

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/IDH1阻害剤

薬価基準収載

ティブゾンボ[®]錠250mg

TIBSOVO[®] イボシデニブ

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤	形	フィルムコート錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)	
規 格 ・ 含 量	1錠中にイボシデニブ250 mg 含有	
一 般 名	和名:イボシデニブ(JAN) 洋名:Ivosidenib(JAN)	
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2025年3月27日 薬価基準収載年月日:2025年5月21日 販 売 開 始 年 月 日:2025年6月2日	
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:日本セルヴィエ株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	日本セルヴィエ株式会社 お問い合わせ窓口 TEL:0120-841-002 受付時間 月～金 9:00～17:00(祝祭日、弊社休業日を除く) https://nihonservier.co.jp	

本IFは2025年6月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される、ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	27
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 血中濃度の推移	32
6. RMP の概要	3	2. 薬物速度論的パラメータ	35
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	36
1. 販売名	4	5. 分布	36
2. 一般名	4	6. 代謝	38
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	39
4. 分子式及び分子量	5	8. トランスポーターに関する情報	39
5. 化学名（命名法）又は本質	5	9. 透析等による除去率	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	10. 特定の背景を有する患者	40
		11. その他	40
III. 有効成分に関する項目	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41
1. 物理化学的性質	6	1. 警告内容とその理由	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
IV. 製剤に関する項目	8	5. 重要な基本的注意とその理由	42
1. 剤形	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
2. 製剤の組成	8	7. 相互作用	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	8. 副作用	46
4. 力価	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	10. 過量投与	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	11. 適用上の注意	51
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	12. その他の注意	51
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9		
9. 溶出性	9	IX. 非臨床試験に関する項目	52
10. 容器・包装	10	1. 薬理試験	52
11. 別途提供される資材類	10	2. 毒性試験	53
12. その他	10		
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	12		
4. 用法及び用量に関連する注意	13		
5. 臨床成績	14		

X. 管理的事項に関する項目	55
1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57
XII. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	60
XIII. 備考	64
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	64
2. その他の関連資料	64

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
2-HG	2-Hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
α -KG	α -Ketoglutarate	α -ケトグルタル酸
AUC _{0-inf}	Area under the (plasma) concentration-time curve extrapolated to infinity	無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tlast}	Area under the (plasma) concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the (plasma) concentration-time curve at steady-state	定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	Absolute neutrophil count	絶対好中球数
AZA	Azacitidine	アザシチジン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete remission	完全寛解
CRh	Complete remission with partial hematologic recovery	血液学的回復が部分的な CR
CRi	Complete remission with incomplete blood count recovery; Complete remission with incomplete neutrophil recovery	血液学的回復が不完全な CR（AG120-C-009 試験の場合）、好中球回復が不完全な CR（AG-221-AML-005 試験の場合）
CRp	Complete remission with incomplete platelet recovery	血小板数回復が不完全な CR
CV%	Coefficient of variation	変動係数%
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループ 全身状態
EFS	Event-free survival	無イベント生存期間
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLT3L	FMS-like tyrosine kinase 3 receptor	FMS様チロシンキナーゼ 3 受容体リガンド
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HR	Hazard ratio	ハザード比
IC ₅₀	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度

略語	英語（省略なし）	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDH1	Isocitrate dehydrogenase-1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH2	Isocitrate dehydrogenase-2	イソクエン酸脱水素酵素 2
IDH3	Isocitrate dehydrogenase-3	イソクエン酸脱水素酵素 3
IL-3	Interleukin-3	インターロイキン - 3
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン - 6
IV	Intravenous	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLFS	Morphologic leukemia-free state	形態学的無白血病状態
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial remission	部分寛解
PT	Preferred term	基本語
QTc	Heart rate-corrected QT interval	心拍補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 補正法を用いた心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法を用いた心拍補正 QT 間隔
R132C	Arginine-132 mutated to cysteine	132 番目のアルギニンがシステインに変異
R132G	Arginine-132 mutated to glycine	132 番目のアルギニンがグリシンに変異
R132H	Arginine-132 mutated to histidine	132 番目のアルギニンがヒスチジンに変異
R132L	Arginine-132 mutated to leucine	132 番目のアルギニンがロイシンに変異
R132S	Arginine-132 mutated to serine	132 番目のアルギニンがセリンに変異
RCD	Recommended combination dose	推奨併用量
R/R	Relapsed or refractory	再発及び／又は難治性
SC	Subcutaneous	皮下
SCF	Stem cell factor	幹細胞因子
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ティブソボ®錠250mg[イボシデニブ(以下、本剤)]は、変異型イソクエン酸脱水素酵素1 (IDH1)を選択的に阻害する低分子の経口剤である。変異型IDH1は、 α -ケトグルタル酸を2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)へ変換する。2-HGは細胞分化を阻害し、腫瘍増殖を促進させると考えられている。本剤は変異型IDH1を直接的に阻害することにより2-HGの産生を阻害し、細胞分化を回復させ、腫瘍増殖を抑制する。

2018年7月、再発又は難治性のIDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病(AML)の治療薬として米国で承認された。その後、75歳以上又は強力な寛解導入療法の適応とならない併存症を有する未治療のIDH1遺伝子変異陽性のAMLに対して、2019年5月に単剤療法、2022年5月にアザシチジン(AZA)との併用療法の適応が追加された。2024年11月時点で、IDH1遺伝子変異陽性のAMLに対して、41ヵ国で承認されている。

国内では、第IV回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において日本血液学会より要望書が提出され、2024年6月、「IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のIDH1遺伝子変異陽性のAML患者(日本人を含む)を対象に本剤とAZAとの併用療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験[AG120-C-009試験(AGILE試験)]¹⁾の結果に基づき、2025年3月、「IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、変異型IDH1を選択的に阻害するファーストインクラスの経口IDH1阻害剤である。変異型IDH1を直接的に阻害することにより2-HGの産生を阻害し、細胞分化を回復させ、腫瘍増殖を抑制する。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のIDH1遺伝子変異陽性のAML患者146例(本剤+AZA群72例、プラセボ+AZA群74例)を対象としたAG120-C-009試験¹⁾において、主要評価項目である無イベント生存期間(EFS)における本剤+AZA群のプラセボ+AZA群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.33(0.16, 0.69)であった(データカットオフ日:2021年3月18日時点)。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験」の項参照)
- (3) AG120-C-009試験¹⁾において、本剤+AZA群72例中30例(41.7%)に本剤の副作用が認められた。主な事象は心電図QT延長12例(16.7%)、分化症候群8例(11.1%)、白血球増加症6例(8.3%)、下痢3例(4.2%)などであった(データカットオフ日:2022年6月30日)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)

- (4) 重大な副作用として、分化症候群、QT 間隔延長、ギラン・バレー症候群があらわれることがある。
 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書(RMP)	有	(「I .概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:適正使用ガイド ・患者向け資材:患者携帯カード (「XIII. 備考 2.その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025年3月27日時点)

本剤は「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を予定される効能又は効果として2024年6月6日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号: (R6薬) 第606号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I .概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

I .概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・分化症候群 ・QT 間隔延長 ・CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	・ギラン・バレー症候群 ・胚・胎児毒性	・重度の肝機能障害患者への使用 ・小児患者への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用・感染症の自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査により報告される有害事象症例等の収集、分析並びに評価に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査[<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病]
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供[<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病] ・患者向け資材(患者携帯カード)の作成と提供[<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病]

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ティブソボ[®]錠250mg

(2) 洋名

TIBSOVO[®] Tablets

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

イボシデニブ(JAN)

(2) 洋名(命名法)

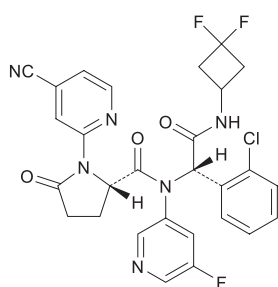
Ivosidenib(JAN)

ivosidenib(INN)

(3) ステム

イソクエン酸脱水素酵素(IDH)阻害剤:-sidenib

3. 構造式又は示性式



Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$

分子量: 582.96

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-Chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl) amino]-2-oxoethyl}-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-*N*-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

S95031/AG-120、AGI-16678

Ⅲ.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末又は塊を含む粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はアセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は低く、25℃/75%RHの条件下における吸湿量は0.56%であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:オンセット139.2℃、ピークトップ150.2℃

(5) 酸塩基解離定数

pH2.0～12.0で解離定数を持たない。

(6) 分配係数

pH7.4における分配係数(オクタノール/水):2.97

(7) その他の主な示性値

旋光度: +196.30° ($[\alpha]_{589}^{25}$ 、10mg/mLメタノール)

Ⅲ.有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30±2℃ 65±5%RH	ポリエチレン袋／ ポリエチレンドラム	60ヵ月	規格内
加速試験	40±2℃ 75±5%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万lx・h以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	無包装	—	分解物が認められた 以外は規格内
苛酷試験	総照度240万lx・h及び 総近紫外放射エネルギー 946W・h/m ²	無包装	—	個別規格を設定しない 不純物が認められた
	60℃	ガラス容器	10日	規格内
	25℃/75%RH		10日	規格内

測定項目：

長期保存試験：性状、定量、類縁物質、水分、粉末X線回折、微生物限度

加速試験：性状、類縁物質、水分、粉末X線回折

光安定性試験：性状、定量、水分、粉末X線回折

苛酷試験：性状、定量、類縁物質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

標準物質のスペクトルと一致

定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

色	青色
外形	
大きさ(約)	長径:18.0mm 短径:8.4mm 厚さ:7.3mm 重量:0.88g

(3) 識別コード

表示部位:錠剤

表示内容:IVO 250

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1錠中イボシデニブ250mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、トリアセチン、青色2号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の有機不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃ 65%RH	高密度ポリエチレン 製ボトル (乾燥剤入り)	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万 lx・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	無包装	—	規格内
使用時安定性試験	30±2℃ 65±5%RH	無包装	3ヵ月	規格内
苛酷試験	総照度240万 lx・h 及び 総近紫外放射エネルギー 946W・h/m ²	無包装	—	分解生成物の 増加を認めた
	60℃	ガラス容器	10日	規格内
	25℃/75%RH		10日	

測定項目：

長期保存試験：性状、定量、類縁物質、水分、溶出、結晶状態、微生物限度

加速試験：性状、定量、類縁物質、水分、溶出、結晶状態

光安定性試験：性状、定量、類縁物質、溶出、水分、固体状態

使用時安定性試験：性状、定量、類縁物質、溶出、水分、固体状態

苛酷試験：定量、類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤の容器には乾燥剤が含まれている。湿気を避けるため、乾燥剤は取り出さず、ボトル包装品のまま患者に交付すること。

本剤の容器には、チャイルドレジスタンス機能付きキャップが用いられている。キャップを上部から押しながら左に回転させ、開封する。

(2) 包装

14錠[プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル: 高密度ポリエチレン

キャップ: ポリプロピレン

インナーシール: アルミニウム

乾燥剤: シリカゲル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

*IDH1*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

[解説]

本剤の効能又は効果は、*IDH1*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 (*IDH1*m AML) 患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009試験)¹⁾の臨床試験成績に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

[解説]

5.1 本剤が適格な患者に投与されるために設定した。

5.2 強力な寛解導入療法の適応となるAML患者における本剤の臨床成績は得られておらず、当該患者への本剤の投与は推奨されないことから設定した。

5.3 AG120-C-009試験¹⁾における対象患者等を熟知し、適応患者の選択を十分検討するよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

アザシチジンとの併用において、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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第 I 相試験 (AG120-C-001試験)²⁾では、*IDH1*m 進行性血液悪性腫瘍患者を対象に、本剤100 mgを1日2回、並びに300、500、800、1200 mgを1日1回反復経口投与した。その結果、1日1回500 mgを超える用量で曝露量がプラトーに近づき、1日1回500 mgで2-HGの最大抑制が認められた。また、血漿中濃度-QTc解析の結果より、臨床的安全性の観点からも1日1回500 mgが適切な用法・用量であると考えられ、次相における用法・用量として1日1回500 mgを選択した。

AG120-C-009試験¹⁾において、アザシチジン (AZA) 併用下で本剤500 mgを単回及び1日1回反復経口投与したとき、イボシデニブの曝露量並びに血漿中2-HGトラフ濃度及び血漿中2-HG抑制率はAG120-C-001試験²⁾で本剤を単剤投与したときと同程度であり、AZAの併用下において、本剤1日1回500 mgの反復投与による臨床的有効性及び臨床的安全性が示された。AG120-C-001試験²⁾、AG120-C-009試験¹⁾の結果を踏まえ、用法及び用量を上記の通り設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、AUC及びC_{max}の増加が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。[16.2参照]

7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を250mgに減量すること。[10.2、16.7.1参照]

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2、11.1.3参照]

副作用	基準	処置
分化症候群	徴候や症状が48時間以上持続する場合	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 超増加	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	QTcF値が480msec以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
	500msecを超える延長	QTcF値がベースラインより30msec以内又は480msec以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、1回250mgで再開できる。また、患者の状態に応じて、1回500mgに増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴うQT 間隔延長	投与を中止する。
ギラン・バレー症候群	—	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	・初発の場合: Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。再開後にGrade 4の副作用が発現した場合、投与を中止する。 ・再発(2回目)の場合: Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1回250mgで再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。また、患者の状態に応じて、1回500mgに増量できるが、再開後にGrade 4の副作用が発現した場合、投与を中止する。 ・再発(3回目)の場合: 投与を中止する。
	Grade 4の血液学的毒性	・初発の場合: Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1回250mgで再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 ・再発(2回目)の場合: 投与を中止する。
	Grade 4の非血液学的毒性	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

[解説]

