

市販直後調査

販売開始から6ヵ月

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です
(その他適正使用情報を含む)

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤/IDH1阻害剤

薬価基準未収載

ティブソボ[®]錠 250mg

発売
準備中

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

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]

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

適正使用に関するお願い

ティブソボ®錠250mg（一般名：イボシデニブ）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す。

海外では、2018年7月に再発又は難治性の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、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ました。2024年11月時点で、IDH1遺伝子変異陽性のAMLの治療薬として41ヵ国で承認されています。

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ました。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）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ました。

本冊子では、IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病の治療において、ティブソボを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、投与方法、注意を要する副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書ならびに本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

ティブソボの作用機序

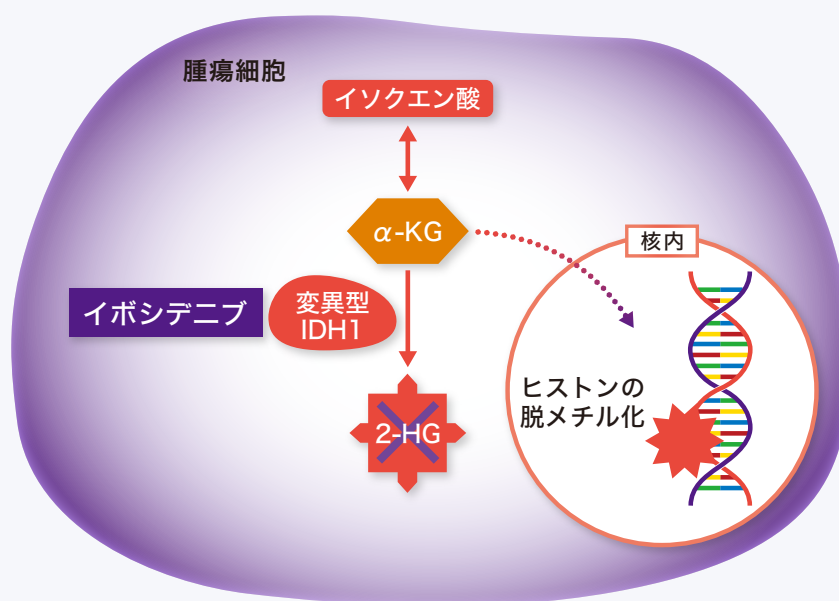
ティブソボは、変異型イソクエン酸脱水素酵素1 (IDH1) を選択的に阻害する経口IDH1阻害剤です。

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います。野生型IDH1は、イソクエン酸を α -ケトグルタル酸 (α -KG) へ変換します。 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します。

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) へ変換します。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ます。

イボシデニブは、変異型IDH1に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、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ます。

ティブソボの作用機序



治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

その他

参考

Contents

治療スケジュールと注意事項	5
投与患者の選択	6
患者又は家族への説明 RMP	10
投与に際しての注意事項 RMP	11
投与方法 RMP	12
注意を要する副作用 RMP	14
分化症候群	14
QT間隔延長	18
その他 RMP	20
ギラン・バレー症候群	20
参考	21
国際共同第Ⅲ相試験[AG120-C-009試験(AGILE試験)]の概要	21

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

治療スケジュールと注意事項

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

その他

参考

投与患者の選択

1. 効能又は効果

IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

- 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してください。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てください。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できます：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 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ません。
- 添付文書「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ってください。

2. 禁忌

次の患者には本剤を投与しないでください。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ります。

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ります。
- 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ません。

参考 Child-Pugh分類

評点	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度 (I・II)	昏睡 (III以上)
腹水	なし	軽度	中度量以上
血清ビリルビン値 (mg/dL)*	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン時間活性値 (%) 国際標準比 (INR)**	70 超 1.7 未満	40~70 1.7~2.3	40 未満 2.3 超

*: 血清ビリルビン値は、胆汁うっ滞 (PBC) の場合は、4.0 mg/dL 未満を1点とし、10.0 mg/dL 以上を3点とする。

**: INR: international normalized ratio

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する

class A	5~6 点
class B	7~9 点
class C	10~15 点

(Pugh RN et al. Br J Surg 1973; 60: 646-649を参考に作成)

「日本消化器病学会, 日本肝臓学会編: 肝硬変診療ガイドライン2020, 改訂第3版, p.xxiv, 2020, 南江堂」より許諾を得て転載。

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してください。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してください。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

- 投与しないことが望ましいと考えられます。
- 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) が認められました。

