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）

2.7.1　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. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 付録 3

1.　背景及び概観

イボシデニブ［開発コード：S95031、旧コード：AG-120、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（日本名）・Ivosidenib（英名）、米国及び欧州での販売名：TIBSOVO®、国内での販売名：ティブソボ®錠 250mg］（以下、本剤）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）に対して経口投与で活性を有する強力かつ選択的な低分子阻害剤であり、本邦では、2025 年 3 月に *IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病（AML）を効能又は効果として承認を取得している。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を裏付けるための胆管癌又は固形腫瘍患者を対象とした臨床試験では、臨床開発を通して、同一の素錠製剤処方及び製造工程を用いた。臨床開発中に 2 種類の錠剤製剤を使用した：(1) 非コーティング錠（50、200 及び 250 mg）、(2) 刻印がない青色フィルムコーティング錠（250 mg）。AG120-C-002 試験（海外第 I 相試験）では、非コーティング錠（50 及び 200 mg）を用いて試験を開始し、拡大パート中に含量 250 mg の非コーティング錠を追加し使用した。この含量 250 mg の錠剤は、含量 50 及び 200 mg の錠剤で使用したものと同一の混合工程から製造された。AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）及び CL2-95031-008 試験（国内第 II 相試験）では青色フィルムコーティング錠（250 mg）を使用した。青色フィルムコーティング 250 mg 錠は、非コーティング 250 mg 錠と表面的（非機能的）な青色フィルムコーティングの追加のみが異なり、それ以外は同一である。

市販用錠剤は楕円形の青色フィルムコーティング錠で、刻印がない青色フィルムコーティング錠（250 mg）に識別コードの刻印をしたものである。錠剤の片面に「IVO」、反対面に「250」と刻印されている。市販用錠剤に使用されている青色フィルムコーティングは、臨床試験で使用したフィルムコーティング錠と色及び処方は同一であるが、臨床試験で使用した錠剤はすべて刻印がない錠剤であった。臨床試験で使用した複数の種類の錠剤と市販用錠剤との同等性（錠剤の含量間及び製剤間）は、*in vitro* 溶出試験の結果から確認されている。

ヒト生体試料中のイボシデニブ濃度及び 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）濃度の測定法は、AML を効能又は効果とした承認申請時の提出資料に記載した方法と同じである。

生物薬剤学及び分析法に関して、本申請で追加提出する資料はない。

2.　個々の試験結果の要約

該当資料なし

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし

4.　付録

該当資料なし

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）

2.7.2　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 9
1.1　緒言 9
1.2　ヒト生体試料を用いた試験の概要 10
1.3　臨床試験の概観 10
1.4　本剤の臨床薬理プロファイルの概要 12
1.4.1　薬物動態の要約 12
1.4.2　胆管癌における薬力学（2-HG 阻害）の要約 12
1.4.3　内因性要因の影響の要約 13
1.4.4　外因性要因の影響の要約 14
1.4.4.1　他の薬剤による本剤の PK への影響 14
1.4.4.2　本剤による他の薬剤への影響 15
1.4.5　母集団 PK 解析の要約 15
1.4.6　胆管癌における曝露－反応解析の要約 15
1.4.7　胆管癌における血漿中濃度－QTc 解析の要約 16

2.　個々の試験結果の要約 17
2.1　ヒト生体試料を用いた試験 17
2.2　臨床試験 17
2.2.1　AG120-C-002 試験：胆管癌患者 18
2.2.1.1　薬物動態の結果 18
2.2.1.2　薬力学の結果 22
2.2.2　AG120-C-005 試験：胆管癌患者 26
2.2.2.1　薬物動態の結果 26
2.2.2.2　薬力学の結果 28
2.2.3　CL2-95031-008 試験：日本人の胆管癌患者 32
2.2.3.1　薬物動態の結果 32
2.2.3.2　薬力学の結果 35
2.2.4　PK/薬力学の結論 37
2.3　母集団 PK 解析 37
2.3.1　海外試験（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）に基づく主要解析 37
2.3.2　CL2-95031-008 試験の日本人データを含めた解析 40
2.3.2.1　母集団 PK モデルの微調整 40
2.3.2.2　併用薬の臨床的影響の可能性 40
2.3.2.3　個々の曝露データの要約 41
2.4　生理学的薬物速度論モデリング 43
2.5　曝露－反応関係 43
2.5.1　結果 44
2.5.1.1　曝露－安全性解析 45
2.5.1.2　曝露－有効性解析 46
2.5.2　結論 49

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 49
3.1　薬物動態 49
3.1.1　吸収 50
3.1.2　分布 50
3.1.3　代謝 51
3.1.4　排泄 51
3.1.5　用量比例性 51

3.1.6　時間依存性 52
3.2　薬力学 52
3.3　内因性要因による PK への影響 54
3.3.1　腎機能障害 54
3.3.2　肝機能障害 55
3.3.3　民族的要因 57
3.3.4　他の内因性要因 59
3.4　外因性要因による PK への影響 59
3.4.1　他の薬剤による本剤への影響 60
3.4.1.1　CYP3A4 阻害剤 60
3.4.1.2　CYP3A4 誘導剤 60
3.4.1.3　胃酸抑制剤 60
3.5　血漿中濃度－QTc 関係 61
3.5.1　方法 61
3.5.2　結果 62
3.5.3　結論 66
3.6　用量設定根拠及び用量調節の推奨 67
3.6.1　胆道癌に対する推奨用量の妥当性 67
3.6.2　AE に伴う用量調節 68
4.　特別な試験 69
5.　参考文献 69
6.　付録 69

表目次

表 1:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧 11
表 1:2　PK/薬力学、モデリング及びシミュレーション解析報告書の一覧 11
表 2:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 17
表 2:2　胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 20
表 2:3　胆管癌被験者に本剤の各用量を 1 日 2 回反復経口投与又は 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 21
表 2:4　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 阻害）パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 25
表 2:5　本剤 500 mg を単回経口投与したとき（C1D1）及び 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-005 試験） 27
表 2:6　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG の薬力学パラメータの要約（AG120-C-005 試験） 31
表 2:7　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータ（CL2-95031-008 試験） 34
表 2:8　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG の薬力学パラメータ（CL2-95031-008 試験） 37
表 2:9　イボシデニブの定常状態での $AUC_{0\text{-}24}$ に影響を及ぼす因子（AG120-C-002-005-PPK Addendum） 39
表 2:10　日本人被験者及び外国人被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの個々の PK パラメータ及び曝露指標の要約 42
表 2:11　2 回の曝露－反応解析のデータカットオフ日と胆管癌被験者数（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験） 44
表 2:12　ロジスティック回帰に基づきモデルで予測した、本剤 500 mg 1 日 1 回投与時の AUC_{ss} の 10、50、90 パーセンタイルでの AE 発生率 46
表 2:13　曝露－有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ連続投与時の曝露量（AUC_{ss}）に関する OS の Cox PH モデル 48
表 3:1　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの PK パラメータの比較（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験） 50
表 3:2　本剤 500 mg を 1 日 1 回単回及び反復経口投与したときの 2-HG の薬力学パラメータの比較（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2 9531-008 試験） 53
表 3:3　本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの ΔQTcF の平均値（90% CI）の予測（AG120-C-002-005-CQT） 64
表 3:4　本剤各用量での ΔQTcF の平均値（90% CI）の予測（主要モデル、AG120-C-002-005-CQT） 65

図目次

図 2:1　胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....19
図 2:2　胆管癌被験者に本剤の各用量を反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....19
図 2:3　胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの用量カテゴリー/来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....23
図 2:4　胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の $AUEC_{0-8}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率のストリップチャート（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....24
図 2:5　胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したときの用量カテゴリー/来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....25
図 2:6　本剤 500 mg を単回経口投与したとき（C1D1）及び 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（AG120-C-005 試験）.....27
図 2:7　胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中 2-HG 濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（2-HG 濃度の実測値及び 2-HG 阻害率）（AG120-C-005 試験）.....29
図 2:8　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG トラフ濃度の経時的推移の箱ひげ図（AG120-C-005 試験）.....30
図 2:9　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG 阻害率の経時的推移の箱ひげ図（AG120-C-005 試験）.....31
図 2:10　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（片対数及びリニアスケール）（CL2-95031-008 試験）.....33
図 2:11　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブのトラフ濃度の経時推移のストリップチャート（リニアスケール）（CL2-95031-008 試験）.....34
図 2:12　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG トラフ濃度（実測値及び阻害率）のストリップチャート（リニアスケール）（CL2-95031-008 試験）.....36
図 2:13　共変量及び用量に対する定常状態での AUC の感度－改良された母集団 PK モデルに基づく解析.....41
図 2:14　主要な曝露－有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ曝露量（AUC_{ss}）の四分位別の PFS の Kaplan-Meier 曲線.....47
図 2:15　曝露－有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ曝露量（AUC_{ss}）の四分位別の OS の Kaplan-Meier 曲線－ECOG PS による層別解析.....48
図 3:1　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの腎機能カテゴリー別の血漿中イボシデニブの CL_{ss}/F（AG120-C-002 試験：C2D1、用量漸増パート及び拡大パート）.....55
図 3:2　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの NCI-ODWG による肝機能カテゴリー別の血漿中イボシデニブの CL_{ss}/F（AG120-C-002 試験：C2D1、用量漸増パート及び拡大パート）.....57
図 3:3　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブの PK パラメータ及び 2-HG の薬力学パラメータの人種別の箱ひげ図－CL2-95031-008 試験の日本人被験者と、AG120-C-005 試験の外国人被験者（アジア人及びアジア人以外）の比較.....58
図 3:4　イボシデニブの血漿中濃度に対して予測された ΔQTcF 及び実測値（AG120-C-002-005-CQT）.....63

図 3:5　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブの C_{max} の箱ひげ図（リニアスケール）.....66

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）
$\%BAUEC_{0\text{-}x}$	Percent inhibition for $AUEC_{0\text{-}x}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on $AUEC_{0\text{-}x}$)	$AUEC_{0\text{-}x}$に基づく阻害率（$AUEC_{0\text{-}x}$に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
$\%BC_{avg}$	Percent inhibition for C_{avg} (plasma 2-HG percent inhibition based on C_{avg})	C_{avg}に基づく阻害率（C_{avg}に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
$\%BR_{trough}$	Percent inhibition for R_{trough} (plasma 2-HG percent inhibition based on R_{trough})	R_{trough}に基づく阻害率（R_{trough}に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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
$AUC_{0\text{-}tau}$	AUC from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から次回投与前までの AUC
$AUC_{0\text{-}x}$	AUC from time 0 to x hours	0 時間から x 時間までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady-state	定常状態での AUC
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$	$AUC_{0\text{-}tau}$ at steady-state	定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$
$AUEC_{0\text{-}x}$	Area under the effect concentration-time curve from time 0 to x hours (area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours)	0 時間から x 時間までの効果－時間曲線下面積（0 時間から x 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
CFR	Code of Federal Regulations	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent clearance at steady state	定常状態の見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態の C_{max}
$C_{min,ss}$	Minimum (plasma) concentration at steady state	定常状態の最低（血漿中）濃度
CR	Complete response	完全奏効
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	総括報告書
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation	変動係数%
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの performance status
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量

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）
EOT	End of treatment	投与終了（時）
E-R	Exposure-response	曝露－反応
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GeoCV%	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数%
H2	Histamine 2	ヒスタミン 2
HR	Hazard ratio	ハザード比
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IRC	Independent Radiology Center	独立画像判定機関
KM	Kaplan-Meier	カプラン・マイヤー
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	―
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OR	Objective response	客観的奏効
OS	Overall survival	全生存（期間）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PFS	Progression-free survival	無増悪生存（期間）
PH	Proportional hazard	比例ハザード
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	Partial response	部分奏効
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate (heart-rate corrected QT interval)	心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
$R_{acc}(AUC)$	R_{acc} based on AUC	AUC に基づく蓄積率
$R_{acc}(C_{max})$	R_{acc} based on C_{max}	C_{max} に基づく蓄積率
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
R_{trough}	Observed response value at the end of the dosing interval	（血漿中）2-HG トラフ濃度
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中枢コンパートメント分布容積
ΔQTc	Change from baseline QTc	QTc のベースラインからの変化
ΔQTcF	Change from baseline QTc corrected for heart rate using Fridericia’s method	QTcF のベースラインからの変化

1.　背景及び概観

1.1　緒言

イボシデニブ［開発コード：S95031、旧コード：AG-120、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（日本名）・Ivosidenib（英名）、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］（以下、本剤）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）に対して経口投与で活性を有する強力かつ選択的な低分子阻害剤であり、明らかなオフターゲット効果は認められていない。癌における IDH1 変異（IDH1m）の特徴は、代謝産物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の過剰産生であり、2-HG は造血幹細胞から成熟した血液細胞への分化に障害をもたらして、腫瘍形成に寄与する[1),2)]。変異型 IDH1 を直接阻害することで 2-HG の産生が抑制され、腫瘍性細胞の分化が誘導され、臨床転帰に直接的な影響がもたらされる。このように、本剤は、IDH1m を有する悪性腫瘍に対する標的治療薬の候補である。

本邦では、*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病（AML）を効能又は効果として、2024 年 6 月に本剤の製造販売承認申請を行い、2025 年 3 月に承認を取得した。

本 2.7.2 項では、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を裏付ける臨床薬理の概要を示す。申請する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

申請する効能又は効果	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
申請する用法及び用量	通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

本申請は以下の 3 試験から得られた有効性、安全性及び臨床薬理の結果に基づいている：AG120-C-002 試験（海外第 I 相試験）、AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）及び CL2-95031-008 試験（国内第 II 相試験）。

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性固形腫瘍（胆管癌を含む）患者を対象とし、本剤を経口投与したときの安全性、薬物動態（PK）/薬力学及び臨床効果を評価する、2 つのパート（用量漸増パート及び拡大パート）からなる海外第 I 相非盲検試験であった。本試験により、固形腫瘍患者での本剤の PK/薬力学に加えて、有効性及び安全性に関する補助的なデータが得られている。

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象に、本剤の有効性、安全性、PK 及び薬力学を検討する、海外第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験の結果により、胆管癌患者での本剤の臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

CL2-95031-008 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象に本剤を経口投与する、国内第 II 相非盲検試験である。

臨床薬理プログラムの目的は、進行性悪性腫瘍の患者における本剤の PK 及び薬力学（2-HG 阻害）を明らかにすることであった。なお、標的への関与を確認するための薬力学的評価項目として、本剤による 2-HG 阻害を評価した。臨床薬理に影響を及ぼす可能性のある因子は、臨床試験を通じてプロスペクティブに評価するか、母集団モデリングによって評価した。

胆道癌での申請（本剤を単剤で投与）を裏付けるための母集団モデリングは、まず、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験で胆管癌被験者から得られたデータのみを用いて実施した。その後、CL295031-008 試験で IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌の日本人被験者から得られたデータを使用して、追加のモデリングを実施した。母集団 PK モデルは、胆管癌被験者における本剤の PK や定常状態での曝露量に対する変動要因を評価するために用いた。また、本剤の PK に対する主要な併用薬の影響も評価した。

本剤の臨床試験で、心拍補正 QT 間隔（QTc）延長が認められている。イボシデニブの曝露量と QTc 延長との関係を特徴付けるために、胆管癌を含む進行性固形腫瘍患者を対象とした臨床試験（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）のデータを用いて、濃度－QTc 解析を実施した。CL295031-008 試験のデータは、濃度－QTc 解析に用いなかった。

曝露－反応関係の特性評価は、胆管癌被験者を対象に、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて実施した。主な目的は、申請する効能又は効果を裏付けるために、イボシデニブの曝露量と特定の安全性及び有効性評価項目との潜在的な関係を評価することであった。

1.2　ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた試験の結果は AML の承認申請時に提出済みであり、本申請のための新たなデータは得られていない。

1.3　臨床試験の概観

本申請における本剤の臨床薬理評価には、3 つの臨床試験を用いた（表 1:1）。これらの臨床試験では、胆管癌を含む進行性悪性腫瘍の被験者を対象として本剤を単剤で投与した（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）。申請する効能又は効果を裏付けるために実施された PK/薬力学及びモデリング解析の一覧を表 1:2 に示す。

PK を血漿及び尿を用いて評価し、薬力学を血漿及び生検による腫瘍組織検体を用いて評価した。本 2.7.2 項に記載した胆管癌被験者の PK/薬力学データは、AG120-C-002 試験（PKPD Addendum のデータカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）、AG120-C-005 試験（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）及び CL2-95031-008 試験（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）から得られたものである。

胆管癌について、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて、濃度－QTc 解析を実施した（データカットオフ日：それぞれ 20■年■月 ■日及び 20■年■月 ■日）。なお、CL2-95031-008 試験のデータを含む最新の濃度－QTc 解析は実施していない。一方、母集団 PK 解析は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験のデータを用いて実施した

（データカットオフ日：それぞれ 2019 年 1 月 16 日、2020 年 5 月 31 日及び 2024 年 10 月 1 日）。曝露－反応解析は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて実施した。CL2-95031-008 試験の被験者数が限られていたため、CL2-95031-008 試験のデータを含む最新の曝露－反応解析は実施しなかった。

すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準、ヘルシンキ宣言、関連ガイドライン及び適用される国内規制に則り、Code of Federal Regulations, Title 21（21 CFR 320.25）に準拠して実施した。

表 1:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	重要な臨床薬理の目的
第 I 相：IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者（単回及び反復経口投与）	
【AG120-C-002】[1]	IDH1m を有する進行性固形腫瘍の患者を対象として、本剤の PK の特徴を明らかにする。 血液及び腫瘍検体を用いて、本剤と 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。
第 III 相：IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌患者	
【AG120-C-005】	IDH1m を有する進行性胆管癌の患者を対象として、本剤の PK の特徴を明らかにする。 血液検体を用いて、本剤と 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。
第 II 相：IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者	
【CL2-95031-008】	IDH1m を有する進行性胆管癌の日本人患者を対象として、本剤の PK を評価する。 血液検体を用いて、本剤と 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。

略語・略号: 2-HG = 2-ヒドロキシグルタル酸; IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異; PK = 薬物動態

1　本申請では、胆管癌被験者のデータのみを示す。他の固形腫瘍の被験者に関する情報は、【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】及び【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum】を参照。

表 1:2　PK/薬力学、モデリング及びシミュレーション解析報告書の一覧

報告書番号	概要
【AG120-C-002-PKPD】及び【AG120-C-002-PKPD Addendum】	IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者における PK/薬力学報告書及び Addendum
【AG120-C-005-PKPD】	IDH1m を有する胆管癌患者における PK/薬力学報告書
【CL2-95031-008-PKPD】	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者におけるイボシデニブのノンコンパートメント解析報告書
【AG120-C-002-005-PPK】及び【AG120-C-002-005-PPK Addendum】	IHD1m を有する胆管癌患者におけるイボシデニブの母集団 PK 解析報告書及び Addendum
【AG120-C-002-005-008 PPK】	IHD1m を有する切除不能又は転移性胆管癌患者におけるイボシデニブの母集団 PK 解析報告書
【AG120-C-002-005-ER】及び【AG120-C-002-005-ER Addendum】	IDH1m を有する胆管癌患者におけるイボシデニブの曝露－反応解析報告書及び Addendum
【AG120-C-002-005-CQT】	IDH1m を有する胆管癌を含む進行性固形腫瘍患者におけるイボシデニブの濃度－QTc 解析報告書

略語・略号: IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異; PK = 薬物動態; QTc = 心拍補正 QT 間隔

1.4　本剤の臨床薬理プロファイルの概要

1.4.1　薬物動態の要約

本剤を 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回で投与した AG120-C-002 試験のデータから、最高血漿中濃度（C_{max}）までの時間（t_{max}）の中央値は 3～6 時間であった（表 2:2）。

胆管癌被験者では、単回経口投与後の最終相での見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 39～78 時間であったため、1 日 1 回投与が適切であった。定常状態は、1 日 2 回投与及び 1 日 1 回投与ともに投与後 14 日以内に達成された。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における C_{max} 及び 0 時間から次回投与前までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}tau}$）の幾何平均値は、それぞれ 4547 ng/mL 及び 74956 hr•ng/mL であった（表 2:3）。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、軽度から中等度の蓄積が認められ、AUC 及び C_{max} に基づく蓄積率（R_{acc}）（R_{acc}(AUC)及び $R_{acc}(C_{max})$）の幾何平均値はそれぞれ 1.52 及び 1.28 であった。定常状態の見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は用量の増加に伴って上昇し、100 mg 1 日 2 回から 1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で 3.45～12.8 L/hr であった。100～1200 mg 単回経口投与及び 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回反復経口投与後のイボシデニブの曝露量の増加は、用量に比例した増加を下回るものであった。

AG120-C-005 試験では本剤 500 mg 1 日 1 回投与のみを評価し、PK の結果は AG120-C-002 試験での同じ用量の結果と同様であった。

CL2-95031-008 試験では日本人被験者を対象に本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を評価し、PK の結果は AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験での同じ用量の結果（アジア人かアジア人以外かを問わない）と同様であった。

CL2-95031-008 試験のデータに基づくと、本剤 500 mg を単回経口投与したとき、血漿中イボシデニブの C_{max} の幾何平均値は 4918 ng/mL、t_{max} の中央値は 2.98 時間（範囲：1.85～5.93 時間）であった。0 時間から 6 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}6}$）の幾何平均値は 18699 hr•ng/mL であり、被験者間変動は 43.5%であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態での C_{max} の幾何平均値は 4781 ng/mL、t_{max} の中央値は 3.83 時間（範囲：1.83～3.97 時間）であった。定常状態での $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は 74121 hr•ng/mL、R_{acc} の幾何平均値は $R_{acc}(AUC_{0\text{-}6})$で 1.24、$R_{acc}(C_{max})$で 1.01 であり、本剤の 1 日 1 回反復経口投与の蓄積は低いことが示唆された。

定常状態での見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は約 6.75 L/hr であった。定常状態でのトラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は 2058 ng/mL であった。

1.4.2　胆管癌における薬力学（2-HG 阻害）の要約

胆管癌被験者では、本剤 500 mg 以上の用量で、初回投与後から血漿中 2-HG の阻害が認められ、1 日 1 回 14 日間投与後にはさらに大きな阻害効果が認められた。本剤を反復経口投与したとき、血漿中 2-HG 濃度の平均値は 1 週間以内に健康被験者と同程度の値まで低下した。2-HG 濃度の低下は本剤の反復投与期間を通して維持された。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、Cycle 2 の Day 1（C2D1）における血漿中 2-HG 阻害率［血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積のベースラインからの変化率（%BAUEC）に基づく］の平均値は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者で、それぞれ 77.5%（最大 98.4%）、75.0%（最大 97.3%）及び 73.3%（最大 94.7%）であった。本剤 500 mg 1 日 1 回投与時の薬力学データは、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験で一貫していた。

1.4.3　内因性要因の影響の要約

腎機能障害：

胆管癌被験者では、軽度及び中等度の腎機能障害は、イボシデニブの PK に対して影響を及ぼさなかった（2.3.1 項、3.3.1 項）。重度の腎機能障害が見かけの経口クリアランス（CL/F）に与える影響は評価できなかった。

肝機能障害：

胆管癌被験者では、肝機能の指標［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン］又は軽度の肝機能障害［National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）肝機能障害分類による］はイボシデニブの CL/F に影響を及ぼさなかった（2.3.1 項、3.3.2 項）。中等度又は重度の肝機能障害が CL/F に及ぼす影響は評価できなかった。

民族的要因：

イボシデニブは主にチトクローム P450（CYP）3A4 によって代謝されるが、欧米人と日本人の間でこの酵素に多型があることは知られていない。

探索的解析により、本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与した後のイボシデニブの平均血漿中曝露量及び本剤の 2-HG に対する作用は、CL2-95031-008 試験の日本人被験者と AG120-C-005 試験の外国人被験者（アジア人及びアジア人以外）の間で同程度であることが示された（3.3.3 項）。

母集団 PK 解析では、イボシデニブの CL/F や見かけの中枢コンパートメント分布容積（Vc/F）に対する人種の影響は認められなかった。標準的な 500 mg 1 日 1 回投与のレジメンで、日本人被験者は外国人被験者に比べて定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$（$AUC_{0\text{-}tau,ss}$）の平均値がわずかに低値を示したが、この違いは臨床的に重要ではないと考えられた。同様に、定常状態での最高及び最低血漿中濃度（$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は日本人被験者と外国人被験者で同程度であり、PK プロファイルの高い一致性が認められた。したがって、民族的要因に基づく用量調節は必要ない（3.3.3 項）。

