニブを投与された日本人患者（N=19）の PK データを追加することにより、海外データに基づく初期 pop PK 解析を更新した。

本解析の出発点として、海外データで構築された初期 pop PK モデルを用いた。構造モデル及び統計モデルの成分、製剤の影響（F1 対 F2）及び F1 処方製剤の相対的バイオアベイラビリティに対する用量の影響は保持され、さらに CL/F に対する民族の影響及び V2/F 及び CL/F に対する性別の影響も保持された。

日本人患者のボラシデニブ PK データを組み入れた後、更新された pop PK モデルは初期モデルと類似したパラメータ推定値が示され、特に製剤の影響及び製剤 F1 のバイオアベイラビリティに対する用量の影響に関して同様であった。初回解析で既に同定された民族性及び性別の因子に加えて、今回の解析では、CL/F 及び V2/F の有意な予測因子として人種（日本人対非日本人）が特定された。

今回の解析では、女性は男性と比較して CL/F が 36.8%低く、V2/F が 36.9%低いことが示された。ヒスパニック又はラテン系では、その他の民族（ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明）の群と比較して CL/F が 31.8%低いこと、日本人は非日本人と比較して CL/F が 34.8%低く、V2/F が 37.2%低いことが示された。

ボラシデニブ曝露に対する共変量の影響は、日本人データを含む最終更新された pop PK モデルを用いたシミュレーションにより検討した。

3 つの有意な共変量（民族、性別及び人種）のうち、性別及び人種はボラシデニブの曝露量［定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）］を顕著に上昇させた：AUC_{ss} の GMR（95% CI）は、男性と比較して女性で 1.57（1.34～1.82）、非日本人と比較して日本人では 1.53（1.13～2.09）であった。AUC_{ss} は、ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明と比べ、ヒスパニック系又はラテン系では 1.21 倍に過ぎなかった。また、最終 pop PK モデルに組み入れることが有意でないと考えられた他の共変量の影響を検討するためにシミュレーションを実施した。人種［アジア人（N=27）］及び軽度の腎機能障害（N=56）は、それぞれ GMR が 1.53 及び 1.38 で AUC_{ss} が上昇する傾向を示した。しかし、アジア人対非アジア人及び軽度腎機能障害のボラシデニブ曝露への影響については、これらの結果がアジア人カテゴリーに日本人被験者が含まれていること（27 例中 19 例）や軽度の腎機能障害被験者の性別などの交絡因子の存在に起因する可能性があるため、結論を導くことはできなかった。

AUC_{ss} に対する軽度肝機能障害［National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG 分類）; N =18］の影響は、正常肝機能の影響と比較して顕著ではなかった。

1.4.6　曝露-反応関係の概要

E-R 関係解析は、海外データから得られた PK 曝露パラメータ並びに有効性及び安全性評価項目を用いて実施され、AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者のデータは含まれていない。日本人の神経膠腫患者は限られており（N=19）、また PK 曝露パラメータが非日本人の神経膠腫

患者の PK 曝露パラメータと重複していることから、以下に示す E-R 関係解析の結果に変化はないと考えられる。

1.4.6.1　曝露-安全性解析

曝露-安全性解析は、【AG881-C-002 試験】、【AG120-881-C-001 試験】及び【AG881-C-004 試験】から得たデータを用いて実施した。安全性 E-R 関係の対象とする被験者に対し、ボラシデニブ F1 処方製剤（10～300 mg）QD 又は F2 処方製剤（10～50 mg）QD を反復投与した。モデルに基づいて予測される AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$（幾何平均値）は、F2 処方製剤を治療用量である 40 mg QD で投与したときは F1 処方の 300 mg 錠 QD 投与と比べ、それぞれ 5.5 分の 1 と 4.3 分の 1 であった。

曝露量間に統計学的に有意な関係はみられなかった。平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了（EOT）時、又はイベント未発生被験者で試験データカットオフ時までの定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{avg}）は、高頻度の AE［いずれかのグレードの ALT 増加］については 263～12800 hr·ng/mL の範囲であり、本範囲では、評価した安全性評価項目、すなわち発疹（全グレード及びグレード 3 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、肝機能障害［ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、及びこれに伴ってビリルビンが ULN の 2 倍以上（±10 日）と定義］、肝酵素増加（全グレードの臨床検査値異常の新規発現又は悪化、及びグレード 2 以上の ALT、AST 又はビリルビン増加）、及び好中球減少症／白血球減少症（全グレード及びグレード 3 以上）のイベントリスクが増加した。全グレードの疲労について統計学的に有意な関係が観察され、AE として報告される疲労のリスクはボラシデニブ曝露量の増加に伴って減少する。

1.4.6.2　曝露と有効性の関係の解析

有効性の E-R 関係では、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫被験者が参加したピボタル試験である AG881-C-004 試験から得たデータを用いて、無増悪生存期間（PFS）、客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）+部分奏効（PR）+最小奏効（mR）及び CR+PR［いずれも盲検下独立評価委員会（BIRC）による評価］、並びに次介入開始までの期間（TTNI）を有効性評価項目とした。解析の結果、曝露量間に統計学的に有意な関係はないことが示された。平均投与量に基づいて、EOT までの投与期間中の定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{eot}）は 343～12800 hr·ng/mL の範囲であり、評価した上述の有効性評価項目 4 項目は、40 mg QD では E-R 関係は平坦（曝露量と有効性の間に関係がみられないと定義）であった。有効性評価項目 CR+PR の結果は、このカテゴリーに含まれるレスポンダーが 2 例と少なかったため、限定的である。

1.4.7　青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）への薬物動態の外挿の概要

海外試験での成人データに基づいて構成した pop PK モデルで、青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者集団におけるボラシデニブの PK を予測した。結果を 2.3.1 項に提示する。

基準となる成人集団は最終 pop PK モデルで作成し、定常状態の曝露量は【AG881-C-004 試験】でボラシデニブ（F2）40 mg QD を投与した非日本人神経膠腫被験者から導出した。予測を対象とした仮想の青年集団のサンプリング、方法、及び解析の詳細は 2.3.4 項に提示する。

シミュレートした用量ごとに、成人における曝露量を、体重が一致した青年集団のサブグループの曝露量とした。

pop PK モデルをスケーリングし、青年集団と成人集団で曝露量を一致させたこの解析に基づくと、青年に推奨される用量は以下のとおりである：

- 体重 40 kg 以上の青年では、推奨用量は 40 mg QD の経口投与
- 体重 40 kg 未満の青年では、推奨用量は 20 mg QD の経口投与

最終的に、pop PK 解析では年齢の影響は確認されず、12 歳以上の被験者では体重のみがボラシデニブの PK に影響を与えると推定されたため、この推奨事項は成人被験者にも適用可能であると判断され、申請書に記載された用法・用量の推奨事項を支持するものとなった。

1.4.8　生理学的薬物速度論モデリングの概要

PBPK モデルを開発して一連のシミュレーションに適用し、ボラシデニブの DDI、すなわちボラシデニブが他剤に及ぼす影響と他剤がボラシデニブに及ぼす影響を評価した。

他剤がボラシデニブに及ぼす影響

- 強い CYP1A2 阻害薬
  - フルボキサミンと併用すると、ボラシデニブの定常状態における AUC 及び C_{max} が 5 倍を上回って増加すると予測される
  - シプロフロキサシンと併用すると、ボラシデニブの定常状態における AUC 及び C_{max} が 2 倍未満増加すると予想される
- 中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトインとリファンピシン）と併用すると、ボラシデニブの定常状態における AUC 及び C_{max} が 30%～40%低下する（弱い相互作用）と予想される

ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

ボラシデニブの反復投与と併用したときの影響

- P-gp の基質（ジゴキシン）、BCRP の基質（ロスバスタチン）、CYP2C8 の基質（レパグリニド）及び CYP2C9 の基質（S-ワルファリン）に対する影響はほとんどない
- CYP2B6 の基質（ブプロピオン）及び CYP2C19 の基質（S-メフェニトイン）に対しては弱い相互作用（基質の曝露量が低下）が予想される
- CYP3A4 の基質（ミダゾラム）に対しては強い相互作用（基質の曝露量が低下）が予想される

1.4.9　濃度と QTc の関係の解析

Fridericia の補正式による、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）［ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）］と血漿中ボラシデニブ濃度の関係を解析したところ、統計学的に有意な勾配はなく、治療用量（F1 処方の 50 mg 錠 QD）を投与したときも治療用量以上（F1 処方の 200 mg 錠 QD）を投与したときも 90%CI の上限は 1 msec 未満であった。この解析は、ガイダンス／ガイドライン [8),9),10)] に従って行われており、治療用量及び治療用量以上のボラシデニブが QT 間隔延長に及ぼす影響が確実に評価されている。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　　ヒト生体材料を用いた試験

ヒト生体材料を用いてボラシデニブ及び AGI-69460 の PK 特性を評価する複数の試験を実施した。用いた生体材料は、Caco-2 細胞、ヒト血漿、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞（凍結保存）であるが、これらに限らない。ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2:1 に示し、結果を本項に簡単に要約する。ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験の完全な詳細は【2.6.4】に記述する。

表 2:1　　ヒト生体材料を用いた試験

Report/Study Number	**Primary Objective**
Permeability	
AG881-N-048-R1	In vitro evaluation of bidirectional permeability of vorasidenib across Caco-2 cells
PB-22-095032-007-DHAB / 22SERVP2	Assessment of uni- and bi-directional permeability in Caco-2 cells and stability in simulated gastrointestinal fluids
Plasma Protein Binding/Red Blood Cell Partitioning	
AG881-N-037-R1	Plasma protein binding of vorasidenib
AG881-N-067	Plasma protein binding of vorasidenib and metabolite AGI-69460
AG881-N-036-R1	Red blood cell partitioning of vorasidenib
240001_6878	Red blood cell partitioning coefficient determination in human blood and qualification of AGI-69460 in human plasma
240001_6877	Determination of AG-881 response in blood/plasma tests performed in human, mouse, rat, rabbit, dog, and monkey plasma samples
240001_6916	Advanced plasma protein binding in human using 3 concentrations of AG-881 and AGI-69460
240001_6907	Fu determination of AGI-69460 in mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human plasma with RED device
S095032_A-R-00006829-DHPB	In vitro protein binding of S095032 and its metabolite AGI-69460 in tumor cell lysate and in culture medium
Metabolism	
AG881-N-038	Metabolic stability of vorasidenib in rat, dog, monkey, and human liver microsomes
AG881-N-001	Vorasidenib metabolism was examined using human liver microsomes and recombinant CYP enzymes
AG881-N-001-R2	Vorasidenib metabolism was examined using human liver microsomes
AG881-N-007	In vitro metabolism of vorasidenib using rat, mouse, dog, monkey, and human hepatocytes
AG881-N-052	In vitro metabolism of [^{14}C]vorasidenib in liver microsomes and hepatocytes derived from rats and humans
Pharmacokinetic Drug Interactions	
AG881-N-064	Identification of the human cytochrome P450 enzyme(s) responsible for the in vitro metabolism of vorasidenib
RB-23-095032-001-DHIZ	Identification of enzymes involved in hepatic metabolism of vorasidenib using human hepatocytes

Report/Study Number	Primary Objective
AG881-N-002	In vitro evaluation of vorasidenib as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes
AG881-N-003	In vitro evaluation of vorasidenib as an autoinducer in cultured human hepatocytes
AG881-N-005	In vitro evaluation of vorasidenib as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes
AG881-N-059	In vitro evaluation of vorasidenib as an inducer of cytochrome P450 and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase enzymes in cultured human hepatocytes
AG881-N-004	In vitro evaluation of vorasidenib as an inhibitor and substrate of human P-gp and BCRP transporters
AG881-N-006	In vitro evaluation of vorasidenib as an inhibitor of UGT1A1 in human liver microsomes
AG881-N-051	In vitro evaluation of vorasidenib as an inhibitor of human ABC (BSEP, MRP2 and MRP3) and SLC (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2) transporters
AG881-N-058	In vitro evaluation of vorasidenib as an inhibitor of MATE-1 and MATE2-K and a substrate of OATP1B1 and OATP1B3
AG881-N-072	Evaluation of AGI-69460 as a potential BCRP substrate, using novobiocin and Ko143 as inhibitor in Caco-2 cell line
AG881-N-073	Evaluation of AGI-69460 as a potential P-glycoprotein in substrate, using verapamil and LY335979 as inhibitor in Caco-2 cell monolayers
AG881-N-074	Evaluation of AGI-69460 as substrate of OATP1B1 and OATP1B3
AG881-N-075	Evaluation of AGI-69460 as inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3
S095032_A-R-00006521-DHIN	In vitro evaluation of AGI-69460 as an inducer of the human CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 metabolic enzymes in hepatocytes
S095032_A-R-00006524-DHIZ	In vitro evaluation of AGI-69460 as a substrate of the human CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5
S095032_A-R-00006525-DHIP	In vitro evaluation of AGI-69460 as an inhibitor of the human CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5 metabolic enzymes
S095032_A-R-00006522-DHTI	In vitro interaction studies of AGI-69460 with human BCRP and MDR1 efflux (ABC) transporters and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 and OCT2 uptake transporters
S095032_A-R-00006898-DHTI	In vitro inhibition studies of vorasidenib with human MDR1 efflux (ABC) transporter in Caco-2 cells
In vitro pharmacology	
AG881-N-068	Inhibition of 2-HG production by AG-881 and its metabolite AGI-69460 in two cell lines containing IDH1 mutations

Source: Vorasidenib Module 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary

2.1.1　Caco-2 細胞の *in vitro* での移行性評価

一方向 Caco-2 移行性アッセイでは、ボラシデニブの見かけの移行係数（P_{app}）は併用投与した膜移行性の高い標準物質であるミノキシジルよりも高かった。また、双方向 Caco-2 移行性アッセイでは、Caco-2 細胞単層中のボラシデニブの P_{app} は、A-B 方向で 32.5×10^{-6} cm/sec、B-A 方

向で 31.1×10^{-6} cm/sec であり、efflux ratio は 0.955 であった。これらの結果は、過去に実施されたボラシデニブ 10 μM 濃度での双方向 Caco-2 移行性アッセイの結果と一致した。Caco-2 細胞の移行性データは、ボラシデニブは移行性の高い化合物であり、P-gp 又は BCRP 排出トランスポーターの基質ではないことを示している【2.6.4_3.1.1】。

2.1.2　血漿タンパクとの結合

ボラシデニブのタンパク結合をヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血漿を用いてし、0.2 μM、1 μM 及び 10 μM の濃度で平衡透析法により測定した。ボラシデニブの平均血漿タンパク結合率はいずれの動物種でも 94%を上回り、0.2～10 μM の範囲で顕著な動物種間又は非線形性は認められなかった。

さらに、追加評価を実施し、ボラシデニブ及び AGI-69460（【AG881-C-005 試験】の臨床血漿検体から特定された代謝物）のヒト血漿タンパクとの結合率を測定した。血漿と緩衝液の濃度が平衡に達した後、ボラシデニブ及び AGI-69460 はヒト血漿中タンパクに高い結合率を示した。全体的な平均非結合型分率は、ボラシデニブで 2.66±0.18%、AGI-69460 で 13.0±1.07%であり、検討した範囲内の濃度に異存しなかった【2.6.4_4.3】。

50 nM、300 nM、3000 nM で実施した繰り返し測定による血漿タンパク質結合試験では、ボラシデニブ及び AGI-69460 はいずれも濃度非依存的な血漿タンパク質結合を示し、α-1 酸性糖タンパク質よりもヒト血清アルブミンに優先的に結合した。【2.6.4_4.3】

2.1.3　赤血球分配係数

ボラシデニブの赤血球分配係数（$K_{RBC/PL}$）は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスでそれぞれ 0.23、0.15、0.13、0.22 及び 0.22 であった【2.6.4_4.2】。

確認試験において、ボラシデニブ（1 μM）及び AGI-69460（0.1 μM、0.2 μM 及び 0.4 μM）の赤血球分配係数（$K_{RBC/PL}$）及び血液／血漿比を評価した。ボラシデニブの $K_{RBC/PL}$ は、ヒト、サル、ウサギ、ラット及びマウス血液でそれぞれ 0.59、0.99、1.20、0.95 及び 0.53、血液／血漿比は 0.87、0.99、1.09、0.97、0.81 であった。ヒト血液において、AGI-69460 は、平均値 $K_{RBC/PL}$ が 2.17、血液／血漿比が 1.38 で、濃度非依存的な赤血球への分配を示した【2.6.4_4.2】。

2.1.4　*In vitro* 代謝安定性

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いてボラシデニブの代謝安定性を評価した。ボラシデニブの肝ミクロソームにおける固有クリアランス（CL_{int}）は、ラット、マウス、イヌ及びヒトの肝ミクロソームでは 11.6 μL/min/mg 未満と特定され、サルの肝ミクロソームでは 13.1 μL/min/mg であった。予想される肝クリアランスは、マウスで 0.000323 L/min 未満、ラットで 0.00226 L/min 未満、イヌで 0.108 L/min 未満、サルで 0.0219 L/min、ヒトで 0.259 L/min 未満と推定された【2.6.4_5.1】。

2.1.5　代謝経路

ヒト肝ミクロソームと組換え CYP 酵素を用いて、ボラシデニブの代謝を検討した。組換え CYP 系では代謝回転率は低く、定量限界以上の代謝物は検出されなかった。[^{14}C] ボラシデニブ

とヒト肝細胞をともに 1 時間培養実験したところ、小さな放射能ピークが 6 個観察された。これらのピークのうち 4 ピークの構造を解析したところ、分子量とフラグメンテーションパターンは、グルタチオン（GSH）及びシステイン抱合 M4-7 と一致していることが明らかになった。また、プレートに播種したラット、マウス、イヌ、サル及びヒト由来の肝細胞で、ボラシデニブの *in vitro* 代謝を評価した。直接水酸化+グルクロン酸抱合、又はクロロピリジン環の脱塩素後+GSH もしくはシステインの抱合のいずれかの代謝反応がみられた。二次代謝物 M6（水酸化、脱塩素、システイン及びグルクロニド抱合）はヒト肝細胞のみで検出されたが、その上流の前駆体である M1a/b、M3、M4 及び M5 は検討した他のいずれの動物種でも十分にみられた。代謝プロファイルは、検討したすべての動物種間でおおむね同様であった【2.6.4_5】。*In vitro* での[^{14}C]ボラシデニブの代謝も、ラットとヒト由来の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて検討した。[^{14}C] ボラシデニブはラット及びヒトの肝ミクロソームで安定であり、ヒト肝細胞でも安定であった。未変化体以外に、代謝に関連する放射能ピークはみられなかった。対照的に、ラット肝細胞による代謝実験では 5 種類のボラシデニブ代謝物が検出された。これらの代謝物は、M701（脱塩素、酸化及び GSH 抱合による産物）、M990a（脱塩素及び di-GSH 抱合の産物）、M990b（M990a の異性体）、M719（GSH 抱合）及び M318（N-脱アルキル化）であった【2.6.4_5.2.1】。

2.1.6　酵素反応表現型

化学的阻害薬存在下のボラシデニブの *in vitro* 代謝試験により、CYP1A2 がボラシデニブの肝代謝クリアランスに 53%～90%寄与するボラシデニブの代謝に関連する主な酵素であり、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び／又は CYP3A4/5 からの寄与はごくわずかであることが示された。さらに、1-アミノベンゾトリアゾール（1-ABT）存在下又は非存在下でのヒト肝細胞を用いたボラシデニブの *in vitro* 代謝実験により、CYP 以外の経路がボラシデニブの肝代謝クリアランスの最大 30%まで寄与する可能性があることが示された【2.6.4_7.1】。ボラシデニブが DDI で他剤から受ける影響を PBPK モデリングでさらに評価した（2.3.2 項）。

AGI-69460 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 酵素とのインキュベーションにおいて安定であった【2.6.4_7.1】。

2.1.7　酵素仲介性薬物相互作用

ボラシデニブは CYP2C8 及び CYP2C9 の直接阻害薬であり、50%阻害濃度（IC_{50}）は 10 μM を上回っており、最大阻害率はそれぞれ 23%と 43%である。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の顕著な阻害作用は認められず（10 μM での最大阻害率は 20%未満）、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の時間依存的な阻害作用も確認されていない【2.6.4_7.2】。ボラシデニブは UGT1A1 の阻害薬である（IC_{50} は 8.0 μM）【2.6.4_7.6】。ボラシデニブは CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 の mRNA と酵素活性を誘導し、CYP2C19 酵素の活性、及び UGT1A4 の遺伝子発現を誘導した【2.6.4_7.3】。ヒト肝細胞を重水素標識ボラシデニブ（AGI-28187）と様々な濃度で 72 時間培養実験したとき、ボラシデ

ニブ代謝の自己誘導はみられなかった【2.6.4_7.4】。ボラシデニブが DDI で他剤に及ぼす影響を PBPK モデリングでさらに評価した（2.3.2 項）。

AGI-69460 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の直接的又は時間依存的阻害薬ではない【2.6.4_7.2】。

AGI-69460 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬である。なお、AGI-69460 を介した CYP2C19 の誘導に関する評価は結論付けられなかった【2.6.4_7.3】

2.1.8　トランスポーター仲介性薬物相互作用

ボラシデニブは P-gp 又は BCRP の基質ではない。有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 発現細胞におけるボラシデニブの取込み比は 2 未満であり、ボラシデニブが OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

ボラシデニブは P-gp 阻害薬ではないが、BCRP 阻害薬である。ボラシデニブは、既定の実験条件下で 7.5 μM（検討した最高濃度）までの濃度で胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、多剤耐性関連タンパク質（MRP）2、MRP3、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、又は有機カチオントランスポーター（OCT）2 の 50%を超える阻害率を示さなかった。

ボラシデニブの代謝物である AGI-69460 は、P-gp、BCRP 又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 の基質ではなかった。AGI-69460 は P-gp、OATP1B1、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 又は OCT2 の阻害薬ではなく、BCRP 及び OATP1B3 の阻害薬である【2.6.4_7.5】。

トランスポーター仲介性 DDI においてボラシデニブが他剤に及ぼす影響を PBPK モデリングでさらに評価した（2.3.2 項）。

2.2　臨床試験

ボラシデニブの臨床薬理は、臨床試験 10 試験（癌を有する被験者を対象とした 4 試験及び臨床薬理試験 6 試験）に基づいて評価されており、本申請資料にはこれらの 10 試験が記載されている（表 2:2）。

ボラシデニブの臨床開発プログラムを支持するために、2 種類の即放性錠剤［F1（素錠、5 mg、25 mg 及び 100 mg）と F2（フィルムコーティング錠、10 mg、40 mg 及び 50 mg）］を開発した。F2 処方製剤はピボタル臨床試験【AG881-C-004 試験】で使用した臨床用製剤であり、市販予定製剤でもある【2.7.1_表 1:3】。カプセル入りのボラシデニブ粉末剤を使用した試験が 1 試験実施された。ボラシデニブ製剤については、【2.7.1_1.2】（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）に詳述する。

本項では、ボラシデニブの PK 及び PD に関連するデータを提示する。PD データは、神経膠腫被験者における 2-HG 濃度のデータである。

表 2:2　　ボラシデニブの臨床薬理試験の概要

Study ID/ Status (Location)	**Title**	**Formulation / Vorasidenib Dose Regimen**	**No. of Subjects Planned /Dosed / PK Evaluable[a]**
Clinical Pharmacology Studies in Healthy Subjects			
Excretion Balance and Metabolic Profile			
AG881-C-005/ Completed (US)	A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, and to Assess the Absolute Bioavailability of AG-881 in Healthy Male Subjects Following Administration of a Single Oral Dose of [^{14}C]AG-881 and Concomitant Intravenous Microdose of [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881	Powder-in-capsule Single oral dose of approximately 50 mg [^{14}C]vorasidenib (free form) containing approximately 100 µCi of radiocarbon Solution for injection Single IV microdose of approximately 100 µg [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]vorasidenib	5/5/5
Extrinsic Factors			
AG881-C-007/ Completed (US)	A Phase 1, Open-Label Study to Compare the Relative Bioavailability of Two AG-881 Formulations and to Evaluate the Effect of High Fat Meal and Multiple-Dose Omeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of AG-881 in Healthy Adult Subjects	Treatment A: single dose of 50 mg vorasidenib F1 (2 × 25 mg tablets) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fasted). Treatment B: single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fasted) Treatment C: single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 1 (fed, high fat meal) Treatment D: 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered PO approximately every 24 hours at Hour -1 for 3 consecutive days (Day 1 to Day 3 [prior to breakfast]) and on Day 4 of Period 4 (Hour -1, fasted) (daily dosing ± 1 hour of the dosing time on Day 1) with a single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered PO at Hour 0 on Day 4 of Period 4 (fasted)	36/36/36
PKH-95032-009/ Completed (US)	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of a Low-Fat Meal and Multiple Doses of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics of Vorasidenib in Healthy Subjects	F2 Substudy A: Treatment A: Single oral dose of 40 mg (1 × 40 mg) vorasidenib tablet under fasted conditions Treatment B: Single oral dose of 40 mg vorasidenib following a low-fat meal. Substudy B: Treatment A: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablets administered on Day 1. Treatment B: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablets administered on Day 1 and BID oral	Substudy A: 36/36/34 Substudy B: 28/28/28

Study ID/ Status (Location)	Title	Formulation / Vorasidenib Dose Regimen	No. of Subjects Planned /Dosed / PK Evaluable[a]
		doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 – 14	
Intrinsic Factors			
AG881-C-008/ Completed (US)	A Phase 1, Open-label, Single Ascending Dose Study to Evaluate AG-881 in Healthy Japanese and Non-Asian Subjects	F2 Vorasidenib PO with 8 oz (240 mL) water following an overnight fast as follows: Period 1: 10 mg vorasidenib as 1 tablet Period 2: 50 mg vorasidenib as 1 tablet.	32/32/28
PKH-95032-008[f]/ Completed (US)	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a 20-mg Dose of Vorasidenib in Subjects with Moderate or Mild Hepatic Impairment and Matched Subjects with Normal Hepatic Function	F2 Single oral dose of 20 mg (2 × 10 mg) vorasidenib	40/20[d]/20
Effect of vorasidenib on the PK of other drugs			
AG881-C-006/ Completed (US)	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of AG-881 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Lamotrigine in Healthy Adult Subjects	F1 50 mg vorasidenib (2 × 25 mg tablets), PO QD (Day 1 to Day 15). Reference: single dose of 50 mg lamotrigine (2 × 25 mg tablets) was co-administered PO on Day 1 of Period 1 and on Day 14 of Period	22/22/22
Clinical Studies in Subject Populations			
AG881-C-001/ Completed (US and France)	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-881 in Subjects with Advanced Hematologic Malignancies with an *IDH1* and/or *IDH2* Mutation	F1 Vorasidenib 25mg QD starting dose, 50mg, 100mg, 200mg, 400mg, 600mg, or 1100 mg QD in a 28-day cycle.	46/46/46
AG881-C-002/ Ongoing (US)	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-881 in Subjects with Advanced Solid Tumors, Including Gliomas, with an *IDH1* and/or *IDH2* Mutation	F1 Vorasidenib 25 mg QD up to 400 mg QD PO and 200 mg BID PO were tested in subjects with non-glioma solid tumors and doses of 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, or 300 mg QD PO in subjects with gliomas	139/93/91
AG120-881-C-001/ Ongoing (US)	A Phase 1, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label, Perioperative Study of AG-120 and AG-881 in Subjects with	F1 Vorasidenib 50 mg PO QD or 10 mg PO QD. Ivosidenib 500 mg PO QD or 250 mg	45/49/45

Study ID/ Status (Location)	Title	Formulation / Vorasidenib Dose Regimen	No. of Subjects Planned /Dosed / PK Evaluable[a]
	Recurrent, Non-enhancing, *IDH1* Mutant, Low-grade Glioma	PO BID	
AG881-C-004/ Ongoing (US, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Spain, Switzerland, UK)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects with Residual or Recurrent Grade 2 Glioma with an *IDH1* or *IDH2* Mutation	F1: Vorasidenib 50 mg QD[b] or placebo[c] (clinical formulation replaced by commercial formulation) F2: Vorasidenib 40 mg QD or placebo orally from Day 1 to Day 28	340/331[d]/162[e]
AG881-C-004/ Ongoing Japanese subjects subset	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects with Residual or Recurrent Grade 2 Glioma with an IDH1 or IDH2 Mutation	F2: Vorasidenib 40 mg QD or placebo orally from Day 1 to Day 28	19/19/19[g]

Note: F1 = uncoated tablets (early phase formulation) (Formulation 1); F2 = film-coated tablets (intended commercial formulation) (Formulation 2).
a. PK evaluable is defined as all subjects who were enrolled and received at least one dose of vorasidenib with sufficient plasma sample data to assess PK parameters.
b. N=5
c. N=4
d. One subject in the vorasidenib arm withdrew consent prior to treatment and did not receive study drug.
e. PK evaluable subjects for AG881-C-004 study does not include subjects that had a crossover from placebo to vorasidenib treatment (data cut-off date of 06 September 2022) (Source: AG881-C-004 Table 14.5.3.1).
f. Subjects with moderate hepatic impairment and healthy subjects with normal hepatic function
g. Nineteen subjects total, including 3 Japanese lead-in subjects and 16 Japanese subjects who were randomized and crossed over to vorasidenib after the data cutoff date (06 September 2022)

上記の臨床薬理試験のほかに、ノンコンパートメント解析を用いたPK及び／又は探索的PDが【AG881-C-001-PKPD】、【AG881-C-002-PKPD】、【AG881-C-004-PK】及び【SERV-NCA-AG-120881-4182】に記述されている。

2.2.1　健康被験者を対象とした試験

2.2.1.1　AG881-C-008 試験：健康な日本人被験者とアジア系以外の被験者における薬物動態

【AG881-C-008 試験】は、健康な男女の日本人被験者及びアジア系以外の被験者にボラシデニブ（F2）10 mg及び50 mgを単回経口投与し、PK、忍容性及び安全性を比較する2期間、単回投与漸増第I相試験であった。

日本人被験者とアジア系以外の被験者にボラシデニブ 10 mg及び 50 mgを投与したときのPKパラメータを表 2:3 に要約する。

表 2:3　　ボラシデニブ単回経口投与後の PK パラメータの要約統計量

Parameter Statistic	10 mg Vorasidenib		50 mg Vorasidenib	
	Japanese Subjects (N = 16)	Non-Asian Subjects (N = 16)	Japanese Subjects (N = 15)	Non-Asian Subjects (N = 11)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (hr•ng/mL)	631.32 (60.09) (16)	468.11 (113.73) (12)	3,311.73 (60.50) (15)	3,193.13 (78.79) (11)
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr•ng/mL)	434.97 (56.49) (16)	315.56 (92.76) (12)	2,697.39 (57.87) (15)	2,402.48 (62.26) (11)
Half-life (hr)	103.54 (77.32) (16)	75.97 (207.82) (12)	184.96 (40.60) (15)	212.10 (79.13) (11)
C_{max} (ng/mL)	21.34 (39.83) (16)	19.16 (47.49) (12)	66.65 (48.78) (15)	68.29 (54.88) (11)
T_{max} (hr)	2.50 (0.83, 6.00) (16)	1.01 (1.00, 4.00) (12)	2.00 (1.00, 6.00) (15)	2.00 (0.50, 3.00) (11)

Source: AG881-C-008 CSR Table 6
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%) (n)
T_{max} is presented as median (minimum, maximum) (n)

PK 解析対象集団では、$AUC_{0\text{-inf}}$、定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）及び C_{max} の GMR の 90%CI は 1 を含んでおり、曝露量が日本人被験者とアジア系以外の被験者で同程度であることを示している（表 2:4）。

表 2:4　　日本人被験者とアジア系以外の被験者におけるボラシデニブの $AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の統計学的比較

Parameter (unit)	Treatment	Japanese Geometric Mean (95% CI)	Non-Asian Geometric Mean (95% CI)	Japanese/ Non-Asian Geometric Mean Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-inf}}$(hr•ng/mL)	10 mg	631.3 (445.9, 893.92)	468.1 (313.3, 699.45)	1.35 (0.87, 2.09)
	50 mg	3,355.3 (2,361.7, 4,766.83)	3,366.9 (2,241.4, 5,057.41)	1.00 (0.64, 1.56)
	Overall	--	--	1.16 (0.76, 1.77)
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr•ng/mL)	10 mg	435.0 (319.4, 592.38)	315.6 (220.9, 450.79)	1.38 (0.93, 2.04)
	50 mg	2,743.8 (2,007.5, 3,750.14)	2,424.6 (1,687.7, 3,483.08)	1.13 (0.76, 1.68)
	Overall	--	--	1.25 (0.86, 1.81)
C_{max} (ng/mL)	10 mg	21.3 (17.0, 26.86)	19.2 (14.7, 24.99)	1.11 (0.83, 1.49)
	50 mg	67.3 (53.2, 85.05)	67.4 (51.3, 88.53)	1.00 (0.74, 1.34)
	Overall	--	--	1.05 (0.81, 1.38)

Source: AG881-C-008 CSR Table 7
Note: Geometric mean ratio (GMR) presented as the ratio of geometric means of Japanese/Non-Asian. The GMR is based on a mixed effects model for log-transformed data with race, dose, and race-by-dose as fixed effects, and subject as a random effect. The GMR (and the corresponding CI) is calculated by exponentiating the model-based race difference (and the corresponding CI).

2.2.1.2　AG881-C-005 試験：[^{14}C] ボラシデニブの吸収、分布、代謝及び排泄

【AG881-C-005 試験】は、健康男性被験者 5 例にカプセルに入った粉末剤の[^{14}C] ボラシデニブ（100 µCi)、50 mg を単回経口投与し、同時に 0.1 mg のマイクロドーズで[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブを単回静脈内投与して、経口マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ（F）を検討する非盲検、非無作為化第 I 相試験であった。

本試験の主要目的は、投与した放射能のマスバランスを評価すること；総放射能の排出経路を決定すること；血漿中ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブ、並びに全血中及び血漿中の総放射能の PK 特性を解析すること；ボラシデニブの絶対的経口バイオアベイラビリティを測定すること；血漿、尿、及び糞中の代謝物プロファイルを測定すること；血漿、尿及び可能であれば糞中の代謝物の構造を解析すること及びボラシデニブの尿中排泄を測定することであった。

本試験の副次的目的は、健康男性被験者に[^{14}C] ボラシデニブ及び[$^{13}C_3$ $^{15}N_3$] ボラシデニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

2.2.1.2.1　血漿及び全血中のボラシデニブ及び総放射能の薬物動態（AG881-C-005 試験）

血漿中のボラシデニブ、並びに血漿中及び全血中の総放射能の PK パラメータの一覧を表 2:5 に示す。ボラシデニブ及び総放射能は、血漿中及び全血中に着実に検出され、血漿中のボラシデニブ、血漿中及び全血中の総放射能の最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2.50 時間であった。ボラシデニブ及び総放射能の濃度は徐々に低下し、算術平均 $t_{½}$は、血漿中ボラシデニブで 84.4 時間、血漿中総放射能で 298 時間、全血中総放射能で 491 時間であった。

表 2:5　　血漿中ボラシデニブ、及び血漿中と全血中の総放射能の薬物動態パラメータ（AG881-C-005）

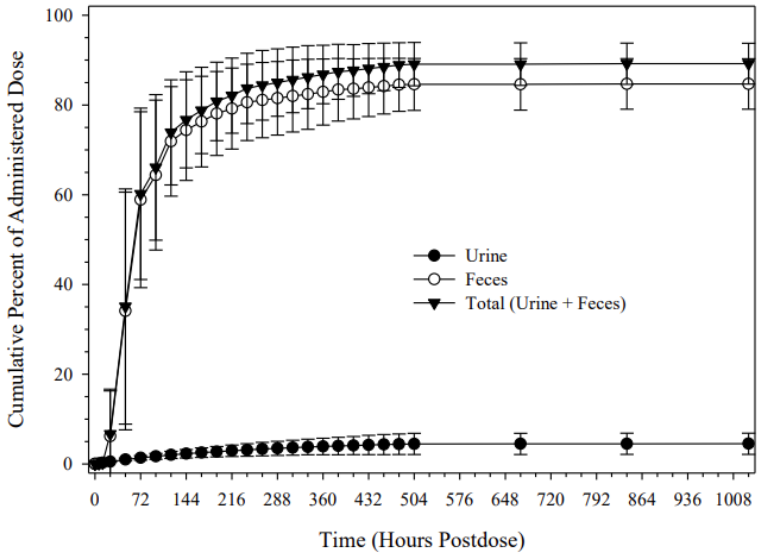
Parameter	Plasma Vorasidenib	Plasma [$^{13}C_3$$^{15}N_3$]Vorasidenib	Plasma Total Radioactivity	Whole Blood Total Radioactivity
$AUC_{0\text{-}last}$[a] (hr·ng/mL)	661 (84.6)	3590 (26.9)	5560 (64.1)	7390 (62.5)
$AUC_{0\text{-}72}$[a] (hr·ng/mL)	509 (52.4)	3470 (19.6)	1520 (45.1)	1740 (36.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (hr·ng/mL)	759 (92.0)	4240 (27.6)[b]	---	---
C_{max}[c] (ng/mL)	26.0 (47.6)	2060 (50.4)	35.0 (51.8)	34.8 (35.9)
T_{max}[d] (hr)	2.50 (2.17-6.00)	0.17 (0.17-0.37)	2.50 (1.92-8.00)	2.50 (1.92-8.00)
$t_{½}$[e] (hr)	84.4 (76.4)	47.6 (25.9)	298 (88.5)	491 (212)
T_{last}[d] (hr)	144.00 (48.00-336.00)	70.00 (34.03-118.00)	504.00 (336.00-504.00)	504.00 (336.00-504.00)
t_{lag}[d] (hr)	0.50 (0.50-1.00)	---	0.00 (0.00-0.50)	0.00 (0.00-0.50)
CL/F (L/hr)	69.7 (92.2)	---	---	---
CL (L/hr)	---	24.8 (27.8)[b]	---	---
V_z/F (L)	5470 (40.8)	---	---	---
V_z (L)	---	1110 (30.5)[b]	---	---
V_{ss} (L)	---	572 (53.9)[b]	---	---

Parameter	Plasma Vorasidenib	Plasma [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]Vorasidenib	Plasma Total Radioactivity	Whole Blood Total Radioactivity
F[e]	0.341 (0.225)[b]	---	---	---
$AUC_{0\text{-last}}$ Plasma vorasidenib / Total Radioactivity Ratio	0.119 (22.1)	---	---	---
$AUC_{0\text{-}72}$ Plasma vorasidenib / Total Radioactivity Ratio	0.334 (8.5)	---	---	---
$AUC_{0\text{-last}}$ Blood/Plasma Ratio	---	---	---	1.33 (8.3)
$AUC_{0\text{-}72}$ Blood/Plasma Ratio	---	---	---	1.14 (10.9)

Source: AG881-C-005 CSR Table 9
Note: Geometric mean (GeoCV%) data are presented unless otherwise noted; N = 5 unless otherwise noted.
a. Units: (ng*hr/mL) for plasma vorasidenib; (pg*hr/mL) for [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]vorasidenib; (ng equiv*hr/mL) for Total Radioactivity
b. N = 3
c. Units: (ng/mL) for Plasma vorasidenib; (pg/mL) for [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]vorasidenib; (ng equiv/mL) for Total Radioactivity
d. Median (min-max) presented for T_{max}, T_{last} and t_{lag};
e. Arithmetic mean (standard deviation [StD]) presented for F and $t_{1/2}$.

2.2.1.2.2　マスバランス及び排泄（AG881-C-005 試験）

[^{14}C] ボラシデニブを単回経口投与した後に、尿及び糞から回収された放射能の算術平均累積割合を図 2:1 に提示する。



Source: AG881-C-005 CSR Figure 7

図 2:1　健康男性被験者に[^{14}C] ボラシデニブ 50 mg（100-μCi)を単回経口投与したとき、各時点に尿中及び糞中で回収された放射能の算術平均（±StD）累積割合）

44 日間の試験で、全体的な総放射能の平均［標準偏差（StD)］回収率は約 89.2（4.54）%であり、個々の被験者の回収率は 82.0%～93.3%の範囲であった。主要な排泄経路は糞中であり、総

放射能の算術平均（StD）回収率は、糞が 84.7（5.62）%、尿が 4.52（2.36）%であった。糞から回収された総放射能の 55.5%は未変化体ボラシデニブであった。尿中のボラシデニブ濃度はいずれも定量下限未満であり、ボラシデニブは未変化体で尿中排泄されないことが示された。尿中及び糞中総放射能の平均（StD）PK パラメータのデータの一覧を表 2:6 に示す。

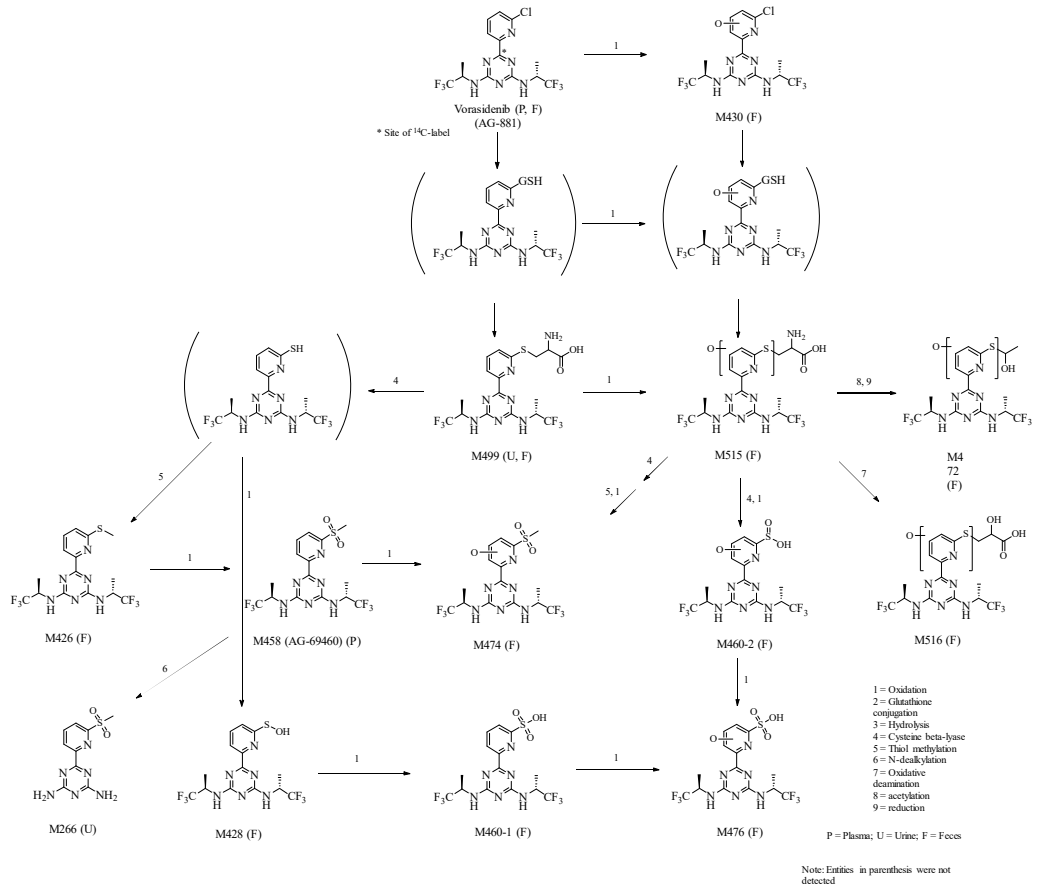
表 2:6　健康男性被験者に[^{14}C] ボラシデニブ 50 mg（100-μCi）を単回経口投与したとき、尿及び糞で検出された総放射能の平均（StD）累積量及び割合

Parameter	Total Radioactivity		
	Urine	Feces	Total Excreta
cum A_{eu} or cum A_{ef} (mg equiv)	2.38 (1.21)	44.8 (3.25)	47.2 (2.51)
% Excreted (%)	4.52 (2.36)	84.7 (5.62)	89.2 (4.54)

Source: AG881-C-005 CSR Table 10
Note: Arithmetic mean (StD) data are presented.

2.2.1.2.3　代謝物のプロファイリング及び同定（AG881-C-005 試験）

[^{14}C] ボラシデニブは単回経口投与後、中程度の代謝を受けた。糞中で最も多くみられた代謝物として M515、M460-1、M499、M516/M460-2 及び M472/M476 が同定され、投与された放射能に対する各代謝物の割合は約 2%～5%であった。尿中で最も多くみられた代謝物は M266（N-脱アルキル化-AG-69460 又は AGI-69460）であり、投与された放射能に対する割合は平均2.54%であった。尿中及び糞中のその他の放射能成分はいずれも 1%未満であった。プールした $AUC_{0\text{-}72hr}$ 血漿及び $AUC_{96\text{-}336hr}$ 血漿では、ボラシデニブ未変化体は総放射能のそれぞれ 66.2%と 29.4%、代謝物 M458（AG-69460 又は AGI-69460）はそれぞれ 9.10%と 43.9%を占めた。代謝物の構造に基づくと、[^{14}C] ボラシデニブは、酸化及び GSH 抱合、次に、GSH 加水分解を受け、システイニル抱合体を形成する。[^{14}C] ボラシデニブをヒトに投与したときに推定される生体内分解経路を図 2:2 に示す。



Source: AG881-C-005 CSR Figure 8
Note: Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.

図 2:2　　ヒトに投与したときに推定されるボラシデニブの代謝経路

2.2.1.3　AG881-C-007 試験：相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、オメプラゾールがボラシデニブの薬物動態に及ぼす影響

【AG881-C-007 試験】では健康被験者 36 例を対象として、相対的バイオアベイラビリティ、食事（高脂肪食）の影響、及びオメプラゾールがボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した。本試験の相対的バイオアベイラビリティを評価する部分ではボラシデニブ F1 処方製剤及び F2 処方製剤の双方を使用し、食事の影響及びオメプラゾールの影響の評価では F2 製剤を使用した。

ボラシデニブを種々の方法で投与したときの PK パラメータの統計量一覧を表 2:7 に示す。

表 2:7　種々のボラシデニブ製剤 50 mg をオメプラゾール 40 mg 反復投与と併用したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの概要

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B	Treatment C	Treatment D
$AUC_{0\text{-}504}$ (hr·ng/mL)	2440 (57.9) (30)	3408 (41.1) (34)	4794 (65.1) (36)	3378 (57.7) (35)
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr·ng/mL)	2346 (66.1) (30)	3358 (43.5) (34)	4715 (68.7) (36)	3314 (61.7) (35)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	3130 (75.4) (29)	4591 (58.2) (34)	6143 (79.5) (36)	4412 (75.9) (35)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	23.14 (36.6) (29)	22.96 (47.8) (34)	19.73 (55.4) (36)	21.77 (50.9) (35)
C_{max} (ng/mL)	46.34 (28.5) (30)	76.17 (40.9) (34)	237.1 (50.8) (36)	53.89 (48.8) (35)
T_{max} (hr)	2.004 (1.00, 6.02) (30)	2.005 (0.50, 6.00) (34)	3.008 (0.99, 6.03) (36)	2.008 (0.99, 24.03) (35)
T_{last} (hr)	503.916 (72.04, 504.04) (30)	503.917 (240.00, 504.03) (34)	503.916 (72.05, 504.03) (36)	504.465 (240.00, 505.23) (35)
t_{lag} (hr)	0.033 ± 0.1267(30)	0.015 ± 0.0856 (34)	0.166 ± 0.3374 [n=36]	0.014 ± 0.0845 (35)
$t_{½}$ (hr)	262.203 ± 123.5362 (29)	302.629 ± 181.3345 (34)	264.695 ± 121.5241 (36)	260.226 ± 101.0896 (35)
CL/F (L/hr)	20.98 ± 21.880 (29)	12.52 ± 6.9528 (34)	12.20 ± 22.832 (36)	14.12 ± 10.115 (35)
V_d/F (L)	5623 ± 1704.2 (29)	4493 ± 1469.4 (34)	3058 ± 1447.7 (36)	4246 ± 1760.4 (35)

Source: AG881-C-007 CSR Table 11-1
Note(s):
Treatment A: 50 mg vorasidenib F1 (2 × 25 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment B: 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment C: 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed)
Treatment D: 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered approximately every 24 hours at Hour -1 for 4 consecutive days (from Day 1 to Day 4 [prior to breakfast]) with a single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 4 (fasted)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%) (n).
T_{max} and T_{last} values are presented as median (min, max)(n).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± StD (n).
F1 = Early phase formulation (uncoated) (Formulation 1)
F2 = Intended Commercial formulation (film-coated) (Formulation 2)

2.2.1.3.1　AG881-C-007 試験：相対的バイオアベイラビリティ

絶食時に単回投与したとき、F2 処方の 50 mg 錠 1 錠投与では F1 処方の 25 mg 錠 2 錠投与に比べて全身曝露量が増加し、定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は 138%（1.38 倍）、C_{max} は 164%（1.64 倍）となった（表 2:8）。

T_{max}（中央値）は、両製剤で同程度で投与後約 2 時間であり、$t_{1/2}$（平均値）も同程度で F2 処方製剤投与時が 303 時間、F1 処方製剤投与時が 262 時間であった。見かけの経口クリアランス（CL/F）の平均は F2 処方製剤投与時（12.5 L/hr）のほうが F1 処方製剤投与時（21.0 L/hr）よりわずかに遅かった。これは F1 処方製剤投与時ではボラシデニブのバイオアベイラビリティが低いためと考えられる。見かけの分布容積（V_d/F、平均値）も F2 処方製剤投与時（4493 L）のほうが F1 処方製剤投与時（5623 L）より少なかった。

これらの結果及びボラシデニブ第 I 相試験から得た臨床データに基づき、第 III 相試験【AG881-C-004 試験】では、素錠の推奨用量（50 mg QD）で観察される血漿中曝露量（AUC）とほぼ同等な AUC を得るために、ボラシデニブフィルムコーティング錠の用量として 40 mg QD を選択した。

表 2:8　2 種類のボラシデニブ製剤 50 mg を絶食時に投与したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameters[a]	Geometric LSM		Ratio %Ref[d]	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Test[b]	Reference[c]		Lower	Upper	
AUC_{0-inf} (hr·ng/mL)	4,748	3,501	135.6	122.5	150.1	23.94
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	3,428	2,476	138.4	124.8	153.5	24.66
C_{max} (ng/mL)	75.64	46.08	164.1	143.5	187.7	32.49

Source: AG881-C-007 CSR Table 11-2
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance
a. Parameters were ln-transformed before analysis.
b. Single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
c. Single dose of 50 mg vorasidenib F1 (2 × 25-mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
d. Ratio %Ref = 100 × (Test / Reference)
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1).

2.2.1.3.2　AG881-C-007 試験：食事（高脂肪食）の影響

高脂肪食摂取後にボラシデニブ（F2）50 mg を投与したとき、血漿中曝露量は絶食時に投与したときよりも増加し、AUC_{0-t} は 138%（1.38 倍）、C_{max} は 314%（3.14 倍）となった（表 2:9）。食後にはピーク曝露量到達時間はわずかに長く、T_{max}（中央値）は食後で投与後約 3 時間、絶食時で 2 時間であった。$t_{½}$（平均値）は食後（265 時間）と絶食時（303 時間）で同程度であり、CL/F（平均値）も食後（12.2 L/hr）と絶食時（12.5 L/hr）で同程度であったが、V_d/F（平均値）は食後（3058 L）では絶食時（4493 L）より少なかった。

表 2:9　絶食時及び食事摂取後にボラシデニブフィルムコーティング錠 50 mg を投与したときの血漿中ボラシデニブ薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameters[a]	Geometric LSM		Ratio %Ref[d]	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Test[b]	Reference[c]		Lower	Upper	
$AUC_{0\text{-}inf}$	6,143	4,748	129.4	117.6	142.4	23.94
$AUC_{0\text{-}t}$	4,715	3,428	137.5	124.7	151.8	24.66
C_{max}	237.1	75.64	313.5	276.0	356.1	32.49

Source: AG881-C-007 CSR Table 11-3
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance
a. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
b. Single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed).
c. Single dose of 50 mg vorasidenib F2 (1 × 50-mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted).
d. Ratio %Ref = 100 × (Test / Reference)
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1)

2.2.1.3.3　オメプラゾールがボラシデニブの PK に及ぼす影響

絶食時のオメプラゾールとボラシデニブ（F2）50 mg の併用投与とボラシデニブ単剤投与を比較すると、$AUC_{0\text{-}inf}$は同様であったが、C_{max}は低かった（比は 0.7）。T_{max}（中央値）は併用投与でも単剤投与でも投与後約 2 時間であり、$t_{½}$（平均値）も同程度（併用投与で 260 時間、単剤投与で 303 時間）、CL/F（平均値）も同程度（併用投与で 14.1 L/hr、単剤投与で 12.5 L/hr）であった。V_d/F（平均値）は、併用投与で 4246 L、単剤投与で 4493 L であった。ボラシデニブをオメプラゾールと併用投与したときの血漿中ボラシデニブの PK パラメータについて、統計学的比較を表 2:10 に示す。

表 2:10　絶食下でボラシデニブ（F2）50 mg を単剤投与したときとオメプラゾール 40 mg と併用投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameters[a]	Geometric LSM		Ratio %Ref[d]	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Vorasidenib + Omeprazole[b]	Vorasidenib[c]		Lower	Upper	
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr·ng/mL)	3367	3442	97.83	87.17	109.79	29.16
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	4494	4777	94.07	83.96	105.39	28.70
C_{max} (ng/mL)	54.18	75.69	71.58	63.26	80.99	31.38

Source: AG881-C-007 CSR Table 11-4
Note: Geometric LSM calculated by exponentiating the LSM from the analysis of variance
a. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
b. 40 mg omeprazole (1 × 40 mg capsule) administered approximately every 24 hours at Hour -1 for 4 consecutive days (from Day 1 to Day 4 [prior to breakfast]) with a single dose of 50 mg Vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 4 (fasted) [n=35]
c. Single dose of 50 mg Vorasidenib F2 (1 × 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted). [n=34]
d. Ratio %Ref = 100 × (Test / Reference)
e. Calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1)

2.2.1.4　PKH-95032-009 試験：低脂肪食の影響及びシプロフロキサシンとの DDI 試験

【PKH-95032-009 試験】は非盲検第 I 相試験で、健康被験者にボラシデニブ（F2）40 mg を低脂肪食摂食下で単回経口投与したときの PK を評価し（サブスタディ A）、ボラシデニブ 20 mg を単剤で単回経口投与したときとシプロフロキサシン 500 mg BID と併用したときの DDI 作用を評価した（サブスタディ B）。

2.2.1.4.1　サブスタディ A（低脂肪食）

サブスタディ A の PK パラメータの一覧と統計解析の結果を表 2:11 と表 2:12 にそれぞれ示し、サブスタディ A におけるボラシデニブの幾何平均血漿中濃度（C_{avg}）-時間プロファイルを図 2:3 に示す。

ボラシデニブ 40 mg を低脂肪食とともに投与したときには、絶食時に投与したときと比較して、食事の影響が観察され、C_{max} は 132%増加（2.32 倍）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 40.0%増加（1.40 倍）した。

表 2:11　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約－サブスタディ A（低脂肪食）

Parameter (unit)	Treatment A (N=33)	Treatment B (N=33)
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	2810 (58.5) (31)	3800 (56.7) (33)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	2860 (55.7) (22)	4040 (68.8) (22)
C_{max} (ng/mL)	75.4 (43.9) (31)	177 (27.0) (33)
T_{max} (hr)	2.00 (0.517, 4.08) (31)	2.00 (1.00, 4.00) (33)
T_{last} (hr)	503 (168, 509) (31)	504 (168, 504) (33)
$t_{1/2}$ (hr)	238 (57.4) (29)	239 (67.3) (30)
CL/F (L/hr)	14.0 (55.7) (22)	9.91 (68.8) (22)
Vz/F (L)	3930 (39.9) (22)	2720 (37.1) (22)

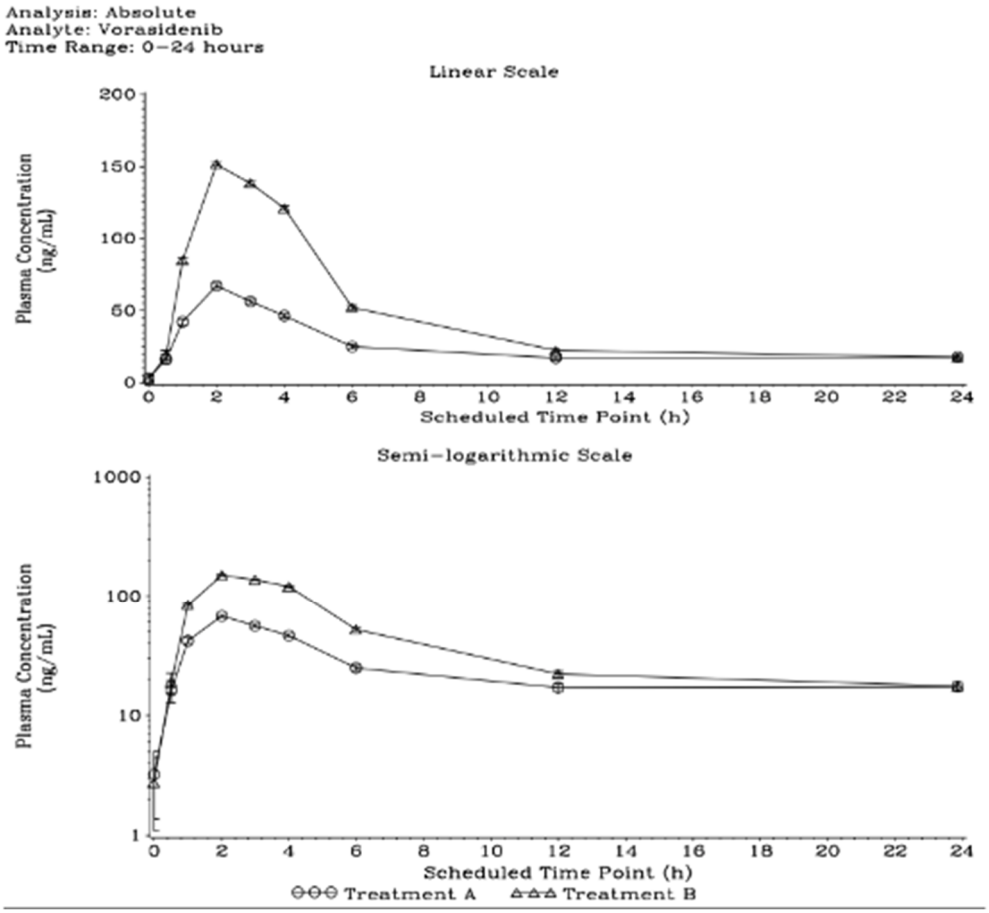
Source: PKH-95032-009 Table 14.2.2.1
Note: AUCs, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, and Vz/F are presented as geometric mean (geometric CV%) and (n)
T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum) (n)
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib (F2) administered under fasted conditions, Treatment B: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib (F2) administered under fed conditions following a low-fat meal.
$t_{1/2}$ and associated parameters were excluded from summary statistics if Rsq < 0.7.
$AUC_{0\text{-}inf}$ values were excluded where $AUC_{\%extrap}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.