授乳婦

- 授乳しないことが望ましいと考えられます。
- ヒトでの乳汁移行に関するデータはありませんが、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ります。

小児等

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

その他

参考

投与患者の選択

4. 併用注意

本剤は主にCYP3Aにより代謝されます。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します。

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	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	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	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。
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	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	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	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。

強いCYP3A阻害剤との併用終了後は、当該CYP3A阻害剤の半減期の少なくとも5倍経過した後に本剤を減量前の投与量に戻すこと

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9の基質となる薬剤 フェニトイン ワルファリン 等	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 フェキソフェナジン 等	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 メトトレキサート 等	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	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。

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

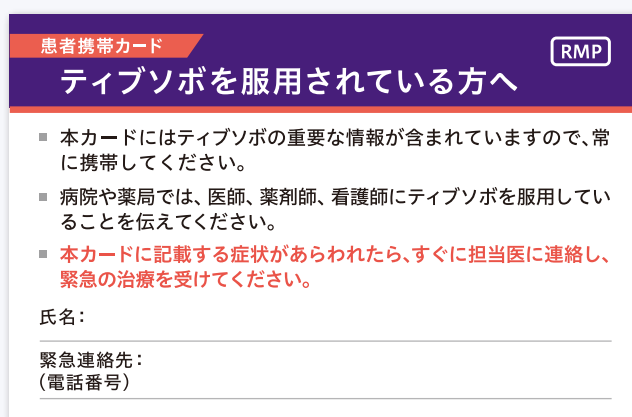
その他

参考

患者又は家族への説明

- 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してください。
- 患者携帯カード(ティブソボを服用されている方へ)を患者に手渡し、分化症候群及びQT間隔延長について以下を説明してください。

- 本カードには患者と医療従事者にとって重要な本剤の情報が含まれていること
- 本カードを常時携帯すること
- 本剤を服用していることを医療従事者に伝えること
- 本カードに記載する症状があらわれたら、速やかに担当医に連絡すること



The image shows a sample of the 'Patient Carry Card' (患者携帯カード) for Tibsovo. The card has a purple header with the text '患者携帯カード' and 'ティブソボを服用されている方へ' (For those taking Tibsovo). A small 'RMP' logo is in the top right corner. Below the header, there are three bullet points: 1. '本カードにはティブソボの重要な情報が含まれていますので、常に携帯してください。' (This card contains important information about Tibsovo, so please always carry it.) 2. '病院や薬局では、医師、薬剤師、看護師にティブソボを服用していることを伝えてください。' (In hospitals or pharmacies, please inform the doctor, pharmacist, or nurse that you are taking Tibsovo.) 3. '本カードに記載する症状があらわれたら、すぐに担当医に連絡し、緊急の治療を受けてください。' (If you experience symptoms listed on this card, please contact your doctor immediately and receive emergency treatment.) Below the bullet points, there are two lines for text entry: '氏名:' (Name) and '緊急連絡先: (電話番号)' (Emergency contact: (Phone number)).

投与に際しての注意事項

処方時の注意事項

販売名が類似する薬剤がありますので、電子カルテ入力時にはご注意ください。

ティブソボと販売名が類似する薬剤

- 販売名：1%ディプリバン® 注（一般名：プロポフォール）
効能又は効果：全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静
- 販売名：ディフェリン® ゲル 0.1%（一般名：アダパレン）
効能又は効果：尋常性ざ瘡

投与開始前後の注意事項

- 定期的に血液検査（白血球数、クレアチニン等）を行ってください。

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してください。（P.14 参照）

- 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）を行ってください。

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してください。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ってください。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ってください。（P.18 参照）

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

その他

参考

投与方法

1. 用法及び用量

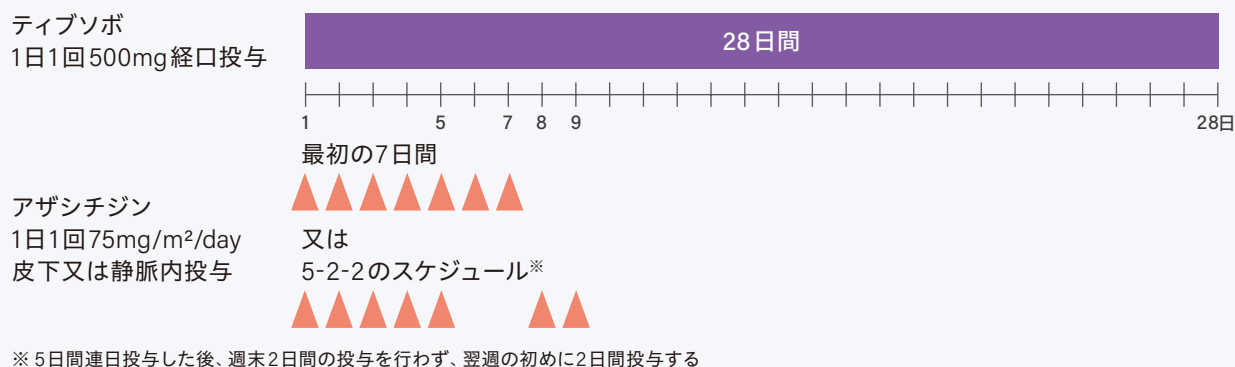
アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして1日1回500mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