その他の内因性要因：

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析では、体重は定常状態での Vc/F に影響を与えるが、CL/F には影響を与えないことが示唆された。Vc/F は体重に対して指数 0.9 のべき関数に従うが、この影響は臨床的に重要とは考えられなかった。年齢、体表面積、性別、及び米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の performance status（ECOG PS）などの他の内因性要因は、CL/F 及び Vc/F のいずれにも有意な影響を与えなかった。これらの知見は、体重が Vc/F の統計学的に有意な共変量である一方で、イボシデニブの PK は年齢、体表面積、性別又は ECOG PS によって有意に影響されないことを意味しており、人口統計学的特性が異なる被験者集団におけるモデルの頑健性を示している（3.3.4 項）。したがって、これらの内因性要因に基づく用量調節は必要ない。

1.4.4　外因性要因の影響の要約

1.4.4.1　他の薬剤による本剤の PK への影響

CYP3A4 阻害剤：

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、ラニチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）はイボシデニブの AUC を 28%増加させたのに対し、他の CYP3A4 阻害剤は AUC を 12%増加させた。これらの増加は臨床的に重要な変化とは考えられなかった（3.4.1.1 項）。

CYP3A4 誘導剤：

Prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）はイボシデニブの AUC を 15%減少させたが、これは「薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12）」[3)]で弱い薬物相互作用とみなされる 20%を下回っており、臨床的に重要ではなかった。弱い又は中程度の CYP3A4 誘導剤に対しては、用量調節は必要ないことが示唆された（3.4.1.2 項）。なお、強力な CYP3A4 誘導剤［例：リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）］は、本剤との併用を可能な限り避けることが望ましい。

トランスポーター阻害剤：

AML を効能又は効果とした承認申請以降、新たなデータは得られていない。AML の承認申請時には、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P-糖蛋白（P-gp）などのトランスポーターの存在下での本剤の体内動態を広範に評価しており、イトラコナゾールのような強力な阻害剤の潜在的な影響に関する詳細な洞察を含んでいた。したがって、現時点では、さらなる評価は不要と考えられる。

胃酸抑制剤：

本剤を制酸剤、プロトンポンプ阻害剤（PPI）、ヒスタミン 2（H2）受容体拮抗薬などの胃酸抑制剤と併用投与しても、イボシデニブの血漿中曝露量は変化しないと予想される。AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析により、胃酸抑制剤はイボシデニブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（3.4.1.3 項）。

1.4.4.2　本剤による他の薬剤への影響

AML の承認申請以降、本剤による他の薬剤への影響に関する新たなデータは得られていない。AML の承認申請時の評価は、本剤と CYP の基質、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）、P-gp、及びその他のトランスポーターとの相互作用を包括的にカバーしている。したがって、現時点では、さらなる評価は不要と考えられる。

1.4.5　母集団 PK 解析の要約

日本人被験者と外国人被験者の PK の潜在的な違いを評価するため、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験で得られた外国人胆管癌被験者のデータと、CL2-95031-008 試験で得られた日本人被験者のデータを用いて、イボシデニブの母集団 PK モデルを更新した。このモデルには、251 例の評価可能な被験者からの 3529 の濃度－時間ポイントのデータが組み込まれており、その中には 12 例の日本人被験者からの 166 の観察データが含まれていた。初期の解析結果は、日本人被験者では外国人被験者に比べて体重が低く、CYP3A4 阻害剤の使用頻度が高いことを示した。

元の 2 コンパートメントモデル（2.3.1 項）は、一次吸収過程と線形消失過程を含み、その構造や被験者間変動の成分を変更せずに再実行された。この更新された解析では、日本人であることはクリアランスに有意な影響を与えなかった（2.3.2 項）。

体重 74.7 kg の典型的な被験者の場合、モデルの主要なパラメータ推定値は、定常状態で CL/F が 5.88 L/h、Vc/F が 232 L であった。さらに、CYP3A4 阻害剤の併用によりイボシデニブの曝露量（AUC）が最大 28%増加し、CYP3A4 誘導剤により 15%減少した（2.3.2.3 項）。

1.4.6　胆管癌における曝露－反応解析の要約

曝露－反応解析は、海外臨床試験で得られた曝露に関する PK パラメータと、有効性及び安全性評価項目を用いて実施した。したがって、CL2-95031-008 試験に組み入れられた日本人被験者のデータは含まれていない。CL2-95031-008 試験の日本人被験者数が 12 例と限られており、日本人被験者と外国人被験者とで PK が同様であったことから（1.4.3 項の「民族的要因」参照）、曝露－反応解析の結果は変化しないものと考えられる。

曝露－安全性解析：

各安全性評価項目（2.5 項参照）について、胆管癌被験者の曝露量の分布はイベントの有無にかかわらず類似しており、重なり合っていた。ロジスティック回帰分析の結果、以下に示す各安全性評価項目（新規発現又は悪化）の発生率は、イボシデニブの曝露量［定常状態での AUC（AUC_{ss}）］と関連していなかった：腎機能障害（全グレード）、ALT 及び AST（全グレード及びグレード 2 以上）、ビリルビン（全グレード及びグレード 2 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、筋肉痛（全グレード）、多発ニューロパチー（全グレード）、発疹（全グレード及びグレード 3 以上）及び肝機能障害［ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上で、同時（±10 日）にビリルビンが基準値上限の 2 倍以上］（2.5.1.1 項）。

曝露－有効性解析：

独立画像判定機関（IRC）の評価による無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）は、胆管癌被験者で観察された曝露量の範囲全体で同程度であった。IRC の評価による客観的奏効率（確定）は、観察された曝露量の範囲全体で同程度であったが、奏効に到達した被験者数が少ないため、十分な評価はできなかった（2.5.1.2 項）。

1.4.7　胆管癌における血漿中濃度－QTc 解析の要約

本剤は QTc を延長する可能性があるため、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて濃度－QTc 解析を実施した（3.5 項）。

胆管癌被験者を対象に、Fridericia 法を用いた QTc（QTcF）のベースラインからの変化（ΔQTcF）とイボシデニブ濃度との関係を検討した主要解析では、有意な正の相関が示された。臨床用量である 500 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} の幾何平均値（4708 ng/mL、主要解析）において、QTcF への影響（QTcF 延長）の平均値は 17.2 msec、90%信頼区間（CI）上限は 20.2 msec と予測された。800 及び 1200 mg の用量で予測した QTcF の延長は 20 msec を上回った。副次解析では、ΔQTcF について、主要解析とほぼ同様の影響が認められ、胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与した場合の 90% CI 上限は最大 20.6 msec であった。

本剤の ΔQTcF に対する効果の大きさはイボシデニブの濃度によって決定されるため、日本人被験者の定常状態の C_{max} 4781 ng/mL での予測 ΔQTcF（平均値及び 90% CI）は 17.5（14.5～20.5）msec であり（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の濃度－QT モデルを使用して算出）、外国人被験者の値と類似していた。

CL2-95031-008 試験は濃度－QTc 解析に含まれていないが、CL2-95031-008 試験で 500 mg を 1 日 1 回投与後の定常状態での C_{max} の幾何平均値 4781 ng/mL は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌患者（外国人）における定常状態での C_{max} の幾何平均値 4708 ng/mL と類似していた。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の結果は AML の承認申請時に提出済みであり、本申請のための新たなデータは得られていない。

2.2　臨床試験

本申請における本剤の臨床薬理評価には、3 つの臨床試験を用いた（表 2:1）。これらの臨床試験では、主に胆管癌を含む進行性悪性腫瘍の被験者を対象として本剤を単剤で投与した。本剤はすべての試験で経口投与され、用量範囲は 100 mg 1 日 2 回から 1200 mg 1 日 1 回であった。

本項では、本剤の PK と薬力学に関するデータを提示する。薬力学のデータは、進行性悪性腫瘍の被験者の 2-HG 濃度に基づくものである。なお、これらの試験から得られた有効性及び安全性のデータは、それぞれ【2.7.3】項及び【2.7.4】項に記載されている。

表 2:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 試験の進行状況 （実施国・地域）	試験の説明	本剤の用量及びレジメン	被験者数 計画時/本剤投与例 /PK 評価可能例 [1]
患者における臨床試験			
【AG120-C-002】[2] 完了 （米国、フランス）	IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（胆管癌など）患者を対象として、イボシデニブを経口投与したときの安全性、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、用量漸増及び拡大試験	用量漸増パート： 100 mg 1 日 2 回又は 300、400、500、600、800、900 若しくは 1200 mg 1 日 1 回経口投与 拡大パート： 500 mg 1 日 1 回経口投与	合計： 170/168/168 用量漸増パート： 45/60/60 拡大パート： 125/108/108 （データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）
【AG120-C-005】 完了 （米国、韓国、英国、スペイン、フランス、イタリア）	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象としたイボシデニブの第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	500 mg 1 日 1 回	186/156/156 （データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日） 186/166/166 （データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）
【CL2-95031-008】 試験継続中 （日本）	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象としてイボシデニブを経口投与する第 II 相、非盲検、多施設共同試験	500 mg 1 日 1 回	合計：10/12/12 （データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）

略語・略号: IDH = イソクエン酸脱水素酵素; IDH1m = IDH1 変異; PK = 薬物動態

1　PK 評価可能例とは、本剤を少なくとも 1 回投与され、PK パラメータを評価するための十分な血漿サンプルが得られたすべての被験者と定義した。

2　本申請では、胆管癌被験者のデータのみを示す。他の固形腫瘍の被験者に関する情報は、【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】及び【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum】を参照。

2.2.1　AG120-C-002 試験：胆管癌患者

AG120-C-002 試験は、AML の承認申請時に参考資料として提出済みであるが、本申請で評価資料として使用するため、本項に試験結果を再掲する。以下の記載は、AML 申請時の CTD（2.7.2_2.2.3.2 項）と一致しており、AML を効能又は効果とする審査中に既に評価されている。

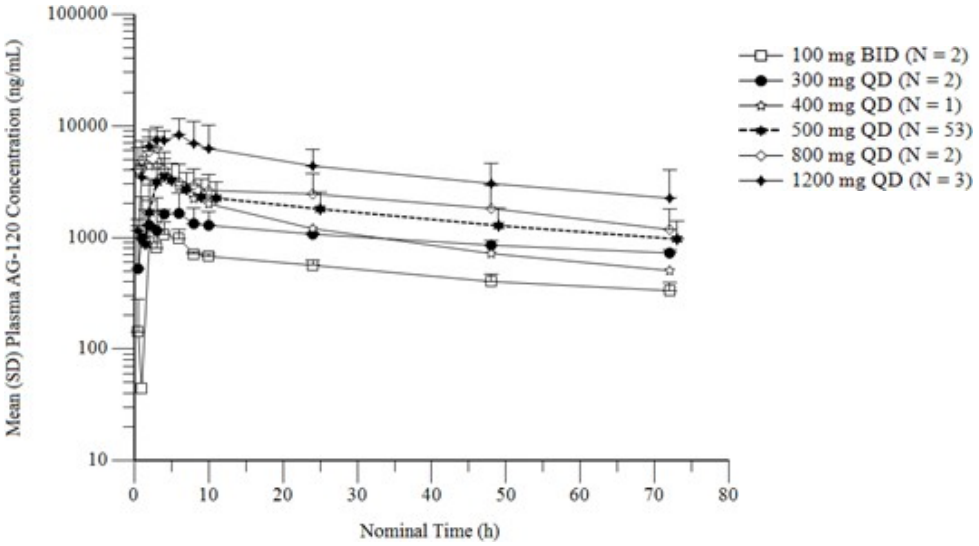
AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性固形腫瘍（胆管癌など）の患者を対象に、本剤を経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び拡大試験であった。本 2.7.2 項には胆管癌被験者のデータのみを示した。すべての腫瘍タイプの被験者のデータは、【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】（データカットオフ日：2017 年 5 月 12 日）、【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD】（データカットオフ日：2017 年 5 月 12 日）、【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum】（データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）で入手可能である。本試験は、本剤の最大耐量（MTD）及び/又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増パートと、本剤の安全性、忍容性及び臨床効果をさらに検討するための拡大パートで構成された。用量漸増パートの 24 例及び拡大パートの 49 例が胆管癌被験者であった。

用量漸増パートでは被験者を連続したコホートに組み入れ、連続した 28 日サイクル（Day 1～28）で、本剤 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与、又は 300、400、500、800 若しくは 1200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。各コホートで 3 例以上の被験者に、反復経口投与開始 3 日前（Day -3）に本剤 100、300、400、500、800 又は 1200 mg を単回経口投与した。Day -3 の投与後 72 時間までと、C1D15 及び C2D1 の投与後 10 時間まで、PK 解析用にイボシデニブの血漿中濃度を測定するため及び薬力学解析用に血漿中 2-HG 濃度を測定するために、血液検体を採取した。

拡大パートではすべての被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。C1D1 及び C2D1 の投与後 8 時間まで、イボシデニブの血漿中濃度及び血漿中 2-HG 濃度を測定するための血液検体を採取した。さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 投与前と、投与終了（EOT）来院時に血液検体を採取した。

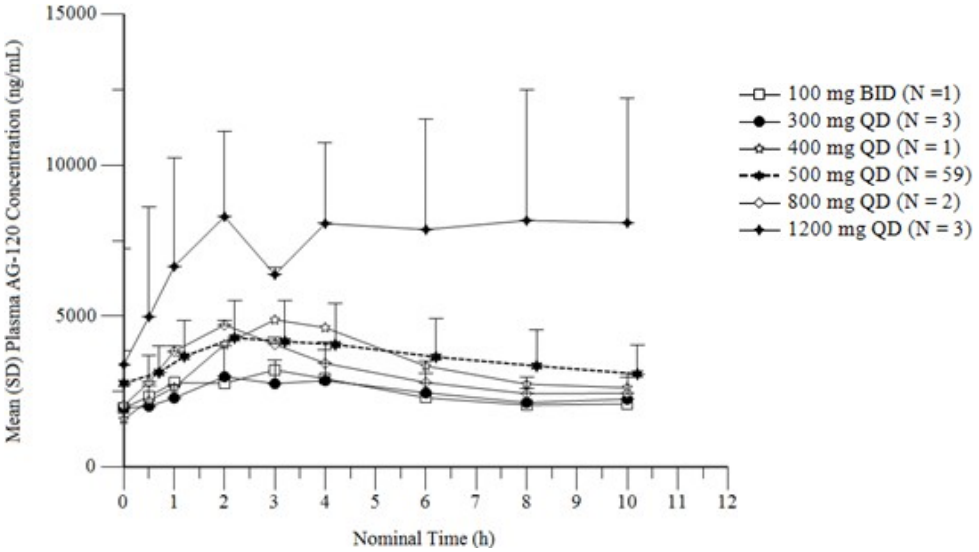
2.2.1.1　薬物動態の結果

胆管癌被験者に本剤を単回経口投与したとき（用量漸増パートでは Day -3、拡大パートでは C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）ー時間プロファイルをそれぞれ図 2:1 及び図 2:2 に示す。各用量レベルで得られたイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2:2（単回経口投与）及び表 2:3（反復経口投与）に示す【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum】。



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Figure 1. Data cutoff date:16 January 2019.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; BID = twice daily; CxDy = Cycle x, Day y; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (postdose data shifted to the right) to improve data visualization. Plasma ivosidenib lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 2:1　胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Figure 3. Data cutoff date: 16 January 2019
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; BID = twice daily; CxDy = Cycle x, Day y; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (postdose data shifted to the right) to improve data visualization. Ivosidenib plasma lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 2:2　胆管癌被験者に本剤の各用量を反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

表 2:2　胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

PK Parameters	Summary Statistic[1]					
	100 mg BID (N=2)	**300 mg QD (N=2)**	**400 mg QD (N=1)**	**500 mg QD (N=53)**	**800 mg QD (N=2)**	**1,200 mg QD (N=3)**
AUC_{0-8} (hr•ng/mL)	6,343 (54.3); 2	10,683 (14.2); 2	27,697 (NA); 1	19,608 (42.2); 52	31,223 (54.5); 2	51,984 (18.9); 3
AUC_{0-12} (hr•ng/mL)	9,207 (35.8); 2	15,889 (1.2); 2	35,829 (NA); 1	27,841 (44.2); 8	41,674 (51.0); 2	78,813 (29.9); 3
AUC_{0-24} (hr•ng/mL)	16,722 (16.0); 2	29,680 (6.9); 2	54,600 (NA); 1	50,109 (46.4); 8	70,540 (50.4); 2	140,146 (39.3); 3
AUC_{0-72} (hr•ng/mL)	37,242 (0.8); 2	71,555 (1.4); 2	92,918 (NA); 1	114,079 (50.2); 7	150,712 (57.8); 2	281,085 (45.5); 3
C_{max} (ng/mL)	1,526 (46.0); 2	2,352 (6.9); 2	4,410 (NA); 1	3,666 (37.8); 53	5,781 (64.0); 2	9,260 (16.6); 3
t_{max}[2] (hr)	3.78 (1.50; 6.05); 2	4.17 (2.00; 6.33); 2	3.10 (3.10; 3.10); 1	3.00 (1.00; 6.00); 53	3.00 (3.00; 3.00); 2	6.00 (1.92; 6.08); 3
$t_{1/2}$ (hr)	60.2 (18.6); 2	77.9 (NA); 1	38.7 (NA); 1	60.3 (25.4); 7	49.4 (17.4); 2	48.6 (86.5); 3

Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Table 12. Database lock date: 16 January 2019.

Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time 0 to x hour postdose; BID = twice daily; CxDy = Cycle x, Day y; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation, %; LLOQ = lower limit of quantification; NA = not available (n<2); PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration.

Note: A subset of subjects enrolled in dose escalation received a single dose of study drug on Day -3 (ie, only a single 100 mg dose for the 100 mg BID cohort).

Plasma ivosidenib lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

1　Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified.

2　Median (minimum, maximum); n.

表 2:3　胆管癌被験者に本剤の各用量を 1 日 2 回反復経口投与又は 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

	Summary Statistic[1]					
PK Parameters	**100 mg BID (N=1)**	**300 mg QD (N=3)**	**400 mg QD (N=1)**	**500 mg QD (N=59)**	**800 mg QD (N=2)**	**1,200 mg QD (N=3)**
$AUC_{0\text{-}8}$ (hr•ng/mL)	20,818 (NA); 1	19,840 (27.1); 3	28,862 (NA); 1	28,877 (31.1); 59	26,775 (14.5); 2	57,766 (43.5); 3
$AUC_{0\text{-}tau}$ (hr•ng/mL)	29,018 (NA); 1	53,211 (32.2); 3	63,396 (NA); 1	74,956 (33.4); 58	62,396 (22.1); 2	144,320 (56.4); 3
C_{max} (ng/mL)	3,220 (NA); 1	3,157 (24.2); 3	4,880 (NA); 1	4,547 (28.6); 59	4,709 (3.00); 2	9,310 (36.2); 3
t_{max}[2] (hr)	3.00 (3.00; 3.00); 1	2.05 (2.00; 4.00); 3	3.03 (3.03; 3.03); 1	2.15 (0.87; 6.17); 59	2.08 (2.00; 2.17); 2	2.02 (2.00; 8.15); 3
CL_{ss}/F (L/hr)	3.45 (NA); 1	5.64 (32.2); 3	6.31 (NA); 1	6.67 (33.4); 58	12.8 (22.1); 2	8.31 (56.4); 3
R_{acc}(AUC)	2.47 (NA); 1	2.13 (19.3); 2	1.16 (NA); 1	1.52 (32.3); 49	0.885 (78.6); 2	1.03 (20.3); 3
$R_{acc}(C_{max})$	1.55 (NA); 1	1.47 (18.9); 2	1.11 (NA); 1	1.28 (29.7); 50	0.814 (67.9); 2	1.01 (21.6); 3

Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002 PKPD Addendum Table 14. Database lock date: 16 January 2019.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}x}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to x hour postdose; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = steady-state apparent clearance after multiple doses; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation, %; LLOQ = lower limit of quantification; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as $AUC_{0\text{-}tau}$ (C2D1)/$AUC_{0\text{-}12}$ or $AUC_{0\text{-}24}$ (Day -3 or C1D1); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (Day -3 or C1D1); t_{max} = time to maximum observed concentration.

Note: Ivosidenib plasma lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

1　Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified.

2　Median (minimum, maximum); n.

胆管癌被験者に本剤を 100 mg 1 日 2 回又は 300～1200 mg 1 日 1 回で単回及び反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK を評価した。

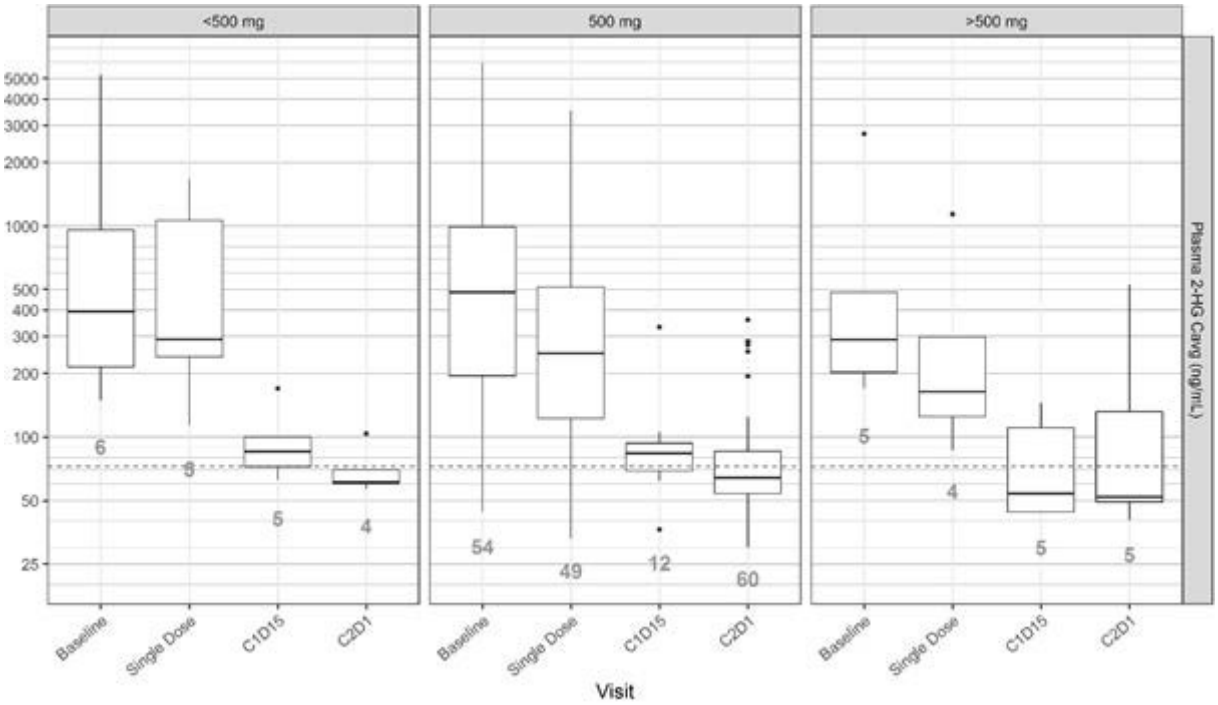
本剤 100～1200 mg を単回経口投与したときイボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 3.00～6.00 時間であった。C_{max} に到達した後、イボシデニブの血漿中濃度の平均値は投与後 72 時間にわたって双指数関数的に低下した。イボシデニブの血漿中濃度の上昇は、おおむね用量に比例した上昇を下回るものであった。本剤 500 mg 投与の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 60.3 時間であった。被験者間変動は中程度であり、本剤 500 mg 投与の C_{max} 及び AUC の幾何変動係数%（GeoCV%）は 37.8%～50.2%であった。

本剤を 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回、28 日サイクルで反復経口投与したときの C2D1 での 1 回投与後に、イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2.02～3.03 時間であった。イボシデニブの血漿中濃度の上昇は、おおむね用量に比例した上昇を下回るものであった。被験者間変動は中程度であり、本剤 500 mg 投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の GeoCV%は、それぞれ 28.6%及び 33.4%であった。CL_{ss}/F の幾何平均値は、おおむね用量の増加に伴い上昇した（100 mg 1 日 2 回投与で 3.45 L/hr 及び 800 mg 1 日 1 回投与で 12.8 L/hr）。R_{acc} はおおむね用量の増加に伴い低下し、500 mg 1 日 1 回投与で軽度から中等度の蓄積が認められた（$R_{acc}(C_{max})$及び R_{acc}(AUC)はそれぞれ 1.28 及び 1.52）。