表 2:12　食事がボラシデニブに及ぼす影響の統計学的比較－サブスタディ A（低脂肪食）

Parameter (unit)	-- Geometric LS Mean --		-- Ratio of Geometric LS Mean --			
	Test (n)	Reference (n)	Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI	Intrasubject CV[a]
C_{max} (ng/mL)	177 (33)	76.2 (31)	232.48	205.14	263.47	29.7
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	3800 (33)	2830 (31)	134.13	123.00	146.27	19.9
$AUC_{0\text{-}336}$ (hr•ng/mL)	3290 (33)	2440 (31)	134.80	124.21	146.29	18.9
$AUC_{0\text{-}504}$ (hr•ng/mL)	3850 (33)	2880 (31)	134.06	123.14	145.94	19.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	4070 (22)	2910 (22)	139.70	123.01	158.64	22.0

Source: PKH-95032-009 Table 14.2.3.1

Note (s): $AUC_{0\text{-}inf}$ values were excluded where $AUC_{\%extrap}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions, Treatment B: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
Test = Treatment B (Fed); Reference = Treatment A (Fasted).
a. Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root (exp[residual variance]-1).
A linear mixed model was fitted to ln-transformed data with fixed effects for treatment, period and sequence, and subject within sequence as a random effect; results are presented as percentages.



Source: PKH-95032-009 Figure 14.2.1.2
Note(s):
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
All values below the limit of quantification (Vorasidenib: 1.00 ng/mL) were taken as zero for calculation of summary statistics.
Concentrations collected outside the predefined collection window have been excluded.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.

図 2:3　Treatment A 及び Treatment B 投与後のボラシデニブの幾何平均（+StD）血漿中濃度-時間プロファイルーサブスタディ A

2.2.1.4.2　サブスタディ B（DDI）

Day 1 にボラシデニブ 20 mg を単回経口投与し、Day 1 から Day 14 までシプロフロキサシン 500 mg BID（朝と夕方）を経口投与したところ、血漿中ボラシデニブ曝露量として C_{max} はわずかに 29.0%増加し（1.29 倍）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 153%（2.53 倍）増加した。

サブスタディ B の PK パラメータの一覧を表 2:13 に示す。

表 2:13　ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメーター覧ーサブスタディ B（CYP1A2 の阻害）

Parameter (unit)	Treatment A (N=28)	Treatment B (N=27)
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	1030 (59.1) (28)	1980 (75.0) (26)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	1020 (51.9) (10)	2450 (32.7) (13)
C_{max} (ng/mL)	33.5 (49.5) (28)	43.4 (61.9) (26)
T_{max} (hr)	2.00 (0.500, 168) (28)	2.00 (1.00, 4.03) (26)
T_{last} (hr)	336 (72.0, 527) (28)	504 (72.0, 506) (26)
$t_{1/2}$ (hr)	229 (107) (24)	319 (51.4) (23)
CL/F (L/hr)	19.6 (51.9) (10)	8.18 (32.7) (13)
Vz/F (L)	2880 (36.9) (10)	2680 (35.0) (13)

Source: PKH-95032-009 Table 14.2.2.2
Note: AUCs, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, and Vz/F are presented as geometric mean (geometric CV%) (n)
T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum) (n)
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib (F2) administered under fasted conditions.
Treatment B: Single oral dose of vorasidenib 20 mg (2 × 10 mg tablet) administered on Day 1 and twice daily (morning and evening) oral doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 through 14.
$t_{1/2}$ and associated parameters were excluded from summary statistics if Rsq < 0.7.
$AUC_{0\text{-}inf}$ values were excluded where $AUC_{\%extrap}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.

サブスタディ B のボラシデニブの統計解析を表 2:14 に示す。

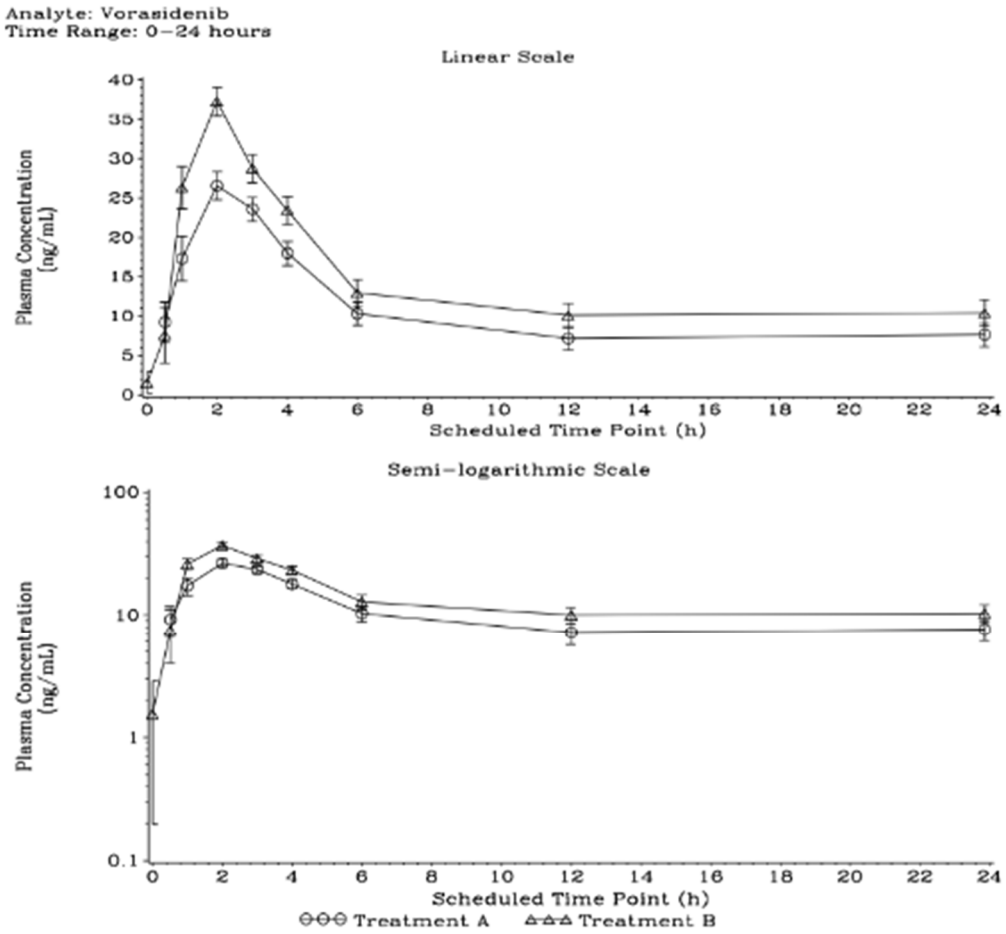
表 2:14　CYP1A2 の阻害がボラシデニブに及ぼす影響の統計学的比較ーサブスタディ B（CYP1A2 の阻害）

Parameter (unit)	-- Geometric LS Mean --		-- Ratio of Geometric LS Mean --			Intrasubject CV [a]
	Test (n)	Reference (n)	Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI	
C_{max} (ng/mL)	43.1 (26)	33.5 (28)	128.63	116.36	142.20	21.5
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	2000 (26)	1030 (28)	194.43	167.50	225.69	32.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	2570 (13)	1020 (10)	253.12	201.79	317.51	24.6

Source: PKH-95032-009 Table 14.2.3.2
Note(s): $AUC_{0\text{-}inf}$ values were excluded where $AUC_{\%extrap}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.
Treatment A: Single oral dose of 1 × 40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: Single oral dose of vorasidenib 20 mg (2 × 10 mg tablet) administered on Day 1 and twice daily (morning and evening) oral doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 through 14.

Test = Treatment B (Fed); Reference = Treatment A (Fasted).
A linear mixed model was fitted to ln-transformed data with fixed effects for treatment, period and sequence, and subject within sequence as a random effect; results are presented as percentages.
a. Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root (exp[residual variance]-1).

サブスタディ A におけるボラシデニブの Geo C_{avg} 時間プロファイルを図 2:4 に示す。



Source: PKH-95032-009 Figure 14.2.1.4
Note(s):
Treatment A: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablet administered on Day 1, Treatment
B: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablet administered on Day 1 and twice daily (morning and evening) oral doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 through 14.
All values below the limit of quantification (Vorasidenib: 1.00 ng/mL) were taken as zero for calculation of summary statistics.
Concentrations collected outside the predefined collection window have been excluded.
Subjects excluded where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.

図 2:4　Treatment A 及び Treatment B 投与後のボラシデニブの幾何平均（±StD）血漿中濃度-時間プロファイルーサブスタディ B

2.2.1.5　PKH-95032-008 試験：中等度の肝機能障害被験者における PK

【PKH-95032-008 試験】は非盲検、単回投与第 I 相試験であり、中等度の肝機能障害を有する被験者（B 群）と年齢、性別、人種、BMI 及び喫煙の有無が一致した肝機能が正常な健康被験者（A 群）を対象として、ボラシデニブ（F2）20 mg を投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価した。本試験では、C_{max} は B 群と A 群で同程度であり、総血漿中曝露量（AUC_{0-t}）は B 群のほうが A 群よりもわずかに増加した。T_{max}（中央値）は中等度の肝機能障害を有する被験者のほうがわずかに短かったが、最小値と最大値（Max）の範囲は重なっていた。ボラシデニブ半減期（幾何平均値）は、肝機能が正常な被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。ボラシデニブの非結合率は経時的な変化を示さず（2～24 時間の間）、平均非結合率（$F_{u,ave}$）は、中等度肝機能障害群と健康被験者の間で一致しているとみられた。中等度の肝機能障害は、ボラシデニブのピーク曝露量に影響を及ぼさなかった。これらのデータは全体として、中等度の肝機能障害は、ボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したときの総ボラシデニブ濃度及び遊離（非結合）ボラシデニブ濃度、並びに PK パラメータに対して臨床的に意義のある変化を及ぼさないことを示唆する。本試験ではステージ 2（軽度肝機能障害を有する被験者と、健康被験者を対象とした試験）の実施を予定していたが、中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者を対象とした予備的な PK と安全性の評価の結果を鑑み、治験実施計画書に従って、ステージ 2 は実施しなかった。PK パラメータと肝機能推定値（Child-Pugh 分類でグレード B、ベースライン時の血清ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間）を線形回帰モデルで解析したところ、明らかな関係はなかった。

肝機能が正常な被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者におけるボラシデニブの PK パラメータの一覧を表 2:15 に示す。

表 2:15　肝機能な正常な被験者と肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類でグレード B）にボラシデニブ（F2）20 mg を投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	Group A (N=11)	Group B (N=9)
AUC_{0-t} (hr•ng/mL)	1439 (47.5) (11)	1675 (59.2) (8)
$AUC_{0-t,u}$ (hr•ng/mL)	31.95 (47.0) (11)	48.59(51.5) (8)
C_{max} (ng/mL)	36.55 (41.3) (10)	38.49 (60.8) (9)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.81 (41.7) (10)	1.10 (54.2) (9)
T_{max} (hr)	3.00 (0.500, 4.00) (10)	2.00 (1.00, 3.00) (9)
$t_{1/2}$ (hr)	442.6 ± 349.03 (9)	360.3 ± 189.29 (4)
Fu, ave	2.23 ± 0.24469 (11)	2.89 ± 0.35364 (n=9)

Source: PKH-95032-008 CSR Table 11-1, Listing 16.2.6.2
Note: Group A: Normal Hepatic Function, Group B: Moderate Hepatic Impairment according to Child Pugh classification
The terminal elimination rate constant dependent parameters were excluded from summary statistics if a reliable $t_{1/2}$ could not be estimated.
C_{max} and $C_{max,u}$ for one subject from Group A was excluded from descriptive statistics due to missing sample around T_{max} (2 hr); AUC_{0-t} and $AUC_{0-t,u}$ for one subject from Group B was excluded from descriptive statistics due to missing last sample (168 hr).
AUC_{0-t} and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%) (n)

T_{max} is presented as median (minimum, maximum) (n)
All other parameters presented as arithmetic mean ± StD

肝機能が正常な被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿中総ボラシデニブの PK パラメータを表 2:16 で統計学的に比較する。比較の結果、中等度の肝機能障害はボラシデニブのピーク曝露量に影響を及ぼさないことが示された。中等度の肝機能障害を有する被験者では、血漿中総曝露量（AUC_{0-t}）は肝機能が正常な被験者より 26.0%増加した。ただし、被験者数が少なく中程度の個体間の変動があったため 90%CI は広く、C_{max} についても AUC_{0-t} についても 100 を含んでいた。

表 2:16　総ボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Group	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means (Test/Reference)	90% CI of Ratio of Geometric Means (%)		Intersubject CV%
				Lower	Upper	
C_{max} (ng/mL)	Group A (N=11)	38.2 [n=8]	100.66	68.87	147.12	29.54
	Group B (N=9)	38.5 [n=9]				
AUC_{0-t} (hr•ng/mL)	Group A (N=11)	1390 [n=9]	125.97	90.01	176.28	38.86
	Group B (N=9)	1750 [n=8]				

Source: PKH-95032-008 CSR Table 11-3, Listing 16.2.6.2.
Note: Group A: Normal Hepatic Function, Group B: Moderate Hepatic Impairment (Test).
Geometric means, ratios, and 90% CI are from a linear mixed effects model fitted to the natural log transformed PK parameters with hepatic function group as fixed effect and the matching pair as a random effect.
The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage.
AUC_{0-t} excluded from inferential statistics due to missing last sample (168 hr) for one subject in Group B.
C_{max} excluded from inferential statistics due to missing sample around T_{max} (2 hr) for one subject in Group A.

2.2.1.6　AG881-C-006 試験：薬物相互作用－ボラシデニブがラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響

【AG881-C-006 試験】は、健康被験者 22 例を対象として、ボラシデニブ（F1 処方製剤）の反復投与が単回投与したラモトリギンの PK に及ぼす影響を評価する臨床 DDI 試験であった。第 1 期では Day 1 の時間 0 にラモトリギン 50 mg を単回経口投与し、その後 168 時間（7 日間）にわたって PK を評価するために採血した。第 2 期ではボラシデニブ 50 mg QD を 15 日間連続で（Day 1～15）経口投与し、Day 14 の時間 0 にラモトリギン 50 mg を単回で併用して経口投与した。

ラモトリギン：ラモトリギンの総曝露量（AUC）及びピーク曝露量（C_{max}）は、ラモトリギン 50 mg とボラシデニブ（F1 処方製剤）50 mg の反復投与を併用したとき（第 2 期）とラモトリギンを単剤投与したとき（第 1 期）で同程度であった。ラモトリギンのピーク曝露量到達時間は併用投与のほうが単剤投与よりわずかに長く、T_{max} 中央値は併用投与で約 1.5 時間、単剤投与で 1

時間であった。ラモトリギン 50 mg を単剤投与したときとボラシデニブ 50 mg 反復投与と併用したときの血漿中ラモトリギンの PK パラメータの一覧を表 2:17 に示す。

表 2:17　ラモトリギン 50 mg を単剤投与したときとボラシデニブ 50 mg 反復投与と併用したときの血漿中ラモトリギン薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Lamotrigine Alone	Lamotrigine + vorasidenib
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	33550 (27.1) (22)	30130 (24.2) (21)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (hr•ng/mL)	20420 (15.3) (22)	19250 (15.3) (21)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	36170 (36.3) (22)	31780 (28.7) (21)
$AUC_{\%extrap}$	6.839 ± 8.3731 (22)	5.026 ± 5.2155 (21)
C_{max} (ng/mL)	769.4 (23.8) (22)	736.2 (18.9) (21)
T_{max} (hr)	1.000 (0.50, 3.05) (22)	1.499 (0.50, 4.03) (21)
T_{last} (hr)	167.931 ± 0.0173 (22)	166.864 ± 5.2388 (21)
$t_{½}$ (hr)	41.107 ± 19.2401 (22)	37.271 ± 12.7107 (21)
CL/F (L/hr)	1.457 ± 0.44503 (22)	1.632 ± 0.44298 (21)
V_z/F (L)	76.93 ± 13.936 (22)	81.57 ± 12.147 (21)

Source: AG881-C-006 CSR Table 11-1
Note(s):
Lamotrigine Alone: 50 mg lamotrigine (2 x 25 mg tablets) administered at hour 0 on Day 1.
Lamotrigine with vorasidenib: 50 mg vorasidenib (F1) (2 x 25 mg tablets) administered QD (from Day 1 to Day 15) with a single dose of 50 mg lamotrigine (2 x 25 mg tablets) coadministered at hour 0 on Day 14.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%) (n)
T_{max} is presented as median (minimum, maximum) (n)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± StD (n)

ラモトリギンの PK パラメータ（AUC と C_{max}）は、ラモトリギン単剤投与と、ラモトリギンとボラシデニブ 50 mg QD の 15 日間反復投与を併用したときの間で有意差はなかった。統計学的比較を表 2:18 に示す。

表 2:18　ラモトリギン 50 mg を単剤投与したときとボラシデニブ 50 mg 反復投与と併用したときのラモトリギンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の概要

Parameters	Geometric LSM[a]		Ratio %Ref[d]	90% CI		Intrasubject CV%[e]
	Test[b]	Reference[c]		Lower	Upper	
$AUC_{0\text{-}48}$ (hr•ng/mL)	19440	20420	95.16	92.98	97.39	4.36
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	31090	33550	92.67	88.99	96.50	7.62
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr•ng/mL)	33330	36170	92.15	88.23	96.25	8.19
C_{max} (ng/mL)	732.3	769.4	95.18	89.51	101.22	11.62

Source: AG881-C-006 CSR Tabel 11-2
a. Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA
b. Lamotrigine with vorasidenib: 50 mg vorasidenib (F1) (2 × 25 mg tablets) administered QD (from Day 1 to Day 15) with a single dose of 50 mg lamotrigine (2 × 25 mg tablets) coadministered at Hour 0 on Day 14. (n=21)
c. Lamotrigine Alone: 50 mg lamotrigine (2 × 25 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1. (n=22)
d. Ratio %Ref = 100 × (Test / Reference)

e. Calculated as 100 x square root (exp[residual variance]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

4β-ヒドロキシ-コレステロール／コレステロール：*In vitro* 試験の結果に従い（2.1.7 項）、ボラシデニブの CYP3A4 誘導能を評価するために、Day 1 の投与前と投与後の特定の時間に血漿検体を採取し、4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比を測定した。血漿中の 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比はベースラインから平均 2.5%～9.4%増加した。

2.2.2　進行血液悪性疾患又は固形癌の被験者

2.2.2.1　AG881-C-004 試験：*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫

本試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫被験者を対象として、プラセボとの比較でボラシデニブの有効性と安全性を評価する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ピボタル第 III 相臨床試験であった。本試験では血漿中のボラシデニブ及び循環する代謝物 AGI-69460 の PK も評価した。

最初に 9 例（5 例をボラシデニブ、4 例をプラセボに無作為化）に対してボラシデニブ 50 mg QD（F1 処方の 25 mg 錠 2 錠）を投与した。F2 処方製剤が使用可能になったとき治験実施計画書を改訂して用量を 40 mg に変更し、最初の被験者とその後登録した被験者全員に対し、ボラシデニブ 40 mg QD（F2 処方の 10 mg 錠 4 錠）を投与した。F2 処方の 40 mg 錠 QD 投与では、最初は F2 処方の 10 mg 錠を 4 錠投与したが、その後、F2 処方の 40 mg 錠 1 錠の投与に変更した。ボラシデニブの PK を評価するためのサンプリングは、C1D1 の投与前及び投与 0.5、2 及び 4 時間後；Cycle 1 Day 15（C1D15）の投与 2 時間後；C2D1 の投与前及び投与 0.5、2 及び 4 時間後；及び C3D1（及びその後のサイクル）の投与前に実施した。本試験で得たデータを使用してファーマコメトリクス解析を行い、特に pop PK と E-R 関係を解析した（2.3.1 項及び 2.3.3 項）。

以下に要約するように、定常状態のトラフ濃度における代謝物（AGI-69460）の未変化体（ボラシデニブ）に対するモル比（幾何平均値）は 1.17 であった【AG881-C-004-PK_Table 9.1.2.3】。

AGI-69460 は薬理活性のある代謝物で、健康被験者から得た血漿タンパク結合データでは、AGI-69460 とボラシデニブの血漿中総トラフ濃度は同程度であるが血漿中非結合トラフ濃度は AGI-69460 がボラシデニブの 4～9 倍である（血漿中非結合率は、ボラシデニブが 0.02、AGI-69460 が 0.11）【PKH-95032-008-PB-plasma】。

代表的な細胞株（TS603、*IDH1*R132H 変異、及び HT1080、*IDH1*R132C 変異）における 2H-阻害の IC_{50} 値は、AGI-69460 がそれぞれ 6.71 nM と 264 nM、ボラシデニブがそれぞれ 0.117 nM と 47.0 nM であった【AG881-N-068】。AGI-69460 の IC_{50} 値はボラシデニブの IC_{50} 値のそれぞれ、57.3 倍と 5.62 倍であった。

試験対象集団の中で最も頻度の高い *IDH1* 変異（全被験者の頻度 85.8%、日本人被験者の 93.8%）である *IDH1*R132H において、AGI-69460 の標的全体への寄与度は、全サイクルを通じて平均 10%未満（範囲：6.75%～13.8%）と評価された。発現頻度の少ない *IDH1*R132C 変異（頻度 4.5%）に対して標的全体への寄与度は、全サイクルを通じて平均 52.4%（範囲：42.5%～62.0%）と推定された【RB-23-095032-014-DHMB】。

合計 16 例の日本人被験者を本試験の無作為化期に登録した（7 例がボラシデニブ 40mg QD 経口投与群に、9 例がボラシデニブに対応するプラセボ QD 経口投与群に無作為に割り付けられた）。データカットオフ時点（2024 年 3 月 14 日）で、グローバル試験の盲検解除後、プラセボを投与した 9 例全例がクロスオーバーされ、ボラシデニブの投与を受けた。

日本人被験者における結果は、非日本人被験者における結果と一致している。定常状態（C10D1）において、ボラシデニブ及び AGI-69460 の投与前の血漿中総濃度はそれぞれ 119.7 ng/mL 及び 136.7 ng/mL であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.5.1.2, Table 14.5.3.2]】。また、非日本人被験者の結果と同様に、投与前の非結合型 AGI-69460 血漿中濃度は 17.8 ng/mL【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.5.4.2】であり、非結合型ボラシデニブ濃度（3.2 ng/mL）の約 4 倍であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.5.2.2】。

2.2.2.2　AG881-C-002 試験：進行固形癌（神経膠腫を含む）

【AG881-C-002 試験】では、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する、神経膠腫以外の腫瘍の被験者及び神経膠腫被験者にボラシデニブ（F1 処方製剤）10、25、50、100、200、300 又は 400 mg QD、及び 200 mg BID を経口投与し、PK 及び PD を評価した。神経膠腫被験者から得た結果を以下と表 2:19 に示す。

2.2.2.2.1　薬物動態

神経膠腫被験者に単回経口投与したとき【AG881-C-002 PKPD_6.3.1.2】、ボラシデニブは速やかに吸収され、10～300 mg の用量範囲で T_{max}（中央値）は 2.00～2.50 時間、$t_{1/2}$（平均値）は 34.8～66.3 時間であった。ボラシデニブの平均濃度はピーク濃度到達後、投与後 72 時間のサンプリング期間中 2 相性で消失した。10～200 mg の投与では、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}72hr}$ はほぼ用量に比例して増加した。推奨用量の 50 mg QD を反復投与したとき、定常状態は C1D15 と C2D1 の間に達成されると考えられた【AG881-C-002 PKPD_6.3.1.3】。T_{max}（中央値）は C1D15 で 2.00 時間、C2D1 で 3.00 時間であった。C1D15 の曝露量について、投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）は 10～200 mg QD の用量でほぼ用量に比例して増加し、C_{max} は検討した 3 種類の低用量（10、25 及び 50 mg QD）でほぼ用量比に応じて増加した。C2D1 の曝露量として $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} は、10～100 mg QD の用量でほぼ用量に比例して増加した。

C1D15 では、10～300 mg QD を投与したときの定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F、平均値）は 21.7～34.9 L/hr、有効半減期（$t_{1/2_eff}$、平均値）は 42.8～68.0 hr であった。CL_{ss}/F（平均値）及び $t_{1/2_eff}$（平均値）は C2D1 と C1D15 で同程度であった。10～300 mg QD を 14 日間反復投与したときの累積は中程度であり、C2D1 でも同様の累積の程度が観察された。

表 2:19　ボラシデニブを連日反復経口投与したときの C1D15 と C2D1 の血漿中薬物動態パラメーター一覧 - 神経膠腫被験者

	C1D15						C2D1					
PK Parameter[a]	**10 mg QD (N=6)**	**25 mg QD (N=5)**	**50 mg QD (N=11)**	**100 mg QD (N=9)**	**200 mg QD (N=10)**	**300 mg QD (N=3)**	**10 mg QD (N=6)**	**25 mg QD (N=5)**	**50 mg QD (N=9)**	**100 mg QD (N=7)**	**200 mg QD (N=10)**	**300 mg QD (N=3)**
$AUC_{0\text{-}10}$ (hr•ng/mL)	230.3 (36.8);6	425.3 (34.1);5	1027.4 (49.0);10	1356.4 (42.8);8	2766 (53.7);10	4133.8 (79.4);3	276.6 (38.9);5	505.6 (29.2);4	1581.2 (48.4);8	1474.9 (60.8);5	2844.6 (86.8);9	3984.1 (48.3);3
$AUC_{0\text{-}tau}$ (hr•ng/mL)	462 (30.7);6	895 (33.2);5	2146 (48.8);11	2874 (34.8);9	5840 (65.9);10	8604 (77.0);3	559 (50.3);5	1105 (27.1);5	3144 (54.3);9	3414 (52.5);7	6317 (84.2);10	9074 (57.0);3
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	230 (36.8);6	425 (34.1);5	1020 (46.3);11	1310 (41.6);9	2770 (53.7);10	4140 (79.9);3	277 (38.9);5	441 (41.0);5	1270 (93.8);9	1470 (48.3);7	2840 (80.4);10	3980 (48.3);3
C_{max} (ng/mL)	38.9 (49.8);6	63.5 (36.8);5	155 (47.5);11	194 (52.5);9	394 (40.8);10	526 (86.3);3	45.7 (39.1);5	66.5 (25.2);5	206 (59.7);9	233 (43.8);7	361 (75.2);10	493 (56.3);3
T_{max}[b] (hr)	3.04 (0.85–10.00);6	1.00 (0.67 – 6.00);5	2.00 (0.50−3.02);11	2.00 (0.53 – 4.00);9	2.08 (0.50–8.00);10	2.03 (2.00 - 2.95);3	2.08 (1.00 – 3.00);5	2.17 (1.00 – 3.00);5	3.00 (1.00 - 4.23);9	2.15 (0.95 –6.00);7	2.53 (0.92 − 8.08);10	1.02 (0.50 −2.03);3
C_{trough} (ng/mL)	14.4 (41.5);6	31.3 (44.8);5	72.8 (61.4);11	97.8 (32.5);9	188 (94.3);10	314 (75.1);3	17.7 (56.2);5	40.8 (36.9);5	111 (66.4);9	125 (54.5);7	219 (100.5);10	360 (73.3);3
$t_{1/2_eff}$ (hr)	50.3 (38.9);6	68.0 (37.6);5	44.0 (65.5);10	43.8 (35.1);9	42.8 (123.1);10	45.9 (76.3);3	60.7 (50.4);5	86.2 (37.7);5	63.2 (75.1);8	52.5 (54.3);7	61.4 (85.4);9	48.5 (98.3);3
CL_{ss}/F (L/hr)	21.7 (30.7);6	27.9 (33.2);5	23.3 (48.8);11	34.8 (34.8);9	34.2 (65.9);10	34.9 (77.0);3	17.9 (50.3);5	22.6 (27.1);5	15.9 (54.3);9	29.3 (52.5);7	31.7 (84.2);10	33.1 (57.0);3
LI	NC	2.66	1.29 (52.6);5	1.51 (26.5);2	0.998 (71.6);4	NC	NC	2.86	1.49 (53.5);4	1.64 (74.1);2	1.09 (98.4);4	NC
R_{acc}(AUC)	3.58 (31.8);6	4.64 (32.2);5	3.27 (49.8);10	3.19 (29.3);9	3.38 (80.2);10	3.38 (58.9);3	4.22 (43.6);5	5.73 (33.2);5	4.43 (61.5);8	3.73 (46.3);7	3.65 (97.0);10	3.56 (76.7);3
$R_{acc}(C_{max})$	1.46 (84.2);6	2.91 (55.3);5	2.45 (378.9);11	1.87 (21.9);9	1.89 (87.8);10	1.84 (91.2);3	1.65 (69.7);5	3.05 (25.7);5	3.83 (496.9);9	2.31 (39.6);7	1.73 (106.8);10	1.73 (97.8);3

Source: AG881-C-002-PKPD Table 18
a. Geometric Mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified. (GeoCV%) and “n” not presented for n=1.
b. Median (Min, Max); n

2.2.2.2.2　薬力学

神経膠腫被験者にボラシデニブ 50 mg QD を反復投与したとき【AG881 C-002 PKPD_6.3.2.2】、投与前の 2-HG 阻害率（中央値）は経時的に増大し、QD 投与 2 週間後の阻害率は約 25%で定常状態に達した。C1D15 来院後は投与前の 2-HG 阻害率がこれ以上増加せず、阻害は C1D15 以降維持された。血漿中 2-HG 濃度（中央値）は健康被験者でみられた濃度未満に低下した（健康被験者の平均 2-HG 濃度は 72.6±21.8 ng/mL）。

2.2.2.2.3　薬物動態／薬力学の相関

PK/PD 相関として、C1D15 と C2D1 における血漿中ボラシデニブ［C_{max}、C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$（$AUC_{0\text{-}12hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$）］と、血漿中 2-HG 阻害率［$\%BC_{avg}$（$\%BAUEC_{0\text{-}8hr}$）］；尿中 2-HG 阻害率：及び投与前（トラフ）4β-OHC 濃度と、4β-OHC：コレステロールの比（ベースラインからの変化）との関係を探索的に評価した【AG881-C-002 PKPD_6.4】。

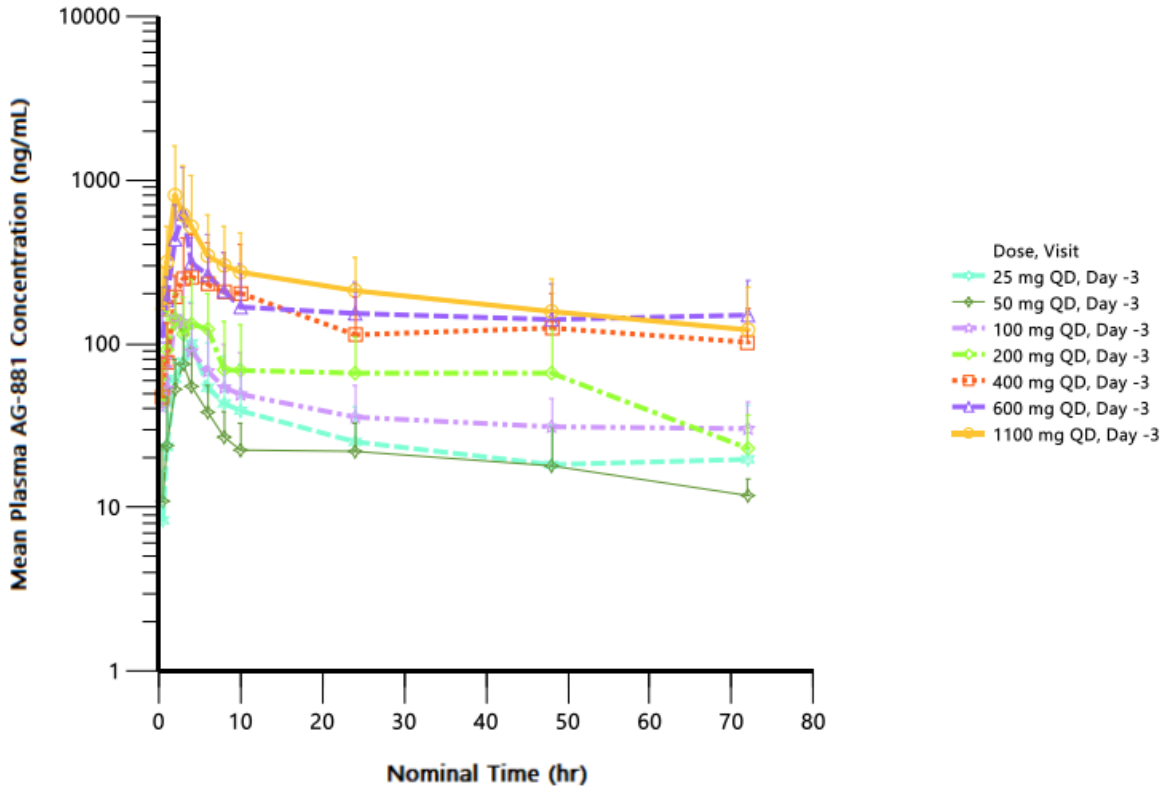
神経膠腫被験者に 10～300 mg QD を投与したとき、定常状態では（C2D1）血漿中 2-HG が阻害され、血漿中ボラシデニブの $AUC_{0\text{-}tau}$ 値が大きくなるに従い阻害も増加する傾向を示した。50 mg QD を投与した神経膠腫被験者の尿から投与前に得たデータは限られているが、投与前血漿中ボラシデニブ濃度の経時的な増加に伴い尿中 2-HG の阻害がみられた。すなわち、尿中 2-H 阻害率は全般に血漿中 2-HG 阻害率と相関していた。

ボラシデニブ 50 mg QD を投与したとき、C2D1 時点で平均血漿中 4β-OHC 濃度はベースラインより 27.0%増加し、平均血漿中 4β-OHC：コレステロール比も 27.0%増加した。

2.2.2.3　AG881-C-001 試験：進行血液悪性疾患

【AG881-C-001 試験】は、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する進行血液悪性疾患の被験者を対象として、ボラシデニブ経口投与の安全性、PK、PD 及び臨床活性を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験であった。

ボラシデニブ（F1 処方製剤）25、50、100、200、400、600 及び 1100 mg を単回経口投与したところ（Day -3）（図 2:5、表 2:20）、V_d/F 値は大きく、薬剤が末梢組織に広範囲に分布することが示された。Day -3 におけるボラシデニブの血漿中ピーク濃度到達時間は、1.69～3.71 時間の範囲であった。曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）は用量とともに増加したが、いずれのコホートでも増加は用量比を下回ると考えられた（25～1100 mg の用量範囲）。ボラシデニブの PK は、速やかな吸収、緩徐な排出及び、C1D15 までに 3～4 倍累積という特徴を示した。



Source: AG881-C-001 PK AND PKPD ANALYSIS REPORT Figure 2

図 2:5　　ボラシデニブを単回経口投与したときの平均（+StD）血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）－Day -3

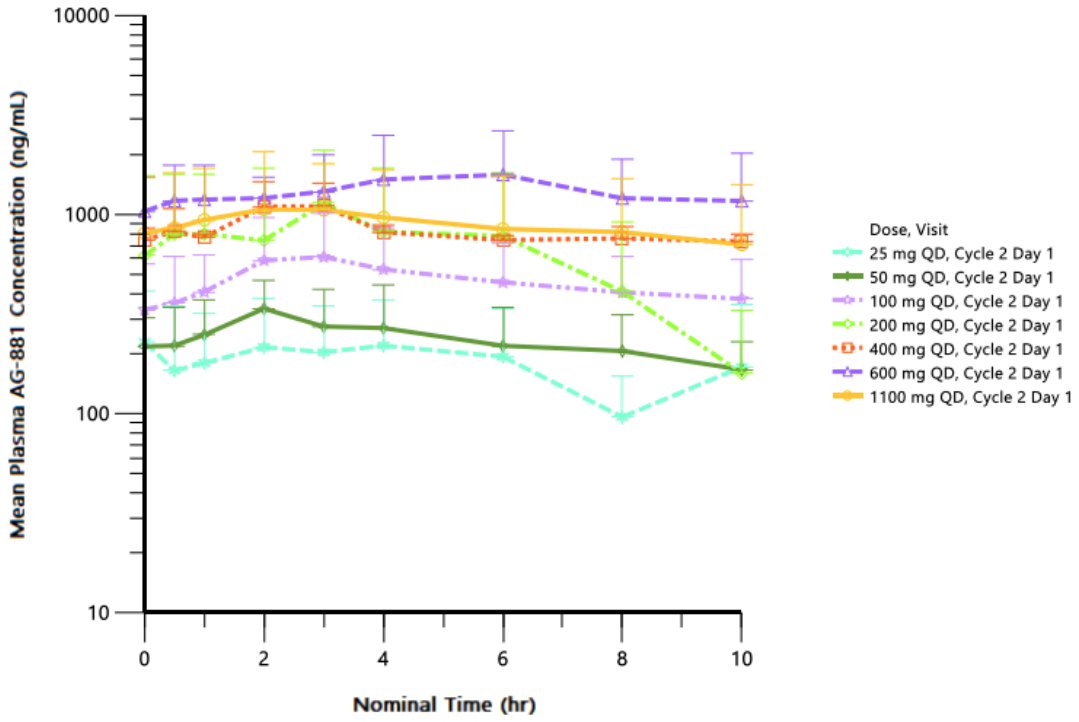
表 2:20　　ボラシデニブを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Vorasidenib Dose (mg) QD	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (hr)**	**$AUC_{0\text{-}10hr}$ (hr•ng/mL)**	**$AUC_{0\text{-}72hr}$ (hr•ng/mL)**	**$t_{½}$ (hr)**	**CL/F (L/hr)**	**V_d/F (L)**
25	80.09 (71.7) (6)	3.01 (1, 4.47) (6)	411.5 (67.9) (6)	1580 (61.9) (6)	69.544 (64.3) (4)	18.63 (N/A) (1)	467.1 (N/A) (1)
50	71.73 (65.0) (7)	2.83 (2.07, 3.02) (7)	358.2 (52.2) (7)	1432 (50.4) (7)	82.340 (49.1) (5)	30.96 (N/A) (1)	1129 (N/A) (1)
100	136.8 (72.6) (6)	2.00 (0.55, 3.17) (6)	615.7 (79.2) (6)	2745 (75.0) (6)	59.533 (N/A) (1)	- (N/A) (0)	- (N/A) (0)
200	168.5 (119.5) (7)	2.00 (0.50, 4.00) (7)	790.1 (106.4) (7)	3533 (121.5) (7)	246.736 (156.2) (6)	143.0 (61.3) (2)	5355 (33.5) (2)
400	272.4 (69.9) (5)	3.00 (2.00, 6.13) (5)	1651 (75.3) (5)	7332 (73.5) (5)	77.003 (59.0) (4)	- (N/A) (0)	- (N/A) (0)
600	532.5 (83.6) (6)	2.98 (2.17, 8.83) (6)	2695 (58.0) (6)	10950 (67.8) (5)	97.230 (67.7) (4)	- (N/A) (0)	- (N/A) (0)

Vorasidenib Dose (mg) QD	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-10hr} (hr•ng/mL)	AUC_{0-72hr} (hr•ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_d/F (L)
1,100	611.5 (96.2) (6)	1.92 (1.00, 2.17) (6)	3052 (99.2) (6)	12130 (98.7) (6)	83.501 (97.0) (4)	75.58 (160.8) (2)	3979 (102.0) (2)

Source: AG881-C-001 PK AND PKPD ANALYSIS REPORT Table 5 and Table 6
Note: Geometric mean (CV% of the geometric mean) (number of subjects), except T_{max}, which is median (minimum, maximum) (number of subjects), and $t_{½}$, which is arithmetic mean (CV% of the arithmetic mean) (number of subjects).

ボラシデニブ（F1 処方製剤）を反復投与したとき、C1D15 と C2D1 の曝露量は同程度であったため（図 2:6、表 2:21）、いずれの用量でも血漿中ボラシデニブ濃度は C1D15 までに定常状態に達したと考えられ、累積曝露量は 3～4 倍であった。ボラシデニブ 1100 mg QD を反復投与したときの曝露量は 600 mg QD を反復投与したときより少なく、600 mg でも 1100 mg でも曝露量の変動が大きかった。



Source: AG881-C-001 PK AND PKPD ANALYSIS REPORT Figure 6.

図 2:6　ボラシデニブを連日反復経口投与したときの平均（+StD）血漿中ボラシデニブ濃度-時間（半対数スケール）－Cycle 2 Day 1

表 2:21　ボラシデニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Vorasidenib Dose (mg) QD	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}10hr}$ (hr•ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr•ng/mL)	$t_{½eff}$ (hr)
25	204.4 (65.2) (7)	2.10 (2.00, 6.00) (7)	1323 (165.3) (3)	1344 (77.7) (7)	73.389 (134.7) (3)
50	309.2 (40.6) (6)	2.11 (1.00, 3.00) (6)	2169 (47.7) (6)	2130 (43.9) (6)	117.772 (45.7) (5)
100	551.7 (80.4) (4)	3.52 (2.00, 4.15) (4)	4090 (75.9) (4)	4070 (76.0) (4)	114.905 (63.5) (4)
200	507.2 (250.9) (5)	3.00 (0.90, 3.17) (5)	2370 (296.1) (4)	3175 (274.8) (5)	71.827 (67.6) (3)
400	1085 (22.3) (3)	2.07 (0.62, 3.00) (3)	8403 (5.7) (3)	7869 (6.0) (3)	86.799 (61.3) (3)
600	1547 (53.8) (6)	2.58 (2.05, 5.98) (6)	11700 (653) (4)	11460 (49.1) (6)	117.315 (108.4) (4)
1,100	1042 (67.1) (6)	1.96 (0.58, 4.00) (6)	6783 (88.1) (6)	6620 (88.3) (6)	31.722 (37.9) (5)

Source: AG881-C-001 PK AND PKPD ANALYSIS REPORT Table 8.
Note: Geometric mean (CV% of the geometric mean) (number of subjects), except T_{max}, which is median (minimum, maximum) (number of subjects), and $t_{½eff}$, which is arithmetic mean (CV% of the arithmetic mean) (number of subjects).

2.2.2.4　AG120-881-C-001 試験：ボラシデニブの中枢神経（CNS）移行性及び腫瘍中 2-HG の抑制

【AG120-881-C-001 試験】では、手術前にボラシデニブを投与してから腫瘍を切除し、切除した腫瘍を用いてボラシデニブによる 2-HG の抑制、及び切除した腫瘍組織中と血漿中のボラシデニブ（F1 処方製剤）の PK/PD 関係を評価した。

2.2.2.4.1　薬力学

神経膠腫被験者においてベースライン時の平均血漿中 2-HG 濃度は、健康被験者の平均（72.6 ng/mL）に近いか、それよりも低かった【SERV-NCA-AG-120881-4182】。術前期間中にボラシデニブを投与すると、相対平均血漿中 2-HG 濃度（C_{avg}）は低下し、ベースラインからの低下率（阻害率）は 10 mg QD で 2.1%、50 mg QD で 21.7%であった。

ボラシデニブ反復経口投与後の血漿中 2-HG の PD パラメータの一覧を表 2:22 に示す。

表 2:22　ボラシデニブを反復経口投与したときの平均血漿中 2-HG の薬力学パラメータ– Day 22

PD Parameters	Statistic	10 mg vorasidenib QD (N=8)	50 mg vorasidenib QD (N=10)
Baseline (ng/mL)	Mean ±StD (RSD %) Median	56.1 ± 15.2 (27.1) 54.0	68.3 ± 20.6 (30.1) 63.9
$AUEC_{0\text{-}8}$ (hr•ng/mL)	Mean ±StD (RSD %) Median	429 ± 171 (39.8) 388	400 ± 78.2 (19.6) 408
$\%BAUEC_{0\text{-}8}$ (%)	Mean ±StD (RSD%) Median	2.13 ± 29.8 (1396.7) 10.2	21.7 ± 22.8 (105.2) 21.6

PD Parameters	Statistic	10 mg vorasidenib QD (N=8)	50 mg vorasidenib QD (N=10)
C_{avg} (ng/mL)	Mean ±StD (RSD %) Median	54.2 ± 22.0 (40.5) 49.0	50.2 ± 9.59 (19.1) 51.1
$\%BC_{avg}$ (%)	Mean ±StD (RSD%) Median	2.13 ± 29.8 (1396.7) 10.2	21.7 ± 22.8 (105.2) 21.6

Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Table 15
Note: Negative values of percent inhibition represent an increase from baseline (stimulation), and positive values of percent change from baseline represent a decrease from baseline (inhibition).
$AUEC_{0-8}$ is the area of the response curve from time point zero (pre-dose) up to 8 hr post-dose.
$\%BAUEC_{0-8}$ is the percent inhibition for $AUEC_{0-8}$.
$\%Bc_{avg}$ is the percent inhibition for C_{avg} over the 8-hr observed period.

腫瘍中 2-HG の低下率中央値（事後分布の 95%確信区間）は、ボラシデニブを投与していない群の被験者と比べるとボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者では 92.6%（76.1%、97.6%）、10 mg QD を投与した被験者では 63.5%（-22.2%、88.4%）であった【AG120-881-C-001 試験】。

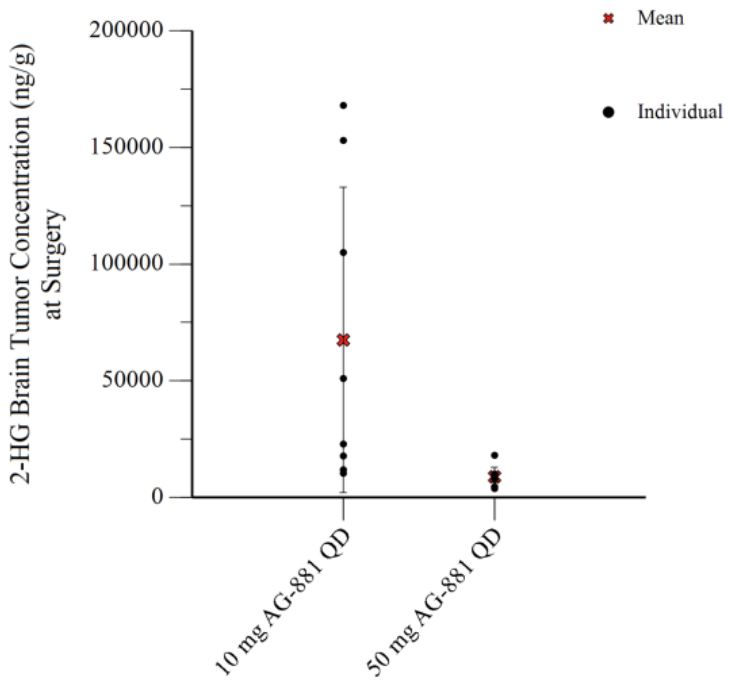
ボラシデニブ 10 mg QD 又は 50 mg QD を術前に 28 日間投与したときの脳腫瘍組織中 2-HG 濃度と血漿中 2-HG 濃度の比を表 2:23 に示す。脳腫瘍組織中 2-HG 濃度の血漿中 2-HG 濃度に対する比は、50 mg 投与群ではボラシデニブを投与していない対照群の 12 分の 1 であった。手術時点での脳腫瘍組織中 2-HG 濃度の血漿中 2-HG 濃度に対する平均比は、50 mg QD 群では 10 mg QD 群の 6.5 分の 1 であり、高用量では 2-HG がより大きく抑制されることが示唆された。

表 2:23　ボラシデニブを反復経口投与した後の手術時点における脳腫瘍組織中 2-HG 濃度と血漿中 2-HG 濃度及び C_{avg} の比

Treatment	Ratios[a]	
	2-HG Brain Tumor Tissue-to-Plasma Concentration Ratio	2-HG Brain Tumor Tissue-to-Plasma C_{avg} Ratio
10 mg vorasidenib QD	1645 (239-3051); 7	1621 (368-2875); 7
50 mg vorasidenib QD	251 (120-381); 7	179 (127-230); 9
Untreated	3067 (371-5763); 5	-

Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Table 16
a. Mean (90%CI); n

術前 28 日間にわたってボラシデニブ 10 mg QD 又は 50 mg QD を投与し、その後腫瘍を切除して腫瘍中 2-HG 濃度を検討し、平均（±StD）濃度を重ねた散布図を図 2:7 に示す。手術時点に脳腫瘍組織中で観察された 2-HG の平均濃度は、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群で 67500 ng/g、50 mg QD 投与群で 8870 ng/g であった。



Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Figure 18

図 2:7　ボラシデニブを反復経口投与後に手術を行ったとき、手術日時点での腫瘍中 2-HG 平均（±StD）濃度

2.2.2.4.2　薬物動態

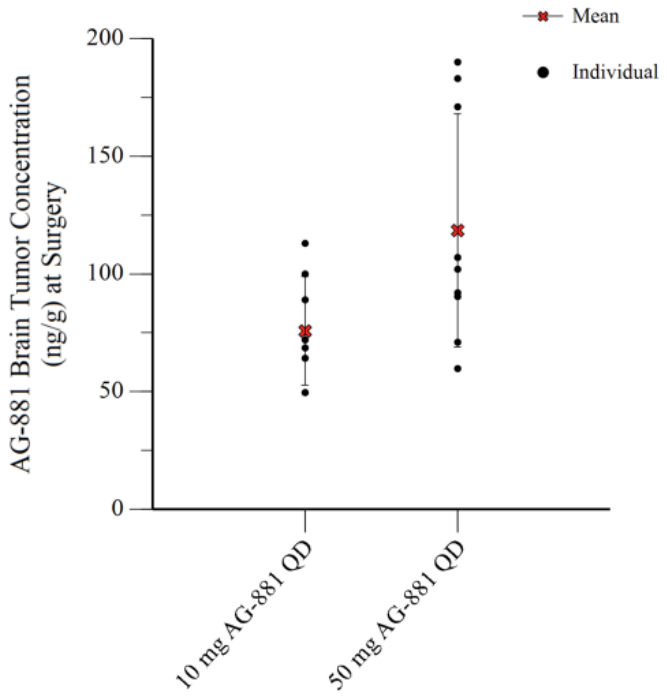
手術時点でのボラシデニブの脳腫瘍組織中濃度は、ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者のほうが 10 mg QD を投与した被験者よりわずかに高かった。ボラシデニブ 10 mg QD 及び 50 mg QD の投与について Day 22 のデータから算出した脳腫瘍組織中で観察された平均濃度と C_{avg} の比は、投与レジメンが異なっても、脳腫瘍に移行したボラシデニブと血漿中循環薬物の比は同様であることを示唆した（表 2:24）。

表 2:24　　手術時点での脳腫瘍組織中ボラシデニブと血漿中ボラシデニブの比

Treatment	Ratios[a]	
	Vorasidenib Brain Tumor Tissue-to-Plasma Concentration	Vorasidenib Brain Tumor Tissue-to-Plasma C_{avg} Ratio
10 mg Vorasidenib QD	2.30 (1.74-2.85); 7	2.94 (2.07-3.82); 7
50 mg Vorasidenib QD	2.08 (1.50-2.67); 7	1.69 (1.35-2.03); 9

Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Table 12
a. Mean (90%CI); N

術前にボラシデニブ 10 mg QD 及び 50 mg QD を反復経口投与し、その後腫瘍を切除して腫瘍中ボラシデニブ濃度を検討し、手術日の平均（±StD）濃度を重ねた散布図を図 2:8 に示す。



Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Figure 7

図 2:8　　ボラシデニブを反復経口投与してから手術を行ったとき、手術日時点での脳腫瘍組織中ボラシデニブ平均（±StD）濃度（線形スケール）

ボラシデニブは速やかに吸収され、血漿中 C_{max} 到達時間は 2.00 時間（中央値）であった。24 時間の投与間隔全体の推定総曝露量は、50 mg QD を投与したときのほうが 10 mg QD を投与したときよりも多かった。ボラシデニブを反復経口投与した後の血漿中ボラシデニブ PK パラメータの一覧を表 2:25 に示す。

表 2:25　ボラシデニブを反復経口投与したときのボラシデニブの血漿中薬物動態パラメータの要約

PK Parameters	Statistic	10 mg vorasidenib QD (N=10)	50 mg vorasidenib QD (N=12)
AUC_{0-t} (hr•ng/mL)	GeoMean (GeoCV%) Median	249 (45.0%) [a] 283	607 (62.2%) 644
AUC_{0-tau} (hr•ng/mL)	GeoMean (GeoCV%) Median	588 (51.0%)[a] 660	1518 (65.0%) 1550
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (GeoCV%) Median	53.5 (42.9%) 65.9	110 (66.1%) 111
C_{avg} (ng/mL)	GeoMean (GeoCV%) Median	24.5 (24.5%)[a] 27.5	63.3 (65.0%) 64.6
C_{trough} (ng/mL)	Arithmetic Mean (CV%) Median	21.6 (60.6)[a] 18.5	57.7 (60.3) 44.6
T_{max} (hr)	Median (Min − Max)	2.00 (1.97 - 2.97)	2.01 (1.85 - 3.00)
T_{last} (hr)	Median (Min − Max)	8.00 (7.83 - 8.92)	7.96 (7.83 - 8.17)
CL_{ss}/F (L/hr)	GeoMean (GeoCV%) Median	17.0 (51.0%)[a] 15.1	32.9 (65.0%) 32.3

Source: SERV-NCA-AG-120881-4182 REPORT Table 11
a. N=9
Notes: For the calculation of AUC_{0-tau}, 24-hour post-dose vorasidenib plasma concentrations were imputed using the predose concentration at Day 22.

