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）

2.6.2　薬理試験の概要文

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. まとめ 6
2. 効力を裏付ける試験 7
3. 副次的薬理試験 13
4. 安全性薬理試験 14
5. 薬力学的薬物相互作用試験 15
6. 考察及び結論 16
7. 参考文献 17

表目次

表 2:1　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ 150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後のイボシデニブの血漿中薬物動態パラメータ平均値（±SE） 8
表 2:2　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ 150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後の 2-HG 及びイボシデニブの腫瘍中薬物動態パラメータ平均値（±SE） 9

図目次

図 2:1　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後のイボシデニブ（AG-120）の血漿中濃度－時間プロファイル平均値（±SD） 10
図 2:2　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後のイボシデニブ（AG-120）の腫瘍中濃度－時間プロファイル平均値（±SD） 11
図 2:3　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後の 2-HG の腫瘍中濃度－時間プロファイル平均値（±SD） 12

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
BQL	Below the quantifiable limit	定量下限未満
C_{max}	Maximum (peak) drug concentration	最高（血漿中）濃度
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
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IHCC	Intra-hepatic cholangiocarcinoma	肝内胆管癌
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法
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	患者由来異種移植
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態／薬力学
Q12H	Once every 12 hours	12 時間間隔
R132C	Arginine-132 mutated to cysteine	132 番アルギニンのシステイン置換変異体
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差

1. まとめ

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対象としたイボシデニブの一変承認申請である。本モジュールでは、胆道癌を対象に実施したAG120-N-096 試験について記述する。

AG120-N-096 試験の目的は、ヒト患者由来イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1（IDH1）（R132C）肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおける、イボシデニブ（AG-120、国際医薬品国際一般名称：ivosidenib、日本医薬品一般的名称：イボシデニブ、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）の曝露量と、2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）産生阻害に係る薬物動態／薬力学（PK/PD）の関係を検討することであった。イボシデニブを投与されたマウスの腫瘍では、溶媒対照と比較し、各測定時点における 2-HG 量が顕著に減少していた［0 時間から 12 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12hr}$）が 99%減少した］。

2. 効力を裏付ける試験

本 *in vivo* PK/PD 試験では、雌の非肥満糖尿病／重症複合免疫不全（NOD *scid*）γ（NSG）マウスに、SS110 患者由来 IDH1（R132C）陽性肝内胆管癌腫瘍片を皮下移植し、平均腫瘍容積が約 225 mm^3 になったときに投与を開始した。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割り付した（1 群あたり PK/PD 評価マウス 9～10 例）。各投与群に 12 時間間隔で 3 回経口投与（Q12H × 3 回投与）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。本資料中のイボシデニブの血漿中及び腫瘍中濃度はすべて、フリー体のイボシデニブとして示す。 また、AG-120 の血漿中及び腫瘍中濃度はすべて、フリー体の AG-120 として示す。最高（血漿中）濃度（C_{max}）及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ の平均値を、血漿中及び腫瘍中についてそれぞれ表 2:1 及び表 2:2 に要約する。イボシデニブの血漿中及び腫瘍中の $AUC_{0\text{-}12hr}$ はそれぞれ 56,900 hr*ng/mL 及び 81,300 hr*ng/g であった。溶媒対照群では腫瘍試料中にイボシデニブが少量検出できたのみであり（$AUC_{0\text{-}12hr}$＝257 hr*ng/g）、溶媒対照群における血漿中イボシデニブの $AUC_{0\text{-}12hr}$ は定量下限未満（BQL）であった。濃度－時間プロファイルの平均値［±標準偏差（SD）］を図 2:1（血漿中イボシデニブ）及び図 2:2（腫瘍中イボシデニブ）に示す。

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（表 2:2 及び図 2:3 参照）（腫瘍中 2-HG）。

AG-120 投与群では、$AUC_{0\text{-}12hr}$ で測定したとき、腫瘍試料において 2-HG 産生の 99%の持続的阻害が認められた。

表 2:1　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ 150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H × 3 回投与）した後のイボシデニブの血漿中薬物動態パラメータ平均値（±SE）

