ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.4　非臨床試験の概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 5
3. 薬物動態試験 6
4. 毒性試験 7
5. 総括及び結論 8
6. 参考文献一覧 9

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
$AUC_{0\text{-}12hr}$	Area under the concentration-versus-time curve from time 0 to 12 hours	0時間から12時間までの濃度－時間曲線下面積
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPMCAS-MF	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-MF grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステルーMFグレード
hr	Hour(s)	時間
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IDH1	Isocitrate dehydrogenase1	イソクエン酸脱水素酵素1
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
NOD *scid*	Non-obese diabetic severe combined immunodeficient	非肥満糖尿病／重症複合免疫不全
NSG	NOD *scid* gamma	―
PDX	Patient-derived xenograft	患者由来の腫瘍を用いた異種移植
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態／薬力学
R132C	Arginine-132 mutated to cysteine	132番アルギニンのシステイン置換変異体

1.　非臨床試験計画概略

イボシデニブ（AG-120、医薬品国際一般名：イボシデニブ、本医薬品一般名称：イボシデニブ（日本名）」、米国及び欧州での販売名：TIBSOVO®、日本での販売名：ティブソボ®錠 250mg）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）の強力で選択的、経口投与可能な低分子阻害薬である。本剤は本邦において、*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を効能・効果として 2025 年 3 月 27 日に承認を受けている。

本申請は、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌を 効能・効果（案） としたイボシデニブの一変承認申請である。本モジュールは、胆道癌を対象に実施した非臨床成績のための 2.4「非臨床試験の概括評価」の補遺として提出する。

固有のヒト患者由来異種移植（PDX）IDH1（R132C）肝内胆管癌マウスモデルを用いて *in vivo* 薬理試験を実施し、イボシデニブが、血漿及び腫瘍組織両方において 2 ヒドロキシグルタル酸（2-HG）産生の抑制能をもつことを確認した。本試験は、医薬品規制調和国際会議 （ICH）ガイドライン S7A「安全性薬理試験ガイドライン」（ICH 2001）に従う「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」準拠の試験ではなかった。

2.　薬理試験

ヒト初代 IDH1 変異型（R132C）胆管癌 PDX モデルを用い、イボシデニブ 150 mg/kg を 3 回 12 時間間隔で経口投与した後のイボシデニブの薬物動態／薬力学（PK/PD）を評価した（【AG120-N-096 Amendment 1】報告書）。雌の NSG マウスに、SS110 患者由来の IDH1（R132C）陽性肝内胆管癌腫瘍片をトロカール針を用いて皮下移植した。マウスを、溶媒対照［1.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル、MF グレード（HPMCAS-MF）、0.5%メチルセルロース（MC）、0.2% Tween 80 水溶液］群、又はイボシデニブ 150 mg/kg 群の 2 つの投与群に無作為に割り付けした（1 群あたり PK/PD 評価マウス 9～10 例）。平均腫瘍容積が約 225 mm^3 時で投与開始した。各投与群に 12 時間間隔で 3 回経口投与し、最終投与の 1、4 及び 12 時間後に各群のマウスを剖検して（各時点で 3～4 例）、全血及び腫瘍組織を採取した。血液試料を処理して血漿試料を調製した。血漿中イボシデニブ濃度並びに腫瘍ホモジネート中のイボシデニブ及び 2-HG 濃度を、液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて定量した。血漿及び腫瘍における、0 時間から 12 時間までのイボシデニブ濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12hr}$）は、それぞれ 56,900 hr*ng/mL 及び 81,300 hr*ng/g であった。

溶媒対照又はイボシデニブ 150 mg/kg を投与したマウスの腫瘍における 2-HG の $AUC_{0\text{-}12hr}$ は、それぞれ 19,300,000 又は 200,000 hr*ng/g であった。イボシデニブ投与群では、SS110 腫瘍試料で 2-HG 産生の 99%の持続的阻害が認められた。

本試験から、イボシデニブが *in vivo* で肝内胆管癌腫瘍細胞の 2-HG 産生を極めて強力に抑制することが示された。

3. 薬物動態試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績もなく、提出しない。

4. 毒性試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出しない。

5.　総括及び結論

非臨床試験の結果に基づき、イボシデニブは、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌の治療薬としての非臨床プロファイルを有することが示された。

6. 参考文献一覧

特段の参考文献はない。