- 7.1 臨床薬理試験で高脂肪食の摂取後に本剤を投与したとき、イボシデニブの血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。
- 7.2 臨床薬理試験で強いCYP3A阻害剤と併用したとき、イボシデニブの血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。
- 7.3 副作用発現時に、本剤の休薬、減量、中止に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
健康人				
海外 第 I 相	AG120-C-003	健康成人 (8例)	マスバランス試験 (非盲検試験) 評価項目:薬物動態	参考
海外 第 I 相	AG120-C-004	健康成人 (36例)	バイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討 (非盲検、2パート試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
海外 第 I 相	AG120-C-006	健康成人 (60例;日本人30例)	日本人と白人の比較 (非盲検試験) 評価項目:薬物動態、安全性	評価
海外 第 I 相	AG120-C-007	健康成人 (21例)	イトラコナゾールとの薬物間相互作用試験 (非盲検、2期、固定投与順序試験) 評価項目:薬物動態	参考
特別な集団				
海外 第 I 相	AG120-C-012	軽度又は中等度 肝機能障害患者 (32例)	正常な肝機能を有する患者と軽度又は中等度の 肝機能障害を有する患者の比較 (非盲検試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
進行性悪性固形腫瘍患者				
海外 第 I 相	AG120-C-002	<i>IDH1</i> m 進行性悪性固形 腫瘍患者 (168例 ^{*1})	<i>IDH1</i> m 進行性悪性固形腫瘍患者を対象とした 試験 (多施設、非盲検、用量漸増及び拡大試験) 評価項目:薬物動態、有効性、安全性	参考

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
血液悪性腫瘍患者				
国際共同 第Ⅲ相	AG120-C-009	未治療 <i>IDH1</i> m AML 患者 (146例 ^{*1, 2} ; 日本人6例)	本剤とAZAの併用療法に関するピボタル試験 (多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照 試験) 評価項目: 薬物動態、有効性、安全性	評価
海外 第 I b/Ⅱ 相	AG-221-AML-005	未治療 <i>IDH1</i> m AML 患者 (23例 ^{*1})	AML 患者対象の AZA 併用療法に関する補強 的な試験 (多施設、非盲検、無作為化試験) 評価項目: 安全性、推奨併用量	参考
海外 第 I 相	AG120-C-001	未治療、R/R <i>IDH1</i> m 進行性血液 悪性腫瘍患者 (258例 ^{*1})	血液悪性腫瘍患者における安全性の追加 データに関する試験 (多施設、非盲検、用量漸増及び拡大試験) 評価項目: 薬物動態、有効性、安全性	参考

*1 データカットオフ日の時点でイボシデニブを1回以上投与された被験者数

*2 データカットオフ日2021年3月18日

(2) 臨床薬理試験

2-HG 抑制

AG120-C-009試験¹⁾において、未治療の *IDH1*m AML 患者に、AZA 併用下で本剤500 mgを1日1回投与したとき、血漿中2-HG 濃度は、ベースラインから健康人の濃度に近い値まで低下した。

再発及び／又は難治性(R/R)の *IDH1*m AML 患者(AG120-C-001試験²⁾)に対する単剤投与も同様の結果であったことから、AZAは本剤の薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された。なお、プラセボをAZAと併用投与したとき、血漿中2-HG 濃度に変化は認められなかった。

血漿中濃度－QTc 解析³⁾

海外第 I 相試験3試験[AG120-C-001試験²⁾ (*IDH1*m 進行性血液腫瘍患者)、AG120-C-002試験⁴⁾ (*IDH1*m 進行性固形腫瘍患者)及びAG120-C-004試験⁵⁾ (健康人)、314例]の併合解析によりイボシデニブの濃度とQT 間隔の関連性を評価した。AG120-C-001試験²⁾ (173例)に本剤500 mgを1日1回反復経口投与したときの C_{max} の幾何平均値(6,551 ng/mL)では、 $\Delta QTcF$ の予測値の平均値は17.2 msec、その90%信頼区間の上限は19.7 msecであった。治療用量を超える高用量(800及び1,200 mg)での $\Delta QTcF$ の予測値の平均値は20 msecを上回った。

* $\Delta QTcF$: Fridericia 補正法を用いた心拍補正 QT 間隔のベースラインからの変化

日本人と白人における薬物動態の比較

海外第 I 相試験(AG120-C-006試験⁶⁾)において、日本人及び白人の健康成人男性を対象に、本剤を250、500及び1,000 mg 単回投与後の薬物動態を比較したとき、薬物動態プロファイルは同様であった。また、日本人被験者及び白人被験者のいずれでも、本剤曝露量の増加は、用量の増加と比較して小さく、本剤のすべての用量において、忍容性は良好であった。

注意: 本剤の承認されている効能又は効果は、「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I b/II 相試験 (AG-221-AML-005試験)⁷⁾

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1m* AML 患者に本剤の経口投与と AZA の皮下投与を併用したときの安全性と忍容性、並びに推奨併用量 (RCD) を検討した。

本剤は 28 日サイクルで連日 1 日 1 回経口投与、AZA は 75 mg/m²/日を各サイクルの Day 1～7 に皮下投与した。

第 I b 相の用量探索パートに登録された 7 例に、いずれも用量制限毒性は認められず、第 I b 相の拡大パートにおける AZA 皮下投与併用下での本剤の RCD は 1 日 1 回 500 mg と決定した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 III 相試験 (AG120-C-009試験)¹⁾

試験の標題	<i>IDH1</i> 遺伝子変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の被験者を対象とした AZA 併用下の AG-120 (本剤) に関する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 III 相
試験デザイン	AG120-C-009 試験は、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の <i>IDH1</i> 遺伝子変異 (<i>IDH1m</i>) を有する AML (以下、 <i>IDH1m</i> AML) 成人患者を対象として、本剤と AZA の併用投与時 (本剤 + AZA 群) の有効性及び安全性を、プラセボと AZA の併用投与時 (プラセボ + AZA 群) と比較する、国際共同、第 III 相、多施設、プラセボ対照、二重盲検無作為化比較試験
選択・除外基準	選択基準: 本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たすこととした。 18 歳以上であり、強力な寛解導入療法に対する不適格性を定義する以下の基準の 1 つ以上に該当する。 75 歳以上 - ECOG PS スコアが 2 - 重度の心疾患 (治療を必要とするうっ血性心不全、左室駆出率 (LVEF) が 50% 以下、又は慢性安定狭心症など) - 重度の肺障害 (一酸化炭素の肺拡散能力が 65% 以下、又は 1 秒間の努力呼気量 (FEV₁) が 65% 以下など) - クレアチニンクリアランスが 45 mL/分未満 - ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍超 - 強力な寛解導入療法が適さないと治験責任医師により判断された併存疾患を有する - 世界保健機関 (WHO) 分類で定義される AML で未治療である。髄外疾患のみ (すなわち、骨髄及び末梢血で AML を検出できない) の患者は本試験には不適格とした。 - 中央検査機関での骨髄穿刺液検査によって、R132C、R132G、R132H、R132L、R132S 置換を引き起こす <i>IDH1</i> 遺伝子変異が起きていると判断される。 - ECOG PS スコアが 0～2 である。

選択・除外基準	5. 肝機能が適切である。この診断基準は以下のとおりとした。 1) 血清総ビリルビンがULNの2倍以下である。ただし、ジルベール症候群又は原疾患である白血病が原因とみなされる場合はULNの3倍未満とする。 2) 原疾患である白血病が原因とみなされる場合を除き、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) がULNの3倍以下である。 6. 腎機能が適切である。腎機能が適切であることの診断基準は、血清クレアチニン値がULNの2倍以下又はCockcroft-Gault 糸球体濾過量に基づくクレアチンクリアランスが30 mL/分超であることとした。 7. 一連の採血及び骨髄採取を受けることに同意している。 8. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思がある。 9. 治験薬投与中及び投与中止後の指定時点で生活の質評価を完了する意思がある。 10. 妊娠可能な女性の場合は、治験薬の投与開始前に血清妊娠検査の結果が陰性である。妊娠可能な女性患者の定義は、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、及び卵管結紮術を受けていないか、連続した24ヵ月以上にわたり自然閉経となっていない性的に成熟した女性とした。妊娠可能な女性、及び生殖能力がある男性と妊娠可能な女性のパートナーは、同意の提供時点から試験期間中及び治験薬の最終投与後90日の間（女性と男性の両方）、2種類の効果的な避妊法（少なくとも1つのバリア避妊法を含む）を使用しなければならないこととした。効果的な避妊法の定義は、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、殺精子剤付きコンドーム、又は男性パートナーの不妊とした。本剤を併用すると、ホルモン避妊薬の濃度が低下する可能性がある。 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験に組み入れないこととした。 1. AMLに対する強力な寛解導入療法が適応となる。 2. AMLの治療歴がある (hydroxyurea 又は白血球除去などによる、疾患の安定を目的とした非腫瘍溶解療法を除く)。 3. 骨髄異形成症候群 (MDS) に対してメチル化阻害剤を投与されたことがある。 4. 先行する血液疾患に対して治験薬などによる治療を受けたことがあり、その薬剤の最終投与後から当該薬剤の5半減期以上のウォッシュアウト期間が経過していない患者。 5. IDH1阻害剤による治療歴がある。 6. 本剤とそのプラセボ、又はAZAのいずれかの成分に対する過敏症の既往がある。 7. 妊娠中又は授乳中の女性である。 8. 治療域が狭い既知の強いチトクロームP450 (CYP) 3A4誘導剤又は薬物動態学的相互作用を受けやすいCYP3A4の基質となる薬剤を服用している。ただし、治験薬投与から5半減期以上前の期間に別の薬剤への切替えが可能な場合を除く。 9. 治療域が狭い薬物動態学的相互作用を受けやすいP-gpの基質となる薬剤を服用している。ただし、治験薬投与から5半減期以上前の期間に別の薬剤への切替えが可能な場合を除く[本項は治験実施計画書の第5改訂 (治験実施計画書第6.0版) で削除した]。
----------------	--

選択・除外基準	10. 活動性でコントロール不良な全身性の真菌、細菌、又はウイルス感染が生じており、適切な抗生物質、抗ウイルス療法、及び／又はその他の治療を実施しているにもかかわらず改善されていない。 11. MDS 又は骨髄増殖性疾患以外の悪性腫瘍の既往がある。ただし、治験薬投与開始前の1年以上の期間にわたり患者にこれらの疾患がみられない場合を除く。なお、以下の既往歴／併発疾患又は緩徐な進行を示すと考えられる類似の癌を有している患者は本試験への参加が許可された： 1) 皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌 2) 子宮頸部上皮内癌 3) 胸部上皮内癌 4) 前立腺癌に関する偶発的な組織学的所見 12. 治験薬投与開始前の6ヵ月以内に New York Heart Association (NYHA) 分類のクラスⅢ若しくはⅣのうっ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症及び／又は脳卒中などを含む重大な活動性心疾患がある。 13. Fridericia 補正法を用いた心拍補正 QT 間隔 (QTcF) が470 msec 以上である、又は QT 延長あるいは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因がある (例: NYHA 分類のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴)。脚ブロック下で QTcF の延長がみられる患者は本試験に参加してもよいこととした。 14. ヒト免疫不全ウイルス、活動性の B 型肝炎ウイルス、又は C 型肝炎ウイルスを原因とし、治療によってコントロールできない既知の感染症がある。 15. 嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するその他の疾患がある。 16. コントロール不良な高血圧 (収縮時血圧が180 mmHg 超又は拡張期血圧が100 mmHg 超) がある。 17. 活動性の中樞神経系 (CNS) 白血病を示唆する臨床症状を有しているか、CNS 白血病の既往がある。スクリーニング時に白血病による CNS 病変が臨床的に疑われる場合のみ、スクリーニング時の脳脊髄液評価を必須とした。 18. コントロール不良な出血、低酸素症若しくは敗血症を伴う肺炎及び／又は播種性血管内凝固など、急性で生命を脅かすような重度の白血病の合併症がある。 19. 患者の同意提供能力又は本試験への参加能力を妨げる可能性があるとして治験責任医師が判断した、その他の医学的又は精神的状態がある。 20. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤投与を受けている。ただし、治験薬投与の5半減期以上前に別の薬剤への切替えが可能な場合、又は試験中にこれら薬剤を適切にモニタリングすることが可能な場合を除く [同等の薬剤を使用できない場合には、心拍補正 QT 間隔 (QTc) を注意深くモニタリングする]。 21. 進行性多巣性白質脳症の病歴がある。
被験者数	組入れ目標被験者数約200例 (各群100例) に対し、最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (SAS) データカットオフ日: 2021年3月18日 ・FAS: 146例 (本剤 + AZA 群: 72例、プラセボ + AZA 群: 74例) ・SAS: 144例 (本剤 + AZA 群: 71例、プラセボ + AZA 群: 73例) データカットオフ日: 2022年6月30日 ・FAS: 148例 (本剤 + AZA 群: 73例、プラセボ + AZA 群: 75例) ・SAS: 146例 (本剤 + AZA 群: 72例、プラセボ + AZA 群: 74例)

V. 治療に関する項目

試験方法	治験薬投与が適格と判断された被験者を1:1の割合で、本剤の経口投与又はプラセボの経口投与に無作為に割り付け、いずれもAZAの皮下(SC)又は静脈内(IV)投与と併用した。AMLの発症様式(de novo AML、二次性AML)及び地理的地域(米国及びカナダ;西ヨーロッパ、イスラエル及びオーストラリア;日本;その他の地域)を層別因子として無作為化した。 被験者は、以下の事象が発現しない限り、最低6サイクルの併用投与を受けた。 疾患再発、疾患進行、許容できない毒性(有害事象)の発現、妊娠の確認、被験者による同意撤回、治験実施計画書違反、死亡又は試験終了 被験薬:イボシデニブ250 mg 経口用錠剤(本剤) 対照薬:プラセボ 併用薬:AZA(1バイアルあたりAZA100 mgを含有する凍結乾燥粉末) 投与方法: 4週間(28日間)を1サイクルとし、各サイクルの最初の1週間(7日間又は5-2-2のスケジュール*)にAZA75 mg/m²/日をSC又はIV投与するとともに、4週間サイクルの毎日に1日1回、本剤(500 mg)又はプラセボを投与した。 最初の治験薬投与日をサイクルのDay 1とした。 *5日間連日投与した後、週末2日間の投与を行わず、翌週の初めに2日間投与するスケジュール
有効性主要評価項目	EFS
有効性副次的評価項目	•CR 率 •OS •CR+CRh 率 •ORR 等
安全性評価項目	•臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査) •有害事象、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象 等

