ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. 緒言 3
2. 参考文献 4

1.　緒言

急性骨髄性白血病（AML）は、様々な遺伝子異常によって引き起こされる骨髄前駆細胞のクローン増殖を特徴とする、侵攻的で急速進行性の悪性腫瘍である [1)-3)]。未成熟な前駆細胞又は骨髄芽球が、骨髄、末梢血及び組織中に蓄積し、正常な血液細胞の産生を妨げる。骨髄又は末梢血中に芽球が 20%以上認められる場合に AML と診断される [4)]。AML の臨床症状は、未成熟な白血病性芽球が正常で機能的な造血幹細胞と置き換わることに起因しており、貧血、好中球減少症及び血小板減少症が引き起こされる。最もよくみられる死因は、感染及び出血事象である。

未治療の AML 患者に対する標準的な治療方針では、選択肢として、標準的な寛解導入療法と地固め療法の組合せ、又は強度の低い治療法が含まれる。未治療の AML 患者に対する初回治療は、患者の年齢、先行する骨髄異形成症候群の病歴、細胞障害性薬剤による治療歴、AML の遺伝学的分類、Eastern Cooperative Oncology Group 全身状態及び重大な併存症の有無に基づいて決定される [5)]。

従来、強力な寛解導入療法の施行不能な AML 患者に対しては、患者の臓器機能・併存疾患に応じ、主治医判断に基づき、治療強度を減弱した多剤併用化学療法、低用量シタラビン（AraC）療法、アザシチジン単剤療法、CAG 療法［低用量 AraC、アクラルビシン、顆粒球コロニー形成刺激因子］などが実施されてきた。ベネトクラクスが本邦で AML に対する承認付与を受けた 2021 年以降は、強力な寛解導入療法の施行不能な AML 患者を対象とした既存療法として、ベネトクラクスとアザシチジン又はベネトクラクスと低用量シタラビンの併用が推奨されている [6)]。

AML で高頻度にみられる遺伝子変異に、イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）に関する遺伝子変異（*IDH1* 遺伝子変異）がある。*IDH1* 遺伝子変異によって発現する変異型 IDH1（IDH1m）は、細胞の分化を阻害する代謝物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を過剰に産生させ、腫瘍形成を促進させる [7)-9)]。このため、IDH1m を直接阻害することによって 2-HG の産生が抑制され、細胞の分化が回復し、腫瘍細胞の増殖が低下すると考えられている。

しかし、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m を有する AML（以下、IDH1m AML）患者に対して承認された分子標的療法はなく、ドライバー遺伝子である *IDH1* の変異を標的とする薬剤の開発が強く待望されてきた。

S95031/AG-120［旧開発コード：AGI-16678、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 ®］（以下、本剤）は、IDH1m の強力かつ選択的な阻害剤であり、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML の成人患者の治療を目的としたアザシチジンとの併用療法として開発されてきた。本剤が IDH1m の酵素活性を直接阻害することによって 2-HG の産生が抑制され、骨髄細胞の分化が回復し、白血病性芽球数が減少する。また、非臨床において、本剤とアザシチジンを併用した場合に、いずれか単独の場合と比較して IDH1m AML の細胞株の細胞分化及び細胞死が促進されることが報告されている [10)]。

本剤とアザシチジンの併用療法の有効性及び安全性を検証する臨床試験として、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者を対象とする国際共同第 III 相試験を実施した。そ

の結果、未治療の IDH1m AML に対する本剤 500 mg とアザシチジンの併用療法の臨床的ベネフィットが示され、その安全性プロファイルは許容かつ管理可能であることが示されている。

以上を踏まえ、日本セルヴィエ株式会社は、今般、以下の「効能又は効果」及び「用法及び用量」における本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請する効能又は効果	*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
申請する用法及び用量	通常、成人にはアザシチジンとの併用において、イボシデニブとして 500mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 参考文献

1) Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006;368(9550):1894-907. [PE0163093]
2) Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:137-142. [PE0163341]
3) Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. Exp Hematol. 2009;37(6):649-658. [PE0072083]
4) Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, et al. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2003;3(5):695-710. [PE0163528]
5) Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712. [PE0163168]
6) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. [PE0175963]
7) Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature. 2012;483(7390):474-478. [PE0163350]
8) Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. Nature. 2014;513(7516):110-114. [PE0163621]
9) Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. Cancer Cell. 2011;19(1):17-30. [PE0162978]
10) Yen K, Chopra V, Tobin E. Functional characterization of the ivosidenib (AG-120) and azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model [Abstract 4956]. Cancer Res. 2018;8(13 Suppl):Abstract nr 4956. [PE0163677]