イボシデニブのトラフ濃度の経時的解析によって、本剤を反復投与したとき 14 日以内に定常状態に達することが示された【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum_Section 5.3.3.3】。

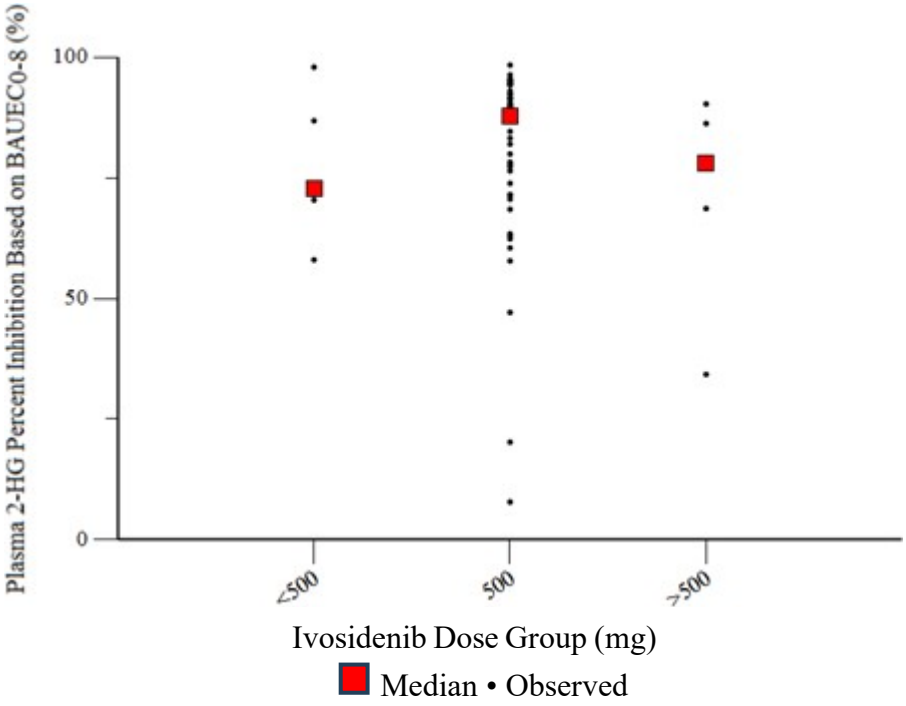
2.2.1.2　薬力学の結果

本剤の用量カテゴリー（500 mg 未満、500 mg、500 mg 超）/来院日別の血漿中 2-HG の平均濃度（C_{avg}）の箱ひげ図（用量漸増パートと拡大パートを併合）を図 2:3 に示し、本剤反復経口投与後（C2D1）の 0 時間から 8 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0\text{-}8}$）に基づく血漿中 2-HG 阻害率（$\%BAUEC_{0\text{-}8}$）のストリップチャートを用量カテゴリー別に図 2:4 に示す。血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図を用量カテゴリー別に図 2:5 に示し、胆管癌被験者における本剤単回及び反復経口投与後の 2-HG の薬力学パラメータの要約を表 2:4 に示す。



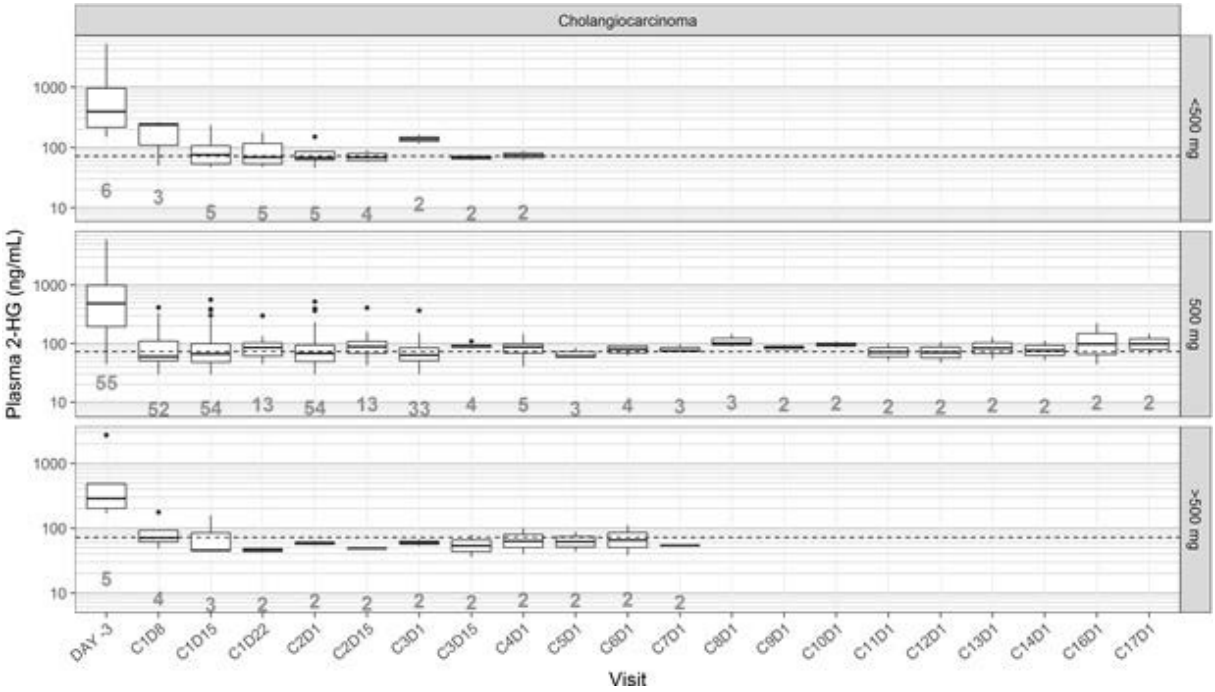
Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002 PKPD Addendum Figure 6. Database lock date: 16 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; C_{avg} = average concentration; CxDy = Cycle x, Day y.
Note: The solid black circles represent the data points beyond 1.5 × interquartile range, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Gray numbers below the boxplot present data count at each Visit. Visit data were not presented when n=1.
The dashed line represents plasma 2-HG levels in healthy subjects (72.6 ng/mL).

図 2:3　胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの用量カテゴリー/来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Figure 7. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; %BAUEC$_{0\text{-}8}$ = percent inhibition based on area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours; AUEC$_{0\text{-}x}$ = AUC from time 0 to x hours; CxDy = Cycle x, Day y; QD = once daily.
Note: <500 mg (n=5), 500 mg (n=53), and >500 mg (n=5)
Not presented on the plot: 2 subjects who received ivosidenib 500 mg QD showed an increase in 2-HG compared to baseline (ie, %BAUEC$_{0\text{-}8}$ of -23.7% and -6.5%).

図 2:4　胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の AUEC$_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率のストリップチャート（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Figure 5. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; CxDy = Cycle x Day y; LLOQ = lower limit of quantification.
Plasma 2-HG LLOQ = 30.0 ng/mL.
Note: The solid black circles represent the data points beyond 1.5 × interquartile range, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Gray numbers below the boxplot presents data count at each visit. Visit data were not presented when N =1. The dashed line represents plasma 2-HG levels in healthy subjects (72.6 ng/mL).

図 2:5　胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したときの用量カテゴリー/来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

表 2:4　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 阻害）パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

Pharmacodynamic Parameters	**Mean (RSD%); n**
Day -3 and C1D1	
N	50
Baseline (ng/mL)	976 (125.9); 50
$AUEC_{0-8}$ (hr•ng/mL)	4,129 (127.5); 50
$\%BAUEC_{0-8}$ (%)	41.5 (36.7); 50
C_{avg} (ng/mL)	508 (126.3); 49
$\%BC_{avg}$ (%)	42.5 (36.6); 49
C2D1	
N	60
Baseline (ng/mL)	948 (126.9); 53
$AUEC_{0-8}$ (hr•ng/mL)	692 (79.7); 60
$\%BAUEC_{0-8}$ (%)	77.5 (33.3); 53
C_{avg} (ng/mL)	86.6 (78.7); 60
$\%BC_{avg}$ (%)	77.4 (33.3); 53

Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Addendum Table 18. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: %BAUEC$_{0-8}$ = percent inhibition based on area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours %; %BC$_{avg}$ = percent inhibition based on C$_{avg}$; 2-HG = 2-hydroxyglutarate; AUEC$_{0-8}$ = area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours; C$_{avg}$ = average 2-HG concentration over the observed postdose period; CxDy = Cycle x Day y; N = total number of observations per dose group; n = total number of observations per sub-category for each dose group; RSD% = relative standard deviation, which is equal to the absolute value of the coefficient of variation.
Mean (±SD) plasma 2-HG concentrations in healthy subjects is 72.6±21.8 ng/mL.

500 mg 未満の用量カテゴリーを除き、投与開始後の早期から 2-HG 阻害（血漿中 2-HG の AUEC$_{0-8}$ 及び C$_{avg}$ に基づいて評価）が認められ、1 日 1 回反復経口投与開始 14 日後（C1D15）には、より大きな 2-HG 阻害効果が認められた。C$_{avg}$ の中央値に基づくと、すべての用量カテゴリーで、C2D1 での 2-HG 阻害は C1D15 と同程度と考えられた（図 2:3）。胆管癌被験者で、500 mg 1 日 1 回の用量での%BAUEC$_{0-8}$ の平均値は 77.5%（最大値：98.4%）であった（表 2:4、図 2:4）。500 mg 1 日 1 回の用量で、胆管癌被験者の約 62%が C2D1 に 80%超の%BAUEC$_{0-8}$ を達成した【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum_Section 5.4.2】。

胆管癌被験者のベースライン時の血漿中 2-HG 濃度の平均値は高値（範囲：222～5220 ng/mL）であったが、本剤投与後に健康被験者で観察されたレベル（72.6±21.8 ng/mL）まで低下した。血漿中 2-HG 濃度は、本剤 500 mg 1 日 1 回の反復経口投与開始の 1 週間後から健康被験者と同程度となり、投与期間（最大 17 サイクル）を通して維持された（図 2:5）。本剤 500 mg を単回経口投与したとき、血漿中 2-HG の C$_{avg}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率（%BC$_{avg}$）の平均値は 42.5%であった。本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与後（C2D1）の血漿中 2-HG の%BC$_{avg}$ の平均値は 77.4%と高値を示した（表 2:4）。

2.2.2　AG120-C-005 試験：胆管癌患者

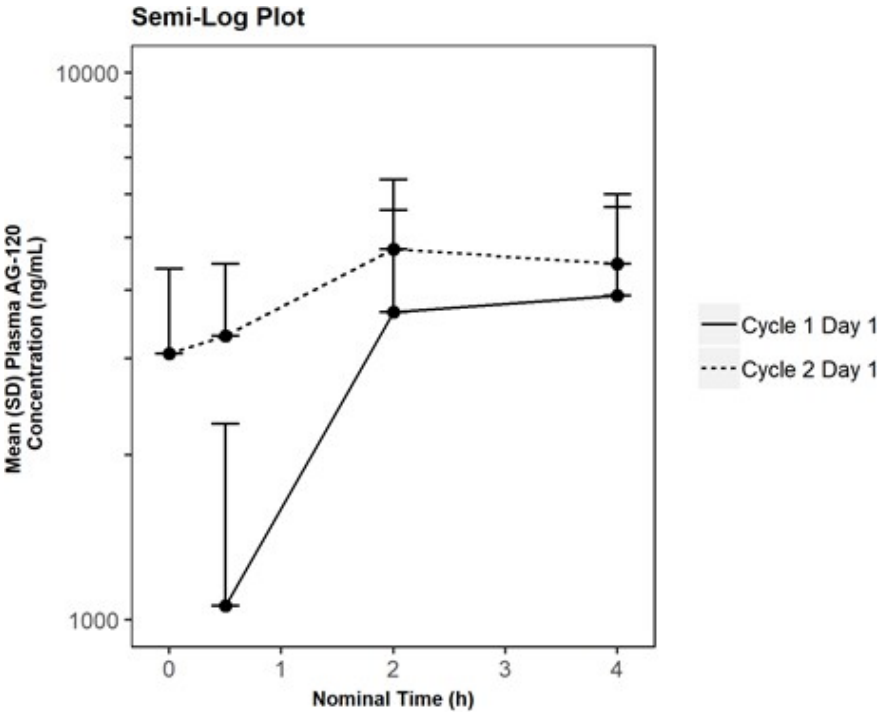
AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として安全性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。PK 及び薬力学（2-HG）は副次評価項目として検討した。

適格な被験者を、本剤群（500 mg 1 日 1 回、28 日サイクルで反復経口投与）又はプラセボ群（1 日 1 回、28 日サイクルで反復経口投与）に、2:1 で無作為に割り付けた。

PK 解析用にイボシデニブの血漿中濃度を測定するため、及び薬力学解析用に血漿中 2-HG 濃度を測定するために、C1D1 及び C2D1 に血液検体を 4 時間にわたって採取した。また、C1D15 の投与前及び投与後 2 時間、C3D1 の投与前、並びにその後の各サイクルの Day 1 にも血液検体を採取した。

2.2.2.1　薬物動態の結果

胆管癌被験者に本剤を単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイルを図 2:6 に、単回又は反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2:5 に示す。



Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Figure 1. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AG120 = ivosidenib; CxDy = Cycle x Day y; SD = standard deviation.

図 2:6　本剤 500 mg を単回経口投与したとき（C1D1）及び 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）ー時間プロファイル（AG120-C-005 試験）

表 2:5　本剤 500 mg を単回経口投与したとき（C1D1）及び 1 日 1 回反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-005 試験）

Visit	PK Parameters	Ivosidenib 500 mg QD	
		N	Summary Statistic[1]
C1D1	AUC_{0-4} (hr•ng/mL)	141	9,760 (55.4)
	C_{max} (ng/mL)	142	4,060 (45.4)
	t_{max} (hr)[2]	142	2.63 (0.50, 4.87)
C2D1	AUC_{0-4} (hr•ng/mL)	106	15,887 (31.5)
	AUC_{0-24} (hr•ng/mL)	107	86,382 (33.8)
	C_{max} (ng/mL)	107	4,799 (32.9)
	t_{max} (hr)[2]	107	2.07 (0.50, 4.08)
	$R_{acc}(AUC_{0-4})$	98	1.54 (42.9)
	$R_{acc}(C_{max})$	100	1.16 (37.2)

Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Table 4. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time 0 to x hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; $R_{acc}(AUC_{0-4})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-4}; QD = once daily; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time to maximum observed concentration.

For the summary statistics, crossover C1D1 and crossover C2D1 visits were combined with C1D1 and C2D1 visits, respectively. For the calculation of AUC_{0-24}, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 hours at C2D1 was imputed using the predose concentration at C2D1.
1　Geometric mean (GeoCV%), unless otherwise specified.
2　Median (minimum, maximum); n.

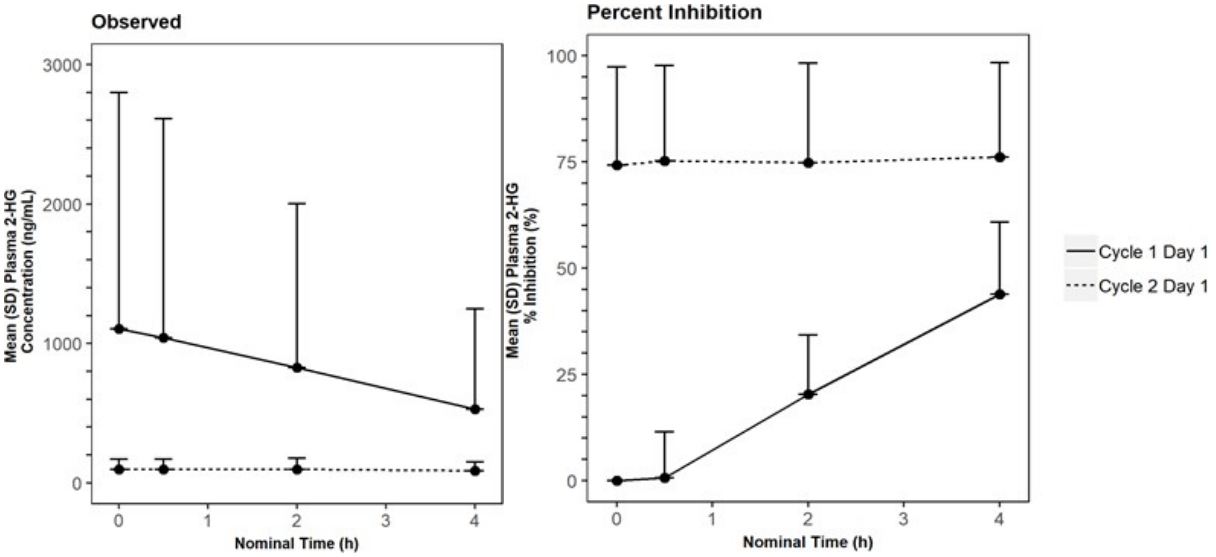
本剤を単回及び反復経口投与したとき、イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.63 及び 2.07 時間であった。イボシデニブの曝露に関する PK パラメータの平均値は C1D1 に比べて C2D2 で高く（$R_{acc}(AUC_{0-4})$及び$R_{acc}(C_{max})$の幾何平均値はそれぞれ 1.54 及び 1.16）、28 日間の 1 日 1 回反復経口投与により軽度の蓄積が生じたことが示唆される。被験者間変動は中程度で、C_{max} 及び AUC の GeoCV%の範囲は 31.5%～55.4%であった。イボシデニブのトラフ濃度から、反復経口投与の最初のサイクルで定常状態に達したことが示唆された。

2.2.2.2　薬力学の結果

胆管癌被験者に本剤を単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）の血漿中 2-HG 濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル及び血漿中 2-HG 阻害率のプロファイルを図 2:7 に示す。各サイクルの Day 1 に測定した血漿中 2-HG トラフ濃度及び 2-HG 阻害率について、箱ひげ図をそれぞれ図 2:8 及び図 2:9 に示す。C1D1 及び C2D1 の血漿中 2-HG の薬力学パラメータ［算術平均値（CV%）］を表 2:6 に示す。

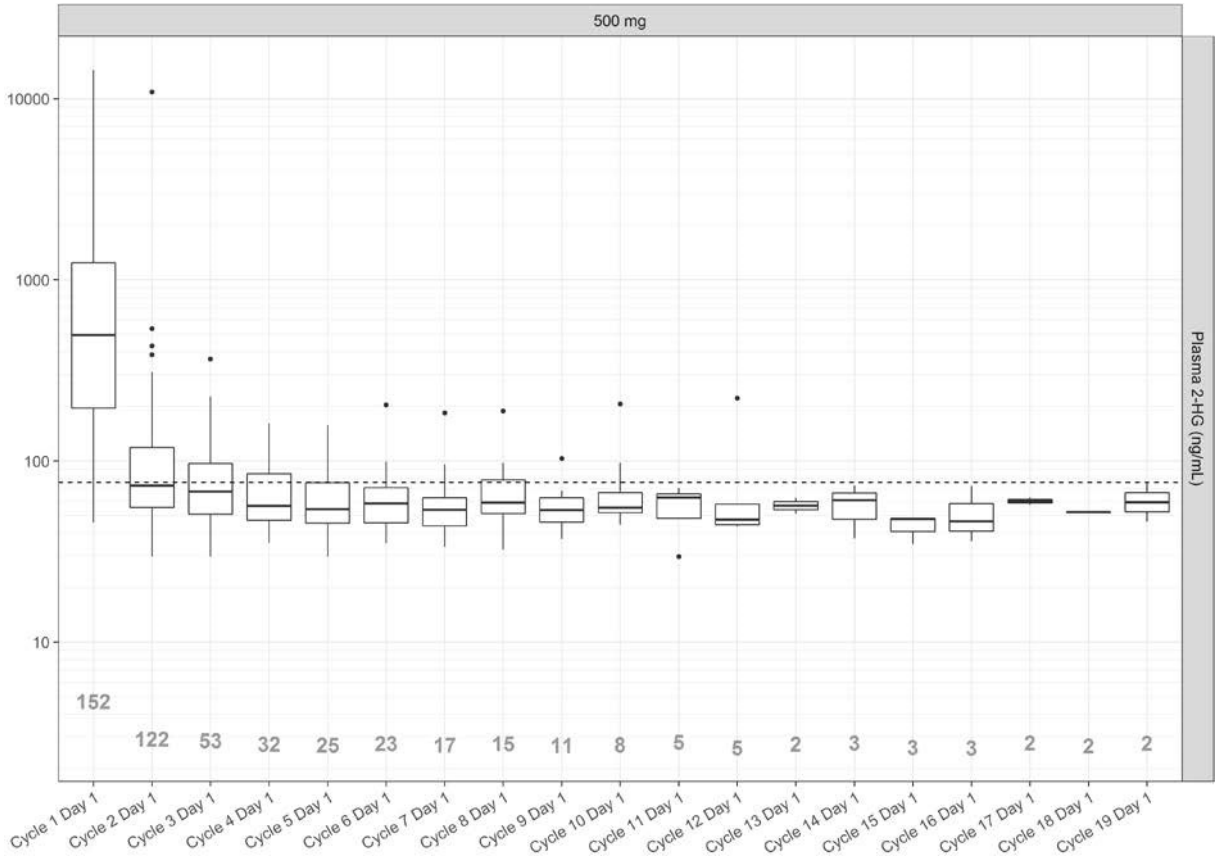
本剤 500 mg を 28 日サイクルの C1D1 から C2D1 まで 1 日 1 回投与後、血漿中 2-HG 濃度の平均値は健康被験者で観察されるレベルまで低下した。血漿中 2-HG 阻害率の平均値は本剤の初回投与後から速やかに上昇し、反復投与後の C2D1 には約 75%に達した（図 2:7）。血漿中 2-HG 濃度は、Cycle 2 から試験終了時まで低値で推移し（図 2:8）、本剤の反復投与により健康被験者で観察されたレベル（72.6 ng/mL）で維持された。2-HG 阻害は、Cycle 19 まで投与期間を通しておおむね持続した（図 2:9）。

胆管癌被験者のベースライン時の血漿中 2-HG 濃度（1108 ng/mL）は健康被験者（72.6 ng/mL）と比較して高かったが、本剤の単回及び反復経口投与後に低下した。本剤 500 mg 単回投与後（C1D1）の 2-HG 阻害率（$\%BAUEC_{0-4}$）の平均値は 20.2%であった。本剤反復投与後（C2D1）の$\%BAUEC_{0-4}$ の平均値は 75.0%であり、単回投与後の 20.2%よりも高値を示した。血漿中 2-HG 濃度は健康被験者で観察されたレベル（72.6±21.8 ng/mL）と同程度であり、C2D1 における 2-HG トラフ濃度（R_{trough}）の平均値は 97.7 ng/mL であった（表 2:6）。



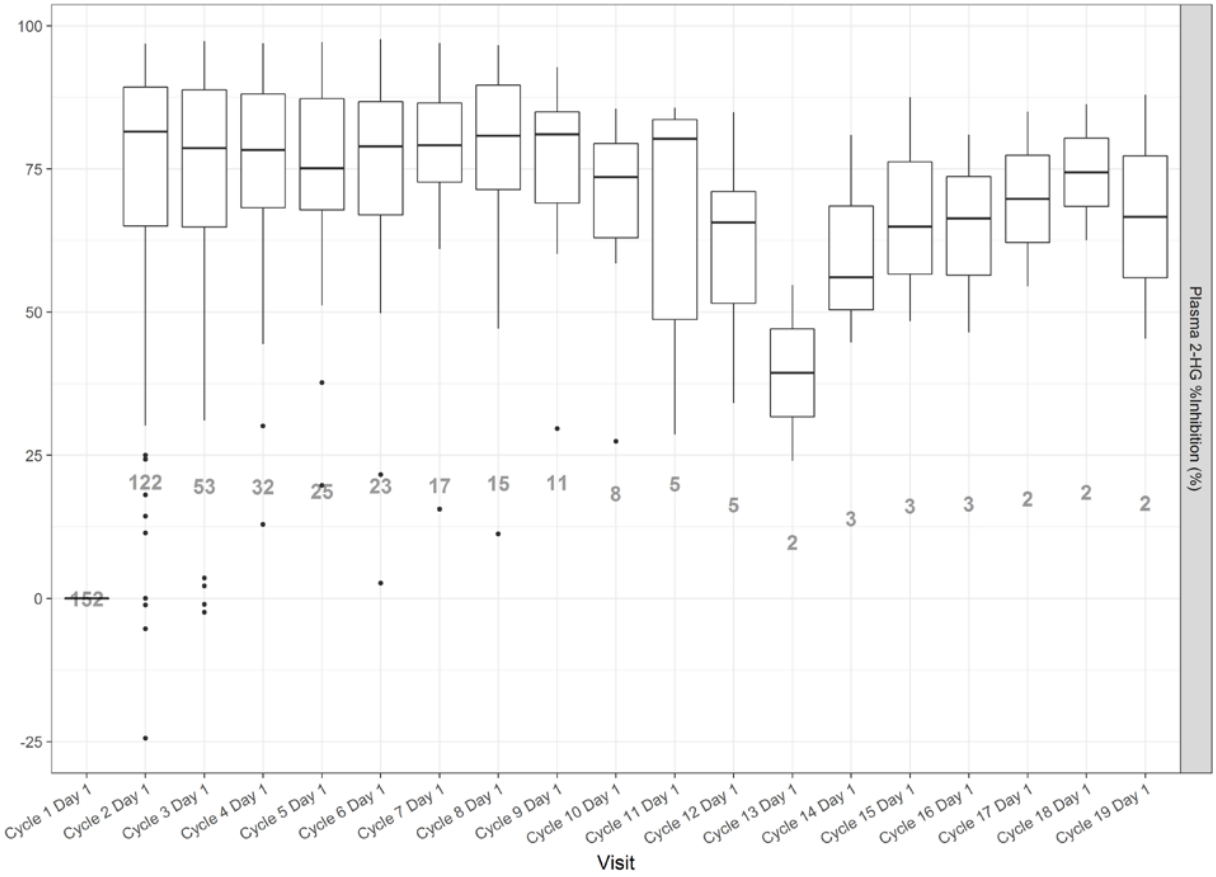
Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Figure 3. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; SD = standard deviation.