解析方法	有効性評価項目： 全体的な第1種過誤率をコントロールするため、EFSでの検定が有意であった場合のみ重要な有効性副次的評価項目に対して検定を実施する固定順序手順を用いた。検定を、EFS、CR率、OS、CR+CRh率、ORRの順に実施した。その他の解析では、α水準のコントロールを実施しなかった。 •EFS 層別化したlog-rank検定(片側)を用い、本剤+AZA投与に無作為化された被験者とプラセボ+AZA投与に無作為化された被験者との間で比較した。Kaplan-Meier(product-limit)推定値を、関連する統計量の要約とともに投与群別に示し、各時点のEFS率を推定し、両側95%CIとともに示した。ハザード比(HR)及びその両側95%CIを、層別化したCox比例ハザードモデルを用いて推定した。 •OS 無作為化層別因子で層別化したlog-rank検定によって比較し、無作為化層別因子で層別化したCox比例ハザードモデルを用いてHRを推定した。Kaplan-Meier(product-limit)推定値を、関連する統計量(中央値及び両側95%CIを含む)の要約とともに投与群別に示した。 •CR率、CR+CRh率、ORR Cochran-Mantel-Haenszel検定によって投与群間で比較し、オッズ比及びその95%CIを示した。 注)新薬承認申請後の審査において、有効性の評価項目とされたEFSやOSについては、試験の途中で主要評価項目が変更されたこと、治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施されたことを踏まえ、統計学的に解釈することは困難と判断された。 安全性評価項目： 治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)を、治験薬投与期間中に初めて発現した有害事象又はベースライン時から悪化した有害事象と定義した。なお、治験薬投与期間を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後28日までと定義した。また、特に言及がない限り、TEAEに基づき有害事象を要約した。すべての有害事象を被験者別の一覧に示し、治験薬投与期間以外に発現した有害事象にフラグをつけた。特に言及がない限り、TEAEを医薬品規制調和国際会議(ICH)国際医薬用語集(MedDRA) Version 23.1に従って器官別大分類(SOC)及び／又は基本語(PT)で示し、重症度(NCI CTCAE Version 4.03でのグレード判定に基づく)、重篤度、並びに治験薬との関連性別に、本剤+AZA群での発現頻度順で要約した。
------	---

V. 治療に関する項目

結果

< 患者背景 (FAS) >

データカットオフ日	2021年3月18日			2022年6月30日		
	本剤＋AZA群 (n=72)	プラセボ＋ AZA群 (n=74)	合計 (n=146)	本剤＋AZA群 (n=73)	プラセボ＋ AZA群 (n=75)	合計 (n=148)
年齢						
中央値(範囲)、歳	76.0 (58-84)	75.5 (45-94)	76.0 (45-94)	76.0 (58-84)	76.0 (45-94)	76.0 (45-94)
<65歳、n(%)	4 (5.6)	4 (5.4)	8 (5.5)	4 (5.5)	4 (5.3)	8 (5.4)
≥65歳、n(%)	68 (94.4)	70 (94.6)	138 (94.5)	69 (94.5)	71 (94.7)	140 (94.6)
<75歳、n(%)	33 (45.8)	31 (41.9)	64 (43.8)	34 (46.6)	31 (41.3)	65 (43.9)
≥75歳、n(%)	39 (54.2)	43 (58.1)	82 (56.2)	39 (53.4)	44 (58.7)	83 (56.1)
性別、n(%)						
男性	42 (58.3)	38 (51.4)	80 (54.8)	42 (57.5)	38 (50.7)	80 (54.1)
女性	30 (41.7)	36 (48.6)	66 (45.2)	31 (42.5)	37 (49.3)	68 (45.9)
人種、n(%)						
アジア人	15 (20.8)	19 (25.7)	34 (23.3)	15 (20.5)	19 (25.3)	34 (23.0)
白人	12 (16.7)	12 (16.2)	24 (16.4)	12 (16.4)	12 (16.0)	24 (16.2)
黒人又はアフリカ 系アメリカ人	0	2 (2.7)	2 (1.4)	0	2 (2.7)	2 (1.4)
その他	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.4)
未報告	44 (61.1)	40 (54.1)	84 (57.5)	45 (61.6)	41 (54.7)	86 (58.1)
発症様式(治験責任医師)、n(%)						
de novo AML	54 (75.0)	53 (71.6)	107 (73.3)	55 (75.3)	53 (70.7)	108 (73.0)
二次性 AML	18 (25.0)	21 (28.4)	39 (26.7)	18 (24.7)	22 (29.3)	40 (27.0)
治療関連 AML	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)
骨髄異形成症 候群の既往	10 (13.9)	12 (16.2)	22 (15.1)	10 (13.7)	13 (17.3)	23 (15.5)
骨髄増殖性腫瘍 の既往	4 (5.6)	8 (10.8)	12 (8.2)	4 (5.5)	8 (10.7)	12 (8.1)
その他	2 (2.8)	0	2 (1.4)	2 (2.7)	0	2 (1.4)
WHO 分類、n(%)						
反復性遺伝子異常を伴う AML	16 (22.2)	24 (32.4)	40 (27.4)	16 (21.9)	24 (32.0)	40 (27.0)
骨髄異形成関連 の変化を伴う AML	28 (38.9)	26 (35.1)	54 (37.0)	28 (38.4)	27 (36.0)	55 (37.2)
治療関連骨髄性 腫瘍	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.4)
非特定型 AML	27 (37.5)	23 (31.1)	50 (34.2)	28 (38.4)	23 (30.7)	51 (34.5)
ECOG PS、n(%)						
0	14 (19.4)	10 (13.5)	24 (16.4)	14 (19.2)	10 (13.3)	24 (16.2)
1	32 (44.4)	40 (54.1)	72 (49.3)	32 (43.8)	41 (54.7)	73 (49.3)
2	26 (36.1)	24 (32.4)	50 (34.2)	27 (37.0)	24 (32.0)	51 (34.5)

データカットオフ日	2021年3月18日			2022年6月30日		
	本剤+AZA群 (n=72)	プラセボ+ AZA群(n=74)	合計 (n=146)	本剤+AZA群 (n=73)	プラセボ+ AZA群(n=75)	合計 (n=148)
<i>IDH1</i> 遺伝子変異(中央検査)、n(%)						
R132C	45 (62.5)	51 (68.9)	96 (65.8)	46 (63.0)	52 (69.3)	98 (66.2)
R132G	6 (8.3)	4 (5.4)	10 (6.8)	6 (8.2)	4 (5.3)	10 (6.8)
R132H	14 (19.4)	12 (16.2)	26 (17.8)	14 (19.2)	12 (16.0)	26 (17.6)
R132L	3 (4.2)	0	3 (2.1)	3 (4.1)	0	3 (2.0)
R132S	2 (2.8)	6 (8.1)	8 (5.5)	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)
野生型	1 (1.4)	0	1 (0.7)*	1 (1.4)	0	1 (0.7)*
不明	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)*	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.4)*
細胞遺伝学的リスク(治験責任医師)、n(%)						
Favorable	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)	3 (4.1)	7 (9.3)	10 (6.8)
Intermediate	48 (66.7)	44 (59.5)	92 (63.0)	49 (67.1)	45 (60.0)	94 (63.5)
Poor	16 (22.2)	20 (27.0)	36 (24.7)	16 (21.9)	20 (26.7)	36 (24.3)
その他	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (2.7)
不明	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
骨髄芽球(%)						
n	71	73	144	72	74	146
中央値(範囲)	54.0 (20-95)	48.0 (17-100)	52.5 (17-100)	53.5 (20-95)	48.5 (17-100)	52.5 (17-100)
末梢血芽球(%)						
n	57	59	116	58	60	118
中央値(範囲)	23.00 (0.0-94.0)	15.00 (0.0-98.0)	20.00 (0.0-98.0)	22.25 (0.0-94.0)	14.50 (0.0-98.0)	20.00 (0.0-98.0)
髄外病変、n(%)						
あり	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)	4 (5.5)	2 (2.7)	6 (4.1)
なし	59 (81.9)	65 (87.8)	124 (84.9)	60 (82.2)	66 (88.0)	126 (85.1)
不明	5 (6.9)	6 (8.1)	11 (7.5)	5 (6.8)	6 (8.0)	11 (7.4)
未評価	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.4)	4 (5.5)	1 (1.3)	5 (3.4)

※試験実施施設の検査により*IDH1*遺伝子変異が確認された。

<有効性>

主要評価項目

・EFS

EFSにおける本剤+AZA群のプラセボ+AZA群に対するHR(95%CI)は0.33(0.16, 0.69)であった。12及び24ヵ月EFS率は、本剤+AZA群でそれぞれ37.4%及び22.2%、プラセボ+AZA群でそれぞれ12.2%及び推定不能であった(データカットオフ日:2021年3月18日、データカットオフ日までにプラセボ+AZA群では24ヵ月以上のEFSを達成した症例はいなかった)。

* EFS:無作為化日を始点とし、治療不成功、寛解からの疾患の再発又は死亡の各イベントのうち、最初に発生したイベントの記録日までの期間

再発の定義(ただし、これまでにCR、CRi、CRp又は形態学的無白血球状態(MLFS)を達成したことがある被験者のみを対象):骨髄中の芽球比率が5%以上の場合、血液中に芽球が再出現した場合、又は髄外疾患が出現した場合のいずれかに該当。なお、第24週までにCRが達成されなかった場合、無作為化第1日目にイベントが発生したとみなし、治療不成功とした。

V. 治療に関する項目

EFS (FAS、データカットオフ日：2021年3月18日)

	本剤＋AZA 群 (n=72)	プラセボ＋AZA 群 (n=74)
イベント発現例数 (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
治療不成功	42 (58.3)	59 (79.7)
寛解からの再発	3 (4.2)	2 (2.7)
死亡	1 (1.4)	1 (1.4)
中央値 (95%CI)、月	0.03 (0.03, 11.01)	0.03 (NE, NE)
HR (95%CI) *	0.33 (0.16, 0.69)	

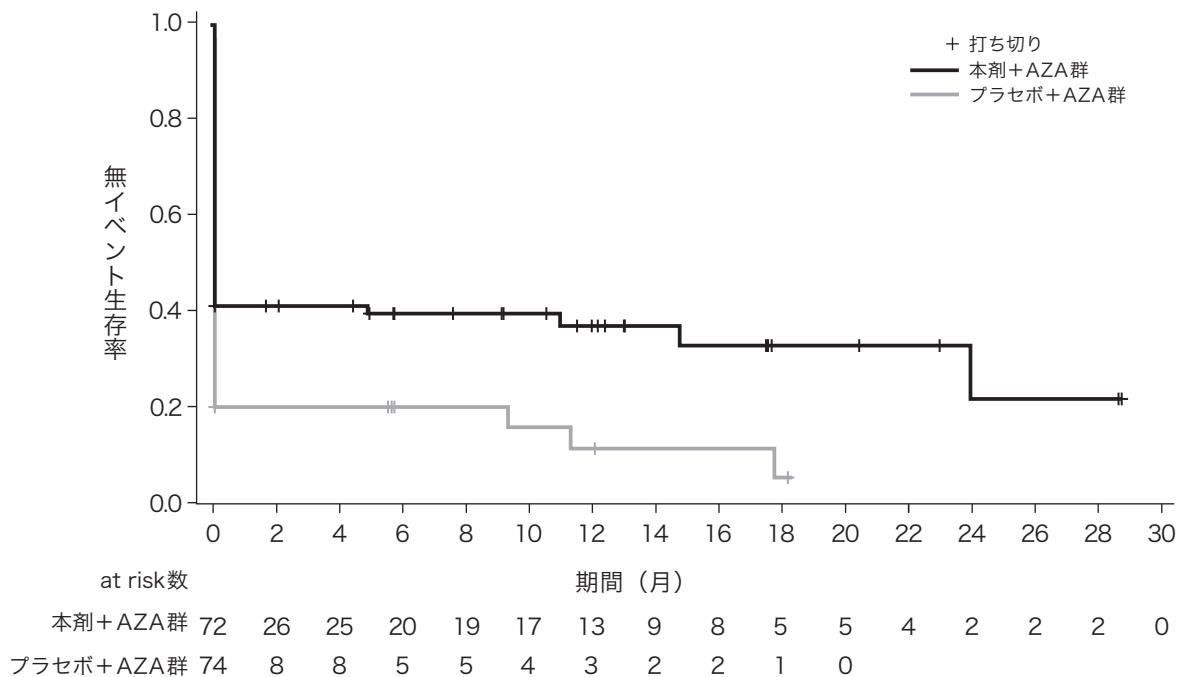
NE: 推定不能

※ 層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

[参考] $p = 0.0011$ 、層別 log-rank 検定 (有意水準: 片側 0.0046)

注) 新薬承認申請後の審査において、有効性の評価項目とされた EFS や OS については、試験の途中で主要評価項目が変更されたこと、治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施されたことを踏まえ、統計学的に解釈することは困難と判断された。

EFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、データカットオフ日：2021年3月18日)



副次評価項目

・CR 率

CR 率 (95%CI) は、本剤＋AZA 群 47.2% (35.3, 59.3)、プラセボ＋AZA 群 14.9% (7.7, 25.0) であり、オッズ比 (95%CI) は 4.76 (2.15, 10.50) であった [$p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定: 有意水準 (片側 $p = 0.0087$)、データカットオフ日: 2021年3月18日]。

* CR の定義: 骨髄中の芽球比率が 5% 未満かつアウエル小体なし、髄外疾患なし、絶対好中球数 (ANC) が $1.0 \times 10^9/L$ ($1000/\mu L$) 以上、血小板数が $100 \times 10^9/L$ ($100000/\mu L$) 以上、及び赤血球輸血に非依存