2.3　ファーマコメトリクス評価の概要

ファーマコメトリクス報告書を表 2:26 に一覧する。

表 2:26　ファーマコメトリクス報告書の一覧

Report	Description
AG881-C-004-PPK	Population PK analysis of vorasidenib (AG-881) in subjects with residual or recurrent Grade 2 glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation
AG881-C-004-PPK-JAPAN	Population PK analysis of vorasidenib (AG-881) in Japanese subjects with residual or recurrent Grade 2 glioma with an IDH1 or IDH2 mutation
AG881-C-004-ER	Exposure-response relationship of vorasidenib (AG-881) in subjects with residual or recurrent Grade 2 glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation
AG881-C-004-ADO	Vorasidenib PK Predictions Supporting the Dose Selection in the Adolescent (12 to <18 years) Subject Population
AG881-C-META-PBPK	Development of a PBPK model for vorasidenib with the SIMCYP population-based simulator and subsequent evaluation of DDI liability
AG881-C-META-CQT	Modeling the Relationship Between AG-881 Plasma Concentration and Electrocardiogram QTc in Cancer Subjects

2.3.1　母集団薬物動態

海外データを用いた pop PK 解析（AG881-C-004-PPK）：

健康被験者を対象とした 3 試験（【AG881-C-006 試験】、【AG881-C-007 試験】及び【AG881-C-008 試験】、総被験者数 78 例）、及び神経膠腫被験者を対象とした 3 試験【AG881-C-002】（神経膠腫のみ）、【AG120-881-C-001 試験】及び【AG881-C-004 試験】（海外データのみ）総被験者数 255 例］から得てプールした血漿中ボラシデニブ濃度を使用して、母集団 PK【AG881-C-004-PPK】モデリングを実施した。ベースモデルを確立した後、変数増加法（$p<0.01$）及び変数減少法（$p<0.001$）の段階的共変量モデル（SCM）構築アプローチを用いて共変量を収集した。

日本人患者データを含む pop PK 解析（AG881-C-004-PPK-JAPAN）：

ボラシデニブの PK に及ぼす人種（日本人対非日本人）の影響を検討するため、AG881-C-004 試験でボラシデニブを投与した日本人神経膠腫患者のデータを追加することにより、海外データに基づく pop PK 解析を更新した【AG881-C-004-PPK-JAPAN】。pop PK 解析データセットには合計 19 例の日本人患者が追加された。

本解析の出発点として、海外データで構築された初期の pop PK モデルを用いた。構造モデル及び統計モデルの成分、製剤の影響（F1 対 F2）及び F1 処方製剤の相対的バイオアベイラビリティに対する用量の影響、並びに CL/F に対する民族の影響及び V2/F 及び CL/F に対する性別の影響が保持された。

日本人患者のボラシデニブ PK データを組み入れ、pop PK モデルパラメータを再推定した後、SCM 構築アプローチを用いて、人種（日本人対非日本人）及び体重がボラシデニブ PK に及ぼす影響を検討した。ボラシデニブ曝露に対する共変量の影響は、日本人データを含む最終更新された pop PK モデルを用いたシミュレーションにより検討した。

定常状態におけるボラシデニブ曝露量（曝露量の GMR 及びこれに関連する 95%CI）が変化し、生物学的同等性の範囲である 0.8～1.25 から外れた場合は、その共変量は臨床的に意義がある可能性があると判断した。

2.3.1.1　結果

海外データを用いた pop PK 解析（AG881-C-004-PPK）：

ボラシデニブを反復経口投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルは、吸収速度定数（K_a）、CL/F、V2/F、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q4F）並びに相対的バイオアベイラビリティについて個体間の変動（IIV）を伴う遅延時間、一次吸収及び一次消失の 3 コンパートメントモデルで適切に記述された。

Pop PK モデルは、健康被験者 78 例と神経膠腫被験者 255 例の合計 333 例から得た、合計 7316 の定量可能な血漿中ボラシデニブ濃度を用いて構築した。健康被験者及び神経膠腫被験者にボラシデニブを単回投与及び反復投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルはこのモデルで適切に記述することができ、健康被験者と神経膠腫被験者の間で PK に差はないことが示された。

2 種類の製剤（F1 処方と F2 処方）、用量、及び異なる含量の製剤（F2 処方の 40 mg 錠 1 錠と F2 処方の 10 mg 錠 4 錠）を比較し、ボラシデニブ PK の非線形性を評価した。

- 2 製剤（F1 処方と F2 処方）の間で F は異なっていた。F1 処方製剤投与時の相対的バイオアベイラビリティのほうが F2 処方製剤投与時より 33.4%低かった（0.666 と 1）。
- F1 処方製剤では、検討した用量（10～300 mg）の範囲では用量が増加するとバイオアベイラビリティが低下した。この非線形性は、用量がバイオアベイラビリティに及ぼす影響としてモデリングした。F1 処方製剤では 50 mg から 100 mg に増量すると、バイオアベイラビリティは 11.4%低下した（0.666 と 0.590）。
- F2 処方製剤については評価した用量範囲が狭かったため（10～50 mg）、F2 処方製剤を投与した被験者内での用量に関係した非線形性は評価しなかった。
- 錠剤の含量は、ボラシデニブの曝露に影響しなかった。

最終 pop PK モデルでは以下の共変量／パラメータの関係が維持されていた。

- CL/F の有意な予測因子としての民族
- V2/F と CL/F の有意な予測因子としての性別

CYP については、弱い CYP1A2 誘導薬の影響（この併用薬を使用していた被験者は 12.6%）のみを CL/F の共変量として評価した。これは、他のカテゴリーの CYP1A2 又は CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を使用していた被験者が 10%未満であったためである。評価の結果、弱い CYP1A2 誘導薬はボラシデニブの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。

日本人患者データを含む pop PK 解析（AG881-C-004-PPK-JAPAN）：

最終的な pop PK モデルは、非日本人被験者 317 例及び日本人被験者 35 例を含む被験者 352 例から得られた 7,650 点の定量可能なボラシデニブの血漿中濃度データを用いて構築された。

初期の pop PK モデルの再推定後、パラメータ推定値（性別及び民族性の影響を含む）は、海外データのみに基づく初期の pop PK 解析で推定された値と類似しており、すべて良好な精度で推定された［残差標準誤差（RSE）<30%］。

最終的に更新された pop PK モデルでは、以下の共変量／パラメータ関係が保持されていた：

- CL/F の有意な予測因子としての民族：
  - CL/F はヒスパニック系又はラテン系の被験者のほうがその他の被験者（ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明）より 31.8%低い
- V2/F と CL/F の有意な予測因子としての性別：
  - V2/F は女性被験者のほうが男性被験者より 36.9%低い
  - CL/F は女性被験者のほうが男性被験者より 36.8%低い
- V2/F 及び CL/F の有意な予測因子としての人種（日本人対非日本人）：
  - V2/F は日本人被験者のほうが非日本人被験者より 37.2%低い
  - CL/F は日本人被験者の方が非日本人被験者より 34.8%低い

CL/F 及び V2/F は以下の式で表される：

<u>クリアランス</u>

CL/F (L/hr) = 18.5 × (1-0.368) [女性の場合] × (1-0.318) [ヒスパニック系又はラテン系の場合] × (1-0.348) [日本人の場合]

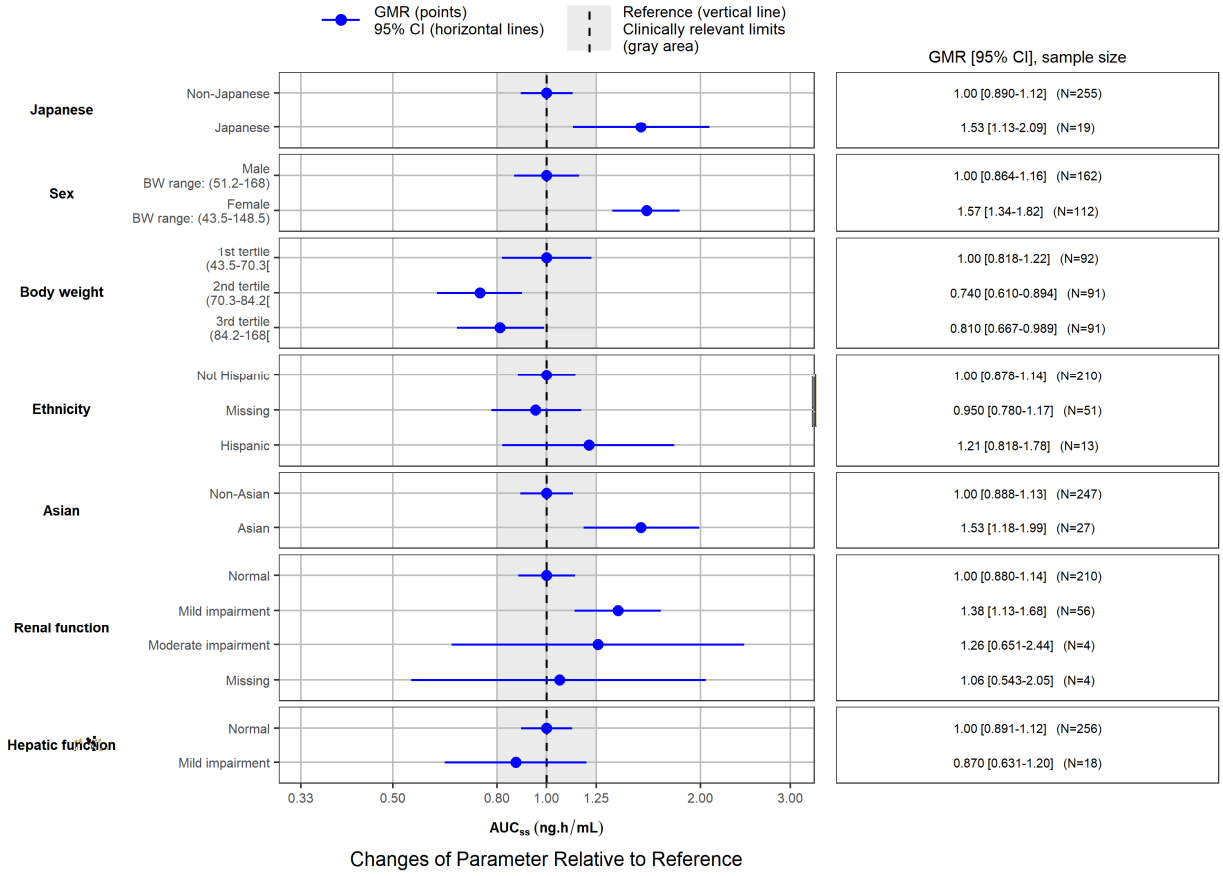
分布容積

V2/F (L) = 383 × (1-0.369) [女性の場合] × (1-0.372) [日本人の場合]

SCM の構築段階では体重が CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認されたが、この影響は主に体重が高く、クリアランスが低い 2 例の非日本人被験者のデータに起因すると考えられたため、最終更新された pop PK モデルには含めなかった。

患者集団［AG881-C-002 試験、AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-004 試験（日本人 19 例を含む 274 例）］におけるボラシデニブの曝露量に対する共変量の影響について、日本人データを含む最終更新された pop PK モデルを用いたシミュレーションにより検討された。図 2:9 に示すように、上述の共変量／パラメータ関係のうち、性別及び人種によってボラシデニブの曝露量が明らかに上昇した：AUC_{ss} の GMR（95% CI）は、男性と比較して女性で 1.57（1.34-1.82）、非日本人と比較して日本人で 1.53（1.13-2.09）であった。ヒスパニック系又はラテン系の AUC_{ss} は、ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明と比べ 1.21 倍に過ぎなかった。

また、最終 pop PK モデルに組み入れるには有意とみなされなかった他の共変量の影響を検討するためにシミュレーションを実施した。人種［アジア人（N=27）］及び軽度の腎機能障害（N=56）は、それぞれ GMR が 1.53 及び 1.38 で、AUC_{ss} の上昇傾向を示した。しかし、これらの結果は、アジア人カテゴリーに日本人（27 例中 19 例）が含まれることや軽度の腎機能障害被験者に対する性別などの交絡因子に起因する可能性があるため、ボラシデニブ曝露に対するアジア系対非アジア系及び軽度の腎機能障害の影響について結論を導くことはできなかった。軽度の肝機能障害（NCI-ODWG 分類：N =18）が AUC_{ss} に及ぼす影響は、正常な肝機能の場合と比較して顕著ではなかった。



Source: AG881-C-004-PPK-JAPAN Figure 12
Note: Clinically relevant limits for AUC_{ss} (0.8 to 1.25)

図 2:9　定常状態におけるボラシデニブの AUC（AUC_{ss}）に対して種々の共変量が及ぼす影響（多変量解析）

2.3.1.2　結論（日本人患者データを含む pop PK 解析に基づく）

- ボラシデニブを経口投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルは、Ka、CL/F、V2/F、Q4/F 及び F について IIV を伴う遅延時間、一次吸収及び一次消失の 3 コンパートメントモデルで、適切に記述された。
- 臨床開発プログラムで使用した両製剤（F1 処方及び F2 処方）を健康被験者及び神経膠腫被験者に単回投与及び反復投与した試験で得たデータは、このモデルで適切に捕捉された。さらに同モデルでは、日本人患者で観測されたデータも適切に捕捉された。
- F2 処方製剤投与時と比べた F1 処方製剤投与時の相対的バイオアベイラビリティの比は、海外データを用いた初期の pop PK 解析による推定値と一致していた。（1 と 0.666）。
- F1 処方製剤投与時では用量が相対的バイオアベイラビリティに影響を及ぼし、用量が増加すると相対的バイオアベイラビリティが低下した（10～300 mg の用量範囲）。これは、ボラシデニブの可溶性が低いためと考えられる（可溶性で限定された吸収）。F2 処方製剤投与時については、検討した用量範囲が狭い（10～50 mg）ため、モデルを用いた正式な検討

はしていない。しかし、F2 処方製剤を初回投与したとき、用量で正規化した血漿中濃度-時間プロファイルは同程度であったため、この用量範囲では用量依存性がないことが示唆された。

- 錠剤の含量（F2 処方の 40 mg 錠 1 錠と F2 処方の 10 mg 錠 4 錠）は、ボラシデニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。
- 年齢及びアルブミンはボラシデニブの CL/F に影響を及ぼさなかった。
- 民族は CL/F の有意な予測因子であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者はその他の被験者（ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明）と比べ、CL/F が 31.8%低かった。
- 性別は V2/F と CL/F の有意な予測因子であった。女性被験者は男性被験者に比べて V2/F が 36.9%、CL/F が 36.8%低かった。CYP1A2 の活性は男性のほうが女性より高いというエビデンスが文献 [11] に記述されており、そのため女性では男性に比べて CL/F が低く曝露量が多いことが説明される。
- 人種（日本人対非日本人）は V2/F 及び CL/F の有意な予測因子であり、日本人は、非日本人に比べて V2/F が低く（37.2%）、CL/F が低かった（34.8%）。
- CL/F の共変量としての弱い CYP1A2 誘導薬は、ボラシデニブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。
- 軽度腎機能障害を有する被験者及び中等度腎機能障害を有する被験者では曝露量が中程度増加（38%と 26%）したが、この結果は性別などの他の要因が交絡因子となっている可能性がある。
- アジア系（N=27）の腎機能障害被験者では曝露量の中程度の増加（53%）が認められたが、アジア人のカテゴリーに日本人被験者（N=19）が含まれることから結果が交絡している可能性がある。
- 軽度肝機能障害を有する被験者（NCI-ODWG 分類）と肝機能が正常な被験者では、曝露量は同程度であった。

上記の共変量／パラメータの関係のうち、性別及び人種（日本人対非日本人）により、ボラシデニブの曝露量がかなり高くなった：

- AUC_{ss}、投与間隔終了時のトラフ濃度（C_{trough}）及び C_{max} の GMR は、男性と比較して女性でそれぞれ 1.57、1.67 及び 1.53 であった。
- AUC_{ss}、C_{trough} 及び C_{max} の GMR は、日本人対非日本人でそれぞれ 1.53、1.57 及び 1.67 だった。

E-R 関係を考慮した全般的な臨床的意味は、3.2 項に記述する。

2.3.2　生理学的薬物速度論モデリング

In vitro DDI 試験から得た結果、及び健康被験者を対象とした試験（AG881-C-005、AG881-C-006、AG881-C-007、AG881-C-008 及び PKH-95032-009）と神経膠腫被験者を対象とした試験

［AG881-C-002（神経膠腫のみ）、AG120-881-C-001 及び AG881-C-004］から得た臨床データを用いて、PBPK モデルを構築した【AG881-C-META-PBPK】。

臨床試験に参加した健康被験者（用量範囲：10～50 mg QD）及び神経膠腫被験者（用量範囲：10～300 mg QD）で観察されたボラシデニブの濃度-時間プロファイルは、このモデルで適切に予測された（大半の症例で予測誤差は 2 倍未満）。また、健康被験者において強い CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシンがボラシデニブの PK に及ぼす DDI の影響も適切に予測された（予測誤差は 1.32 倍以内）。構築したモデルを一連のシミュレーションに適用し、ボラシデニブの DDI 作用（ボラシデニブが他剤に及ぼす影響と他剤がボラシデニブに及ぼす影響）を評価した。

他剤がボラシデニブに及ぼす影響：強い CYP1A2 阻害薬（フルボキサミン及びシプロフロキサシン）及び中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）を使用して、CYP1A2 の基質としてのボラシデニブが他剤から DDI を受ける可能性を評価した。

ボラシデニブが他剤に及ぼす影響：ボラシデニブが感度の高い基質［CYP2B6（ブプロピオン）、CYP2C8（レパグリニド）、CYP2C9（S-ワルファリン）、CYP2C19（S-メフェニトイン）、CYP3A4（ミダゾラム）、P-gp（ジゴキシン）、及び BCRP（ロスバスタチン）］に DDI を及ぼす可能性を評価した。

レパグリニドは CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝されることが知られている。本解析では、レパグリニドを CYP2C8 仲介性 DDI のプローブ基質として用いた。したがって、シミュレーションでは、ボラシデニブが CYP2C8 代謝に対して及ぼす影響のみを考慮し、CYP3A4 代謝への誘導作用は組み入れなかった。

2.3.2.1　結果

他剤がボラシデニブに及ぼす影響

PBPK モデルを用いて、強い CYP1A2 阻害薬と中程度の誘導薬がボラシデニブ（CYP1A2 の基質）に及ぼす DDI を評価した。

表 2:27 及び表 2:28 に結果を要約する。

表 2:27　他剤がボラシデニブに及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP1A2 の阻害薬／誘導薬の存在下と非存在下でボラシデニブ 40 mg を単回投与したときのボラシデニブ曝露量（AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション

CYP1A2 modulator	Dose regimen of CYP1A2 modulator	Geometric Mean Ratio (90% CI)	
		AUC_{0-inf}	C_{max}
Fluvoxamine (strong inhibitor)	50 mg BID for 30 days	10.5 (9.59 - 11.4)	1.11 (1.1 - 1.13)
Phenytoin (moderate inducer)	300 mg QD for 30 days	0.579 (0.552 - 0.606)	0.937 (0.929 - 0.946)
Rifampicin (moderate inducer)	600 mg BID for 30 days	0.594 (0.568 - 0.662)	0.935 (0.926 - 0.943)

Source AG881-C-META-PBPK Table 1

表 2:28　他剤がボラシデニブに及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP1A2 の阻害薬／誘導薬の存在下と非存在下でボラシデニブ 40 mg を反復投与したときのボラシデニブ曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション

CYP1A2 modulator	Dose regimen of CYP1A2 modulator	Geometric Mean Ratio (90% CI)	
		AUC_{tau}	C_{max}
Fluvoxamine[a] (strong inhibitor)	50 mg BID for 100 days	7.18 (6.52 - 7.91)	5.70 (5.26 - 6.18)
Ciprofloxacin (strong inhibitor)	500 mg BID for 30 days	1.78 (1.71 - 1.86)	1.60 (1.55 - 1.66)
Phenytoin (moderate inducer)	300 mg QD for 30 days	0.610 (0.58 - 0.643)	0.703 (0.677 - 0.729)
Rifampicin (moderate inducer)	600 mg BID for 30 days	0.609 (0.586 - 0.634)	0.702 (0.683 - 0.723)

Source AG881-C-META-PBPK Table 1
a Steady state of vorasidenib was not fully reached after the simulated administration period of fluvoxamine (100 days). Nevertheless, the simulated setting was referred here as steady state condition and deemed appropriate to support recommendations for fluvoxamine. Simulations for a longer period of time are expected to result in a higher GMR for AUC and C_{max}.

ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

PBPK モデルを用いて、関連する CYP 及びトランスポーターの基質にボラシデニブが及ぼす DDI を評価した。

表 2:29 及び表 2:30 に結果を要約する。

表 2:29　ボラシデニブが他剤に及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：CYP 酵素のプローブ基質とボラシデニブ 40 mg QD を 30 日間併用投与したときのプローブ基質の曝露量の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション

Substrate	Enzyme	Dose regimen of Vorasidenib	Single Dose regimen of index substrate	Geometric Mean Ratio (90% CI)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$	C_{max}
Bupropion	CYP2B6	40 mg QD for 30 days	130.2 mg[a] oral	0.789 (0.774 - 0.803)	0.818 (0.806 - 0.831)
Repaglinide	CYP2C8		0.25 mg oral	0.912[b] (0.902-0.923)	0.946 (0.939-0.953)
S-Warfarin	CYP2C9		10 mg oral	0.816 (0.802 – 0.830)	0.968 (0.965 - 0.972)
S-Mephenytoin	CYP2C19		200 mg oral	0.650[b] (0.625 – 0.676)	0.705 (0.682 – 0.730)
Midazolam	CYP3A4		5 mg oral	0.179 (0.166 – 0.193)	0.208 (0.194 – 0.223)

Source AG881-C-META-PBPK Table 2
a. The dose regimen of index substrate represents the amount of free base within recommended dose of each drug.

b. AUC_{tau} = $AUC_{0\text{-}inf}$ due to the sufficiently long sampling duration

表 2:30　ボラシデニブが他剤に及ぼす DDI の影響－PBPK による評価：トランスポーターのプローブ基質とボラシデニブ 40 mg QD を 30 日間併用投与したときのプローブ基質の曝露量の変化に関する PBPK モデルでのシミュレーション

Substrate	Transporter	Dose regimen of Vorasidenib	Single Dose regimen of index substrate	Geometric Mean Ratio (90% CI)	
				AUC_{tau}	C_{max}
Rosuvastatin	BCRP	40 mg QD for 30 days	20 mg oral	1.05 (1.04 – 1.06)	1.21 (1.18 – 1.23)
Digoxin	P-gp		0.5 mg oral	1.00 (1.00 – 1.01)	1.02 (1.02 – 1.02)

Source AG881-C-META-PBPK Table 3

2.3.2.2　結論

<u>他剤がボラシデニブに及ぼす影響</u>

- 強い CYP1A2 阻害薬
  - § フルボキサミンと併用すると、ボラシデニブの定常状態における AUC が 7.18 倍、C_{max} が 5.7 倍に増加すると予想される
  - § シプロフロキサシンと併用すると、ボラシデニブの定常状態における AUC が 1.78 倍、C_{max} が 1.6 倍に増加すると予想される
- 中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトインとリファンピシン）と併用すると、ボラシデニブの定常状態における C_{max} 及び AUC がそれぞれ 30%及び 40%低下する（弱い相互作用）と予想される

<u>ボラシデニブが他剤に及ぼす影響</u>

ボラシデニブの反復投与と併用したときの影響

- P-gp の基質（ジゴキシン）、BCRP の基質（ロスバスタチン）、CYP2C8 の基質（レパグリニド）及び CYP2C9 の基質（S-ワルファリン）の PK に対する影響はほとんどない
- CYP2B6 の基質（ブプロピオン）及び CYP2C19 の基質（S-メフェニトイン）に対しては弱い相互作用が予想される（AUC 及び C_{max} はブプロピオンではそれぞれ 21%と 18%低下し、S-メフェニトインではそれぞれ 35%と 30%低下する）
- CYP3A4 の基質（ミダゾラム）に対しては強い相互作用が予想される（ミダゾラムの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 82%と 79%低下する）

2.3.3　曝露-反応関係

曝露-反応関係の評価として、曝露-安全性解析には【AG881-C-002 試験】、【AG120-881-C-001 試験】及び【AG881-C-004 試験】で神経膠腫被験者から得たデータ、曝露-有効性解析には【AG881-C-004 試験】で神経膠腫被験者から得たデータを用いた【AG881-C-004-ER】。

曝露-安全性解析では、安全性評価項目である発疹、消化器症状、肝機能障害［ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、及びこれに伴うビリルビンが ULN の 2 倍以上（±10 日）］、肝酵素増加、疲労及び好中球減少症／白血球減少症を評価した。

曝露-有効性解析では、治療に対する臨床反応、すなわち PFS、OR（CR+PR+mR）、CR+PR（いずれも BIRC による判断）、及び TTNI などに基づいて評価した。

E-R 解析では、曝露と安全性又は有効性評価項目との関係を評価し、共変量の影響を決定した。曝露量が、イベントの発生又は治療に対する反応の統計学的に有意な予測因子であると特定された場合には（P=0.05）、共変量を評価した。探索的 E-R 解析を行い、傾向を予備的に特定して、ボラシデニブの E-R 関係を記述する定量的 E-R モデルを構成する際に参考とした。曝露量が安全性又は有効性評価項目に有意な影響を及ぼすことが明らかになった場合は、最終 E-R モデルを用いてボラシデニブを治療用量である 40 mg QD で投与したときの曝露量の範囲で影響を予測した。

E-R 解析は、海外データから得られた PK 曝露パラメータ並びに有効性及び安全性評価項目を用いて評価し、AG881-C-004（INDIGO）試験に参加した日本人被験者のデータは含まれていない。日本人の神経膠腫患者は限られており（N=19）、また、PK 曝露パラメータが非日本人の神経膠腫患者の PK 曝露パラメータと重複していることから、下記に示した E-R 解析結果に変化はないと考えられる。

2.3.3.1　結果

曝露量の各指標は、投与期間中の実際の平均投与量に基づき、個別の PK パラメータを使用して pop PK モデルで個別に事後的に予測した。

曝露-安全性解析では、AUC_{avg} 及び平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了時、又はイベント未発生被験者で試験データカットオフ時までの定常状態における最高血漿中濃度（C_{maxavg}）、曝露-有効性解析では、AUC_{eot} 又は試験データカットオフ時までの定常状態における AUC を用いた。

2.3.3.1.1　曝露−安全性解析

安全性の E-R 解析に用いたデータは、ボラシデニブ（F1 処方製剤）10～300 mg QD 又はボラシデニブ（F2 処方製剤）40 mg QD を反復投与した被験者から得た。ボラシデニブ（F2 処方製剤）40 mg QD の投与を受けた被験者は、評価可能な 255 例のうち 179 例（70.2%）であった。治療用量である 40 mg QD を投与したとき、モデルベースで予測された AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$（幾何平均値）は、300 mg QD を投与したときのそれぞれ 5.5 分の 1 と 4.3 分の 1 であった。

曝露-安全性解析で選択した 12 評価項目全体で、合計 501 イベントが観察された。最も頻度の高かったイベントは、いずれかのグレードの ALT 増加の新規発現又は悪化（151 件）、いずれかのグレードの AST 増加の新規発現又は悪化（117 件）、全グレードの疲労（88 件）、及びグレード 2 以上の ALT 増加の新規発現又は悪化（42 件）であった。ほかの安全性評価項目の発現割合はいずれも 5%超 25%以下であり、例外として肝機能障害、グレード 3 以上の好中球減少症／白血球減少症、及びグレード 2 以上のビリルビン増加の新規発現又は悪化の発現割合は 5%未満であった。グレード 3 以上の発疹は発生しなかった。

イベント発生までの時間の中央値は投与開始から 27～254 日であり、TEAE は主に定常状態で生じることが示された。

探索的評価：

以下の安全性評価項目について観察された傾向

- 全グレードの疲労、全グレードの好中球減少症／白血球減少症、及びいずれかのグレードのビリルビン増加の新規発現又は悪化について、曝露量の四分位数全体で一貫して発現割合が低下する傾向がみられた。ただし、ビリルビン増加はイベント数が少ないため、解釈には注意が必要である。
- グレード 2 以上の AST 増加及び肝機能障害の新規発現又は悪化について、曝露量の四分位数全体で一貫して発現割合が増加する傾向がみられた。ただし、肝機能障害はイベント数が少ないため、解釈には注意が必要である。

モデルベースの評価：

- 評価した安全性評価項目では、全グレードの疲労を除いて、統計学的に有意な関係はみられなかった。さらに、いずれの安全性評価項目についても、曝露量とリスク増加の間に統計学的に有意な関係はみられなかった。
- 全グレードの疲労については、曝露量に伴って統計学的に有意な低下傾向がみられた。
- 曝露量（AUC_{avg} のみ）のほかに、性別が統計学的に有意な共変量として特定された。男性被験者では女性被験者に比べ、全グレードの疲労の発現割合が低く、E-R 曲線は左にシフトした。

表 2:31　男性被験者と女性被験者における全グレードの疲労の発現割合をシミュレーションで予測した値

Sex	Nominal Dose	Actual Dose	Exposure Percentile	AUC_{avg} (ng*hr/mL)	Percentage Incidence of All Grade Fatigue [95% CI]
Males	20 mg	18.9 mg	50^{th}	1090	40.9 [32.4, 50]
	40 mg	37.8 mg	10^{th}	812	43.5 [33.8, 53.3]
	40 mg	37.8 mg	50^{th}	2190	31.6 [24.7, 39.5]
	40 mg	37.8 mg	90^{th}	4220	18.0 [10.9, 27.3]
	80 mg	75.6 mg	50^{th}	4370	17.2 [10.2, 26.6]
Females	20 mg	18.9 mg	50^{th}	2380	49.7 [38.8, 60.2]
	40 mg	37.8 mg	10^{th}	2390	49.6 [38.7, 60.2]
	40 mg	37.8 mg	50^{th}	4760	29.3 [20.2, 40.7]
	40 mg	37.8 mg	90^{th}	9140	8.35 [2.77, 18]
	80 mg	75.6 mg	50^{th}	9530	7.42 [2.26, 16.7]

Source: AG881-C-004-ER Tables 32 and 33
Note: The dose of vorasidenib used in the simulations is corrected for dose-reductions and interruptions occurring during the treatment in real life. The actual average dose for subjects treated with 40 mg QD F2 formulation in Study AG881-C-004 was 37.8 mg QD.

曝露-安全性解析に基づき、曝露量（AUC_{avg} 及び C_{maxavg}）は、ALT、AST 及びビリルビン（全グレードの増加及びグレード 2 以上の増加）に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことはなく、ボラシデニブ曝露量と全グレード及びグレード 2 以上の肝酵素増加の間に関係はないことが示された。

2.3.3.1.2　曝露-有効性解析

曝露-有効性解析対象データセットには神経膠腫被験者 167 例が含まれており、このうち 5 例は、C1D1 に F1 処方の 50 mg 錠 QD の投与を開始したが、投与期間中に F2 処方の 40 mg 錠 QD に切り替えた。OR、CR+PR、疾患進行（PFS）及び TTNI がみられた被験者の数は、それぞれ 18 例（10.8%、PR と mR のみ）、2 例（1.2%、PR のみ）、47 例（28.1%）及び 19 例（11.4%）であった。

探索的評価：

- CR＋PR については、該当する被験者の数が少なかったため、曝露-有効性関係について意義のある評価を行うことはできなかった。そのため、結果は注意して解釈する必要がある。
- 【AG881-C-004 試験】では PFS、TTNI、OR 及び CR+PR について、曝露量の四分位数全体で E-R 関係は平坦であった。

モデルベースの評価：

- PFS と TTNI については Cox 比例ハザード回帰、OR と CR+PR についてはロジスティック回帰によって、曝露量と反応の間に統計学的に有意な関連がないことが確認された。
- 曝露量（AUC_{eot}）が上記の有効性評価項目 4 項目の発生割合に及ぼす影響はほとんどなく、p 値は 0.461～0.859 であった。

2.3.3.2　結論

2.3.3.2.1　曝露-安全性解析

- 評価した安全性評価項目のいずれについても、曝露とリスク増加の間に統計学的に有意な関係はなかった。
- 全グレードの疲労については、統計学的に有意な逆の E-R 関係がみられ、ボラシデニブの曝露量が増加すると、全グレードの疲労リスクが低下した。
- 全グレードの疲労については、性別が統計学的に有意な共変量と特定され、男性被験者では女性被験者に比べて疲労の発現割合が低く、E-R 曲線は左にシフトした。
- 曝露量は ALT、AST 及びビリルビン（全グレードの増加及びグレード 2 以上の増加）に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことはなく、ボラシデニブ曝露量と全グレード又はグレード 2 以上の肝酵素増加との間に関係はないことが示された。

2.3.3.2.2　曝露-有効性解析

- 血漿中ボラシデニブ曝露量と、評価した有効性評価項目 4 項目の間に、統計学的に有意な関係はなかった。

- 評価した曝露量の範囲では、曝露量は有効性反応に影響を及ぼさなかった。PFS、TTNI、OR 及び CR+PR について、40 mg QD で投与したときの E-R プロファイルは平坦であり、【AG881-C-004 試験】において、有効性は曝露量範囲全体で一貫していたことが支持された。

2.3.4　青年（12 歳以上 18 歳未満）への薬物動態の外挿

青年被験者は 1 例のみであった。試験の盲検解除時にこの被験者はプラセボ群であったことが明らかになったため、青年集団からはボラシデニブを投与したときのデータは得られていない。そのため、青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者集団におけるボラシデニブの PK は、成人から得たデータに基づいて構築された最終 pop PK モデル（2.3.1 項に提示）を用いて予測した。

参照とする成人集団は最終 pop PK モデルで作成し、定常状態の曝露量は、AG881-C-004 試験でボラシデニブ 40 mg QD を投与した非日本人の神経膠腫被験者から得た。

仮想の青年集団は、U.S. Centers for disease control and prevention（CDC）の成長評価用チャート[12)] からサンプリングして、仮想青年被験者 1000 例を生成し（AG881-C-004 試験に参加した被験者の男女比を反映させ、男子 600 例、女子 400 例とした）、25～120 kg の体重範囲をカバーする種々の体重サブグループを作成した。

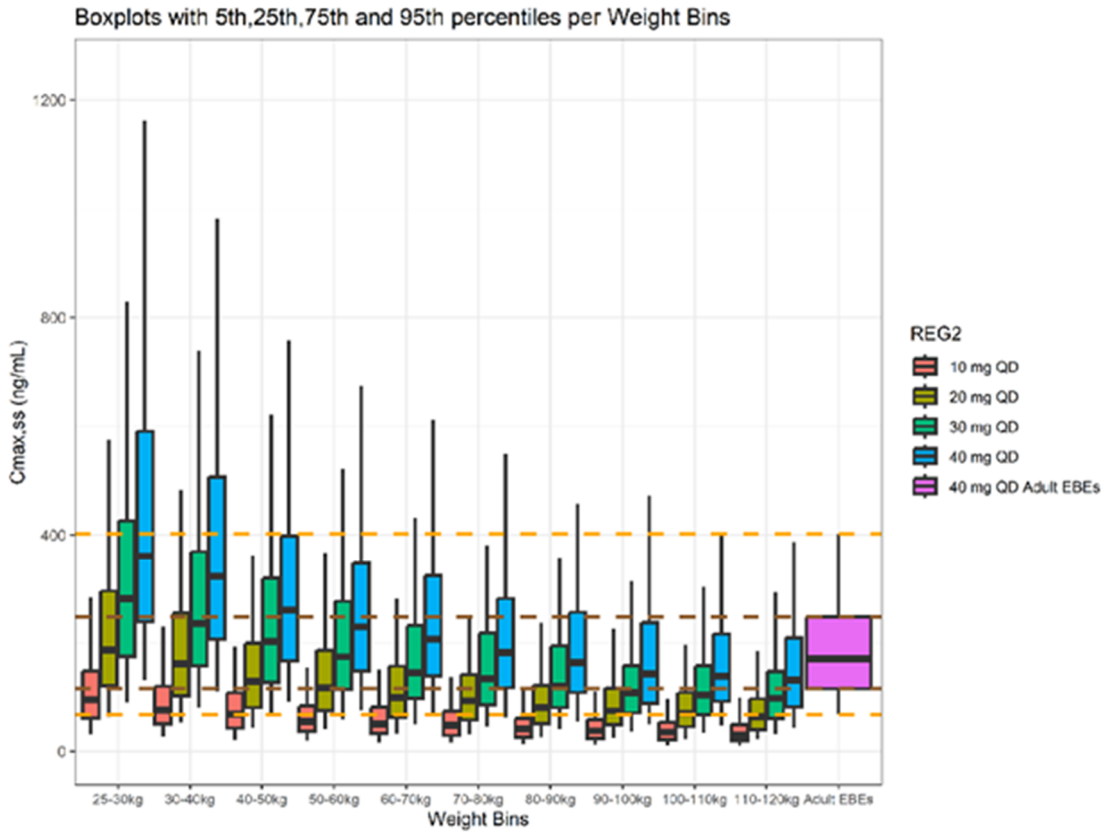
クリアランス（0.75）及び V_d（1）パラメータを体重に応じたアロメトリック指数を含めて海外データに基づく最終 pop PK モデル（AG881-C-004-PPK）を青年被験者集団にスケーリングし、シミュレートした青年被験者集団に対して潜在的な用量（ボラシデニブ 10 mg 錠で可能な用量として 10、20、30 及び 40 mg）の範囲でボラシデニブを投与したときの曝露量を予想した。

各体重のビンについて、青年集団と成人集団の間の曝露量の倍率変化を平均、中央値、及びパーセンタイル（P5、P25、P75、P95）から算出した。曝露量マッチングアプローチを用いて、神経膠腫の青年患者に推奨される用量を算出した。

青年被験者集団におけるボラシデニブの PK を予測するために用いた方法論は、クリアランス（0.75）及び分布容積（1）に対する固定指数を用いた体重に基づくアロメトリックスケーリングに依拠している。そのため、AG881-C-004 試験の日本人サブセットから得られた日本人青年集団と日本人成人集団との間で予想される曝露量の倍率変化は同等であると考えられる。したがって、本解析結果及び推奨用量に関する結論は、日本人青年集団に適用可能である。

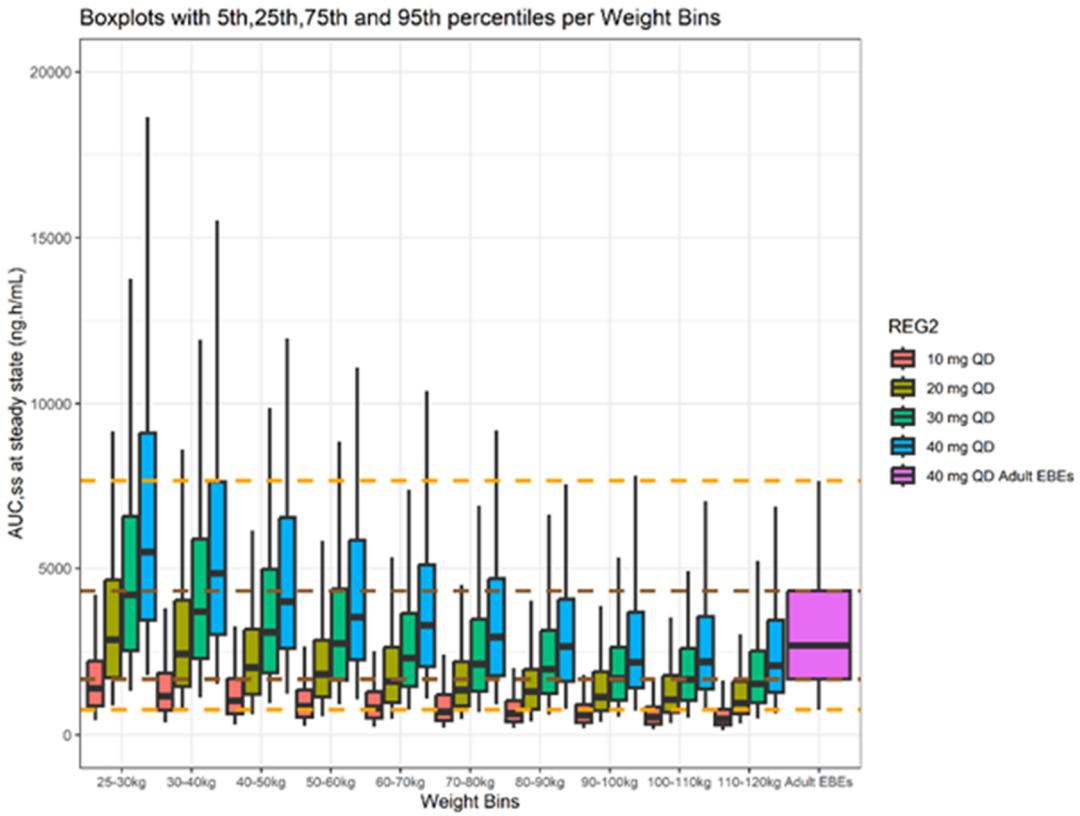
2.3.4.1　結果

体重ビンごとにシミュレートした曝露パラメータ $C_{max,ss}$ と $AUC_{,ss}$ の分布を青年と成人で比較し［40 mg QD 成人経験ベイズ推定値（EBE）］、図 2:10 及び図 2:11 にそれぞれ提示する。



Source: AG881-C-004-PPK-ADO Figure 1

図 2:10　　体重群別 $C_{max,ss}$ の箱ひげ図－投与レジメン別に色分け



Source: AG881-C-004-PPK-ADO Figure 2
Note: reference is adults EBEs population. Dashed lines represent 5th, 25th, 75th and 95th percentiles of adult population.

図 2:11　　体重群別 $AUC_{,ss}$ の箱ひげ図－投与レジメン別に色分け

曝露量マッチングアプローチを用いた目的は、青年で予想される $AUC_{,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の少なくとも P25～P75 が、成人で予想される曝露量の P5～P95 に入るように用量を選択することであった。

青年に 40 mg QD を投与したときの結果：

- AUC_{ss} については、体重が低い 2 ビン（25 kg～30 kg と 30 kg～40 kg）を除き、青年で予想される値（P25～P75）は成人で予想される値の P5～P95 に含まれていた。
- $C_{max,ss}$ については、体重が低い 2 ビン（25 kg～30 kg と 30 kg～40 kg）を除き、青年で予想される値（P25～P75）は成人で予想される値の P5～P95 に含まれていた。

青年に 20 mg QD 以下を投与したときの結果：

低体重の 2 ビン（25 kg～30 kg と 30 kg～40 kg）では、青年で予想される AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の P25～P75 は、成人で予想される AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の P5～P95 に含まれていた。

2.3.4.2　結論

本解析では、スケーリングした pop PK モデルを用いて青年集団と成人集団で曝露量マッチングアプローチを使用した。この結果、青年に対して推奨される投与レジメンは以下のとおりである。

- 体重 40 kg 以上の青年では、推奨用量は 40 mg QD の経口投与
- 体重 40 kg 未満の青年では、推奨用量は 20 mg QD の経口投与

結果として、pop PK 解析において年齢の影響は認められず、12 歳以上の被験者ではボラシデニブの PK に影響を及ぼすのは体重のみであると推定されることから、同じ体重であれば、アロメトリックスケーリングした pop PK モデルにより、青年と成人の両方で同等の曝露量が予測される。したがって、体重に基づく推奨は成人被験者にも適用できると考えられ、本申請で提示している推奨用量を支持するものとなった。

2.3.5　濃度-QTc 関係

QTc と血漿中ボラシデニブ濃度の関係は、3 試験（【AG881-C-001 試験】、【AG881-C-002 試験】及び【AG120-881-C-001 試験】）の被験者 154 例から得た、サンプリング時間を一致させた心電図（ECG。3 回測定）と濃度の対（1905 対）を使用して解析した【AG881-C-META-CQT】。投与されたボラシデニブ（F1 処方製剤）の用量は 10 mg QD から 1100 mg QD であった。

2.3.5.1　方法

各試験の所定の日に、投与前及び投与後 2、4、6 及び 8 時間の時点で 12 誘導 ECG を 3 回実施した。また、血漿中ボラシデニブ濃度を測定するための検体を ECG と同じ時点で採取した。解析対象のデータセットは、ベースラインでの ECG 測定値と、ベースライン後に時間を一致させた濃度と QT 間隔を含めて作成した。心拍数が QT 間隔に及ぼす影響を除去するために、Fridericia の補正法と Bazett の補正法を比較した。ベースライン時の Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）及び Bazett の補正式による QT 間隔（QTcB）を心拍数で補正し、得られた値を RR 間隔に対してプロットして、推定された線形回帰の傾きが 0 に近くなるような補正値を選択した。ΔQTc と濃度の関係の定量化は、線形混合効果モデルを用いて実施した。濃度を対数変換するとフィットが改善する場合には、対数変換も許容された。切片と傾きは、ランダムな個体間変動（BSV）を追加した母集団平均値としてモデリングした。切片と傾きについて、BSV の二変数正規分布を仮定した。傾きに対する試験の影響を評価した。さらに、標準の変数増減法（ステップワイズ法）で切片項への追加として共変量を評価した。評価した共変量は、ベースライン時の人口統計学的変数、ベースライン時の QTcF、電解質（連続変数として評価し、また、値が平均を上回ることを示すバイナリフラグとして評価）、試験の効果、癌種、QT 間隔延長効果及び／又はトルサード・ド・ポアンツ（TdP）リスクを有することが知られている薬物療法の数、及びベースライン時の心機能障害を示すフラグであった。モデルの相対的な性能は、有意水準 0.05 の尤度

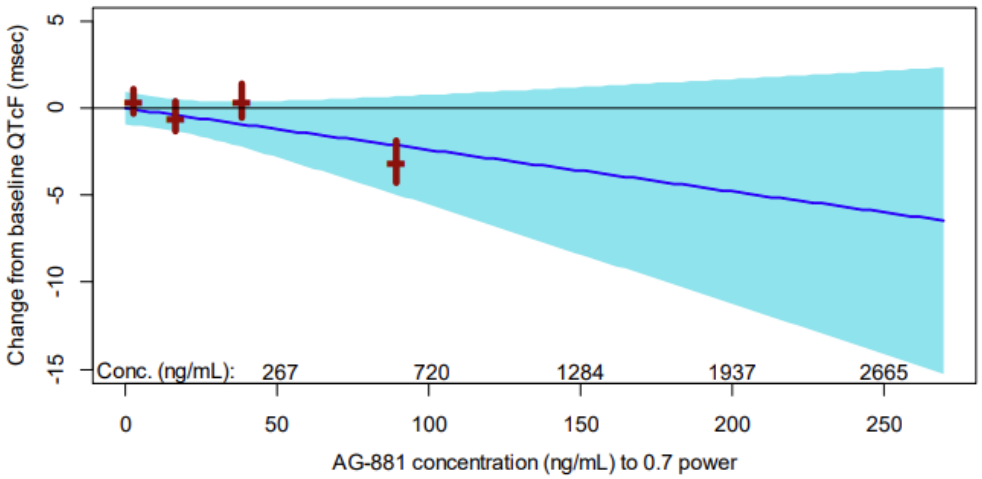
比検定を用いてパラメータ推定値の精度で評価した。最終モデルを用いて、治療用量を QD 投与したときと治療用量を超えた用量を QD 投与したときの C_{max}（幾何平均値）に対して予測される QTc 延長、及び関連する 90%CI を算出した。

2.3.5.2　結果

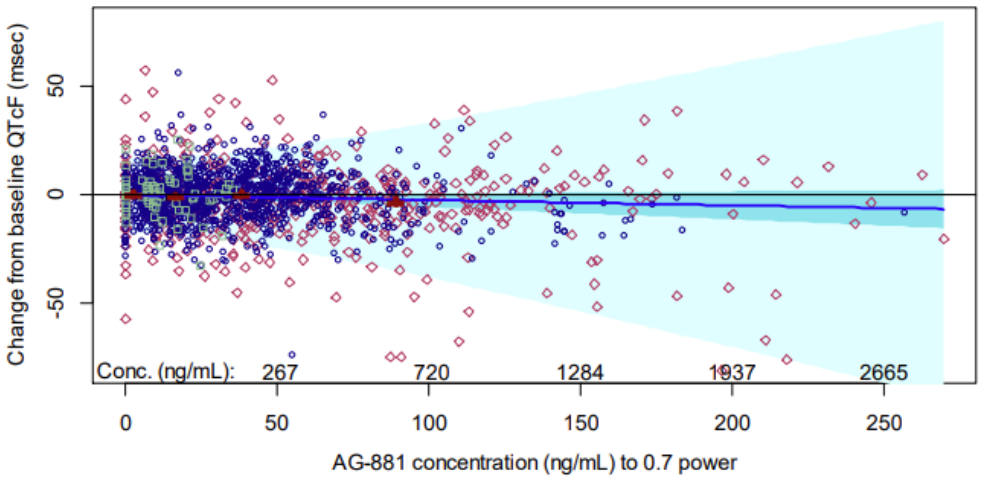
被験者 154 例から得た、サンプリング時間を一致させた ECG（3 回）と濃度の対 1905 対を解析対象データセットに含めた。使用する補正式として ΔQTcF を選択した。濃度を 0.7 対数変換してフィットを最適化したが、補正した濃度の傾きも切片自体も、選択したモデル共変量の有無にかかわらず有意（$p<0.05$）ではなかった。選択した共変量は、ベースラインの QTc が母集団の平均を上回ることを示すフラグ、マグネシウムが母集団の平均を上回ることを示すフラグ、及びカルシウム値（いずれも ΔQTc に対して負の作用がある）であった。いずれの試験の効果も有意ではなかった。Cycle 2 Day 1 に治療用量及び治療用量を超えた用量（50～200 mg QD）を投与したときの C_{max}（幾何平均値）において、ΔQTcF の 90% CI 上限は、ベースモデルでも最終モデルでも 1 msec 未満であり、濃度を対数変換せずに実施した感度分析でも同様であった。

最終モデル（共変量を検体平均に設定）で予測した平均 ΔQTcF とボラシデニブの血漿中濃度の関係を図 2:12 に示す。

a. Mean predictions with CI and quartile mean ± 90% CI bars



b. The same superimposed with data and prediction intervals



Source: AG881-C-META-CQT Figure 6-5
Points: data; center blue line: projected mean ΔQTcF (with covariates set to sample means); dark blue shaded area: its 90% CI; heavy vertical bars: mean ± 90% CI of ΔQTcF at the mean of each concentration quartile; light blue shaded area: 90% prediction interval including between-subject and residual variability. X-axis: Concentration0.70, e.g., 2670.70 = 50.0

図 2:12　ΔQTcF と血漿中ボラシデニブ濃度の間で予想される関係、観察値と重ねあわせた図

共変量の平均値を伴う最終モデル、ベースモデル、及び感度-症例モデルを用いて、ボラシデニブの C_{max}（幾何平均値）における ΔQTcF の平均値及び 90%CI を予測した（表 2:32）。この予測では、【AG881-C-001 試験】及び【AG881-C-002 試験】の結果を合わせ、50 mg QD の投与でも 200 mg QD の投与でも、C2D1 では定常状態であると仮定した。

表 2:32　50 mg QD の投与と 200 mg QD の投与で予想される ΔQTcF 平均値（90%CI）

Model	ΔQTcF (msec) at 50 mg QD		ΔQTcF (msec) at 200 mg QD	
	Mean	90% CI	Mean	90% CI
Final	-1.1	(-2.6, 0.4)	-1.8	(-4.2, 0.6)
Base	-1.0	(-2.6, 0.5)	-1.7	(-4.2, 0.7)
Base linear	-0.8	(-2.2, 0.5)	-1.6	(-4.1, 0.9)

Source: AG881-C-META-CQT Table 6-4
Note: C_{max} values are from non-compartmental analysis of Cycle 2 Day 1 in studies AG881-C-001 and AG881-C-002 at 50 mg QD (228 ng/mL, n=19) and 200 mg QD (474 ng/mL, n=17)

3 種類の共変量はいずれも、これらの結果に大きな影響を及ぼさないと考えられる。ベースライン時の QTcF が平均を上回ることを示すフラグに関しては、フラグが付いた被験者では QTcF の平均値は 0.464 であった。したがって、ベースラインで QTcF が平均値を上回る場合の ΔQTcF は係数-4.21 msec の（1-0.464）倍で調整され、平均以下の場合の ΔQTcF は（0-0.464）×（－4.21 msec）で調整されて 1.95 msec となる。カルシウムについては、平均の 2.30 mmol/L ではなく 5 パーセンタイルの 2.10 mmol/L である被験者は、(2.10 – 2.30）×（-4.06）で調整されて ΔQTcF は 0.81 msec となる。マグネシウムが平均以下であった場合の調整はさらに小さくなる。

2.3.5.3　結論

以下の解析結果に基づき、血漿中ボラシデニブ濃度は QT 延長（ΔQTcF）に対する有意な影響はなかった。

- QT-濃度モデル（p 値は 0.242）における傾きとその 95% CI
- モデルで予測した C_{max} での QT 延長（1 msec 未満）とその 90% CI（-2.6, 0.4）

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ボラシデニブの PK 特性

健康被験者計 95 例（【AG881-C-005 試験】の 5 例、【AG881-C-007 試験】の 36 例、【AG881-C-006 試験】の 22 例、及び【AG881-C-008 試験】の 32 例）から PK の結果が得られている。また、進行血液悪性疾患の被験者（【AG881-C-001 試験】の 46 例）及び進行固形癌の被験者（【AG881-C-002 試験】の 94 例及び【AG120-881-C-001 試験】の 22 例）の計 162 例からも PK の結果が得られており、これらの被験者にはボラシデニブが 1 回以上投与され、1 つ以上の検体で血漿中ボラシデニブ濃度が測定されている。さらに、ボラシデニブの PK 特性は、【PKH-95032-008 試験】と【PKH-95032-009 試験】でも検討された。

ボラシデニブ曝露量の個体間の変動を表 3:1 に示す。AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験でボラシデニブを単回投与したとき、PK は中程度から高い個体間の変動を示した。AG120-881-C-001 試験では、50 mg QD を投与したときの脳腫瘍中濃度と血漿中濃度の GMR は 1.59 であり、個体間の変動は 40.4%［変動係数（CV)］と中程度であった。PKH-95032-008 試験では、ボラシデニブ PK パラメータは、A 群では中程度の個体間の変動、B 群では高い個体間の変動を示した。

表 3:1 薬物動態パラメータの個体間の変動

PK Parameters	Value (Geometric Coefficient of Variation%)	
Study AG881-C-005		
	Oral PK[a]	**Intravenous PK**
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr·ng/mL)	661 (84.6)	3590 (26.9)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (hr·ng/mL)	759 (92.0)	4240 (27.6)
C_{max} (ng/mL)	26.0 (47.6)	2060 (50.4)
Study AG881-C-006[b d]		
	Multiple 50 mg vorasidenib QD (Day 1)	**Multiple 50 mg vorasidenib QD (Day 13)**
$AUC_{0\text{-t}}$ (hr·ng/mL)	462.7 (40.3)	1783 (35.3)
$AUC_{0\text{-24hr}}$ (hr·ng/mL)	463.4 (40.3)	1785 (35.4)
C_{max} (ng/mL)	47.79 (37.5)	112.4 (38.0)
Study AG881-C-007[c d]		
	Treatment B (Fasted)	**Treatment C (Fed)**
$AUC_{0\text{-t}}$ (hr·ng/mL)	3358 (43.5)	4715 (68.7)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (hr·ng/mL)	4591 (58.2)	6143 (79.5)
C_{max}(ng/mL)	76.17 (40.9)	237.1 (50.8)
Study PKH-95032-008[c d]		
	Group A (Normal Hepatic Function)	**Group B (Moderate Hepatic Impairment)**
$AUC_{0\text{-t}}$ (hr·ng/mL)	1439 (47.5)	1675 (59.2)
C_{max} (ng/mL)	36.55 (41.3)	38.49 (60.8)
Study PKH-95032-009[c,d] (Low-fat meal)		
	1 × 40 mg PO QD vorasidenib (fasted)	**1 × 40 mg PO QD vorasidenib (fed with low-fat meal)**
$AUC_{0\text{-t}}$ (hr·ng/mL)	2810 (58.5)	3800 (56.7)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (hr·ng/mL)	2860 (55.7)	4040 (68.8)
C_{max} (ng/mL)	75.4 (43.9)	177 (27.0)
Study PKH-95032-009[c, d] (CYP1A2 inhibition)		
	1 × 40 mg PO QD vorasidenib (fasted)	**1 × 40 mg PO QD vorasidenib (fed with low-fat meal)**
$AUC_{0\text{-t}}$ (hr·ng/mL)	1030 (59.1)	1980 (75.0)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (hr·ng/mL)	1020 (51.9)	2450 (32.7)
C_{max} (ng/mL)	33.5 (49.5)	43.4 (61.9)

Source: AG881-C-005 CSR Table 9 and 10; AG881-C-006 CSR Table 11-3; AG881-C-007 Table 11-1; PKH-95032-008 PK Table 14.2.2; PKH-95032-009 PK Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2
Note(s):
Treatment B: 50 mg vorasidenib F2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment C: 50 mg vorasidenib F2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed)
a. Formulation as a powder-in-capsule
b. F1 (early phase uncoated tablet formulation) (Formulation 1)
c. F2 (intended commercial formulation (film-coated) (Formulation 2)
d. AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (GoeCV%)

全般にボラシデニブの PK の結果は、健康被験者と神経膠腫被験者で同様であった。表 3:2 にボラシデニブの PK パラメータの一覧を示す。

表 3:2　ボラシデニブの薬物動態パラメータ

Parameter	Value	
PK Parameters		
Single dose C_{max} (ng/mL)[a]	75.4 (43.9%)	
Steady state $C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]	133 (73.4%)	
Single dose $AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)[a]	2860 (55.7%)	
Steady state AUC_{tau} (hr·ng/mL)[a]	1990 (94.6%)	
Steady state PK	Within 14 days	
Accumulation		
C_{max}	3.83	
AUC	4.43	
Absorption		
Median T_{max} (hr)[a]	2.00 (0.5, 4.1)	
Effect of Food	**High-fat meal[b]**	**Low-fat meal[b]**
C_{max}	3.14-fold (90% CI: 2.76, 3.56)	2.32-fold (90% CI: 2.05, 2.63)
AUC	1.38-fold (90% CI: 1.25, 1.52)	1.40-fold (90% CI: 1.23, 1.59)
Distribution		
Protein binding[c]	approximately 97%	
Brain tumor penetration ratio[a]	1.59 (40.4%)	
Mean apparent volume of distribution (L)[a]	3930 (39.9%)	
Elimination		
Mean apparent clearance (L/hr)[a]	14.0 (55.7%)	
Terminal half-life (hr)[a]	238 (57.4%)	
Excretion[d]		
Urine	4.52% (2.36) of total radioactivity	
Feces	84.7% (5.62) of total radioactivity	

Source: AG881-C-002-PKPD Section 6.3.1.3; AG881-C-002-PKPD Table 18; AG881-C-004-PK Report Table 12; AG881-C-005 CSR Table 10; AG881-C-007 CSR Table 11-3; SERV-NCA-AG-120-881-4182 REPORT Table 8.2.4.4; PKH-95032-009 Table 14.2.2.1

[a] PK parameters are expressed as geometric mean (geometric CV%) except T_{max} which is summarized as median.