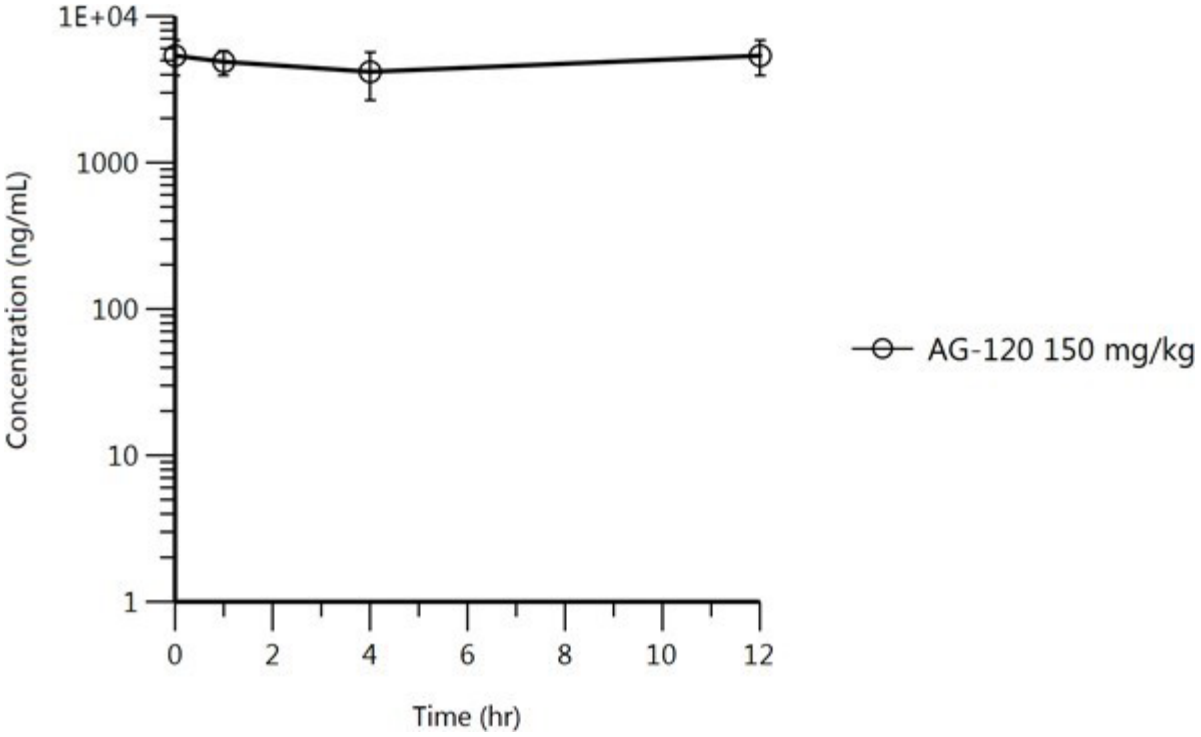
Analyte	Treatment	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (hr*ng/mL)
Ivosidenib	Ivosidenib (150 mg/kg)	5,380 (±843)	56,900 (±6,230)
	Vehicle control	BQL	BQL

Source: m4.2.1.1.1 AG120-N-096 Amendment 1 Table 5.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BQL = below quantifiable limit; C_{max} = maximum (peak) drug concentration; Q12H = once every 12 hours; SE = standard error.
Note: The lower limit of quantitation was 1 ng/mL for ivosidenib in plasma.

表 2:2　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ 150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H ×3 回投与）した後の 2-HG 及びイボシデニブの腫瘍中薬物動態パラメータ平均値（±SE）