・OS

OS における本剤＋AZA 群のプラセボ＋AZA 群に対する HR (95%CI) は 0.42 (0.27, 0.65) であった。OS 中央値 (95%CI) は本剤＋AZA 群 29.3 ヵ月 (13.2, NE)、プラセボ＋AZA 群 7.9 ヵ月 (4.1, 11.3) であり、36 ヵ月 OS 率はそれぞれ 41.0%、11.9% であった (データカットオフ日: 2022年6月30日)。

OS (FAS、データカットオフ日: 2022年6月30日)

	本剤+AZA群 (n=73)	プラセボ+AZA群 (n=75)
イベント発現例数 (%)	37 (50.7)	58 (77.3)
中央値 (95%CI)、月	29.3 (13.2, NE)	7.9 (4.1, 11.3)
HR (95%CI) *	0.42 (0.27, 0.65)	

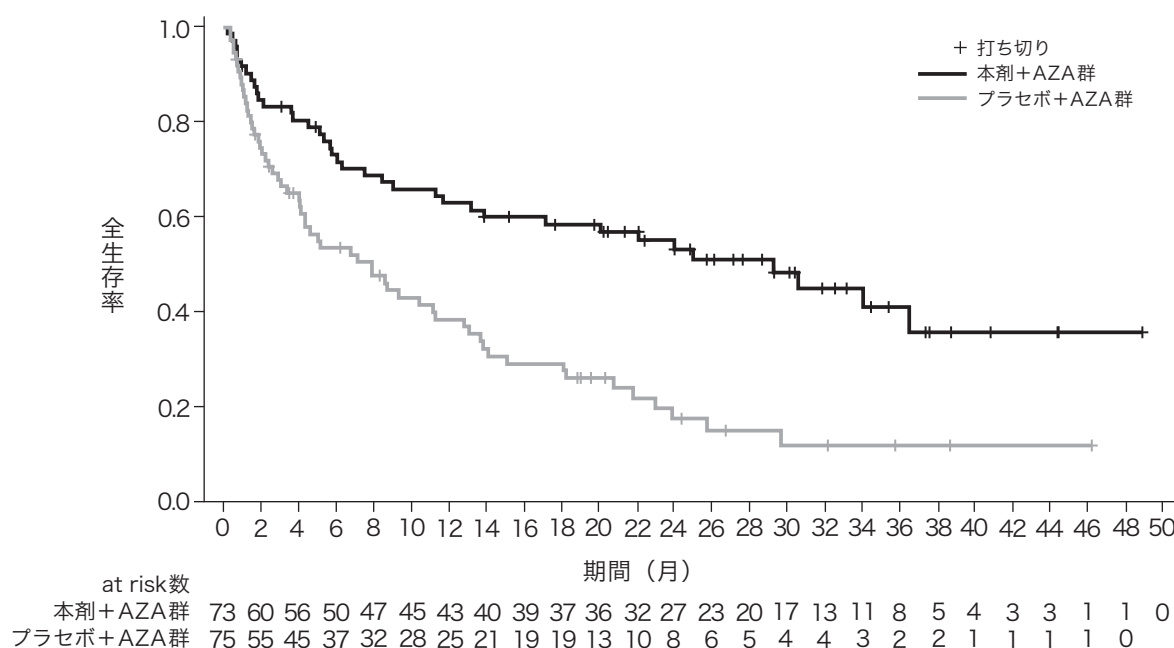
NE: 推定不能

※ 層別Cox比例ハザードモデルにより算出

[参考] $p < 0.0001$ 、層別log-rank検定 (有意水準: 片側0.0017)

注) 新薬承認申請後の審査において、有効性の評価項目とされたEFSやOSについては、試験の途中で主要評価項目が変更されたこと、治験実施計画書等で事前規定のない解析が実施されたことを踏まえ、統計学的に解釈することは困難と判断された。

OSのKaplan-Meier 曲線 (FAS、データカットオフ日: 2022年6月30日)



• CR+CRh 率

CR+CRh 率 (95%CI) は、本剤+AZA群52.8% (40.7, 64.7)、プラセボ+AZA群17.6% (9.7, 28.2) であり、オッズ比 (95%CI) は5.01 (2.32, 10.81) であった [$p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定: 有意水準 (片側 $p=0.0087$)、データカットオフ日: 2021年3月18日]。

* CRhの定義: 末梢血球数の回復が部分的[ANCが $0.5 \times 10^9/L$ (500/ μL) 超かつ血小板数が $50 \times 10^9/L$ (50000/ μL) 超]であるCR

• ORR

ORR (95%CI) は、本剤+AZA群62.5% (50.3, 73.6)、プラセボ+AZA群18.9% (10.7, 29.7) であり、オッズ比 (95%CI) は7.15 (3.31, 15.44) であった [$p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定: 有意水準 (片側 $p=0.0087$)、データカットオフ日: 2021年3月18日]。

* ORR: CR、CRi (CRpを含む)、部分寛解 (PR) 及びMLFSの割合

PRの定義: CRの血液学的回復基準をすべて満たし、骨髓中の芽球比率が50%以上減少し5~25%

MLFSの定義: 骨髓中の芽球比率が5%未満かつアウエル小体なし、髄外疾患なし、血液学的回復は不要

V. 治療に関する項目

<安全性*>

本剤＋AZA群72例のうち、本剤のみに関連する副作用は30例(41.7%)、本剤及びAZAの両薬剤に関連する副作用は44例(61.1%)に認められた。本剤のみに関連する主な副作用は、心電図QT延長12例(16.7%)、分化症候群8例(11.1%)、白血球増加症6例(8.3%)、下痢3例(4.2%)、好中球減少症、貧血、好中球増加症、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、発熱、不眠症、骨痛が各2例(2.8%)などであった。本剤及びAZAの両薬剤に関連する主な副作用は、悪心17例(23.6%)、嘔吐14例(19.4%)、好中球減少症11例(15.3%)、貧血、血小板減少症が各7例(9.7%)、便秘、下痢、発熱性好中球減少症、血小板数減少、食欲減退が各6例(8.3%)などであった。

Grade 3以上の本剤のみに関連する副作用は13例(18.1%)に認められ、主な事象は心電図QT延長6例(8.3%)、分化症候群、好中球減少症が各2例(2.8%)などであった。Grade 3以上の本剤及びAZAの両薬剤に関連する副作用は34例(47.2%)に認められ、主な事象は好中球減少症11例(15.3%)、発熱性好中球減少症6例(8.3%)、貧血、血小板減少症、好中球数減少が各5例(6.9%)などであった。

本剤のみに関連する重篤な副作用は5例(6.9%)に認められ、内訳は分化症候群4例(5.6%)、発熱及び発疹が各1例(1.4%)であった。本剤及びAZAの両薬剤に関連する重篤な副作用は16例(22.2%)に認められ、内訳は発熱性好中球減少症5例(6.9%)、好中球減少症、血小板減少症、気管支肺炎、アスペルギルス症、腸球菌感染、肺炎、シュードモナス肺炎、RSウイルス肺炎、敗血症、尿路感染、疲労、発熱、下部消化管出血、芽球細胞数増加、分化症候群、脳梗塞、腎障害、肺臓炎が各1例(1.4%)であった。

本剤のみが投与中止に至った有害事象は5例(6.9%)に認められ、内訳は、貧血、血小板減少症、心電図QT延長、血小板数減少、不眠症が各1例(1.4%)であった。本剤及びAZAの両薬剤が投与中止に至った有害事象は19例(26.4%)に認められ、このうち2例以上に認められたものは肺塞栓症2例(2.8%)のみであった。

死亡に至った有害事象は11例(15.3%)に認められ、内訳は、肺炎、頭蓋内出血が各2例(2.8%)、COVID-19、敗血症性ショック、虚血性脳卒中、痙攣発作、多臓器機能不全症候群、腺癌、肺塞栓症が各1例(1.4%)であった。

投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与28日後まで)の死亡は、本剤＋AZA群の16例(22.2%)に認められ、このうち再発／疾患進行による死亡は6例であった。再発／疾患進行以外の死因の内訳は、頭蓋内出血が2例、肺炎／疾患進行、肺炎、COVID-19、痙攣発作、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群、肺塞栓症が各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤＋AZA群において、有害事象は日本人被験者3例(100%)及び外国人被験者68例(98.6%)に認められ、日本人のみに認められた有害事象の内訳は、注入部位血管外漏出が2例、肛門出血、アナフィラキシー反応、血圧上昇、結膜出血、薬疹、眼瞼浮腫、血便排泄、低血糖、注入に伴う反応、注射部位皮膚炎、内出血、リンパ節炎、爪囲炎、肛門周囲痛、腎障害、舌苔及び尿閉が各1例であった。

*データカットオフ日:2022年6月30日

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

IDH1阻害剤

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

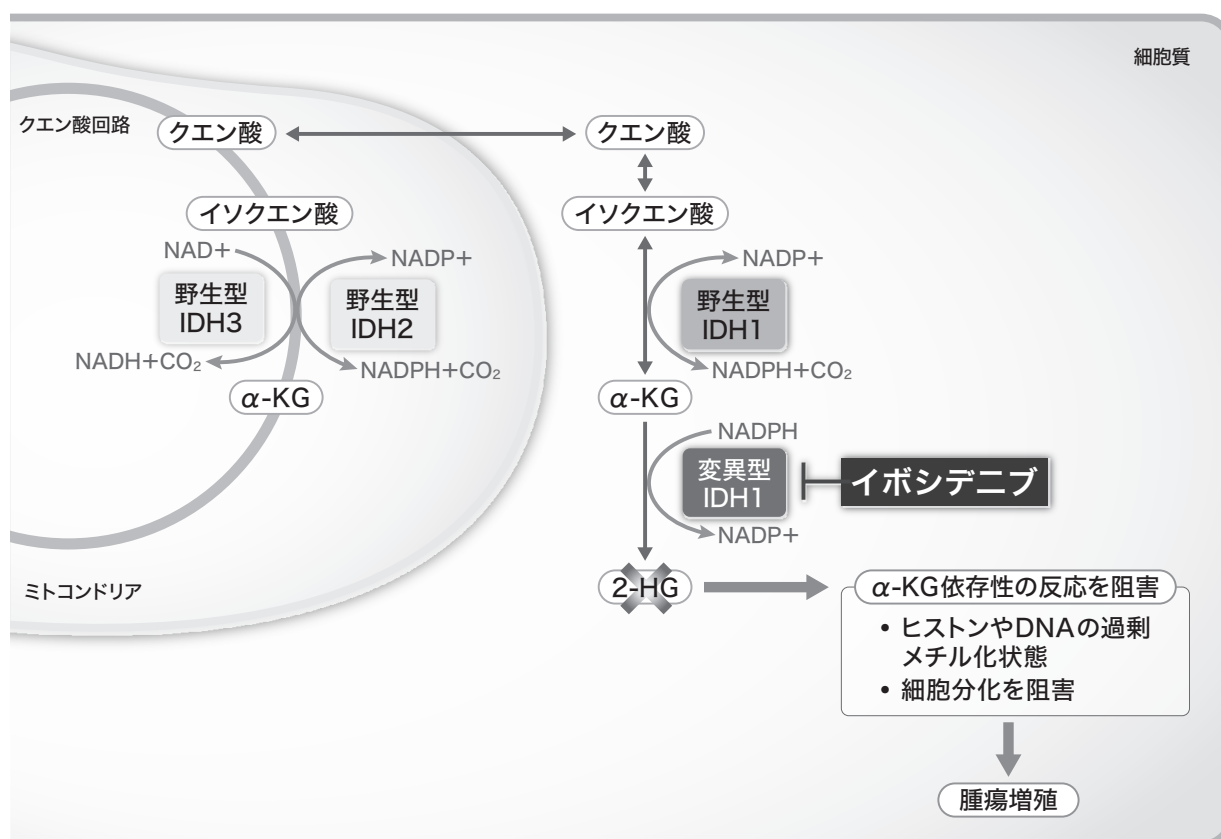
(1) 作用部位・作用機序⁸⁻¹⁰⁾

イソクエン酸脱水素酵素1 (IDH1)を含む代謝経路は、正常な骨髄細胞の機能維持に関与しており、野生型IDH1は、イソクエン酸を α -ケトグルタル酸(α -KG)へ変換する。 α -KGは、ヒストンやDNAを脱メチル化し、がん抑制遺伝子などを活性化することで、骨髄での骨髄系細胞の分化を促進する。

IDH1遺伝子変異によって発現する変異型IDH1は、 α -KGを2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)へ変換し、2-HGは細胞分化を阻害して、腫瘍増殖を促進させると考えられている。

イボシデニブは、変異型IDH1の阻害剤であり、変異型IDH1の酵素活性を阻害することで、腫瘍細胞における2-HG産生を阻害し、IDH1遺伝子変異陽性のAML細胞の分化を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

イボシデニブの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁾1) 変異型 IDH1/2 及び野生型 IDH1/2 に対するイボシデニブの阻害作用 (*in vitro*)

変異型 IDH1 (R132) のアイソフォーム及び野生型 IDH1 の酵素に対するイボシデニブの阻害作用、並びに変異型 IDH2 のアイソフォームに対するイボシデニブの選択性を評価した。野生型 IDH1 及び IDH2 については、NADPH のジアホラーゼ/レサズリンを介した蛍光産生を直接共役させ、 α -KG から 2-HG への変換の指標として、残存する NADP の還元型である NADPH の機能を測定した。

イボシデニブは変異型 IDH1 (R132) アイソフォーム及び野生型 IDH1 に対する強力な阻害剤であり、IDH2 と比べて IDH1 に対して高い選択性を有することが示された。

変異型 IDH1/2 及び野生型 IDH1/2 に対するイボシデニブの阻害作用 (IC₅₀ 値)