[b] Following administration of a single dose in healthy subjects, a high-fat meal (approximately 800 to 1,000 calories, 500 to 600 fat calories, 250 carbohydrate calories and 150 protein calories); or a low-fat meal (400-500 total calories, 100-125 calories from fat)

[c] Arithmetic mean

[d] Arithmetic mean (Standard Deviation)

3.1.1　吸収

単回経口投与したボラシデニブは速かに吸収され、T_{max}（中央値）はすべての試験で投与後 1～3 時間である。ボラシデニブの血漿中濃度-時間プロファイルは、ピーク濃度到達後、多相性の消失を示す。市販用錠剤で予定している治療用量である 40 mg の用量で単回投与したときの C_{max}（幾何平均値）は 75.4 ng/mL であった【PKH-95032-009 試験】。血漿中濃度は QD 投与を約 2 週間継続したときに定常状態となり、平均蓄積は 3.6～5.8 倍であった（【AG881-C-006 試験】、【AG881-C-001 試験】及び【AG881-C-002 試験】）。ボラシデニブ（カプセル入り粉末剤）の経口投与と[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブ 0.1 mg のマイクロドーズでの静脈内投与を比較すると、経口投与したカプセル入りボラシデニブの F の平均は 34.1%であった【AG881-C-005 試験】。

単回投与でも反復投与でも 200 mg まで用量比例性が観察され（AG881-C-002 試験）、高脂肪食も低脂肪食もボラシデニブに対して影響があった（詳細は 3.3.5 項）。

3.1.2　分布

ボラシデニブはヒト血漿中 0.2～10 μM（又は 82.9～4147 ng/mL）の範囲でヒト血漿タンパクとの結合率が高く（約 97%）、結合率は濃度に依存しなかった【2.6.4_4.3】。40 mg QD 投与後の $C_{max,ss}$（幾何平均値）は 172 ng/mL であり、4147 ng/mL はこの約 24 倍である。ボラシデニブも AGI-69460 もヒト血漿タンパクとの結合率は高かった。非結合率の平均値はそれぞれ 2.66±0.18%と 13.0±1.07%であり、検討した範囲では非結合率は濃度に依存しなかった【AG881-N-067】。ボラシデニブ及び AGI-69460 はいずれも、濃度非依存的に、α-1 酸性糖タンパク質よりもヒト血清アルブミンに優先的に結合することが示された【240001_6916】。健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者に 20 mg を単回経口投与した臨床試験により *Ex-vivo* での血漿タンパク結合率が確認された。*In vitro* 血漿タンパク結合率は、健康被験者に 20 mg を単回経口投与した後の *ex vivo* タンパク結合率と一致しており【PKH-95032-008 試験】、非結合率の平均値はボラシデニブが 2.25%～2.89%、AGI-69460 が 11.4%～13.9%であった。$AUC_{0\text{-}72hr}$、及び $AUC_{0\text{-}last}$ の全血中濃度／血漿中濃度の幾何平均値比（1.14 と 1.33）に基づくと、放射性物質（ボラシデニブ及び代謝物）は赤血球（RBC）に分布していた【AG881-C-005 試験】。しかし *in vitro* データは、ボラシデニブのヒト血液中での $K_{RBC/PL}$ が 0.23 で、繰り返し測定においても、血漿に対する血液の比は 0.87 であり、$K_{RBC/PL}$ が 0.59 であったことから、RBC への分配が低く、ボラシデニブは主に血漿中にとどまることを示していた【2.6.4_4.2】。一方、AGI-69460 では、$K_{RBC/PL}$（平均値）は 2.17 であり、血漿に対する血液の比は 1.38 であることから、赤血球への移行性が示された。グレード 2 又は 3 の神経膠腫被験者にボラシデニブ 50 mg QD を投与したとき【AG120-881-C-001 試験】、非臨床試験での結果【2.6.4_4.1】と同様に脳移行がみられ、切除された脳腫瘍中ボラシデニブ濃度と血漿中ボラシデニブ濃度の比は 1.69 であった。[$^{13}C_3{}^{15}N_3$] ボラシデニブ 0.1 mg のマイクロドーズで静脈内投与したときの V_d（幾何平均値）は 1110 L であり、ボラシデニブを絶食下で経口投与したときの V_d/F（幾何平均値）は 3919～5470 L の範囲であった【AG881-C-005 試験】。

3.1.3　代謝

In vitro データ：定量可能な主な代謝経路は、AG-881 と GSH 又はシステインとの直接抱合と考えられた。代謝は、水酸化された後、グルクロン酸抱合又はクロロピリジン環の脱塩素後の GSH 若しくはシステイン抱合のいずれかで構成された。二次代謝物として水酸化、グルクロン酸抱合及び GSH／システイン抱合の組合わせが観察された【2.6.4_5.2】。

In vivo データ：最も多い代謝物として糞中では 7 種類、尿中では 1 種類が特定された。血漿中では、デスクロロ-メチルスルホンボラシデニブ（AGI-69460）が主な代謝物として同定され、$AUC_{0\text{-}72hr}$ と $AUC_{96\text{-}336hr}$ では総放射能のそれぞれ約 9.10%と 43.92%を占めた（図 2:2）（AG881-C-005 試験）。

AGI-69460 はいずれの *in vitro* 培養実験でもみられなかった。AGI-69460 はボラシデニブのデスクロログルタチオン抱合体の下流代謝物であり、肝代謝経路及び肝外代謝経路の組合わせを介して生成される可能性がある。AGI-69460 の生成は遅く、AG881-C-005 試験（単回投与）でのサンプリングでは、AGI-69460 の PK プロファイルを正確に記述するには適切ではなかったため、血漿中 AGI-69460 濃度は第 III 相試験【AG881-C-004 試験】及び臨床薬理試験【PKH-95032-008 試験】及び【PKH-95032-009 試験】で測定した。【AG881-C-004 試験】で観察された代謝物 AGI-69460 の濃度を 2.2.2.1 項に記述する。この試験では、AGI-69460 の C_{trough} における曝露はボラシデニブと同程度であった【AG881-C-004-PK】。

AGI-69460 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の基質ではなかった【S095032_A-R-000006524-DHIZ】。

3.1.4　排泄と排出

[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]ボラシデニブを静脈内投与したとき、ボラシデニブの総血漿クリアランス（幾何平均値）は 24.8 L/hr と測定された（AG881-C-005）。ボラシデニブ経口投与後の平均 $t_{1/2}$ は 185～303 時間であった（【AG881-C-007 試験】、【AG881-C-008 試験】及び【PKH-95032-009 試験】）。

健康男性被験者にカプセル入り粉末剤の[^{14}C] ボラシデニブ 50 mg を経口投与したところ【AG881-C-005 試験】、44 日間の試験中、投与された放射能の 89.2%が回収され、84.7%は糞中、4.52%は尿中であった。未変化体の半分以上は糞中で回収され（55.5%）、尿では未変化ボラシデニブは検出されなかった。

3.1.5　定常状態における蓄積率

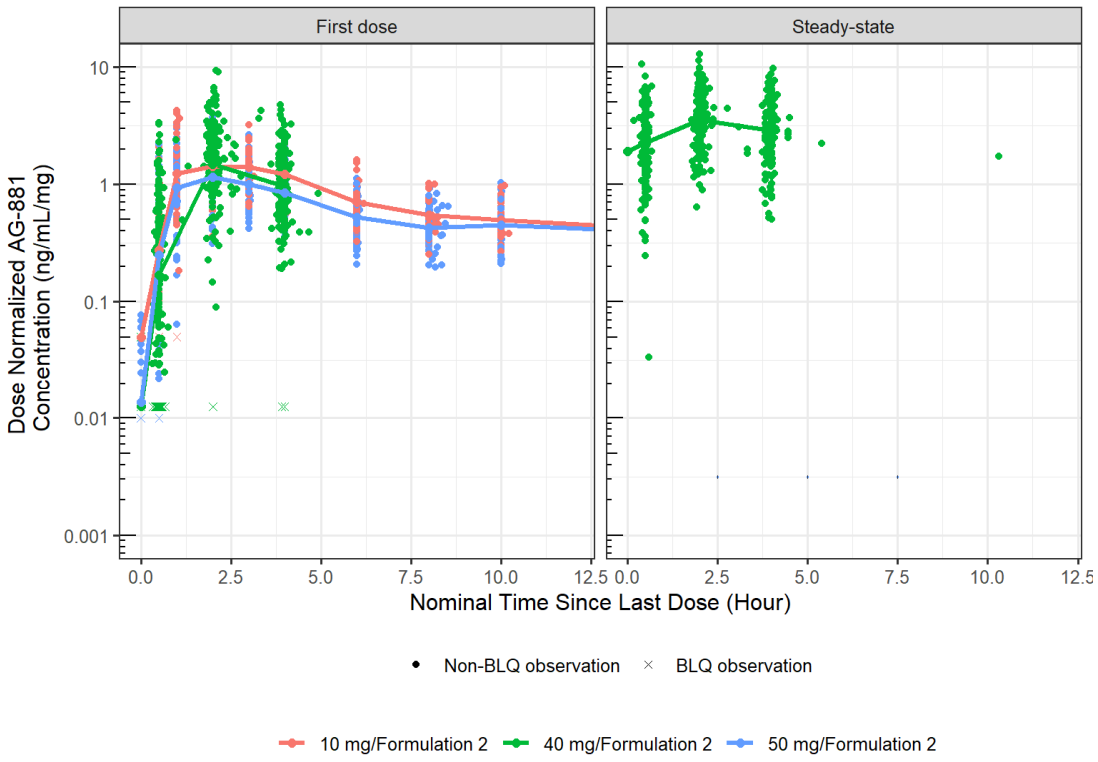
血漿中ボラシデニブ濃度は C1D15 までに定常状態に達すると考えられ、【AG881-C-002 試験】で神経膠腫被験者に 50 mg QD を投与したときの平均 R_{acc}（AUC）及び R_{acc}（C_{max}）はそれぞれ 3.27 と 2.45 であった。【AG120-881-C-001 試験】では、反復経口投与後の血漿中濃度は 10 mg 投与群でも 50 mg 投与群でも Day 15 までに定常状態に達した。

3.1.6　用量比例性

ボラシデニブを反復経口投与したとき、C1D15 の時点で曝露量は 10～200 mg QD の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、C_{max} は 10～50 mg QD の用量範囲でほぼ用量比に応じて増加した。

C2D1 では、10～100 mg QD の用量範囲でほぼ用量に比例した増加がみられた【AG881-C-002 試験】。

ボラシデニブ（F2 処方製剤）を投与した被験者において【AG881-C-004-PPK】、初回投与時（10、40、50 mg）、及び定常状態（40 mg）での血漿中濃度のデータを図 3:1 に示す。ボラシデニブ（F2 処方製剤）を初回投与した後の用量で補正した血漿中濃度-時間プロファイルは用量間で同様であり、検討した F2 処方製剤での用量範囲は比較的狭いが、この範囲では PK に用量依存性がないことが示唆された。



Source: AG881-C-004-PPK Figure 3
Note: lines represent the mean profile

図 3:1　　F2 処方製剤初回投与後の用量で補正した用量別のボラシデニブ濃度－時間推移

3.1.7　時間依存性

- 種々の濃度の重水素標識ボラシデニブ（AGI-28187）とヒト肝細胞をともに 72 時間代謝実験において、ボラシデニブ代謝の自己誘導はみられなかった【AG881-N-003】。
- AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験で内因性 4β-OH コレステロール値を定量したところ、高用量（600 mg QD と 1100 mg QD）を投与したときのみ、中程度の CYP3A4 誘導がみられた。AG881-C-006 試験では、血漿中 4β-ヒドロキシ-コレステロール／コレステロールの比はベースラインから平均で 2.5%～9.4%増加した。

- Pop PK モデルを構築したとき、CL/F 及び V_d/F に時間に依存した変化はみられなかった。最終 pop PK モデルは、単回投与後及び定常状態時の血漿中ボラシデニブ濃度を正確に予測することができ、反復投与してもボラシデニブの PK に時間依存性の変化はないことが示された。

3.2　内因性の要因が PK に及ぼす影響

3.2.1　人種

AG881-C-008 試験では、日本人（アジア系）及びアジア系以外の成人男女の健康被験者にボラシデニブ 10 mg と 50 mg を単回投与し、人種がボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した。この結果、ボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg の単回経口投与後の血漿中ボラシデニブ曝露量は日本人被験者とアジア系以外の被験者の間で同程度であり、人種がボラシデニブの曝露量に影響を与えないことを示した。

また、日本人患者データ（AG881-C-004-PPK-JAPAN）を含む pop PK 解析において、人種がボラシデニブの PK に及ぼす影響を評価した。Pop PK モデルでは、人種（日本人対非日本人）がボラシデニブの PK の予測因子であることが示された一方で、日本人患者で認められた血漿中濃度対時間推移は、AG881-C-004 試験の海外データで既に認められている曝露量の範囲内であり、pop PK モデルで予測した定常状態での曝露量は日本人と非日本人の神経膠腫患者で重複していた。これらの結果を踏まえ、人種はボラシデニブの曝露量に影響を与えないことが確認された。

すべての人種に関する pop PK 解析を 3.2.4 項に示す。

3.2.2　肝機能障害

ボラシデニブの主な排出経路は糞排泄であるため（総放射能の 84.7%が糞中で回収）、ボラシデニブの PK に及ぼす肝機能障害の影響に特化した試験を実施した【PKH-95032-008 試験】。ボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したとき、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類でグレード B）があっても総ボラシデニブ曝露量又は遊離（非結合）ボラシデニブ曝露量に臨床的に意義のある変化はなかった（$AUC_{0\text{-}t}$ が 26.0%増加）。ボラシデニブの PK は 10～200 mg の範囲で用量に比例しているため、20 mg を単回投与したときの結果（$AUC_{0\text{-}t}$ の 26.0%の増加）は、40 mg（推奨用量）を投与した場合に外挿することができ、また、ボラシデニブの PK に時間依存性はないため、反復投与（連日投与）にも外挿できる。E-R 関係に従うと（2.3.3 項）、10～300 mg の用量範囲では曝露量（AUC_{avg} 及び $C_{max,avg}$）は ALT、AST 及びビリルビン（全グレード及びグレード 2 以上の増加）に対して統計学的に有意な影響を及ぼさない。E-R 関係は、曝露量がわずかに変化しても安全性や有効性に対する悪影響は予想されないことを示している。したがって、肝機能が正常な被験者も中等度又は軽度の肝機能障害を有する被験者も推奨されている用量で投与を開始することができ、軽度又は中等度の肝機能障害がある場合でも用量の調整は推奨されない。

3.2.3　腎機能障害

ボラシデニブの PK に及ぼす腎機能障害の影響に特化した臨床薬理試験は実施されていないが、腎排泄はわずかであるため、特に腎機能障害の影響を評価する薬理試験の省略は許容されると考

えられる。[^{14}C] ボラシデニブを健康男性被験者に単回経口投与したとき、44 日間に採取した検体中で、投与した放射能の総平均回収率は 89.2%であり、尿中で回収された割合は 4.52%にすぎなかった【AG881-C-005 試験】。

Pop PK 解析を実施したところ、AUC_{ss}、C_{trough} 及び C_{max} の GMR は軽度の腎機能障害を有する被験者（NCI-ODWG 分類）ではそれぞれ 1.38 倍、1.43 倍及び 1.28 倍、中等度の腎機能障害を有する被験者では 1.26 倍、1.32 倍及び 1.21 倍になることが示された。Pop PK モデルで評価すると曝露量はわずかに変化したが、E-R 関係が平坦であるため、この変化が軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者（血清クレアチニンが 2.0×ULN 以下、又は Cockcroft-Gault 式による eGFR に基づいたクレアチニンクリアランスが 40 mL/min を上回る）において安全性又は有効性に悪影響を及ぼさないと予想される。重度の腎機能障害又は末期腎機能の障害を有する患者におけるボラシデニブの PK は不明である。

3.2.4　その他の内因性の要因

Pop PK 解析では、年齢、人種、肝酵素（ALT 及び AST）、アルブミン、ビリルビン、eGFR はボラシデニブの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。人種の有意な共変量である「日本人」（3.2.1 項）の他に、民族（ヒスパニック系又はラテン系対ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明）及び性別の 2 種類の共変量は CL/F の有意な予測因子であり、性別は V2/F の有意な予測因子であった。E-R 関係も考慮すると、これらの共変量がボラシデニブの曝露量に及ぼす影響の程度では、安全性又は有効性に有害な影響を及ぼさないと予想される。有効性及び安全性のサブグループ分析は、【2.7.3_2.1】及び【2.7.4_5.1】にそれぞれ記述する。

青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）：

成人データを使用して構成した pop PK モデルには、体重は共変量として含まれていない。予測を青年被験者に外挿するために、クリアランスと V_d パラメータについて体重を共変量として組み入れた。この結果、低体重の青年被験者では（成人集団と比較して）ボラシデニブの曝露量が変化することが予想されたため、用量を調節するに至った（2.3.4 項）。

結果として、pop PK 解析で年齢の影響は確認されず、12 歳以上の被験者ではボラシデニブの PK に影響を及ぼすと想定されるのは体重のみであった。これらの用量調整は成人被験者にも適用できると考えられ、本申請で提示している推奨用量を支持した。

3.3　外因性の要因が PK に及ぼす影響

3.3.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響

3.3.1.1　強い CYP1A2 阻害薬

3.3.1.1.1　シプロフロキサシン

In vitro 試験では、ボラシデニブが CYP1A2 の基質であることを示している【2.6.4_7.1】。シプロフロキサシン反復投与（14 日間にわたり 500 mg を BID 投与）とボラシデニブ単回投与（20 mg）を併用したところ、シプロフロキサシンによる CYP1A2 阻害がボラシデニブの PK に及ぼす影響は中程度（曝露量が 2 倍以上 5 倍未満増加）であり、シプロフロキサシンと併用しない場合と比

ベボラシデニブの C_{max} は 1.29 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.53 倍となった【PKH-95032-009】。3.2.2 項の肝機能障害がボラシデニブの PK に及ぼす影響を検討する方法で記述したように、曝露量は用量に比例して増加、また、時間依存性はないため、20 mg の投与の結果は 40 mg QD の投与に外挿できる。

阻害の程度は中程度と考えられる（2 倍以上 5 倍未満と定義）[2),5),6)]。

E-R 関係に基づくと安全性マージンは 5.5 倍であり（2.3.3 項）、この安全性マージンと比べると、ボラシデニブとシプロフロキサシンを併用してボラシデニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 2.53 倍になっても、安全性又は有効性に有害な影響はないと予想される。

3.3.1.1.2　フルボキサミン

PBPK モデリングに基づくと、ボラシデニブとフルボキサミンを併用すると、定常状態におけるボラシデニブの AUC は 7.18 倍、C_{max} は 5.70 倍になると予想される。したがって、ボラシデニブと強い CYP1A2 阻害薬との併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬以外の治療法を考慮しなければならない。

3.3.1.2　中程度の CYP1A2 誘導薬

中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）と併用すると、定常状態におけるボラシデニブの C_{max} が 30%、AUC が 40%低下すると予想される。したがって、中程度の CYP1A2 誘導薬以外の治療法を考慮しなければならない。

3.3.1.3　胃酸分泌抑制薬

【AG881-C-007 試験】では健康被験者を対象として、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールを使用して胃の pH 依存性 DDI を評価した。ボラシデニブ原薬は 25°C では水にほとんど溶けない（溶解度 0.1 mg/mL 未満）。緩衝液を加えた溶液では、生理的 pH 1～6.8 の範囲で溶解度は顕著に低く、0.07 mg/mL 未満であった【2.7.1_1.1.1】。そのため、胃酸分泌抑制薬はボラシデニブの血漿中曝露量に影響を及ぼす可能性がある。しかし、ボラシデニブとオメプラゾールを併用した結果、ボラシデニブの AUC は単剤で投与したときと同様であり、$AUC_{0\text{-}t}$ と $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR はそれぞれ 97.8%と 94.1%であった。ボラシデニブのピーク曝露量はオメプラゾールとの併用により低下し、GMR は 71.6%であった。E-R 関係に基づくと、C_{max} の低下（28%）が安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないと予想される。胃酸分泌抑制薬がボラシデニブに及ぼす影響については、【2.7.1_3.1.1.2】に詳述する。

3.3.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

3.3.2.1　P-gp の基質及び BCPR の基質を阻害する可能性

ボラシデニブは P-gp の阻害薬ではない。ボラシデニブが他の P-gp 基質に影響を及ぼす可能性はなく、PBPK モデリングの結果でも確認されている【AG881-C-META-PBPK】。

ボラシデニブと代謝物 AGI-69460 は BCRP の阻害薬である（IC_{50} はそれぞれ 1.22 μM、5.84 μM）【2.6.4_7.5】。

PBPK モデリングの結果では、ボラシデニブ 40 mg の反復投与と、P-gp 又は BCRP の感度の高い基質を併用しても、相互作用は予想されない【AG881-C-META-PBPK】。

3.3.2.2　CYP 酵素を誘導する可能性

In vitro データ：ヒト肝細胞では、ボラシデニブは CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 の mRNA 及び活性を誘導し【2.6.4_7.3】、CYP2C19 酵素の活性及び UGT1A4 の遺伝子発現を誘導した【2.6.4_7.3】。

ヒト肝細胞において、AGI-69460 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導した【2.6.4_7.3】。

Ex vivo データ：内因性 4β-OH-コレステロール値を分析したところ、ボラシデニブは高用量で投与したときのみ CYP3A4 を中程度に誘導し、平均増加率は、【AG881-C-001 試験】では 600 mg QD の投与で 2.22%、1100 mg QD の投与で 2.35%、【AG881-C-002 試験】では 200 mg QD の投与で 38.1%、300 mg QD の投与で 42.4%であった。【AG881-C-006 試験】では、血漿中 4β-ヒドロキシ-コレステロール／コレステロールの比は、平均で 2.5%～9.4%増加した。

PBPK データ：規制当局のガイドラインでは[5),2),6)]、感度の高いプローブ基質の AUC GMR が 0.2 以下（曝露量の 80%以上の低下に相当）となる場合は強い誘導作用、AUC GMR が 0.5 超かつ 0.8 以下（曝露量の 20%以上 50%未満の低下に相当）となる場合は弱い誘導作用、AUC GMR が 0.8 を上回る（曝露量の 20%未満の低下に相当）場合は誘導作用がないとされている。PBPK で分析すると、ボラシデニブは感度の高いプローブ基質である CYP3A4（ミダゾラム）に対しては強い誘導作用、CYP2B6（ブプロピオン）及び CYP2C19（S-メフェニトイン）に対しては弱い誘導作用を有し、CYP2C8（レパグリニド）及び CYP2C9（S-ワルファリンとした）に対する誘導作用はみられないと予想される（AG881-C-META-PBPK）。

3.3.2.3　ラモトリギン（UGT1A4 の基質）

ボラシデニブはヒト肝細胞中で UGT1A4 の遺伝子発現を誘導したため、UGT1A4 の誘導薬であることが明らかになった【2.6.4_7.3】。本誘導作用による DDI に特化した試験では【AG881-C-006 試験】、ボラシデニブはラモトリギンの PK に有意な影響を及ぼさず、GMR は 100%に近く 90%CI は許容可能な範囲である 80%～125%の間であった。ラモトリギンは、主に UGT1A4 によるグルクロン酸抱合経路で代謝される抗てんかん薬である。上記の結果から、ボラシデニブと UGT1A4 の基質の間に臨床的に意味のある DDI が生じることは予想されないため、両剤は併用することができる。

3.3.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性

ボラシデニブは強い CYP3A4 誘導薬である（【2.6.4_7.3】、及び【AG881-C-META-PBPK】）。そのため、CYP3A4 の基質である経口避妊薬とボラシデニブを併用すると、経口避妊薬の血漿中濃度が低下する可能性がある。ボラシデニブを使用するときの避妊にはバリア法、子宮内避妊具、避妊インプラント又はデポ剤を考慮すべきである。

3.3.4　神経膠腫に対してよく処方される医薬品と相互作用が生じる可能性：臨床 DDI リスクアセスメント

3.3.1 項及び 3.3.2 項に基づき、予想される DDI のリスクアセスメントを以下に記す。

3.3.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響

3.3.4.1.1　強い CYP1A2 阻害薬

強い CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシンやフルボキサミンとボラシデニブを併用すると、シプロフロキサシンではボラシデニブの AUC は約 2.53 倍、C_{max} は約 1.29 倍になり【PKH-95032-009 試験】、フルボキサミンでは定常状態のボラシデニブの C_{max} 及び AUC は 5 倍を上回ると予想される。したがって、強い CYP1A2 阻害薬とボラシデニブとの併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬ではない治療薬を考慮すべきである。

3.3.4.1.2　中程度の CYP1A2 誘導薬

中程度の CYP1A2 誘導薬であるフェニトインやリファンピシンと併用すると、定常状態におけるボラシデニブの C_{max} は 30%、AUC は 40%低下すると予想される。したがって、中程度の CYP1A2 誘導薬以外の治療薬を考慮する必要がある。

3.3.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

3.3.4.2.1　CYP の基質

ボラシデニブと、CYP2C19 の感度の高い基質（S-メフェニトイン）、及び CYP3A4 の感度の高い基質（ミダゾラム）を併用すると、これらの基質の全身曝露量がそれぞれ 35%と 80%を超えて低下すると予想される。したがって、CYP2C19 や CYP3A4 に対して感度が高い基質であり、かつ、治療域が狭い（NTI）薬剤（CYP2C19 についてはイホスファミド、タモキシフェンなど；CYP3A4 については、シクロスポリン、フェンタニル、エベロリムス、タクロリムス、シロリムス、カルバマゼピンなど）はボラシデニブと併用すべきではなく、これらの CYP450 酵素の感度の高い基質ではない薬剤、又は NTI ではない別の治療薬を使用すべきである。

3.3.4.2.2　ホルモン避妊薬

ボラシデニブとホルモン避妊薬を併用すると、ホルモン避妊薬の濃度が低下する可能性がある。したがって、ボラシデニブを服用している被験者は、別の避妊法を考慮しなければならない。

3.3.5　食事の影響（高脂肪食及び低脂肪食）

3.3.5.1　高脂肪食

ボラシデニブ 50 mg を高脂肪食摂食下で投与すると、絶食下で投与したときと比べて AUC（1.38 倍）、C_{max}（3.14 倍）共に増加した（AG881-C-007）。そのため、第 III 相試験では、規定の絶食下（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）でボラシデニブの投与を継続した【AG881-C-004 試験】。

3.3.5.2　低脂肪食

ボラシデニブ 40 mg を低脂肪食摂食下で単回経口投与すると、絶食下で投与したときと比べて AUC（1.40 倍）、C_{max}（2.32 倍）共に増加した【PKH-95032-009 試験】。

結論

食事の影響を検討したとき、高脂肪食及び低脂肪食がボラシデニブの曝露量（AUC）に対して及ぼす影響は、増加率という点では同様であった。低脂肪食は高脂肪食と比べ、C_{max} に対する影響は少なかった（2.32 倍と 3.14 倍に増加）。E-R 関係に基づくとマージンは 4.3 倍であり、高脂肪食又は低脂肪とともに投与して C_{max} が上昇しても、安全性又は有効性に有害な影響はないと予想される。しかし、いずれの臨床試験でもボラシデニブを規定の絶食下で投与したため、ボラシデニブは食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが推奨される。

3.4　用量の根拠及び用量調整の推奨

用量の根拠を【2.7.3_4.1】に詳述し、以下に簡単に概要を示す。

3.4.1　推奨される臨床用量の妥当性

同所性 TS603 *IDH1*R132H 神経膠腫異種移植マウスモデルから得た非臨床データに基づくと、腫瘍 2-HG の 90%阻害を維持する有効な $AUC_{0\text{-}12hr}$ の曝露量は、201 hr·ng/mL であった【2.6.2_2.4.3】。この曝露量は、神経膠腫被験者を対象とした試験で使用したすべての用量（10～300 mg QD）で達成された。最低用量の 10 mg QD を投与したときの $AUC_{0\text{-}10hr}$ は 230 hr·ng/mL であり、高用量群では曝露量は用量の上昇に伴い増加した【AG881-C-002 試験】。ボラシデニブの用量は、進行固形癌（神経膠腫を含む）の被験者を対象とした用量漸増第 I 相試験（AG881-C-002）の安全性データに基づいて選択した。この試験では、F1 処方の 100 mg 錠 QD 未満を神経膠腫被験者に投与したときの安全性プロファイルは良好であった。この試験の神経膠腫被験者では、用量 100～300 mg QD で肝トランスアミナーゼが上昇し、用量制限毒性（DLT）と特定された。

AG881-C-002 試験に参加した神経膠腫被験者から得た曝露と安全性の関係及び PK データ、並びに非臨床試験でみられた曝露量との関係に基づいて、神経膠腫被験者でさらに評価する用量として以下のように選択した。

- 50 mg は安全性も PK プロファイルも許容されると判断された
- 10 mg は、曝露量による PK の変動が十分に抑えられ、かつ、腫瘍異種移植マウスモデルで 2-HG が 90%を超えて抑制された。

グレード 2/3 の非造影病変を有する神経膠腫被験者を対象として周術期に試験を行い、10 mg QD と 50 mg QD を投与したときの CNS 移行性及び 2-HG 抑制を評価した【AG120-881-C-001 試験】。

AG120-881-001 試験では、ボラシデニブの投与により腫瘍 2-HG が用量依存的に低下し、未治療対照被験者と比べると、事後分布の低下率中央値は、50 mg QD を投与した被験者では 92.6%（95%確信区間：76.1%, 97.6%）、10 mg QD を投与した被験者では 63.5%（95%確信区間：22.2%, 88.4%）であった。またこの試験の結果、手術時の脳腫瘍組織内 2-HG と血漿中 2-HG の比の平均

は、50 mg QD を投与した被験者のほうが 10 mg QD を投与した被験者よりも小さく、高用量では 2-HG がより大きく抑制されることが示唆された。ボラシデニブ 50 mg QD の投与では脳移行性も観察され、脳中ボラシデニブと血漿中ボラシデニブの比は 1.69 であった（2.2.2.4.1 項）。これらのデータに基づき、ピボタル試験である【AG881-C-004 試験】の用量として最初に F1 処方の 50 mg 錠 QD 投与を選択した。

40 mg QD の妥当性：相対的バイオアベイラビリティ試験【AG881-C-007 試験】を実施し、F1 処方製剤（開発初期の素錠）と F2 処方製剤（市販予定製剤であるフィルムコーティング錠）を比較した。このバイオアベイラビリティ試験の結果、及び第 I 相試験から得た臨床データに基づき、定常状態における AUC は F2 処方の 40 mg 錠 QD 投与と F1 処方の 50 mg 錠 QD 投与で同様であると予測された。これらのデータに基づき、AG881-C-004 試験の治験実施計画書改訂 2.0 版では、用量を F2 処方の 40 mg 錠 QD 投与とした【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.1】。

ボラシデニブ 10～300 mg を反復投与したとき、曝露と安全性の関係は平坦である（2.3.3 項で考察）。さらに、ボラシデニブが心臓の再分極を遅延させる可能性を評価する thorough QTc 試験の代わりとして、ボラシデニブ濃度と QTc の関係を解析したところ、ボラシデニブを投与しても QT 間隔に臨床的に意義のある影響はないことが示された（2.3.5 項）。

3.4.2　試験治療下で発現した有害事象に関する用量の調整

単回及び反復投与による臨床薬理試験では、TEAE のためにボラシデニブの用量を調整したという報告はない。各臨床薬理試験から得た安全性データは、各試験の治験総括報告書に提示する（【AG881-C-005 試験】、【AG881-C-006 試験】、【AG881-C-007 試験】、【PKH-95032-008 試験】及び【PKH-95032-009 試験】）。

臨床試験では、治験担当医師の臨床判断に基づき、申請者の医療モニターとの相談の上で、AE を理由としたボラシデニブの投与中断及び／又は用量変更が可能とされた。さらに、治験実施計画書及び規制当局からのフィードバックに従い、ビリルビン増加の有無にかかわらず肝トランスアミナーゼ上昇【AG881-C-004 Primary CSR_9.4.4】を AESI とあらかじめ定義し、具体的なガイドラインを策定した。

【AG881-C-004 試験】（プラセボを含む）、【AG881-C-002 試験】及び【AG120-881-001 試験】でボラシデニブを投与した被験者から得られた安全性データは、【2.7.4】に示す。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫被験者で発現し、用量変更に至った TEAE、及びボラシデニブ 40 mg QD 及びいずれかの用量を投与した固形癌被験者（神経膠腫を含む）で発現し、用量変更に至った TEAE は、【2.7.4_2.1.8】に提示する。

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

1） MHLW ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. PFSB/ELD Notification No. 0928010, dated June 4, 2010

2） EMA Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2European Medicines Agency2012 [PE0078267] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf.

3） FDA S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2010 [PE0165129] https://www.fda.gov/media/73161/download.

4） FDA Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry 2020 [PE0174702] https://www.fda.gov/media/72279/download.

5） MHLW Drug Interaction Guidelines for Drug Development and Appropriate Information Provision. PSEHB/PED Notification No. 0723-6, dated July 23, 2018

6） FDA Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions — Guidance for Industry. 2020 [PE0156514] https://www.fda.gov/media/134581/download.

7） FDA Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry. 2022 [PE0168221] https://www.fda.gov/media/121313/download.

8） MHLW ICH E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. PFSB/ELD Notification No.1023-1, dated October 23, 2009

9） EMA ICH E14 (R3) Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - questions and answers - Scientific guideline. 2016 [PE0126868] https://www.ema.europa.eu/en/ich-e14-r3-clinical-evaluation-qt-qtc-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non.

10） FDA E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005 [PE0152505] https://www.fda.gov/media/71372/download.

11） Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-141 [PE0117767]. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

12） CDC. Percentile Data Files with LMS Values. 2009 Accessed 04 September 2023 https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm.

6. 付録

6.1 Highlights of Vorasidenib Clinical Pharmacology and Cardiac Safety

Proposed QTc assessment pathway	☐ Thorough QTc study ☒Substitute for thorough QTc study (E14 Q&A 5.1) ☐ Alternative QTc study when a thorough QTc study is not feasible (E14 Q&A 6.1)
Therapeutic dose and exposure	The selected dosing regimen for subjects with glioma who harbor *IDH1* and/or *IDH2* mutations is 40 mg QD intended commercial formulation (film-coated) [F2]. • The exposure after a single dose of 40 mg vorasidenib was determined in healthy subjects (Study PKH-95032-009), geometric mean (GeoCV%): Fasted: C_{max} = 75.4 (43.9%) ng/mL and AUC_{0-t} = 2810 (58.5%) hr·ng/mL Fed (low-fat): C_{max} = 177 (27.0%) ng/mL and AUC_{0-t} = 3800 (56.7%) hr·ng/mL • The exposure after repeated doses (C2D1) of 40 mg QD was determined in subjects with glioma (Report AG881-C-004-PK), geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 133 (73.4%) ng/mL AUC_{ss} = 1987.6 (94.6%) hr·ng/mL.
Maximum tolerated dose	The maximum tolerated dose was not established in subjects with advanced hematological malignancies (Study AG881-C-001) or subjects with solid tumors including glioma (Study AG881-C-002). In subjects with solid tumors including glioma, doses of 100 mg QD early phase uncoated tablet formulation (F1) and higher were associated with Grade 2 or higher liver transaminase elevations that were considered dose-limiting toxicities and required dose modification of vorasidenib. Based on the PK/PD, safety, and efficacy data, a dose regimen of 40 mg QD (F2) has been selected as the recommended clinical dose.
Principal adverse events	The safety data package for this initial marketing application includes data from 493 subjects who received either vorasidenib or placebo in 4 clinical studies. The primary study providing evidence of safety in the proposed indication is Study AG881-C-004, a double-blind, placebo-controlled, randomized study in 331 subjects with residual or recurrent Grade 2 glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation. A total of 330 subjects were treated in the study (N=167 in the vorasidenib arm; N=163 in the placebo arm with N=52 crossover from placebo to vorasidenib). Additional safety data from 3 supportive clinical studies (Studies AG881-C-002, a dose escalation study in subjects with advanced solid tumors including glioma; AG120-881-C-001, a perioperative study in subjects with non-enhancing gliomas; and Study AG881-C-001 a dose escalation study in subjects with hematologic malignancies).

	AG881-C-001: The most commonly reported TEAEs (≥25%) at any dose across the dose range of 25 to 1,100 mg QD were fatigue (32.6%), ALT increased (30.4%), blood ALP increased and diarrhoea (28.3% each), and vomiting (26.1%). AG881-C-002: The most commonly reported TEAEs (≥25%) across the dose range of 10 to 300 mg QD in subjects with glioma were headache (48.1%), ALT increased (44.2%), AST increased (40.4%), fatigue and nausea (32.7% each), and seizure (28.8%). As per study protocol adverse event of special interest (AESIs) associated with elevated liver transaminases were observed in 10 subjects (19.2%) with glioma. AG120-881-C-001: The most commonly reported TEAEs (≥25%) in subjects who received vorasidenib across the dose range of 10 mg QD and 50 mg QD in subjects with glioma were headache (50%), nausea and fatigue (45.8% each), ALT increased (41.7%), diarrhoea (33%), AST increased and constipation (29.2% each), and anemia and seizure (25% each). AG881-C-004: The most commonly reported TEAEs (≥25%) in subjects who received vorasidenib without crossover 40 mg QD were ALT increased (38.9%), COVID-19 (32.9%), fatigue (32.3%), AST increased (28.7%), headache (26.9%). The only AE reported in ≥ 25% of subjects who received vorasidenib post-crossover was ALT increased (26.9%). As per study protocol AESIs were observed in 31 subjects (18.6%).
Maximum dose tested	Single dose	• 1,100 mg in subjects with advanced hematologic malignancies (Study AG881-C-001). • 300 mg in subjects with solid tumors including glioma (Study AG881-C-002) • 400 mg in subjects with non-glioma solid tumors (Study AG881-C-002)
	Multiple dose	• 1,100 mg QD in subjects with advanced hematologic malignancies (Study AG881-C-001). • 300 mg in subjects with solid tumors including glioma (Study AG881-C-002) • 400 mg in subjects with non-glioma solid tumors (Study AG881-C-002)
Exposures achieved at maximum tested dose	Single dose	Advanced hematologic malignancies: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 611.5 (96.2%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}72hr}$ = 12130 (98.2%) hr·ng/mL. Solid tumors including glioma: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 302 (104.0%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}72hr}$ = 5348 (82.6%) hr·ng/mL. Non-glioma solid tumors: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 441 (94.6%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}72hr}$ = 7905 (70.0%) hr·ng/mL.
	Multiple dose	Advanced hematologic malignancies at 1,100 mg QD: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 1042 (67.1%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}10hr}$ = 6783 (88.1%) hr·ng/mL.

		Note: Higher exposures were observed after 600 mg QD: C_{max} = 1547 (53.8%) ng/mL and AUC_{0-10hr} = 11700 (65.3%) hr·ng/mL. Solid tumors including glioma: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 493 (56.3%) ng/mL and AUC_{0-10hr} = 3984.1 (48.3%) hr·ng/mL. Non-glioma solid tumors: Geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 765 (67.1%) ng/mL and AUC_{0-10hr} = 5614.6 (72.1%) hr·ng/mL.
Range of linear PK	After multiple once daily oral administration of vorasidenib, at C1D15, an approximate dose proportional increased was observed at 10 to 200 mg QD dose range for AUC and 10 to 50 mg QD dose range for C_{max}. (Study AG881-C-002)	
Accumulation at steady state	1. Vorasidenib plasma concentrations appeared to achieve steady-state by C1D15 and the mean accumulation ratio R_{acc} (AUC) and R_{acc} (C_{max}) at 50 mg QD dose was 3.27 and 2.45, respectively for subjects with glioma in Study AG881-C-002. In Study AG120-881-C-001, following daily oral administration, plasma concentration reached steady-state by Day 15 for both the 10 mg and 50 mg dose groups.	
Metabolites	The most abundant circulating metabolite was M458; AGI-69460, deschloro-methyl sulfone vorasidenib), which represented ~9% and 44% of total radioactivity for pooled AUC_{0-72hr} and $AUC_{96-336hr}$ plasma, respectively. Remaining radioactive components accounted for <6% of the total plasma radioactivity and were not identified.	
Absorption	Absolute bioavailability	The mean absolute bioavailability of the orally administered vorasidenib (powder-in-capsule) was 34.1% (AG881-C-005) when compared with a 0.1 mg IV microdose of [$^{13}C_3{}^{15}N_3$]vorasidenib.
	T_{max}	Median (range) for vorasidenib: T_{max} = 2.00 (0.5, 4.1)
Distribution	Volume of distribution	Volume of Distribution (AG881-C-005), Geometric mean (GeoCV%): 1,110 (30.5) L The geometric mean apparent volume of distribution (V_z/F) ranges from 3919 to 5470 L following oral administration of vorasidenib under fasted conditions (Studies AG881-C-007 and AG881-C-005).
	% Bound	Approximately 97% in human plasma protein
Elimination	Route	Primary route: metabolism followed by fecal/biliary elimination. Human ADME study (single oral dose of 50 mg [^{14}C]vorasidenib: Mean±StD of 84.7±5.62% of the total radioactivity was recovered in feces and 4.52±2.36% was recovered in urine. (Study AG881-C-005)

	Terminal $t_{1/2}$	An average elimination half-life ($t_{1/2}$) following oral administration of vorasidenib ranged from 185 to 303 hours (Studies AG881-C-007, AG881-C-008, PKH-95032-009).
	Clearance	Geometric mean (GeoCV%) clearance (CL) after IV dosing = 24.8 (27.8%) L/hr (Study AG881-C-005).
Intrinsic factors	Age	Overall, age is not a significant covariate affecting vorasidenib exposure (Report AG881-C-004-PPK)
	Sex	Sex was found to be a significant predictor of apparent clearance and apparent central volume of distribution (Report AG881-C-004-PPK) No dose adjustment is required taken into account the results from the E-R relationship.
	Race	Similar exposures observed between Japanese (Asian) and non-Asian subjects (Study AG881-C-008). Race (Japanese vs non-Japanese) was found to be a significant predictor of apparent clearance and apparent central volume of distribution (Report AG881-C-004-PPK-JAPAN) No dose adjustment is required taking into account the overlapping exposures at steady state in Non-Japanese and Japanese glioma patients and the results from the E-R analysis
	Hepatic and renal impairment	Hepatic impairment: Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) did not lead to clinically relevant changes in total or free (unbound) vorasidenib concentrations (increase of 26.0% in AUC_{0-t}) following a single oral dose of 20 mg vorasidenib (Study PKH-95032-008). There was no statistically significant effect of exposure (AUC_{avg} and $C_{max,avg}$) identified on ALT, AST, and bilirubin (all grade and Grade ≥2) over the 10 to 300 mg dose range for vorasidenib (Report AG881-C-004-PPK). The E-R relationship indicates changes in exposure is not expected to have an adverse impact on safety or efficacy for starting 40 mg QD for subjects with moderate and mild hepatic impairment. Renal impairment: Pop PK analysis demonstrated that in mild renally impaired subjects (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification) there was an increase in GMR of 1.38, 1.43, and 1.28-fold for AUC_{ss}, C_{trough} and C_{max}, respectively and for moderate renally impaired subjects, the GMR increase was 1.26, 1.32, and 1.21-fold for AUC_{ss}, C_{trough} and C_{max}, respectively. The modest change in exposure as evaluated by the pop PK model is not expected to have an adverse impact on safety or efficacy in subjects with mild or moderate renal impairment

		(serum creatinine ≤2.0 × ULN or creatinine clearance > 40 mL/min based on the Cockcroft-Gault glomerular filtration rate estimation) – considering the flat E-R relationships.
Extrinsic factors	Drug interactions	Effect of other drugs on vorasidenib • Strong CYP1A2 inhibitors: Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor (ciprofloxacin) increased vorasidenib AUC by approximately 2.53-fold and C_{max} by 1.29-fold (PKH-95032-009). Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor (fluvoxamine) is predicted to increase vorasidenib steady-state AUC by 7.18-fold and steady state C_{max} by 5.70-fold. Therefore, coadministration of medications that are strong CYP1A2 inhibitors with vorasidenib should be avoided and alternative therapies that are not strong CYP1A2 inhibitors should be considered. • Moderate CYP1A2 inducers: Co-administration of moderate CYP1A2 inducers (phenytoin and rifampicin) were predicted to decrease vorasidenib steady-state C_{max} and AUC by 30 to 40%. Therefore, alternative therapies that are not moderate CYP1A2 inducers may need to be considered. Effect of Vorasidenib on Other Drugs • CYP substrates: Co-administration of vorasidenib with sensitive substrates of CYP2C19 (S-mephenytoin) and CYP3A4 (midazolam) is predicted to decrease the systemic exposure of these sensitive substrates by 35% and >80%, respectively. Therefore, medications with narrow therapeutic index (NTI) that are sensitive substrates of CYP2C19 (e.g., ifosfamide, tamoxifen) and CYP3A4 (e.g., cyclosporine, fentanyl, everolimus, tacrolimus, sirolimus, carbamazepine) should not be taken with vorasidenib, and alternative therapies that are not sensitive substrates of these two CYP450 enzymes or medications that are not considered NTI drugs should be used. • Hormonal Contraceptives: Co-administration with vorasidenib may decrease the concentrations of hormonal contraceptives. Therefore, alternative methods of contraception in subjects receiving vorasidenib may need to be considered.

	Food effects	A high-fat meal increased vorasidenib (50 mg QD) exposure. Geometric least squares mean ratio (90% CI) for vorasidenib (fed) versus vorasidenib (fasted) for $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were 129% (118%, 142%) and 314% (276%, 356%), respectively. A low-fat meal increased vorasidenib (40 mg QD) exposure. Geometric least squares mean ratio (90% CI) for vorasidenib (fed) versus vorasidenib (fasted) for $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were 140% (123%, 159%) and 232% (205%, 263%), respectively.
Expected high clinical exposure scenario	At the recommended clinical dose of 40 mg QD using the film-coated tablet (F2), vorasidenib exposure is expected to be similar to that observed with 50 mg QD using the uncoated tablet (F1). The highest exposure associated with multiple doses of vorasidenib was observed after 300 mg QD (F1): geometric mean (GeoCV%) C_{max} = 493 (56.3%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}10hr}$ = 3984.1 (48.3%) hr·ng/mL. (Study AG881-C-002) These values represent a 4.3 and 5.5-fold safety margin as predicted by the Exposure-Response relationship for geometric mean $C_{max,ss}$ and AUC_{ss}.	
Nonclinical safety pharmacology studies	Multiple studies have been conducted to address the potential cardiovascular effects of vorasidenib, including automated and manual patch clamp assays to assess for potential inhibition of the rapidly activating delayed rectifier potassium current (IKr) encoded by the potassium channel human ether-à-go-go related gene (hERG) and an electrocardiogram assessment that was included in the 28-day Good Laboratory Practice repeated-dose monkey toxicology study. Vorasidenib does not significantly inhibit IKr at 12.3 µM, the highest concentration tested due to solubility limits (IC_{50} >12.3 µM). An hERG assessment was also performed on AGI-69460, a metabolite of vorasidenib and the IC_{50} was estimated to be greater than 30 µM. As per ICH S9 guidance, no stand-alone safety pharmacology studies were performed. In vivo cardiovascular investigations were included in the repeated-dose toxicity studies in the monkey. In the 28-day toxicity study in monkeys, a marginal QTc prolongation of 32 msec was noted in one male administered the non-tolerable dose of 40 mg/kg/day on Day 25 (55-fold the mean steady-state $AUC_{0\text{-}24hr}$ and 107-fold the mean steady-state C_{max} in humans treated with 50 mg daily). The low magnitude of this prolongation was considered as physiologically irrelevant but a relationship with vorasidenib could not be ruled out since this male displayed the highest plasma C_{max} on study Day 27. There were no other vorasidenib-related changes in electrocardiography parameters or traces. In the 13-week study in monkeys, there were no vorasidenib-related abnormalities in frequency, rhythm or waveform morphology, nor on conduction times whatever the tested dose. The single observation of minimal QTc prolongation in the 28-day toxicity study in monkeys remained an isolated finding in the preclinical cardiovascular evaluation of vorasidenib.	

Clinical cardiac safety	The safety data package for this initial marketing application includes safety data from 512 subjects who received either vorasidenib (N=401) or placebo (N=163) across 4 clinical studies. TEAEs of electrocardiogram QT prolonged occurred across all safety analysis populations and have been observed infrequently in subjects with glioma treated with vorasidenib. Observed events have been predominantly low-grade, non-serious, and self-limited and did not require modification of study treatment. Safety data are available for 167 subjects randomized to vorasidenib 40 mg QD and 163 subjects randomized to matched placebo from the ongoing pivotal Phase 3 study (AG881-C-004). Categorical increases in QTcF >60 ms from baseline have been reported in 4 (2.4%) subjects and in 2 (1.2%) subjects in the vorasidenib and placebo arms, respectively. One (0.6%) subject in each arm, respectively, had a QTcF value >480 ms. No subject in the vorasidenib or placebo arm experienced a QTcF value >500 ms. Two (1.2%) subjects each in the vorasidenib and placebo arms, respectively had an AE of electrocardiogram QT prolonged; the AEs in the vorasidenib arm were Grade 1, non-serious, self-limited and did not require any action taken with vorasidenib or any treatment to manage the events. In the overall glioma cohort (including subjects from AG881-C-004 without crossover, AG881-C-004 post-crossover, AG881-C-002, and AG120-881-C-001) treated with vorasidenib 40 mg QD (N=244), categorical increases from baseline with a QTcF having a >60 ms increase was reported in 5 (2.1%) subjects. Two (0.8%) subjects experienced a QTcF of >480 ms and 1 (0.4%) subject had a QTcF >500 ms; this was not reported as an AE. All AEs were Grade 1 and assessed as nonserious by the Investigator. (Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.34.1, ISS Table 18.46.3.1, and ISS Table 18.46.8.1). In the solid tumors including glioma population treated with vorasidenib 40 mg QD (N=251), categorical increases from baseline for QTcF >60 ms was reported in 5 (2.0%) subjects. Two (0.8%) subjects reported a QTcF >480 ms and 1 (0.4%) subject had a QTcF >500 ms. (Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.34.3) In the solid tumors including glioma population treated with vorasidenib at any dose (N=336), categorical increases from baseline for QTcF >60 ms was reported in 5 (1.5%) subjects. Three (0.9%) subjects experienced a QTcF >480 ms and 1 (0.3%) subject reported a QTcF >500 ms. (Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.34.3). A review of the available data from Studies AG881-C-001, AG881-C-002, and AG120-881-C-001 was conducted for AEs that may signal potential proarrhythmic effects, as defined in the ICH E14 guidance, Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [8), 9), 10)] (i.e., QT prolongation, syncope, seizures, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, flutter, torsade de pointes, or sudden deaths). Fifteen (29%) subjects with glioma experienced seizures (a common comorbidity of the disease) in Study AG881-C-002, and 6 (25%) subjects had seizure TEAEs in Study AG120-881-C-001. No other proarrhythmic events, other than QT prolongation as described above, were reported in any subjects with cancer. There were no reported cardiac safety events in healthy subjects.

	A Concentration-QTc analysis was conducted using data from subjects with cancer in Studies AG881-C-001, AG881-C-002, and AG120-881-C-001. The results from the QTc analysis are presented in Section 1.4.9.

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略語・略号一覧 6
1.　背景及び概観 9
1.1　神経膠腫の概要及び背景 10
1.1.1　神経膠腫における *IDH* の変異 11
1.1.2　*IDH* 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する神経膠腫にボラシデニブを使用する根拠 12
1.2　*IDH* 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する神経膠腫に対するボラシデニブの有効性のエビデンスを提供する臨床試験 12
1.2.1　AG881-C-004 試験 13
1.2.2　AG881-C-002 試験 26
1.2.3　AG120-881-C-001 試験 28
2.　個々の試験結果の要約 31
2.1　ピボタル試験 AG881-C-004 - 有効性の主なエビデンス 31
2.1.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 31
2.1.2　有効性の概要 36
2.1.3　日本人被験者のサブセット 58
2.1.4　有効性の結論 64
2.2　第 I 相試験 AG881-C-002 - 有効性を支持するエビデンス 65
2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 65
2.2.2　有効性の要約 69
2.2.3　有効性の結論 74
2.3　第 I 相試験 AG120-881-C-001 – 有効性を支持するエビデンス 75
2.3.1　被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性 75
2.3.2　有効性の概要 79
2.3.3　有効性の結論 82
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 83
3.1　試験対象集団 83
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 84
3.2.1　無増悪生存期間 84
3.2.2　客観的奏効率及び最良総合効果 85
3.2.3　奏効までの期間及び奏効期間 86
3.2.4　腫瘍増殖率 87
3.3　サブ集団における結果 87
3.3.1　内因性因子 87
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 89
4.1　選択された用量を支持するデータの概要 89
4.1.1　用量の選択 89
4.2　曝露-反応関係 89
4.3　用量の調整 90
4.4　投与時の考慮点 90
4.4.1　性別 90
4.4.2　人種及び民族 90

4.4.3　年齢：成人集団（18 歳以上）と青年集団（12 歳以上 18 歳未満）.....90
4.4.4　腎機能障害.....90
4.4.5　肝機能障害.....91
5.　効果の持続、耐薬性.....92
6.　参考文献.....94

表一覧

表 1:1　ボラシデニブの有効性のエビデンスを提供する、効力を裏付ける臨床試験.....9
表 1:2　AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 試験の主な違い.....12
表 1:3　解析対象集団（AG881-C-004 試験）.....17
表 1:4　PFS の主要解析のアウトカムとイベント発生日（AG881-C-004 試験）.....18
表 1:5　PFS の主要解析のための打切りの理由と階層（AG881-C-004 試験）.....18
表 1:6　打切りの理由及び次介入開始までの期間の階層（AG881-C-004 試験）.....19
表 1:7　サブグループ解析（AG881-C-004 試験）.....20
表 2:1　被験者の内訳（FAS、AG881-C-004）.....32
表 2:2　ベースライン時の人口統計学的特性及び身体測定（FAS、AG881-C-004）.....33
表 2:3　ベースライン時の神経膠腫の疾患特性及び手術歴（FAS、AG881-C-004）.....34
表 2:4　BIRC の評価による無増悪生存期間（FAS、AG881-C-004）.....36
表 2:5　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間（FAS、AG881-C-004）..41
表 2:6　次介入開始までの期間（FAS、AG881-C-004）.....46
表 2:7　AG881-C-004 試験において悪性転化が組織学的に確認された被験者の全体的な経過...55
表 2:8　ベースライン時の人口統計学的特性および身体測定（JAS、AG881-C-004 JPN CSR Addendum）.....59
表 2:9　ベースライン時の神経膠腫の疾患特性及び手術歴（JAS、AG881-C-004 JPN CSR Addendum）.....59
表 2:10　被験者の内訳－神経膠腫、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）.....66
表 2:11　人口統計学的事項、造影増強のない神経膠腫（SAS、AG881-C-002）.....66
表 2:12　ベースライン時の疾患特性、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）.....68
表 2:13　奏効、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）.....69
表 2:14　無増悪生存期間、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）.....72
表 2:15　被験者の内訳 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）.....75
表 2:16　人口統計学的特性 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）.....76
表 2:17　ベースライン時の疾患特性 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）.....78
表 2:18　RANO-LGG に基づいた奏効（術後）（EAS、AG120-881-C-001）.....80
表 3:1　3 試験における無増悪生存期間の結果.....84
表 3:2　3 試験における客観的奏効率及び最良総合効果.....85
表 3:3　AG881-C-004 試験及び AG881-C-002 試験における奏効までの期間及び奏効期間.....86
表 3:4　AG881-C-004 試験における有効性の結果（JAS）.....87

図一覧

図 2:1　BIRC の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）.....38
図 2:2　BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）.....39
図 2:3　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）.....43
図 2:4　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）.....44
図 2:5　次介入開始までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）.....48
図 2:6　次介入開始までの期間のサブグループ解析（FAS、AG881-C-004）.....49
図 2:7　投与期間のスイマープロット、腫瘍のグレード別 – 神経膠腫（FAS、AG881-C-002）..71
図 2:8　腫瘍径の積の合計について、ベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロット、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）.....74
図 2:9　切除した腫瘍中の 2-HG 濃度の箱ひげ図（対数スケール）（FAS、AG120-881-C-001）.....79
図 2:10　投与期間のスイマープロット（SAS、AG120-881-C-001）.....81
図 2:11　腫瘍径の積の合計について、ベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロット、投与コホート別（EAS、AG120-881-C-001）.....82

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）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
α-KG	alpha-ketoglutarate	α-ケトグルタル酸
AE	adverse event	有害事象
ATRX	α-thalassemia/mental-retardation-syndrome-X-linked gene	X 連鎖 α サラセミア／精神遅滞症候群遺伝子
AUC	area under the concentration x time curve	投与後 x 時間までの濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
C	cycle	サイクル
CDKN2A/B	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A/B
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
D	day	日
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	投与終了
E-R	exposure-response	曝露-反応
EWOC	escalation with overdose control	過大用量の制御を伴う増量法
F1	early phase formulation (uncoated) (Formulation 1)	開発初期の製剤（素錠）（Formulation 1）
F2	intended commercial formulation (film-coated) (Formulation 2)	市販予定製剤（フィルムコーティング錠）（Formulation 2）
FA	Final Analysis	最終解析
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IA2	second interim analysis	2 回目の中間解析
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素

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
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学法
I.R.I.S.	Institut de Recherches Internationales Servier	—
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合解析
IWRS	interactive web response system	ウェブ自動応答システム
JAS	Japan Analysis Set	日本解析対象集団
KM	Kaplan-Meier	—
KPS	Karnofsky Performance Scale	—
LGG	low grade glioma	低悪性度神経膠腫
mR	minor response	最小奏効
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NE	not evaluable/estimable	評価不能／推定不能
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCV	procarbazine/lomustine/vincristine	PCV 療法
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PGI	Patient Global Impression	Patient Global Impression
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PopPK	population PK	母集団薬物動態
PPS	Per-Protocol Set	—
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RANO	Response Assessment in Neuro-oncology	—
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro-oncology for low-grade gliomas	—
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
ROW	rest of world	その他地域
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RT	radiation therapy	放射線療法
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定

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）
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of measurement	測定の標準誤差
StD	standard deviation	標準偏差
TERT	telomerase reverse transcriptase	テロメラーゼ逆転写酵素
TGR	tumor growth rate	腫瘍増殖率
TTNI	time to next intervention	次介入開始までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.　背景及び概観

本臨床的有効性の概要では、ボラシデニブの臨床開発プログラムから得た有効性データを提示する。本概要及び有効性に関する統合解析（ISE）はモジュール 2 と 5、叙述は本モジュールに、表、一覧及び図はモジュール 5 の個々の治験総括報告書（CSR）及び【5.3.5.3（ISE）】に提示する。

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、変異型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）タンパク質の強力な阻害薬である。ボラシデニブの予定される効能・効果は、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫である。

今回の本邦における初回製造販売承認申請のための有効性データパッケージには、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のエビデンスは、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 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、無作為化試験の AG881-C-004 試験から得ている。予定される効能・効果における有効性のエビデンスが得られた AG881-C-004 試験の申請者による初回解析には、本邦で登録された被験者（以下、日本人被験者）のデータは含まれていなかった。AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者における有効性の結果は、本概要で別途提示する。また、本概要には有効性を支持する臨床試験 2 試験（神経膠腫患者を対象とした AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験）から得たデータも追加として含まれている。これらの試験の要約を以下の表 1:1 に、詳細な試験デザインと解析計画を 1.2 項に記載する。

予定される効能・効果における主要な有効性評価は、事前に規定した 2 回目の中間解析（IA2）のデータカットオフ時点（2022 年 9 月 6 日、2.1 項参照）までに無作為化された被験者を対象とした AG881-C-004 試験の有効性データに基づいている。独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告【AG881-C-004 Primary CSR_11.1】に従い、申請者は 2023 年 3 月 7 日に試験の盲検を解除した。被験者の投与群の割付けが明らかになり、試験盲検解除時にプラセボを投与されていた被験者には、一定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブ群へのクロスオーバーが選択肢として提供された。主要な有効性評価の結果に加えて、試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）における国際共同試験の集団における追加の有効性評価の結果を 2.1.2 項に示し、ボラシデニブの有効性に関するさらなる情報を提供する。

表 1:1　　ボラシデニブの有効性のエビデンスを提供する、効力を裏付ける臨床試験

試験番号／実施状況	詳細	レジメン／用量／投与経路	被験者数	データカットオフ日	本概要での記述箇所
主要な試験					
AG881-C-004 継続中	*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二	ボラシデニブ：40 mg 1 日 1 回（QD）、経口投与 対応するプラ	331 例をボラシデニブ（168 例）とプラセボ（163 例）に無作為化	2022 年 9 月 6 日	1.2.1 項に試験のデザインと方法の概要、2.1 項に結果を提示する