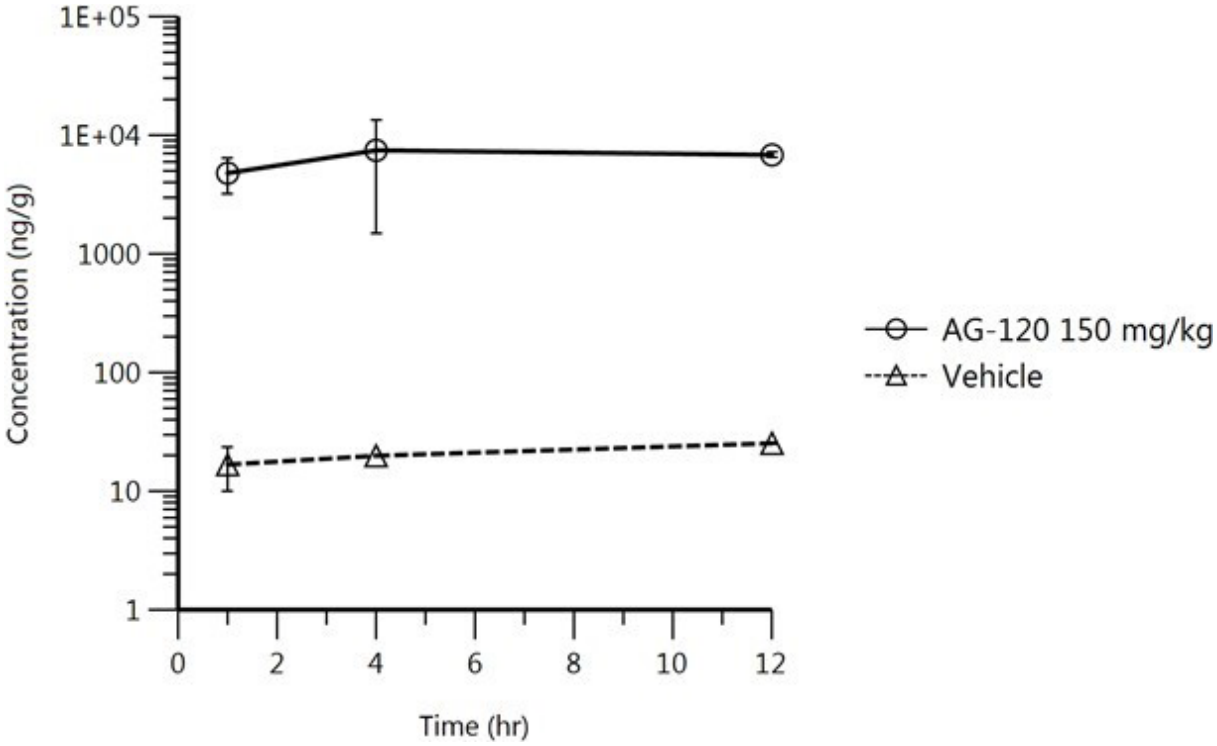
Analyte	Treatment	C_{max} (ng/g)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (hr*ng/g)
2-HG	Ivosidenib (150 mg/kg)	17,300 (±5,490)	200,000 (±33,100)
	Vehicle control	1,630,000 (±73,600)	19,300,000 (±1,150,000)
Ivosidenib	Ivosidenib (150 mg/kg)	7,460 (±3,450)	81,300 (±19,100)
	Vehicle control	25.4 (±0.165)	257 (±9.60)

Source: m4.2.1.1.1 AG120-N-096 Amendment 1 Table 6.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours; C_{max} = maximum (peak) drug concentration; 2-HG = 2-hydroxyglutarate; Q12H = once every 12 hours; SE = standard error.
Note: The lower limit of quantitation was 110 and 11 ng/g for 2-HG and ivosidenib, respectively, in tumor.