酵素、インキュベート時間	IC ₅₀ (nmol/L)
IDH1 (R132C)、1時間	17
IDH1 (R132G)、1時間	8
IDH1 (R132H) + NADPH、1時間	2
IDH1 (R132H) + NADPH、16時間	2
IDH1 (R132H)、1時間	11
IDH1 (R132S)、1時間	12
IDH1 (R132L)、1時間	13
野生型 IDH1、1時間	1,326
野生型 IDH1 + NADP、1時間	71
野生型 IDH1 + NADP、16時間	24
IDH2 (R172K)、1時間	> 100,000
野生型 IDH2、1時間	> 100,000

IC₅₀: 50% 阻害濃度

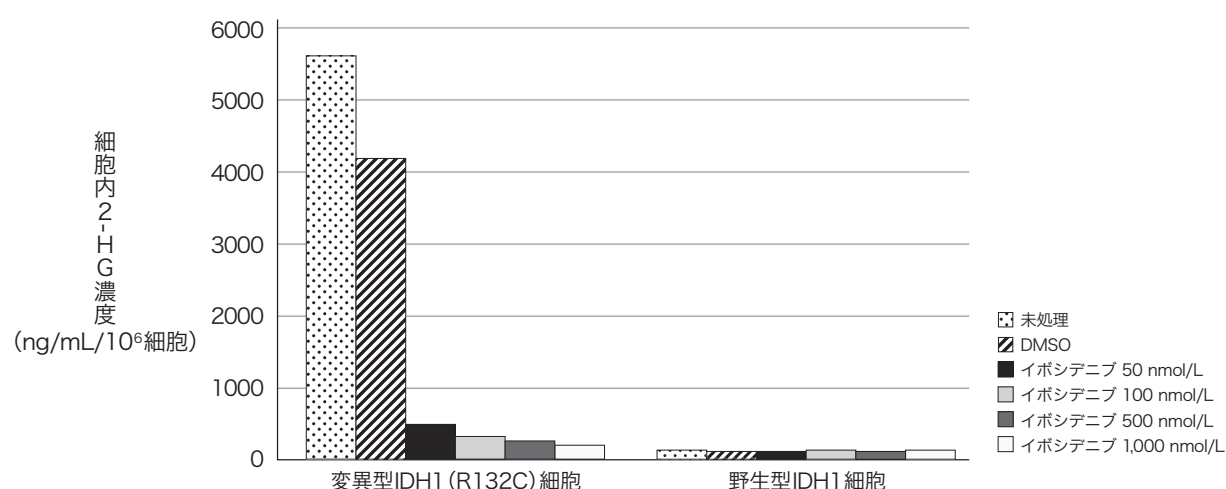
2) 変異型 IDH1 (R132C) を有する AML 患者から採取した初代骨髄細胞の分化誘導 (*ex vivo*)

AML 患者 2 例 [変異型 IDH1 (R132C) 及び野生型 IDH1 各 1 例] から採取した初代 AML 細胞を、無血清状態で、遺伝子組換えヒトサイトカイン* 及びイボシデニブ (50、100、500、1,000 nmol/L) 又はジメチルスルホキシド (DMSO) (対照) 存在下で培養し、生存細胞数、細胞内 2-HG 濃度、分化の状態より変異型 IDH1 に対する阻害作用を評価した。変異型 IDH1 (R132C) を有する初代 AML 細胞をイボシデニブで処理することにより、試験 7 日目まで 2-HG 濃度は低下し、骨髄芽球分化へ続く急激な増殖が誘導されたが、この作用は野生型 IDH1 を有する初代 AML 細胞では認められなかった。

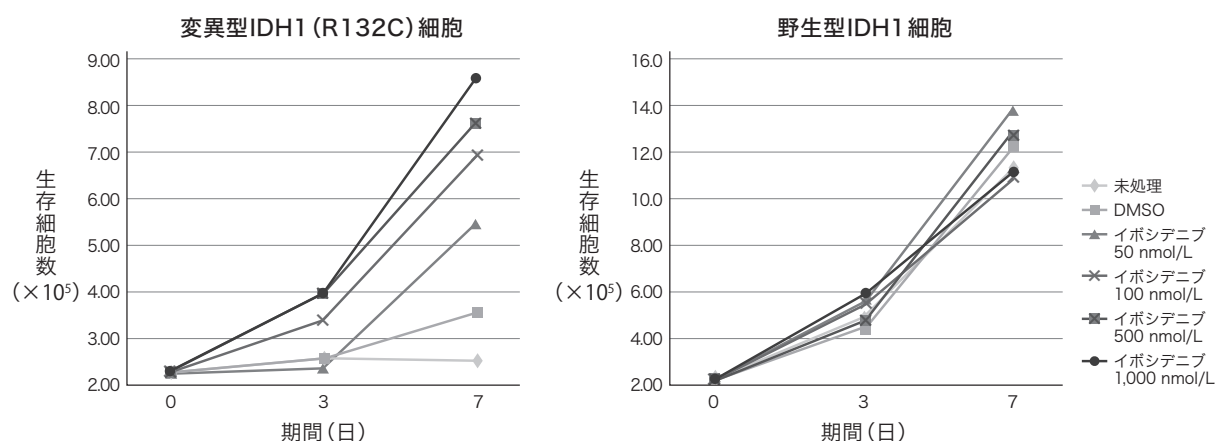
* IL-3、IL-6、SCF、TPO、EPO、FLT3L、GM-CSF 及び G-CSF

VI. 薬効薬理に関する項目

患者から採取した初代AML試料細胞内2-HG濃度(ex vivo)



患者から採取した初代AML試料生存細胞数(ex vivo)

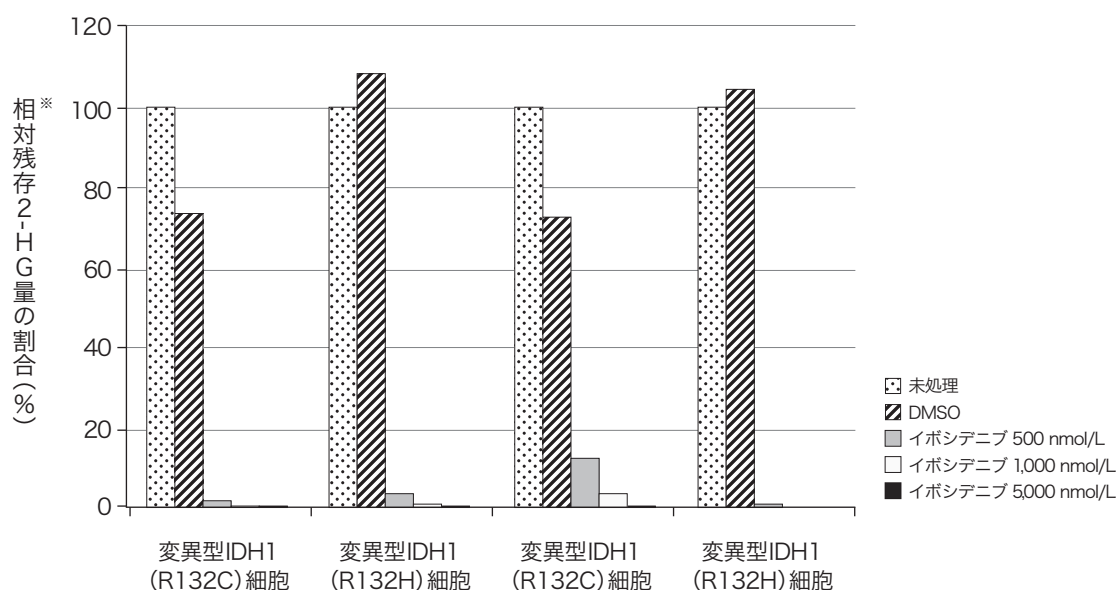


3) 変異型IDH1 (R132H又はR132C)を有するAML患者から採取した初代骨髓細胞の分化誘導(ex vivo)

AML患者6例[変異型IDH1 (R132C)、変異型IDH1 (R132H)及び野生型IDH1が各2例]から採取した初代骨髓芽球を、無血清状態で、遺伝子組換えヒトサイトカイン*及びイボシデニブ (500、1,000、5,000 nmol/L)又はDMSO (対照)存在下で培養し、生存細胞数、細胞内2-HG濃度、分化の状態より変異型IDH1阻害による作用を評価した。イボシデニブを試験12日目まで処理した変異型IDH1 (R132C又はR132H)を有する初代AML細胞において、細胞内2-HG濃度は低下し、骨髓芽球分化が誘導された。

* IL-3、IL-6、SCF、TPO、EPO、FLT3L、GM-CSF及びG-CSF

患者から採取した初代AML試料残存2-HG量の割合 (*ex vivo*)



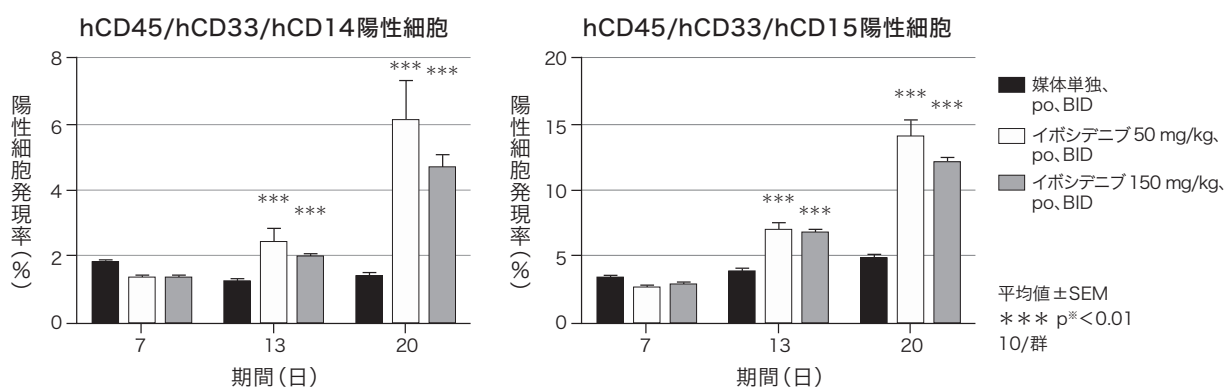
※ 未処理を100%とした割合

4) 変異型IDH1 (R132H)を有するヒト初代AML細胞を用いたマウス異種移植モデルに対する骨髄分化誘導 (*in vivo*)

変異型IDH1 (R132H)を有するヒト初代AML細胞を用いたマウス異種移植モデル (n=10) にイボシデニブ (50又は150 mg/kg) 又は媒体単独 (対照) を1日2回、21日間経口投与し、骨髄分化誘導を検討した。

イボシデニブ投与により、マウス末梢血中の変異型IDH1 (R132H) AML細胞表面において、骨髄分化マーカーであるhCD14及びhCD15発現が増加した。

イボシデニブによる骨髄系列細胞マーカー陽性細胞の発現 (マウス)



BID: 1日2回投与、po: 経口、SEM: 標準誤差

※ Student's t検定

VI. 薬効薬理に関する項目

5) セルベース及びマウス異種移植モデルにおける野生型 IDH1 及び IDH2 活性阻害作用 (*in vivo*)

変異型 IDH1 (R132H) 又は野生型 IDH1 及び IDH2 の両方を有するヒト細胞において、イボシデニブ曝露量と野生型 IDH1 及び IDH2 阻害作用との薬力学/薬物動態 (PK/PD) の関連を評価した。変異型を有していない組織又は腫瘍組織において、野生型 IDH1 活性を 90% 阻害するために要する血漿中イボシデニブの C_{min} は 10,500 ng/mL 以上であると推定され、イボシデニブ 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、野生型 IDH1 活性を 90% 阻害するために十分な血漿中曝露量には達しないことが示された。

6) 薬力学及び薬物動態 (*in vivo*)

ヒト軟骨肉腫細胞株 (HT1080) 細胞を用いたマウス異種移植モデル又は変異型 IDH1 (R132C) を有するヒト AML 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、PK/PD 試験を実施した。

HT1080 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける PK/PD 試験では、血漿及び腫瘍中 2-HG 濃度は、イボシデニブの経口投与後に急速に低下し、阻害作用はイボシデニブの用量及び曝露量に依存的であり、イボシデニブ 150 mg/kg を反復投与 (12 時間間隔) することにより、血漿及び腫瘍中 2-HG 濃度は 95% 超低下した。

変異型 IDH1 (R132C) を有する AML11655 ヒト AML 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける PK/PD 試験では、イボシデニブ 50 及び 150 mg/kg を 1 日 2 回経口投与することにより脾臓中 2-HG 産生を 90% 以上阻害した。変異型 IDH1 (R132C) を有する TM001036 ヒト AML 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける PK/PD 試験では、イボシデニブ 50 及び 150 mg/kg を 1 日 2 回経口投与することにより骨髄中及び脾臓中 2-HG 産生を 96% 超阻害した。

注意: 本剤の承認されている効能又は効果は、「IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

7) 変異型 IDH1 を有する AML 細胞モデルにおけるイボシデニブと AZA 併用による機能的特性 (*in vitro*)

変異型 IDH1 (R132H) を有するヒト赤白血病細胞株 (TF-1) AML 細胞モデルに対するイボシデニブとアザシチジン (AZA) の併用効果について、細胞分化、増殖及び細胞死を評価した。細胞は媒体、AZA 単独 (100、300、1,000 nmol/L)、イボシデニブ単独 (200、1,000 nmol/L) 又はイボシデニブ + AZA 併用で処理し、ヘモグロビン量、赤血球分化マーカー (グリコフォリン A)、クルッペル様因子 1、ヘモグロビン遺伝子 A/B リボ核酸濃度、アポトーシスについて評価した。

ヘモグロビン量及び分化マーカーは、各単独と比べて、イボシデニブ + AZA 併用で増加し、イボシデニブと AZA の併用は、細胞分化を増強するとともに細胞死を増強することが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