試験番号／実施状況	詳細	レジメン／用量／投与経路	被験者数	データカットオフ日	本概要での記述箇所
	重盲検、プラセボ対照試験	セボ：QD、経口投与			
AG881-C-004 日本人被験者のサブセット 継続中	*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	ボラシデニブ：40 mg QD、経口投与 対応するプラセボ：QD、経口投与	16 例をボラシデニブ（N=7）又はプラセボ（N=9）に無作為化。 盲検解除後に、プラセボ群の全 9 例がボラシデニブ群にクロスオーバーした	2024 年 3 月 14 日	1.2.1.6 項に試験のデザインと方法の概要、2.1.3 項に結果を提示する
その他の試験					
AG881-C-002 登録は完了し、追跡調査が継続中	*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象として AG-881 を経口投与し、安全性、薬物動態（PK）、薬力学及び臨床効果を評価する、第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験	ボラシデニブ 10、25、50、100、200 及び 300 mg を QD で経口投与	93 例にボラシデニブを投与。神経膠腫被験者は 52 例	2022 年 10 月 17 日	1.2.2 項に試験のデザインと方法の概要、2.2 項に結果を提示する
AG120-881-C-001 登録は完了し、追跡調査が継続中	*IDH1* 変異を有する非造影病変を有する再発低悪性度神経膠腫患者を対象に AG-120 及び AG-881 を評価する第 I 相、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、周術期試験	ボラシデニブ 50 又は 10 mg を QD で経口投与	24 例にボラシデニブを術前又は術後に投与し、このうち 14 例には 50 mg QD を投与した	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1.2.3 項に試験のデザインと方法の概要、2.3 項に結果を提示する

1.1　神経膠腫の概要及び背景

神経膠腫は、中枢神経系のグリア細胞から発生する神経上皮腫瘍と定義される、最も一般的な原発性悪性脳腫瘍である。神経膠腫には星細胞腫、乏突起膠腫及び上衣腫があり、典型的には悪性である[1)]。

かつて神経膠腫は病理組織学的悪性度で分類されていた（グレード 1～4）。しかし、世界保健機関（WHO）分類の更新（2021 年）[2)] に基づき、現在では *IDH* 変異の有無を含む分子遺伝学的特徴によっても分類されている。例えば、乏突起膠腫は組織学的にグレード 2 又は 3 の悪性度へ分類され、*IDH* 変異の存在によって分子遺伝学的分類され、1p19q 共欠失の存在で定義される。これに対し、星細胞腫は *IDH* 変異の有無及び 1p19q 共欠失の欠如で定義され、組織学的にはグレード 2、3 又は 4 の悪性度へ分類される[2)]。グレード 4 の *IDH* 遺伝子変異陽性星細胞腫はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A/B（CDKN2A/B）ホモ接合性欠失の存在によっても分類される。

腫瘍の組織学的分類及び分子遺伝学的特徴による分類以外にも、画像所見上の特徴は予後及び治療に影響を及ぼす重要な考慮点である。神経膠腫において、磁気共鳴画像法（MRI）で造影増強がみられた領域は、腫瘍細胞密度が高い悪性血管新生、細胞増殖の亢進、微小血管過形成及び壊死の領域である。

1.1.1　神経膠腫における *IDH* の変異

IDH1/2 変異は腫瘍新生早期に生じ、びまん性神経膠腫の特徴を形成する。*IDH1* 変異はグレード 2 又は 3 のびまん性神経膠腫で最も頻度の高い遺伝子事象で約 80%の症例にみられるが、*IDH2* 変異の頻度は約 4%である [3)]。

IDH 変異は neomorphic enzymatic activity をもたらし、α-ケトグルタル酸（α-KG）が還元されて 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）が形成され、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）を消費し、細胞が酸化ストレスを受けやすい状態にする。*IDH* 変異により腫瘍代謝産物である 2-HG が蓄積し、デオキシリボ核酸（DNA）のヒドロキシメチル化、遺伝子発現、細胞分化及び腫瘍免疫微小環境に広範な変化が生じる [4)]。

IDH 変異を有するびまん性神経膠腫は若年患者で最も頻度の高いがん種であり、診断時の年齢中央値は、乏突起膠腫が 45 歳、星細胞腫が 38 歳である [5),6)]。

これらの若年患者は、神経膠腫に関連しない重大な併存疾患に罹患していない。しかし、痙攣発作、頭痛、疲労、記憶力の変化、認知機能低下、又は腫瘍の位置に応じたその他の神経学的機能障害など、腫瘍又は治療に関連する複数の症状が認められる。これらの症状の多くは、神経膠腫のびまん性かつ浸潤性の増殖、又は手術、放射線療法（RT）、化学療法、及び抗てんかん薬などによる治療の有害作用により、経時的に悪化する [7),8)]。

1.1.1.1　*IDH* 変異神経膠腫におけるアンメットニーズ

IDH 遺伝子変異陽性のびまん性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悪性度のより高い腫瘍に対する治療法が適用されている [7),9)]。*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 RT 及び／又は化学療法、あるいは、代替として継続的な MRI 検査による積極的な経過観察を行う方法などである [10),11)]。治療法に対する留意点は本邦でも共通している [12)]。しかし、これらの治療法は根治療法ではなく、*IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫は増殖を続け、最終的には高悪性度となる。

さらに、RT 及び化学療法を使用すれば進行が抑えられ生存期間も延長する可能性があるが、これらの治療法は非特異的に DNA を傷害するレジメンであり、神経毒性など多くの短期的及び長期的毒性を伴う [13),14),15)]。RT 及び化学療法に伴って高頻度に生じる合併症は放射線壊死、化学療法に伴う白質脳症、及び認知障害である [16)]。例えば RT は認知機能障害、聴覚毒性及び内分泌疾患のリスクに関連があり、こういった毒性は患者の生活の質（QOL）に影響を及ぼす [7)]。また、現在の RT 及び化学療法は体細胞を変化させ、アルキル化剤誘発性の高頻度変異や放射線誘発性の細胞周期の変化を招き、こうした変化により侵襲的な表現型となって現在使用できる治療に対して抵抗性を示すようになり、予後を悪化させる可能性がある [10),11)]。

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。

1.1.2　*IDH* 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する神経膠腫にボラシデニブを使用する根拠

現在利用可能な治療法に伴って生じる毒性を遅らせるために、*IDH* 遺伝子変異陽性で臨床像でも画像所見でも高リスクではない神経膠腫の場合、継続的な MRI 検査で経過観察する「watch-and-wait 療法」の期間に入ることが多い[10),11)]。

IDH 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する神経膠腫は造影病変を有する神経膠腫と比べて予後が良好で生存率も高いと考えられるが、すべての非造影病変を有する神経膠腫は最終的に進行し、造影増強がみられるようになり、より侵襲性の高い病型に移行する[17),18)]。若年患者、あるいは神経膠腫以外の点では健康な患者集団では、手術、RT 及び／又は化学療法など種々の治療を実施しても、神経膠腫は平均余命の低下と関連している。

IDH 変異は早期の遺伝的要因であるため、変異酵素の抑制を標的とした機序により、疾患経過の早期（RT や化学療法前）に介入する機会が得られ、進行や、より侵襲性の高い治療法の必要性を遅らせることができる。ボラシデニブは、強力かつ選択的で可逆的な脳移行性の IDH1 及び IDH2 変異タンパク質に対する二重阻害薬であり、びまん性神経膠腫などの *IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する癌に対する、標的治療薬の候補である。

1.2　*IDH* 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する神経膠腫に対するボラシデニブの有効性のエビデンスを提供する臨床試験

本概要では、*IDH* 変異を有する神経膠腫被験者を対象としたボラシデニブの臨床試験 3 試験から得た有効性データを試験別に示す（2 項）。ピボタル試験である AG881-C-004 試験、及び補助的な試験である AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験について、試験デザイン、被験者集団及び統計解析の詳細を 1.2.1 項、1.2.2 項、及び 1.2.3 項にそれぞれ示す。

これら 3 試験は実施方法とデザインに違いがあるため、以下の点を考慮してデータをプールしなかった（詳細は表 1:2）。

- 第 I 相の 2 試験（AG881-C-002 及び AG120-881-C-001）では、奏効の評価を盲検化しなかったか、独立評価委員会が評価しなかった
- 腫瘍評価のタイミングが試験ごとに異なっていた。
- ベースライン時の病変の大きさ及び種類の定義が試験ごとに異なっていた。
- ベースライン時に適切な腫瘍評価が得られていない被験者はいずれの試験でも打ち切ったが、ベースライン時の適切な評価の定義が異なるため、打切りルールは 3 試験の間で統一されていなかった。

表 1:2　AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 試験の主な違い

主な違い	AG881-C-004	AG881-C-002	AG120-881-C-001
奏効評価	治療の割付が盲検化された独立画像評価委員会が評価	盲検化されていない治験担当医師が評価	盲検化されていない治験担当医師が評価
腫瘍評価スケジュー	Cycle 4 Day 1（C4D1）から	C37D1 まで 8 週に 1 回、	C3D1 から C11D1 までは 8 週

主な違い	AG881-C-004	AG881-C-002	AG120-881-C-001
ル	C37D1 まで 12 週に 1 回、その後 2 年間は 6 カ月に 1 回、その後は 1 年に 1 回	その後は 6 カ月に 1 回	に 1 回、その後 C37D1 までは 4 カ月に 1 回、その後は 6 カ月に 1 回
ベースライン時の基準と評価	ベースライン時に測定可能な非造影病変を有することを要件とした ベースライン時の適切な評価は、無作為化前 35 日以内又は無作為化日に行われ、確認された病変についてすべて評価が行われている場合と定義した	病変が測定可能であるかないかは問わない ベースライン時の適切な評価は、投与開始前 28 日以内に評価が行われている場合と定義した	試験の一部として手術が行われた 試験中に行われた手術後に、術後画像による奏効評価のベースラインとして使用できるスキャンが得られていなければならなかった
イベントを解析する際の定義	PFS は、無作為化日から、画像判定で最初に進行（PD）が記録された日［盲検下独立評価委員会が改訂 Response Assessment in Neuro-oncology for low-grade gliomas（RANO-LGG）に基づいて評価］又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでと定義	臨床的進行も進行イベントとして含めた	臨床的進行も進行イベントとして含めた 術後に測定可能病変がなくなった被験者は、進行がない場合、最良効果として安定（SD）と分類した

1.2.1　AG881-C-004 試験

以下の項に、2022 年 9 月 6 日時点における 2 回目の中間解析（IA2）の国際共同試験に関する情報を記載する。当該情報は、特に記載のない限り、【AG881-C-004 Primary CSR】に記載されている。【AG881-C-004 JPN SAP Addendum】及び【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】に基づく、統計手法を含む日本人被験者に関する情報については、1.2.1.6 項を参照のこと。

1.2.1.1　全体的な試験デザイン

AG881-C-004 試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象としてボラシデニブの有効性及び安全性をプラセボとの比較で評価することを目的とした、国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相臨床試験である。試験デザインを以下の項に要約し、治験実施計画書は【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.1】に示す。

適格な被験者を 1：1 の比でボラシデニブ又はボラシデニブと対応するプラセボに無作為に割り付け、治験薬は 1 日 1 回（QD）経口投与した。無作為化は、1p19q 状態（共欠失の有無）及び各治験実施施設の評価によるベースライン時の腫瘍の大きさ（最長径が 2 cm 以上、2 cm 未満）に基づき層別化した。

治験薬は連続的な 28 日サイクルで投与し、盲検下独立評価委員会（BIRC）が画像中央判定で進行（PD）を確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、治験担当医師の判断により化学療法、RT 又はその他の抗がん療法を開始する必要性が生じるまで、あるいは治験実施計画書に規定した他の中止基準に合致するまでのいずれかの時点まで継続した。

MRI による奏効評価は、Cycle 4 から 12 週に 1 回、Cycle 37 から 2 年間にわたり 6 カ月に 1 回、その後は 1 年に 1 回実施した。

BIRC が画像中央判定で PD を確認したため治験薬投与を中止した被験者については、治療の割り付けの盲検を解除した。盲検解除の結果、プラセボに無作為化に割り付けされていた被験者は、治験実施計画書に規定された所定の適格性基準を満たしていればボラシデニブにクロスオーバーすることができたが、ボラシデニブに無作為化に割り付けされていた被験者は、中央の画像判定で PD が確認された後のボラシデニブの継続は不可とした。

BIRC が画像中央判定で PD を確認した又は同意を撤回した以外の理由で治験薬投与を中止した被験者に対しては、無増悪生存期間（PFS）の追跡調査をした。全生存期間（OS）追跡調査の評価は投与終了（EOT）から約 6 カ月後に開始し（PFS 追跡調査の対象となった被験者では、OS の追跡調査は PFS 追跡調査の終了後に開始）、最後の被験者を無作為化した時点から最長 5 年間、すべての被験者が死亡、試験参加への同意を完全に撤回、又は追跡不能になった時点、あるいは治験依頼者が試験を終了した時点のいずれか早い時点まで継続した。

1.2.1.2　有効性の目的

本試験の主要目的は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫で、前治療が手術のみであった患者を対象として、BIRC が画像判定で評価した PFS に基づいて、ボラシデニブの有効性をプラセボと比較して示すことであった。主要評価項目の解析計画及び PFS の定義は 1.2.1.5.3 項に詳述する。

本試験の主な副次的目的は、次介入開始までの期間（TTNI）に基づいて、ボラシデニブの有効性をプラセボと比較して示すことであった。主な副次評価項目の解析計画及び TTNI の定義は 1.2.1.5.4 項に詳述する。

有効性に関する本試験のその他の副次的目的は、以下の項目についてボラシデニブをプラセボと比較して評価することであった。

- BIRC の評価による腫瘍量に基づく腫瘍増殖率（TGR）
- 客観的奏効［OR。最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、最小奏効（mR）であった被験者の合計］、CR+PR、奏効までの期間（TTR）、CR+PR までの期間、奏効期間（DOR）、及び CR+PR 期間。治療効果は BIRC 及び治験担当医師が評価する
- OS
- 健康関連の生活の質（HRQOL）。Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain（FACT-Br）質問票で評価
- 治験担当医師が評価した PFS

探索的目的及び探索的評価項目を含めた試験の目的及び評価項目は、【AG881-C-004 Primary CSR_8】に一覧で示す。

20[redacted] 年に AG881-C-004 試験を計画した際には、この時点で入手されていた数件の後ろ向き試験及び前向き試験の文献に従って PFS 率を評価した。これらの試験は互いに異なっており、*IDH*

遺伝子変異陽性の神経膠腫の患者集団を対象とした前向き評価はなかったため、信頼できるアウトカムのベンチマーク推定には限界があった。さらに、一部の試験はアジュバント療法の試験であり、PFS は術後すぐに測定した結果であって術後一定期間にわたり積極的な経過観察をした結果ではなく、画像検査の頻度、撮影手順及び撮影基準は第 III 相試験である AG881-C-004 試験の対象集団に対して予定した頻度、手順及び基準とは異なっていた。こういった限界があるため、神経系腫瘍分野の主なオピニオンリーダーに相談し、*IDH* 遺伝子変異陽性腫瘍を有する約 250 例の患者を対象として自然経過を評価する共同研究を実施した。この研究には TGR と TTNI の後ろ向き解析なども含まれていた[19),20),21)]。研究対象の患者 101 例は手術以外の治療を受けておらず、手術から次の介入までの期間の中央値は 36.8 カ月であった。第 III 相試験である AG881-C-004 試験の被験者は、無作為化前に受けた最後の手術から 1 年以上経過していることを要件としたため、プラセボ群での PFS 中央値（無作為化以降の期間）は 18 カ月と推定した。第 III 相試験計画時には、第 I 相試験である AG881-C-002 試験で PFS は中央値に至っておらず、12 カ月時点で 75%の被験者が無増悪で生存していた。これらの変数に基づき、AG881-C-004 試験での目標症例数は、目標とするハザード比を 0.6、プラセボ群における推定 PFS 中央値を 18 カ月、ボラシデニブ群における推定 PFS 中央値を 30 カ月と推定した。

主な副次評価項目である TTNI については、その後の抗がん療法前に必要な準備又はウォッシュアウト期間を考慮にいれるために、PFS に 3 カ月を追加して仮定した。TTNI 中央値は、プラセボ群で 21（18+3）カ月、ボラシデニブ群で 33（30+3）カ月と推定した。この値は、指数関数モデルを仮定したとき、ハザード比 0.636 に対応する。

1.2.1.3　被験者集団

本試験では、12 歳以上、体重 40 kg 以上で、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO 分類 2016 年版による）の診断が組織学的に確定している被験者を適格とした。被験者の無作為化前に腫瘍検体（保存検体又は生検で得た新鮮な検体）を用いて *IDH1* 又は *IDH2* 変異の有無を確認する必要があった。

また、1 cm 以上×1 cm 以上（二次元）の非造影の標的病変を 1 つ以上有していなければならず、造影増強がある場合は最小、非結節性、測定不能で、直前に行われた 2 回のスキャンの間で安定していなければならないとした。測定可能な非造影腫瘍の存在は、無作為化前に BIRC が確認した。

さらに 1 回以上の手術歴があり（生検、亜全摘術又は肉眼的全摘術）、最後の手術は無作為化から 1 年以上前 5 年以内に行われている必要があった。その他の前治療（全身化学療法又は RT など）を受けておらず、直ちに化学療法又は RT を受ける必要がないと治験担当医師が判断している必要があった。

除外基準は、直ちに介入が必要な特徴を示す病変があると治験担当医師が評価している場合（原発巣又は腫瘍の拡大として脳幹に病変がある場合など）、腫瘍が原因で臨床的に意味のある機能障害又は神経認知機能障害があると治験担当医師が判断している場合（手術の結果としての障害は含まない）、又はコントロール不能な痙攣発作がある場合［日常生活に支障をきたす痙攣

発作が持続しており、3 種類の抗てんかん薬物療法（少なくとも 1 種類は併用療法）が奏効しない場合と定義］などであった。

1.2.1.4　盲検化及び盲検解除

本試験は二重盲検試験であった。被験者及び被験者の評価に関わるすべてのスタッフは、画像中央判定に基づいて PD が確認されるまで、試験治療について盲検化された。治験依頼者も一部の特定の個人を除き、治療割り付けは主要評価項目の最終解析まで盲検化された。

BIRC は独立した神経放射線科医で構成され、画像判定で試験登録の適格性を評価し、有効性の主要評価項目である画像判定に基づいた PFS を評価するために改訂 Response Assessment in Neuro-oncology (RANO) for low-grade gliomas（RANO-LGG）基準で疾患進行を判定し、また有効性の副次評価項目である TGR を評価するために腫瘍量を測定した。

また、BIRC は治験担当医師が画像判定に基づいて評価した PD を確認し、盲検解除とボラシデニブへのクロスオーバーを許可した。

安全性及びその他の臨床データは独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に検討して、治療の安全性を確認した。IDMC はまた、あらかじめ規定した中間解析時にクローズドセッションを実施して有効性データを検討した（次の項で記述する）。

1.2.1.5　統計解析法

1.2.1.5.1　サンプルサイズの検討

約 340 例の被験者を 1：1 の比で各治療群に無作為化することとした。

主要評価項目については、3 回の解析からなる群逐次デザインとして Gamma family 型（-24）のα消費関数で有効性の境界を決定し、Gamma family 型（-5）のβ消費関数で無益性の境界（non-binding）を決定して、有意水準 0.025 で無作為化時の層別化因子で層別化した片側ログランク検定でハザード比（HR）0.6 を検出する検出力を 90%以上にするためには、PFS イベント 164 件が必要であった。

主な副次評価項目である TTNI については、2 回の解析からなる群逐次デザインとして Gamma family 型（-22）のα消費関数で有効性の境界を決定して、有意水準 0.025 で無作為化時の層別化因子で層別化した片側ログランク検定で HR 0.636 を検出する検出力を約 80%にするためには、TTNI イベント 152 件が必要であった。試験全体で第 1 種の過誤を制御するために、固定順序検定の手順に従い [22]、TTNI は、PFS が統計学的に有意である場合のみ検定することとした［PFS について IA2 時又は最終解析（FA）時］。

2 回の中間解析及び FA で PFS を解析するときには、最大の解析対象集団（FAS）を使用する予定とした。最初の中間解析では、被験者全例が無作為化され PFS イベント約 55 件（予想される 164 件の 33.5%）が発生した時点で実施して無益性のみを検討し、IA2 は、PFS イベント約 123 件（予想される 164 件の 75%）が発生した時点で実施して優越性と無益性を検討した。FA は、被験者全例が試験で無作為化され、PFS イベント 164 件が発生した時点で行うことが予定された。

IA2 又は FA 時点で、α 消費関数に基づき対応する α 水準で PFS が統計学的に有意な場合に、本試験は主要目的を達成するとした。

統計解析で使用した解析対象集団を表 1:3 に要約する。

表 1:3　解析対象集団（AG881-C-004 試験）

解析対象集団	内容	評価項目
FAS	無作為化されたすべての被験者。被験者は、intent-to-treat の原則に従い無作為化した治療群によって分類した。	人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性、被験者の内訳、治験実施計画書からの主な逸脱、その後の治療及び有効性
Per-Protocol Set（PPS）	FAS のサブセットで、以下のいずれかの基準に合致する被験者を除いた集団。 • 無作為化された治療を 1 回も受けていない。 • ベースライン時に、BIRC が改訂 RANO-LGG に従って評価した測定可能病変がない • WHO 分類 2016 年版に従って病理組織学的に診断されたグレード 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫ではない。 • 神経膠腫の治療として、全身化学療法、放射線療法、ワクチン、低分子薬、IDH 阻害薬、治験薬などの手術（生検、亜全摘術、肉眼的全摘術）以外の抗がん療法歴がある。	PFS 及び TTNI（感度分析）
安全性解析対象集団（SAS）	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って分類した。プラセボに無作為化されたが、クロスオーバー前に 1 回以上ボラシデニブが投与された被験者は、ボラシデニブ群に分類した。	曝露量及び併用療法、並びに安全性

Source: Study AG881-C-004 SAP (AG881-C-004 Primary CSR, Appendix 16.1.9)

1.2.1.5.2　統計解析手法に関する全般的事項

特に記載のない限り、連続データの記述統計量は、要約に含めたデータを有する被験者数（n）、平均値、標準偏差（StD）、中央値、四分位数、最小値及び最大値とした。カテゴリカル／質的データの記述統計量は、頻度と割合とした。イベントまでの時間の評価項目は、Kaplan-Meier（KM）法で推定した。点推定値及び 95%信頼区間（CI）を適宜提示し、中央値及びその他の四分位数、個別の時点（3 カ月、6 カ月及び 12 カ月など）における推定値を算出した。一部の評価項目については一覧を示した。

有効性は、特に記載のない限りはウェブ自動応答システム（IWRS）で使用した無作為化層別化因子を用いた FAS に基づいて解析した。すべての解析について、詳細を統計解析計画書（SAP）に示す【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.9】。

1.2.1.5.3　有効性の主要評価項目の評価法

主要評価項目（PFS）は、無作為化日から BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD であることを最初に確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間

と定義した。PD 又は死亡が発生しなかった被験者の無増悪生存期間は、最後の腫瘍評価時点で打ち切った。表 1:4 に PFS 解析のための打切りとイベントの日付の基準を示す。

表 1:4　PFS の主要解析のアウトカムとイベント発生日（AG881-C-004 試験）

シナリオ	イベント発生日又は打切り	アウトカム
ベースライン時に適切な評価がない	無作為化日 [a]	打切り [a]
PD 又は死亡 • ベースライン後の腫瘍評価で、欠測値又は不適切であった腫瘍評価が 1 回以下で PD 又は死亡が生じた • 無作為化後 24 週間以内	PD 又は死亡日	イベント
PD 又は死亡 • 欠測値又は不適切であった腫瘍評価が 2 回以上あり、その後に PD 又は死亡が発生した	その後の抗がん療法開始前又は欠測値であった腫瘍評価前に、適切な腫瘍評価で PD ではないことが最後に記録された日 [b]	打切り
PD なし		
その後の抗がん療法開始後に PD 又は死亡が発生した		

Source: Study AG881-C-004 SAP (AG881-C-004 Primary CSR, Appendix 16.1.9).
a. If the subject died ≤24 weeks after randomization and did not initiate subsequent anticancer therapy, the death was an event with date on death date.
b. If there were no adequate postbaseline tumor assessments prior to the PD or death, then the time without adequate assessment was measured from randomization; if the criteria were met the censoring was on the date of randomization.

打切りの理由は表 1:5 のカテゴリーと階層に従って要約した。

表 1:5　PFS の主要解析のための打切りの理由と階層（AG881-C-004 試験）

階層	条件	打切りの理由
1	ベースライン時に適切な評価がない	ベースライン時に適切な評価がない
2	イベント発生前にその後の抗がん療法を開始	その後の抗がん療法の開始
3	ベースライン後又は無作為化後に、欠測値又は不適切であった腫瘍評価が 2 回以上あり、その後にイベントが生じた	ベースライン後の腫瘍評価が 2 回以上欠測値又は不適切であったあとに生じたイベント
4	イベントが生じておらず、EOS の理由が被験者による同意撤回の場合は、EOS の日が無作為化日以降	同意撤回
5	イベントが生じておらず、被験者の内訳ページ又は生存状態追跡調査ページに追跡不能と記載されている	追跡不能
6	イベントが生じておらず、EOS 日は記入されているがベースライン後に適切な腫瘍評価がない	ベースライン後に適切な腫瘍評価なし
7	イベントが生じておらず、上記のいずれの状態にも該当しない	無イベントで継続

Source: Study AG881-C-004 SAP (AG881-C-004 Primary CSR, Appendix 16.1.9).

有効性の主要解析では、片側層別ログランク検定を使用して PFS を 2 群間で比較した。検定では治験実施医療機関が評価した 1p19q 共欠失の有無及びベースライン時の腫瘍の大きさで層別化した。無作為化時の層別化因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを使用して、PFS の HR 及び 95% CI を推定した。層別化因子のデータは、主要解析では IWRS に入力されたデータを使用し、感度分析では電子症例報告書（eCRF）に入力されたデータを使用した。

Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）は、関連する統計量（BIRC の評価による PFS 中央値及び両側 95%CI など）とともに、治療群別に提示した。3、6、12、18、24、30、36、42 及び 48 カ月時点での BIRC の評価による PFS 率、及びこれに対応する両側 95% CI を推定した。中央値の CI は Brookmeyer and Crowley 法 [23] に従って算出し、上記の時点における生存関数推定値の CI は Kalbfleisch and Prentice 法 [24] に従って二重対数変換して導出し、未変換スケールの CI に逆変換した。標準誤差（SE）の推定値は、Greenwood 公式で算出した。

PFS の主要解析の結果の頑健性を評価するために、以下の感度分析を実施した。

- すべての PD イベントと死亡イベントをカウントして BIRC の評価に基づいた PFS を解析。評価の欠測又はイベントのタイミングは考慮しない。
- PPS を対象として、BIRC の評価による PFS を解析
- 層別化を行わずに BIRC の評価による PFS を解析
- IWRS に入力されたデータに従った層別ではなく、eCRF のデータに従った層別で BIRC の評価による PFS を解析
- 表 1:5 の打切りルールを変更して、すべての死亡をイベントとして打ち切って BIRC の評価による PFS を解析
- 表 1:5 の打切りルールを変更して、その後の抗がん療法開始を打切り理由とせずに BIRC の評価による PFS を解析
- ボラシデニブ素錠 50 mg QD 又は対応するプラセボを投与した被験者を FAS から除外して、BIRC の評価による PFS を解析

1.2.1.5.4　有効性の主な副次評価項目の評価法

主な副次評価項目である TTNI は、無作為化日から、その後の最初の抗がん療法（プラセボに無作為化された後にクロスオーバーした被験者については、ボラシデニブを含む）の開始、又は死因を問わない死亡までの期間と定義した。その後の抗がん療法を開始しなかった被験者又はデータカットオフ日までに死亡しなかった被験者は、TTNI は最後に生存が確認された日で打ち切った。

打切りの理由は表 1:6 のカテゴリーと階層に従って要約した。

表 1:6　打切りの理由及び次介入開始までの期間の階層（AG881-C-004 試験）

階層	条件	打切りの理由
1	イベントが生じておらず、EOS の理由が被験者による同意撤回の場合には EOS の日が無作為化	同意撤回

階層	条件	打切りの理由
	日以降	
2	イベントが生じておらず、被験者の内訳ページ又は生存状態追跡調査ページで追跡不能と記載されている	追跡不能
3	イベントが生じておらず、上記のいずれの状態にも該当しない	イベントが生じておらず継続

Source: Study AG881-C-004 SAP (AG881-C-004 Primary CSR, Appendix 16.1.9).

SAP に記述した検定戦略に従い、片側層別ログランク検定を使用して、2 群間で TTNI を比較した。検定では治験実施医療機関が評価した 1p19q 共欠失の有無及びベースライン時の腫瘍の大きさで層別化した。無作為化時の層別化因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを使用して、TTNI の HR 及び 95% CI を推定した。

TTNI についても、主要評価項目に使用した KM 解析と同様な解析を実施した。

BIRC の評価による PFS、TTNI 及び BIRC の評価による OR について、表 1:7 に示したサブグループ解析を実施した。

表 1:7　サブグループ解析（AG881-C-004 試験）

サブグループ	カテゴリー
染色体の 1p19q 共欠失の有無（IRWS）	共欠失あり、共欠失なし
ベースライン時の腫瘍の大きさ（IWRS）	最長径が 2 cm 以上、2 cm 未満
性別	男性、女性
人種	アジア系、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、その他
民族	ヒスパニック系又はラテン系、ヒスパニック系又はラテン系以外
地理的地域	北米、西欧、その他地域
年齢	18 歳未満、18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上
投与前の腫瘍増殖	1 年に 4 mm 未満、4 mm 以上 8 mm 未満、8 mm 以上
以前に受けた手術の回数	1 回以下、2 回以上
最後の手術の種類	肉眼的全摘術、亜全摘術、又は生検
最後の手術から無作為化までの期間	2 年未満、2 年以上 4 年未満、4 年以上
初回診断時の腫瘍の場所	前頭、前頭以外
MGMT 過剰メチル化	あり、なし、不明
TERT プロモーター変異	あり、なし、不明
ATRX 変異	あり、なし、不明

Source: Study AG881-C-004 SAP (AG881-C-004 Primary CSR, Appendix 16.1.9).

各カテゴリーについて、片側非層別ログランク検定を使用して2群間でPFSとTTNIを比較し、各カテゴリーについて非層別化HR及び95%CIを算出して、フォレストプロットを作成した。

あるカテゴリーに含まれる被験者数が少ない場合は（FASの5%未満）データをプールするか（そのサブグループに対して3以上のカテゴリーがあらかじめ規定されている場合）、そのサブグループの解析は行わなかった（そのサブグループに対して規定されたカテゴリーが2しかない場合）。各サブグループにおける有効性の解析は、治療効果の一貫性を評価することを目的として、探索的に実施した。

1.2.1.5.5　有効性のその他の副次評価項目の評価法

有効性のその他の評価項目は、TGR、BOR、OR（BORがCR+PR+mR）、CR+PR、TTR、CR+PRまでの期間、DOR、CR+PR期間、OS、FACT-Brスコアで測定したHRQOL、及び治験担当医師の評価によるPFSなどであった。特に記載のない限り、有効性の評価項目の解析では、改訂RANO-LGGを使用したBIRCによる評価と治験担当医師による評価について別々に解析した。

腫瘍増殖率

腫瘍増殖率は、治療期間中の6カ月ごとの腫瘍量の変化率と定義した。ベースライン時及び無作為化後の各腫瘍評価時にBIRCが測定した腫瘍量を対数変換し、線形混合モデルに基づいた経時的な腫瘍増殖率の傾きに従って、ボラシデニブ群とプラセボ群のTGRの差を評価した。このモデルではベースライン時の腫瘍量（対数）、1q19q共欠失の有無、無作為化から腫瘍評価までの期間（月単位）、治療群、及び時間と治療群の交互作用を固定効果、時間の切片と傾きをランダム効果とした。

腫瘍増殖率及びその95% CIを治療群別に算出した。

最良総合効果

各被験者のBORは改訂RANO-LGGに従ってBIRCが評価した最良効果とし、治療効果はCR > PR > mR > SD > PD > 推定不能の順序（最高から最低）でランク付けした。

客観的奏効

客観的奏効はBORがCR、PR又はmRであることと定義した。客観的奏効率（ORR）はORを達成した被験者の割合であった。治療群別の最良ORを要約した。治療群別の推定ORRと95%正確CIを算出した。

完全奏効＋部分奏効

CR+PRの評価項目は、BORがCR又はPRであることと定義した。

奏効までの期間

奏効までの期間は、客観的奏効がみられた被験者について、無作為化から OR が最初に確認されるまでの期間と定義した。TTR は簡単な記述統計量で治療群別に要約した。

完全奏効＋部分奏効までの期間

CR+PR までの期間は、CR 又は PR がみられた被験者において、無作為化から CR 又は PR が最初に確認されるまでの期間と定義した。CR+PR までの期間は簡単な記述統計量で治療群別に要約した。

奏効期間

DOR は、画像判定に基づいた CR、PR 又は mR がみられたレスポンダーにおいて、客観的奏効（CR、PR 又は mR）が最初に確認された日から PD が最初に確認された日又は死因を問わない死亡日までの期間と定義した。画像判定に基づいた PD 又は死亡が発生しなかった被験者は、治療効果を最後に評価した日で打ち切った。打切りルールは SAP に詳述する【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.9】。

DOR の Kaplan-Meier 推定量は、中央値及びその他の四分位数、個別の時点ごと（3 カ月、6 カ月、12 カ月など）の推定値として治療群別に提示した。

完全奏効＋部分奏効の期間

CR+PR の期間は、CR 又は PR がみられた被験者において、CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は死因を問わない死亡が最初に確認された日までの期間と定義した。画像判定に基づいた PD 又は死亡が発生しなかった被験者は、治療効果を最後に評価した日で打ち切った。打切りルールは SAP に詳述する。

全生存期間

OS 追跡調査期間の評価は EOT から約 6 カ月後に行い、最後の被験者を無作為化した時点から最長 5 年間、すべての被験者が死亡、試験参加に対する同意を完全に撤回、又は追跡不能になった時点、あるいは、治験依頼者が試験を終了した時点のいずれか早い時点まで継続した。

OS は、無作為化日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。解析のカットオフ日に生存していた被験者は最後に連絡した日で打ち切った。

OS の HR は、無作為化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルで推定した。

FAS における OS の Kaplan-Meier 推定量として、中央値及びその他の四分位数、個別の時点（12 カ月、24 カ月、36 カ月など）における推定値などを治療群別に提示した。

FACT-Br で測定した HRQOL

FACT-Br は、公表されているスコアリングガイドラインに従って採点した。

質問票に対する回答がすべて得られた被験者と欠測値があった被験者の数及び割合を治療群別に要約した。

記述統計量（平均値、中央値及び割合など）を使用して、個別の項目、下位尺度スコア、総スコア、及び予定された各評価時点における総スコアと下位尺度スコアのベースラインからの変化を治療群別に要約した。反復測定解析モデルを使用して、総スコアと下位尺度スコアのベースラインからの経時的な変化を 2 群間で比較した。

意味のある変化の主要解析は、アンカーに基づく方法と Patient Global Impression（PGI）の質問を使用して確立した。主な FACT-Br スコアのばらつきに対する相対的な重要性を示すために、分布に基づく方法でこの主要解析を補足した。

主な FACT-Br スコアに対して線形モデルを使用して、臨床的に意味のある変化の閾値をアンカーに基づく方法で推定し、PGI アンカーで定義した各層のスコアの平均変化を推定した。推定値、効果量及び 95%CI を報告した。各期間について 5 PGI アンカーのそれぞれについて臨床的に意味のある変化の閾値を推定し、全時点の推定値に分割して本試験における全体的な意味のある変化閾値を推定した。

主な FACT-Br 下位尺度について分布に基づく推定値を算出し、StD の割合と測定の標準誤差（SEM）の推定値を使用してスコアの変化の解釈を裏付けた。HRQOL スコアの変化の StD に基づき、それぞれ 0.5 StD と 1 StD を使用してスコアの StD の閾値を確認した。SEM を使用して FACT-Br の測定誤差を超えるスコアの変化の閾値を確認した。2 SEM の基準を使用して、検出可能なスコアの変化の閾値を定めた。これらの分布に基づいた閾値ごとに、記述統計量を算出した。

治験担当医師の評価による無増悪生存期間

無増悪生存期間は、無作為化から改訂 RANO-LGG に従った画像判定で治験担当医師が PD と最初に評価した日まで又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間とした。

FAS について、PFS の Kaplan-Meier 推定量［中央値及びその他の四分位数、各時点（3 カ月、6 カ月、12 カ月など）における推定値も含む］と 95%CI を治療群別に提示した。

1.2.1.6　日本人被験者のサブ解析

AG881-C-004 国際共同試験は 2020 年 1 月[redacted]日に開始された。その後、本邦における本試験開始の決定が行われ、安全性導入期を含むものとした。安全性導入期は 2022 年[redacted]月[redacted]日に開始され、用量制限毒性（DLT）評価は 20[redacted] 年 [redacted] 月に完了した。安全性導入期の完了後、本邦において無作為化期が開始され、最初の被験者が 2022 年 12 月 [redacted] 日に無作為化された。

本試験の IA2 のデータカットオフ日は 2022 年 9 月 6 日であり、IA2 のデータカットオフ日後の 2022 年 12 月 [redacted] 日に本邦における最初の被験者が無作為化された。20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日、IDMC は IA2 データ検討ミーティングを開催し、早期に有効性が示されたことを理由に本臨床試験の盲検解除を推奨した（本試験は主要評価項目である PFS 及び主な副次評価項目である TTNI を達成し、IA2 の結果は国際共同試験の最終結果とみなされた）。日本人被験者は IA2 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いなかった。本試験は 2023 年 3 月 7 日に盲検解除され、その時点でプラセボの投与を受けていた被験者（本邦で登録された被験者を含む）には、一定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブへのクロスオーバーの

機会が選択肢として与えられた。プラセボに無作為化した 9 例全例が盲検解除後にボラシデニブにクロスオーバーし、盲検解除後も試験参加を継続していたすべての被験者からデータ収集を継続した。本邦で登録された被験者に関しては、被験者が PFS について 12 カ月以上追跡された後、治験担当医師が PD と判断したため中止した、又は試験の参加への同意を撤回したいずれかの時点で、主要評価項目を解析した。

【AG881-C-004 JPN CSR Addendum（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日付）】には、日本人被験者から得られた結果を記載した。日本人被験者の解析結果は、2.1.3 項に要約する。

1.2.1.6.1　本邦における試験実施の変更点

国際共同試験の治験実施計画書（改訂第[redacted]版、第[redacted]版）を本邦向けに改訂した（改訂第[redacted]版、第[redacted]版、第[redacted]版）。本邦向けの治験実施計画書改訂に含まれた主な変更点は以下のとおりであるが、試験の全体的なデザインは国際共同試験と同じである。

- 日本人被験者における適格年齢の下限を 12 歳から 18 歳に改訂した。青年集団のみに関連する評価を削除した。
- 本試験の無作為化期を開始する前に、安全性導入コホートに日本人被験者を登録し、最初の 28 日間にボラシデニブ 40 mg QD を非盲検下で投与し、DLT を評価した。
- 安全性の評価と DLT の評価では標準の 3+3 デザインを採用し、定義された DLT 基準を使用した。治験薬を投与した最初の 3 例のうち 2 例又は 3 例、あるいは 6 例のうち 2 例に DLT が生じた場合には、日本人被験者はボラシデニブ 40 mg QD に対して不耐容であると判断し、今後の試験には登録しないこととした。

治験実施計画書第[redacted]版、第[redacted]版、第[redacted]版については、【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.1】に示す。

1.2.1.6.2　統計解析

すべての解析の詳細を主要 SAP に示す【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.9】。日本人被験者のみで実施した解析は、詳細を日本の SAP 補遺に示す【AG881-C-004 JPN CSR_添付資料 16.1.9】。

1.2.1.6.2.1　解析対象集団

FAS の日本人被験者は、本邦で無作為化されたすべての被験者と定義され、無作為化された群に従って分類された。

日本解析対象集団（JAS）は、本邦で無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者（プラセボに無作為化し、盲検解除後にボラシデニブにクロスオーバーした被験者を含む）と定義した。

Japan per-protocol Set は、JAS のサブセットと定義し、以下の基準にいずれかに合致した被験者は除外した。

•ベースライン時に、BIRC が改訂 RANO-LGG に従って評価した測定可能病変がなかった者。

- WHO 分類 2016 年版に従い、病理組織学的に診断されたグレード 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫ではなかった者（選択基準#3 に合致しなかった【治験実施計画書_4.3、AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.1】）。
- 神経膠腫の治療として、全身化学療法、放射線療法、ワクチン、低分子薬、IDH 阻害薬、治験薬など、手術（生検、亜全摘術、肉眼的全摘術）以外の抗がん療法歴がある（除外基準#1 に抵触した者【治験実施計画書_4.2、AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.1】）。

1.2.1.6.2.2　統計解析法

有効性の主要評価項目である PFS 及び主な副次評価項目である TTNI は、FAS に含まれた日本人被験者及び JAS について個別に定義し、解析した。日本人被験者については、正式な統計学的仮説検定は行わなかった。多重性の調整は行わなかった。

FAS に含まれた日本人被験者について、PFS 及び TTNI は、主要 SAP と同じ手法（1.2.1.5.3 項及び 1.2.1.5.4 項）に従って定義し、解析した。FAS に含まれた日本人被験者の PFS 及び TTNI は以下に従って定義した。

- PFS：無作為化日から BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD であることを最初に確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間。BIRC により改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD が確認されなかった又は死亡が発生しなかった被験者の PFS は、最終の腫瘍評価時点で打ち切った。
- TTNI：無作為化からその後の抗がん療法（プラセボに無作為化された後にクロスオーバーした被験者については、ボラシデニブを含む）が最初に開始された時点又は死因を問わない死亡までの期間。被験者がその後の抗がん療法を行わなかった場合又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合は、TTNI は生存が最後に確認された日で打ち切った。

JAS（盲検解除後にプラセボからボラシデニブにクロスオーバーした被験者を含む、本邦で無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者）について、PFS 及び TTNI は、日本の SAP 補遺に従って、以下のとおりに定義した。

- PFS：ボラシデニブ初回投与から BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD であることを最初に確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間。BIRC により改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD が確認されなかった又は死亡が発生しなかった被験者の PFS は、最終の腫瘍評価時点で打ち切った。打切りルールは日本の SAP 補遺に詳述する【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】。
- TTNI：ボラシデニブ初回投与からその後の抗がん療法が最初に開始された時点又は死因を問わない死亡までの期間。被験者がその後の抗がん療法を行わなかった場合又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合は、TTNI は生存が最後に確認された日で打ち切った。

有効性の主要評価項目の評価法

Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）は、主要試験に提示した方法で提示した（1.2.1.5.3 項を参照）。3、6、12 及び 18 カ月時点での BIRC の評価による PFS 率、及びこれに対応する両側 95% CI を推定した。

PFS 追跡調査期間の Kaplan-Meier プロットを作成し、PFS 打切りとイベント指標を反転させて追跡調査期間を評価した。3、6 及び 12 カ月時点での率、及びこれに対応する両側 95% CI を推定した。

感度分析は探索的に以下の分析を実施した。

- BIRC の評価に基づいた PFS を解析。すべての PD イベントと死亡イベントをカウントし、評価の欠測又はイベントのタイミングは考慮しない。
- Japan per-protocol Set の被験者を対象として、BIRC の評価による PFS を解析
- 打切りルールを変更して、すべての死亡をイベントとして打ち切って BIRC の評価による PFS を解析
- 打切りルールを変更して、その後の抗がん療法開始を打切り理由とせずに BIRC の評価による PFS を解析

有効性の主な副次評価項目の評価法

Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）は、主要試験に提示した方法で提示した（1.2.1.5.4 項を参照）。打切りルールは日本の SAP 補遺に詳述する【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】。

有効性のその他の評価項目の評価法

有効性のその他の評価項目は、TGR、BOR、OR、TTR、DOR、OS、FACT-Br スコアで測定した HRQOL、及び治験担当医師の評価による PFS などであった。腫瘍関連の評価項目の解析では、改訂 RANO-LGG を使用した BIRC による評価と治験担当医師による評価について別々に解析した。

その他の副次評価項目の統計解析は、主要 SAP 7.7.3 項【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.9】及び日本の SAP 補遺 2.3.3 項【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】に記載する。TTR、CR+PR までの期間、及び OS の評価項目は、無作為化日ではなく、ボラシデニブ初回投与日からの期間として定義した。解析は JAS に基づいて実施した。

1.2.2　AG881-C-002 試験

1.2.2.1　全体の試験デザイン

AG881-C-002 試験は、神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象としてボラシデニブを経口投与し、安全性、薬物動態（PK）／薬力学、及び臨床効果を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験である。

本試験の主要目的は、ボラシデニブの最大耐量（MTD）及び／又は第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定すること、及びボラシデニブの安全性及び忍容性を評価することであった。副次的目的は、ボラシデニブの PK 特性を明らかにすること、ボラシデニブと 2-HG 阻害の PK／薬力学関係を評価すること、及びボラシデニブの臨床効果を予備的に評価することなどであった。

本試験は、用量漸増期とその後の用量拡大期（予定）としてデザインした。用量漸増期では、神経膠腫以外の固形癌被験者に対して 25、50、100、200、400 mg（いずれも QD）及び 200 mg 1 日 2 回（BID）を投与し、神経膠腫被験者に対して 10、25、50、100、200 及び 300 mg（いずれも QD）を投与して評価した。100 mg 以上を投与した神経膠腫被験者で Cycle 1 に DLT が生じたため、300 mg QD を超える増量は行わず、今後は 100 mg QD 未満で探索することが推奨された。神経膠腫被験者に対しては、ボラシデニブの薬力学的特性を評価した別の試験（AG120-881-C-001、1.2.3 項）でその他の用量を探索的に評価したため、AG881-C-002 試験では用量拡大期は行わなかった。

被験者にはボラシデニブを Day 1 の 3 日前に単回投与し、その後 28 日サイクルで反復投与してボラシデニブと 2-HG の濃度を測定した。スクリーニング時に画像判定で腫瘍を評価し、その後、奏効を Cycle 37 までは 8 週に 1 回、その後 EOT 来院までは 6 カ月に 1 回、画像判定で評価した。

ボラシデニブの投与は、PD、許容できない毒性の発生、妊娠の確認、死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれか早い時点まで継続することができた。固形がんの治療効果判定基準（RECIST）v1.1、RANO、又は RANO-LGG 基準に規定された PD が生じても、治療によるベネフィットがあると治験担当医師が判断した被験者は、メディカルモニターの承認があれば治験薬投与を継続することが許可された。

1.2.2.2　被験者集団

本試験には、神経膠腫以外の場合は RECIST v1.1[25]、神経膠腫の場合は改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準[26),27)]に従って評価可能な固形癌が組織学的又は細胞学的に確認されている成人被験者を含めた。本試験では、各治験実施医療機関で *IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異を有することが確認されている必要があった。

また、標準治療及び／又は変異型 IDH1 及び／又は IDH2 の阻害薬による治療後に再発又は進行した、これらの治療が奏効しなかった、又は治験担当医師が適切な治療がないと判断したという基準にも一致する必要があった。既に抗がん療法又は RT を受けている場合は 21 日を超えるウォッシュアウト期間、イボシデニブ又は enasidenib（AG-221）による治療歴がある場合は 14 日間のウォッシュアウト期間が経過していれば登録することができたが、ベバシズマブによる治療歴がある場合は除外した。

1.2.2.3　統計解析法

本試験の主要目的は、神経膠腫以外の進行固形癌患者及び神経膠腫患者を対象として、初回の投与サイクル中の DLT 発生を評価してボラシデニブの MTD 及び／又は RP2D を決定することであった。本試験では過大用量の制御を伴う増量法（EWOC）[28),29)]に従ったベイズ流ロジス

ティック回帰法（BLRM）を使用して用量漸増の指標とし、MTD を推定又は RP2D を決定した。EWOC に基づく BLRM では、既に得られている情報を組み込み、新たなコホートが Cycle 1 を完了するたびに Cycle 1 で観察された DLT に基づいてモデルのパラメータを更新した。用量漸増は、適切な BLRM から得た統計学的推定、被験者の安全性と忍容性、PK、薬力学及びその時点で得られている臨床効果データに基づいて臨床試験チームが決定した。

またこの試験には、神経膠腫を含む進行固形癌に対するボラシデニブの臨床効果を予備的に評価する副次的目的も含まれていた。

SAP では有効性の評価項目を解析する対象集団を以下のように定義した。

- FAS：治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。被験者は割り付けられた用量とスケジュールに従って分類し、割り付けた投与が 1 回も行われなかった被験者は最初の用量／スケジュールに従って分類した。
- PPS：FAS のうち、治験薬を 1 回以上投与し、ベースライン時のスキャンとベースライン後の 1 回以上のスキャンが得られており、奏効が評価可能で、選択基準#2 に一致しているサブセット［組織学的又は細胞学的に確認された神経膠腫を含む固形癌を有し、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異が確認されており、標準治療及び／又は変異型 IDH1 及び／又は IDH2 に対する阻害薬による治療後に再発又は進行している。すべての適格性基準を、治験実施計画書【AG881-C-002 CSR_添付資料 16.1.1】に示す。］
- SAS：治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。実際に投与した治験薬に従って分類する。この非無作為化試験では FAS と安全性解析対象集団は同一である。

臨床効果は、FAS における BOR、OR、TTR、DOR 及び PFS に基づいて評価した。さらに、非造影病変を有する神経膠腫被験者を対象として TGR も探索的に評価した。奏効は治験担当医師が評価し、神経膠腫以外の固形癌は RECIST v1.1、神経膠腫は改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準に基づいて判定した。OR は、PPS を対象として再度解析した。

試験から得たデータについて、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、曝露量、安全性、PK、薬力学、及び臨床効果パラメータを要約した。カテゴリカルデータは頻度分布（被験者数と割合）、連続データは記述統計量（平均値、StD、中央値、最小値、最大値）で要約した。すべてのデータを被験者別に一覧にした。すべての要約、一覧、図及び分析を用量／スケジュール別に作成した。

すべての解析を SAP に示す【AG881-C-002 CSR_添付資料 16.1.9】。

1.2.3　AG120-881-C-001 試験

1.2.3.1　全体の試験デザイン

AG120-881-C-001 試験は、*IDH1* R132H 変異陽性の主に非造影病変を有するグレード 2/3 の再発低悪性度神経膠腫（LGG）であって外科的切除が適応となる患者を対象として、周術期にイボシデニブ又はボラシデニブを経口投与する、多施設共同、無作為化、対照、非盲検第 I 相試験で現在継続中である。イボシデニブは本申請に関係がないためイボシデニブの結果は本文書には記述しないが、試験の方法を説明するためにイボシデニブについても言及する。

本試験の主要目的は、*IDH1* R132H 変異陽性で非造影病変を有するグレード 2/3 の再発神経膠腫被験者に対して手術前にイボシデニブ又はボラシデニブを投与し、切除した腫瘍中の 2-HG 濃度を測定し、非投与対照被験者から得た腫瘍中の 2-HG 濃度と比較することであった。副次的目的は、安全性の評価、投与後の腫瘍組織検体中と血漿検体中の薬物濃度の評価、及び、残存腫瘍におけるボラシデニブ単剤療法の臨床効果を改訂 RANO-LGG 基準で予備的に評価することなどであった。

最初に、ボラシデニブ 50 mg QD コホートと非投与対照コホートを逐次的に登録して評価した。約 10 例にボラシデニブ 50 mg QD を投与し、別の評価可能被験者約 5 例（非投与、術前対照）はボラシデニブを投与しなかった。これらのコホートの登録は同時に開始した。すべての適格性基準を満たす被験者を 2：1 の比で、ボラシデニブ 50 mg QD を投与する群と術前に治験薬を投与しない群に無作為に割り付けた。

ボラシデニブ 50 mg QD コホート及び非投与対照コホートの評価後、ボラシデニブ 10 mg QD コホートの登録を開始した。被験者をイボシデニブ 250 mg BID とボラシデニブ 10 mg QD に 1：1 の比で無作為に割り付けた。ボラシデニブ 10 mg QD を投与する被験者は約 10 例とした。

術前に治験薬を投与する群では、術前のあらかじめ規定された期間（28 日間）の間ボラシデニブを投与したが、非投与群に割り付けられた被験者は、あらかじめ規定された期間の前に手術を受けることが可能であった。術後は、すべての被験者（術前に治療を受けない被験者も含む）に、PD 又は許容できない毒性が生じるまで（いずれか早い時点）、ボラシデニブの投与を受ける選択肢があった。術後の腫瘍縮小効果は治験担当医師が評価した。

1.2.3.2　被験者集団

試験対象集団は、*IDH1*-R132H 変異陽性で非造影病変を有するグレード 2/3 の再発乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO 分類 2016 年版）であって、外科的切除が適応となるが緊急に必要ではなく、試験の適格性基準を満たした者であった。本試験の被験者は *IDH1*-R132H 変異を有する神経膠腫に限定した。このように限定した主な理由は、変異型 IDH1 阻害薬であるイボシデニブを評価するためである。

化学療法や RT などの治療歴は許容されたが、RT の場合には 6 カ月以上のウォッシュアウト期間を必要とした。ベバシズマブ又は IDH1 阻害薬による治療歴がある場合は除外した。

1.2.3.3　統計解析法

治験実施計画書／SAP では有効性評価項目について解析する集団を以下のように定義した。

- FAS：無作為化し、外科的切除が行われ、免疫組織化学法（IHC）又は遺伝子シーケンシングによる評価で *IDH1* R132H 変異陽性であり、腫瘍内 2-HG 解析を評価するために十分な腫瘍量及び評価可能な腫瘍内容物が得られており、投与を受けた場合は術前の 2 週間以内に服用忘れや誤った投与が 2 回以上行われていないすべての被験者。

- 有効性解析対象集団（EAS）：無作為化し、術後 1 回以上治験薬を投与し、ベースラインのスキャンと 1 回以上のベースライン後スキャンが得られており、奏効が評価可能なすべての被験者。

試験から得たデータについて、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、曝露量、安全性、PK、薬力学及び臨床効果パラメータを要約した。FAS を対象として、切除した腫瘍中の 2-HG 濃度を対数スケールにプロットし、階層ベイズ流モデルで解析した。EAS を対象として、臨床効果パラメータとして BOR、ORR、PFS 及び腫瘍の大きさの変化を解析した。

カテゴリカルデータは、頻度分布（被験者数と割合）、連続データは記述統計量（平均値、StD、中央値、最小値、最大値）で要約した。

【AG120-881-C-001 CSR】にすべてのデータを被験者別に一覧にした。

適用可能な場合は、要約、一覧、図及び分析は用量及び期間（術前、術後）別に実施した。

すべての解析の詳細を SAP に示す【AG120-881-C-001 CSR_添付資料 16.1.9】。

2.　個々の試験結果の要約

予定される効能・効果を支持する有効性の主なエビデンスは、ピボタル試験である AG881-C-004 試験（2.1 項）に提示しており、予定される効能・効果を支持する有効性のエビデンスが得られた初回解析には、日本人被験者は含まれていなかった。AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者のサブセットにおける解析の結果は、本申請の有効性データパッケージの一部として、本概要に別途記載する（2.1.3 項）。AG881-C-002 試験（2.2 項）及び AG120-881-C-001 試験（2.3 項）から得た有効性を示す結果も、本概要に示す。

2.1　ピボタル試験 AG881-C-004 - 有効性の主なエビデンス

予定される効能・効果を支持する有効性の主なエビデンスは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験である AG881-C-004 試験から得たデータに基づいている。この試験では、すべての適格性基準を満たした被験者を 1：1 の比でボラシデニブ又は対応するプラセボに無作為に割り付けた。治験薬投与前にボラシデニブ群の 1 例が同意を撤回したが、この 1 例を除いては登録して無作為化したすべての被験者に治験薬が投与された。登録され、無作為化したすべての被験者を FAS に含めた。

あらかじめ規定した IA2 のデータカットオフ日は 2022 年 9 月 6 日であった。この時点で PFS イベントは 135 件発生し、情報分数は 82%であった（164 件中 135 件）。20[redacted]年[redacted]月に IDMC は 2 回目の中間解析データ検討ミーティングを開いた。クローズドミーティングで、盲検解除したデータを検討し、有効性が早期にみられたため IDMC は盲検解除を推奨した。試験は IA2 時点で主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した。申請者は IDMC の助言に従い、2023 年 3 月 7 日に試験の盲検を解除した。この時点でプラセボ投与を継続していた被験者は、ボラシデニブにクロスオーバーすることが可能であった。2.1.1 項、2.1.2 項、2.1.4 項に示す IA2 の結果（データカットオフ日：2022 年 9 月 6 日）は最終解析と考えられた。試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）までのデータに基づく追加の有効性の結果を 2.1.2.1.1 項（BIRC の評価による PFS）及び 2.1.2.3.5 項（全生存期間）に示す。

IA2 のデータカットオフ時点では日本人被験者は本試験に無作為化されていなかったため、IA2 の結果に日本人被験者は含まれていない。日本人被験者の結果は別に解析し、2.1.3 項に示す。

2.1.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.1.1.1　被験者の内訳

本試験では合計 331 例を 1：1 の比でボラシデニブ（168 例）とプラセボ（163 例）に無作為に割り付けた。このうちボラシデニブ群の 1 例が治験薬投与前に同意を撤回した。本試験は国際共同試験であり、58.3%の被験者が北米（米国とカナダ）、29.3%が西欧、及び 12.4%がその他地域（ROW）で登録された【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.1.3】。

割り付けられた治療を継続した被験者はボラシデニブ群（78.0%）のほうがプラセボ群（58.3%）より多かった。両群で最も頻度が高かった投与中止理由は、中央で確認された PD であり、プラ

セボ群（36.2%）のほうでボラシデニブ群（14.3%）よりも多く認められた（表 2:1）。いずれの群でも死亡の報告はなかった。

投与期間の中央値（範囲）は、ボラシデニブ群で 12.65 カ月（1.0～29.9）、プラセボ群で 11.17 カ月（0.6～26.2）であった【AG881-C-004 Primary CSR_10.5.1.1】。

データカットオフ時点で、プラセボに無作為に割り付けられた被験者 52 例は、BIRC が中央判定で PD と確認した後、ボラシデニブにクロスオーバーした。治験担当医師の評価による PD からクロスオーバーまでの時間の中央値は 1.31 カ月【5.3.5.3_ISE Table 14.2.2.1.2.d】であった。クロスオーバー後にボラシデニブによる治療を継続した被験者は、データカットオフ時点で 38 例（73.1%）であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.1.1.2.c】。

AG881-C-004 試験の被験者の内訳を表 2:1 に示す。

表 2:1　被験者の内訳（FAS、AG881-C-004）

Status[a, b]	Placebo (N = 163) n (%)	Vorasidenib (N = 168) n (%)
Randomized subjects		
Treated, n (%)	163 (100)	167 (99.4)
Not treated, n (%)	0	1 (0.6)
Treatment status		
Ongoing	95 (58.3)	131 (78.0)
Discontinuation from treatment	68 (41.7)	36 (21.4)
Reason for discontinuation		
Centrally confirmed disease progression	59 (36.2)	24 (14.3)
Subject decision to withdraw from study treatment	5 (3.1)	5 (3.0)
AE	2 (1.2)	6 (3.6)
Investigator decision	1 (0.6)	1 (0.6)
Clinical disease progression in absence of radiographic progression	1 (0.6)	0
Study status		
On study	159 (97.5)	164 (97.6)
Discontinued from study	4 (2.5)	4 (2.4)
Reason for discontinuation		
Voluntary withdrawal from overall study participation by subject	4 (2.5)	4 (2.4)
PFS follow-up status		
Ongoing	4 (2.5)	7 (4.2)
Discontinued from PFS follow-up	2 (1.2)	0
Reason for discontinuation from PFS follow-up		
Centrally confirmed disease progression	1 (0.6)	0
Withdrawal of consent from overall study participation	1 (0.6)	0
OS follow-up status		
Ongoing	4 (2.5)	25 (14.9)
Discontinued from OS follow-up	0	0

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.1.1.2; Listing 16.2.1.2 Data Cutoff Date: 06 September 2022.
N = number of subjects in the FAS within each treatment arm; n = number of subjects in the FAS within each treatment arm in each category
a. No subjects discontinued the treatment, the study, PFS follow-up or OS follow-up due to COVID-19.
b. There were no deaths during the study.
Note: The denominator used to calculate percentages is N.