図 2:7　胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中 2-HG 濃度（平均値+標準偏差）ー時間プロファイル（2-HG 濃度の実測値及び 2-HG 阻害率）（AG120-C-005 試験）



Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Figure 4. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate.
The dotted line represents 2-HG level in healthy subjects (72.6 ng/mL). The solid black circles represent the data points beyond 1.5 × Inter Quartile Range, a version of the 25th and 75th quartiles in R software. Gray numbers below the box plot presents data count at each visit.

図 2:8　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG トラフ濃度の経時的推移の箱ひげ図（AG120-C-005 試験）



Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Figure 5. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate.
The solid black circles represent the data points beyond 1.5 × Inter Quartile Range, a version of the 25th and 75th quartiles in R software. Gray numbers below the box plot presents data count at each Visit. Data not presented for visits where n=1.

図 2:9　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG 阻害率の経時的推移の箱ひげ図（AG120-C-005 試験）

表 2:6　胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG の薬力学パラメータの要約（AG120-C-005 試験）

Visit	**Pharmacodynamic Parameters**	**Ivosidenib 500 mg QD**	
		N	**Mean (CV%)**
C1D1	Baseline (ng/mL)	142	1,108 (154.4)
	$AUEC_{0-4}$ (hr•ng/mL)	141	3,334 (143.5)
	$\%BAUEC_{0-4}$ (%)	141	20.2 (50.1)
C2D1	$AUEC_{0-4}$ (hr•ng/mL)	107	368 (75.7)
	$\%BAUEC_{0-4}$ (%)	107	75.0 (30.1)
	R_{trough} (ng/mL)	108	97.7 (74.6)
	$\%BR_{trough}$ (%)	108	73.7 (31.6)

Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Table 5. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: $\%BAUEC_{0-4}$ = percent inhibition based on area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 4 hours; $\%BR_{trough}$ = percent inhibition for R_{trough}; 2-HG = 2-hydroxyglutarate; $AUEC_{0-4}$ = area under the

effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 4 hours; CV% = coefficient of variation; CxDy = Cycle x Day y; QD = once daily; R_{trough} = observed response value at the end of a dosing interval; SD = standard deviation.
Note: Mean (±SD) plasma 2-HG concentrations in healthy subjects is 72.6±21.8 ng/mL.

2.2.3　CL2-95031-008 試験：日本人の胆管癌患者

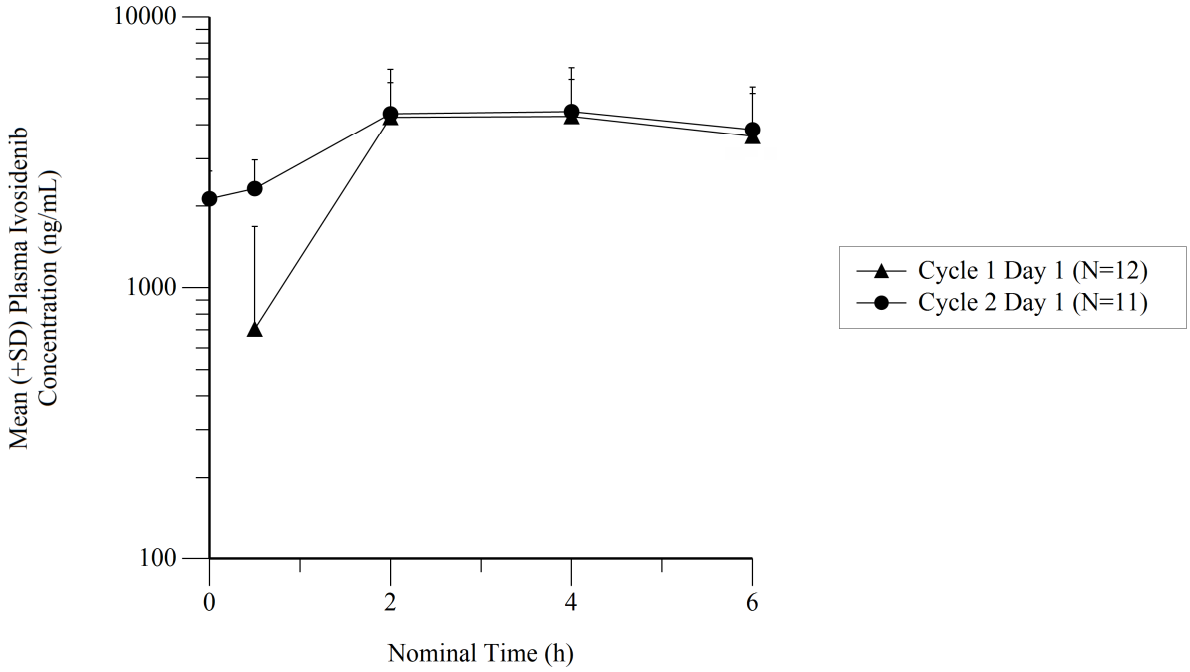
CL2-95031-008 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象として本剤を経口投与する第 II 相、非盲検、単群、多施設共同試験である。すべての適格基準を満たした被験者は、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与された。PK 及び薬力学評価のための血液検体は、C1D1 及び C2D1 に 6 時間にわたって採取し、C1D15 の投与後 2 時間（±10 分）、C3D1 の投与前（30 分以内）、その後の各サイクルの Day 1、及び EOT 来院時の任意の時点でも採取した。

12 例の被験者が組み入れられた。2024 年 10 月 1 日のデータカットオフ時点で、8 例（66.7%）の被験者が試験を継続していた。12 例すべての被験者が PK 及び薬力学解析対象集団に含まれた。薬力学解析対象集団は、血漿中 2-HG 濃度を評価可能な血液検体が 1 回以上得られているすべての被験者の集団とした。

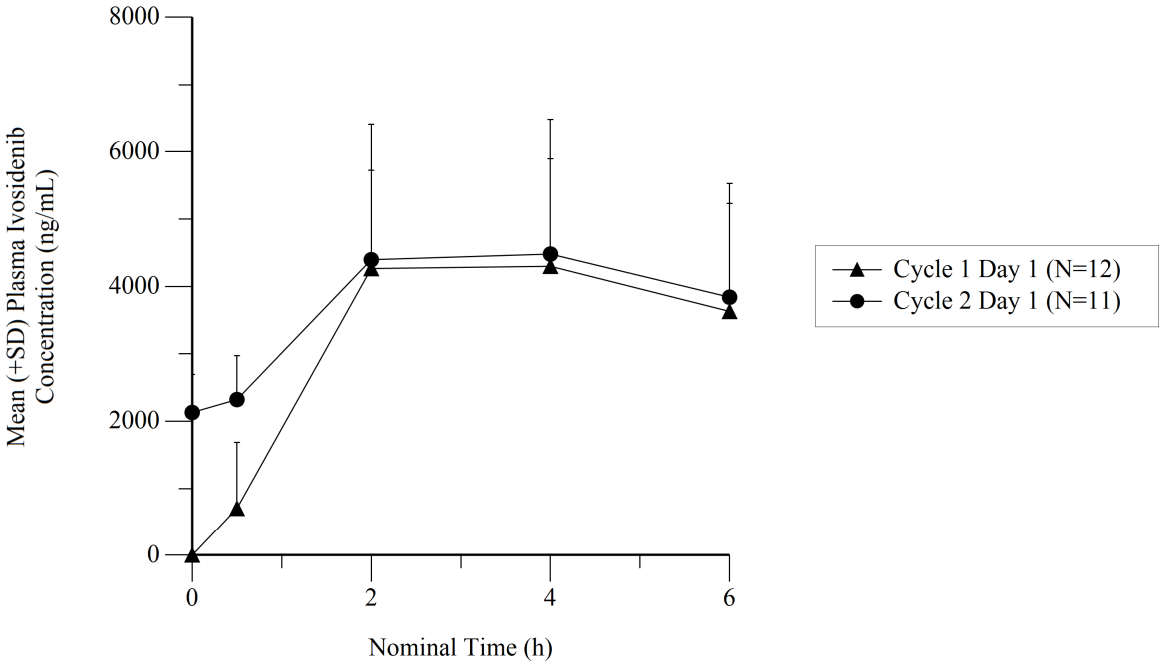
2.2.3.1　薬物動態の結果

被験者ごとにイボシデニブの血漿中濃度を示し、血漿中濃度－時間プロファイルのスパゲッティチャートを作成した【5.3.4.2.3_CL2-95031-008-PKPD】。イボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイルを図 2:10 に示す。また、血漿中トラフ濃度の経時的推移のストリップチャートを図 2:11 に示す。

片対数スケール

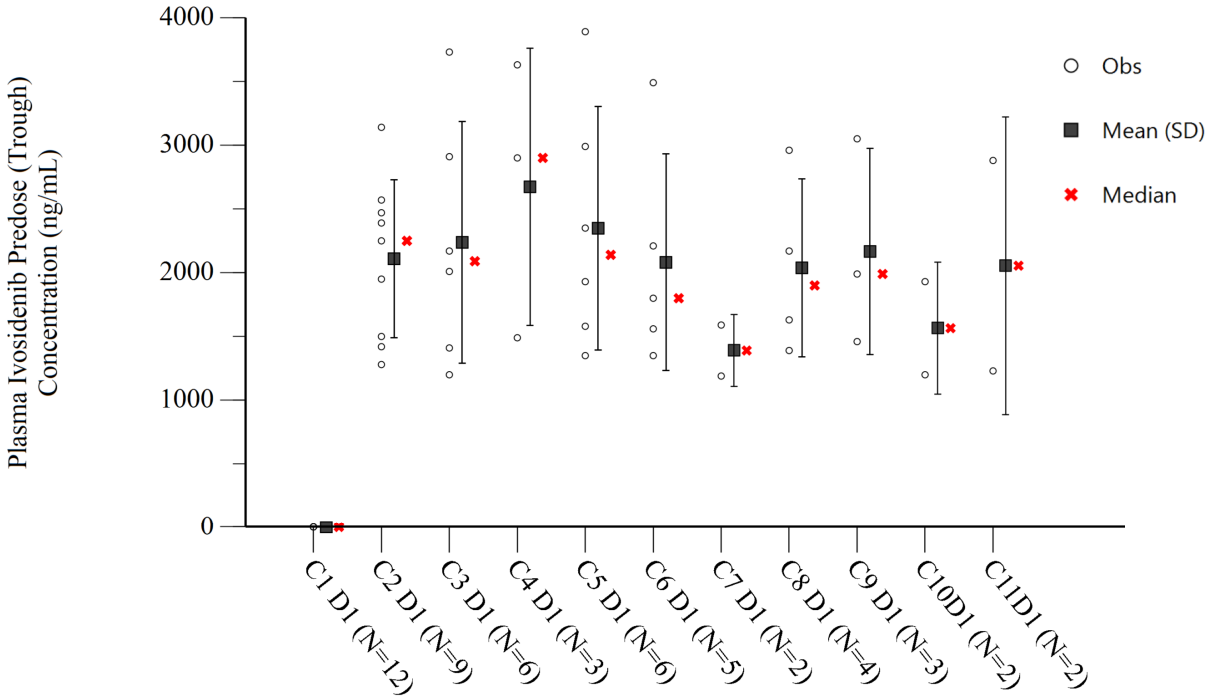


リニアスケール



Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Figure 2. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: SD = standard deviation.

図 2:10　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（片対数及びリニアスケール）（CL2-95031-008 試験）



Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Figure 3. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: CxDy = Cycle x, Day y; Obs = observed; SD = standard deviation.

図 2:11　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブのトラフ濃度の経時推移のストリップチャート（リニアスケール）（CL2-95031-008 試験）

本剤を単回及び反復経口投与したときのイボシデニブの PK パラメータを表 2:7 に示す。

イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は単回経口投与後で 2.98 時間、反復経口投与後で 3.83 時間であった。反復投与後（C2D1）の曝露量（AUC）は、単回投与後（C1D1）よりも高かったが、C_{max} は C1D1 と C2D1 で同程度であった。R_{acc} の幾何平均値は $R_{acc}(AUC_{0-6})$で 1.24、$R_{acc}(C_{max})$で 1.01 であり、1 日 1 回、28 日間投与後の蓄積は低いことが示唆された。

表 2:7　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータ（CL2-95031-008 試験）

Plasma PK Parameters[1]	**Cycle 1 Day 1 (N=12)**	**Cycle 2 Day 1 (N=11)**[3]
AUC_{0-6} (hr•ng/mL)	18699 (43.5%)	22404 (27.4%)
AUC_{0-24} (hr•ng/mL)	N/A	74121 (30.0%)
C_{max} (ng/mL)	4918 (42.7%)	4781 (22.8%)
t_{max}[2] (h)	2.98 (1.85-5.93)	3.83 (1.83-3.97)
C_{trough} (ng/mL)	N/A	2058 (28.7%)
$R_{acc}(AUC_{0-4})$	N/A	1.35 (40.0%)

Plasma PK Parameters[1]	**Cycle 1 Day 1 (N=12)**	**Cycle 2 Day 1 (N=11)**[3]
$R_{acc}(AUC_{0-6})$	N/A	1.24 (27.7%)
$R_{acc}(C_{max})$	N/A	1.01 (25.0%)

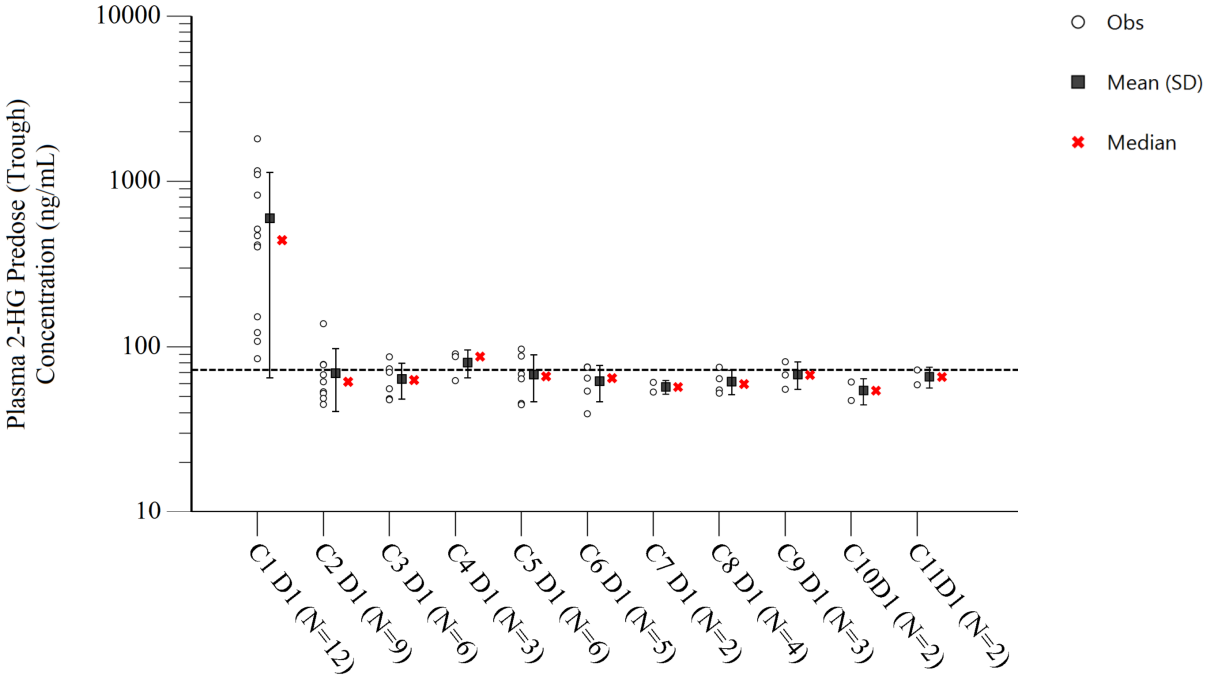
Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Table 3. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: AUC = area under the (plasma) concentration-time curve; AUC_{0-x} = AUC from time 0 to x hours; C_{max} = maximum concentration; C_{trough} = trough concentration, GeoCV% = geometric coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N/A = not applicable; QD = once daily; $R_{acc}(AUC)$ = accumulation ratio based on AUC; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time to C_{max}.
1 Geometric Mean (GeoCV%)
2 Median (Min - Max)
3 Subject [redacted] was excluded since the ivosidenib dose was reduced to 250 mg QD.

2.2.3.2　薬力学の結果

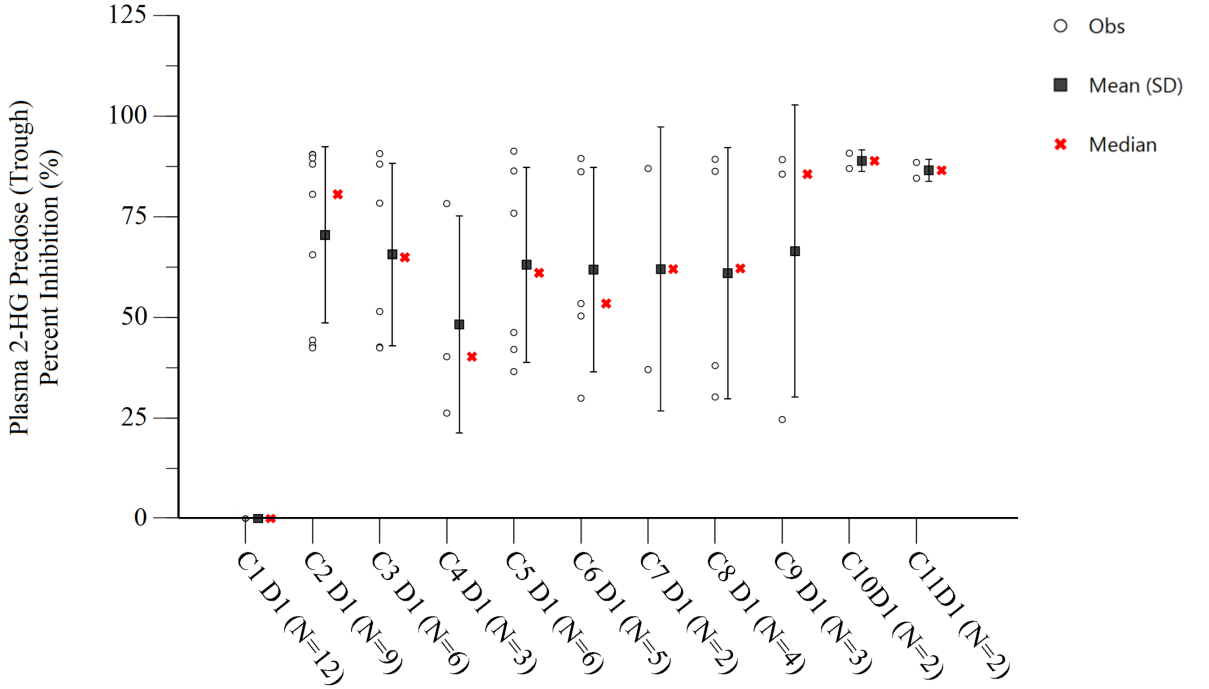
血漿中 2-HG 濃度はベースライン時に上昇しており、本剤 500 mg 単回投与後の%$BAUEC_{0-6}$の平均値は 34.7%であった。本剤 500 mg を 1 日 1 回、28 日間反復投与後の%$BAUEC_{0-6}$ の平均値は 73.3%に上昇し、試験期間を通じてほぼ正常レベル（C2D1 の 2-HG トラフ濃度は 80.0 ng/mL）で安定していた（表 2:8）。

Cycle 2 から Cycle 11 まで、血漿中 2-HG 濃度は健康被験者の平均値（72.6 ng/mL）に近い値を維持し、本剤の持続的な阻害効果が示された。このことは本剤が、過剰産生された 2-HG 濃度を調節するため標的に関与していることを示している（図 2:12）。

2-HG 濃度の経時的推移



2-HG 阻害率の経時的推移



Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Figure 5. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; CxDy = Cycle x, Day y; Obs = observed; SD = standard deviation.
Note: The horizontal dashed line represents the mean 2-HG baseline in healthy subjects (72.6 ng/mL).

図 2:12　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG トラフ濃度（実測値及び阻害率）のストリップチャート（リニアスケール）（CL2-95031-008 試験）

表 2:8　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 2-HG の薬力学パラメータ（CL2-95031-008 試験）

Plasma Pharmacodynamics Parameters[1]	**Cycle 1 Day 1 (N=12)**	**Cycle 2 Day 1 (N=11)[2]**
Baseline (ng/mL)	597 (89.1%)	487 (79.8%)
$AUEC_{0-6}$ (hr•ng/mL)	2148 (83.4%)	436 (47.2%)
$\%BAUEC_{0-6}$ (%)	34.7 (26.2%)	73.3 (26.5%)
R_{trough} (ng/mL)	N/A	80.0 (51.5%)
$\%BR_{trough}$ (%)	N/A	71.3 (29.7%)

Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Table 4. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: $\%BAUEC_{0-x}$ = percent inhibition for $AUEC_{0-x}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on $AUEC_{0-x}$); $\%BR_{trough}$ = percent inhibition for R_{trough} (plasma 2-HG percent inhibition based on R_{trough}); 2-HG = 2-hydroxyglutarate; $AUEC_{0-x}$ = area under the effect concentration-time curve from time 0 to x hours (area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours); CV% = coefficient of variation; N/A=Not applicable; QD = once daily; R_{trough} = observed response value at the end of the dosing interval.
1　Arithmetic Mean (CV%).
2　Subject [redacted] subject was excluded since the ivosidenib dose was reduced to 250 mg QD.

