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）

2.2　緒言

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. 緒言 4
2. 参考文献 6

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
R/R	Relapsed or refractory	再発及び/又は難治性

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®、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る。IDH1 の癌関連変異は、細胞分化を妨げる代謝物 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の過剰産生を引き起こし、血液及び非血液悪性腫瘍双方において腫瘍形成を促進する[1)-3)]。変異型 IDH1 を直接阻害すると、2-HG の産生が抑制され、細胞分化が回復し、癌細胞の増殖が抑制される。したがって、本剤は IDH1 変異（IDH1m）を有する悪性腫瘍患者に対する標的治療薬の候補となる。

2018 年 7 月 20 日に米国で最初の承認を取得して以来、本剤の単剤療法又はアザシチジンとの併用療法は、IDH1m を有する再発及び/又は難治性（R/R）急性骨髄性白血病（AML）、未治療の AML、治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌、R/R 骨髄異形成症候群を効能・効果として承認されている。これらのうち胆管癌を効能・効果とする承認は、2025 年 5 月 15 日現在、42 カ国で得られている。本邦では、アザシチジンとの併用下で、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML を効能又は効果とし、2025 年 3 月 27 日に製造販売承認を取得した。また、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌を予定効能・効果とする今般の一部変更申請に先立ち、2025 年 6 月に本予定効能・効果を対象とした希少疾病用医薬品に指定されることが決定された（6 月 6 日付　薬事審議会 医薬品第二部会）。

胆道癌は悪性度の高い癌であり、解剖学的に胆嚢癌に分類される胆嚢及び胆道の悪性腫瘍、肝外及び肝内の胆管癌、並びにファーター（Vater）乳頭膨大部癌（すなわち乳頭部癌）が含まれる[4)]。進行性胆道癌を対象とした多くの試験では、適切な被験者数を確保する必要性から、胆道癌の多様なサブタイプが集められており、胆道癌の化学療法には、肝内胆管癌の化学療法が参照され用いられてきた。胆管癌は胆管上皮から生じる希少癌であり[2)]、通常、治癒につながる外科的手術が適用外とされる進行期で診断される[5)]。胆管癌患者の予後は、診断時の病期にかかわらず不良である。5 年生存率は、肝内及び肝外胆管癌患者でいずれも 9%～10%であり、遠隔転移のある患者ではわずか2%である[6)]。切除不能な患者に対しては化学療法が主な治療選択肢であるため、胆管癌に対する治療法として全身化学療法が広く用いられている。

進行性胆道癌の患者は標準的な一次治療に対して既に抵抗性であるため、二次治療には異なる作用機序を持つ薬剤が必要である。そのため、胆道癌患者の治療では、近年、遺伝子変異を有する患者に対して分子標的薬が取り入れられつつあり、いくつかの分子標的薬が二次治療のために製造販売承認されている。しかし、本邦では、変異型 IDH1 を特異的に標的とする分子標的薬は未だなく、IDH1m を有する大多数の胆道癌患者の二次治療において、満足のいく治療法は承認/推奨されていない。

既治療の IDH1m 胆道癌患者に対する治療法の開発を目的に、本剤の単剤療法での有効性及び安全性を評価する臨床試験として、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海外第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験（AG120-C-005 試験）を実施した。その

結果、胆管癌患者への本剤の投与により、臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。また、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実施した国内第II 相試験（CL2-95031-008 試験）の結果、日本人患者でのベネフィット・リスクプロファイルは海外第 III 相試験と同様であった。さらに、胆道癌患者での本剤の用法及び用量は、海外第 I 相試験（AG120-C-002 試験）から得られた安全性、薬物動態及び薬力学データにより裏付けられた。したがって、本剤は、本邦での胆道癌治療におけるアンメットメディカルニーズを満たし、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患者に対して、新たな治療選択肢を提供すると期待される。

以上を踏まえ、日本セルヴィエ株式会社は、今般、AG120-C-005、CL2-95031-008、AG120-C-002 の 3 試験を評価資料として、以下の「効能又は効果」及び「用法及び用量」に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

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。

2. 参考文献

1) 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):474-8. [PE0163350]
2) 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):110-4. [PE0163621]
3) 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]
4) Kratz JD, Klein AB, Gray CB, et al. The epidemiology of biliary tract cancer and associated prevalence of MDM2 amplification: A targeted literature review. Target Oncol. 2024;19(6):833–44. [PE0180023]
5) Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. Cancer. 2019;125:1489-98. [PE0163638]
6) ACS. 2021. 'Cancer Facts & Figures 2021'. [PE0168070]