2.1.1.2　人口統計学的特性

AG881-C-004 試験の被験者集団は、*IDH* 遺伝子変異陽性の大部分が非造影病変を有する神経膠腫の患者を代表している。人口統計学的特性は、全体に 2 群間で均衡がとれていた。

およそ半数の被験者は 40 歳以上 65 歳未満であったが、小児被験者（登録時に 1[redacted]歳）が 1 例登録され、プラセボに無作為化に割り付けられ、主要解析で評価可能であった。いずれの群でも半数を超える被験者が男性で、ほとんどが白人であり、ヒスパニック系又はラテン系以外であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び身体測定を表 2:2 に示す。

表 2:2　ベースライン時の人口統計学的特性及び身体測定（FAS、AG881-C-004）

	Placebo (N = 163) n (%)	**Vorasidenib (N = 168) n (%)**
Age (years)		
N	163	168
Mean (StD)	39.8 (9.53)	40.9 (10.51)
Median (Q1, Q3)	39.0 (34.0, 45.0)	40.5 (34.0, 46.5)
Min, max	16, 65	21, 71
Age category (years), n (%)		
<16[a]	0	0
16 - <18	1 (0.6)	0
18 - <40	87 (53.4)	76 (45.2)
40 - <65	74 (45.4)	90 (53.6)
≥65	1 (0.6)	2 (1.2)
Sex, n (%)		
Male	86 (52.8)	101 (60.1)
Female	77 (47.2)	67 (39.9)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)
Asian	8 (4.9)	5 (3.0)
Black or African American	1 (0.6)	2 (1.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
White	132 (81.0)	125 (74.4)
Other	1 (0.6)	2 (1.2)
Not reported	21 (12.9)	33 (19.6)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	9 (5.5)	9 (5.4)
Not Hispanic or Latino	135 (82.8)	122 (72.6)

	Placebo (N = 163) n (%)	Vorasidenib (N = 168) n (%)
Not Reported	19 (11.7)	37 (22.0)
BMI (kg/m^2)		
N	162	166
Mean (StD)	26.52 (5.887)	26.81 (5.748)
Median (Q1, Q3)	25.48 (22.32, 29.10)	25.91 (23.29, 29.20)
Min, max	17.7, 48.9	17.6, 60.3

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.1.6; Listing 16.2.4.1 Data Cutoff Date: 06 September 2022.
The denominator used to calculate percentages is N.
Baseline is defined as the last assessment on or before the date of randomization (for subjects randomized and not dosed), and as the last assessment on or before the start of study treatment (for subjects randomized and dosed).
Age (years): (year of informed consent – year of birth).
BMI = Weight (kg) / Height (cm)^2.
a. The minimum age for enrollment was 12 years.

2.1.1.3　ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性について、ボラシデニブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差はなかった。乏突起膠腫と星細胞腫の割合、初回の診断からの期間の中央値、及び Karnofsky Performance Scale（KPS）スコアも両群でほぼ一致していた（表 2:3）。

両群で KPS スコアが 100 である被験者が最も多く、ほとんどの被験者でベースラインの腫瘍は 2 cm 以上であった。スクリーニング時に中央検査機関で分析した適格性の判定に必要な *IDH* 変異の結果はすべての被験者から得られており、ほとんどの被験者の変異は *IDH1* であった（95.2%）。プラセボ群の 2 例はベースライン時に CDKN2A ホモ接合欠失であった。

表 2:3　　ベースライン時の神経膠腫の疾患特性及び手術歴（FAS、AG881-C-004）

	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=168 n (%)
Histological subtype, n (%)		
Oligodendroglioma	84 (51.5)	88 (52.4)
Astrocytoma	79 (48.5)	80 (47.6)
Chromosome 1p19q co-deletion status (source: eCRF)		
Co-deleted	84 (51.5)	88 (52.4)
Not co-deleted	79 (48.5)	80 (47.6)
CDKN2A homozygous deletion	93 (57.1)	109 (64.9)
Present	2 (1.2)	0
Absent	91 (55.8)	109 (64.9)
Karnofsky Performance Scale Score, n (%)[a]		
100	87 (53.4)	90 (53.6)
90-80	76 (46.6)	77 (45.8)
70-60	0	1 (0.6)
Time from initial diagnosis to randomization (months)		

	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=168 n (%)
N	163	168
Mean (StD)	37.52 (29.407)	39.60 (28.873)
Median (Q1, Q3)	29.60 (19.15, 50.23)	35.37 (22.26, 46.05)
Min, Max	11.0, 230.1	11.9, 233.9
Tumor size at baseline (cm) (Source: eCRF)		
Longest diameter of ≥2 cm	137 (84.0)	139 (82.7)
Longest diameter of <2 cm	26 (16.0)	29 (17.3)
Pre-treatment tumor growth (mm/year)		
n[b]	68	56
Mean (StD)	2.79 (4.479)	2.17 (2.980)
Median (Q1, Q3)	2.00 (0.55, 4.60)	1.95 (0.30, 4.10)
Min, Max	-7.9, 22.1	-4.8, 9.6
Subjects with prior surgeries for Glioma, n (%)		
1	134 (82.2)	126 (75.0)
≥2	29 (17.8)	42 (25.0)
Time from last surgery for Glioma to randomization (year)		
N	163	168
Mean (StD)	2.60 (1.285)	2.66 (1.139)
Median (Q1, Q3)	2.21 (1.50, 3.68)	2.52 (1.61, 3.52)
Min, Max	0.9, 5.0	0.2, 5.2
IDH1 positive	152 (93.3)	163 (97.0)
R132C	7 (4.3)	8 (4.8)
R132G	1 (0.6)	5 (3.0)
R132H	138 (84.7)	146 (86.9)
R132L	4 (2.5)	2 (1.2)
R132S	2 (1.2)	2 (1.2)
IDH2 positive	11 (6.7)	5 (3.0)
R172G	0	2 (1.2)
R172K	10 (6.1)	3 (1.8)
R172M	0	0
R172S	0	0
R172W	1 (0.6)	0
ATRX mutation status, n (%)		
Yes	64 (39.3)	60 (35.7)
No	51 (31.3)	61 (36.3)
Unknown	2 (1.2)	3 (1.8)
Not reported	46 (28.2)	44 (26.2)
P53 mutation status, n (%)		
Yes	65 (39.9)	58 (34.5)
No	46 (28.2)	47 (28.0)
Unknown	2 (1.2)	7 (4.2)
Not reported	50 (30.7)	56 (33.3)

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.1.2.1, Table 14.1.7, Table 14.1.7.1, and Table 14.1.9; Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.4.2, and Listing 16.2.4.6; Data Cutoff Date: 06 September 2022.
a. There were no Karnofsky Performance Scale scores for 50-40, or 30-10. No data were reported for the Lansky Play-Performance Scale score.
b. For pre-treatment growth rate, n is the number of subjects with pre-treatment volume data available.

2.1.2　有効性の概要

2.1.2.1　主要評価項目：BIRC の評価による無増悪生存期間

有効性の主要評価項目である PFS は、IA2 時点で達成した（1.2.1.5.3 項に定義）。

IA2 のデータカットオフ日の時点で追跡調査期間の中央値（95% CI）は、ボラシデニブ群で 13.7 カ月（11.2、14.1）、プラセボ群で 14.1 カ月（11.1、15.2）であった。ボラシデニブ群ではプラセボ群に比べ、BIRC の評価による PFS が統計学的に有意に改善し、HR は 0.39（95% CI：0.27、0.56；P=0.000000067）であった。PFS 中央値は、ボラシデニブ群で 27.7 カ月［95% CI：17.0、評価不能／推定不能（NE）］、プラセボ群で 11.1 カ月（95% CI：11.0、13.7）であった。イベントはいずれも PD であって、いずれの群でも死亡は発生しなかった（表 2:4）。BIRC の評価による PFS の KM 曲線を図 2:1 に示す。

BIRC の評価による PFS について感度分析を実施したところ、FAS を対象とした主要解析の結果と一致していた【AG881-C-004 Primary CSR_[Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.1.2.5, Table 14.2.1.2.6, Table 14.2.1.2.7]】。

ボラシデニブを投与した被験者は、あらかじめ規定して評価したすべてのサブグループで良好な結果を示した（図 2:2）。

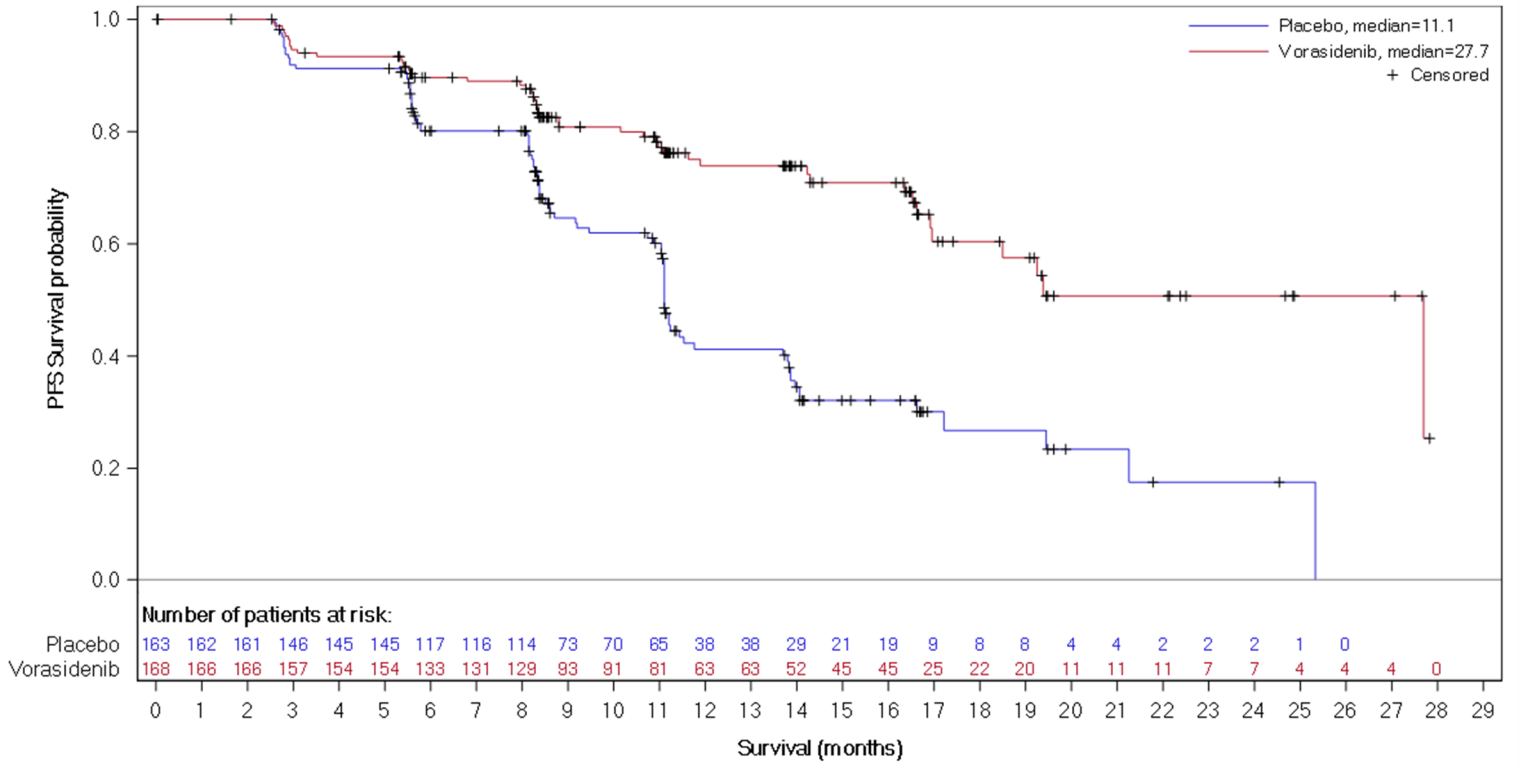
ボラシデニブを投与した *IDH1* R132H 変異陽性の腫瘍を有する被験者、*IDH1* R132H 以外の変異陽性の腫瘍を有する被験者のいずれも、BIRC の評価による PFS において良好な結果を示した。本試験における *IDH1* R132H 以外の対立遺伝子の頻度が全体的に低いことを考慮し、かつ両投与群が解析において適切に反映されるようにするため、*IDH2* 対立遺伝子を有する被験者も含め、*IDH1* R132H 以外の変異陽性の腫瘍を有する全被験者を単一の群に統合した。同群には、ボラシデニブ群の被験者 22 例（13%）及びプラセボ群の被験者 25 例（15%）が含まれた。*IDH1* R132H 変異陽性の腫瘍を有する被験者［ボラシデニブ群（N=146）及びプラセボ群（N=138）］では、PFS 中央値はボラシデニブ群では 27.7 カ月であったのに対し、プラセボ群では 11.1 カ月であり、HR は 0.34（95% CI：0.22、0.51）であった。*IDH1* R132H 以外の変異陽性の腫瘍を有する被験者［ボラシデニブ群（N=22）及びプラセボ群（N=25）］では、PFS 中央値はボラシデニブ群とプラセボ群でそれぞれ 16.6 カ月と 11.1 カ月であり、HR は 0.72（95% CI：0.26、1.99）であった【AG881-C-004 Primary CSR_5.3.5.1 Outputs for M2 documents Table 14.2.1.1.5.d】。

表 2:4　BIRC の評価による無増悪生存期間（FAS、AG881-C-004）

	Placebo (N = 163)	**Vorasidenib (N = 168)**
PFS (months)[a]		
Number of events, n (%)	88 (54.0)	47 (28.0)
Progressive disease	88 (54.0)	47 (28.0)

	Placebo (N = 163)	Vorasidenib (N = 168)
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	75 (46.0)	121 (72.0)
Start of subsequent anticancer therapy	1 (0.6)	1 (0.6)
No adequate baseline assessment	0	1 (0.6)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	4 (2.4)
Ongoing without an event[c]	70 (42.9)	115 (68.5)
25th percentile (95% CI)[d]	8.2 (5.7, 8.5)	11.9 (8.8, 16.6)
Median (95% CI)	11.1 (11.0, 13.7)	27.7 (17.0, NE)
75th percentile (95% CI)	19.4 (14.1, 25.3)	NE (27.7, NE)
Hazard ratio (95% CI)[e]		0.39 (0.27, 0.56)
(95% repeated CI)[f]		(0.21, 0.73)
p-value[g]		0.000000067
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[h,i]		
3 months	91.8 (86.4, 95.2)	94.6 (89.8, 97.1)
6 months	80.1 (72.9, 85.6)	89.6 (83.8, 93.4)
12 months	41.2 (32.1, 50.1)	73.8 (65.3, 80.6)
18 months	26.7 (17.1, 37.4)	60.4 (48.3, 70.5)
24 months	17.6 (7.1, 31.9)	50.7 (36.2, 63.5)

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1. Data cutoff date 06 September 2022.
Note: PFS per BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.
a. PFS = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
b. Subjects with no adequate Baseline tumor assessment or with no adequate post-baseline tumor assessments within 24 weeks after randomization were censored on the date of randomization, unless the subject died within 24 weeks after randomization, in which case, death was an event on date of death. If a subsequent anticancer therapy was started prior to an event, the subject was censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD prior to the start of the subsequent anticancer therapy. Subjects without an event or with an event after 2 or more inadequate or missing post-Baseline tumor assessments were censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD; regardless, deaths within 24 weeks after randomization for subjects who did not initiate subsequent anticancer therapy were considered an event. Ongoing without an event were censored at the last adequate post-Baseline assessment date.
c. Five subjects crossed over to receive vorasidenib following centrally confirmed radiographic PD by the BIRC; however, these subjects are censored as Ongoing without an event for the primary analysis for PFS per the BIRC.
d. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. CIs were calculated from Brookmeyer and Crowley method[23] with log-log transformation.
e. HR was calculated from the Cox regression model stratified by the randomization strata with placebo as the denominator, with two-sided 95% CIs.
f. The 2-sided repeated CI for the HR was calculated for HR based on the method from[30] .
g. P-value was calculated from the one-sided log-rank test stratified by the randomization factors (Local chromosome 1p19q codeletion status and Tumor size at Baseline per local assessment per IWRS). For IA2, 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 observed at IA2.
h. Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.
i. Kaplan-Meier survival rate was not evaluable from 30 to 48 months, inclusive.



Source: AG881-C-004 Primary CSR, Figure 14.2.1.1.1; Listing 16.2.6.1 Data Cutoff Date: 06 September 2022
PFS = (Date of event or censoring – Randomization Date + 1) / 30.4375.
PFS based on BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.
Subjects with no adequate Baseline tumor assessment or with no adequate post-Baseline tumor assessments within 24 weeks after randomization will be censored on the date of randomization, unless the subject dies within 24 weeks after randomization, in which case, death will be an event on date of death; If a subsequent anticancer therapy is started prior to an event, the subject will be censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD prior to the start of the subsequent anticancer therapy; Subjects without an event or with an event after 2 or more inadequate or missing post-Baseline tumor assessments will be censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD; regardless, deaths within 24 weeks after randomization for subjects who did not initiate subsequent anticancer therapy will be considered an event; Ongoing without an event are censored at the last adequate post-Baseline assessment date.
NE: not estimable.

図 2:1　　BIRC の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）

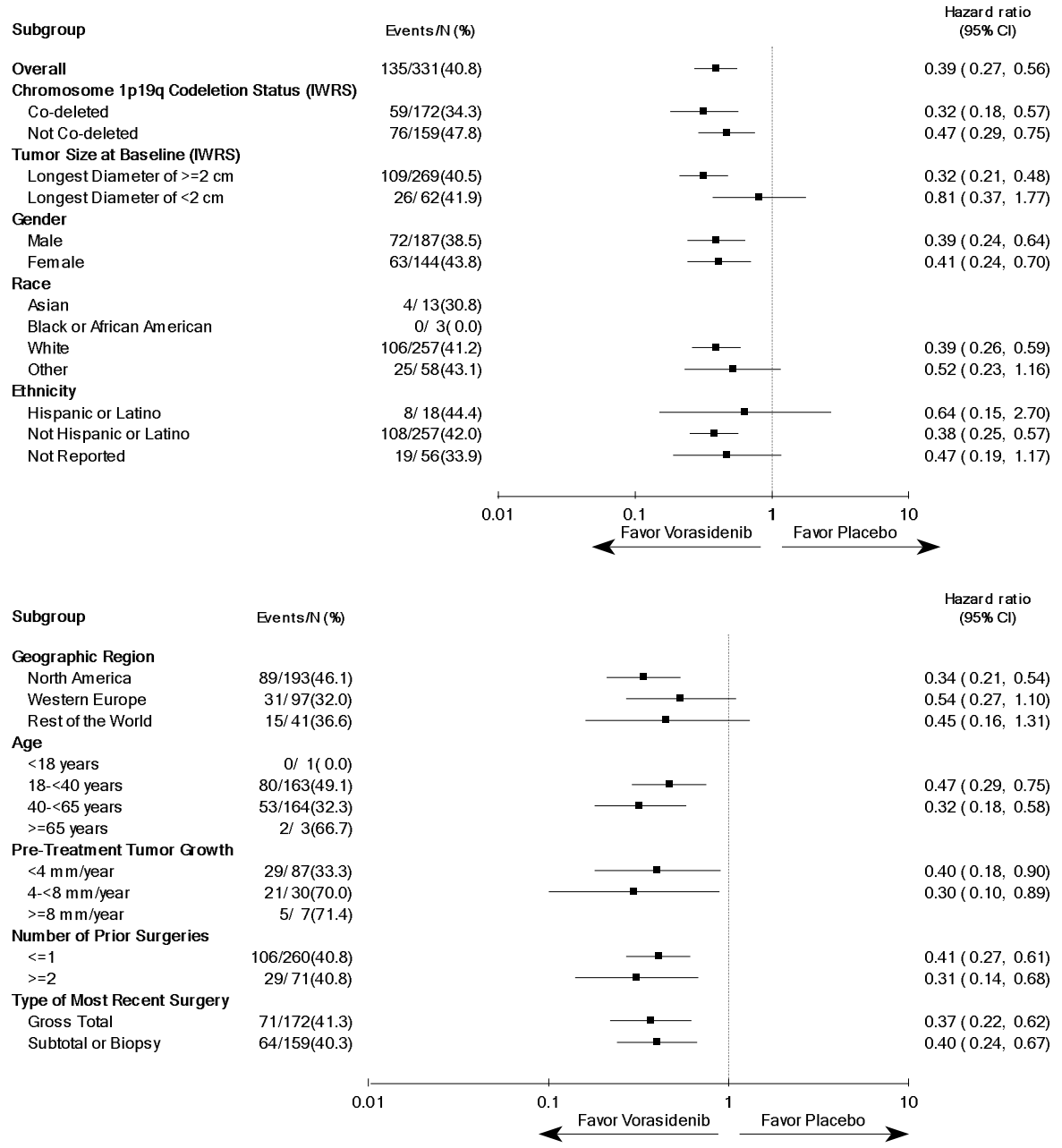
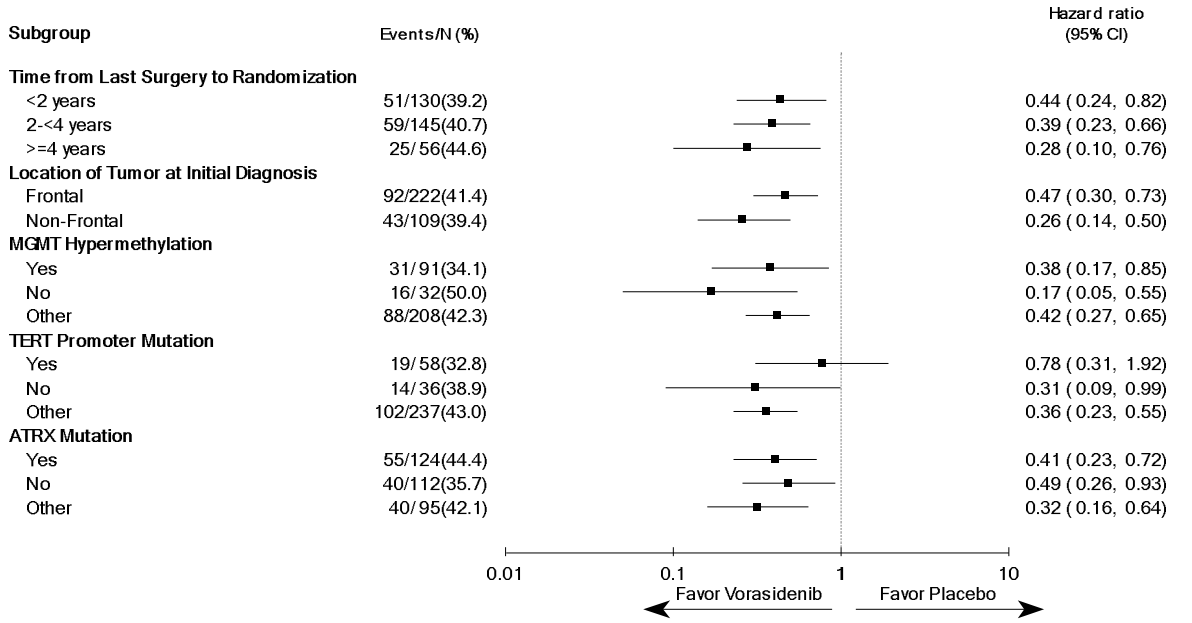


図 2:2　BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）



Sources: AG 881-C-004 Primary CSR, Figure 14.2.1.1.2; Listing 16.2.6.1. Data Cutoff Date: 06 September 2022.
Progression-free survival (PFS) = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
Progression-free survival (PFS) based on BIRC refers to death or documented radiographic progressive disease (PD) as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.
If there is a low number of subjects within a category (<5% of the subjects in the FAS), the category will not be analyzed.
Subjects with no adequate Baseline tumor assessment or with no adequate post-Baseline tumor assessments within 24 weeks after randomization will be censored on the date of randomization, unless the subject dies within 24 weeks after randomization, in which case, death will be an event on date of death; If a subsequent anticancer therapy is started prior to an event, the subject will be censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD prior to the start of the subsequent anticancer therapy; Subjects without an event or with an event after 2 or more inadequate or missing post-Baseline tumor assessments will be censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD; regardless, deaths within 24 weeks after randomization for subjects who did not initiate subsequent anticancer therapy will be considered an event; Ongoing without an event are censored at the last adequate post-Baseline assessment date.
Hazard ratios for each subgroup are calculated from the unstratified Cox regression model. Two-sided 95% confidence intervals (CIs) are displayed.
Time from last surgery to randomization (years) = (date of randomization – date of last surgery + 1)/365.25.

図 2:2　BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）

2.1.2.1.1　主要評価項目：試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間

6 カ月間の追跡調査データを追加した試験盲検解除時点（2023 年 3 月 7 日）で、情報分数の 96%（158/164 PFS イベント）に相当する 158 件の PFS イベントが観測された。追跡調査期間の中央値はボラシデニブ群で 17.7 カ月（95%CI：16.7、19.4）、プラセボ群で 16.7 カ月（95%CI：16.4、19.9）であった【AG881 C 004 CSR Addendum 2_Table 14.2.1.1.1】。

ボラシデニブ群では、プラセボ群と比較して BIRC の評価による PFS が改善し、HR は 0.35（95%CI：0.25、0.49）であった。PFS 中央値は、ボラシデニブ群で評価不能（95%CI 下限値は 22.1 カ月）、プラセボ群で 11.4 カ月（95% CI：11.1、13.9）であった。全てのイベントは PD であ

り、いずれの群でも死亡は報告されなかった（表 2:5）。BIRC の評価による PFS の KM プロットを図 2:3 に示す。

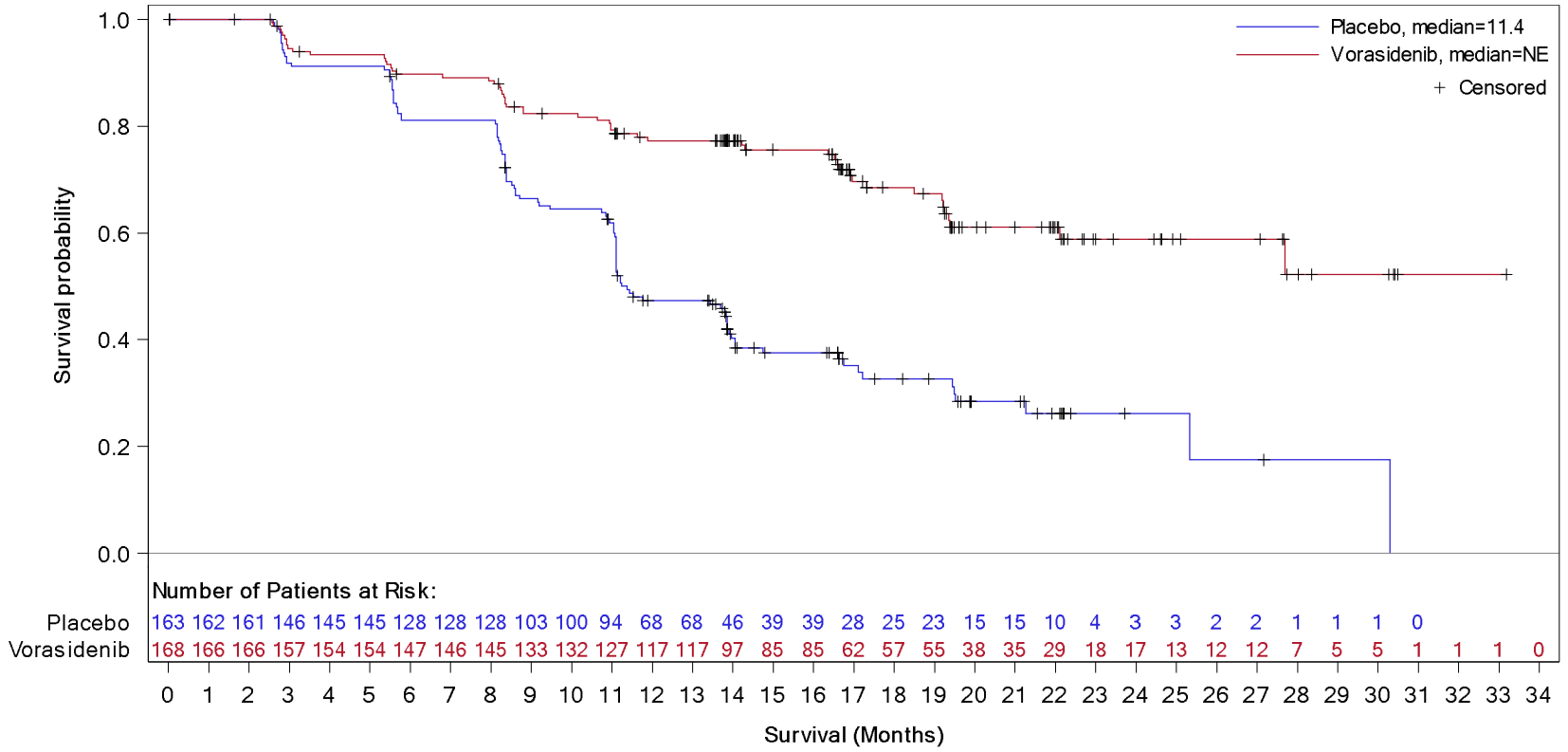
事前に規定したすべてのサブグループ解析において、一貫してボラシデニブに良好な結果が示された（図 2:4）。

表 2:5　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間（FAS、AG881-C-004）

	Placebo (N = 163)	**Vorasidenib (N = 168)**
PFS (months)[a]		
Number of events, n (%)	104 (63.8)	54 (32.1)
Progressive disease	104 (63.8)	54 (32.1)
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	59 (36.2)	114 (67.9)
Start of subsequent anticancer therapy	2 (1.2)	4 (2.4)
No adequate baseline assessment	0	1 (0.6)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	5 (3.0)
Ongoing without an event[c]	53 (32.5)	104 (61.9)
25th percentile (95% CI)[d]	8.3 (5.8, 8.6)	16.4 (10.2, 18.5)
Median (95% CI)	11.4 (11.1, 13.9)	NE (22.1, NE)
75th percentile (95% CI)	25.3 (17.2, 30.3)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)[e]		0.35 (0.25, 0.49)
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[f,g]		
3 months	91.8 (86.3, 95.2)	94.6 (89.8, 97.1)
6 months	81.1 (74.1, 86.4)	89.7 (84.0, 93.5)
12 months	47.3 (39.3, 54.9)	77.3 (70.1, 83.0)
18 months	32.6 (24.6, 41.0)	68.5 (59.9, 75.7)
24 months	26.2 (17.9, 35.3)	58.8 (48.4, 67.8)
30 months	17.5 (5.7, 34.6)	52.2 (36.6, 65.8)

Source: AG881-C-004 CSR Addendum 2, Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1. Data cutoff date 07 March 2023.
Full analysis set included all subjects who were randomized before the IA2 data cutoff date: 06 September 2022.
Note: PFS per the BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.
a. PFS = (date of event or censoring – randomization date + 1)/30.4375.
b. Subjects with no adequate baseline tumor assessment or with no adequate post-baseline tumor assessments within 24 weeks after randomization were censored on the date of randomization, unless the subject died within 24 weeks after randomization, in which case, death was an event on date of death. If a subsequent anticancer therapy was started prior to an event, the subject was censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD prior to the start of the subsequent anticancer therapy. Subjects without an event or with an event after 2 or more inadequate or missing post-baseline tumor assessments were censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD; regardless, deaths within 24 weeks after randomization for subjects who did not initiate subsequent anticancer therapy were considered an event. Ongoing without an event was censored at the last adequate post-baseline assessment date.
c. Five subjects who crossed over to receive vorasidenib did not have PD according to the BIRC. These subjects were censored as Ongoing without an event.
d. Quartile estimates from the product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals were calculated from the Brookmeyer and Crowley method[23] with log-log transformation.
e. Hazard ratio was calculated from the Cox regression model stratified by the randomization strata with placebo as the denominator, with 2-sided 95% CIs.
f. Based on Survival Distribution Function estimates from the product-limit method.

g. Kaplan-Meier survival rate was not evaluable from 36 to 48 months, inclusive.



Source: AG881-C-004 CSR Addendum 2, Figure 14.2.1.1.1; Listing 16.2.6.1. Data Cutoff Date: 07 March 2023.
Full analysis set included all subjects who were randomized before the IA2 data cutoff date: 06 September 2022.
PFS = (date of event or censoring – randomization date + 1)/30.4375.
Progression-free survival based on the BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.

Subjects with no adequate baseline tumor assessment or with no adequate post-baseline tumor assessments within 24 weeks after randomization were censored on the date of randomization, unless the subject died within 24 weeks after randomization, in which case, death was an event on date of death. If a subsequent anticancer therapy was started prior to an event, the subject was censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD prior to the start of the subsequent anticancer therapy.

図 2:3　　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）

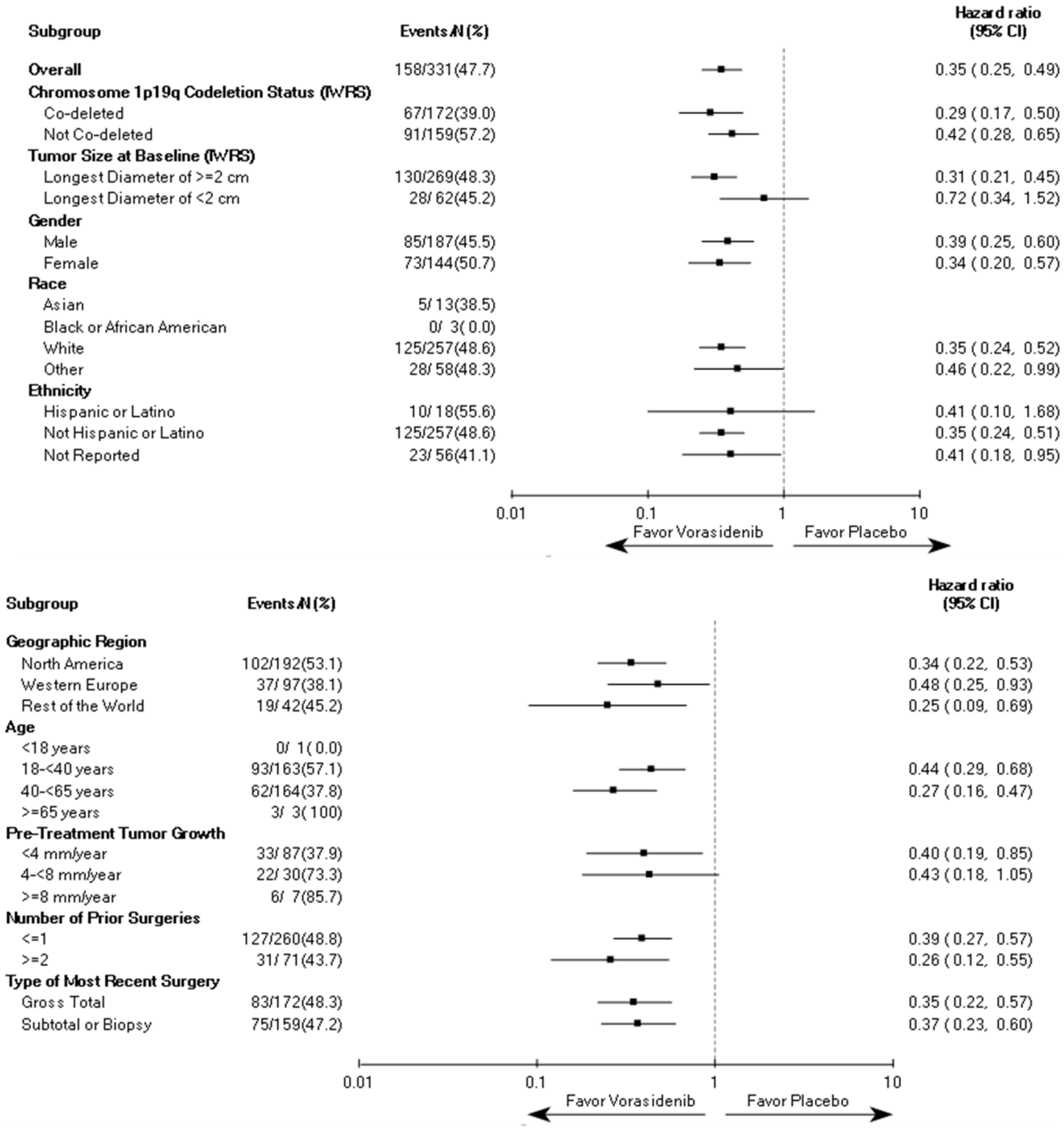
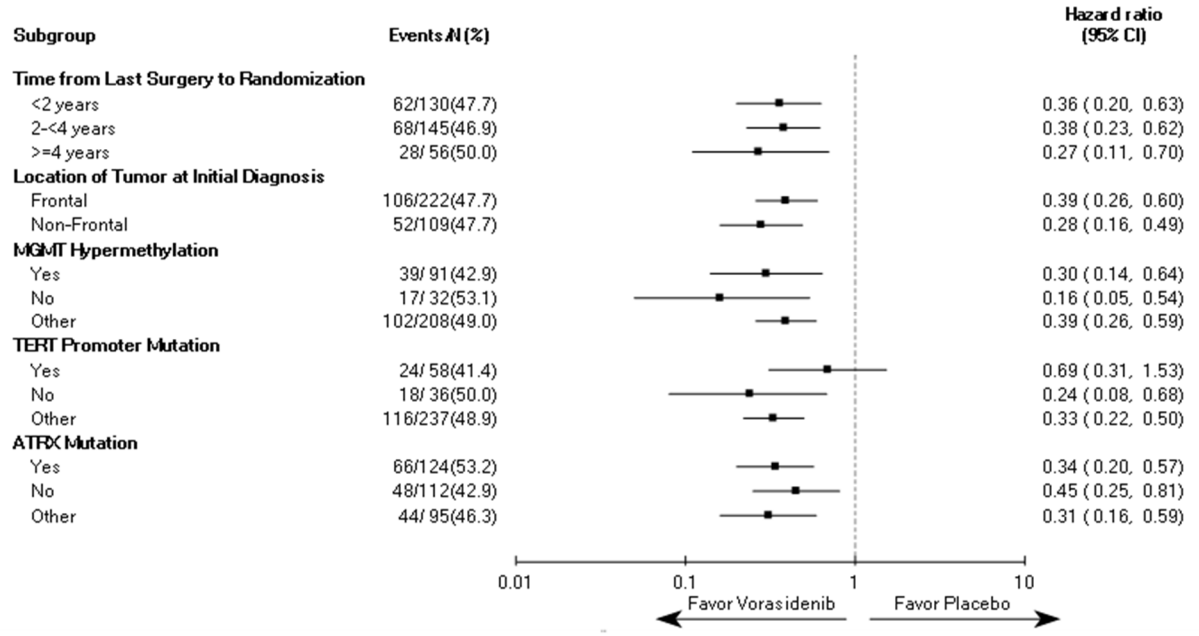


図 2:4　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）



Sources: AG881-C-004 CSR Addendum 2 Figure 14.2.1.1.2, AG881-C-004 CSR Addendum 2 Listing 16.2.6.1. Data Cutoff Date: 07 March 2023.
Notes: The FAS included all subjects who were randomized before the IA2 data cutoff date: 06 September 2022.
PFS = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
Progression-free survival based on the BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG. Subjects with no adequate baseline tumor assessment or with no adequate postbaseline tumor assessments within 24 weeks after randomization were censored on the date of randomization, unless the subject died within 24 weeks after randomization, in which case, death was an event on date of death. If a subsequent anticancer therapy was started before an event, the subject was censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD before the start of the subsequent anticancer therapy. Subjects without an event or with an event after 2 or more inadequate or missing postbaseline tumor assessments were censored on the date of the last adequate tumor assessment that documented no PD; regardless, deaths within 24 weeks after randomization for subjects who did not initiate subsequent anticancer therapy were considered an event. Subjects ongoing without an event were censored at the last adequate postbaseline assessment date.
Hazard ratios for each subgroup were calculated from the unstratified Cox regression model. Two-sided 95% CIs are displayed.
Time from last surgery to randomization (years) = (date of randomization – date of last surgery + 1) / 365.25

図 2:4　試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット、サブグループ別（FAS、AG881-C-004）

2.1.2.2　主な副次評価項目：次介入開始までの期間

有効性の主な副次評価項目である TTNI は IA2 時点で達成した（1.2.1.5.4 項に定義）。IA2 で主要評価項目について統計学的に有意な結果が得られたため、治験実施計画書であらかじめ規定した階層的検定手順及びα消費関数に従い、IA2 で観察された情報分数 51%（必要とされる TTNI イベント 152 件のうち 77 件）に対応するように有効性の境界を更新し、これに基づいて片側α水準を 0.00000048 として検定を実施した。

ボラシデニブ群ではプラセボ群に比べ、TTNI が統計学的に有意に改善し、TTNI の HR は 0.26（95% CI：0.15、0.43；P=0.000000019）であった。TTNI の中央値は、プラセボ群では 17.8 カ月（95% CI：15.0、NE）であったが、ボラシデニブ群では中央値に達しなかった。ボラシデニブ群では次の介入リスク又は死亡リスクが 74%低下した（表 2:6 及び図 2:5）。

24 カ月までに次の介入を受けない確率は、ボラシデニブ群で 83.4%（95% CI：74.0%～89.6%）、プラセボ群で 27.0%（95% CI：7.9%～50.8%）であった。あらかじめ規定したすべてのサブグループの結果は FAS 全体での結果と一致しており、ボラシデニブのほうが良好な結果であった（図 2:6）。

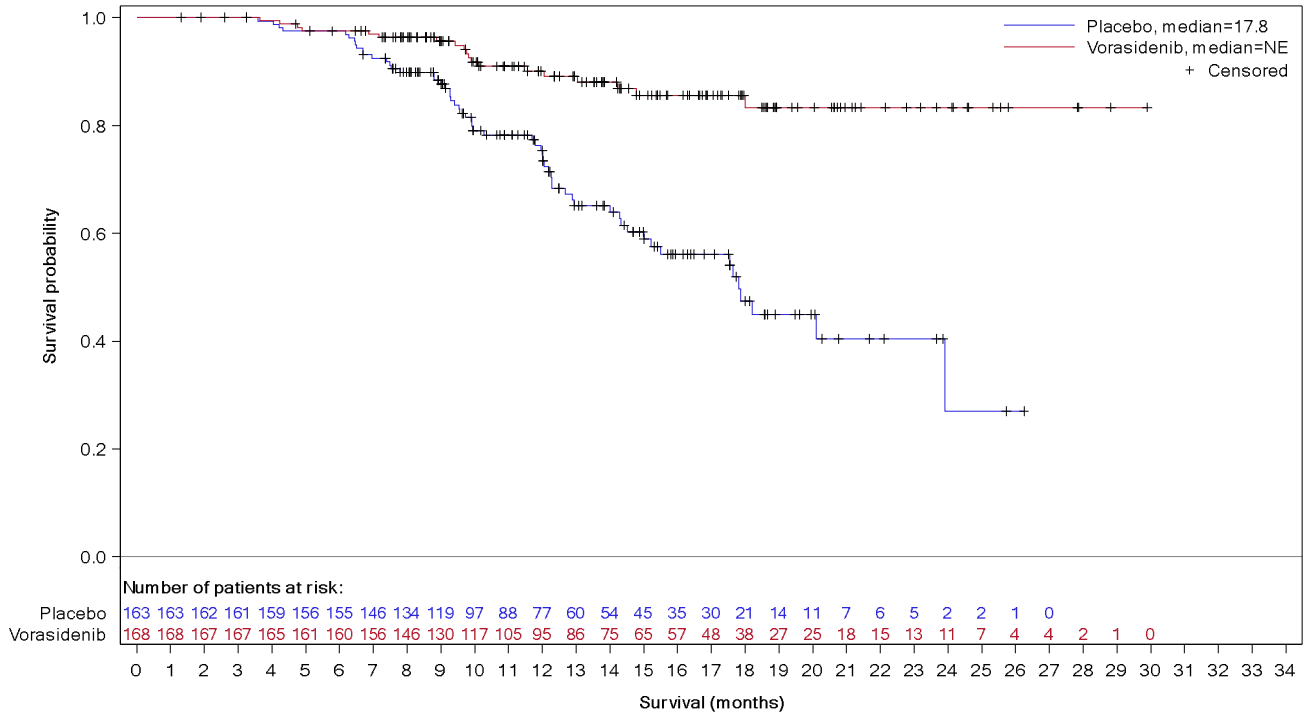
ボラシデニブ群では 19 例（11.3%）に TTNI イベントが生じ、この 19 例全例が少なくとも 1 種類のその後の抗がん療法を開始した。プラセボ群では 58 例（35.6%）に TTNI イベントが生じ（表 2:6）、BIRC による画像判定に基づいた PD が中央で確認され、治療の割り付けの盲検が解除された後にボラシデニブにクロスオーバーした被験者は 52 例（31.9%）、別の治療を開始した被験者は 6 例であった【AG881-C-004 Primary CSR_[Table 14.1.13, Table 14.1.14, Table 14.1.15]】。TTNI の Kaplan-Meier プロットと 95% Hall-Wellner 信頼限界を【5.3.5.3_ISE Figure 14.2.2.1d】に示す。

表 2:6　次介入開始までの期間（FAS、AG881-C-004）

	Placebo (N = 163)	**Vorasidenib (N = 168)**
Time to next intervention (months)[a]		
Number of events, n (%)	58 (35.6)	19 (11.3)
First subsequent anticancer therapy (except crossover)	6 (3.7)	19 (11.3)
Crossover to Vorasidenib	52 (31.9)	0
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	105 (64.4)	149 (88.7)
Ongoing without an event	101 (62.0)	145 (86.3)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	4 (2.4)
25th percentile (95% CI)[c]	12.0 (9.6, 12.7)	NE (18.0, NE)
Median (95% CI)	17.8 (15.0, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (23.9, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)[d]		0.26 (0.15, 0.43)
(95% repeated CI)[e]		(0.07, 0.94)

p-value[f]		0.000000019
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[g,h]		
3 months	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
6 months	97.5 (93.5, 99.1)	97.6 (93.7, 99.1)
12 months	75.4 (67.1, 81.8)	90.1 (83.7, 94.0)
18 months	47.4 (35.8, 58.2)	85.6 (77.8, 90.8)
24 months	27.0 (7.9, 50.8)	83.4 (74.0, 89.6)

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.2.2.1, Listing 16.2.6.2. Data cutoff date: 06 September 2022.
N=number of subjects in each treatment group; n=number of observed values;
PFS per BIRC refers to death or documented radiographic PD as assessed by the BIRC per modified RANO-LGG.
a. TTNI = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
b. Subjects with no event and (EOS date ≥ date of randomization when reason for EOS=Withdrawal by Subject) are censored at withdrawal of consent date; No event and lost to follow-up in any disposition page or survival follow-up page are censored at lost to follow-up date; No event and none of the conditions in the prior hierarchy are met are considered as ongoing without an event.
c. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. CIs were calculated from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
d. HR was calculated from the Cox regression model stratified by the randomization strata with placebo as the denominator, with two-sided 95% CIs.
e. The 2-sided repeated CI for the HR was calculated for HR based on the method from Jennison and Turnbull (2000).
f. P-value was calculated from the one-sided log-rank test stratified by the randomization factors (Local chromosome 1p19q codeletion status and Tumor size at Baseline per local assessment). TTNI was tested at a one-sided alpha level of 0.00000048, which is the updated efficacy boundary corresponding to the 51% information fraction observed at the IA2, provided that primary end point was statistically significant.
g. Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.
h. Kaplan-Meier survival rate was not evaluable from 30 to 48 months, inclusive.



Source: AG881-C-004 Primary CSR, Figure 14.2.2.1; Listing 16.2.6.2 Data Cutoff Date: 06 September 2022
Time to next intervention (TTNI) = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
Time to next intervention is the time from randomization to the initiation of first subsequent anticancer therapy (including Vorasidenib for subjects randomized to placebo who subsequently crossover to Vorasidenib) or death due to any cause.
Subjects with no event and (EOS date >= date of randomization when reason for EOS=Withdrawal by Subject) are censored at withdrawal of consent date; No event and lost to follow-up in any disposition page or survival follow-up page are censored at lost to follow-up date; No event and none of the conditions in the prior hierarchy are met are considered as ongoing without an event.
NE: not estimable.

図 2:5　　次介入開始までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS、AG881-C-004）

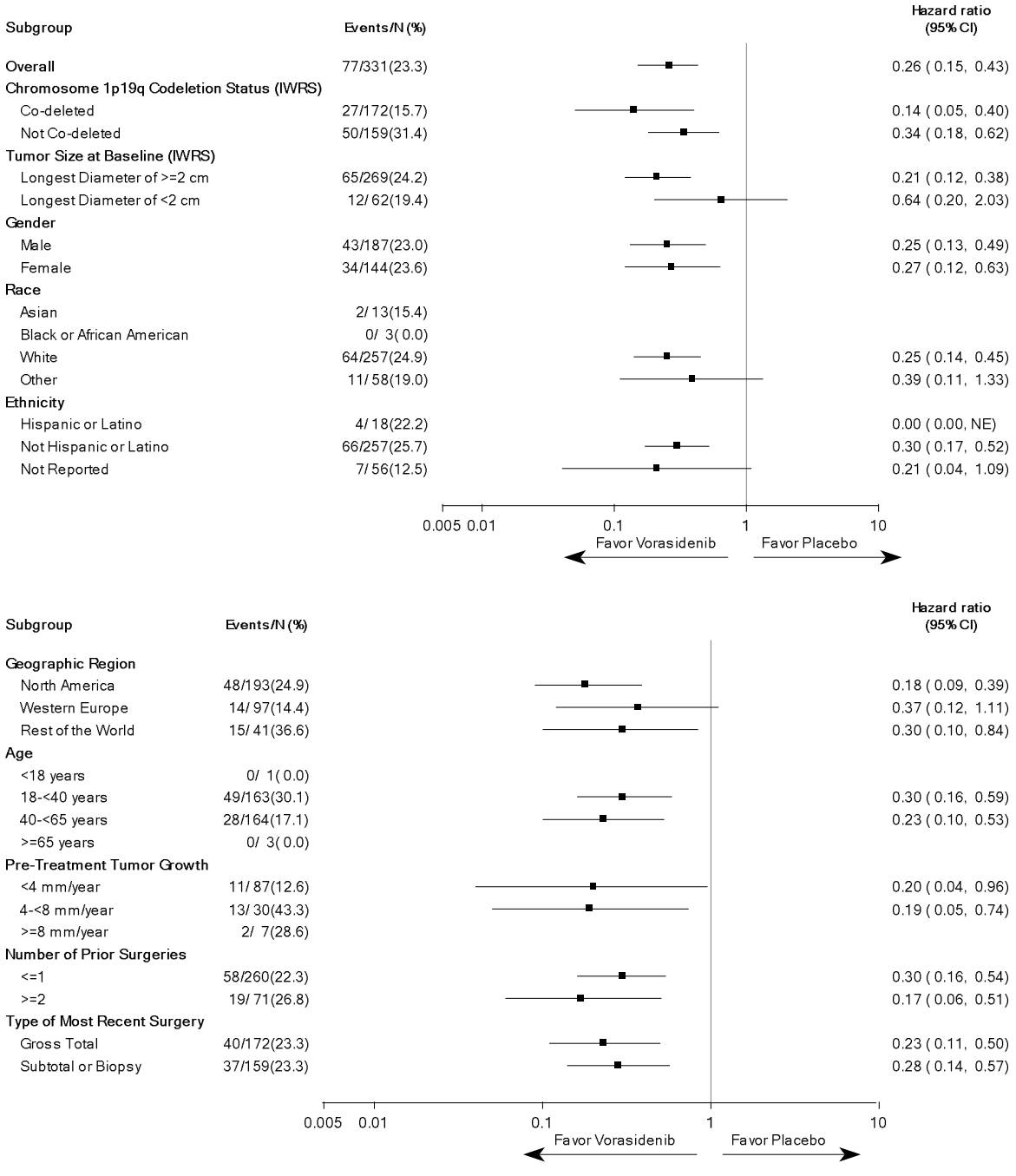
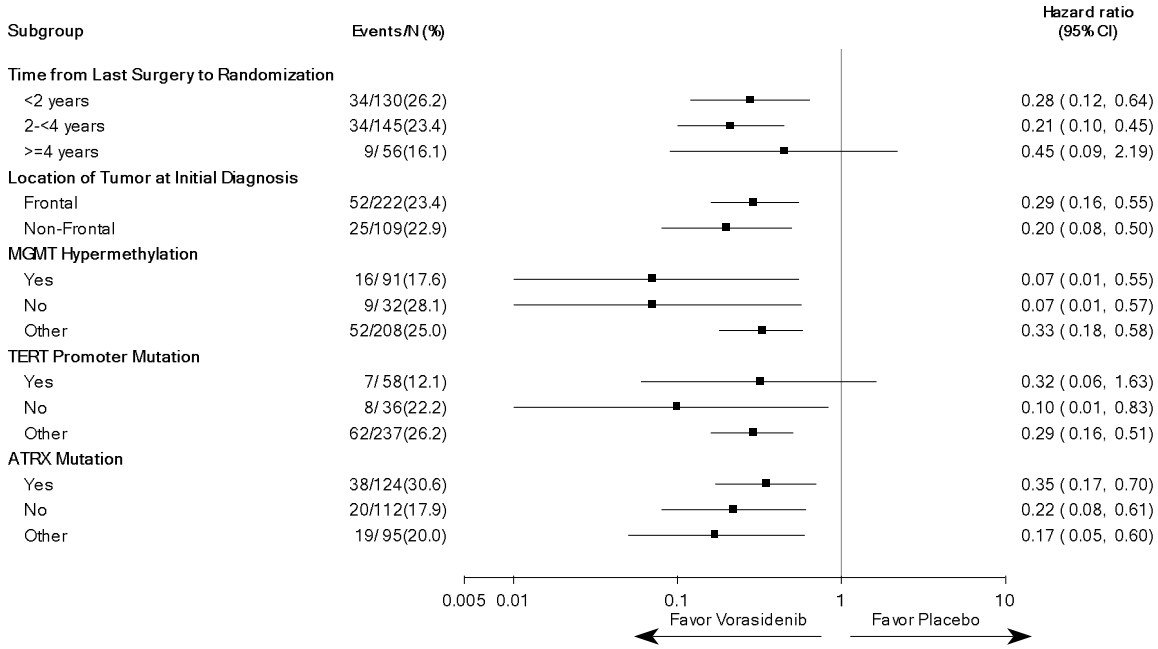


図 2:6　　次介入開始までの期間のサブグループ解析（FAS、AG881-C-004）



Source: AG881-C-004 Primary CSR, Figure 14.2.2.2, Listing 16.2.6.2; Data Cutoff Date: 06 September 2022
Time to next intervention (TTNI) = (date of event or censoring – randomization date + 1) / 30.4375.
Time to next intervention is the time from randomization to the initiation of first subsequent anticancer therapy (including Vorasidenib for subjects randomized to placebo who subsequently crossover to Vorasidenib) or death due to any cause.
If there is a low number of subjects within a category (<5% of the subjects in the FAS), the category will not be analyzed.
Subjects with no event and (EOS date >= date of randomization when reason for EOS=Withdrawal by Subject) are censored at withdrawal of consent date; No event and lost to follow-up in any disposition page or survival follow-up page are censored at lost to follow-up date; No event and none of the conditions in the prior hierarchy are met are considered as ongoing without an event.
Hazard ratios for each subgroup are calculated from the unstratified Cox regression model. Two-sided 95% confidence intervals (CIs) are displayed.
Time from last surgery to randomization (years) = (date of randomization – date of last surgery + 1)/365.25.