全体として、薬力学的データから、本剤が血漿中 2-HG 濃度の低下とその維持を達成し、本剤の継続投与が 2-HG を持続的に阻害し正常化することが示され、本剤の薬力学的有効性が明らかとなった。

2.2.4　PK/薬力学の結論

- 本剤は、500 mg 単回及び反復投与後に速やかに吸収された。C2D1 でのイボシデニブの曝露量は C1D1 より高かったが、蓄積は低かった。
- 胆管癌被験者のベースライン時の血漿中 2-HG 濃度は高値であったが、1 サイクルの本剤投与後には健康被験者と同程度まで低下した。血漿中 2-HG の阻害は、投与期間（最大 19 サイクル）を通しておおむね維持された。
- CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者に本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復投与したとき、血漿中イボシデニブの曝露は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者から得られた結果と同様であった。

2.3　母集団 PK 解析

2.3.1　海外試験（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）に基づく主要解析

AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験から得られたイボシデニブの血漿中濃度データを使用して母集団 PK モデリングを実施した【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005 PPK】。データカットオフ日は、AG120-C-002 試験が 2019 年 1 月 16 日、AG120-C-005 試験が 2019 年 1 月 31 日であった。解析には胆管癌被験者のデータのみを使用した。進行性血液腫瘍の被験者のデータを用いて本剤のため

に以前に開発し、AML 申請時の CTD に記載した構造モデルを、モデル開発の出発点として使用した。このモデルは、2020 年 5 月 31 日のデータカットオフに基づいて、AG120-C-005 試験からの約 436 の新しい観察データと 10 例の新しい被験者のデータで更新された【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK Addendum】。追加のモデル開発は実施しなかった。以前の解析から得られた最終モデルは、修正することなしに、更新されたデータセットで再推定された。

結果

239 例の被験者から合計 3363 の有効なデータポイントを得た。最終的なイボシデニブ母集団 PK モデルは、一次吸収過程と線形消失過程のある 2 コンパートメントモデルであり、以下の共変量効果が含まれていた。

- Vc/F：ベースライン時の体重
- CL/F：ラニチジン、その他の CYP3A4 阻害剤（シプロフロキサシン、アムロジピン、アルプラゾラム、ラニチジンを除く）、及び prednisone

最終的なモデル方程式は以下のとおり。

- $CL/F = 5.82 \times (1 - 0.197)$ if ranitidine
  $\times (1 - 0.198)$ if other CYP3A4 inhibitors
  $\times (1 + 0.206)$ if prednisone
  / 1.88 if time <96 hr
  / F_{rel}
- $Vc/F = 220 \times (Wt/74.7\ kg)^{0.801}$
  / F_{rel}
- $F_{rel} = (Dose/500\ mg)^{-0.535}$
  / 0.5 if time <96 hr

被験者の共変量が AUC に及ぼす影響を定量化した結果を表 2:9 に示す。500 mg 1 日 1 回で投与したときの定常状態での $AUC_{0\text{-}24}$ は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用していない典型的な被験者で 86 hr•μg/mL であった。解析対象集団の $AUC_{0\text{-}24}$ の中央 90%（5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルまで）の範囲は、クリアランスの変動に応じて 55～145 hr•μg/mL であった。用量を 300 mg から 800 mg まで変化させたときの曝露量は、500 mg 1 日 1 回投与時と比較して、21%減少から 24%増加までの範囲で変動すると予想された。ラニチジン又は他の CYP3A4 阻害剤の併用は、典型的な被験者の曝露量と比較して、イボシデニブの $AUC_{0\text{-}24}$ をそれぞれ 24%及び 25%増加させた。CYP3A4 誘導剤である prednisone の併用は、$AUC_{0\text{-}24}$ を 17%減少させた【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK Addendum_Table 6-2-2】。

表 2:9　イボシデニブの定常状態での AUC_{0-24} に影響を及ぼす因子（AG120-C-002-005-PPK Addendum）

Covariate Values		**AUC_{0-24} Estimate (hr•μg/mL)**	**Covariate effect (% of the typical value)**
Typical subject receiving 500 mg QD with no concomitant CYP3A4 inhibitors or inducers		86	--
Clearance (L/hr)	5th percentile (3.44 L/hr)	145	+69%
	95th percentile (9.61 L/hr)	55	-36%
CYP3A4 Inhibitor	Ranitidine	107	+24%
	Others	107	+25%
CYP3A4 Inducer	Prednisone	71	-17%
Dose of Ivosidenib	300 mg	68	-21%
	800 mg	107	+24%

Source: m5.3.3.5.1 AG120-C-002-005-PPK Addendum Table 6-2.2. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the curve for 1 dosing period at steady-state; CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; QD = once daily dosing.
--: Not applicable

結論

- 経口投与後のイボシデニブの PK は、一次吸収過程と線形消失過程のある 2 コンパートメントモデルで表される。CL_{ss}/F 及び定常状態の Vc/F の典型的な値は、体重 74.7 kg の被験者が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された場合、それぞれ 5.82 L/hr 及び 220 L であった。Vc/F は体重に依存し、パワーモデルの指数は 0.801 であった。
  相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）に対する用量非線形パラメータは-0.535 で、曝露量が用量に比例した増加を下回ることが示唆された。単回投与後と定常状態との間で F_{rel} の変化は 0.5 倍であり、単回投与後と定常状態の間のクリアランスの変化は 1.88 倍であった。
- ベースライン時の体重が Vc/F に及ぼす影響、並びにラニチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）、他の CYP3A4 阻害剤（シプロフロキサシン、アムロジピン、アルプラゾラム、個別に解析したラニチジンを除く）及び prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）が CL/F に及ぼす影響は軽度であった。被験者がラニチジン、他の CYP3A4 阻害剤又は prednisone を併用した場合、AUC_{0-24} はそれぞれ 24%増加、25%増加及び 17%減少したが、臨床的に重要な変化とは考えられなかった。
- 胃酸抑制剤（プロトンポンプ阻害剤又は H2 受容体拮抗薬）はイボシデニブの PK に影響を及ぼさなかった。
- 年齢、体表面積、性別、人種、ECOG PS は CL/F 又は Vc/F に影響を及ぼさなかった。
- 軽度又は中等度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CrCL）を指標とする］は CL/F に影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害が CL/F に及ぼす影響は、重度（CrCL<30 mL/min）又は末期腎機能障害（CrCL<15 mL/min）の被験者がいなかったため、評価できなかった。

- 肝機能の指標（ALT、AST 及び総ビリルビン）又は軽度の肝機能障害は CL/F に影響を及ぼさなかった。中等度又は重度の肝機能障害がイボシデニブの PK に及ぼす影響については、中等度又は重度の肝機能障害を有する胆管癌被験者がいなかったため、評価できなかった。

2.3.2　CL2-95031-008 試験の日本人データを含めた解析

AG120-C-002 試験及び AG150-C-005 試験のデータに適合させ更新されたモデルは、CL2-95031-008 試験の血漿中濃度－時間データを組み込むことにより、251 例の PK 評価可能な被験者のデータセットが得られ、その中には 12 例の日本人被験者が含まれていた。データカットオフ日は、AG120-C-002 試験が 2019 年 1 月 16 日、AG120-C-005 試験が 2020 年 5 月 31 日、CL2-95031-008 試験が 2024 年 10 月 1 日であった。解析には胆管癌被験者のデータのみを含めた。

イボシデニブの PK モデルは、ベイズ推定と goodness-of-fit プロットを使用し、新しいデータセットの日本人サブセットを最初に検証することによって改良された。次に、モデル改良のために完全なデータセットを使用し、Vc/F に対するベースライン時の体重や CL/F に対するラニチジン、CYP3A4 阻害剤、prednisone の併用などの共変量を保持したまま、日本人であること及び体重の影響を（再）テストした。母集団 PK モデリングは、視覚的診断と統計基準に基づいて、NONMEM で非線形混合効果アプローチを使用して行った。

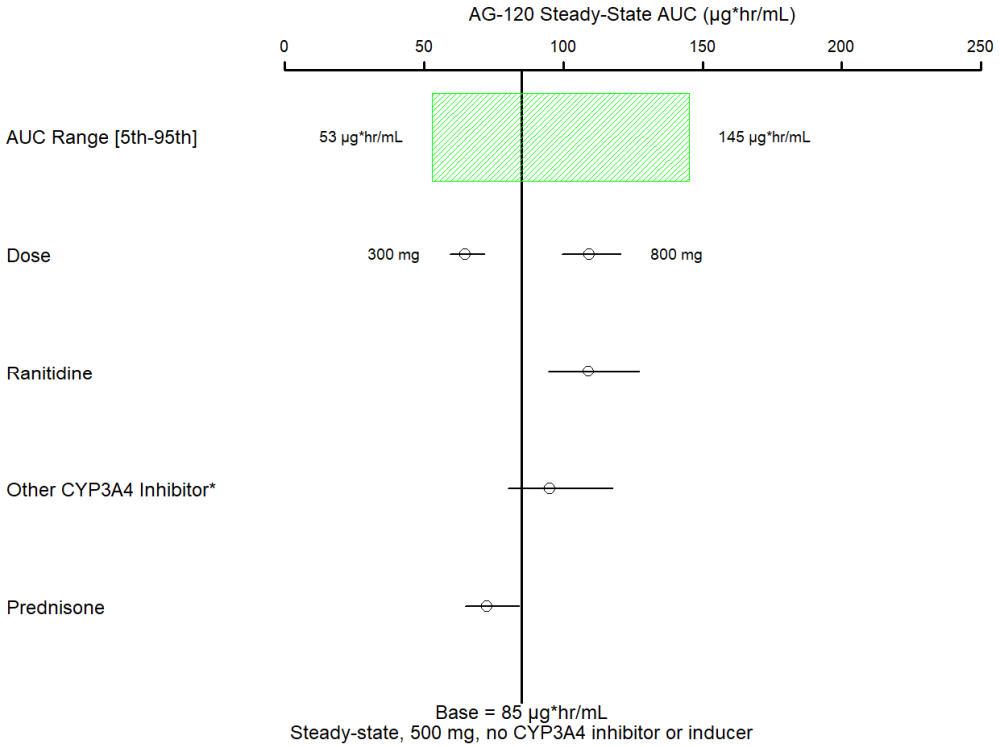
2.3.2.1　母集団 PK モデルの微調整

構造モデルは変更しなかった；CL/F のわずかな増加（1.03 倍の変化）と Vc/F の減少（0.96 倍の変化）が観察された【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。日本人は本剤のパラメータの有意な共変量ではなく、また体重も CL/F に対して有意ではなかった。

モデルの改良により、その頑健性が確認され、年齢、性別、人種、ECOG PS、肝機能又は腎機能障害のいずれも、イボシデニブの PK に重要な影響を与えないことが明らかになった。この結果は、改良された母集団 PK モデルが、日本人及び外国人を含む多様な集団におけるイボシデニブの PK を予測するのに適していることを裏付けている。モデルの頑健性は、イボシデニブの PK の一貫したプロファイルを支持しており、民族的要因に基づく特定の調整を必要とせずに、十分な曝露量及び有効性が得られることを示している。

2.3.2.2　併用薬の臨床的影響の可能性

イボシデニブの定常状態での曝露量に共変量が及ぼす影響は臨床的に最小限であり、ほとんどの効果は 0.8～1.25 の曝露範囲内に収まっていた。500 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での AUC の中央値は 85 hr•μg/mL であった。用量が 300 mg から 800 mg まで変化すると、曝露量は 24%減少から 28%増加までの範囲で変化した。CYP3A4 阻害剤は定常状態での AUC を最大 28%増加させ、誘導剤（例：prednisone）は 15%減少させた。【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。



Source: m5.3.3.5.2 AG120-C-002-005-008 PPK Figure 14. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; AUC=area under the concentration-time curve; CYP3A4=cytochrome P450 3A4 enzyme; QD=once daily.
Notes: The vertical line represents the predicted steady-state AUC of 85 hr•µg/mL in the typical subject receiving 500 mg QD ivosidenib. This subject was non-Japanese not taking any CYP3A4 inhibitors or inducers. The top hatched bar shows the 5th to 95th percentile of modeled AUCs across the subject population. The points show the variation in the modeled AUC as covariates are changed one at a time to indicated values. For continuous variables, the extreme values are 5th and 95th percentiles of the population. Horizontal lines represent 95% confidence intervals of the estimate.
* Other CYP3A4 inhibitor refers to CYP3A4 inhibitors excluding ciprofloxacin, amlodipine, alprazolam, and ranitidine, which were analyzed individually.

図 2:13　共変量及び用量に対する定常状態での AUC の感度－改良された母集団 PK モデルに基づく解析

2.3.2.3　個々の曝露データの要約

個々の PK パラメータは、日本人被験者の定常状態での AUC の幾何平均値が 74400 hr•ng/mL であるのに対し、外国人被験者では 86500 hr•ng/mL であった（幾何平均値の比=0.86）。同様に、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の幾何平均値は日本人被験者でそれぞれ 4320 ng/mL 及び 2250 ng/mL であり、外国人被験者ではそれぞれ 4610 ng/mL 及び 2870 ng/mL であった（$C_{max,ss}$ の幾何平均値の比=0.94、$C_{min,ss}$ の幾何平均値の比=0.78）。このように数値的な違いはみられたものの、分布は大部分が重なり合っており、臨床的な重要性はほとんどないことを示唆している。

表 2:10　日本人被験者及び外国人被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの個々の PK パラメータ及び曝露指標の要約

	Japanese (N=12)	non-Japanese (N=239)	Overall (N=251)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)			
n	12	239	251
Geo. mean (Geo. CV%)	4320 (25.3%)	4610 (27.2%)	4600 (27.1%)
Mean (±SD) (CV%)	4440 (±1150) (25.8%)	4780 (±1320) (27.6%)	4760 (±1310) (27.5%)
Median	4030	4540	4520
Min, Max	3000, 6450	2200, 9520	2200, 9520
Q1-Q3	3740-5320	3950-5400	3910-5400
$C_{min,ss}$ (ng/mL)			
n	12	239	251
Geo. mean (Geo. CV%)	2250 (26.4%)	2870 (34.4%)	2830 (34.4%)
Mean (±SD) (CV%)	2320 (±575) (24.8%)	3030 (±1050) (34.8%)	3000 (±1050) (34.9%)
Median	2260	2800	2790
Min, Max	1470, 3250	839, 7970	839, 7970
Q1-Q3	1910-2750	2360-3430	2310-3390
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$ (hr•ng/mL)			
n	12	239	251
Geo. mean (Geo. CV%)	74400 (22.7%)	86500 (30.8%)	85900 (30.6%)
Mean (±SD) (CV%)	76100 (±17000) (22.4%)	90500 (±28300) (31.2%)	89800 (±28000) (31.1%)
Median	74900	84900	84300
Min, Max	55100, 104000	30000, 213000	30000, 213000
Q1-Q3	59500-89600	72600-102000	71200-101000

Source: m5.3.3.5.2 AG120-C-002-005-008 PPK Table 11. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ =area under the concentration-time curve over a dose interval at steady state; $C_{max,ss}$ =maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ =minimum concentration at steady state; CV% = coefficient of variation; Geo. = geometric; Max = maximum; Min = minimum; PK=pharmacokinetic(s); Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; SD = standard deviation.

結論

- 包括的な母集団 PK 解析は、本剤が人種/民族を問わない患者集団に効果的に使用できることを示しており、臨床現場における広範な利用可能性及び有用性を保証している。
- 体重が CL/F に及ぼす影響も、日本人であるかどうかが一次吸収速度定数、F_{rel}、吸収のラグタイム、CL/F 及び Vc/F に及ぼす影響も、イボシデニブの PK の有意な予測因子とはみなされなかった。
- 以前の評価と同様に、イボシデニブの PK は、一次吸収過程と線形消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで特徴付けられた。再推定された母集団 PK モデルのパラメータ推定値は以前の解析と類似しており、モデルの頑健性は保持されている。
- 12 例の日本人被験者を含む新しいデータセットに基づいて再推定された定常状態の CL/F と Vc/F は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用していない体重 74.7 kg の被験者が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された場合に、それぞれ 5.88 L/hr 及び 232 L であった。体重依存の Vc/F は指数 0.9 のべき乗則モデルで記述された。F_{rel} の用量非線形性指数は-0.469 で

あった。F_{rel} の変化（初回投与から定常状態まで）は 0.512 倍であった。クリアランスの変化（初回投与から定常状態まで）は 1.78 倍であった。CYP3A4 阻害剤（例：ラニチジン）の併用は AUC を最大 28%増加させ、CYP3A4 誘導剤（例：prednisone）は AUC を 15%減少させた。

- モデルで推定された曝露量は、日本人被験者では外国人被験者と比較して低く、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ がそれぞれ約 6%、22%、及び 14%低かったが、これらの曝露量のわずかな違いは臨床的に重要な変化とは考えられなかった。

2.4　生理学的薬物速度論モデリング

胆管癌被験者を対象とした新たな生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングは実施しなかった。

2.5　曝露－反応関係

安全性及び有効性に関する曝露－反応解析は、海外試験から得られた曝露に関連する PK パラメータと、有効性及び安全性の評価項目を使用して行った。したがって、CL2-95031-008 試験に組み入れられた日本人被験者のデータは含まれていない。日本人被験者数が 12 例と限られており、日本人被験者と外国人被験者とで PK が同様であったことから（3.3.3 項）、以下に示す曝露－反応解析の結果は変化しないものと考えられる。

安全性と有効性に関する曝露－反応解析は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌患者のデータを使用して実施した。2 つの解析が実施された（表 2:11）。元の解析のデータカットオフ日は、AG120-C-002 試験が 2019 年 1 月 16 日、AG120-C-005 試験が 2019 年 1 月 31 日【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER】で、AG120-C-002 試験には胆管癌患者 73 例、AG120-C-005 試験には 156 例の被験者が含まれていた。更新されたソースデータでは、AG120-C-002 試験の 2019 年 1 月 16 日のカットオフ日と AG120-C-005 試験の 2020 年 5 月 31 日のカットオフ日が含まれており、曝露量の推定値が利用可能な胆管癌被験者が AG120-C-002 試験には 73 例、AG120-C-005 試験には 166 例含まれていた【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER-Addendum】。この更新された解析には、すべての安全性データ（両試験）と AG120-C-005 試験のみの OS データが含まれた。IRC 評価に基づく PFS 及びその他の腫瘍関連エンドポイントの結果は元のカットオフ日（AG120-C-005 試験の最終 PFS 解析のカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）に基づいており、安全性及び OS の結果は更新されたカットオフ日（AG120-C-005 試験の最終 OS 解析のカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）に基づいている。

表 2:11　2 回の曝露－反応解析のデータカットオフ日と胆管癌被験者数（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）

	Study AG120-C-002	Study AG120-C-005	E-R report
Original analysis	16 Jan 2019 N=73	31 Jan 2019 N=156	AG120-C-002-005-ER
Updated analysis	16 Jan 2019 N=73	31 May 2020 N=166	AG120-C-002-005-ER Addendum

Abbreviations: E-R = exposure-response.

曝露－安全性解析は、以下の安全性評価項目について実施した：腎機能障害（全グレード）、肝酵素上昇（ベースラインと比較して新たに発現又は悪化したもの、全グレード及びグレード 2 以上の ALT、AST、ビリルビン）、胃腸症状（グレード 2 以上）、筋肉痛（全グレード）、多発ニューロパチー（全グレード及びグレード 3 以上）、発疹（全グレード及びグレード 3 以上）、肝機能障害［ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上で、同時（±10 日）にビリルビンが基準値上限の 2 倍以上］。なお、本剤の QT への影響は、濃度－QTc 解析に基づいて評価し、3.5 項に示す。

曝露－有効性解析（最初の解析）は、IRC の評価による PFS、OS、IRC の評価による客観的奏効（OR）（確定）［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と定義］を含む有効性評価項目について行った。

イボシデニブの曝露量と選択した安全性評価項目との間の曝露－反応関係を検討するため、以下の項目を解析した：最初のイベントが発生するまでの時間、曝露量とイベント発生との関係、及び線形ロジスティック回帰を用いた曝露量の四分位とイベント発生率との関係。イボシデニブの曝露量と有効性評価項目との間の曝露－反応関係を検討するため、以下の項目を解析した：曝露量の四分位により層別化し log-rank 検定及び線形 Cox 回帰分析を用いた time-to-event 型の評価項目（PFS など）の Kaplan-Meier プロット、曝露量と OR（確定）達成との関係、及び線形ロジスティック回帰による OR（確定）の到達率に対する曝露量の影響。

2.5.1　結果

曝露－安全性解析は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験で本剤の投与を受けた被験者を併合したデータセットを用いて行った。併合が適切であったかどうかを調べるために、AG120-C-002 試験と AG120-C-005 試験の被験者間並びに AG120-C-005 試験で当初から本剤群に割り付けられた被験者と本剤にクロスオーバーした被験者の間で、ベースライン時の ALT、AST、ビリルビン及び CrCL の分布の違いを比較した。Kruskal-Wallis 検定、四分位点－四分位点プロット及び要約統計量に基づくと、ベースライン時の分布はおおむね類似しており、データを併合することの適切性が示された。

規定の用量に基づく AUC_{ss} を、曝露－安全性及び曝露－有効性解析の主要な曝露指標として選択した。実際の平均用量に基づく平均 AUC を、曝露－安全性解析のための副次独立変数として使用した。

2.5.1.1　曝露－安全性解析

曝露－安全性解析のデータセットは、曝露量の推定値が利用可能な 239 例の胆管癌被験者（AG120-C-002 試験 73 例、AG120-C-005 試験 166 例）で構成された。AG120-C-005 試験の被験者 166 例のうち、123 例は当初から本剤を投与され、43 例はプラセボ投与を開始した後、本剤にクロスオーバーした。後者のグループでは、被験者が本剤に切り替えた日以降のデータを含めた。本解析のために選択した 14 の安全性評価項目全体で合計 486 件のイベントが観察された。

すべての用量を併せた被験者の 20%以上で報告されたイベントは、AST の新規発現又は悪化（全グレード）が 81 例（34%）、胃腸症状（グレード 2 以上）が 69 例（29%）、ビリルビンの新規発現又は悪化（全グレード）が 68 例（28%）、筋肉痛（全グレード）が 51 例（21%）であった【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER Addendum_Table 6-3】。グレード 3 以上の多発ニューロパチーは認められなかったため、この安全性評価項目は曝露－安全性解析から除外した。

人口統計学の共変量［性別、年齢、体重、人種、肝機能（ALT、AST、ビリルビン）及び腎機能（CrCL）のバイオマーカー］は、AUC_{ss} の四分位にかかわらず均等に分布していた。これらの観察結果に基づき、曝露－反応関係に関する交絡共変量のさらなる検討は行わなかった。

各安全性評価項目について、曝露量の分布はイベントの有無にかかわらず類似しており、重なり合っていた。有害事象（AE）を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で、AUC_{ss} に統計学的な有意差は認められなかった（$p<0.05$、両側）。最初の解析では、ビリルビンの新規発現又は悪化（全グレード）及び多発ニューロパチー（全グレード）でわずかながら統計学的な有意差が認められたが、この差は追加解析では明らかではなかった。安全性評価項目全体で、イベント発生率と AUC_{ss} の四分位との間に明確な関係は認められなかったが、曝露量が増加するにつれて、ビリルビンの新規発現又は悪化（全グレード、グレード 2 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、及び肝機能障害の発生率がわずかに上昇する傾向がみられた。ロジスティック回帰分析では、各安全性評価項目のイベント発生率がイボシデニブの曝露量と関連している可能性は低いことが示された。

本剤 500 mg 投与時の曝露量の 10 パーセンタイル、50 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルにおいて、各安全性評価項目のイベント発生率をモデルで予測した結果から、意味のある曝露－安全性関係はないことが示された。曝露量の範囲全体で予測された発生率の変化は小さく、臨床的な意義はないと考えられた（表 2:12）。

これらの結果は、胆管癌の患者集団における最初の曝露－安全性解析【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER】と一致しており、曝露量の増加に伴いビリルビンがわずかに増加する傾向が認められた以外、検討した曝露量の範囲で曝露－反応関係は認められなかった。

概して、低グレードの肝機能パラメータ（ALT 及び AST）上昇に対するわずかな影響を除き、曝露－反応関係は認められなかった。特記すべきこととして、低グレードの肝機能パラメータ（ALT 及び AST）上昇に対する影響は、胆管癌の患者集団における追加の曝露－反応解析では確認されなかった。

表 2:12　ロジスティック回帰に基づきモデルで予測した、本剤 500 mg 1 日 1 回投与時の AUC_{ss} の 10、50、90 パーセンタイルでの AE 発生率

Adverse Event	Model-Predicted Incidence (95% Confidence Interval)		
	AUC_{ss} - P10	AUC_{ss} - P50	AUC_{ss} - P90
All grade renal dysfunction	0.040 (0.017; 0.091)	0.042 (0.022; 0.076)	0.044 (0.018; 0.101)
All grade new or worsening ALT	0.185 (0.126; 0.262)	0.181 (0.136; 0.235)	0.174 (0.113; 0.258)
Grade ≥2 new or worsening ALT	0.081 (0.045; 0.144)	0.080 (0.051; 0.122)	0.077 (0.039; 0.146)
All grade new or worsening AST	0.336 (0.260; 0.422)	0.338 (0.281; 0.401)	0.342 (0.260; 0.436)
Grade ≥2 new or worsening AST	0.122 (0.077; 0.188)	0.135 (0.096; 0.185)	0.157 (0.102; 0.234)
All grade new or worsening bilirubin	0.235 (0.172; 0.314)	0.274 (0.220; 0.335)	0.343 (0.260; 0.436)
Grade ≥2 new or worsening bilirubin	0.154 (0.103; 0.224)	0.174 (0.130; 0.229)	0.210 (0.146; 0.293)
Grade ≥2 gastrointestinal symptoms	0.261 (0.194; 0.343)	0.283 (0.229; 0.345)	0.321 (0.241; 0.413)
All grade myalgia	0.243 (0.174; 0.329)	0.217 (0.168; 0.274)	0.179 (0.115; 0.268)
All grade polyneuropathy	0.122 (0.071; 0.201)	0.082 (0.053; 0.126)	0.043 (0.016; 0.11)
All grade rash	0.143 (0.090; 0.219)	0.127 (0.090; 0.176)	0.105 (0.058; 0.183)
Grade ≥3 rash	0.006 (0.001; 0.041)	0.008 (0.002; 0.033)	0.011 (0.002; 0.051)
Liver dysfunction	0.048 (0.024; 0.093)	0.063 (0.038; 0.104)	0.097 (0.057; 0.159)

Source: m5.3.4.2.4 AG120-C-002-005-ER Addendum Table 6-7. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AUCss = area under the concentration-time curve at steady-state based on nominal dose; P = percentile.