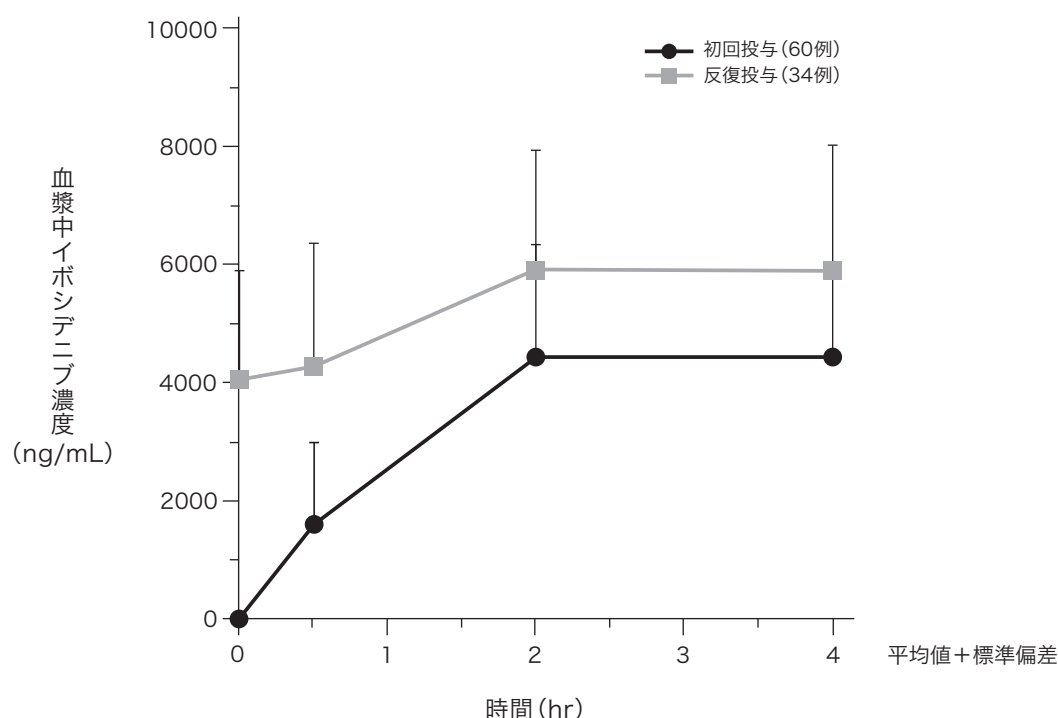
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) AML 患者(日本人2例を含む)での単回経口投与及び反復経口投与

国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009試験)¹⁾において、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML (*IDH1m* AML) 患者(日本人2例を含む)に、AZA 併用下で本剤 500 mg を反復経口投与したときの初回及び反復投与後のイボシデニブの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

反復経口投与したときの初回及び反復投与後のイボシデニブの血漿中濃度推移



反復経口投与したときの初回及び反復投与後のイボシデニブの薬物動態パラメータ

	例数	$t_{max}^{※1}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-4h} (hr・ng/mL)	$AUC_{0-24h}^{※2}$ (hr・ng/mL)
初回投与	59	2.57 (0.50, 4.25)	4,821 (38.7)	12,683 (54.9) ^{※3}	NA
反復投与	34	2.22 (0.52, 4.67)	6,145 (33.8)	20,111 (36.9)	106,326 (40.9) ^{※4}

幾何平均値(幾何CV%)

NA: 該当なし

※1 中央値(最小値, 最大値) ※2 AUC_{0-24h} は反復投与時の投与前の血漿中濃度を投与24時間後に相当する血漿中濃度に代入して算出した。 ※3 $n=50$ ※4 $n=32$

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

IDH1m進行性血液腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験 (AG120-C-001試験)²⁾ の用量漸増パートにおいて、本剤500 mgを単回経口投与したときのイボシデニブの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

単回経口投与したときのイボシデニブの薬物動態パラメータ

例数	$t_{\max}$ (hr) ※1	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24h} (hr・ng/mL)
12	2.37 (1.93, 5.87)	92.7 (67.2) ※2	4,481 (46.6)	61,135 (33.2)

幾何平均値 (幾何 CV%)

※1 中央値 (最小値, 最大値) ※2 n=10

注意: 本剤の承認されている効能又は効果は、「IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」である。

2) 日本人と白人における薬物動態の比較

海外第 I 相試験 (AG120-C-006試験)⁶⁾ において、日本人及び白人の健康成人男性を対象に、本剤500 mg単回投与後の薬物動態を比較したとき、薬物動態プロファイルは同様であった。概して日本人の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ は白人よりもやや低く、CL/Fは白人よりもやや高かったが、個々の被験者の曝露量の分布は、両被験者間で概ね重なっていた。

単回経口投与したときのイボシデニブの薬物動態パラメータ

	例数	$t_{\max}$ ※1 (hr)	$t_{1/2}$ ※2 (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr・ng/mL)	CL/F (L/hr)
日本人	10	3.00 (2.00, 6.00)	46.0 (15.9)	2,020 (22.1)	108,000 (22.9)	4.65 (22.9)
白人	10	3.02 (1.00, 9.00)	64.0 (22.5)	2,850 (15.8)	185,000 (42.4)	2.71 (42.4)

幾何平均値 (幾何 CV%)

CL/F: 見かけの経口クリアランス

※1 中央値 (最小値, 最大値) ※2 算術平均値 (標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)

海外第 I 相試験 (AG120-C-004試験)⁵⁾ において、健康成人27例に、本剤500 mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食 (総カロリー約900~1,000kcalのうち、56~60%が脂質) 摂取後投与におけるイボシデニブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は、それぞれ1.978及び1.243であった。

2) 併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

① イトラコナゾール¹²⁾

海外第 I 相試験 (AG120-C-007 試験) において、健康成人 (21 例) に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 200 mg を 1 日 1 回 18 日間経口投与し、本剤 250 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾールの併用投与時のイボシデニブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ※の幾何平均値の比はそれぞれ 1.02 及び 2.69 であった (外国人データ)。

※ 20 例

② フルコナゾール¹³⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤 500 mg をフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) と併用投与したとき、本剤単独投与に対するフルコナゾール併用投与時のイボシデニブの $C_{\max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の比は、本剤反復投与時ではそれぞれ 1.52 及び 1.90 と推定された。

③ リファンピシン¹³⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤 500 mg をリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) と併用投与したとき、本剤単独投与に対するリファンピシン併用投与時のイボシデニブの $C_{\max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の比は、本剤反復投与時ではそれぞれ 0.81 及び 0.67 と推定された。

④ ブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン、ミダゾラム¹³⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤 500 mg をブプロピオン (CYP2B6 基質、国内未承認)、レパグリニド (CYP2C8 基質)、ワルファリン (CYP2C9 基質) 又はミダゾラム (CYP3A 基質) と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン又はミダゾラムの曝露量が低下する可能性が示唆された。

⑤ ジゴキシシン、メトトレキサート、ロスバスタチン¹³⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤 500 mg をジゴキシシン (P-gp 基質)、メトトレキサート (OAT3 基質) 又はロスバスタチン (OATP1B1 基質) と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシシン、メトトレキサート又はロスバスタチンの曝露量が増加する可能性が示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁴⁾

「VII.3.(1)解析方法」参照

(2) 吸収速度定数¹⁴⁾

母集団薬物動態解析より推定された1次吸収速度定数の平均値は1.95 L/hr (CV%:90.6%)であった(事後推定値)。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁴⁾

母集団薬物動態解析より推定された定常状態の見かけのクリアランスの平均値は4.56 L/hr (CV%:34.9%)であった(事後推定値)。

(5) 分布容積¹⁴⁾

母集団薬物動態解析より推定された見かけの中央コンパートメント分布容積の平均値は232 L (CV%:48.0%)であった(事後推定値)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法¹⁴⁾

海外第I相試験(AG120-C-001試験)²⁾の253例から得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。解析は1次吸収過程のある2-コンパートメントモデルを用いた。本モデルを用いて、国際共同第III相試験(AG120-C-009試験)¹⁾の64例のPKパラメータのベイズ事後推定値を求めた。

(2) パラメータ変動要因¹⁴⁾

AG120-C-001試験²⁾の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、アルブミン値の増加はクリアランスの上昇と関連し、CYP3A4阻害剤(ボリコナゾール、フルコナゾール又はポサコナゾール)の併用はクリアランスの低下と関連していた。アルブミンの被験者内変動(アルブミン比)の影響が臨床的に重要となる可能性は低いと考えられた。イボシデニブの見かけのクリアランスに対する年齢、体重、BMI、性、人種、病型及びECOG PSの影響は検出されなかった。

上記モデルを用いてAG120-C-009試験¹⁾の血漿中濃度データを用いてPKパラメータを事後推定した結果、当該モデルで特定された共変量効果が確認され、CYP3A4阻害剤のAUCへの影響は有意であった。また、アザシチジンの併用投与は本剤のPKに影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

1) 経口バイオアベイラビリティ (*in vivo*)¹⁵⁾

① ラット

雄 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ 1 mg/kg を単回静脈内投与、10 mg/kg を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティ (平均値 ± 標準偏差) は $39.5 \pm 2.63\%$ と推定された。

② イヌ

雄ビーグル犬にイボシデニブ 1 mg/kg を静脈内投与、10 mg/kg を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティ (平均値 ± 標準偏差) は $25.9 \pm 20.5\%$ と推定された。

③ サル

雄カニクイザルにイボシデニブ 1 mg/kg を単回静脈内投与、10 mg/kg を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティ (平均値 ± 標準偏差) は $53.8 \pm 8.72\%$ と推定された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

1) 脳への移行性 (*in vivo*)¹⁶⁾

雄 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳内イボシデニブの AUC_{0-8h} はそれぞれ 36,000 及び 1,480 ng·h/mL であり、イボシデニブの脳内移行性 ($AUC_{0-8h[brain]}/AUC_{0-8h[plasma]}$) は 4.11% であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) 胎盤移行性 (*in vivo*)¹⁷⁾

雌 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ 20、100 及び 500 mg/kg/日を 1 日 2 回最低 12 日間 (妊娠 6～17 日) 経口投与したとき、妊娠 17 日目における投与後 2 時間の胎児血漿中イボシデニブ濃度は母動物の 8.08～15.6% であった。

雌 New Zealand White ウサギにイボシデニブ 30、90 及び 180 mg/kg/日を 1 日 2 回最低 15 日間 (妊娠 7～21 日) 経口投与したとき、妊娠 21 日目における投与後 2 時間の胎児血漿中イボシデニブ濃度は母動物の 3.13～20.4% であった。

以上から、ラット及びウサギでイボシデニブの胎盤移行性が確認された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

1) 脳脊髄液への移行性 (*in vivo*)¹⁶⁾

雄 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳脊髄液中イボシデニブの AUC_{0-8h} はそれぞれ 36,000 及び 350 ng・h/mL であり、イボシデニブの脳脊髄液移行性 ($AUC_{0-8h[CSF]}/AUC_{0-8h[plasma]}$) は 0.972% であった。

(5) その他の組織への移行性

1) 血球移行性 (*in vitro*)¹⁸⁾

イボシデニブ (1 $\mu\text{mol/L}$) の血球移行性を検討した結果、ヒト血液でのイボシデニブの赤血球 / 血漿比は 0.41 であった。

(6) 血漿蛋白結合率

1) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)¹⁹⁾

イボシデニブ (0.2、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) のヒト血漿蛋白結合率は 92～96% であった。

6. 代謝

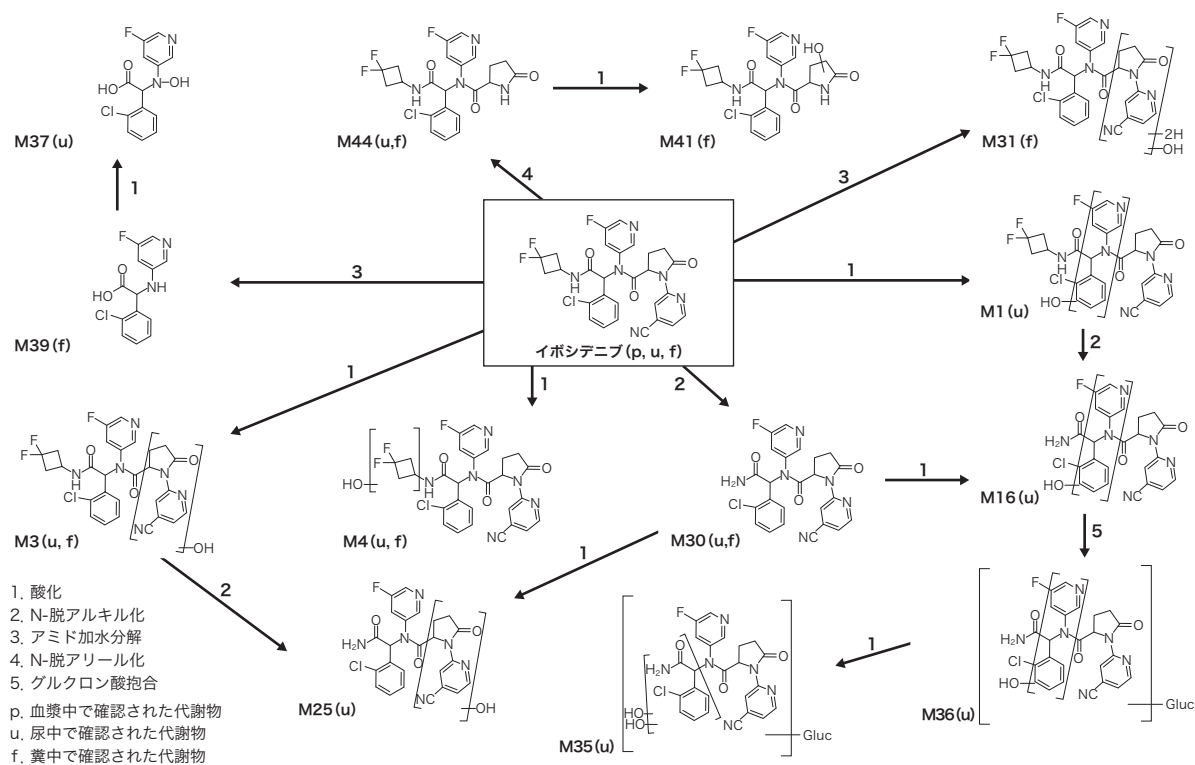
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) $[^{14}\text{C}]$ 標識体イボシデニブの代謝 (外国人データ)