図 2:6　　次介入開始までの期間のサブグループ解析（FAS、AG881-C-004）

2.1.2.3　その他の有効性の評価項目

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は統計学的に有意であり、その他の有効性の評価項目もボラシデニブの臨床効果を支持した。これらの評価項目の解析計画及び定義の概要を 1.2.1.5.5 項に記述し、解析の結果を以下に示す。

2.1.2.3.1　腫瘍増殖率

副次評価項目の TGR（腫瘍量で評価）は、治療中に 6 カ月ごとに測定した腫瘍量の変化率と定義した。治療開始後、ボラシデニブに無作為に割り付けた被験者では 6 カ月ごとに腫瘍量が平均 2.5%減少したが（TGR は-2.5%。95% CI：-4.7%、-0.2%）、プラセボに無作為に割り付けた被験者では平均 13.9%増加した（TGR は+13.9%。95% CI：11.1%、16.8%）。ボラシデニブにより腫瘍縮小が誘発

され、プラセボを投与した被験者では腫瘍増殖が継続していたことが示された【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.3.1.1】。

治療前後の TGR を探索的評価項目として評価した。ボラシデニブ又はプラセボのいずれの群でも投与前には腫瘍増殖が継続していた。治療前後の画像データが得られている被験者のうち、ボラシデニブを投与した被験者の TGR（56 例）は、治療前は 13.2%（95% CI：10.3%、16.3%）、治療開始後は-3.3%（95% CI：-5.2%、-1.2%）であり、プラセボを投与した被験者（67 例）の TGR は、治療前は 18.3%（95% CI：15.0%、21.7%）、治療後は 12.2%（95% CI：9.5%、14.9%）であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.3.1.3】。

プラセボからボラシデニブにクロスオーバーし、画像データが得られている被験者では（38 例）、クロスオーバー前の TGR は 22.4%（95% CI：15.7%, 29.4%）で、クロスオーバー時に腫瘍増殖が継続していることを示していたが、ボラシデニブ投与開始後には 5.2%（95% CI：-3.8%、15.0%）であり、ボラシデニブによって TGR が低下したことが示された【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.3.1.2】。

2.1.2.3.2　治験担当医師の評価による PFS

治験担当医師の評価による PFS は、有効性の主要解析である BIRC の評価による PFS と一致しており（2.1.2.1 項）、ボラシデニブ群ではプラセボ群に比べ改善し、HR は 0.35（95% CI：0.23、0.54；P=0.000000243）であった。PFS はボラシデニブ群では中央値に至らず（95% CI の下限は 27.1 カ月）、プラセボ群では中央値が 14.1 カ月（95% CI：11.2、18.5）であった【AG881-C-004 Primary CSR_[Table 14.2.1.3, Figure 14.2.1.1.4]】。

BIRC が評価した PFS イベントと治験担当医師が評価した PFS イベントの不一致率はボラシデニブでは 16.1%、プラセボでは 22.7%であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.1.4.4】。全体として BIRC のほうが治験担当医師より PFS イベントを多く報告し、BIRC による評価と治験担当医師による評価が一致していなかったイベントの頻度は両群で一貫していた【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.1.4.2】。

2.1.2.3.3　客観的奏効率と奏効期間

ボラシデニブに無作為に割り付けた被験者では、BIRC の評価による ORR は 10.7%（95% CI：6.5%、16.4%）であり、この中には BIRC の評価による PR が 2 例、mR が 16 例含まれていた。ORR のオッズ比は 4.88（95% CI：1.56、15.25；P = 0.003）であった。プラセボ群での ORR は 2.5%（95% CI：0.7%、6.2%）と報告され、PR の報告はなく、mR は 4 例報告された。PR と mR のほかに、BOR として SD が報告された被験者はボラシデニブ群で 139 例、プラセボ群で 144 例であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.4.1】。

ボラシデニブ群で奏効がみられた 18 例中、BIRC の評価による DOR の中央値は 16.6 カ月であったが（95% CI：2.8、16.6）、プラセボ群（4 例）では DOR は NE であった【AG881-C-004 Primary

CSR_Table 14.2.5.1】。BIRC の評価によれば、イベントが発生せずに試験を継続している被験者数はボラシデニブ群［15 例（8.9%）］のほうがプラセボ群［4 例（2.5%）］よりも多かった。

治験担当医師の評価による ORR は BIRC の評価による ORR と一致していた。治験担当医師の評価による ORR はボラシデニブ群では 14.9%で（95% CI：9.9%、21.2%）、PR は 4 例、mR は 21 例であり、BOR として SD が報告された被験者は 133 例であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.4.2】。

あらかじめ規定したサブグループ解析での ORR の結果は、【AG881-C-004 Primary CSR_Figure 14.2.4.1】に示す。

2.1.2.3.4　奏効までの時間

BIRC の評価による TTR の中央値（範囲）はボラシデニブ群で 11.0 カ月（3～17）、プラセボ群で 6.9 カ月（3～11）であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.6.1】。治験担当医師が評価した結果と一致していた【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.6.2】。

2.1.2.3.5　全生存期間

IA2 のデータカットオフ日である 2022 年 9 月 6 日時点ではいずれの治療群でも死亡イベントはなかった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.7.1】。OS 追跡調査の中央値は投与群間で一致しており、ボラシデニブ群で 14.0 カ月（95% CI：12.9、15.4）、プラセボ群で 14.3 カ月（95% CI：12.7、15.4）であった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.7.1.1】。OS の KM プロットを【AG881-C-004 Primary CSR_Figure 14.2.7.1】に示す。

盲検解除日である 2023 年 3 月 7 日時点では、ボラシデニブ群の 1 例（0.6%）がボラシデニブの最終投与から 354 日後の OS 追跡調査期間中に疾患進行のため死亡している【5.3.5.1_Outputs for M2 document Table 14.2.7.1, Listing 16.2.7.7】。

2.1.2.3.6　健康関連の生活の質（FACT-Br）

ベースライン時の FACT-Br データは、ボラシデニブ群で 92.9%、プラセボ群で 87.7%の被験者から得られた。ベースライン時のスコアは両群で同程度であり、平均 FACT-Br 総スコアはボラシデニブ群で 158.2、プラセボ群で 158.8 であった（満点は 200）【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.8.2.6】。これらのスコアは対応する一般集団から得た基準データに一致しているか、それよりも高く、試験登録時の HRQOL は高いことを示していた。ベースライン時に報告された HRQOL が高いためこれ以上の改善はあまり見込めず、低下が報告されても解釈は困難である。

主要評価項目である PFS の追跡調査期間中央値と一致させた Cycle 13 までの期間を中心として、FACT-Br の総スコアと下位尺度スコアを分析した。Cycle 13 までのすべての来院時に、評価のための来院を実施した被験者のうち質問票に回答した被験者の割合はいずれの群でも 80.9%以上であった【5.3.5.3_ISE Table 99.1】。FACT-Br 総スコアは Cycle 13 まで両群の間で同程度に一貫しており（FACT-Br 総スコアは 200 点満点であり、スコアの範囲はボラシデニブ群で 161.0～169.0、プラセボ群で 162.0～164.5）、HRQOL が高いレベルで維持されていることが示された【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.8.2.6】。

アンカーに基づく方法で解析した場合も分布に基づく方法で解析した場合も、FACT-Br 総スコア、Physical Well-Being、Functional Well-Being、Trial Outcome Index 及び脳腫瘍の下位尺度に意味のある悪化はいずれの群でもみられなかった。Cycle 13 以降は被験者数が少ないため、データの解釈は限られる。

2.1.2.3.7　探索的評価項目

有効性の主要評価項目及び副次評価項目を補助する探索的評価項目として、悪性転化までの期間、痙攣発作活動性及び神経認知機能などを評価した。これらの解析を以下に要約し、データ全体を試験の CSR に示す【AG881-C-004 Primary CSR_[11.1.4.2, 11.1.4.3, 11.1.4.4.2]】。痙攣発作の有害事象の分析については、【2.7.4_2.1.11.3】に要約する。

2.1.2.3.7.1　悪性転化までの期間

AG881-C-004 試験では、悪性転化についてグレード 2 からグレード 3 又はグレード 4 への変化と定義した。

IA2 のデータカットオフ日である 2022 年 9 月 6 日時点では、病理組織学的に悪性転化が確認された被験者数（ボラシデニブ群 5 例、プラセボ群 0 例）が少数であったため、解析を行うことはできなかった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.9】。

盲検解除日である 2023 年 3 月 7 日時点で、悪性転化までの期間の解析に対する更新を行い、初回診断及び無作為化から悪性転化までの期間を算出した【AG881-C-004 Primary CSR_5.3.5.1_ Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.1】。データカットオフ日時点で、ボラシデニブ群（168 例）のうち 6 例に悪性転化が認められた（5 例は星細胞腫、1 例は乏突起膠腫）【AG881-C-004 Primary CSR_[5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.1, Table 14.1.16.3]】。4 例にグレード 3 に進行した腫瘍が認められ、2 例がグレード 4 に進行した腫瘍が認められた。これら 6 例において、ボラシデニブの投与期間中央値は 15.13 カ月［四分位範囲（8.54、19.98）］であり、初回診断から悪性転化までの期間の中央値は 44.19 カ月［四分位範囲（43.17、61.21）］であった【AG881-C-004 Primary CSR_[5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.1.16.3, Table 14.2.9.1]】。プラセボ群（163 例）のうち 2 例（いずれも星細胞腫）に悪性転化が認められた。1 例にグレード 4 に進行した腫瘍が認められ、1 例にグレード 3 に進行した腫瘍が認められた。グレード 4 の腫瘍が認められた被験者では、プラセボの投与期間は 8.8 カ月であり、初回診断から悪性転化までの期間は 26.1 カ月であった。グレード 3 の腫瘍が認められた被験者では、プラセボの投与期間は 5.7 カ月であり、初回診断から悪性転化までの期間は 25.4 カ月であった【AG881-C-004 Primary CSR_[5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.1, Listing 16.2.5.1.1]】。

プラセボからボラシデニブへクロスオーバーした被験者のうち、2 例でボラシデニブ投与中止後に悪性転化が認められた（1 例は星細胞腫、1 例は乏突起膠腫）。グレード 4 の腫瘍が認められた被

験者では、プラセボの投与期間は2.7カ月であり、クロスオーバー後、進行のため中止するまでのボラシデニブの投与期間は 1.3 カ月であった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.5.1.1】。また、初回診断から悪性転化までの期間は 37.2 カ月であった。グレード 3 の腫瘍が認められた被験者では、プラセボの投与期間は6.4カ月であり、クロスオーバー後、進行のため中止するまでのボラシデニブの投与期間は 2.8 カ月であった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.5.1.1】。また、初回診断から悪性転化までの期間は 25.9 カ月であった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.5.1.1, Listing 16.2.4.7.2.1】。

2023 年 3 月 7 日時点で、組織学的に確認されたグレード 2 からグレード 4 への転化例は、ボラシデニブ群では 168 例中 2 例に認められたのに対し、プラセボ群では 163 例中 1 例であった。グレード 2 からグレード 3 への転換例は、ボラシデニブ群では 168 例中 4 例であり、プラセボ群では 163 例中 1 例であった。全体として、AG881-C-004 試験で悪性転化が認められた被験者数は 331 例中 10 例であった。この解析結果は、両群で認められたイベント数が限られていることを考慮し、慎重に解釈する必要がある【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.1】。

表 2:7 AG881-C-004 試験において悪性転化が組織学的に確認された被験者の全体的な経過

Patient ID	Age	Sex	Histological Subtype	Date of Initial Diagnosis	Date of Randomization	EOT	Date of MT Event	Time to MT from Randomization (Months)	PFS by BIRC (Months)	PFS by Investigator (Months)	TTNI (Months)	Subsequent Anti-neoplastic and Anti-cancer Therapy (PT)	Start Date of Subsequent Therapy	OS Events or Censoring Description
[redacted]	3[redacted]	M	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]	[redacted]	[redacted]	21.1	19.19	19.19	21.09	TUMOR EXCISION	[redacted]	Alive
	4[redacted]	M	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]			6.9	5.55	5.55	6.87	BRAIN TUMOUR OPERATION TEMOZOLOMIDE		Death [redacted]
	3[redacted]	M	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]			18.0	16.53	16.53	18	BRAIN TUMOUR OPERATION TEMOZOLOMIDE PROTON RADIATION THERAPY		Alive
	2[redacted]	M	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]			15.2	8.28	2.79	9.43	TEMOZOLOMIDE ASTROCYTOMA SURGERY BEVACIZUMAB		Alive
	4[redacted]	F	Oligodendroglioma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]			22.5	20.99	17.08	22.54	TUMOR EXCISION		Alive
	3[redacted]	M	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]			13.0	11.89	12.91	13.04	CRANIOTOMY		Alive
Placebo Subjects														
[redacted]	3[redacted]	F	Astrocytoma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]	[redacted]	[redacted]	9.0	8.34	5.59	9.0	TUMOR EXCISION RADIOTHERAPY TEMOZOLOMIDE TEMOZOLOMIDE	[redacted]	Alive
	3[redacted]	M	Oligodendroglioma	[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]	(Blinded) Crossed over		5.7	2.83	2.83	4.21	BRAIN TUMOR OPERATION BRAIN TUMOR OPERATION		Alive

Patient ID	Age	Sex	Histological Subtype	Date of Initial Diagnosis	Date of Randomization	EOT	Date of MT Event	Time to MT from Randomization (Months)	PFS by BIRC (Months)	PFS by Investigator (Months)	TTNI (Months)	Subsequent Anti-neoplastic and Anti-cancer Therapy (PT)	Start Date of Subsequent Therapy	OS Events or Censoring Description
	3	F	Astrocytoma	/ 20	/ 20	(Blinded) Crossed over		10.8	5.55	5.55	7.39	CRANIOTOMY		Alive
	2	M	Astrocytoma	/ 20	/ 20			9.4	8.34	8.34	9.4	CRANIOTOMY PROTON RADIATION THERAPY TEMOZOLOMIDE		Alive

Sources: AG884-C-004 Primary CSR Listing 16.2.4.2 Data Cutoff Date: 06 September 2022; Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.4.7, Listing 16.2.6.6 Listing 16.2.4.7.2.1; Data cutoff date 07 March 2023

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として、ボラシデニブ投与後の悪性転化の発生に関する追加解析を実施した。データカットオフ時点で、ボラシデニブ群（168 例）では、ボラシデニブを投与された 9 例に悪性転化が認められた【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.9.2】。本群における初回診断から悪性転化までの期間の中央値は 61.21 カ月［四分位範囲（43.73、64.82）］であった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.9.2】。プラセボに無作為化割付けされ、ボラシデニブ群にクロスオーバーした被験者（144 例）のうち、6 例に悪性転化が認められた。この群における初回診断から悪性転化までの期間の中央値は 53.21 カ月［四分位範囲（37.16、60.39）］であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点での悪性転化が認められた被験者の進行時の腫瘍グレード（グレード 3 又はグレード 4）及び病理組織学的腫瘍型を【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.1】に示す。

2.1.2.3.7.2　痙攣発作活動性

サイクルごとの痙攣発作の頻度などの痙攣発作活動性を被験者日誌で評価した。ベースライン時の痙攣発作のデータが得られた被験者の割合は、ボラシデニブ群で 96.4%、プラセボ群で 93.3%であった。対象患者集団の特徴に一致して、本試験に登録した被験者のうち半数以上は病歴の一部として痙攣発作を報告していた（ボラシデニブ群で 66.7%、プラセボ群で 65.0%）【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.1.8】。ベースライン時に活動性の痙攣発作（無作為化前 30 日以内に 1 回以上の痙攣発作）があった被験者の割合は全般に低く、ボラシデニブ群（11.9%）とプラセボ群（12.3%）で同程度であった。Cycle 13 までに 1 サイクルで 1 回以上の痙攣発作が報告された被験者の数も全般に少なく、ボラシデニブ群で 8～24 例、プラセボ群で 10～24 例であった。いずれの群でも一部のサイクルでは、1 回以上の痙攣発作が報告された被験者の数がベースラインよりも少なくなったが、一貫してどちらかの群に良好な結果がみられるということはなかった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.13】。

痙攣発作歴が報告されている被験者の割合と一致して、ベースラインではボラシデニブ群で 103 例（61.3%）、プラセボ群で 114 例（69.9%）の被験者が痙攣発作の管理のため 1 種類以上の抗けいれん薬を使用していた。試験登録時に抗けいれん薬を使用していなかった被験者では（ボラシデニブ群で 65 例、プラセボ群で 49 例）、新たに 2 種類以上の抗けいれん薬が必要となった被験者の数はボラシデニブ群（2 例）のほうがプラセボ群（6 例）よりも少なかった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.15】。

2.1.2.3.7.3　神経認知機能

神経認知機能は、言語学習、精神運動機能、ワーキングメモリ、注意、実行機能について、5 つのパフォーマンスアウトカム測定一式で評価した。ベースライン時のデータが得られた被験者は、ボラシデニブ群で 149 例（88.7%）、プラセボ群で 155 例（95.1%）であった。ベースライン時のパフォーマンスを定性的に検討したところ、いずれの群でも精神運動機能、注意、実行機能、及びワーキングメモリは、同年齢の一般集団から得た基準データと比べ軽度に障害されていることが示唆された。神経認知機能はいずれの群でも Cycle 13 まで維持されており、変化はほとんど

なかった。治療の効果を示唆する群間差はみられなかった。神経認知機能の結果を【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.12.1】（言語学習）、【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.12.2】（精神運動機能）、【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.12.3】（ワーキングメモリ）、【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.12.4】（注意）、【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.12.5】（実行機能）及び【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.4.1】（患者報告アウトカム）に示す。

2.1.3　日本人被験者のサブセット

本試験において日本人被験者での無作為化期の治療開始に先立ち、3 例を安全性導入期に登録し、連続した 28 日間にボラシデニブ 40 mg QD を非盲検下で投与した（本邦における試験実施の変更点の詳細については、1.2.1.6.1 項を参照）。本概要では、特に記載のない限り、無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与した被験者（盲検解除後にプラセボからボラシデニブにクロスオーバーした被験者 9 例を含む）（JAS）16 例から得られた結果について記載する。安全性導入期に登録された 3 例のデータは、被験者別の一覧として示し、本概要からは除外した。

日本で登録された被験者を対象としたデータカットオフ（2024 年 3 月 14 日）時点の有効性の解析結果を 2.1.3.2 項に示す。20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点のデータに基づく追加の有効性の結果を 2.1.3.2.1 項（BIRC の評価による PFS）及び 2.1.3.2.3.5 項（全生存期間）に示す。

2.1.3.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.1.3.1.1　被験者の内訳

合計 16 例をプラセボ（9 例）又はボラシデニブ（7 例）（FAS の日本人被験者）に無作為に割り付け、投与した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.1.1.2.1】。2023 年 3 月 7 日の盲検解除時点で、日本人被験者 13 例が無作為に割り付けられており（プラセボ群：8 例、ボラシデニブ群：5 例）、13 例全例が治験薬の投与を継続していた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.1.2】。3 例は盲検解除後に無作為化され、このうち 2 例はボラシデニブに無作為化されて投与を受け、もう 1 例はプラセボに無作為化されて投与を受けた。

プラセボ群に無作為化された被験者は、ボラシデニブへのクロスオーバー前の 12～94 日間にわたりプラセボを投与した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.5.3】。プラセボ群の 9 例全例が、ボラシデニブ 40 mg QD にクロスオーバーした。

本邦で登録された被験者のデータカットオフ時点（2024 年 3 月 14 日、JAS）で、ほとんどの被験者（81.3%）がボラシデニブの投与を継続していた。3 例（18.8%）がボラシデニブの投与を中止し【AG881 C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.1.1.2.2】、このうち 2 例（12.5%）は試験治療下で発現した有害事象により、また 1 例（6.3%）は治験担当医師が評価した PD により中止した。

データカットオフ時点で、1 例（6.3%）は PFS の追跡調査中であり【AG881 C 004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.1.2】、2 例（12.5%）は OS の追跡調査中であった。

投与期間の中央値（範囲）は 11.14（1.5、13.2）カ月であった【AG881 C-004 JPN CSR Addendum_10.5.1.1】。

2.1.3.1.2　人口統計学的特性

年齢中央値は 44 歳で、ほとんどが 65 歳未満であった。大半が男性（62.5%）であり、BMI 中央値は 21.20 kg/m^2 であった。ベースライン時の人口統計学的特性及び身体測定を表 2:8 に示す。

表 2:8　ベースライン時の人口統計学的特性および身体測定（JAS、AG881-C-004 JPN CSR Addendum）

	Vorasidenib N=16
Age (years)	
Mean (StD)	47.0 (13.20)
Median (Q1, Q3)	44.0 (37.5, 54.5)
Min, max	29, 77
Age category (years), n (%)	
18 - <40	6 (37.5)
40 - <65	7 (43.8)
≥65	3 (18.8)
Sex, n (%)	
Male	10 (62.5)
Female	6 (37.5)
BMI (kg/m^2)	
Mean (StD)	22.85 (3.871)
Median (Q1, Q3)	21.20 (20.33, 25.80)
Min, max	17.6, 31.8

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum, Table 14.1.6.2, Listing 16.2.4.1.2; Data Cutoff Date: 14 March 2024
Notes: The denominator used to calculate percentages was N.
Baseline was defined as the last assessment on or before the date of the first dose of vorasidenib.
Age (years): (year of informed consent – year of birth).
BMI = weight (kg) / height (cm)^2.

2.1.3.1.3　ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の KPS スコアは 80～100 であった。1 例を除くすべての被験者（93.8%）が *IDH1* 変異陽性の腫瘍を有し、これら全例（93.8%）が R132H であった（1 例は *IDH2* R172K 変異）。染色体 1p19q は、大半の被験者（62.5%）で共欠失していた。ベースライン時の腫瘍の大きさは、被験者の 87.5%で 2 cm 以上であった。初回診断からボラシデニブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 39（10.6、195.7）カ月であった。ベースライン時の疾患特性を表 2:9 に示す。

表 2:9　ベースライン時の神経膠腫の疾患特性及び手術歴（JAS、AG881-C-004 JPN CSR Addendum）

	Vorasidenib N=16
Histological subtype, n (%)	
Oligodendroglioma	10 (62.5)
Astrocytoma	6 (37.5)
Chromosome 1p19q co-deletion status (source: eCRF)	
Co-deleted	10 (62.5)
Not co-deleted	6 (37.5)
Karnofsky Performance Scale Score, n (%)[a]	

	Vorasidenib N=16
100	11 (68.8)
90-80	5 (31.3)
Time from initial diagnosis to the first dose of vorasidenib (months)	
Mean (StD)	50.56 (51.384)
Median (Q1, Q3)	39.06 (14.75, 57.76)
Min, Max	10.6, 195.7
Tumor size at baseline (cm) (Source: eCRF)	
≥2 cm	14 (87.5)
<2 cm	2 (12.5)
Subjects with prior surgeries for glioma, n (%)	
1	13 (81.3)
≥2	3 (18.8)
Time from last surgery for glioma to randomization (year)	
Mean (StD)	2.3 (1.28)
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.1, 3.2)
Min, max	1, 5
≤1	3 (18.8)
>1-2	5 (31.3)
>2-4	6 (37.5)
>4	2 (12.5)
Laterality at initial diagnosis, n (%)	
Left	8 (50.0)
Right	8 (50.0)
IDH1 and IDH2 allele types, n (%)	
IDH1 positive	15 (93.8)
R132H	15 (93.8)
IDH2 positive	1 (6.3)
R172K	1 (6.3)
MGMT promoter status, n (%)	
Methylated	6 (37.5)
Unmethylated	3 (18.8)
Not reported	7 (43.8)
TERT promoter status, n (%)	
Yes	2 (12.5)
No	1 (6.3)
Not reported	13 (81.3)
ATRX mutation status, n (%)	
Yes	5 (31.3)
No	9 (56.3)
Not reported	2 (12.5)
P53 mutation status, n (%)	
Yes	5 (31.3)
No	9 (56.3)
Not reported	2 (12.5)

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum, Table 14.1.7.2 and Table 14.1.9; and Listing 16.2.4.6; Data Cutoff Date: 14 March 2024.
a. There were no Karnofsky Performance Scale scores for 70-60, 50-40, or 30-10.

2.1.3.2　有効性の概要

2.1.3.2.1　主要評価項目：BIRC の評価による無増悪生存期間

JAS（N=16）では、1.2.1.6.2.2 項に記述したように、ボラシデニブの初回投与から PFS を起算した。JAS には、無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者が含まれ、プラセボに無作為化し、盲検解除後にボラシデニブにクロスオーバーした被験者も含まれる。追跡調査期間中央値は、11.1 カ月（95% CI：8.4、11.1）であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.1.2.2, Figure 14.2.1.1.3]】。PFS 中央値は評価不能であった。12 カ月時点での BIRC の評価による Kaplan-Meier で推定した PFS 率は 100%であった。PD のイベント及び死亡は報告されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14, Figure 14.2.1.1.2]】。

FAS の日本人被験者の結果は、JAS での結果と同様であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.1.1, Figure 14.2.1.1.1]】。

BIRC の評価による PFS の感度分析の結果は、JAS での主要解析の結果と同様であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.2, Table 14.2.1.3.3, Table 14.2.1.3.4]】。

20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日をデータカットオフ日として、JAS（16 例）において BIRC の評価による PFS の追加解析を実施した。PFS 追跡調査期間中央値は 22.1 カ月（95% CI：16.3、22.2）【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.1.2.2】であり、PFS 中央値は評価不能であった。24 カ月時点での Kaplan-Meier で推定した BIRC の評価による PFS 率は 62.9%（27.1、84.9）【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.1.2.1, Figure 14.2.1.1.2】であった。4 件の PD イベントが発生し、死亡は報告されなかった。

2.1.3.2.2　主な副次評価項目：次介入開始までの期間

JAS（N=16）では、1.2.1.6.2.2 項に記述したように、ボラシデニブの初回投与から TTNI を起算した。JAS には、無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者が含まれ、プラセボに無作為化し、盲検解除後にボラシデニブにクロスオーバーした被験者も含まれる。12 カ月時点での TTNI 率は 93.8%（95% CI：63.2%、99.1%）であった。1 例（6.3%）が 1 種類以上のその後の抗がん療法を開始した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.2.2, Figure 14.2.2.2]】。

FAS の日本人被験者では、プラセボ群の全例（9 例）にボラシデニブへのクロスオーバーによる TTNI イベントが発生した。日本人被験者の状況及び盲検解除のタイミングを考慮し、プラセボ群に無作為化された全例がプラセボの初回投与後 4 カ月以内にボラシデニブにクロスオーバーした【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.2.1, Figure 14.2.2.1]】。

2.1.3.2.3　その他の有効性の評価項目

有効性のその他の副次評価項目の解析は、JAS のみを対象として実施した。

2.1.3.2.3.1　腫瘍増殖率

JAS（16 例）では、治療中の 6 カ月ごとの腫瘍量のベースラインからの平均変化率は 0%（95% CI：-11.0%、12.4%）であり、ボラシデニブの投与による腫瘍増殖は示されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.3】。

治療前後の TGR 及びクロスオーバー前後の TGR は、JAS では評価しなかった。

2.1.3.2.3.2　治験担当医師の評価による無増悪生存期間

JAS（16 例）では、治験担当医師の評価による PFS 中央値は、12.4 カ月（95% CI：12.4、NE）であった。PD イベントが 2 件報告された。12 カ月時点での Kaplan-Meier による PFS 率は 93.8%（95% CI：63.2、99.1）であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.1.4, Figure 14.2.1.1.4]】。BIRC の評価による PFS と治験担当医師の評価による PFS における PFS イベントの不一致率は 12.5%であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.1.4.1】。

2.1.3.2.3.3　客観的奏効（最良総合効果）

JAS（16 例）では、BIRC の評価による ORR は 6.3%（95% CI：0.2%、30.2%）であり、mR が 1 例、SD が 15 例含まれた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.4.1】。

治験担当医師の評価による ORR は 0%（95% CI：0.0%、20.6%）であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.4.2】。

2.1.3.2.3.4　奏効までの期間及び奏効期間

JAS（16 例）の 1 例が BIRC の評価による mR を達成した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.5.1, Listing 16.2.6.4]】。mR までの期間は 4.3 カ月、また mR の奏効期間は 8.15 カ月間であった【それぞれ AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.6.1, Listing 16.2.6.5.1]】。

治験担当医師の評価による DOR 及び TTR のデータは報告されていない【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Table 14.2.5.2, Table 14.2.6.2]】。

2.1.3.2.3.5　全生存期間

データカットオフ（2024 年 3 月 14 日）時点では JAS（16 例）に死亡イベントはなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.7.1】。OS 追跡調査の中央値は 11.4 カ月（95% CI：10.9、12.4）であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.7.1.1】。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として、JAS（16 例）において OS の追加解析を実施した。データカットオフ時点で JAS において死亡は報告されず【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.7.1】、OS 追跡調査期間の中央値は 22.6 カ月（95% CI：22.2、23.5）【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.7.1.1】であった。

2.1.3.2.3.6　健康関連の生活の質（FACT-Br）

ボラシデニブを1回以上投与した日本人被験者［JAS（16例）］におけるベースライン時の平均FACT-Br総スコア（満点は200）は156.0（範囲：89～190）であった。このスコアは、国際共同試験のIA2対象集団のボラシデニブ群（168例）におけるベースライン時のFACT-Br総スコアと一致しており（2.1.2.3.6項）、国際共同試験のIA2対象集団に対して実施した解析に基づくと、これらの高スコアは米国の一般集団全体と同等であり、脳腫瘍を含む癌患者におけるスコアよりも高くなった[31),32)]。これらの所見は、全体として、疾患初期におけるこれらの患者のQOLが高いという事実を反映している。また、データカットオフ時点で解析された最新時点（Cycle 13）まで、FACT-Brの総スコア及び下位尺度スコアともにベースライン後の悪化は認められなかったことも、国際共同試験のIA2対象集団におけるボラシデニブ群（168例）及びプラセボ群（163例）と一致していた。Cycle 13時の平均総スコアは155.8であった。EOT（3例）時の平均総スコアは132.8であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.8.2.6】。

FASの日本人被験者では、ボラシデニブ群とプラセボ群を比較したFACT-Brの解析は行わなかった。

2.1.3.2.3.7　探索的評価項目

本試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目に加え、有効性を支持する探索的評価項目として、悪性転化までの期間、痙攣発作活動性及び神経認知機能などを評価した。

悪性転化までの期間

本邦で登録された被験者のデータカットオフ（2024年3月14日）時点では、JAS（16例）において病理組織学的に悪性転化が確認された例はなかった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.3.7 (JAS)】。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として悪性転化までの期間に関する追加解析を実施した。JASにおいて病理組織学的に悪性転化が確認された被験者はいなかった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.2】。

痙攣発作活動性

ベースライン時の痙攣発作のデータは、JASの16例全例で日誌で報告された。ボラシデニブ投与開始前30日以内の痙攣発作の報告例はなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.13】。ベースライン後に、痙攣発作活動性に顕著な差は認められなかった。

9例（56.3%）がベースライン時に1種類以上の抗けいれん薬を使用しており【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.14】、6例（37.5%）がベースライン時に2種類の抗けいれん薬を使用していた。これら被験者のうち、2例がボラシデニブ投与中に1種類以上の抗けいれん薬の追加投与を必要とした。

ベースライン時に抗けいれん薬を使用していなかった7例では、ボラシデニブ投与中に抗けいれん薬を必要とした例はなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.15】。

神経認知機能

日本人被験者における神経認知機能の解析は、サンプルサイズが小さいため実施できなかった。神経認知機能の結果を【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.12.1】（言語学習）、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.12.2】（精神運動機能）、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.12.3】（ワーキングメモリ）、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.12.4】（注意）及び【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.2.12.5】（実行機能）に示す。

2.1.4　有効性の結論

AG881-C-004 試験は、*IDH* 遺伝子変異陽性で非造影病変を有する、前治療が手術のみであった神経膠腫の被験者において、ボラシデニブ単剤療法は有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の多くの有効性評価項目で臨床効果を示すことを明らかにした。

AG881-C-004 試験でみられたボラシデニブの有効性は以下のとおりである。

- 非造影病変を有するグレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫被験者において、ボラシデニブはプラセボと比べ、PFS（BIRC による評価）を統計学的に有意に改善し（HR = 0.39；95% CI：0.27、0.56；片側 P = 0.000000067）、この結果は分析したすべてのサブグループで一貫していた。
- ボラシデニブはプラセボと比べて TTNI を統計学的に有意に改善し（HR = 0.26；95% CI：0.15～0.43；P = 0.000000019）、別の介入の必要性を遅らせることを示した。この結果は、主要評価項目に反映されている、疾患進行を遅らせるという臨床的ベネフィットをさらに支持しており、また分析したすべてのサブグループで一貫していた。
- 腫瘍量を評価したところ、プラセボ群では腫瘍の増殖が継続していたが、ボラシデニブを投与したときは腫瘍量が減少していることが示された。
- 治験担当医師の評価による PFS は、主要解析である BIRC の評価による PFS と一致していた（HR=0.35；95% CI：0.23～0.54；P=0.000000243）。
- ボラシデニブの OR は持続的で、ORR は 10.7%（95% CI：6.5～16.4）であり、BIRC の評価では PR は 2 例、mR は 16 例であり、DOR の中央値は 16.6 カ月であった。
- ボラシデニブにより FACT-Br で測定した HRQOL は保持され、神経認知機能と痙攣発作のコントロールは維持された。
- AG881-C-004 試験で無作為化した日本人被験者におけるボラシデニブの有効性は、IA2 時点において国際共同試験でのボラシデニブ群（168 例）の被験者で得られた有効性の臨床的に意味のある結果と一貫していた。FAS 集団の日本人被験者におけるボラシデニブ群（7 例）とプラセボ群（9 例）の PFS 及び TTNI の比較は、被験者がボラシデニブへクロスオーバーされる前のプラセボの投与期間が短期間［中央値：1.61 カ月（範囲：0.4～3.1）］であったため、慎重に解釈する必要がある【5.3.5.1.1 Outputs for M2 documents Table 14.1.16.d】。したがって、JAS における結果を以下のとおり要約する。JAS には、無

作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者が含まれ、プラセボに無作為化し、盲検解除後にボラシデニブにクロスオーバーした被験者も含まれる。

- BIRC の評価による PFS 中央値は評価不能であった。12 カ月時点での PFS 率は 100%（95% CI：NE、NE）で、国際共同試験の IA2 対象集団から得られたボラシデニブ群の結果（73.8%）と一貫していた。
- 12 カ月時点での TTNI 率は 93.8%（95% CI：63.2%、99.1%）で、国際共同試験の IA2 対象集団から得られたボラシデニブ群の TTNI 率（90.1%）とも一貫していた。
- 治療中の腫瘍量を 6 カ月ごとに TGR で評価したところ、ベースラインからの腫瘍増殖は認められず［TGR：0%（95% CI：-11.0%、12.4%）］、国際共同試験の IA2 対象集団から得られたボラシデニブ群の効果の結果と一貫していた［TGR：-2.5%（95% CI：-4.7%、-0.2%）］。

試験盲検解除時点（国際共同試験対象集団、データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）までの主要評価項目（BIRC の評価による PFS）に関する追加解析は IA2 の主要解析と一貫した結果を示し、JAS における 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日をデータカットオフ日とした追加解析は国際共同試験の IA2 対象集団のボラシデニブ群と一貫した結果を示した。全体として、これらの結果から追加の 6 カ月間（国際共同試験対象集団）及び 10 カ月間（JAS）の追跡調査データにおいて、ボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

2.2　第 I 相試験 AG881-C-002 - 有効性を支持するエビデンス

AG881-C-002 試験は、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象としてボラシデニブを経口投与し、安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大第 I 相試験である。

2022 年 10 月 17 日の中間データカットオフ日の時点で登録は完了しており、試験は継続している。カットオフ日の時点での試験の結果（ボラシデニブを投与した神経膠腫被験者 52 例から得たデータを含む）を【AG881-C-002 CSR】に示す。ボラシデニブを投与した、非造影病変を有する神経膠腫の被験者 22 例から得たデータを以下の 2.2.1 項～2.2.3 項で要約する。

2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.2.1.1　被験者の内訳

神経膠腫被験者 52 例（造影病変を有する神経膠腫被験者 30 例、非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例）に、ボラシデニブを 10 mg QD から 300 mg QD の用量で投与した【AG881-C-002 CSR_Table 14.1.1.3】。

非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例のうち、5 例はカットオフ日の時点で治験薬の投与を継続していた。投与中止の理由として頻度の高かった理由は PD であった［13 例（59.1%）］（表 2:10）。非造影病変を有する神経膠腫被験者の投与期間の中央値（範囲）は 29.96 カ月（1.0、80.5）であった【AG881-C-002 CSR_Table 14.1.11.1.1】。

表 2:10　被験者の内訳－神経膠腫、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

Status	10 mg QD (N = 3) n (%)	25 mg QD (N = 1) n (%)	50 mg QD (N = 5) n (%)	100 mg QD (N = 7) n (%)	200 mg QD (N = 6) n (%)	300 mg QD (N = 0) n (%)	Total (N = 22) n (%)
Treatment status							
Ongoing	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	5 (22.7)
Discontinued from treatment	2 (66.7)	1 (100)	4 (80.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	0	17 (77.3)
Reason for discontinuation							
Progressive disease	2 (66.7)	0	3 (60.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	13 (59.1)
Adverse event	0	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
Withdrawal by subject	0	1 (100)	1 (20.0)	0	0	0	2 (9.1)
Study status							
Ongoing	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	5 (22.7)
Discontinued	2 (66.7)	1 (100)	4 (80.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	0	17 (77.3)
Reason for discontinuation							
End of study/ study termination	1 (33.3)	0	2 (40.0)	4 (57.1)	0	0	7 (31.8)
Withdrawal by subject	0	1 (100)	1 (20.0)	1 (14.3)	0	0	3 (13.6)
Death	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (9.1)
Other	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	5 (22.7)

Source: AG881-C-002 CSR, Table 14.1.1.3; Listing 16.2.1.1.1 Data cutoff date: 17 October 2022.
Full Analysis Set: all subjects who were enrolled and received at least one dose of study treatment, classified according to assigned treatment.
Assigned treatment: assigned treatment if it was received at least once, or first treatment received if never received assigned treatment. The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group. n is the number of subjects in each category who were in the Full Analysis Set in each treatment group.

2.2.1.2　人口統計学的特性

非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例の年齢中央値（範囲）は 47 歳（16、73）であり、小児被験者（登録時点での年齢は 1[redacted]歳）は 1 例であった。半数以上の被験者は女性で、ほとんどの被験者は白人でヒスパニック系又はラテン系以外であった（表 2:11）。

表 2:11　人口統計学的事項、造影増強のない神経膠腫（SAS、AG881-C-002）

	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
Age (years)							
n	3	1	5	7	6	0	22
Mean	50.3	50.0	37.2	38.7	52.5		44.2
StD	3.51	NE	14.22	12.28	11.76		12.81
Median	50.0	50.0	31.0	40.0	49.0		47.0

	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
Min, max	47, 54	50, 50	25, 54	16, 51	40, 73		16, 73
Age (years) category, n (%)							
<18	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
18 to <45	0	0	3 (60.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	0	7 (31.8)
45 to <55	3 (100)	1 (100)	2 (40.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	0	12 (54.5)
55 to <65	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
≥65	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
Sex, n (%)							
Male	2 (66.7)	1 (100)	1 (20.0)	1 (14.3)	3 (50.0)	0	8 (36.4)
Female	1 (33.3)	0	4 (80.0)	6 (85.7)	3 (50.0)	0	14 (63.6)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	2 (66.7)	1 (100)	4 (80.0)	4 (57.1)	5 (83.3)	0	16 (72.7)
Not reported	1 (33.3)	0	1 (20.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	0	6 (27.3)
Race, n (%)							
White	3 (100)	1 (100)	4 (80.0)	6 (85.7)	5 (83.3)	0	19 (86.4)
Not reported	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	3 (13.6)
BMI (kg/m^2)							
n	3	1	5	7	6	0	22
Mean	22.348	27.299	25.769	26.622	24.284		25.238
StD	2.0696	NE	7.4181	3.2465	2.5674		4.2227
Median	22.836	27.299	23.155	26.892	23.619		24.253
Min, max	20.08, 24.13	27.30, 27.30	19.44, 38.39	22.30, 32.80	21.39, 27.53		19.44, 38.39

Source: AG881-C-002 CSR, Table 14.1.2.1; Listing 16.2.4.1.1. Data cutoff date: 17 October 2022.
SAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified according to the received treatment.
Received treatment: assigned treatment if it was received at least once, or first treatment received if never received assigned treatment.
The denominator used to calculate percentages is N.
Age = (informed consent date − date of birth + 1)/365.25; BMI = weight (kg)/[height (m)]^2

2.2.1.3　ベースライン時の疾患特性

非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例のうち、WHO 分類 2010 年版に基づき 6 例は乏突起膠腫、5 例はびまん性星細胞腫であった。試験登録時、ほとんどの被験者がグレード 2（77.3%）であり、他はグレード 3（22.7%）であった。1 例を除いてほとんどが *IDH1* 遺伝子変異陽性であった（表 2:12）。

半数以上の被験者［14 例（63.6%）］は全身療法による治療歴があり、治療数の中央値（範囲）は 2（1、4）であった。また、半数以上の被験者［13 例（59.1%）］は、テモゾロミドによる治療歴があった。21 例（95.5%）は手術歴があり、7 例（31.8%）は手術以外に癌の治療歴はなかった【AG881-C-002 CSR_Table 14.1.6.1】。

表 2:12　ベースライン時の疾患特性、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

Parameter	10 mg QD (N=3) n (%)	25 mg QD (N=1) n (%)	50 mg QD (N=5) n (%)	100 mg QD (N=7) n (%)	200 mg QD (N=6) n (%)	300 mg QD (N=0) n (%)	Total (N=22) n (%)
Tumor type							
Anaplastic astrocytoma	1 (33.3)	1 (100)	0	0	0	0	2 (9.1)
Anaplastic oligodendroglioma	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	0	2 (9.1)
Diffuse astrocytoma	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	2 (33.3)	0	5 (22.7)
Glioma NOS	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Infiltrating astrocytoma	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Oligoastrocytoma	0	0	0	1 (14.3)	3 (50.0)	0	4 (18.2)
Oligodendroglioma	0	0	2 (40.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	0	6 (27.3)
Unspecified low-grade glioma	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Location of primary tumor							
Brainstem	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Frontal lobe	0	0	1 (20.0)	4 (57.1)	1 (16.7)	0	6 (27.3)
Frontotemporal	1 (33.3)	1 (100)	0	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
Insular	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
Parietal lobe	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (33.3)	0	4 (18.2)
Temporal lobe	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	6 (27.3)
Temporoparietal	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
Tumor grade (WHO) at Screening							
Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1 (33.3)	0	5 (100)	6 (85.7)	5 (83.3)	0	17 (77.3)
Grade 3	2 (66.7)	1 (100)	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	5 (22.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0
ECOG performance status at baseline							
0	1 (33.3)	0	3 (60.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	0	11 (50.0)
1	2 (66.7)	1 (100)	2 (40.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	0	11 (50.0)
IDH1 mutation type based on local testing assessments at baseline							
Not mutated	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
R132H	3 (100)	1 (100)	3 (60.0)	6 (85.7)	6 (100)	0	19 (86.4)
T274G	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Unknown	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
IDH2 mutation type based on local testing assessments at baseline							
Not mutated	1 (33.3)	1 (100)	3 (60.0)	3 (42.9)	4 (66.7)	0	12 (54.5)
R172G	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
Unknown	2 (66.7)	0	2 (40.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	0	9 (40.9)
IDH1 and IDH2 mutation type based on local testing assessments at baseline							

Parameter	10 mg QD (N=3) n (%)	25 mg QD (N=1) n (%)	50 mg QD (N=5) n (%)	100 mg QD (N=7) n (%)	200 mg QD (N=6) n (%)	300 mg QD (N=0) n (%)	Total (N=22) n (%)
Both	0	0	0	0	0	0	0
IDH1 Only	3 (100)	1 (100)	4 (80.0)	6 (85.7)	6 (100)	0	20 (90.9)
IDH2 Only	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
Unknown	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)
Anti-convulsant use at study entry							
Yes	2 (66.7)	1 (100)	3 (60.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	14 (63.6)
No	1 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	0	8 (36.4)
Molecular Classification							
1p19q status – co-deleted							
Yes	0	1 (100)	1 (20.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	0	8 (36.4)
No	3 (100)	0	2 (40.0)	4 (57.1)	0	0	9 (40.9)
Unknown / not done	0	0	2 (40.0)	0	3 (50.0)	0	5 (22.7)
ATRX mutation							
Yes	0	0	0	2 (28.6)	1 (16.7)	0	3 (13.6)
No	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (9.1)
Unknown / not done	2 (66.7)	1 (100)	4 (80.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	0	17 (77.3)
p53 mutation							
Yes	0	1 (100)	1 (20.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	0	6 (27.3)
No	2 (66.7)	0	0	1 (14.3)	0	0	3 (13.6)
Unknown / not done	1 (33.3)	0	4 (80.0)	4 (57.1)	4 (66.7)	0	13 (59.1)

Source: AG881-C-002 CSR, Table 14.1.3.1; Listing 16.2.4.2.1. Data cutoff date: 17 October 2022.
Full Analysis Set: all subjects who were enrolled and received at least one dose of study treatment, classified according to assigned treatment. Assigned treatment: assigned treatment if it was received at least once, or first treatment received if never received assigned treatment. The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group. n is the number of subjects in each category who were in the Full Analysis Set in each treatment group.

2.2.2　有効性の要約

2.2.2.1　客観的奏効及び最良総合効果

非造影病変を有する神経膠腫被験者において、治験担当医師の評価による ORR（RANO-LGG 基準）は 18.2%であった（表 2:13）。グレード 2 の 1 例は PR を達成し、グレード 2 の 1 例とグレード3の2例の合計3例はmRを達成した【5.3.5.3_ISE Table 14.2.1.1a】。さらに、16例（72.7%）は最良効果が SD であった（表 2:13 及び図 2:8）。

表 2:13　奏効、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

Parameter	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
BOR							
CR	0	0	0	0	0	0	0

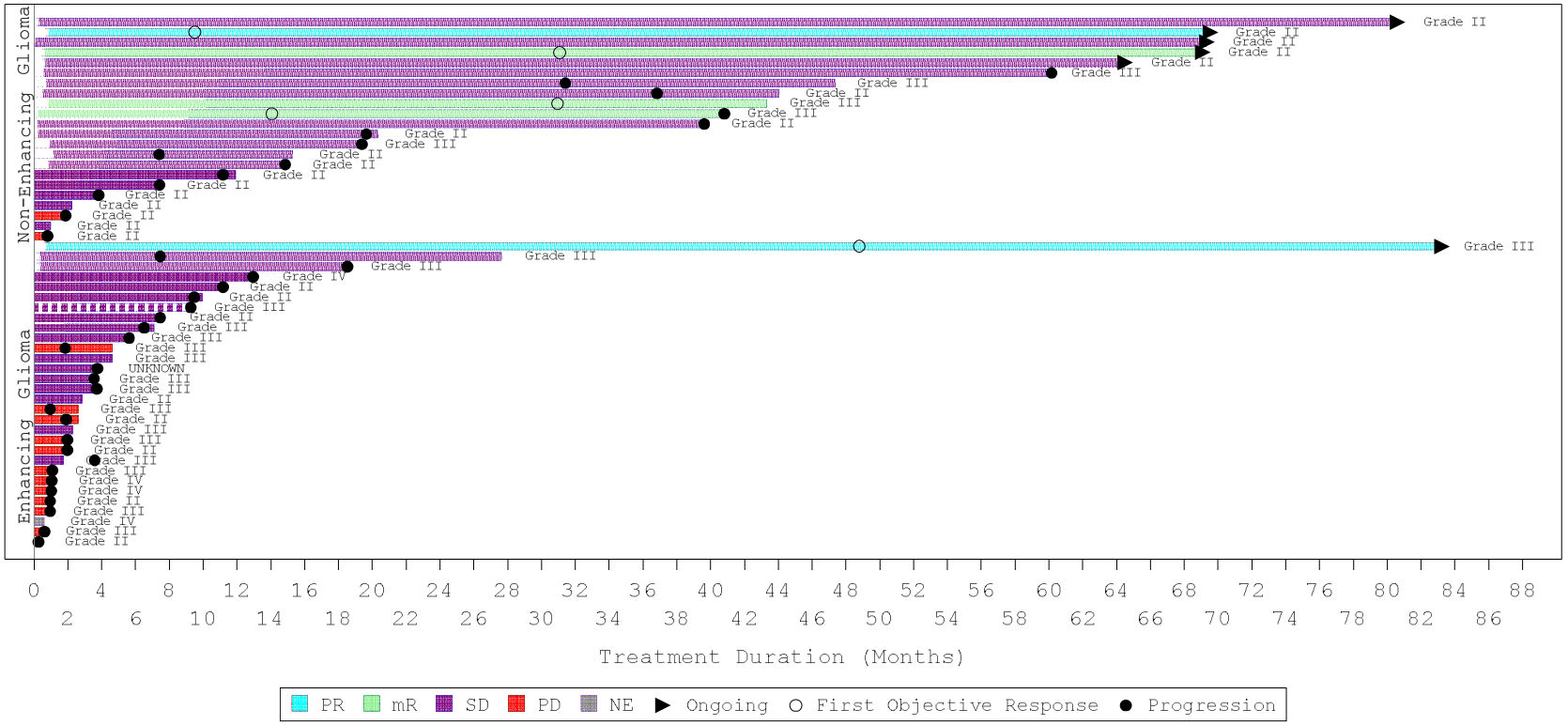
Parameter	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
PR	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.5)
mR	0	1 (100)	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	3 (13.6)
SD	3 (100)	0	3 (60.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	0	16 (72.7)
PD	0	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (9.1)
NE	0	0	0	0	0	0	0
ORR, n (%)	0	1 (100)	0	2 (28.6)	1 (16.7)	0	4 (18.2)
95% CI	(0.00, 70.76)	(2.50, 100.00)	(0.00, 52.18)	(3.67, 70.96)	(0.42, 64.12)	(NE, NE)	(5.19, 40.28)

Source: AG881-C-002 CSR, Table 14.2.1.1; Listing 16.2.6.1.1 Data cutoff date: 17 October 2022.
N=number of subjects in the FAS in each treatment group; n=number of subjects in the FAS in each treatment group in each category; FAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified according to assigned treatment.
Assigned treatment: assigned treatment if it was received at least once, or first treatment received if never received assigned treatment.
The denominator used to calculate percentages is N.
95% CI refers to 95% CI using the exact binomial method (Clopper-Pearson method), for the percentage of the specific objective response.
Subjects with a BOR of "NE" are considered non-responders in estimating ORR.
For subjects with non-enhancing glioma, responses to treatment were based on RANO criteria; OR was a BOR of CR or PR.

2.2.2.2　投与期間

図 2:7 は、すべての被験者（52 例）について投与期間と BOR を腫瘍のグレード別に示したスイマープロットである。投与期間の中央値（範囲）は 6.34 カ月（0.2、83.2）であり、12、24 及び 36 カ月の各時点で治験薬の投与を継続していた被験者はそれぞれ 19 例（36.5%）、13 例（25.0%）及び 12 例（23.1%）であった【AG881-C002 CSR_Table 14.1.11.1.1】。

非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例では、投与期間の中央値（範囲）は 29.96 カ月（1.0、80.5）であり、12、24 及び 36 カ月の各時点で治験薬の投与を継続していた被験者は、それぞれ 15 例（68.2%）、11 例（50.0%）及び 11 例（50.0%）であった。投与期間が最も長かった被験者はグレード 2 の 1 例で、治験薬の投与を 80.5 カ月継続していた。また、非造影病変を有するグレード 3 の腫瘍を有していた 5 例中 4 例は、36 カ月以上治験薬の投与を継続していた【AG881-C002 CSR_Table 14.1.11.1.1, 5.3.5.3_ISE Table 14.1.11.3】。データカットオフ日の時点では、非造影病変を有する神経膠腫被験者 5 例が治験薬の投与を継続していた（2.2.1 項）。



Source: Module 5.3.5.3, ISE Figure 14.2.1.1a Data cutoff: 17 October 2022.
Full Analysis Set: all subjects who were enrolled and received at least one dose of study treatment.
For subjects with non-enhancing glioma, responses to treatment are based on RANO LGG criteria. For subjects with enhancing glioma, responses to treatment are based on modified RANO criteria.

図 2:7　　投与期間のスイマープロット、腫瘍のグレード別 – 神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

2.2.2.3　奏効までの期間及び奏効期間

奏効までの期間は、治験薬投与開始から OR が最初に確認されるまでの期間と定義した。非造影病変を有する神経膠腫被験者 4 例（18.2%）が OR を達成し、TTR の中央値（範囲）は 22.51 カ月（9.5、31.1）であった【AG881-C-002 CSR_11.1.2】。

奏効期間は、最初に OR［CR、PR 又は mR（非造影病変を有する場合）］が確認されてから、PD が最初に確認されるか死因を問わない死亡までの期間と定義した。非造影病変を有する神経膠腫で OR を達成した被験者 4 例（18.2%）では、DOR は 11.762 カ月から 57.035 カ月の範囲であった【AG881-C-002 CSR_11.1.3】。

2.2.2.4　無増悪生存期間

無増悪生存期間は、治験薬投与開始から PD が最初に確認されるか死因を問わない死亡のいずれか早いほうまでの期間と定義した。非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例では、PFS の中央値（95% CI）は 36.8 カ月（14.9、60.2）であり、63.6%にイベントが報告された（表 2:14）。非造影病変を有するグレード 2 の神経膠腫被験者 17 例及び非造影病変を有するグレード 3 の神経膠腫被験者 5 例の PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 19.6（7.4、NE）及び 40.8（19.4、NE）であった【5.3.5.3_ISE Table 14.2.3.1a】。

表 2:14　無増悪生存期間、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

Parameter	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
Progression free survival (months)							
Number of events, n (%)	2 (66.7)	0	4 (80.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	14 (63.6)
Progressive disease	2 (66.7)	0	4 (80.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	14 (63.6)
Death	0	0	0	0	0	0	0
Number of censored subjects, n (%)	1 (33.3)	1 (100)	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	0	8 (36.4)
Ongoing without an event	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (14.3)	3 (50.0)	0	6 (27.3)
Withdrawal of consent	0	1 (100)	0	1 (14.3)	0	0	2 (9.1)
25th percentile	31.4	NE	1.9	11.2	19.4	NE	11.2
95% CI	(31.4, NE)	(NE, NE)	(0.8, 36.8)	(7.4, 39.6)	(3.8, NE)	(NE, NE)	(3.8, 31.4)
Median	60.2	NE	7.4	27.2	19.6	NE	36.8
95% CI	(31.4, NE)	(NE, NE)	(0.8, NE)	(11.2, 40.8)	(3.8, NE)	(NE, NE)	(14.9, 60.2)
75th percentile	NE	NE	36.8	40.8	NE	NE	NE
95% CI	(31.4, NE)	(NE, NE)	(1.9, NE)	(14.9, NE)	(19.4, NE)	(NE, NE)	(36.8, NE)

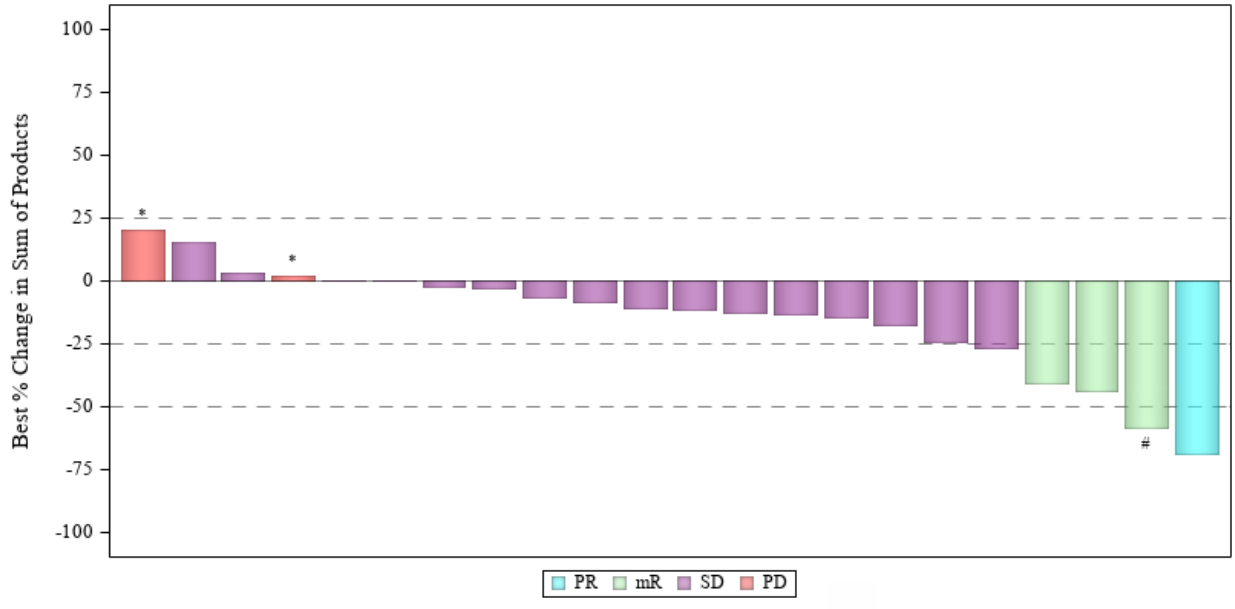
Parameter	10 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=1)	50 mg QD (N=5)	100 mg QD (N=7)	200 mg QD (N=6)	300 mg QD (N=0)	Total (N=22)
Kaplan-Meier survival rate (%)							
4 months	100.0	100.0	60.0	100.0	80.0	NE	85.6
95% CI	(100.0, 100.0)	(100.0, 100.0)	(12.6, 88.2)	(100.0, 100.0)	(20.4, 96.9)	(NE, NE)	(61.7, 95.1)
8 months	100.0	100.0	40.0	83.3	80.0	NE	75.6
95% CI	(100.0, 100.0)	(100.0, 100.0)	(5.2, 75.3)	(27.3, 97.5)	(20.4, 96.9)	(NE, NE)	(50.8, 89.1)
12 months	100.0	100.0	40.0	66.7	80.0	NE	70.5
95% CI	(100.0, 100.0)	(100.0, 100.0)	(5.2, 75.3)	(19.5, 90.4)	(20.4, 96.9)	(NE, NE)	(45.7, 85.6)
24 months	100.0	100.0	40.0	50.0	40.0	NE	55.4
95% CI	(100.0, 100.0)	(100.0, 100.0)	(5.2, 75.3)	(11.1, 80.4)	(5.2, 75.3)	(NE, NE)	(31.7, 73.8)
36 months	66.7	100.0	40.0	50.0	40.0	NE	50.4
95% CI	(5.4, 94.5)	(100.0, 100.0)	(5.2, 75.3)	(11.1, 80.4)	(5.2, 75.3)	(NE, NE)	(27.4, 69.5)

Source: AG881-C-002 CSR, Table 14.2.3.1; Listing 16.2.6.2.3 Data cutoff date: 17 October 2022.
Full Analysis Set: all subjects who were enrolled and received at least one dose of study treatment, classified according to assigned treatment.
Assigned treatment: assigned treatment if it was received at least once, or first treatment received if never received assigned treatment.
The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group. n is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group in each category.
Progression-Free Survival (PFS) is defined as the time from start of study treatment to the first documentation of progression of disease (PD) or death due to any cause, whichever occurs first.
PFS (month) = (date of event or censoring– date of start of study treatment +1)/30.4375. Estimates of the median and other percentiles for PFS are based on the Kaplan-Meier method, and associated confidence intervals (CIs) are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
Estimates and 95% CIs for survival rates are derived based on Kalbfleisch and Prentice method and Greenwood's formula.
NE: not estimated.