2.5.1.2　曝露－有効性解析

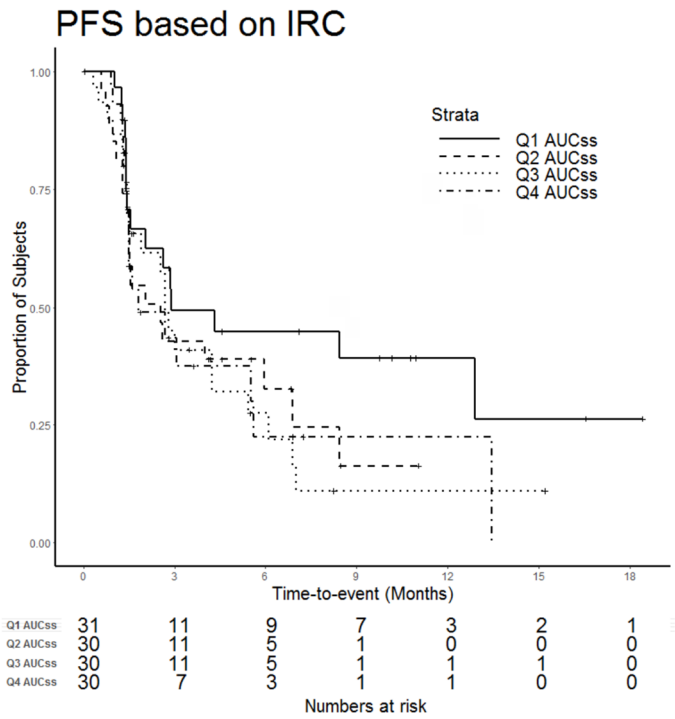
主要な有効性解析（最初の解析）のデータセットは、AG120-C-005 試験の被験者 121 例で構成された（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）。有効性の感度分析のデータセットは、被験者 194 例（AG120-C-005 試験の 121 例及び AG120-C-002 試験の 73 例）で構成された。OS の更新解析（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）のデータセットは、AG120-C-005 試験の 123 例のデータのみで構成された。

人口統計学的な共変量（人種、性別、年齢、ベースライン時の体重）、試験実施地域、疾患に関連する共変量（胆管癌のタイプ、進行性疾患での前治療の数、IDH1m の状態）は、AUC_{ss} の四分位にかかわらずおおむね均等に分布していた。曝露－反応関係に関する交絡共変量のさらなる検討は行わなかった。ベースライン時の ECOG PS では不均衡がみられ、ECOG PS が 0 の被験者では曝露量が小さく、ECOG PS が 1 の被験者では曝露量が大きかった。そのため、ECOG PS による層別解析を追加で実施した。

主要な有効性解析データセットでは、IRC の評価による疾患進行（確定）又は死亡が 75 例（62%）で認められた。IRC の評価による疾患の進行又は死亡までの時間の中央値は 2.69 カ月であった。

IRC の評価による PFS は、曝露量の影響を受けなかった。Kaplan-Meier 曲線はおおむね重なり合っており、検討した曝露量の範囲で、疾患進行又は死亡のリスクは同程度であることが示唆された（p=0.266、両側）（図 2:14）。ベースライン時の ECOG PS では、曝露量の四分位間で、ある程度の不均衡がみられ、ECOG PS が 0 の被験者では曝露量が小さく、1 以上の被験者では曝露量が大きかった。ベースライン時の ECOG PS の分布が曝露量の四分位間で不均衡であったことか

ら、ECOG PS の効果は曝露量と交絡すると考えられた。しかし、ECOG PS による層別解析を行ったところ、曝露量の効果は ECOG PS が 0 の被験者のみで認められた。

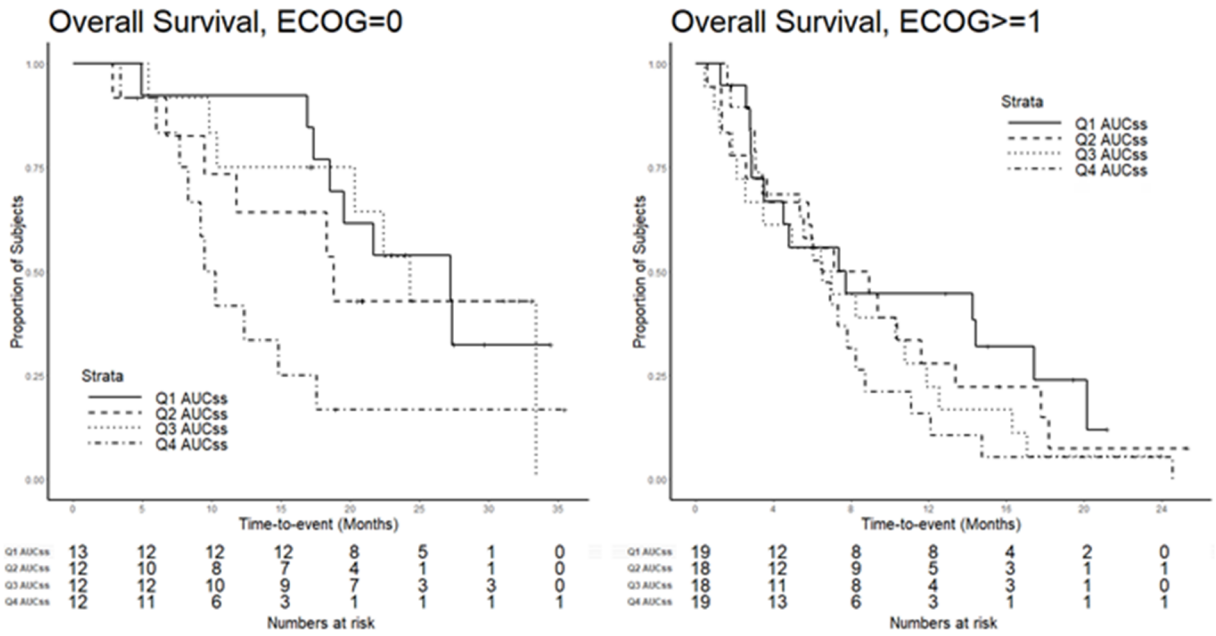


Source: m5.3.4.2.4 AG120-C-002-005-ER Figure 6-10. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady-state; IRC = independent radiology center; PFS = progression-free survival; Q = quartile.
Note: Symbol + on Kaplan-Meier curves represent subjects who are censored.
Log-rank 2-sided test p-value=0.266.

図 2:14　主要な曝露ー有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ曝露量（AUC_{ss}）の四分位別の PFS の Kaplan-Meier 曲線

AG120-C-005 試験の OS の追加の有効性解析では、97 例（79%）の被験者がデータカットオフ日までに死亡し、OS の中央値は 10.3 カ月であった。Kaplan-Meier 曲線を図 2:15 に示す。Cox 比例ハザード回帰分析により、ベースライン時の ECOG PS は OS の予測因子であることが示された。交絡因子であるベースライン時の ECOG PS を補正した場合は、統計学的に有意な曝露ー反応関係は認められなかった（表 2:13）。

死亡リスクは、曝露量の範囲全体で同様であった。



Source: m5.3.4.2.4 AG120-C-002-005-ER Addendum Figure 6-4. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady-state; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG PS = ECOG performance status; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; Q = quartiles.
Note: Symbol + on KM curves represent subjects who are censored.
ECOG=0: log-rank 2-sided test p-value=0.0915; ECOG≥1: log-rank 2-sided test p-value=0.420.

図 2:15　曝露－有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ曝露量（AUC_{ss}）の四分位別の OS の Kaplan-Meier 曲線－ECOG PS による層別解析

表 2:13　曝露－有効性解析に含まれるすべての被験者を対象としたイボシデニブ連続投与時の曝露量（AUC_{ss}）に関する OS の Cox PH モデル

Model	Effect	Coefficient (SE)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Exposure only	Exposure (AUC_{ss})	0.0104 (0.0041)	1.0104 (1.0024, 1.0186)	0.0113
Exposure + ECOG	Exposure (AUC_{ss})	0.0072 (0.0041)	(0.9991, 1.0154)	0.0818
	ECOG	1.2133 (0.2357)	(2.1197, 5.3403)	<0.0001

Source: m5.3.4.2.4 AG120-C-002-005-ER Addendum Table 6-10. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady-state; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OS = overall survival; PH = proportional-hazards; SE = standard error.
Note: the unit of AUC_{ss} in the Cox PH model is hr•μg/mL to avoid numerical difficulties in the analysis as a result of hazard ratios being close to one. P values based on 2-sided test for hypothesis that hazard ratio differs from one.

CR（確定）又は PR（確定）に到達した被験者数が少ないため、奏効に到達するまでの時間及び奏効期間は評価しなかった。

2.5.2　結論

曝露－安全性解析

- 探索的な解析により、各安全性評価項目について、AE が発現した被験者と発現しなかった被験者との間で曝露量の分布は類似しており、重なり合っていることが示された。
- ロジスティック回帰分析の結果、以下に示す各安全性評価項目のイベント発生率は、イボシデニブの曝露量（AUC_{ss}）と関連していないことが示された：腎機能障害（全グレード）、ALT 及び AST の新規発現又は悪化（全グレード及びグレード 2 以上）、ビリルビンの新規発現又は悪化（全グレード及びグレード 2 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、筋肉痛（全グレード）、多発ニューロパチー（全グレード）、発疹（全グレード及びグレード 3 以上）、及び肝機能障害。

曝露－有効性解析

- IRC の評価による PFS は、観察された曝露量の範囲全体で同程度であった。
- IRC の評価による客観的奏効率（確定）は、観察された曝露量の範囲で同程度であったが、奏効に到達した被験者数が少ないため、十分な評価はできなかった。
- ベースライン時の ECOG PS は OS の予測因子であり、曝露－反応解析の交絡因子であった。ベースライン時の ECOG PS を補正すると、OS はイボシデニブの曝露量の範囲全体で類似していた。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの PK パラメータを表 3:1 に示す。

本剤 500 mg の 1 日 1 回投与は、異なる患者集団及び試験条件において類似した PK 特性を示した。3 試験（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）における 500 mg 1 日 1 回投与でのイボシデニブの PK の比較は、一貫性のある頑健なプロファイルを示した。単回投与での C_{max} の幾何平均値は 3666～4918 ng/mL の範囲であり、t_{max} の中央値は 2.63～3.00 時間の範囲であった。反復投与後の C_{max} の幾何平均値は 4547～4799 ng/mL の範囲であり、t_{max} の中央値は 2.07～3.83 時間の範囲であった。反復投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は、74121～86382 hr•ng/mL の範囲であり、曝露量は試験間で類似していた。AUC 及び C_{max} に基づく R_{acc} も 3 試験で一貫していた。これらの結果は、イボシデニブの PK の信頼性と予測可能性を裏付けており、日本人集団における効果的な臨床使用のための安定した薬物曝露を保証している。

表 3:1　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの PK パラメータの比較（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）

Plasma PK Parameters	Geometric Mean (GeoCV%); n		
	Study AG120-C-002	Study AG120-C-005	Study CL2-95031-008
500 mg QD, Cycle 1, Day 1			
N	53	142	12
C_{max} (ng/mL)	3666 (37.8); 53	4060 (45.4); 142	4918 (42.7); 12
t_{max}[1] (hr)	3.00 (1.00, 6.00); 53	2.63 (0.50, 4.87); 142	2.98 (1.85-5.93); 12
500 mg QD, Cycle 2, Day 1			
N	59	107	11
AUC_{0-24}(hr•ng/mL)	74956 (33.4); 58	86382 (33.8); 107	74121 (30.0); 11
C_{max} (ng/mL)	4547 (28.6); 59	4799 (32.9); 107	4781 (22.8); 11
t_{max}[1] (hr)	2.15 (0.87, 6.17); 59	2.07 (0.50, 4.08); 107	3.83 (1.83-3.97); 11
R_{acc}(AUC)	1.52 (32.3); 49	1.54 (42.9); 98	1.24 (27.7); 11
R_{acc}(C_{max})	1.28 (29.7); 50	1.16 (37.2); 100	1.01 (25.0); 11

Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005 PKPD Table 6. Data cutoff date: 31 January 2019; m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Table 3. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time 0 to x hours postdose; AUC_{0-tau} = area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x Day y; geoCV% = geometric coefficient of variation, %; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as AUC_{0-tau} (C2D1)/AUC_{0-24} (Day -3 or C1D1) for AG120-C-002, AUC_{0-4}(C2D1)/AUC_{0-4}(C1D1) for AG120-C-005 and AUC_{0-6} (C2D1)/AUC_{0-6} (C1D1) for CL2-95031-008; R_{acc}(C_{max}) = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (Day -3 or C1D1); t_{max} = time to maximum observed concentration.
Note: Data from Study AG120-C-002 are only from cholangiocarcinoma subjects.
1　Median (minimum, maximum); n.

3.1.1　吸収

イボシデニブは、胆管癌被験者に単回及び反復経口投与後、速やかに吸収された。

本剤 500 mg を単回又は 1 日 1 回反復投与後のイボシデニブの吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）及び吸収の程度（AUC）は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験で一貫しており予測可能である（表 3:1）。R_{acc} の幾何平均値は R_{acc}(AUC)で 1.24～1.54、R_{acc}(C_{max})で 1.01～1.28 の範囲であり、3 つの試験全体で、1 日 1 回投与による薬物の蓄積はごく軽度から中等度であることが示唆された。

3.1.2　分布

イボシデニブはヒト血漿蛋白に高い割合で結合し（91.6%～95.8%）、また、ヒトでの赤血球への移行性は低かった（AML 申請時の CTD 2.7.2_1.4.1 項）。母集団 PK 解析モデル（2 コンパートメントモデル）によると、体重 74.7 kg の成人胆管癌被験者の Vc/F は 232 L（3.10 L/kg）と推定される。これらの結果は、体内での広範な分布、一貫した最高血漿中濃度、及び赤血球への限られた移行性を示唆する。

3.1.3　代謝

AML の承認申請以降、新たなデータは得られていない。AML の承認申請資料には、主要な循環成分がイボシデニブであること、代謝が緩徐であること、並びに主に酸化的代謝、N-脱アルキル化及び加水分解的代謝を介して消失することが詳細に記載されている。CYP3A4 が主要な代謝酵素であり、CYP2B6 及び CYP2C8 も関与している。これらの包括的な結果から、さらなる評価は不要と考えられる。

3.1.4　排泄

胆管癌被験者の $t_{1/2}$ は健康被験者と同程度であり、100～1200 mg 単回経口投与後の平均値は約 40～80 時間であった。なお、イボシデニブの PK は時間依存性であるため（3.1.6 項）、単回経口投与後の $t_{1/2}$ は、定常状態と異なる可能性があることに注意が必要である。胆管癌被験者では 14 日以内に定常状態に達すると考えられる。

CL_{ss}/F は AG120-C-002 試験で評価した。その結果、本剤反復経口投与後、用量の増加に伴いおおむね上昇した。100 mg 1 日 2 回及び 300～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で、用量漸増パートの C2D1 における CL_{ss}/F は 3.45～12.8 L/hr の範囲にあり（表 2:3）、最も高い値は 800 mg 1 日 1 回投与で認められた。CL2-95031-008 試験の日本人被験者の CL/F の幾何平均値は 6.75 L/hr であった【5.3.4.2.3_CL2-95031-008-PKPD_Table 8.1.2.2】。

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析に基づくと、500 mg 1 日 1 回反復経口投与後のイボシデニブの CL_{ss}/F は、5.88 L/hr と推定された【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。

3.1.5　用量比例性

- イボシデニブの曝露量は用量の増加に伴って増加したが、単回経口投与後及び反復経口投与後のいずれも、用量に比例した増加を下回った。AG120-C-002 試験（胆管癌被験者）での反復経口投与後（C2D1）、用量が 100 mg 1 日 2 回から 1200 mg 1 日 1 回へ増加した場合の $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} の上昇は、それぞれ約 5 倍及び約 3 倍であった（表 2:3）。
- AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験のデータを用いた母集団 PK 解析（胆管癌被験者）で用量非線形性が確認され、F_{rel} の用量非線形性指数は-0.469 であり、F_{rel} の変化（初回投与から定常状態まで）は 0.512 倍であった。
- 「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン」[4)]に従い、イボシデニブの溶解性、膜透過性及び溶出特性の特性評価を行った。
- イボシデニブは BCS クラス II の化合物（低溶解性及び高膜透過性）であると考えられ、吸収を制限する溶解性が、単回及び反復経口投与後に認められた非比例性の原因となっている可能性がある。

3.1.6　時間依存性

胆管癌被験者でのイボシデニブの PK パラメータの推定値は時間依存性を示した。AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いた元の母集団 PK モデルでは、初日及び定常状態におけるイボシデニブの CL/F はそれぞれ.1.55 及び 5.82 L/hr と推定された。日本人被験者 12 例を含む新しいデータセットに基づいて再推定された CL/F は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用していない被験者において、初日では 1.69 L/hr（改良された母集団 PK モデルを使用して算出）であり、定常状態では 5.88 L/hr であった。

この変化は、F_{rel} の 0.512 倍への減少と、クリアランスの 1.78 倍への上昇に起因していた【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。本剤は主に CYP3A4 で代謝され、かつ、CYP3A4 の誘導剤である。これらのデータは、CL/F の上昇に、イボシデニブ代謝の自己誘導が関与している可能性を示唆している。自己誘導の程度は中程度と考えられ、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の定常状態（C2D1）で約 1.5 倍の蓄積（AUC に基づく）が認められた。

3.2　薬力学

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの薬力学の結果を表 3:2 に示す。

ベースラインからの 2-HG 濃度の相対的な低下は 3 試験で同程度であり、CL2-95031-008 試験の日本人被験者を含む異なる被験者集団において、本剤 500 mg 1 日 1 回投与時の薬力学的プロファイルが類似していることを示している。

本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、2-HG 阻害率の幾何平均値は 3 試験で同程度であり（AG120-C-005 試験 75.0%、AG120-C-002 試験 77.5%、CL2-95031-008 試験 73.3%）、反復投与により同様な標的に関与していることを示している。28 日間反復投与後の血漿中 2-HG 濃度の平均値は、健康被験者で観察されたレベルに近く、投与期間を通じて維持された【5.3.4.2.2_AG120-C-005 PKPD, Section 5.3.1】。

表 3:2　本剤 500 mg を 1 日 1 回単回及び反復経口投与したときの 2-HG の薬力学パラメータの比較（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2 9531-008 試験）

Plasma Pharmacodynamic Parameters	**Arithmetic Mean (CV%); n**					
	500 mg QD, Cycle 1, Day 1			**500 mg QD, Cycle 2, Day 1**		
	Study 002 (N=53)	**Study 005 (N=142)**	**Study 008 (N=12)**	**Study 002 (N=59)**	**Study 005 (N=107)**	**Study 008 (N=11)**
$AUEC_{0\text{-}8}$ (Study 002) or $AUEC_{0\text{-}4}$ (Study 005) or $AUEC_{0\text{-}6}$ (Study 008) (hr•ng/mL)	4129 (127.5); 50	3334 (143.5); 141	2148 (83.4); 12	692 (79.7); 60	368 (75.7); 107	436 (47.2); 11
$\%BAUEC_{0\text{-}8}$ (Study 002) or $\%BAUEC_{0\text{-}4}$ (Study 005) or $\%BAUEC_{0\text{-}6}$ (Study 008) (%)	41.5 (36.7); 50	20.2 (50.1); 141	34.7 (26.2); 12	77.5 (33.3); 53	75.0 (30.1); 107	73.3 (26.5); 11

Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Table 6. Data cutoff date: 31 January 2019; m5.3.4.2.1 AG120-C-002 PKPD Addendum, Table 18. Data cutoff date: 16 January 2019; m5.3.4.2.3 CL2-95031-008 PKPD, Table 4. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: $\%BAUEC_{0\text{-}x}$ = percent inhibition for $AUEC_{0\text{-}x}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on $AUEC_{0\text{-}x}$); 2-HG = 2-hydroxyglutarate; $AUEC_{0\text{-}x}$ = area under the effect curved from time 0 to x hours (area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours); CV% = coefficient of variation, %; QD = once daily.
Note: Data from Study AG120-C-002 are only from cholangiocarcinoma subjects.

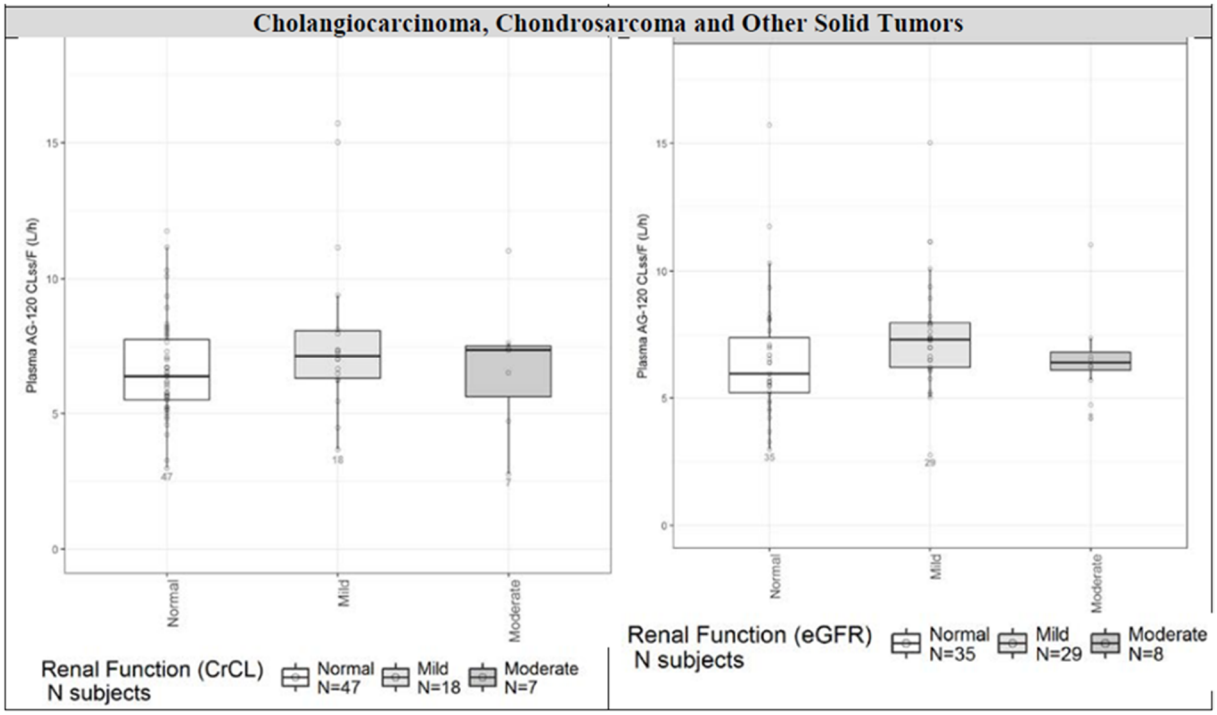
3.3　内因性要因による PK への影響

3.3.1　腎機能障害

腎機能障害がイボシデニブの PK に及ぼす影響は、AML 申請時の CTD（2.7.2_3.2.1 項）に詳述した。軽度又は中等度の腎機能障害の被験者は、AG120-C-002 試験に含まれていた。CrCL 及び推算糸球体濾過量（eGFR）を用いて、ベースライン時の腎機能がイボシデニブの曝露量及び安全性に及ぼす影響を評価した（図 3:1）。その結果、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者とで、イボシデニブの曝露量は同程度であった。AE の発現割合も、これらの被験者集団間で同程度であった。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対して、本剤の用量調節は必要ないと考えられる。しかし、重度の腎機能障害を有する被験者のデータは限られているため、意味のある結論を導くことはできない。

胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果から、軽度又は中等度の腎機能障害（CrCL を指標とする）は CL/F に影響を及ぼさないことが示唆された。重度腎機能障害（CrCL<30 mL/min）又は末期腎機能障害（CrCL<15 mL/min）の胆管癌被験者がいなかったため、重度の腎機能障害が CL/F に及ぼす影響は評価できなかった【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】。

結論として、イボシデニブの PK 及び安全性は、軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者とで類似しており、用量の調節は必要ないことを示している。重度の腎機能障害に関するデータは十分に得られていない。



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Figure 14.4.3.2. Data cutoff date: 12 May 2017.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; CxDy = Cycle x, Day y; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IQR = interquartile range.
Note: The lower and upper edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The whiskers represent the minimum or maximum values within 1.5*IQR. The solid line in the box represents the median. Grey numbers below the box plot presents data count. Data not presented for factor categories where n=1.