- 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てください。
- 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を250mgに減量してください。

治療スケジュール

ティブソボはアザシチジンとの併用において、28日間を1サイクルとして投与を繰り返しました。

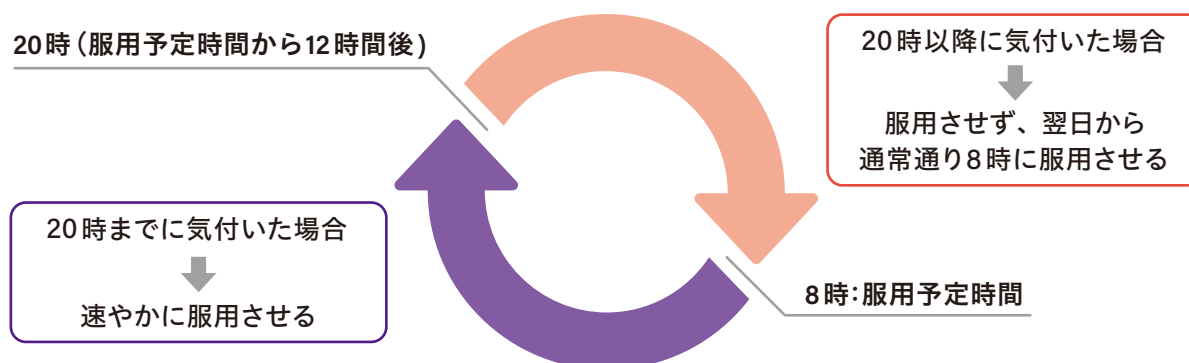
参考 国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009 試験) における投与スケジュール



服用時間

- 服用予定時刻に本剤を服用しなかった場合は、服用予定時刻から12時間以内では可能な限り速やかに服用させ、翌日は通常どおり服用させてください。12時間以上の場合は服用させず、翌日から通常通り服用させてください。12時間以内に2回服用しないでください。

例) 8時に服用の場合



- 本剤の投与後嘔吐した場合には、再投与せずに翌日通常どおり服用させてください。

2. 休薬、減量又は中止の目安

本剤投与により副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。

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。
		- 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。

3. 薬剤交付時の注意

- 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してください。
- 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してください。

注意を要する副作用

分化症候群

- 分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあります。
- 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してください。

① 発現状況

分化症候群の副作用発現状況（本剤のみと関連あり*）

MedDRA 基本語	国際共同第Ⅲ相試験（AG120-C-009 試験） 本剤 + アザシチジン群（n=72）	
	全 Grade	Grade 3 以上
分化症候群	8 (11.1)	2 (2.8)

MedDRA version 25.0、NCI-CTCAE Version 4.03

例数 (%)

* 本剤及びアザシチジン（AZA）の両薬剤に関連ありが1例、本剤と関連あり・AZAとの関連不明が1例報告されている

参考 分化症候群の Grade 評価

分化症候群の Grade を評価するための特定の基準はないため、AG120-C-009 試験では、以下の Grade 判定のガイドランスに従い、臨床的な判断に基づいて判定を行いました。

Grade 1	軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限* ¹
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限* ²
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	AEによる死亡

Grade 説明文中のセミコロン（;）は「または」を意味する。

*¹ 身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

*² 身の回りの日常生活動作（self care ADL）とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）[CTCAE v4.03 対応] より引用