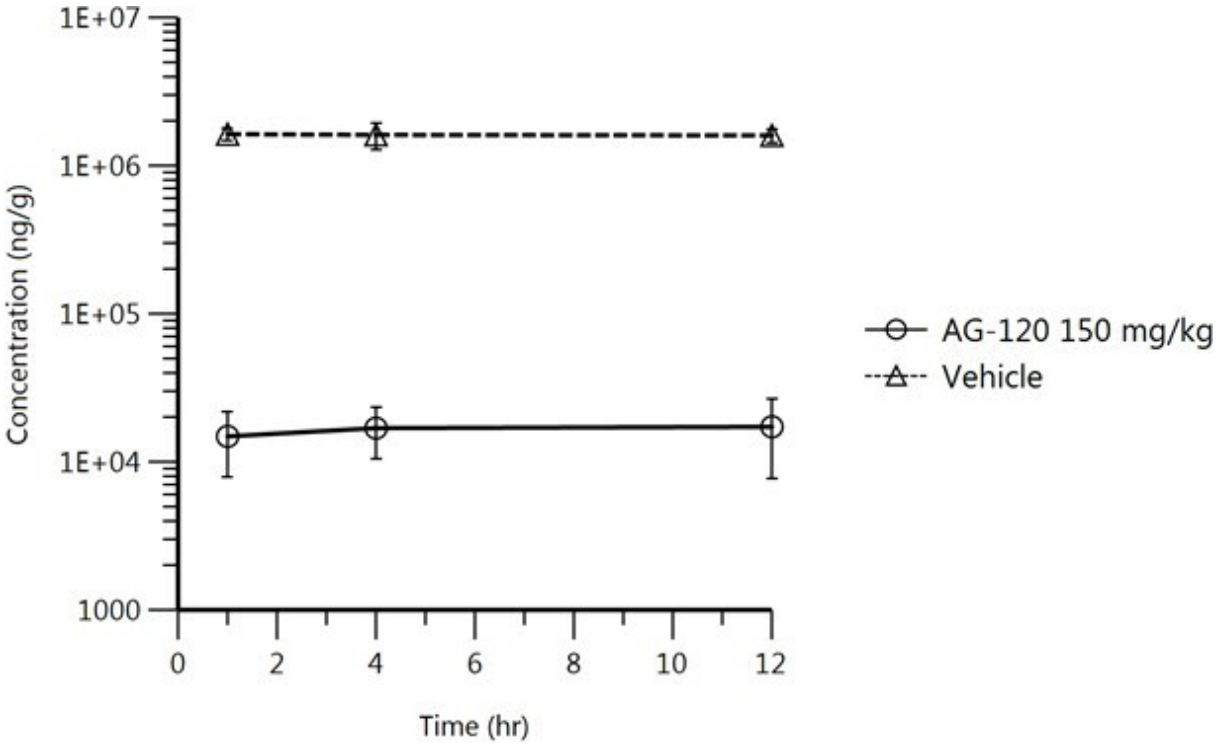
Source: m4.2.1.1.1 AG120-N-096 Amendment 1 Figure 1.
Abbreviations: Q12H = once every 12 hours; SD = standard deviation.
Note: The lower limit of quantitation of ivosidenib in plasma was 1 ng/mL. Concentrations of ivosidenib were below the quantitation limit in plasma samples from vehicle control-treated animals.

図 2:1　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg を経口投与（Q12H × 3 回投与）した後のイボシデニブ（AG-120）の血漿中濃度－時間プロファイル平均値（±SD）



Source: m4.2.1.1.1 AG120-N-096 Amendment 1 Figure 2.
Abbreviations: Q12H = once every 12 hours; SD = standard deviation.
Note: The lower limit of quantitation of ivosidenib in tumor was 11 ng/g.

図 2:2　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H × 3 回投与）した後のイボシデニブ（AG-120）の腫瘍中濃度－時間プロファイル平均値（±SD）



Source: m4.2.1.1.1 AG120-N-096 Amendment 1 Figure 3.
Abbreviations: Q12H = once every 12 hours; SD = standard deviation.
Note: The lower limit of quantitation of 2-HG in tumor was 110 ng/g.

図 2:3　肝内胆管癌異種移植マウスモデルにおいてイボシデニブ（AG-120）150 mg/kg 又は溶媒対照を経口投与（Q12H × 3 回投与）した後の 2-HG の腫瘍中濃度－時間プロファイル平均値（±SD）

3.　副次的薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「副次的薬理試験に関する資料」に新たな試験成績もなく、提出しない。

4.　安全性薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「安全性薬理試験に関する資料」に新たな試験成績もなく、提出しない。

5.　薬力学的薬物相互作用試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「薬力学的薬物相互作用試験に関する資料」に新たな試験成績もなく、提出しない。

6. 考察及び結論

変異型 IDH1（R132C）陽性ヒト患者由来異種移植（PDX）肝内胆管癌（IHCC）マウスモデルを用いた、本非臨床 PK/PD 試験から、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、腫瘍組織における 2-HG 産生が、$AUC_{0\text{-}12h}$ に基づき 99%阻害されることが認められた。

7. 参考文献

特段の参考文献はない。