海外第 I 相試験 (AG120-C-003 試験)²⁰⁾ において、健康成人男性 8 例に $[^{14}\text{C}]$ 標識体イボシデニブ 500 mg を単回経口投与したときの代謝物を同定した。

$[^{14}\text{C}]$ -イボシデニブの主要な代謝経路は、クロロベンジル-N-5-フルオロピリジニル部分の酸化 (M1)、シアノピリジニル-ピロリドン部分の酸化 (M3)、ジフルオロシクロプロチル部分の酸化 (M4)、ジフルオロシクロプロチル部分の N-脱アルキル化 (M30)、シアノピリジンの N-脱アリール化 (M44)、アミド加水分解 (M39) であった。その他の代謝物は、これらの主要な代謝経路とグルクロン酸抱合の組み合わせによるものであった。

ヒト生体内におけるイボシデニブの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒトCYP酵素を用いた*in vitro*代謝において、イボシデニブは、主にCYP3A4で代謝され、CYP2B6及びCYP2C8の関与は小さいことが示唆された²¹⁾。

イボシデニブはCYP2C8、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5を弱く直接阻害したが、CYP1A2、CYP2B6及びCYP2C9をほとんど直接阻害しなかった。臨床試験におけるヒトに対するイボシデニブ500 mg投与時の C_{max} (非結合型)を考慮すると、イボシデニブがこれらのP450を阻害することによる臨床的な薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられる。一方、イボシデニブはヒトのCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4を誘導することが確認されたが、CYP1A2をほとんど誘導しなかった。CYP2C19を誘導する可能性も示されたが、ヒト培養肝細胞におけるCYP2C19のmRNAレベルに及ぼす影響は確認できなかった²²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 健康成人男性での $[^{14}C]$ 標識体イボシデニブ単回経口投与(外国人データ)

海外第I相試験(AG120-C-003試験)²⁰⁾において、健康成人男性8例に $[^{14}C]$ 標識体イボシデニブ500 mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の92.4%が未変化体であり、代謝物は検出されなかった。

7. 排泄

1) 健康成人男性での $[^{14}C]$ 標識体イボシデニブ単回経口投与(外国人データ)

海外第I相試験(AG120-C-003試験)²⁰⁾において、健康成人男性8例に $[^{14}C]$ 標識体イボシデニブを単回経口投与したとき、尿中及び糞中へ排泄された放射能を合わせた総回収率の平均値は、投与後15日間で94.3%であり、投与された放射能の大半(88.2%)が投与後8日間までに回収された。投与後15日間までに投与量の77.4%が糞中、16.9%が尿中から回収され、未変化体の排泄率は糞中で67.4%、尿中で9.96%であった。

8. トランスポーターに関する情報

1) P-gp及びBCRPに対する基質及び阻害作用(*in vitro*)²³⁾

ヒト結腸腺癌由来(Caco-2)細胞及びイヌ腎臓細胞(MDCKII)に多剤耐性タンパク1(MDR1)及びBCRPをトランスフェクトした(MDCKII-MDR1及びMDCKII-BCRP)細胞単層膜を用いて、 $[^{14}C]$ イボシデニブの双方輸送を評価した結果、イボシデニブはP-gpの基質であるが、BCRPの基質ではないことが示唆された。また、イボシデニブのP-gp及びBCRPに対する阻害能に関して、P-gpが発現したCaco-2細胞単層膜及びMDCKII-BCRP細胞単層膜を用いて評価したところ、イボシデニブはP-gpを介した基質の輸送に対して阻害作用を示した(IC_{50} 値: 19.6 μ mol/L)が、BCRPを介した基質の輸送に対しては明確な阻害作用を示さなかった(IC_{50} 値: > 100 μ mol/L)。

2) ヒト溶質キャリアトランスポーターに対する基質及び阻害作用 (*in vitro*)²⁴⁾

HEK293細胞において、イボシデニブはOATP1B1、OATP1B3及びOAT3を介した基質の取り込みを阻害した (IC₅₀値:それぞれ9.56、22.8及び0.322 $\mu\text{mol/L}$)。一方、イボシデニブはOAT1及びOCT2を介した基質の取り込みを阻害しなかった (IC₅₀値: >65 $\mu\text{mol/L}$)。また、イボシデニブはOATP1B1及びOATP1B3の基質ではないと示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)

海外第 I 相試験 (AG120-C-012試験)²⁵⁾において、本剤500 mgを単回経口投与したとき、健康成人 (8例) に対する軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A、8例) のイボシデニブのC_{max} 及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は0.933及び0.847、非結合型のイボシデニブのC_{max}の幾何平均値の比は1.40であった。健康成人 (8例) に対する中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B、8例) のイボシデニブのC_{max} 及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は0.565及び0.716、非結合型のイボシデニブのC_{max}の幾何平均値の比は1.29であった。

11. その他

該当資料なし

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.3、8.2、11.1.1参照]

[解説]

- 1.1 類薬の添付文書の記載を参考に設定した。
- 1.2 本剤において分化症候群が報告されているため、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州製品概要に基づき設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[解説]

一般的な注意喚起として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照のこと。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の2カ月間は2週間に1回、その後は月1回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。また、必要に応じて電解質を補正する等の適切な処置を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 分化症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(白血球数、クレアチニン等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、11.1.1参照]

[解説]

- 8.1 本剤の CCDS 及び国際共同第Ⅲ相試験(AG120-C-009試験)¹⁾での設定に基づき設定した。
- 8.2 本剤の CCDS に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

先天性 QT 延長症候群等の QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では QT 間隔延長があらわれるおそれがある。[7.3、8.1、11.1.2参照]

[解説]

本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

[解説]

本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。

VII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州製品概要に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに本剤を投与したとき、臨床曝露量のそれぞれ2.0倍及び3.9倍に相当する用量から胚・胎児の死亡、胎児体重減少、骨格の成長遅延、又は内臓変異(ウサギ)が認められた。[9.4参照]

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書、欧州製品概要及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書、欧州製品概要及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

小児等における本剤の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はCYP2B6、2C8、2C9及び3Aに対する誘導作用及びP-gp、OAT3及びOATP1B1に対する阻害作用を有する。[16.4参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール 等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 [16.7.2参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
強いCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品 等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン フルコナゾール モキシフロキサシン 等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用によりQT間隔延長作用が増強するおそれがある。
CYP3Aの基質となる薬剤 イトラコナゾール エベロリムス 経口避妊薬(ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等) 等 [9.4、16.7.2参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2B6の基質となる薬剤 エファビレンツ 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2B6を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 パクリタキセル ピオグリタゾン レパグリニド 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C8を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 フェニトイン ワルファリン 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトラン ジゴキシン フェキシフェナジン 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OAT3の基質となる薬剤 ベンジルペニシリン フロセミド メトレキサート 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がOAT3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン プラバスタチン 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がOATP1B1を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

[解説]

本剤の臨床薬物相互作用試験及び生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果等に基づき設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

[解説]

AG120-C-009試験¹⁾の臨床試験成績に基づき設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 分化症候群(11.1%)

発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等の症状及び非感染性の白血球増加症、クレアチニン増加等が認められ、分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.3、8.2参照]

11.1.2 QT間隔延長(16.7%)

[7.3、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 ギラン・バレー症候群(頻度不明)

[7.3参照]

[解説]

AG120-C-009試験¹⁾の臨床試験成績に基づき設定した。

11.1.1 AG120-C-009試験¹⁾において、分化症候群の発現頻度は全Gradeで11.1%(8/72例)であり、Grade 3以上は2.8%(2/72例)であった。本項末尾の「副作用発現状況一覧」を参照のこと。

11.1.2 AG120-C-009試験¹⁾において、心電図QT延長の発現頻度は全Gradeで16.7%(12/72例)であり、Grade 3以上は8.3%(6/72例)であった。本項末尾の「副作用発現状況一覧」を参照のこと。

11.1.3 AG120-C-009試験¹⁾において、ギラン・バレー症候群は報告されなかったが、海外第I相試験(AG120-C-001試験)²⁾において、ギラン・バレー症候群が2例報告されたため、頻度不明として設定した。

VII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上	5%未満
臨床検査		血中フィブリノゲン減少、C-反応性蛋白増加、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	貧血、好中球減少症、好中球増加症、白血球減少症、血小板減少症
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		骨髄線維症
胃腸障害		下痢、悪心、上腹部痛、便秘
代謝および栄養障害		高尿酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
神経系障害		末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、頭痛
皮膚および皮下組織障害		点状出血、そう痒症、発疹、皮膚病変
精神障害		不眠症、錯乱状態
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱
筋骨格系および結合組織障害		骨痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血、胸水
心臓障害		第一度房室ブロック
耳および迷路障害		回転性めまい
感染症および寄生虫症		感染

[解説]

AG120-C-009試験¹⁾の臨床試験成績に基づき設定した。

◆副作用発現状況一覧表(安全性解析対象集団)(承認時)¹⁾

			国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009試験)
			本剤+AZA群
調査症例数			72例
副作用発現例数(%)	本剤のみに関連する副作用	全Grade	30(41.7)
		Grade 3以上	13(18.1)
	本剤及びAZAの両薬剤に 関連する副作用	全Grade	44(61.1)
		Grade 3以上	34(47.2)

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	本剤のみに関連する副作用		本剤及びAZAの両薬剤に 関連する副作用	
	本剤+AZA群		本剤+AZA群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
臨床検査	16(22.2)	8(11.1)	15(20.8)	10(13.9)
心電図QT延長	12(16.7)	6(8.3)	3(4.2)	2(2.8)
血小板数減少	1(1.4)	1(1.4)	6(8.3)	4(5.6)
好中球数減少	1(1.4)	0	5(6.9)	5(6.9)
白血球数減少	1(1.4)	1(1.4)	3(4.2)	2(2.8)
C-反応性蛋白増加	1(1.4)	0	1(1.4)	0
血中フィブリノゲン減少	1(1.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2(2.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	2(2.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(1.4)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1(1.4)	0
芽球細胞数増加	0	0	1(1.4)	0
体重減少	0	0	1(1.4)	0
血液およびリンパ系障害	9(12.5)	3(4.2)	21(29.2)	20(27.8)
白血球増加症	6(8.3)	0	1(1.4)	0
好中球減少症	2(2.8)	2(2.8)	11(15.3)	11(15.3)
貧血	2(2.8)	0	7(9.7)	5(6.9)
好中球増加症	2(2.8)	0	0	0
血小板減少症	1(1.4)	1(1.4)	7(9.7)	5(6.9)
白血球減少症	1(1.4)	0	3(4.2)	2(2.8)
発熱性好中球減少症	0	0	6(8.3)	6(8.3)
汎血球減少症	0	0	1(1.4)	1(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9(12.5)	2(2.8)	1(1.4)	1(1.4)
分化症候群	8(11.1)	2(2.8)	1(1.4)	1(1.4)
骨髓線維症	1(1.4)	0	0	0
胃腸障害	7(9.7)	0	26(36.1)	2(2.8)
下痢	3(4.2)	0	6(8.3)	0
悪心	2(2.8)	0	17(23.6)	1(1.4)
便秘	1(1.4)	0	6(8.3)	0
上腹部痛	1(1.4)	0	0	0
嘔吐	0	0	14(19.4)	0
下部消化管出血	0	0	1(1.4)	1(1.4)
腹部膨満	0	0	1(1.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1(1.4)	0
レッチング	0	0	1(1.4)	0
舌潰瘍	0	0	1(1.4)	0

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	本剤のみに関連する副作用		本剤及びAZAの両薬剤に関連する副作用	
	本剤＋AZA群		本剤＋AZA群	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害	4 (5.6)	0	11 (15.3)	1 (1.4)
低ナトリウム血症	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.4)
低カリウム血症	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0
低アルブミン血症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
高尿酸血症	1 (1.4)	0	0	0
食欲減退	0	0	6 (8.3)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (1.4)	0
神経系障害	4 (5.6)	0	7 (9.7)	2 (2.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.8)	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.4)
頭痛	1 (1.4)	0	3 (4.2)	0
脳梗塞	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
錯感覚	0	0	1 (1.4)	0
味覚障害	0	0	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.6)	0	7 (9.7)	0
発疹	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
点状出血	1 (1.4)	0	0	0
そう痒症	1 (1.4)	0	0	0
皮膚病変	1 (1.4)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.4)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.4)	0
寝汗	0	0	1 (1.4)	0
痒疹	0	0	1 (1.4)	0
乾癬	0	0	1 (1.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.4)	0
精神障害	3 (4.2)	0	3 (4.2)	1 (1.4)
不眠症	2 (2.8)	0	2 (2.8)	0
錯乱状態	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
うつ病	0	0	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.8)	0	11 (15.3)	3 (4.2)
発熱	2 (2.8)	0	4 (5.6)	0
無力症	0	0	5 (6.9)	0
疲労	0	0	4 (5.6)	2 (2.8)
全身健康状態悪化	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
倦怠感	0	0	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	0	3 (4.2)	1 (1.4)
鼻出血	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
胸水	1 (1.4)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
呼吸困難	0	0	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0
骨痛	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	本剤のみに関連する副作用		本剤及びAZAの両薬剤に関連する副作用	
	本剤+AZA群		本剤+AZA群	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	12 (16.7)	9 (12.5)
感染	1 (1.4)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (4.2)	3 (4.2)
尿路感染	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
腸球菌感染	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
消化管感染	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
シェードモナス性肺炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
RS ウイルス肺炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
蜂巣炎	0	0	1 (1.4)	0
憩室炎	0	0	1 (1.4)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.4)	0
心臓障害	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0
第一度房室ブロック	1 (1.4)	0	0	0
徐脈	0	0	1 (1.4)	0
左室肥大	0	0	1 (1.4)	0
耳および迷路障害	1 (1.4)	0	0	0
回転性めまい	1 (1.4)	0	0	0
血管障害	0	0	3 (4.2)	0
低血圧	0	0	2 (2.8)	0
高血圧	0	0	1 (1.4)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)
腎障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
血尿	0	0	1 (1.4)	0