② 分化症候群が発現した症例の概要

AG120-C-009 試験における分化症候群の発現症例一覧

No.	年齢	性別	Grade	発現日* ¹	持続日数	投与変更	ステロイド投与の有無	転帰
1	70代	男性	2	29	8	なし	無* ²	回復
2	60代	女性	2	17	8	なし	無* ²	回復
3	70代	男性	3	9	6	休薬	有	回復
4	80代	女性	3	22	3	なし	有* ³	回復
5	70代	女性	2	17	30	なし	有* ²	回復
6	70代	男性	2	22	11	なし	無* ²	回復
7	80代	女性	2	3	3	なし	有* ⁴	回復
8	70代	男性	2	29	16	なし	有* ²	回復

*¹ 本剤投与開始日からの発現時期（日目）

*² ヒドロキソカルバミド（分化症候群や白血球増加症に対しては本邦適応外）が使用された

*³ 発症前に白血球増加症が発現し、デキサメタゾンを開始されており、分化症候群発現日まで継続されていた

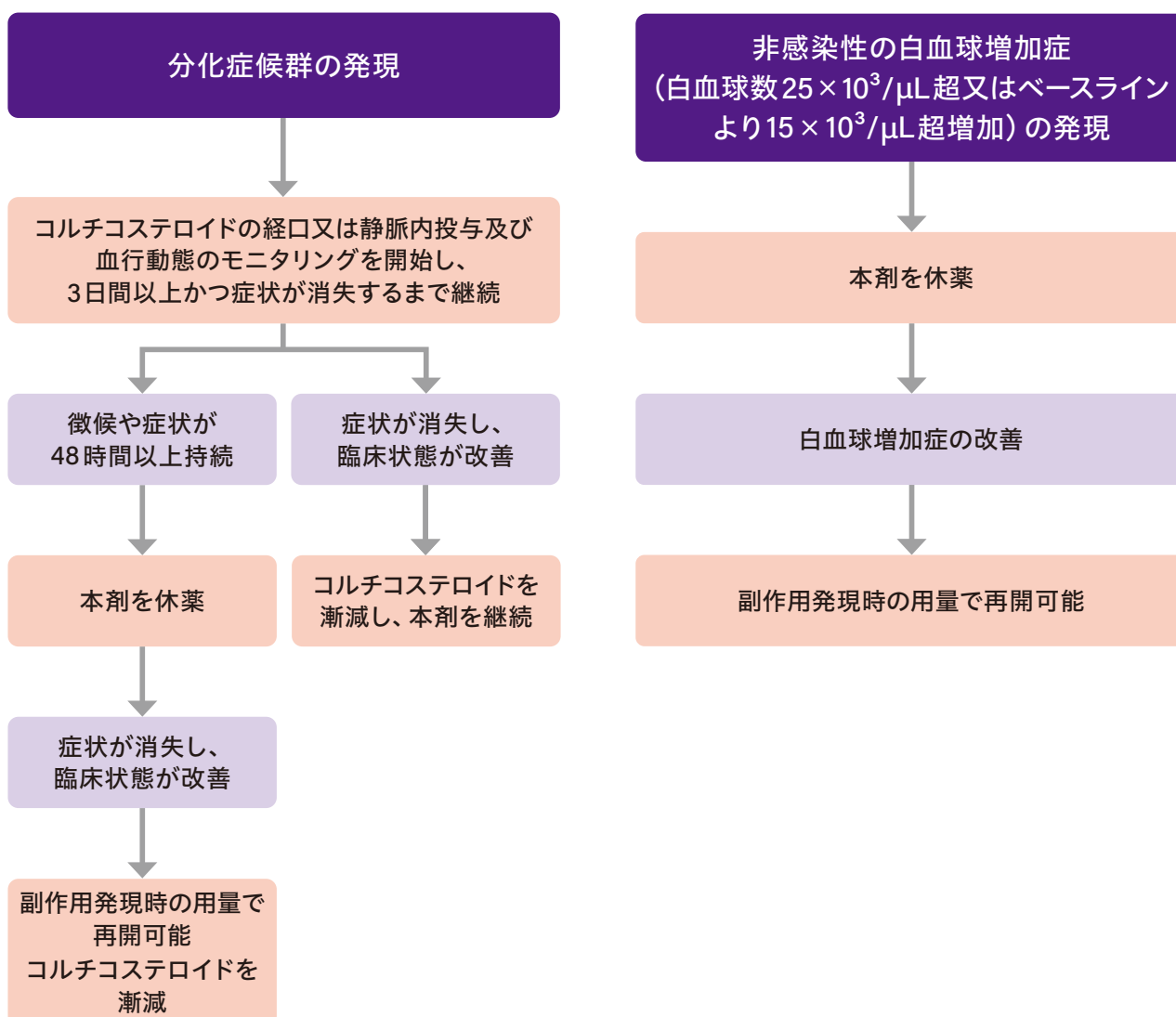
*⁴ 発症前に皮疹が発現し、デキサメタゾンを開始されており、分化症候群発現時にも継続されていた