図 3:1　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの腎機能カテゴリー別の血漿中イボシデニブの CL_{ss}/F（AG120-C-002 試験：C2D1、用量漸増パート及び拡大パート）

3.3.2　肝機能障害

イボシデニブは主に肝代謝によって消失するため、肝機能障害がイボシデニブの曝露量に影響を及ぼす可能性がある。軽度及び中等度の肝機能障害がイボシデニブの PK に及ぼす影響は、第 I 相試験で正式に評価し、AML 申請時の CTD（2.7.2_2.2.2.1 項及び 3.2.2 項）に詳述した。

AML 申請時の CTD（2.7.2_3.2.2 項）には、AG120-C-002 試験（データカットオフ日：2017 年 5 月 12 日）のデータも含まれており、NCI-ODWG 基準を用いて、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者との比較解析を実施した（図 3:2）。対象となった被験者はいずれも本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、評価可能な PK データ及び評価可能なベースライン時の肝機能データを有していた。

主な解析結果は以下のとおりであった［AML 申請時の CTD（2.7.2_3.2.2 項）］。

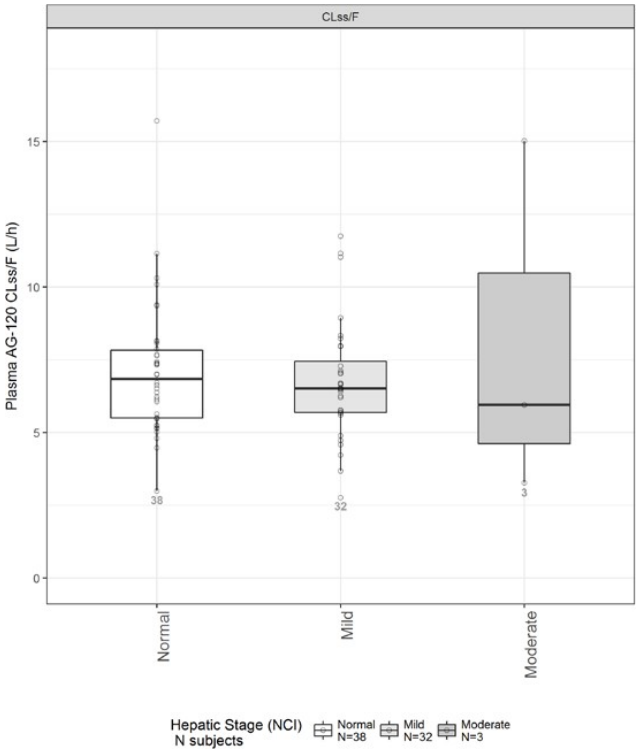
- 軽度の肝機能障害を有する被験者（32 例）と肝機能が正常な被験者（38 例）で、曝露量は同程度であった。
- すべての用量を併せた AE（全グレード）の発現割合は、肝機能が正常な被験者（119 例）と軽度の肝機能障害を有する被験者（46 例）で同程度であった。

- グレード 3 以上の AE の発現割合は、肝機能が正常な被験者（28.6%）と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者（43.5%）で高かった。
- 治験薬と関連する AE（全グレード及びグレード 3 以上）の発現割合は、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者で同程度であり、いずれのグループでもグレード 3 以上の AE の発現は少なかった。
- 重篤な AE の発現割合は低かった（1 例のみ）。
- 治験薬の投与中断、減量、及び投与の中止に至った AE の発現は概して少なく、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。

胆管癌被験者における母集団 PK 解析の結果、肝機能の指標（ALT、AST 及び総ビリルビン）又は軽度の肝機能障害は CL/F に影響を及ぼさないことが示唆された。中等度又は重度の肝機能障害を有する胆管癌被験者はいなかったため、評価できなかった【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】。

これらの結果から、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対して、本剤の用量調節は必要ないことが示唆された。

胆管癌、軟骨肉腫及びその他の固形腫瘍



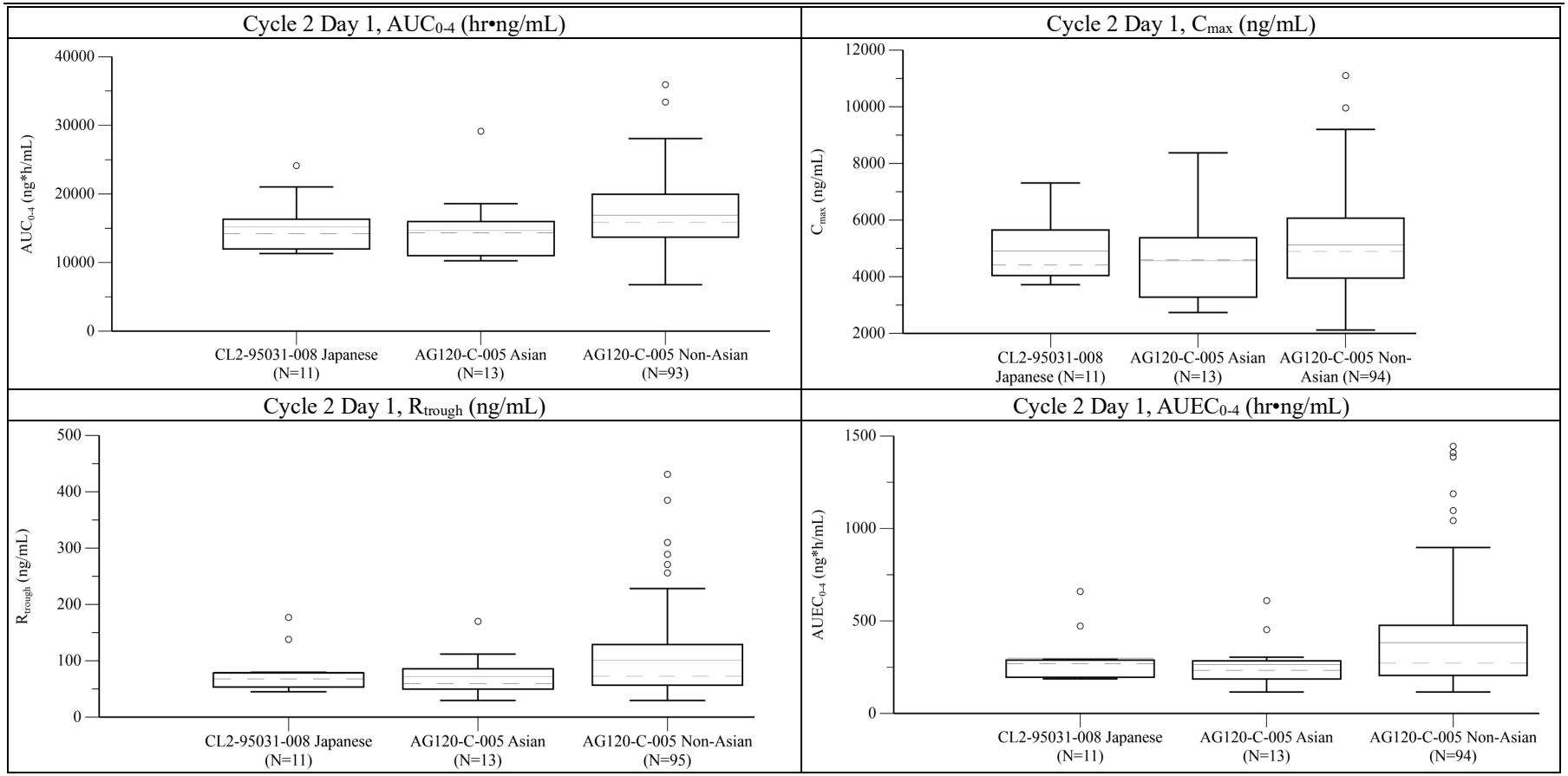
Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Figure 14.4.3.2. Data cutoff date: 12 May 2017.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; CxDy = Cycle x, Day y; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; IQR = interquartile range; NCI= National Cancer Institute; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group.
Note: The lower and upper edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The whiskers represent the minimum or maximum values within 1.5*IQR. The solid line in the box represents the median. Grey numbers below the box plot presents data count. Data not presented for factor categories where n=1.

図 3:2　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの NCI-ODWG による肝機能カテゴリー別の血漿中イボシデニブの CL_{ss}/F（AG120-C-002 試験：C2D1、用量漸増パート及び拡大パート）

3.3.3　民族的要因

イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝され、欧米人と日本人の間でこの酵素に多型があることは知られていない[5)]。したがって、日本人で認められた AUC の 30%減少［AML 申請時の CTD（2.7.2_3.2.5.1 項）に記載した第 I 相 PK 試験（AG120-C-006 試験）］が、イボシデニブの代謝活性及び消失過程の民族差に起因する可能性は低いと考えられる。

探索的解析により、本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与した後のイボシデニブの平均血漿中曝露量及び本剤の 2-HG に対する作用は、CL2-95031-008 試験の日本人被験者と AG120-C-005 試験の外国人被験者（アジア人及びアジア人以外）の間で同程度であることが示された（表 3:3）【5.3.4.2.3_CL2-95031-008-PKPD; Section 5.4】。体重で補正した曝露関連の PK パラメータも、日本人、アジア人、及びアジア人以外の被験者で同程度であった【5.3.4.2.3_CL2-95031-008-PKPD_Table 5、Figure 9、Figure 11】。



Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Figure 10. Data cutoff date: 01 October 2024.

Abbreviations: 2HG = 2-hydroxyglutarate; AUC_{0-x} = area under the (plasma) concentration-time curve from time 0 to x hours; $AUEC_{0-x}$ = area under the effect concentration-time curve from time 0 to x hours (area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours); C_{max} = maximum (plasma) concentration; R_{trough} = observed response value at the end of the dosing interval.

Note: The mean 2-HG baseline in healthy subjects is 72.6 ng/mL.

The circles represent the individual data. The horizontal dashed line within the box represents the median and the horizontal solid line within the box represents the mean.

図 3:3　本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブの PK パラメータ及び 2-HG の薬力学パラメータの人種別の箱ひげ図－CL2-95031-008 試験の日本人被験者と、AG120-C-005 試験の外国人被験者（アジア人及びアジア人以外）の比較

更新された母集団 PK モデルには、12 例の日本人被験者と 239 例の外国人被験者のデータが含まれた。体重は Vc/F の共変量であり、併用薬（ラニチジン、他の CYP3A4 阻害剤及び prednisone）は CL/F の共変量であった。日本人であることは、どのモデルパラメータにも共変量として保持されなかったことから、体重の違いを考慮した後、民族は PK に独立して影響を与えないことが確認された【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。

モデル予測によると、標準的な 500 mg 1 日 1 回の投与レジメンの下で、日本人被験者の $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ の幾何平均値（74400 hr•ng/mL）は外国人被験者（86500 hr•ng/mL）に比べてわずかに低い値を示し、幾何平均値の比は 0.86 であった。日本人被験者の $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ はそれぞれ 4320 ng/mL 及び 2250 ng/mL、外国人被験者ではそれぞれ 4610 ng/mL 及び 2870 ng/mL であり、幾何平均値の比はそれぞれ 0.94 及び 0.78 であった。このように違いがわずかであり、PK パラメータの分布が重なり合っていたことから、イボシデニブの PK の挙動が日本人集団と外国人集団で類似していることが示され、高い比較可能性と臨床的に重要な差がないことが示唆された【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。

ICH E5 ガイダンス[6]に基づく評価は、イボシデニブの PK が民族的要因の影響を受けにくいことを示唆した。2-HG 阻害、曝露－有効性及び曝露－安全性データ（2.5 項及び 3.2 項）に基づいて、日本人の胆管癌患者での用量調節は必要ないことが示された。

3.3.4　他の内因性要因

胆管癌被験者で、年齢、体重、体格指数（BMI）、肝機能指標（ALT、AST、総ビリルビン及び総蛋白）、ベースライン時のアルブミン値、性別、人種及び ECOG PS に対するイボシデニブの PK パラメータのプロットに傾向は認められず、これらの因子に基づく本剤の用量調節は必要ないと考えられた（【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD_Figure 14.4.3.2、Figure 14.4.3.3】、【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】）。

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析では、体重は定常状態での Vc/F に影響を与えるが、CL/F には影響を与えないことが示唆された。年齢、体表面積、性別、ECOG PS などの他の内因性要因は、CL/F 及び Vc/F のいずれにも有意な影響を与えず、人口統計学的特性が異なる被験者集団におけるモデルの頑健性を示している（【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005 PPK Addendum】、【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】）。

3.4　外因性要因による PK への影響

薬物相互作用については AML の申請時に広範な評価を行い、非臨床試験やそのための臨床薬理試験、PBPK モデリング及び母集団 PK 解析に基づいて、他の薬剤による本剤への影響及び本剤による他の薬剤への影響の両面から包括的に検討した。この包括的な解析は、本剤の PK プロファイルを理解し、AML 患者における安全で効果的な使用を確保する上で重要であった。

母集団 PK 解析を用いて、様々な基準を考慮しベースライン値のみを使用して、臨床的関連性について有意な共変量を評価した（【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】、【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】）。

3.4.1　他の薬剤による本剤への影響

3.4.1.1　CYP3A4 阻害剤

胆管癌被験者（日本人及び外国人）のデータを用いて更新した母集団 PK 解析により薬物相互作用を検討した結果、ラニチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）及び他の CYP3A4 阻害剤がイボシデニブの CL/F に及ぼす影響は軽度であることが示唆された。特定の CYP3A4 阻害剤（例えば、ラニチジン）を併用投与すると、イボシデニブの AUC は 28%増加し、非併用時の 85 hr•μg/mL から約 109 hr•μg/mL へ上昇した。他の CYP3A4 阻害剤は AUC を 12%増加させた。これらの変化は臨床的に重要とは考えられず【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】、元の母集団 PK 解析の結果と一致している【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】。

3.4.1.2　CYP3A4 誘導剤

強力な CYP3A4 誘導剤の併用下で本剤の PK を評価する臨床試験は実施されていない。

胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）がイボシデニブの AUC を 15%減少させることが示唆されたが【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】、これは「薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12）」[3)]で弱い薬物相互作用とみなされる 20%を下回っている。したがって、弱い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤を併用する場合、本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

強力な CYP3A4 誘導剤［リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］は、本剤との併用を可能な限り避けることが望ましい。

3.4.1.3　胃酸抑制剤

- イボシデニブは、生理的条件下ではイオン性基を有さず、水溶性は pH に依存しない。したがって、本剤を制酸剤、PPI、又は H2 受容体拮抗薬といった pH モジュレーターと併用投与した場合でも、イボシデニブの血漿中曝露量は変化しないことが予想される。
- 胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）で、胃酸抑制剤はイボシデニブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】。

3.5　血漿中濃度－QTc 関係

異なる集団でのイボシデニブの血漿中濃度－QTc 関係を、ICH E14 ガイドライン[7),8)]に従って評価した。

イボシデニブの血漿中濃度と QTc のベースラインからの変化（ΔQTc）の関係は、AG120-C-002 試験（すべての腫瘍タイプ）及び AG120-C-005 試験で、時間を一致させた評価可能な心電図－血漿中濃度データに基づいて評価した【5.3.4.2.5_AG120-C-002-005-CQT】。用量範囲は 100 mg 1 日 2 回から 1200 mg 1 日 1 回であった。

3.5.1　方法

AG120-C-002 試験では 12 誘導心電図の 1 回測定及び連続 3 回測定を実施した。用量漸増パートでは、スクリーニング時、Day -3 の投与前及び投与後 4 時間、C1D15 の投与後 4 時間、並びに EOT 来院時に 1 回測定を実施した。拡大パート（500 mg 1 日 1 回のみ）では C1D1 及び C2D1 の投与前、投与後 3、4 及び 8 時間、並びに EOT 来院時に連続 3 回測定を実施し、スクリーニング時及び C1D15 の投与後 4 時間に 1 回測定を実施した。AG120-C-005 試験では C1D1 の投与前及び投与後 2 時間、C1D15 の投与後 2 時間、C2D1 の投与前及び投与後 2 時間、その後のサイクルの Day 1 の任意の時点、並びに EOT 来院時に 12 誘導心電図の 1 回測定を実施した。

イボシデニブの血漿中濃度を評価するための検体を同じ評価時点で採取した。投与開始前の心電図を除き、血液検体採取前 30 分以内に得られた心電図のみを使用した。投与開始前の心電図は、採血に先立って実施する必要はないが、採血の 0～5 分後に行われた場合のみ除外し、心電図の測定が採血の影響を受けないようにした。

主要解析（連続 3 回測定）のデータセットには、最大限の精度を得るため、AG120-C-002 試験の連続 3 回測定の結果のみを含めた。副次解析（Full QT）のデータセットには、両試験のすべての結果（1 回測定、連続 2 回測定及び連続 3 回測定）を含めた。心電図のそれぞれの平均値は、繰り返し測定の数（1、2 又は 3）によって重み付けした。感度分析として、各試験の結果を別々にモデル化した解析及び胆管癌被験者のみでモデル化した解析を実施した。

QT 間隔への心拍数の影響を排除する方法として、Fridericia 補正法を検討した。QTcF を RR 間隔に対してプロットし、推定した線形回帰の傾きがゼロに収束した場合にはこの補正法を用いた。

血漿中濃度と ΔQTc との関係を定量化するために、線形混合効果モデル（濃度を指数化）を試行した。切片と傾きは、加法的ランダム被験者間変動を伴う母集団平均値としてモデル化した。切片と傾きに対する被験者間変動は二変量正規分布であると仮定した。標準的なステップワイズ変数増加－変数減少探索法を用いて、切片に共変量を追加して検定した。検定した共変量には、ベースライン時の人口統計学的変数、ベースライン時の QTc、電解質、腫瘍タイプ、QTc 延長のリスクが既知の薬剤クラスの数、並びにベースライン時の心障害のフラグが含まれた。さらに、副次解析のデータセットを使用して、傾き又は切片に対する試験の効果を検討し、効果の有無を確認した。各連続共変量は、共変量がデータセット内の平均値を超えた場合の 2 値フラグとしても検討した。モデルの相対的な性能を、有意水準 0.05 の尤度比検定のほか、パラメータ推定値の

精度評価を用いて評価した。最終モデルを使用して、様々な用量（1 日 1 回）で推定される定常状態の C_{max}（幾何平均値）での QTc 延長及びその 90% CI を予測し、20 msec の閾値と比較した。

3.5.2　結果

主要解析及び副次解析のいずれでも ΔQTcF を選択した。主要解析（連続 3 回測定）のデータセットには、500 mg 1 日 1 回投与を受けた 101 例の被験者から得られた、3 回連続測定による 579 の心電図データと、それらと時間を一致させた血漿中濃度データが含まれた。主要なモデルでは、切片を除くすべてのモデル係数が有意であった（$p<0.05$）。有意な共変量（切片で調整）は、カルシウム（ΔQTcF に負の影響を及ぼす）、ベースライン時の QTcF（ΔQTcF に負の影響を及ぼす）、及び年齢（ΔQTcF に正の影響を及ぼす）であった。副次解析（Full QT）のデータセットには、322 例の被験者からの 1902 件の結果が含まれ、用量は最大 1200 mg 1 日 1 回であった。このデータセットでは、副次解析により、濃度－ΔQTcF の傾きに小さいながらも有意な試験の効果が認められたため、試験ごとに傾きを推定した。副次モデルで有意であった共変量は、主要モデルで認められた 3 つの共変量と、マグネシウム（ΔQTcF に正の影響を及ぼす）及び平均値よりも大きいカリウムのフラグ（ΔQTcF に負の影響を及ぼす）であった。ΔQTcF とイボシデニブ濃度の予測される関係を図 3:4 に示す。

主要解析では、QTcF はイボシデニブの血漿中濃度に対して 0.00353 msec/ng/mL（相対標準誤差 = 12.6%）で延長すると予測された。ΔQTcF の平均値は、4185.5 ng/mL の濃度（AG120-C-002 試験で 500 mg を 1 日 1 回投与したときの C2D1 における C_{max} の幾何平均値、被験者数 116 例）で 15.4 msec（90% CI：12.8～18.0 msec）と予測された（表 3:3）。治療用量を超える用量である 800 mg 及び 1200 mg 1 日 1 回では、ΔQTcF の平均値（90% CI）はそれぞれ 19.0（15.7～22.3）msec 及び 22.8（18.8～26.9）msec と予測された（表 3:4）。

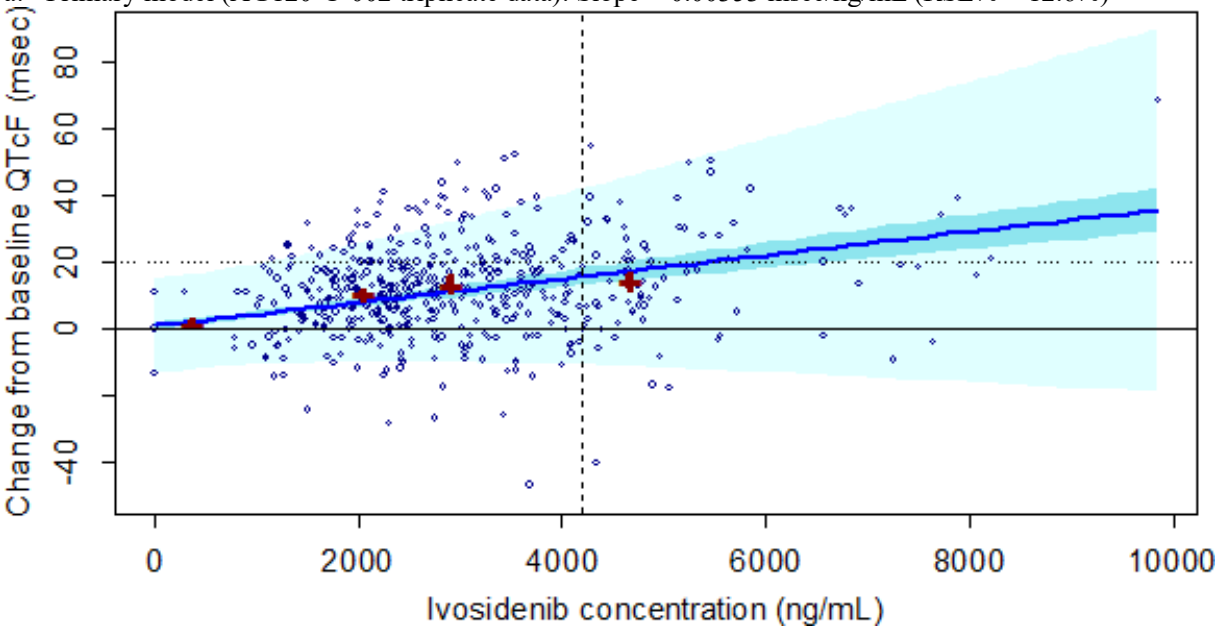
Full QT データセットを用いた副次解析では、予測された ΔQTcF の平均値（90% CI）は、AG120-C-002 試験の被験者で 17.4（15.2～19.6）msec、AG120-C-005 試験の被験者で 12.9（10.7～15.1）msec であり、これは両試験を併せた定常状態の C_{max} の幾何平均値 4469.4 ng/mL（223 例）を用いて算出した。

Full QT データセットのサブセット（AG120-C-002 試験の被験者 154 例、AG120-C-002 試験の胆管癌被験者 69 例、AG120-C-005 試験の被験者 168 例）を用いて推定した 3 つの感度分析モデルでは、ΔQTcF の平均値（90% CI）はそれぞれ 17.4（14.9～19.9）msec、15.5（11.9～19.1）msec、13.3（11.3～15.4）msec と予測された（上記と同じ C_{max} 4469.4 ng/mL を用いて算出）。主要解析と副次解析の両方で、共変量の効果は被験者間の濃度変動の影響よりもはるかに小さく、例えば、主要解析では、C_{max} が 5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルに上昇すると ΔQTcF は 14.2 msec 延長するのに対し、カルシウムが 95 パーセンタイルから 5 パーセンタイルに減少しても、ΔQTcF の延長は 4.3 msec とわずかであった。