*ブラジル人症例はAZAとの関連性評価をしていないため、本表には含めていない。

MedDRA version 25.0

NCI-CTCAE Version 4.03

データカットオフ日:2022年6月30日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

[解説]

本剤の米国添付文書及び欧州製品概要に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット反復経口投与毒性試験において、子宮萎縮及び精巣変性が、臨床曝露量の1.7倍及び1.2倍に相当する用量で認められた。

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州製品概要に基づき設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

イボシデニブの心血管系に及ぼす潜在的な影響を評価するため、*in vitro* 及び *in vivo* の非GLPの安全性薬理試験を実施した。

試験項目	動物種・細胞	用量・試験系 / 投与経路	結果
hERG カリウムチャネル (パッチクランプアッセイ)	hERG カリウムチャネルを発現させたCHO細胞	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ mol/L <i>in vitro</i>	•IC₅₀は21及び10 μ mol/Lであった •30 μ mol/Lでの阻害率は60及び69%であった
QTc延長と関連する電流阻害 (マニュアルパッチクランプアッセイ)	hKvLQT1/hminK及びhERG カリウムチャネルを発現させたHEK-293細胞 hNaV1.5ナトリウムチャネル及びhCaV1.2カルシウムチャネルを発現させたCHO細胞	1, 3, 10, 30 μ mol/L <i>in vitro</i>	•hERGに対するIC₅₀は12.6 μ mol/Lであった •hCaV1.2, hNaV1.5及びhKvLQT1/hminKに対するIC₅₀は30 μ mol/L超であった
動脈圧、心拍数、体温及びECG (テレメトリー法)	カンクイザル (雄3/群)	15, 45, 135mg/kg 経鼻胃管投与	•15 mg/kgでは影響なし •45, 135 mg/kgでは、QT間隔及びQTcB延長が認められたが、QT不安定性は認められなかった

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

動物種	投与量・投与経路	概略致死量	主な所見
Sprague-Dawley ラット※ (雄又は雌5/群)	500, 1,000 mg/kg 経口投与	>1,000 mg/kg	四肢の潮紅、排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質、体表各部位で赤色／黄色及び透明物質の付着
カニクイザル (雄3/群)	10, 25, 50, 100, 250 mg/kg 経口投与	>250 mg/kg	軟便、嘔吐

※短期反復投与毒性試験における初回投与後の所見

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

動物種	投与量・投与方法	無毒性量	主な所見
Sprague-Dawley ラット (雌雄各15/群)	100, 500, 2,000 mg/kg/日 1日2回28日間 経口投与	<100 mg/kg/日	死亡(2,000 mg/kg/日)、肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、総・直接ビリルビンの軽微な増加、脾臓の髄外造血
Sprague-Dawley ラット (雌雄各15/群)	20, 100, 500 mg/kg/日 1日2回3ヵ月間 経口投与	<20 mg/kg/日	プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、肝細胞肥大、甲状腺／上皮小体重量の増加、脾臓の色素沈着
カニクイザル (雌雄各5/群)	30, 90, 270 mg/kg/日 1日2回28日間 経口投与	30 mg/kg/日	著しい体重減少と瀕死状態(270 mg/kg/日)、下痢及び肛門生殖器周囲の褐色物質、QTcBの延長、肝肥大に伴う肝重量の増加
カニクイザル (雌雄各6/群)	30, 90, 180 mg/kg/日 1日2回3ヵ月間 経口投与	<30 mg/kg/日	下痢、肝肥大に伴う肝重量の増加、QTcBの延長

※本表には反復投与毒性試験のピボタル試験のみを掲載した。

(3) 遺伝毒性試験²⁹⁾

イボシデニブは細菌を用いる*in vitro* 復帰突然変異試験(Ames試験)で変異原性を示さなかった。また、イボシデニブはヒトリンパ球を用いる*in vitro* 小核試験、及びラット骨髄を用いた*in vivo* 小核試験で染色体異常を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験 (*in vivo*)¹⁷⁾

妊娠 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ 20、100 及び 500 mg/kg/日を経口投与したとき、いずれの投与量でも母動物に有害な影響が認められなかったことから、母動物の毒性に関する無毒性量は 500 mg/kg/日と考えられた。500 mg/kg/日で平均胎児重量の低値が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

妊娠 New Zealand White ウサギにイボシデニブ 30、90 及び 180 mg/kg/日を経口投与したとき、投与量 180 mg/kg/日で母動物に瀕死状態、流産、臨床症状並びに体重増加量及び摂餌量への影響が認められたことから、母動物毒性に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。180 mg/kg/日で重量の低値及びそれと一致した骨化遅延を示す骨格変異、並びに脾臓小型化の所見が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 (*in vitro*)³⁰⁾

イボシデニブは、BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において、光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分:イボシデニブ 劇薬

2. 有効期間

有効期間:60箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:ティブソボを服用される方へ、患者携帯カード(ティブソボを服用されている方へ)
(日本セルヴィエ株式会社ティブソボ錠製品サイト <https://tibsovo-serviernihon.grweb.site/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018年7月20日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2025年3月27日

承認番号:30700AMX00069000

薬価基準収載年月日:2025年5月21日

販売開始年月日:2025年6月2日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年(2025年3月27日～2035年3月26日)(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日)に基づき、2026年5月末日までは、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード:4291090F1022

個別医薬品コード(YJコード):4291090F1022

HOT(9桁)番号:129889501

レセプト電算処理システム用コード:622988901

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*IDH1*遺伝子変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

(令和7年5月20日 保医発0520第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-001試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.8)
- 3) 社内資料:薬物濃度とQT間隔の関連性 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 4) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-002試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-004試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-006試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 社内資料:海外第Ⅰ b/Ⅱ相試験 (AG-221-AML-005試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.6.7)
- 8) 社内資料:作用機序 (2025年3月27日承認、CTD2.4.1)
- 9) Mondesir J et al. J Blood Med 2016; 7: 171-180 (PMID:27621679)
- 10) Al-Khallaf H. Cell Biosci 2017; 7: 37 (PMID:28785398)
- 11) 社内資料:効力を裏付ける試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-007試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4)
- 13) 社内資料:生理学的薬物動態モデル (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 14) 社内資料:母集団薬物動態 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.3)
- 15) 社内資料:単回投与時のPK及び経口バイオアベイラビリティ (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.3.2)
- 16) 社内資料:組織内分布 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 17) 社内資料:胚・胎児発生に関する試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 18) 社内資料:血球移行性 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 19) 社内資料:血漿蛋白結合 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.4.2.1)
- 20) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-003試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
- 21) 社内資料:*In vitro* 代謝 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 22) 社内資料:CYP誘導作用 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.7.3及びCTD2.6.4.7.4)
- 23) 社内資料:P-gp及びBCRPに対する基質及び阻害作用 (*in vitro* 評価) (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.7.7)
- 24) 社内資料:OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2に対する阻害作用、並びにOATP1B1及びOATP1B3の基質に関する*in vitro* 評価 (2025年3月27日承認、CTD2.6.4.7.8)
- 25) 社内資料:海外第Ⅰ相試験 (AG120-C-012試験) (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1)
- 26) 社内資料:安全性薬理試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.2.4)
- 27) 社内資料:単回投与毒性試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.6.2)
- 28) 社内資料:反復投与毒性試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.6.3)
- 29) 社内資料:遺伝毒性試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.6.4)
- 30) 社内資料:光毒性試験 (2025年3月27日承認、CTD2.6.6.8.7.1及びCTD2.6.6.8.7.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年7月に米国ではじめて承認され、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対しては、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアなど41ヵ国で承認されている(2024年11月時点)。

注) 日本の電子化された添付文書における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」の項の記載は以下の通りであり、海外での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

6. 用法及び用量

アザシチジンとの併用において、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。

海外における承認状況(2025年6月時点)

米国及びEUの承認状況について、米国添付文書(2023年10月改訂)及び欧州製品概要(2024年7月改訂)より引用し、以下に示す。

国名	米国
販売名	TIBSOVO
剤形・規格	Tablets: 250 mg
承認年月	2018年 7 月: Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia 2019年 5 月: Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (monotherapy) 2021年 8 月: Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma 2022年 5 月: Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (with azacitidine) 2023年10月: Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia TIBSOVO is indicated in combination with azacitidine or as monotherapy for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy. 1.2 Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test. 1.3 Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes (MDS) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test.

XII. 参考資料

効能又は効果	1.4 Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Patient Selection Select patients for treatment with TIBSOVO based on the presence of IDH1 mutations. Information on FDA-approved tests for the detection of IDH1 mutations in AML, MDS, and cholangiocarcinoma is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics. 2.2 Recommended Dosage The recommended dosage of TIBSOVO is 500 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. For patients with AML or MDS without disease progression or unacceptable toxicity, continue TIBSOVO for a minimum of 6 months to allow time for clinical response. • Administer TIBSOVO with or without food. • Do not administer TIBSOVO with a high-fat meal. • Do not split, crush, or chew TIBSOVO tablets. • Administer TIBSOVO tablets orally about the same time each day. • If a dose of TIBSOVO is vomited, do not administer a replacement dose; wait until the next scheduled dose is due. • If a dose of TIBSOVO is missed or not taken at the usual time, administer the dose as soon as possible and at least 12 hours prior to the next scheduled dose. Return to the normal schedule the following day. Do not administer 2 doses within 12 hours. <u>Newly Diagnosed AML (Combination Regimen)</u> Start TIBSOVO administration on Cycle 1 Day 1 in combination with azacitidine 75 mg/m² subcutaneously or intravenously once daily on Days 1-7 (or Days 1-5 and 8-9) of each 28-day cycle. Refer to the Prescribing Information for azacitidine for additional dosing information.
国名	EU
販売名	Tibsovo
剤形・規格	Tibsovo 250 mg film-coated tablets
承認年月	2023年5月
効能又は効果	Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy. Tibsovo monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy.

用法及び用量	Treatment should be initiated under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products. Before taking Tibsovo, patients must have confirmation of an IDH1 R132 mutation using an appropriate diagnostic test. <i>Acute myeloid leukaemia</i> The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Ivosidenib should be started on Cycle 1 Day 1 in combination with azacitidine at 75 mg/m² of body surface area, intravenously or subcutaneously, once daily on Days 1-7 of each 28-day cycle. The first treatment cycle of azacitidine should be given at 100% of the dose. It is recommended that patients be treated for a minimum of 6 cycles. For the posology and method of administration of azacitidine, please refer to the full product information for azacitidine. Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient. <i>Cholangiocarcinoma</i> The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient.
--------	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

注) 日本の電子化された添付文書における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに本剤を投与したとき、臨床曝露量のそれぞれ2.0倍及び3.9倍に相当する用量から胚・胎児の死亡、胎児体重減少、骨格の成長遅延、又は内臓変異(ウサギ)が認められた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

XII. 参考資料

米国 (2023年 10月改訂)	8.1 Pregnancy <u>Risk summary</u> Based on animal embryo–fetal toxicity studies, TIBSOVO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TIBSOVO use in pregnant women to inform a drug–associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal embryo–fetal toxicity studies, oral administration of ivosidenib to pregnant rats and rabbits during organogenesis was associated with embryo–fetal mortality and alterations to growth starting at 2 times the steady state clinical exposure based on the AUC at the recommended human dose. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Ivosidenib administered to pregnant rats at a dose of 500 mg/kg/day during organogenesis (gestation days 6–17) was associated with adverse embryo–fetal effects including lower fetal weights, and skeletal variations. These effects occurred in rats at approximately 2 times the human exposure at the recommended dose of 500 mg daily. In pregnant rabbits treated during organogenesis (gestation days 7–20), ivosidenib was maternally toxic at doses of 180 mg/kg/day (exposure approximately 3.9 times the human exposure at the recommended dose of 500 mg daily) and caused spontaneous abortions as well as decreased fetal weights, skeletal variations, and visceral variations. 8.2 Lactation <u>Risk summary</u> There are no data on the presence of ivosidenib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TIBSOVO and for 1 month after the last dose.
------------------------	--

EU (2024年 7月改訂)	<u>Women of childbearing potential/Contraception</u> Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy. Women of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose. Ivosidenib may decrease the systemic concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of an alternative contraceptive method such as barrier contraceptives is recommended. <u>Pregnancy</u> There are no adequate data on the use of ivosidenib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Tibsovo is not recommended for use during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Patients should be informed of the potential risk to the foetus if it is used during pregnancy or if a patient (or female partner of a treated male patient) becomes pregnant during treatment or during the one-month period after the last dose. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether ivosidenib and its metabolites are excreted in human milk. No studies in animals have been conducted to evaluate the excretion of ivosidenib and its metabolites in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose. <u>Fertility</u> There are no human data on the effect of ivosidenib on fertility. No fertility studies in animals have been conducted to evaluate the effect of ivosidenib. Undesirable effects on reproductive organs were observed in a 28-day repeat-dose toxicity study. The clinical relevance of these effects is unknown.
--------------------------------	---

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

注) 日本の電子化された添付文書における「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国 (2023年 10月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of TIBSOVO in pediatric patients have not been established.
EU (2024年 7月改訂)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Tibsovo in children and adolescents <18 years old have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資材「ティブソボ適正使用ガイド」
- ・患者向け資材「ティブソボを服用される方へ」、「患者携帯カード:ティブソボを服用されている方へ」
(日本セルヴィエ株式会社ティブソボ錠製品サイト <https://tibsovo-serviernihon.grweb.site/> 参照)