AG120-C-009 試験における分化症候群の初回発現までの期間中央値は、19.5 日（範囲：3～29 日）でした。全例が回復し、回復までの期間中央値は、8.0 日（範囲：3～30 日）でした。

③ 分化症候群を疑うべき徴候・症状

全身症状	発熱
皮膚症状	皮疹
呼吸器症状	低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水
循環器症状	心嚢液貯留
血液	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）
腎機能	クレアチニン増加

④ 対処法

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

副作用
注意を要する

その他

参考

注意を要する副作用

参考

AG120-C-009試験では、分化症候群及び非感染性の白血球増加症に対して以下の対処法が規定されていました。

分化症候群

分化症候群が疑われる徴候・症状

臨床所見	原因不明の発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水、心嚢液貯留、体重増加、臨床症状の悪化
検査所見	好中球絶対数増加、血小板数増加 骨髓生検における成熟白血球増加
一つの徴候・症状のみでは明確な診断とはならないが、分化症候群を疑い適切な対応を行う	

対処法

分化症候群が疑われる徴候や症状の発現

以下の予防措置および対処法の早期実施を推奨

- 白血球増加症に対してヒドロキシカルバミド[※]を投与（非感染性の白血球増加症:P.17参照）
- デキサメタゾン10mg、12時間ごとの静脈内投与を速やかに開始し、症状が消失するまで、かつ3日間以上継続
- 必要な場合、フロセミドを開始
- 必要な場合、白血球アフェレーシスを速やかに開始

臨床所見が持続

症状が消失し、
臨床状態が改善

本剤を休業

本剤を継続

症状が消失し、
臨床状態が改善

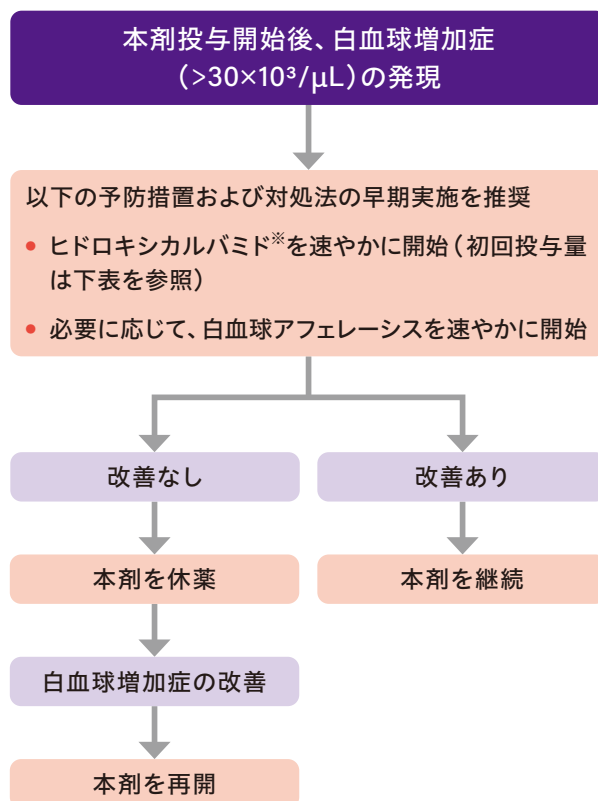
本剤を再開

※ 分化症候群や白血球増加症に対しては本邦適応外

参考 (続き)

| 非感染性の白血球増加症

対処法



ヒドロキシカルバミドの初回投与量

投与方法	白血球数	白血球数のベースラインからの増加
1000mg/日、1日1回	$25-50 \times 10^3/\mu\text{L}$	$15-29 \times 10^3/\mu\text{L}$
2000mg/日、1日2回	$51-75 \times 10^3/\mu\text{L}$	$30-49 \times 10^3/\mu\text{L}$
3000mg/日、1日2回	$\geq 76 \times 10^3/\mu\text{L}$	$\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$

※ 分化症候群や白血球増加症に対しては本邦適応外

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

副作用
注意を要する

その他

参考

注意を要する副作用

QT間隔延長

- 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と電解質検査を行ってください。投与開始前のQTcF値が480msecを超える場合、本剤投与を開始しないでください（P.19参照）。
- 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回を目安に実施してください。
- 異常が認められた場合は、休薬、減量又は中止など、適切な処置を行ってください。
- 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ります。