2.2.2.5　腫瘍の大きさ及び腫瘍増殖率の変化

図 2:8 は、非造影病変を有する神経膠腫の標的病変の測定値について、ベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロットである。BOR が SD であった被験者 16 例中 12 例（75.0%）では、腫瘍は縮小したが客観的奏効の閾値に至らなかった【AG881-C-002 CSR_11.1.1】。

腫瘍増殖率は、非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例で腫瘍量を測定して評価した。これらの被験者のうち腫瘍量が評価可能であった被験者の数が少なかったため（18 例）、ボラシデニブの用量にかかわらず得られた全データをプールして腫瘍増殖率を推定したところ、治療開始後 6 カ月あたりの TGR は 3.4%（95 CI：1.4%、5.4%）と推定された【AG881-C-002 CSR_[Table 14.2.7.1, Listing 16.2.6.3]】。



Source: AG881-C-002 CSR, Figure 14.2.2.1a; Listing 16.2.6.1.1. Data cutoff date: 17 October 2022
Full Analysis Set: all subjects who were enrolled and received at least one dose of study treatment.
For subjects with non-enhancing glioma, responses to treatment are based on RANO-LGG criteria.
* PD for non-enhancing glioma subjects [redacted] and [redacted] was due to detection of new lesions.
# Non-enhancing glioma subject [redacted] had a >50% decrease that was not sustained; thus, best response remained mR.

図 2:8　腫瘍径の積の合計について、ベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロット、非造影病変を有する神経膠腫（FAS、AG881-C-002）

2.2.3　有効性の結論

AG881-C-002 試験では、非造影病変を有するグレード 2 又は 3 の進行性神経膠腫被験者において PFS が延長され客観的奏効が継続し、ボラシデニブの予備的な臨床効果が示された。この試験で得られた有効性のデータは、AG881-C-004 試験で得られた、予定される効能・効果に対するボラシデニブの有効性を示すエビデンスをさらに支持する。

非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例では、投与期間の中央値（範囲）は 29.96 カ月（1.0、80.5）であり、2022 年 10 月 17 日のデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者は 5 例であった。

- ボラシデニブの ORR（95% CI）は 18.2%（5.19%、40.28%）であり、1 例が PR、3 例が mR を達成し、16 例では BOR が SD であり、大半の被験者で腫瘍が縮小した。
- OR がみられた 4 例における TTR の中央値（範囲）は 22.51 カ月（9.5、31.1）であり、DOR は 11.762～57.035 カ月の範囲であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者は、mR を達成した 2 例であった。
- PFS の中央値（95% CI）は 36.8 カ月（14.9、60.2）であり、63.6%にイベントが報告された。

●治験薬投与中の6カ月あたりの、腫瘍量に基づいたTGR推定値（95% CI）は3.4%（1.4%、5.4%）であった。

被験者5例は治験担当医師の評価によるグレード3の非造影の腫瘍を有していた。これらの被験者の投与期間、BOR及びDORは、グレード2の非造影の腫瘍を有する被験者17例と同程度であった。

2.3　第I相試験AG120-881-C-001 – 有効性を支持するエビデンス

AG120-881-C-001試験は、脳腫瘍の手術の周術期である被験者に対して術前にイボシデニブ又はボラシデニブを投与し、その後手術で切除した脳腫瘍中の2-HG濃度を測定する、多施設共同、無作為化、対照、非盲検第I相試験であり、登録は終了しているが試験は継続している。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の中間データカットオフ日の時点で、大部分が非造影病変を有するグレード2又は3の神経膠腫被験者49例が登録されており、このうち24例に術前又は術後にボラシデニブが1回以上投与されている。この24例のうち、14例にはボラシデニブ50 mg QD、10例には10 mg QDを投与した。

ボラシデニブを投与した被験者から得た結果を【AG120-881-C-001 CSR】に記述し、以下の2.3.1項から2.3.3項に要約する。

2.3.1　被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性

2.3.1.1　被験者の内訳

非造影病変を有する神経膠腫被験者24例にボラシデニブを投与した。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者は12例（50%）であった。投与中止の理由として最も頻度が高かった理由はPD［9例（37.5%）］であった（表2:15）。

ボラシデニブを投与したすべての被験者（24例）における投与期間の中央値（範囲）は38.23カ月（2.0、47.1）であった【AG120-881-C-001 CSR_10.6】。

表2:15　被験者の内訳 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）

	Vorasidenib		
Study AG120-881-C-001	**50 mg QD (N=14)**	**10 mg QD (N=10)**	**Total (N=24)**
Randomized Subjects			
Treated	14 (100.0)	10 (100.0)	24 (100.0)
Completed 28 Day Follow-Up			
Yes	6 (42.9)	2 (20.0)	8 (33.3)
No	8 (57.1)	8 (80.0)	16 (66.7)
Treatment Status			
On Treatment	6 (42.9)	6 (60.1)	12 (50.0)
Discontinued Treatment	8 (57.1)	4 (40.1)	12 (50.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation			
Disease Progression	6 (42.9)	3 (30.0)	9 (37.5)

	Vorasidenib		
Study AG120-881-C-001	**50 mg QD (N=14)**	**10 mg QD (N=10)**	**Total (N=24)**
Investigator Decision	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
Adverse Event	1 (7.1)	0	1 (4.2)
Study Status			
Completed	7 (50.0)	3 (30.0)	10 (41.7)
On Study	6 (42.9)	6 (60.0)	12 (50.0)
Discontinued Study	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Withdrawal of Consent	0	1 (10.0)	1 (4.2)
Other	1 (7.1)	0	1 (4.2)

Source: AG120-881-C-001 CSR Table 14.1.2.2; Listing 16.2.1.1. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Safety Analysis Set: All subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.
Percentages are based on N in each column.
This table includes 2 subjects assigned to untreated in the pre-surgery period who were re-randomized to AG- 881 50 mg QD post-surgery.

2.3.1.2　人口統計学的特性

ボラシデニブを投与した被験者の年齢中央値（範囲）は 49 歳（31～75）であり、半数以上が男性で、ほとんどが白人でヒスパニック系又はラテン系以外であった（表 2:16）。

表 2:16　人口統計学的特性 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）

	Vorasidenib		
	50 mg QD (N=14)	**10 mg QD (N=10)**	**Total (N=24)**
Age (years)			
N	14	10	24
Mean (StD)	45.5 (9.36)	52.4 (14.62)	48.4 (12.05)
Median	48.5	49.5	49.0
Min, Max	31, 61	34, 75	31, 75
Age (years) Category, n (%)			
<65	14 (100.0)	7 (70.0)	21 (87.5)
65-<75	0	2 (20.0)	2 (8.3)
≥75	0	1 (10.0)	1 (4.2)
Sex, n (%)			
Male	10 (71.4)	6 (60.0)	16 (66.7)
Female	4 (28.6)	4 (40.0)	8 (33.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (7.1)	0	1 (4.2)
Not Hispanic or Latino	12 (85.7)	9 (90.0)	21 (87.5)
Not Reported	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
Race, n (%)			
White	12 (85.7)	8 (80.0)	20 (83.3)

	Vorasidenib		
	50 mg QD (N=14)	**10 mg QD (N=10)**	**Total (N=24)**
Asian	0	1 (10.0)	1 (4.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (7.1)	0	1 (4.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Other/Multiracial	0	0	0
Not Reported	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
Height (cm)			
N	14	10	24
Mean (StD)	172.89 (9.595)	174.19 (7.448)	173.43 (8.613)
Median	172.45	171.10	172.10
Min, Max	156.7, 187.4	166.0, 188.5	156.7, 188.5
Weight (kg)			
N	14	10	24
Mean (StD)	92.67 (27.151)	82.65 (19.542)	88.50 (24.323)
Median	86.50	81.90	83.15
Min, Max	61.5, 168.0	59.7, 125.0	59.7, 168.0
Body Mass Index (kg/m^2)			
N	14	10	24
Mean (StD)	30.88 (7.723)	27.17 (5.699)	29.33 (7.065)
Median	29.64	25.94	28.40
Min, Max	20.7, 49.6	20.6, 35.2	20.6, 49.6

Source: AG120-881-C-001 CSR Table 14.1.3.2; Listing 16.2.4.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

2.3.1.3　ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性は、2 用量コホート（50 mg QD と 10 mg QD）間で均衡がとれていた。すべての被験者が試験の適格性基準に従って *IDH1* R132H 変異を有していた。すべての被験者で KPS スコアは 80～100 であり、ほとんどの被験者の腫瘍はスクリーニング時にグレード 2 であった（表 2:17）。

すべての被験者が神経膠腫の治療として手術歴があった。ボラシデニブ 50 mg QD 投与コホートの 6 例（42.9%）は全身療法歴があり、最も頻度が高かった全身療法はテモゾロミド（35.7%）であった。ボラシデニブ 10 mg QD 投与コホートでは 4 例（40.0%）に全身療法歴があり、最も頻度が高かった全身療法はテモゾロミド（40.0%）であった【AG120-881-C-001 CSR_10.4.4】。

表 2:17　ベースライン時の疾患特性 - 全コホート（SAS、AG120-881-C-001）

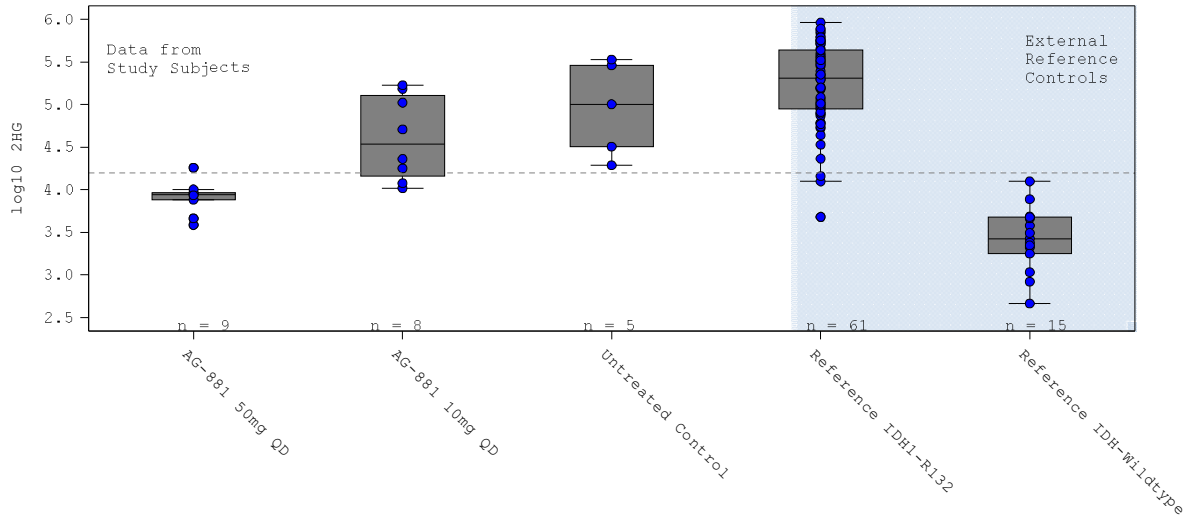
	Vorasidenib		
	50 mg QD (N=14) n (%)	**10 mg QD (N=10) n (%)**	**Total (N=24) n (%)**
Tumor Grade at Screening			
Grade 1	0	0	0
Grade 2	13 (92.9)	9 (90.0)	22 (91.7)
Grade 3	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
Grade 4	0	0	0
IDH1 R132H Mutation at Screening			
Yes	14 (100.0)	10 (100.0)	24 (100.0)
No	0	0	0
Histological Subtype			
Oligodendroglioma	8 (57.1)	5 (50.0)	13 (54.2)
Astrocytoma	6 (42.9)	5 (50.0)	11 (45.8)
Other	0	0	0
Baseline Karnofsky Performance Status (%)			
Mean (StD)	92.9 (6.11)	93.0 (6.75)	92.9 (6.24)
Median	90.0	90.0	90.0
Min, Max	80, 100	80, 100	80, 100
1p Status			
Intact	5 (35.7)	4 (40.0)	9 (37.5)
Deleted	8 (57.1)	5 (50.0)	13 (54.2)
Unknown/ Not Done	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
19q Status			
Intact	5 (35.7)	5 (50.0)	10 (41.7)
Deleted	8 (57.1)	4 (40.0)	12 (50.0)
Unknown/Not Done	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
1p 19q Status			
Intact	5 (35.7)	4 (40.0)	9 (37.5)
Co-Deletion	8 (571.)	4 (40.0)	12 (50.0)
1p Deletion Only	0	1 (10.0)	1 (4.2)
19q Deletion Only	0	0	0
Unknown/ Not Done	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (8.3)
ATRX Mutation			
Yes	4 (28.6)	3 (30.0)	7 (29.2)
No	2 (14.3)	2 (20.0)	4 (16.7)
Unknown/ Not Done	8 (57.1)	5 (50.0)	13 (54.2)
P53 Mutation			
Yes	5 (35.7)	5 (50.0)	10 (41.7)
No	4 (28.6)	1 (10.0)	5 (20.8)
Unknown/ Not Done	5 (35.7)	4 (40.0)	9 (37.5)

Source: AG120-881-C-001 CSR Table 14.1.4.2 and Table 14.3.5.4; Listing 16.2.4.2.2. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Note: Safety Analysis Set: All subjects who were randomized received at least one dose of study drug.
Percentages are based on N in each column.
This table includes 2 subjects assigned to untreated in the pre-surgery period who were re-randomized to AG- 881 50 mg QD post-surgery.

2.3.2　有効性の概要

2.3.2.1　2-HG の抑制

AG120-881-C-001 試験の主要解析は、切除した *IDH1*-R132H 変異陽性の腫瘍中の 2-HG 濃度を、ボラシデニブ 50 mg QD 又は 10 mg QD を投与した被験者と非投与対照被験者の間で比較することであった。ボラシデニブを投与した被験者の腫瘍では、非投与対照被験者の腫瘍に比べ 2-HG が顕著に抑制された。2-HG 抑制の事後分布の中央値（95%信用区間）は、ボラシデニブ 50 mg コホートでは 92.6%（76.1%、97.6%）、ボラシデニブ 10 mg コホートでは 63.5%（-22.2%、88.4%）であった。脳組織中及び血漿中の 2-HG 抑制及びボラシデニブの PK に関するその他の情報は、【2.7.2_2.2.2.3】及び【AG120-881-C-001 CSR_11】に示す。図 2:9 に、ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者、10 mg QD を投与した被験者、非投与対照被験者のそれぞれから切除した腫瘍及び外部対照腫瘍中の 2-HG 濃度の箱ひげ図を示す。



Source: AG120-881-C-001 CSR, Figure 14.2.1; Listing 16.2.6.4.1. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Note: Full Analysis Set: All subjects who were randomized, had surgical resection that was positive for IDH1 R132H mutant by IHC or genetic sequencing with adequate amount of tumor and evaluable tumor content for 2-HG analysis, and, if treated, did not miss more than 1 dose and did not take more than 1 incorrect dose within 2 weeks prior to surgery.

図 2:9　切除した腫瘍中の 2-HG 濃度の箱ひげ図（対数スケール）（FAS、AG120-881-C-001）

2.3.2.2　客観的奏効率及び最良総合効果

術後にボラシデニブ 50 mg を投与した被験者 14 例全例を EAS（1.2.3.3 項に定義）に含めた。ボラシデニブ 50 mg QD 投与コホートの 14 例における ORR（CR+PR+mR）は 50.0%（95% CI：23.0～77.0）であり、このうち 3 例は PR、4 例は mR であった。術後にボラシデニブ 10 mg を投与した 10 例中 8 例を EAS に含めた。ORR は 37.5%（95% CI：8.5%、75.5%）であり、1 例が PR、2 例が mR であった（表 2:18）。

表 2:18　RANO-LGG に基づいた奏効（術後）（EAS、AG120-881-C-001）

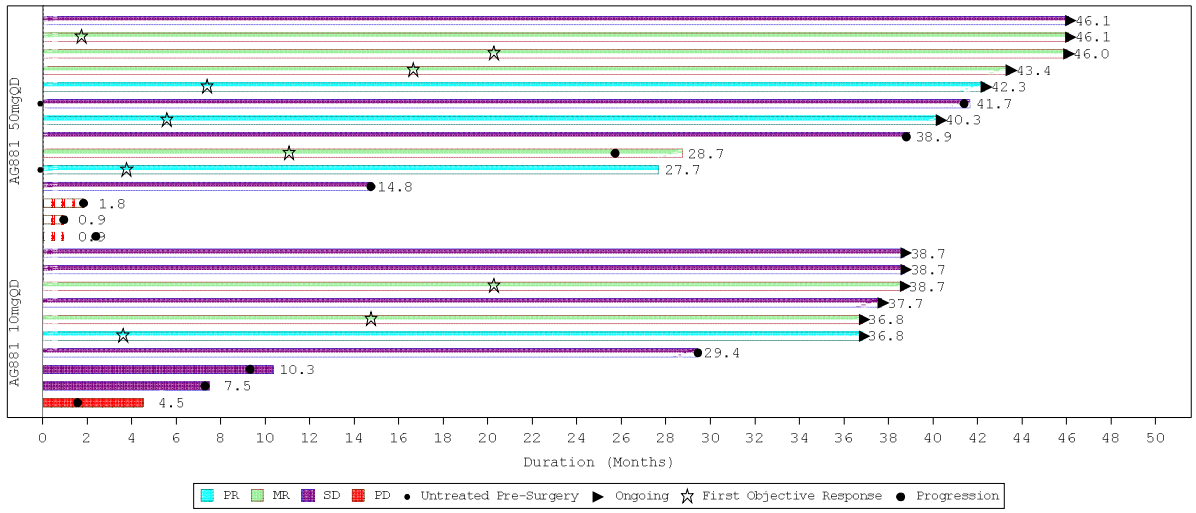
	Vorasidenib		
	50 mg QD (N=14)	**10 mg QD (N=8)**	**Total (N=22)**
Best Overall Response, n (%)			
CR	0	0	0
PR	3 (21.4)	1 (12.5)	4 (18.2)
mR	4 (28.6)	2 (25.0)	6 (27.3)
SD	4 (28.6)	4 (50.0)	8 (36.4)
PD	3 (21.4)	1 (12.5)	4 (18.2)
NE	0	0	0
Objective Response Rate (CR+PR+mR), n (%)	7 (50.0)	3 (37.5)	10 (45.5)
95% CI	(23.0, 77.0)	(8.5, 75.5)	(24.4, 67.8)

Source: AG120-881-C-001 CSR, Table 14.2.2.1; Listing 16.2.6.1.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Note: Efficacy Analysis Set: All subjects who were randomized and received at least one dose of study treatment post-surgery and for whom the baseline scan and at least one post baseline scan are available and evaluable for disease response.
Percentages are based on N in each column.
CI: Confidence Interval. 95% CI refers to 95% confidence interval for the percentage of the specific objective response.
Subjects with a best overall response of 'Not Evaluable' or 'Not Available' are considered non-responders in estimating response rates.
Responses to treatment are based on modified RANO-LGG criteria.

2.3.2.3　投与期間

図 2:10 は、ボラシデニブを投与したすべての被験者 24 例の術後投与期間と BOR を示すスイマープロットである。術後の投与期間中央値（範囲）は、ボラシデニブ 50 mg QD 投与コホートで 39.61 カ月（0.9、46.1）、10 mg QD 投与コホートで 36.83 カ月（4.5、38.7）であった【AG120-881-C-001 CSR_Table 14.1.8.1】。

データカットオフ日の時点で、ボラシデニブの投与を継続していた被験者は 12 例（50.0%）であった（2.3.1 項）。



Source: AG120-881-C-001 CSR, Figure 14.1.1; Listing 16.2.5.2.2 Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Note: Safety Analysis Set: All subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.
Subjects are classified according to the treatment received, where treatment received is defined as the assigned dose level/schedule if it was administered at least once, or the first dose level/schedule received if the assigned treatment was never administered.
Treatment duration (months) = (date of last dose – date of first dose + 1)/30.4375. For subjects who were still on treatment at data cutoff, the date of the last dose was the last dosing date or a pre-specified data cutoff date, whichever was earlier.
Symbol (•) indicates subjects who were assigned to Untreated previously.

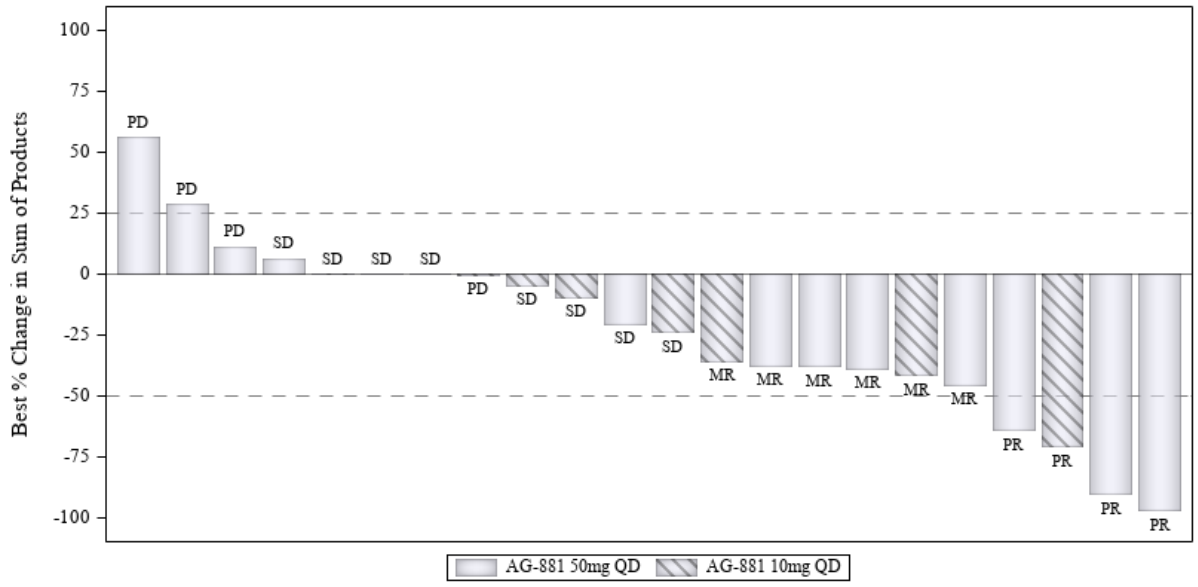
図 2:10　投与期間のスイマープロット（SAS、AG120-881-C-001）

2.3.2.4　無増悪生存期間

PFS は術後 Cycle 1 Day 1 から起算した。PFS 中央値（95% CI）は、ボラシデニブ 50 mg QD 投与コホートでは 41.4 カ月（2.4、NE）であり、10 mg QD 投与コホートでは評価不能であった。データカットオフ日までに PD が確認されなかった又は死亡しなかった被験者は、ボラシデニブ 50 mg QD 投与コホートでは 14 例中 6 例（42.9%）、10 mg QD 投与コホートでは 8 例中 4 例（50.0%）であった【AG120-881-C-001 CSR_[11.1.2, Table 14.2.3.1]】。

2.3.2.5　ベースラインからの腫瘍の大きさの変化

図 2:11 は、EAS の被験者の標的病変について、術後のベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロットである。BOR が SD であった 8 例中 4 例（50%）では腫瘍が縮小したが、客観的奏効の閾値には至らなかった【AG120-881-C-001_11.1.2】。



Source: AG120-881-C-001 CSR, Figure 14.2.2; Listing 16.2.6.3.1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Note: Efficacy Analysis Set: All subjects who were randomized and received at least one dose of study treatment post-surgery and for whom the baseline scan and at least one post baseline scan are available and evaluable for disease response. In vorasidenib 50 mg QD cohort one subject ([redacted]) with 11.1% increase in target lesion size experienced PD as BOR. The reason of PD in this subject was appearance of a new lesion. In vorasidenib 10 mg QD cohort one subject ([redacted]) with -0.4% reduction in target lesion size experienced PD as BOR. The reason of PD in this subject was appearance of a new lesion.

図 2:11　腫瘍径の積の合計について、ベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロット、投与コホート別（EAS、AG120-881-C-001）

2.3.3　有効性の結論

IDH1-R132H 変異陽性で非造影病変を有するグレード 2 又は 3 の再発神経膠腫を有し、腫瘍の外科的切除が予定されている被験者を対象とした AG120-881-C-001 試験では、ボラシデニブの脳移行性、及び、切除した腫瘍組織中のがん代謝物 2-HG の抑制が確認され、また、術前にボラシデニブを投与したときの予備的な臨床効果も認められた。

非投与コホートと比較すると、腫瘍中 2-HG 低下率の事後分布の中央値（95%信用区間）は、ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者で 92.6%（76.1%、97.6%）、10 mg QD を投与した被験者で 63.5%（-22.2%、88.4%）であった。

術後にボラシデニブを投与したときにも RANO-LGG 基準に従った予備的な臨床効果が認められ、ORR（CR+PR+mR）はボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者で 50.0%、10 mg QD を投与した被験者で 37.5%であった。

術後にボラシデニブを投与した EAS の被験者 22 例では、治験担当医師の評価で PR を達成した被験者は 4 例（18.2%）、mR を達成した被験者は 6 例（27.3%）であった。

本試験から得た有効性のデータは、AG881-C-004 試験で得られた、予定される効能・効果に対するボラシデニブの有効性を示すエビデンスをさらに支持する。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

以下の項（3.1 項、3.2 項）では、ピボタル試験である AG881-C-004 試験（IA2 のデータカットオフ時点）及び第 I 相試験である AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験の結果を並べて示す。AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者（JAS）の結果は 3.3.1.1 項に示す。

3.1　試験対象集団

ピボタル試験である AG881-C-004 試験、及びその他の有効性を支持する試験である AG881-C-002 と AG120-881-C-001 の第 I 相試験でボラシデニブを投与した被験者は全般に、予定される効能・効果である *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫を代表していた。

AG881-C-004 試験（167 例）、AG881-C-002 試験（22 例）及び AG120-881-C-001 試験（24 例）において、大部分が非造影病変を有する神経膠腫被験者 213 例にボラシデニブが投与された。各試験のデータカットオフ日の時点では、3 試験を合わせて 148 例が治験薬の投与を継続しており、主な投与中止理由はいずれの試験でも PD であった。

3 試験全体でボラシデニブを投与した被験者の年齢中央値は 40.5～49 歳（範囲：16～75）であり、対象疾患の特徴と一致していた。AG120-881-C-001 試験と AG881-C-004 試験では大半の被験者が男性であり、AG881-C-002 試験では大半の被験者が女性であった。いずれの試験でも大半の被験者が白人でヒスパニック系又はラテン系以外であった。小児被験者は 3 試験を合わせて 2 例参加しており、これらの被験者について以下に要約する。

- AG881-C-002 試験に参加した 1[redacted]歳の被験者は、*IDH2* 遺伝子変異陽性であり 1p19q 共欠失はないグレード 2 の星細胞腫であり、登録前の治療歴は手術のみであった。本被験者はボラシデニブ 200 mg QD に無作為化されたが、グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が発現したため、用量は 100 mg QD に減量された。本被験者は 11.296 カ月間にわたって治験薬の投与を継続し、BOR は SD であったが PD が確認されたため治験薬の投与を中止した【AG881-C-002 CSR_[Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.2.1, 16.2.4.3.3.1, 16.2.6.1.1, 16.2.7.1.1, 16.2.1.1.1, 16.2.5.2.1]】。
- AG881-C-004 試験に参加した 1[redacted]歳の被験者は、*IDH1* 遺伝子変異陽性であり 1p19q 共欠失はないグレード 2 の星細胞腫であり、星細胞腫は試験登録前に全摘出されていた。本被験者はデータカットオフ日の時点ではプラセボに無作為化されており、投与を 17.9 カ月継続していた【AG881-C-004 Primary CSR_[Listing 16.2.1.2, 16.2.4.1, 16.2.4.2, 16.2.5.1]】。

各試験及び 3 試験全体において、乏突起膠腫と星細胞腫の被験者の割合は同程度であった。組織学的なサブタイプは、AG881-C-004 試験と AG120-881-C-001 試験では WHO 分類 2016 年版、2015 年に登録を開始した AG881-C-002 試験では WHO 分類 2010 年版に従って分類した。このため AG881-C-002 試験では、組織学的分類が混合されている被験者もいるが（乏突起星細胞腫など）、このような被験者の数は少ない。いずれの試験でもほとんどの被験者はグレード 2 の神経

膠腫であり、その割合は AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 の各試験でそれぞれ 100%、77.3%及び 91.7%であった。また、いずれの試験でもほとんどの被験者が *IDH1* R132H 変異を有していた。

すべての被験者に、1 回以上の手術歴があった。ピボタル試験に登録した被験者は、RT 及び／又は化学療法による治療歴がなく、術後積極的な経過観察が行われていた（直近の手術はピボタル試験開始前の 1 年以上かつ 5 年以内に行われていた）。第 I 相試験 2 試験では治療歴がある被験者も参加可能であり（IDH 阻害薬による治療歴も含む）、いずれの試験でも最も頻度が高かった前治療はテモゾロミドであり、AG881-C-002 試験に参加した 1 例では IDH 阻害薬（イボシデニブ）の治療歴があった。AG881-C-002 試験では、化学療法又は放射線療法を受けた被験者には少なくとも 3 週間のウォッシュアウト期間が求められており、AG120-881-C-001 試験では、放射線療法を受けた被験者では画像判定への影響を抑えるために 6 カ月のウォッシュアウト期間が必要であった。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

1.2 項で述べたように、これらの試験は全体にデザイン、適格とされる疾患の基準及び腫瘍評価スケジュールが統一されていないため、有効性データはプールしていない。以下の項では、有効性の指標としての PFS を 3.2.1 項、ORR 及び BOR を 3.2.2 項、並びに TTR 及び DOR を 3.2.3 項で 3 試験の結果を並べて示す。第 I 相試験の結果は、二重盲検プラセボ対照試験である AG881-C-004 試験から得た有効性の結果と一致しており、AG881-C-004 試験を裏付けるものと考えられる。

3.2.1　無増悪生存期間

AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 の各試験から得た PFS の結果は、2.1.2.1、2.2.2.4 及び 2.3.2.4 の各項に個別に示す。

3 試験の PFS の結果を表 3:1 に示す。PFS の中央値は 3 試験全体で同程度であり、第 I 相試験が AG881-C-004 試験の結果を支持するものであることが示唆された。ピボタル試験では前治療が手術のみである被験者を登録した。アジュバント療法として評価した以前の大規模前向き試験では PFS は手術直後の時点から起算されていたが、AG881-C-004 試験では最後の手術から 1～5 年後（適格性の要件）の AG881-C-004 試験の無作為化日から PFS を起算した。さらに、AG120-881-C-001 試験では PFS は術後の初回投与日から起算されており、術後の初回投与日はほとんどの被験者で手術から 2～6 週間後であった。このため 3 試験全体で PFS を解釈する際には、手術が MRI の画像判定に及ぼす影響、又は造影増強を有する部分や腫瘍増殖が速い部分の切除などの因子が PFS に及ぼす相対的な影響などを考慮しなければならない。

AG881-C-004 試験に組み入れられた日本人被験者における PFS の結果は表 3:4 に示す。

表 3:1　3 試験における無増悪生存期間の結果

試験の ID（開発の相）	PFS 評価項目のカテゴリーと定義	PFS の中央値（95%CI）
AG881-C-004（第 III 相）	主要評価項目である PFS は、無作為化日から	2022 年 9 月 6 日時点において 27.7

試験の ID（開発の相）	PFS 評価項目のカテゴリーと定義	PFS の中央値（95%CI）
ボラシデニブに無作為化した被験者は 168 例 [a]	画像判定による PD が最初に確認された日（BIRC が改訂 RANO-LGG に従って評価）又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間と定義	カ月（17.0、NE）。この結果、疾患進行又は死亡のリスクは 61%低下。 2023 年 3 月 7 日時点において NE（22.1、NE）。疾患進行又は死亡のリスクは 65%低下。
AG881-C-002（第 I 相） 非造影病変を有する神経膠腫で、ボラシデニブを投与した被験者は 22 例	PFS は副次評価項目であり、治験薬投与開始から、PD が最初に確認されるか死因を問わない死亡のいずれか早いほうまでの期間と定義	36.8 カ月（14.9、60.2）で、63.6%にイベントが報告された。
AG120-881-C-001（第 I 相） ボラシデニブを投与した被験者は 24 例	PFS は副次評価項目であり、術後の C1D1 から疾患進行の日（PD が確認された日）又は死亡日のいずれか早いほうまでを月単位で評価	ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者で 41.4 カ月（2.4、NE）。10 mg QD を投与した被験者では評価不能であった

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1. Data cutoff date 06 September 2022. AG881-C-004 CSR Addendum 2, Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1. Data cutoff date 07 March 2023. AG881-C-002 CSR, Table 14.2.3.1; Listing 16.2.6.2.3 Data cutoff date: 17 October 2022. AG120-881-C-001 CSR, Table 14.2.3.1; Listing 16.2.6.1.1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
a. 1 subject in the vorasidenib arm withdrew consent prior to receiving study treatment.

3.2.2　客観的奏効率及び最良総合効果

AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 の各試験から得た ORR 及び BOR の結果は、2.1.2.3.3、2.2.2.1 及び 2.3.2.2 の各項に個別に示す。

3 試験の ORR 及び BOR の結果を表 3:2 に示す。RANO-LGG 基準に従った BOR は、各時点でみられた標的病変の最良変化率とする。AG881-C-004 試験では、第 I 相試験 2 試験よりも ORR が低いが、試験対象集団が異なることが主な原因であると考えられる。AG881-C-002 試験では、治療歴がある被験者も前治療から AG881-C-002 試験での初回投与までに 3 週間超経過していれば参加することができた。非造影病変を有する被験者のうち 36.4%は RT による治療歴があった。RT は脳の MRI 画像に影響を及ぼすことが知られているため、RT の治療歴がある場合は病変の測定は特に困難である【AG881-C-002 CSR_Table 14.1.6.1】。AG120-881-001 試験では、放射線療法のウォッシュアウト期間を少なくとも 6 カ月として放射線療法が MRI 画像判定に及ぼす影響を抑え、さらに、試験中の手術による切除後に 2 週間以上の回復期間を設け、術後の画像アーチファクトも抑えた。なお、AG881-C-004 試験の投与期間中央値（範囲）は 12.65 カ月（1.0、29.9）であったが、AG881-C-002 試験での投与期間中央値は 29.96 カ月（1.0、80.5）であり、TTR 中央値は 22.51 カ月であった。95% CI は 3 試験全体で重なっていて、予定される効能・効果においてボラシデニブの治療効果が一貫していることを示唆していることに留意する。

AG881-C-004 試験に組み入れられた日本人被験者における ORR 及び BOR の結果は表 3:4 に示す。

表 3:2　3 試験における客観的奏効率及び最良総合効果

試験	ORR と BOR の評価	ORR（95%CI）の結果	BOR
AG881-C-004（第 III 相）	OR は、BOR が CR、PR 又は mR と定義した	BIRC による評価	BIRC による評価

試験	ORR と BOR の評価	ORR（95%CI）の結果	BOR
ボラシデニブに無作為化し投与した被験者は 167 例	（BIRC が改訂 RANO-LGG に従って評価）。各治療群の ORR 推定値（OR を達成した被験者の割合）及び 95%正確 CI を算出した。OR、BOR 及び ORR は治験担当医師も評価したが、結果は BIRC による評価と一致していた。	では 10.7%（6.5%、16.4%） 治験担当医師による評価では 14.9%（9.9%、21.2%）	では PR が 2 例、mR が 16 例、SD が 139 例 治験担当医師による評価では PR が 4 例、mR が 21 例、SD が 133 例
AG881-C-002（第 I 相） 非造影病変を有する神経膠腫で、ボラシデニブを投与した被験者は 22 例	OR は、非造影病変を有する神経膠腫被験者について、治験担当医師が RANO-LGG 基準に従って評価した BOR が CR、PR 又は mR と定義した。 ORR と両側 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。	18.2%（5.19%、40.28%）	PR が 1 例、mR が 3 例、SD が 16 例
AG120-881-C-001（第 I 相） ボラシデニブを投与した被験者は 24 例	ORR は治験担当医師が評価した BOR が CR、PR 又は mR と定義した。	45.5%（24.4%、67.8%）	PR が 4 例、mR が 6 例、SD が 8 例

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.2.4.1, Listing 16.2.6.4, Listing 16.2.6.5. Data cutoff date 06 September 2022. AG881-C-002 CSR, Table 14.2.1.1; Listing 16.2.6.1.1 Data cutoff date: 17 October 2022. AG120-881-C-001 CSR, Table 14.2.2.1; Listing 16.2.6.1.1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted].

3.2.3　奏効までの期間及び奏効期間

TTR 及び DOR は、AG881-C-004 試験については 2.1.2.3.4 項及び 2.1.2.3.3 項、AG881-C-002 試験については 2.2.2.3 項に示す。AG120-881-C-001 試験では奏効までの期間及び DOR は評価しなかった。

AG881-C-004 試験と AG881-C-002 試験では、客観的奏効は数カ月後にみられ、治験薬投与開始から数年が経過してからみられる被験者も認められたが、この結果はボラシデニブの cytostatic な作用機序と一致している。いずれの試験でも効果は持続的で、数年にわたって継続した被験者も認められた。

AG881-C-004 試験に組み入れられた日本人被験者における TTR 及び DOR の結果は表 3:4 に示す。

表 3:3　AG881-C-004 試験及び AG881-C-002 試験における奏効までの期間及び奏効期間

試験	TTR 及び DOR の評価	TTR の結果	DOR の結果
AG881-C-004（第 III 相） ボラシデニブに無作為化し、投与した被験者は 167 例	TTR は、客観的奏効がみられた被験者において、無作為化から客観的奏効が最初に確認されるまでと定義した。 DOR は、客観的奏効（CR、PR 又は mR）が最初に確認されてから、PD が最初に確認されるまで又は死因を問わない死亡までと定義した。画像判定による PD 又は死亡が生じなかった被験者は、奏効を最後に評価した日で打ち切った。	OR（BIRC による評価）を達成した 18 例で、TTR の中央値（範囲）は 11.0 カ月（3, 17）であった。	OR（BIRC による評価）を達成した 18 例で、DOR の中央値は 16.6 カ月（95% CI：2.8、16.6）であった。BIRC による評価で、イベントが発生せずに継続していた被験者は 15 例（8.9%）であった。
AG881-C-002（第 I	TTR は、治験薬投与開始から OR が最初	OR を達成した被験	OR を達成した被験者 4

試験	TTR 及び DOR の評価	TTR の結果	DOR の結果
相） 非造影病変を有する神経膠腫で、ボラシデニブを投与した被験者は 22 例	に確認されるまでと定義した。 DOR は、客観的奏効が最初に確認されてから PD が最初に確認されるまで又は死因を問わない死亡までと定義した。	者 4 例で、TTR の中央値（範囲）は 22.51 カ月（9.5, 31.1）であった。	例で、DOR の範囲は 11.762～57.035 カ月であった。

Source: AG881-C-004 Primary CSR, Table 14.2.6.1; Table 14.2.5.1. Data cutoff date 06 September 2022. AG881-C-002 CSR, Table 14.2.6.1; Table 14.2.5.1; Listing 16.2.6.2.1 Data cutoff date: 17 October 2022.

3.2.4　腫瘍増殖率

AG881-C-004 試験と AG881-C-002 試験の腫瘍増殖率データを 2.1.2.3.1 項及び 2.2.2.5 項にそれぞれ示す。AG120-881-C-001 試験では腫瘍増殖率は評価しなかった。両試験でボラシデニブを投与した被験者における治療後の TGR は同程度であり、ピボタル試験でプラセボを投与した被験者における治療後の TGR より低く、ボラシデニブが非造影腫瘍の増殖を遅延させる効果は一貫していることが示された。

3.3　サブ集団における結果

3.3.1　内因性因子

3.3.1.1　人種

AG881-C-004 試験に無作為化され、ボラシデニブを 1 回以上投与された日本人被験者のサブセット（16 例、JAS）を対象に、安全性及び有効性について個別に解析した。JAS のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要はそれぞれ 2.1.3.1.2 項及び 2.1.3.1.3 項に示す。全体として、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、本邦において予定される効能・効果の対象となる集団を代表するものであり、AG881-C-004 試験の IA2 に含まれた集団と一致していた。日本人被験者では、星細胞腫よりも乏突起膠腫を有する被験者の割合が高かった（37.5% 対 62.5%）。国際共同試験の集団と同じく、また予定される効能・効果とも一致して、日本人被験者の大半が *IDH1* R132H 変異陽性であった（93.8%）。*IDH2* R172K 変異を認めた被験者は 1 例のみであった。

AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者のサブセットにおける有効性の結果は 2.1.3.2 項に示す。本集団における PFS、TTNI、ORR 及び BOR、TTR 及び DOR、TGR の結果を表 3:4 に要約して示す。

表 3:4　AG881-C-004 試験における有効性の結果（JAS）

評価項目	評価項目の定義	結果
PFS	主要評価項目である PFS は、ボラシデニブ初回投与から BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD であることを最初に確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間と定義した。	2024 年 3 月 14 日時点において PFS 中央値（95% CI）：評価不能 12 カ月時点での PFS 率：100% 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点において PFS 中央値（95% CI）：NE 24 カ月時点での PFS 率：62.9%
TTNI	主な副次評価項目である TTNI は、ボラシ	12 カ月時点での TTNI 率（95%

評価項目	評価項目の定義	結果
	デニブ初回投与からその後の抗がん療法が最初に開始された時点又は死因を問わない死亡までの期間と定義した。	CI）：93.8%（63.2%、99.1%）
ORR 及び BOR	OR は BOR が CR、PR 又は mR であることと定義した（BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って評価）。 ORR 推定値（OR を達成した被験者の割合）及び 95%正確 CI を算出した。	ORR（95% CI）：6.3%（0.2%、30.2%） BOR：mR が 1 例及び SD が 15 例
TTR 及び DOR	TTR は、OR がみられた被験者について、ボラシデニブ初回投与から、その後に OR（CR、PR、MR）が最初に確認されるまでの期間と定義した。 DOR は、CR、PR 又は mR が最初に確認された日から死因を問わない死亡日、又は治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って評価した画像判定で PD が最初に確認された日のいずれか早いほうまでの期間と定義した。	TTR：mR が 1 例、4.3 カ月 DOR：mR が 1 例、8.15 カ月
TGR	TGR は治療中に 6 カ月ごとに測定した腫瘍量の変化率と定義した。	平均変化率（95% CI）：6 カ月ごとの評価で 0%（-11.0%、12.4%）

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Figure 14.2.1.1.2, Listing 16.2.6.4, Listing 16.2.6.5.1. Data cutoff date 14 March 2024. 5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.1.2.1. Data cutoff date [redacted]20[redacted].

AG881-C-004 試験に組み入れられた日本人被験者（JAS、N=16）における有効性の結果は、IA2 時点で国際共同試験におけるボラシデニブ群の被験者（168 例）で得られた有効性の臨床的に意味のある結果と一貫していた。JAS では、BIRC の評価による 12 カ月時点での PFS 率は、国際共同試験の IA2 対象集団におけるボラシデニブ群の結果と一貫していた（100%対 73.8%）。同様に、12 カ月時点での TTNI 率は、JAS では 93.8%、国際共同試験の IA2 対象集団におけるボラシデニブ群で 90.1%であった。JAS の被験者数は限られているため、慎重にデータを解釈する必要はあるが、JAS における主要評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析結果（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）においても、追加の 10 カ月間の追跡調査データにおいてボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　選択された用量を支持するデータの概要

ボラシデニブは 2 種類の処方で製造されている【2.7.1_1.2.2】。

- 開発初期の製剤 – Formulation 1（素錠、F1）
- 市販予定製剤 – Formulation 2（フィルムコーティング錠、F2）

ボラシデニブ F2 処方製剤の推奨用量は 40 mg QD 経口投与である。12 歳以上で 40 kg 未満の患者では推奨用量は 20 mg QD 経口投与である。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必要がある。

AG881-C-002、AG120-881-C-001 及び AG881-C-004 の各試験の神経膠腫被験者における結果から、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性神経膠腫に対する治療薬として、ボラシデニブの推奨用量を 40 mg QD（市販予定製剤）とした選択が支持される。ボラシデニブの用量の根拠は【2.7.2_3.4】に示す。

4.1.1　用量の選択

初期の臨床試験である AG881-C-001、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 の各試験では F1 処方製剤を使用した。AG881-C-002 試験ではベイズモデルで MTD に達しなかった。100 mg QD 以上を投与したとき、DLT が 5 件生じ、ボラシデニブの血漿中曝露量は 2-HG 抑制効果が予想される濃度-時間曲線下面積（AUC）（非臨床試験から得たデータに基づく）に達したため、AG120-881-C-001 試験では 50 mg QD と 10 mg QD を使用して薬力学、PK、臨床的安全性及び臨床的有効性を評価した。この試験から得たデータで、ボラシデニブ 50 mg QD を投与したとき脳移行性がみられ、切除した腫瘍では 2-HG が非投与対照に比べて 90%超抑制されたことが確認され、持続的な客観的奏効も観察された。これらのデータにより、ピボタル試験である AG881-C-004 試験で使用する用量としてボラシデニブ F1 処方の 50 mg 錠 QD 投与の選択が支持された。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験で使用するために、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）が開発された。相対的バイオアベイラビリティを評価する試験では【AG881-C-007 CSR】、曝露量は F1 処方の 50 mg 錠投与より F2 処方の 50 mg 錠投与のほうが高いことが示され、F2 処方の 40 mg 錠 QD 投与と F1 処方の 50 mg 錠 QD 投与で同程度になると予想された。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 投与を導入した。本試験で無作為化し、ボラシデニブ F1 処方の 50 mg 錠を投与した被験者（5 例）及び対応するプラセボを投与した被験者（4 例）は、F2 処方の 40 mg 錠 QD（又は対応するプラセボ）投与に切り替えた。

4.2　曝露-反応関係

安全性と有効性の曝露-反応（E-R）関係は、安全性については AG881-C-002、AG120-881-C-001 及び AG881-C-004 の各試験、有効性については AG881-C-004 試験の神経膠腫被験者から得たデータを使用して解析した。E-R 解析の詳細は【2.7.2_2.3.3】に示す。

4.3　用量の調整

AG881-C-004、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 の各試験において、術後の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の大部分が非造影病変を有する神経膠腫被験者に、ボラシデニブ 40 mg QD（市販予定製剤）を投与したときの用量の調整を【2.7.4_1.2.2】に要約する。

4.4　投与時の考慮点

4.4.1　性別

性別の影響を母集団 PK（popPK）モデルで評価したところ、性別は見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の有意な共変量として特定された。性別は、定常状態におけるボラシデニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼし、男性に対する女性の定常状態における AUC の幾何平均値の比は 1.60（95% CI：1.36～1.87）であった。しかし、曝露量と有効性評価項目及び曝露量と安全性イベントの間に、E-R モデルで関連性が認められなかったことから、性別により用量を減量する必要はないと考えられる。この分析の詳細は【2.7.2_2.3】に示す。

4.4.2　人種及び民族

AG881-C-008 試験では、日本人被験者とアジア系以外の被験者にボラシデニブ 10 mg と 50 mg を単回経口投与し、PK、忍容性及び安全性を比較した。この結果、無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）、定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）及び最高血漿中濃度は日本人被験者とアジア系以外の被験者の間で同程度であり、人種は曝露量に影響を及ぼさないことが示された【2.7.2_2.2.1.1】。

Pop PK モデルでは、人種（日本人対非日本人）がボラシデニブの PK の予測因子であることが示されたが、日本人被験者における血漿中濃度対時間推移は、AG881-C-004 試験（海外データ）で既に確認されていた曝露量の範囲内にあり、pop PK モデルで予測した定常状態での PK パラメータは、神経膠腫を有する非日本人と日本人の被験者で重複していた。これら結果を踏まえ、人種はボラシデニブ曝露量に影響を与えないことが確認された。Pop PK モデルの詳細は【2.7.2_2.3.1】に示す。

4.4.3　年齢：成人集団（18 歳以上）と青年集団（12 歳以上 18 歳未満）

Pop PK をスケーリングし、青年集団（12 歳以上 18 歳未満）と成人集団（18 歳以上）で曝露量マッチングアプローチにより分析したところ、年齢に基づいた用量の調整は必要ではない。12 歳以上で体重が 40 kg 未満の場合は、推奨用量は 20 mg QD 経口投与である。

この分析の詳細は【2.7.2_2.3.4】に、用量設定の根拠は【2.7.2_3.4.1】示す。

4.4.4　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害であっても用量の調整は必要ではない。重度腎機能障害や末期腎機能障害患者にボラシデニブを投与したときの PK は不明である。重度腎機能障害患者にボラシデニブを投与するときは注意しなくてはならない。この分析の詳細は、【2.7.2_3.2.3】に示す。

4.4.5　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害であっても用量の調整は必要ではない。重度の肝機能障害患者（Child Pugh 分類 C）にボラシデニブを投与したときの PK 及び安全性は検討されていない。重度の肝機能障害を有する患者にはボラシデニブを投与しないこと。この分析の詳細は、【2.7.2_3.2.2】に示す。

5.　効果の持続、耐薬性

術後の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性で大部分が非造影病変を有する神経膠腫被験者にボラシデニブ 40mg QD（市販予定製剤のフィルムコーティング錠）を投与したときの有効性を支持する臨床エビデンスは、ピボタル試験である AG881-C-004 試験から得られており、2.1.2 項に示す。

AG881-C-004 試験であらかじめ規定した IA2 では、前治療が手術のみであり、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫被験者に対してボラシデニブを単剤投与したとき、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の多くの有効性の評価項目全体で臨床効果がみられ、安全性プロファイルは管理可能であることが示された。

- *IDH* 遺伝子変異陽性であって非造影病変を有するグレード 2 の神経膠腫被験者において、ボラシデニブはプラセボに比べて BIRC の評価による PFS を統計学的に有意に改善し、HR は 0.39（95% CI：0.27、0.56；P=0.000000067）であった。
- ボラシデニブはプラセボに比べて TTNI を統計学的に有意に改善し、TTNI の HR は 0.26（95% CI：0.15、0.43；P=0.000000019）であり、他の介入の必要性を遅らせたことが示された。この結果は、主要評価項目に反映されている、疾患進行の遅延という臨床的ベネフィットをさらに支持する。
- 治験担当医師の評価による PFS は、主要解析である BIRC の評価による PFS の結果と一致しており、HR は 0.35（95% CI：0.23、0.54；P = 0.000000243）であった。
- ORR はボラシデニブを投与した被験者のほうがプラセボを投与した被験者よりも高かった（14.9%、1.2%）。
- ボラシデニブを投与した被験者では、BIRC の評価による DOR は 16.6 カ月（95% CI：2.8、16.6）であり、ボラシデニブによる奏効の持続性が示された。ボラシデニブ群における奏効までの期間の中央値は 11 カ月（範囲：3～17）であった。
- ボラシデニブ又はプラセボを投与する前は、腫瘍は持続的に増殖していた。
- 治療後の腫瘍量はボラシデニブに無作為化した被験者では減少し、ボラシデニブは腫瘍を縮小させことが示された。一方、プラセボ群に無作為化した被験者では腫瘍量は増加した。
- プラセボを投与後に PD となった被験者がボラシデニブにクロスオーバーすると、TGR に臨床的に意味のある低下がみられた。
- ボラシデニブ投与によりベースライン時の高い HRQOL、痙攣発作のコントロール、神経認知機能が維持され、疾患進行及び次介入開始までの期間が遅延したことがさらに支持された。
- 試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）までの主要有効性評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析は、IA2 の主要解析と一貫した結果を示しており、追加の 6 カ月間の追跡調査データにおいてもボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

AG881-C-004 試験での日本人被験者（JAS、16 例）における結果は、国際共同試験の IA2 対象集団（168 例）におけるボラシデニブ群の被験者で得られた臨床的に意味のある有効性の結果と一貫していた。

- 12 カ月時点での PFS 率は 100%（95% CI：NE、NE）であり、国際共同試験の IA2 対象集団から得られたボラシデニブ群の PFS 率（73.8%）と一貫していた。
- 12 カ月時点での TTNI 率は 93.8%（95% CI：63.2%、99.1%）であり、国際共同試験の IA2 対象集団から得られたボラシデニブ群の TTNI 率（90.1%）とも一貫していた。
- JAS（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日）における主要評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析結果においても、追加の 10 カ月間の追跡調査データにおいてボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

ピボタル第 III 相試験でみられたこれらの臨床的に意味のある結果は、大部分が非造影病変を有する神経膠腫被験者を含めた第 I 相試験である AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験から得た有効性のデータによっても支持され、ボラシデニブは、術後の *IDH* 遺伝子変異陽性の大部分が非造影病変を有する神経膠腫被験者において疾患進行と追加療法の必要性を遅延させる、効果的な標的治療であることを示している。

6. 参考文献

1） NBTS. Brain Tumor Facts. National Brain Tumor Society. https://braintumor.org/brain-tumors/about-brain-tumors/brain-tumor-facts/ [PE number]

2） WHO. *Central Nervous System Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 6.* Vol 6. 5 ed: IARC Publications; 2021.

3） Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345 [PE0162912]. doi:10.1007/s11910-013-0345-4

4） Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 2009;462(7274):739-744 [PE0162691]. doi:10.1038/nature08617

5） Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2481-2498 [PE0119525]. doi:10.1056/NEJMoa1402121

6） Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95 [PE0171842]. doi:10.1093/neuonc/noac202

7） Dietrich J, Wen PY. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas. *UpToDate; Uptodate: Waltham, MA, USA.* 2022 [PE0169833].

8） van den Bent MJ, Loeffler JS. Treatment and prognosis of IDH-mutant, 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas in adults. *UpToDate; Uptodate: Waltham, MA, USA.* 2022 [PE0169837].

9） van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-823 [PE0168763]. doi:10.1016/S1470-2045(21)00090-5

10） Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186 [PE0161665]. doi:10.1038/s41571-020-00447-z

11） NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) on Central Nervous System Cancers (Version 1.2022). 2022(2022):[PE0168780].

12） 日本脳神経外科学会・日本病理学会　脳腫瘍取扱い規約　第 5 版　2023 年

13） McAleer MF, Brown PD. Neurocognitive Function Following Therapy for Low-Grade Gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(3):210-218 [PE0168218]. doi:10.1016/j.semradonc.2015.02.005

14） Varn FS, Johnson KC, Martinek J, et al. Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. *Cell.* 2022;185(12):2184-2199.e2116 [PE0168384]. doi:10.1016/j.cell.2022.04.038

15） Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1872-1884 [PE0168385]. doi:10.1093/neuonc/noab081

16） Klein M. Health-related quality of life aspects in patients with low-grade glioma. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:213-235 [PE0173253]. doi:10.1007/978-3-211-99481-8_8

17） Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-343 [PE0168444]. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674

18）van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-350 doi:10.1200/JCO.2012.43.2229

19）Huang RY, Young RJ, Ellingson BM, et al. Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1822-1830 [PE0170267]. doi:10.1093/neuonc/noaa105

20）Iwamoto F, Polley M-Y, Shaw E, et al. CTNI-16. NRG-RTOG 9802 OBSERVATION ARM - LONG TERM RESULT. *Neuro-Oncology.* 2022;24:vii73-vii73 doi:10.1093/neuonc/noac209.282

21）van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9490):985-990 doi:10.1016/S0140-6736(05)67070-5

22）Westfall PH, Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence and gatekeeper multiple testing procedures. *Journal of Statistical Planning and Inference.* 2001;99(1):25-40 [PE0163002]. doi:https://doi.org/10.1016/S0378-3758(01)00077-5

23）Brookmeyer R, Crowley JJ. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics.* 1982;38:29 [PE0125226]

24）Kalbfleisch J, Prentice R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* 2nd ed: Wiley-Interscience; 2002.

25）Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247 [PE0068306]. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

26）van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):583-593 [PE0163017]. doi:10.1016/S1470-2045(11)70057-2

27）Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972 [PE0162985]. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541

28）Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med.* 1998;17(10):1103-1120 [PE0143069].

29）Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. *Stat Med.* 2008;27(13):2420-2439 [PE0143093]. doi:10.1002/sim.3230

30）Jennison, Christopher, and Bruce W. Turnbull. Group sequential methods with applications to clinical trials. CRC Press, 199

31）Janda M, Steginga S, Langbecker D, Dunn J, Walker D, Eakin E. Quality of life among patients with a brain tumor and their carers. In: *J Psychosom Res.* Vol 63.2007:617-623 [PE0174349].

32）Pearman T, Yanez B, Peipert J, Wortman K, Beaumont J, Cella D. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(18):2902-2909 [PE0174347]. doi:10.1002/cncr.28758