両試験の胆管癌被験者のみの C_{max} の幾何平均値は 4707.9 ng/mL で、AG120-C-002 試験の被験者（4185.5 ng/mL）より約 12%高かった。この高い C_{max} を用いて主要モデルで解析した場合、

ΔQTcF の平均値（90% CI）は 17.2（14.3～20.2）msec と予測された。副次モデルを用いた解析では、AG120-C-002 試験で 18.3（16.0～20.6）msec、AG120-C-005 試験で 13.5（11.3～15.8）msec と予測された【5.3.4.2.5_AG120-C-002-005-CQT】。

a.　Primary model (AG120-C-002 triplicate data): Slope = 0.00353 msec/ng/mL (RSE% = 12.6%)



b.　Secondary model, Study AG120-C-002 (full dataset): Slope = 0.00367 msec/ng/mL (RSE% = 8.39%)

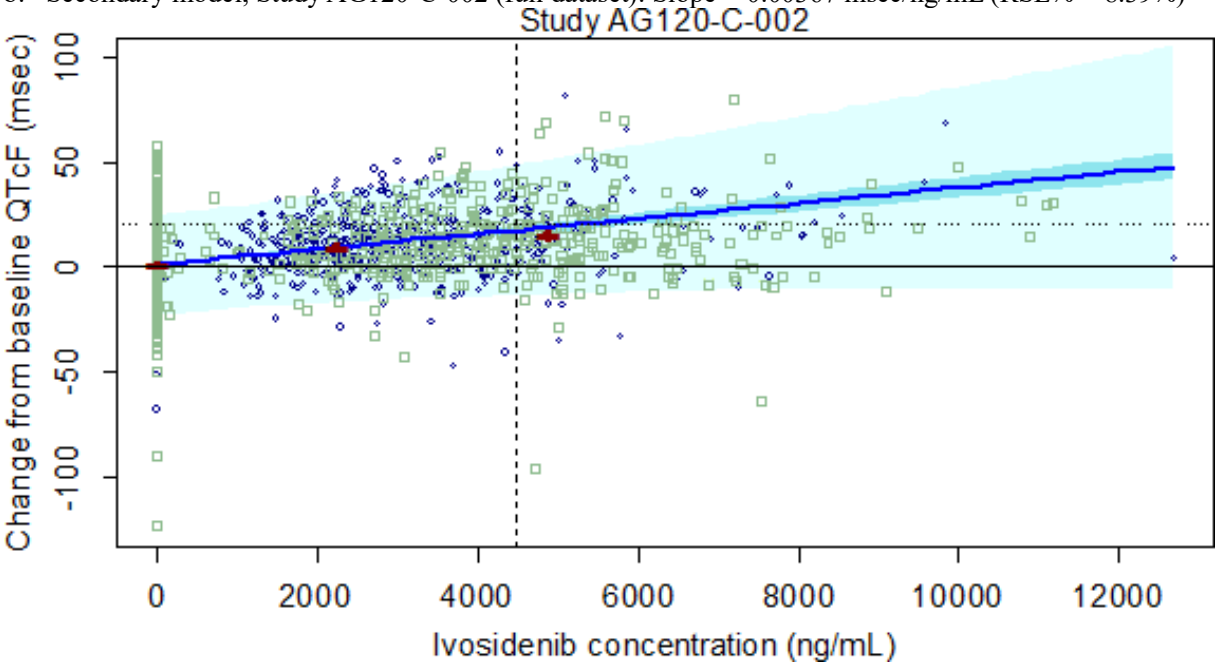
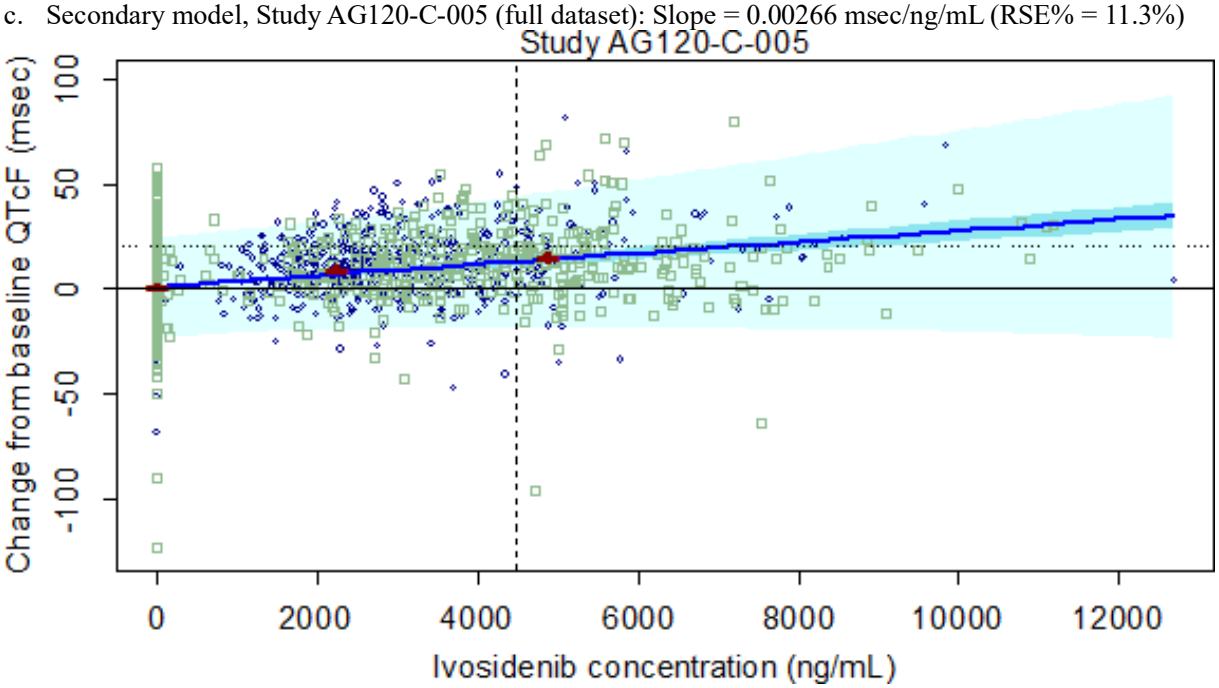


図 3:4　　イボシデニブの血漿中濃度に対して予測された ΔQTcF 及び実測値（AG120-C-002-005-CQT）

c.　Secondary model, Study AG120-C-005 (full dataset): Slope = 0.00266 msec/ng/mL (RSE% = 11.3%)



Source: m5.3.4.2.5 AG120-C-002-005-CQT Figure 6-5, Table 6-3, and Table 6-4. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; QD = once daily; QTcF = heart rate corrected QT interval using Fridericia's method; RSE% = percent relative standard error; ΔQTcF = change in heart rate corrected QT interval using Fridericia's method.

Blue points: Study AG120-C-002 data; green points: Study AG120-C-005 data; center blue line: projected mean ΔQTcF (with covariates set to sample means); dark blue shaded area: its 90% CI; heavy red bars: mean (horizontal bar) ± 90% CI of ΔQTcF at the mean of each concentration quartile; light blue shaded area: 90% prediction interval using between-subject and residual variability; dotted horizontal line: ΔQTcF = 20 msec; dashed vertical line: C_{max} at 500 mg QD for Study AG120-C-002 in Part a, and for both studies in Parts b and c (see 表 3:3 footnote).

Note: in Parts b and c, the second quartile concentration is approximately 0 so does not produce a separate bar.

図 3:4　イボシデニブの血漿中濃度に対して予測された ΔQTcF 及び実測値（AG120-C-002-005-CQT）（続き）

表 3:3　本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの ΔQTcF の平均値（90% CI）の予測（AG120-C-002-005-CQT）

Scenario	**ΔQTcF Mean (90% Confidence Intervals) (msec)**		
	AG120-C-002 **C_{max} (4,185.5 ng/mL)**	**Combined-Study** **C_{max} (4,469.4 ng/mL)**	**Cholangiocarcinoma-only** **C_{max} (4,707.9 ng/mL)**
AG120-C-002 Triplicate primary (model)	**15.4 (12.8, 18.0)**	16.4 (13.6, 19.2)	17.2 (14.3, 20.2)
AG120-C-002 in Full QT (secondary) model	16.4 (14.3, 18.4)	**17.4 (15.2, 19.6)**	18.3 (16.0, 20.6)
AG120-C-005 in Full QT (secondary) model	12.2 (10.1, 14.2)	**12.9 (10.7, 15.1)**	13.5 (11.3, 15.8)
Sensitivity: AG120-C-002 only, Full QT Model	16.3 (14.0, 18.6)	**17.4 (14.9, 19.9)**	18.3 (15.7, 20.9)

Scenario	ΔQTcF Mean (90% Confidence Intervals) (msec)		
	AG120-C-002 C_{max} **(4,185.5 ng/mL)**	**Combined-Study** C_{max} **(4,469.4 ng/mL)**	**Cholangiocarcinoma -only** C_{max} **(4,707.9 ng/mL)**
Sensitivity: same + cholangiocarcinoma subjects only	14.5 (11.1, 17.9)	**15.5 (11.9, 19.1)**	16.3 (12.5, 20.1)
Sensitivity: AG120-C-005 only, Full QT Model	12.6 (10.7, 14.5)	**13.3 (11.3, 15.4)**	13.9 (11.8, 16.1)

Source: m5.3.4.2.5 AG120-C-002-005-CQT Table 6-6. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; QD = once daily; ΔQTcF = change in heart rate corrected QT interval using Fridericia's method.
Bold indicates calculation specified in Modeling & Simulation Analysis Plan.
C_{max} values used in calculation are geometric means from non-compartmental analysis of C2D1 following 500 mg QD dosing: **4,185.5** ng/mL (N=116) in AG120-C-002 and 4,799.0 ng/mL (N=107) in AG120-C-005.
Combined-study geometric mean C_{max} was calculated as: exp[116/(116+107) ln(4,185.5) + 107/(116+107) ln(4,799.0)] = **4,469.4** ng/mL. Similarly, cholangiocarcinoma-only geometric mean C_{max} was calculated using AG120-C-002 cholangiocarcinoma subset and AG120-C-005 as: exp[59/(59+107) ln(4,547) + 107/(59+107) ln(4,799.0)] = 4,707.9 ng/mL.

表 3:4　本剤各用量での ΔQTcF の平均値（90% CI）の予測（主要モデル、AG120-C-002-005-CQT）

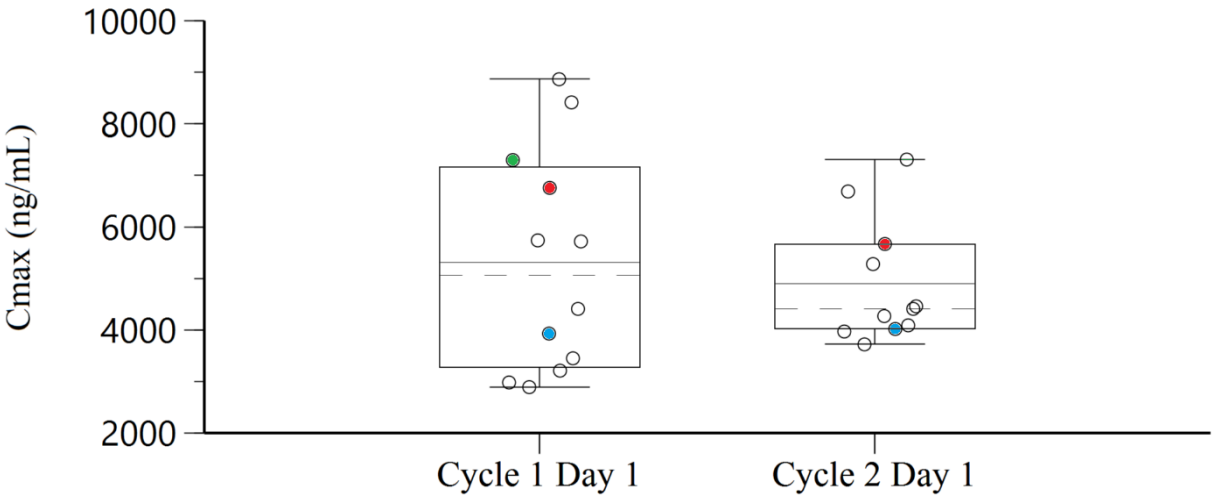
Dose	AG120-C-002		Combined-Study		Cholangiocarcinoma-only	
	C_{max} (ng/mL)	ΔQTcF Mean (90% CI) (msec)	C_{max} (ng/mL)	ΔQTcF Mean (90% CI) (msec)	C_{max} (ng/mL)	ΔQTcF Mean (90% CI) (msec)
300 mg QD	3,300.6	12.3 (10.3, 14.3)	3,524.4	13.1 (10.9, 15.2)	3,712.5	13.7 (11.4, 16.0)
500 mg QD	**4,185.5**	**15.4 (12.8, 18.0)**	4,469.4	16.4 (13.6, 19.2)	4,707.9	17.2 (14.3, 20.2)
800 mg QD	5,207.9	19.0 (15.7, 22.3)	5,561.2	20.2 (16.7, 23.8)	5,857.9	21.3 (17.5, 25.0)
1,200 mg QD	6,288.5	22.8 (18.8, 26.9)	6,715.0	24.3 (20.0, 28.7)	7,073.3	25.6 (21.0, 30.2)

Source: m5.3.4.2.5 AG120-C-002-005-CQT Table 6-8. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; QD = once daily; ΔQTcF = change in heart rate corrected QT interval using Fridericia's method.
* C_{max} at 500 mg QD is from non-compartmental analysis (see 表 3:3 footnote); for other doses C_{max} was approximated, accounting for decreasing bioavailability with dose based on the population pharmacokinetic model, as $C_{max,500}$ $(dose/500)^{1-0.535}$.
Bold: primary model analysis.

CL2-95031-008 試験は濃度－QTc 解析に含まれていなかったが、AG120-C-002 試験の連続 3 回測定による主要モデルから得られた濃度－QT 関係を用いて、定常状態（C2D1）での C_{max} の幾何平均値（4781 ng/mL）における日本人胆管癌被験者の ΔQTcF を予測したところ、17.5 msec（90% CI：14.5～20.5 msec）であり（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の濃度－QT モデルを使用して算出）、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者で観察された結果（C_{max} 4708 ng/mL で 17.2 msec、90% CI：14.3～20.2 msec）と類似していた（【5.3.4.2.3_CL2-95031-008 PKPD】、【5.3.4.2.5_AG120-C-002-005-CQT】）。

CL2-95031-008 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された日本人の胆管癌被験者では、12 例中 3 例に QT 延長が認められた。1 例はベースラインから Grade 1 の延長を示したが、無処置で回復した。他の 2 例は無症候性の Grade 3 の事象を呈し、低カリウム血症を伴っていた。1 例は減量後に

回復し、もう 1 例は処置なしで翌日に回復した。これらの被験者での血漿中イボシデニブ濃度の最高値（C_{max}）は、QT 延長を認めなかった被験者と同程度であり（図 3:5）、CL2-95031-008 試験の被験者と AG120-C-005 試験の被験者の全身曝露も同程度であった（図 3:3、【5.3.4.2.3_CL2-95031-008 PKPD_Section 5.7】）。



Source: m5.3.4.2.3 CL2-95031-008-PKPD Figure 13. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: C_{max} = maximum (plasma) concentration; CxDy = Cycle x, Day y; QD = once daily.
Note: Red circle: [redacted]; Blue circle: [redacted]; Green Circle: [redacted](subject experienced a dose reduction to 250 mg QD due to a Treatment Emergent Adverse Event-QT prolongation and was excluded in C2D1 plot)

図 3:5　本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イボシデニブの C_{max} の箱ひげ図（リニアスケール）

3.5.3　結論

- AG120-C-002 試験で連続 3 回測定した心電図データ（101 例の 579 回の測定結果）を用いた ΔQTcF とイボシデニブ濃度の関係の主要解析で、有意な正の相関が認められた。臨床用量である 500 mg を 1 日 1 回投与したときの両試験の胆管癌被験者の定常状態での C_{max} の幾何平均値（4708 ng/mL）では、ΔQTcF の平均値は 17.2 msec、90% CI 上限は 20.2 msec と予測された。
- 連続 3 回測定以外の心電図データ及び AG120-C-005 試験のデータを含む副次解析（322 例の 1902 回の測定結果）で、傾きに対する試験の効果が認められたが、ΔQTcF に対する影響はおおむね同程度であった。胆管癌被験者の C_{max}（4708 ng/mL）では、ΔQTcF の 90% CI 上限は AG120-C-002 試験で 20.6 msec、AG120-C-005 試験で 15.8 msec であった。
- 両方の解析で、治療用量を超える 800 mg 及び 1200 mg では、ΔQTcF の 90% CI 上限は 20 msec を超えると予測された。
- QTcF の変化（ΔQTcF）の予測値は、カルシウム値が低く、ベースライン時の QTcF が低く、年齢が高い被験者で大きかったが、これらの効果は濃度変動の影響と比較して小さく、臨床的に意義があるとは考えられなかった。

- これらの解析により、進行性固形腫瘍の被験者において、本剤の治療用量及び治療用量を超える用量での QT 間隔延長作用を確実に評価することが可能であった。
- AG120-C-002 試験の連続 3 回測定による主要モデルから得られた濃度－QT 関係を用いて、定常状態（C2D1）での C_{max} の幾何平均値（4781 ng/mL）における日本人胆管癌被験者の ΔQTcF を予測したところ、17.5 msec（90% CI：14.5～20.5 msec）であり（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の濃度－QT モデルを使用して算出）、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者で観察された C_{max} 4708 ng/mL での値（17.2 msec、90% CI：14.3～20.2 msec）と類似していた。

3.6　用量設定根拠及び用量調節の推奨

用量設定根拠の詳細を【2.7.3_4】項に示し、本項ではその概要を示す。

3.6.1　胆道癌に対する推奨用量の妥当性

AG120-C-002 試験の拡大パートで使用する本剤の臨床用量を、AG120-C-002 試験の用量漸増パートの薬力学（2-HG 阻害）、PK、安全性及び予備的有効性の成績に基づいて決定した。AG120-C-002 試験の用量漸増パート及び拡大パート並びに AG120-C-005 試験の成績から、本剤 500 mg 1 日 1 回投与が、IDH1m 胆管癌の治療に適切であることが確認された。

胆管癌被験者では、ベースライン時の血漿中 2-HG 濃度の平均値が高値を示した（範囲：222～5220 ng/mL）。本剤反復投与後、血漿中 2-HG 濃度は健康被験者と同程度の濃度まで大幅に減少した。500 mg を超える用量で本剤を 1 日 1 回投与しても、500 mg 1 日 1 回投与と比較してさらなる 2-HG 阻害は確認されず、500 mg 1 日 1 回未満の用量では阻害レベルの低下が認められた（ただし、被験者数が限られるため統計学的な比較はできなかった）。AG120-C-005 試験の PK 及び薬力学データは、AG120-C-002 試験の全体的な PK 及び薬力学の結果を支持し、500 mg 1 日 1 回投与の選択を裏付けるものであった。

推奨用法・用量である 500 mg 1 日 1 回投与での本剤の有効性は、AG120-C-002 試験の有効性の結果によって裏付けられ（データベースロック日：2024 年 3 月 18 日）、当該用法・用量での OS の中央値は 11.9 カ月（95% CI：8.3～20.6 カ月）であった。本試験では複数の用量が投与されたが、胆管癌被験者では 500 mg 未満及び 500 mg 超を投与された被験者数が比較的少なかったため（それぞれ 6 例及び 5 例）、用量－反応解析は実施しなかった。

推奨用法・用量である 500 mg 1 日 1 回投与の胆管癌患者における有効性は、AG120-C-005 試験から得られた本剤の有効性の結果に基づいて確立された。本剤群に割り付けられた被験者では、IRC の評価による PFS が、プラセボ群と比較して良好であった［p<0.0001、片側；ハザード比（HR）=0.37、95% CI：0.25～0.54］。OS の結果でも本剤のベネフィットが認められた。統計学的に有意ではないものの（p=0.093、片側）、本剤群に割り付けられた被験者では、プラセボ群と比較して OS の改善が認められた（HR=79、95% CI：0.56～1.12)。この結果は、X 線画像上の疾患進行時にプラセボ群の 70%の被験者が本剤群へクロスオーバーしたことを考慮して解釈する必要

があり、クロスオーバーを考慮に入れた Rank Preserving Structural Failure Time モデルでの追加の解析により、本剤が OS を改善する可能性があることがさらに裏付けられた（p<0.0001、片側；HR=0.49、95% CI：0.34～0.70）。

これらの試験に参加した広汎な治療歴のある胆管癌の被験者集団において、本剤の使用はおおむね忍容可能であり、標準治療及び支持療法、並びに用量変更により管理可能であった。本剤の忍容性は、安全性に関連した用量変更及び投与中止が比較的少なく、疾患コントロールが継続している被験者で長期投与が続いていることからも示されている。ほとんどの被験者が少なくとも 1 つの AE を発現したが、重篤な AE の発現割合は低かった。治験責任医師により本剤に関連すると判断された死亡は認められなかった。試験期間中、AE による用量変更及び投与中止はまれであった。ベースライン後の血液学的検査値、凝固検査値、バイタルサイン、身体的所見（AG120-C-002 試験のみ）、左室駆出率、及び ECOG PS の評価では、臨床的に重要な所見は認められなかった。治験実施計画書で定義された特に注目すべき AE 及び本剤投与の特定されたリスク（QT 延長）は、試験期間中、投与中断、減量及び支持療法により管理可能であった（【2.7.4】項参照）。

イボシデニブの曝露量と QT 間隔延長との関係の解析から、QT 間隔延長のリスクは C_{max} の上昇とともに増加することが示され、500 mg 1 日 1 回を超える用量は QT 間隔の延長と関連している可能性があることが示唆された。致命的な心室性不整脈の報告やトルサード　ド　ポアントの報告はなかった。

本剤の曝露－安全性及び曝露－有効性関係は用量に依存しなかった（2.5 項参照）。この解析は、反応を認めた少数の被験者の比較的狭い曝露量範囲での評価に基づいていた。

日本人集団における本剤 500 mg 投与時の PK データは、速やかな吸収、一貫した治療域濃度、及び明らかな蓄積がないことを示しており、1 日 1 回の投与を支持している。効果的な 2-HG 阻害は、この用量が日本人胆道癌患者にとって最適であることを示している。これらの知見は、民族的又は地域的な相違に関する懸念に対して、海外試験に基づき設定された 500 mg 1 日 1 回投与が、日本人集団でも適切であることを裏付けている。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌被験者の PK 及び薬力学プロファイルは、曝露－有効性及び曝露－安全性の結果とともに、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者における良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持している。この用量での臨床データ全体、特に本剤が PFS 及び OS の持続的な改善と関連していることに加えて、PK 及び薬力学データは、本剤 500 mg 1 日 1 回投与を申請する効能又は効果での用法及び用量とすることを支持している。

3.6.2　AE に伴う用量調節

年齢、性別及び人種に基づく本剤の用量調節は必要ない。PK、有効性及び AE について、年齢別、性別及び人種別の解析結果を 3.3.4 項（PK）、【2.7.3_3.3】項（有効性）、及び【2.7.4_5.1】項（AE）に要約する。

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者では、240 例中 14 例（5.8%）が、主に AE（8 例、3.3%）のため治験薬の減量を必要とした。クロスオーバー前のプラセボ群では、治験薬の減量は報告されなかった。

投与中断は 240 例のうち 85 例（35.4%）で認められ、主な理由は AE であった（65 例、27.1%）。クロスオーバー前のプラセボ群では、16 例（27.1%）の被験者が主に AE（11 例; 18.6%）により投与中断となった。

CL2-95031-008 試験では、12 例の被験者のうち 1 例（8.3%）が AE により治験薬の減量に至り、3 例（25%）が AE（8.3%）やその他の理由により投与中断となった【2.7.4_1.2.2】。

4. 特別な試験

該当する試験はない。

5. 参考文献

1) Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
2) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell. 2010;18(6):553-67. [PE0162695]
3) 薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和 6 年 11 月 27 日 医薬薬審発 1127 第 2 号）. [PE0177170]
4) 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（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）. [PE0175961]
5) Kurose K, Sugiyama E, and Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. [PE0163273]
6) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）. [PE0176110]
7) 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）. [PE0176108]
8) 「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する Q&A（令和 4 年 7 月 22 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）[PE0166673]

6. 付録

該当なし。