① 発現状況

QT間隔延長の副作用発現状況（本剤のみと関連あり*）

MedDRA 基本語	国際共同第Ⅲ相試験（AG120-C-009試験） 本剤＋アザシチジン群（n=72）	
	全 Grade	Grade 3 以上
心電図 QT 延長	12 (16.7)	6 (8.3)

MedDRA version 25.0、NCI-CTCAE Version 4.03

例数 (%)

* 本剤及びアザシチジン（AZA）の両薬剤に関連ありが3例報告されている

参考 QT間隔延長のGrade評価

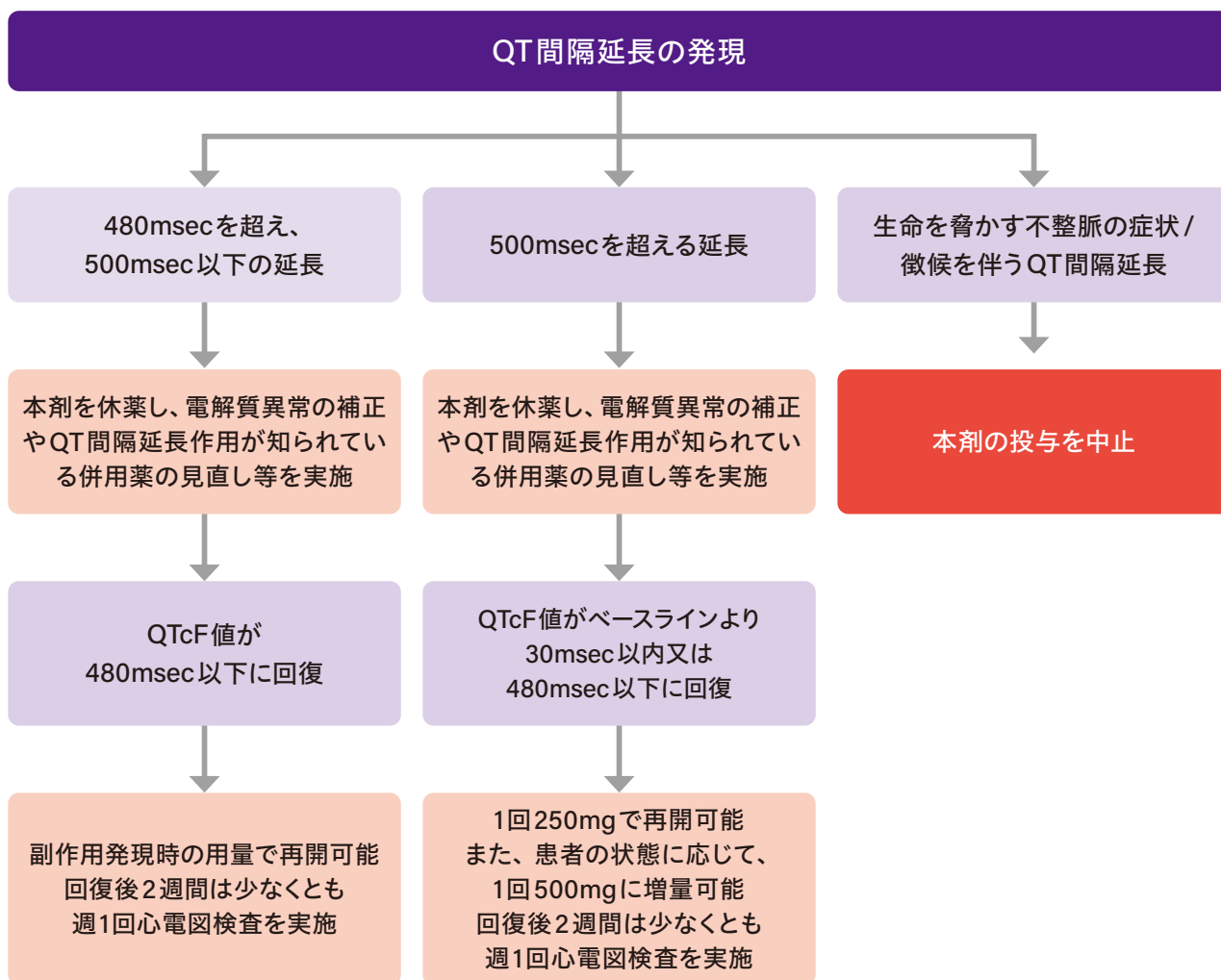
CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図QT補正 間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも2回の心 電図でQTc $\geq$ 501ms	QTc $\geq$ 501msまたはベース ラインから>60msの変化が あり、Torsade de pointes、 多型性心室頻拍、重篤な 不整脈の徴候/症状のい ずれかを認める	-

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）[CTCAE v4.03 対応] より引用

② 発現時期及び転帰

AG120-C-009試験における心電図QT延長の初回発現までの期間中央値は、33.0日（範囲：4～829日）でした。12例に27件発現した心電図QT延長の副作用のうち、転帰が回復であったものは25件で、回復までの期間の中央値は25.0日（範囲：3～112日）でした。

③ 対処法

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明投与に際しての
注意事項

投与方法

副作用
注意を要する

その他

参考

その他

ギラン・バレー症候群

- 本剤投与後にギラン・バレー症候群があらわれる可能性があります。患者又はその家族に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明してください。
- ギラン・バレー症候群が疑われる場合又は診断された場合は、本剤の投与を中止してください。
- AG120-C-009試験においては、ギラン・バレー症候群の報告はありませんでした。
- 未治療、再発及び/又は難治性（R/R）の*IDH1*遺伝子変異陽性の進行性血液悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（AG120-C-001試験）の拡大パートにおいて、本剤との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群が2例（1.1%）報告されています。

AG120-C-001試験におけるギラン・バレー症候群の発現症例一覧

No.	年齢	性別	Grade	発現日*1	持続日数	投与変更	治療	転帰
1※1	80代	女性	3	73	11	中止	免疫グロブリン ガバペンチン*2	回復
2※2	60代	女性	2	16	40	中止	免疫グロブリン	未回復*3

*1 本剤投与開始日からの発現時期（日目）

*2 本邦適応外

*3 原疾患進行による死亡日まで未回復

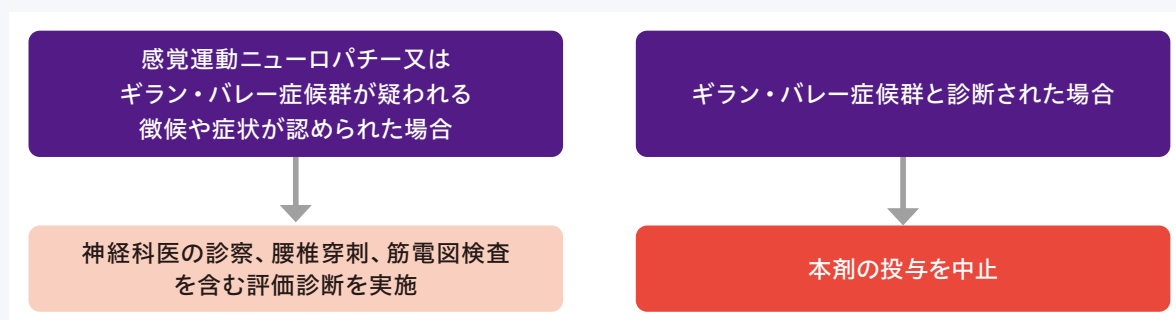
※1 R/R AML、Day73に起立困難が出現、神経学的所見では、著明な遠位対称性四肢麻痺と反射低下を伴う知覚低下を認めた。頭部MRIや頸椎MRIでは新規病変は指摘されず、髄液では蛋白の上昇を認めた

※2 R/R AML、Day16に四肢にニューロパチーが出現、頭部MRIや髄液では新規病変は指摘されず、筋電図にて下肢の活動電位の低下や神経伝導速度の低下を認めた

参考

AG120-C-009試験では、ギラン・バレー症候群に対して以下の対処法が規定されていました。

対処法



参考

国際共同第Ⅲ相試験[AG120-C-009試験(AGILE試験)]の概要

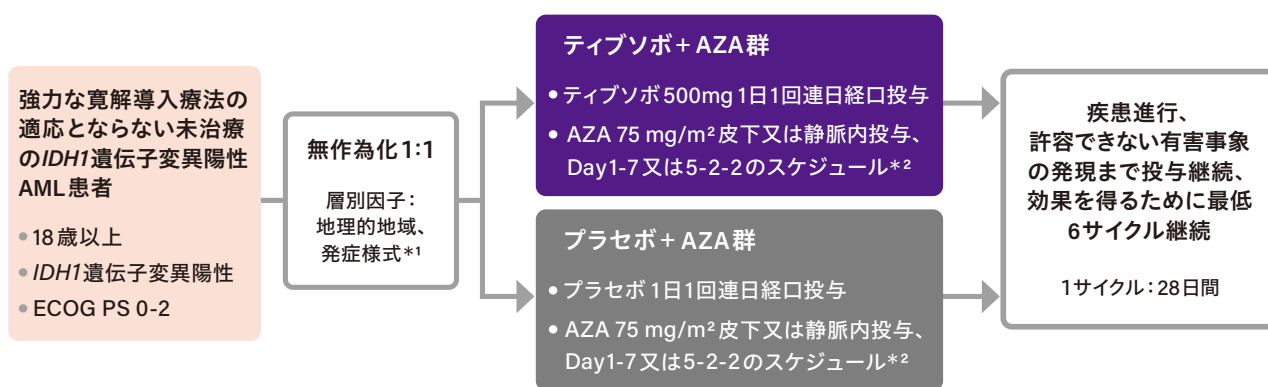
① 試験概要

■ 目的

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AML患者を対象として、ティブソボとアザシチジン併用投与時(ティブソボ+AZA群)の有効性および安全性を、プラセボとアザシチジン併用投与時(プラセボ+AZA群)と比較する

■ 試験デザイン

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



*1 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、
発症様式: de novo AML; 二次性AML

*2 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

■ 対象

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AMLの18歳以上の患者

「強力な寛解導入療法の適応とならない」の定義(次の1つ以上に該当): 75歳以上、ECOG PS 2、重度の心疾患(治療を必要とするうっ血性心不全、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<45mL/分、ビリルビン>基準値上限(ULN)×1.5、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

■ 解析対象集団

データカットオフ日: 2021年3月18日

最大の解析対象集団146例: ティブソボ+AZA群72例、プラセボ+AZA群74例

安全性解析対象集団144例: ティブソボ+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

最大の解析対象集団148例: ティブソボ+AZA群73例、プラセボ+AZA群75例

安全性解析対象集団146例: ティブソボ+AZA群72例、プラセボ+AZA群74例

■ 投与方法

1サイクルを28日間とし、ティブソボ500mg又はプラセボは、Day1からDay28まで、1日1回経口投与、アザシチジン(AZA)は、各サイクルのDay1からDay7又は5-2-2のスケジュール*2で、75mg/m²を皮下又は静脈内投与した。臨床効果を得るために、疾患進行又は許容できない有害事象が発現しない限り、投与は最低6サイクル継続した

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

患者又は
家族への説明

投与に際しての
注意事項

投与方法

副作用
注意を要する

その他

参考

② 安全性

副作用は、ティブソボ+AZA群72例のうち、30例(41.7%)に認められた。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%)、貧血、好中球減少症、好中球増加症、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、不眠症、発熱、骨痛が各2例(2.8%)などであった。

Grade 3以上の副作用は、13例(18.1%)に認められ、主なものは、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。

本剤の重篤な副作用は、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。本剤のみが投与中止に至った副作用は、心電図QT延長、血小板減少症、血小板数減少各1例(1.4%)であった。副作用による死亡は認められなかった。

※分化症候群と関連した白血球増加症は3例確認された。

*データカットオフ日:2022年6月30日

抗悪性腫瘍剤/IDH1阻害剤

薬価基準未収載

ティブソボ錠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

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、造血管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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコート錠
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
識別コード	IVO 250

4. 効能又は効果

IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

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]

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。

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、本剤を休業、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	微候や症状が48時間以上持続する場合	本剤を休業する。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25×10 ³ /μL超又はベースラインより15×10 ³ /μL超増加	本剤を休業する。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業する。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業する。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/微候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30700AMX00069000
薬価基準収載年月	
販売開始年月	

貯法：室温保存

有効期間：60 箇月

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業する。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業する。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業する。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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。

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]

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 ポリコナゾール 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 リファンシリン 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。
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 エファピレンツ 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 バクリタキセル ピオグリタゾン レバグリニド 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。

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。

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 グラン・バレー症候群(頻度不明)

[7.3参照]

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

14. 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。

15. その他の注意

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、子宮萎縮及び精巢変性が、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。

21. 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。

22. 包装

14錠〔プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り〕

- 詳細につきましては製品の電子化された添付文書をご参照ください。
- 電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2025年3月作成(第1版)

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本セルヴィエ株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

TEL 0120-841-002

月～金 9：00-17：00(祝祭日、弊社休業日を除く)

https://nihonservier.co.jp

2025年3月作成
M-TIBSO-JP-202501-00003