

\*\*2026年6月改訂（第4版、効能又は効果、用法及び用量変更）

\*2026年4月改訂（第3版）

貯法：室温保存

有効期間：60箇月

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 30700AMX00069000

販売開始 2025年6月

## 抗悪性腫瘍剤/IDH1阻害剤

イボシデニブ錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

# ティブソボ<sup>®</sup>錠250mg

## TIBSOVO<sup>®</sup> Tablets

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、がん化学療法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、11.1.3 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

○がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌

### 5. 効能又は効果に関連する注意

（効能共通）

- 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>

〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

- 5.2 強力な寛解導入療法と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]

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

- \*\*5.4 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
- \*\*5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- \*\*5.6 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「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。[17.1.2、17.1.3 参照]

### \*\*6. 用法及び用量

〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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。

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

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

（効能共通）

- 7.1 高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、AUC及びC<sub>max</sub>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 25×10 <sup>3</sup> /μL超又は ベースラインより 15×10 <sup>3</sup> /μL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。

副作用	基準	処置	
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。

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

\* \* 7.4 他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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、11.1.1 参照]

〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

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、11.1.3 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、11.1.1 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<sup>1)</sup>。[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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカイナムイド 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 バクリタキセル ビオグリタゾン レバゲリニド等 [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 ジゴキシシン フェキソフェナジン等 [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、観察を十分にを行い、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

#### (効能共通)

#### \*\*11.1.1 QT間隔延長 (9.6%)

[7.3、8.1、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 ギラン・バレー症候群 (頻度不明)

[7.3 参照]

## (IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病)

### 11.1.3 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]

### \*\*11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐	腹痛、上腹部痛、便秘、腹部膨満、口内炎、口内乾燥、消化不良、腹部不快感、下腹部痛、腹水、心窩部不快感、鼓腸、胃食道逆流性疾患
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、発熱、無力症、悪寒、全身性浮腫、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢腫脹
臨床検査		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、血中フィブリノゲン減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中ナトリウム減少、C-反応性蛋白増加
代謝および栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン血症、高血糖、高尿酸血症、高カルシウム血症、高マグネシウム血症、低カルシウム血症、低血糖
皮膚および皮下組織障害		発疹、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、爪の障害、そう痒症、薬疹、皮膚乾燥、紅斑、多汗症、汗疹、爪床障害、寝汗、点状出血、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、蕁麻疹
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、味覚不全、錯覚、嗅覚錯識、傾眠
血液およびリンパ系障害		貧血、白血球増加症、好中球減少症、リンパ球減少症、好中球増加症、血小板減少症、白血球減少症
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびボリープを含む)		骨髄線維症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、骨痛、筋痙縮、背部痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血、胸水、咳嗽、気胸
精神障害		不眠症、錯乱状態
血管障害		ほてり、高血圧、低血圧
肝胆道系障害		高ビリルビン血症、胆管狭窄、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸
耳および迷路障害		耳鳴、回転性めまい
感染症および寄生虫症		感染、尿路感染
心臓障害		第一度房室ブロック
眼障害		霧視
腎および尿路障害		蛋白尿

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<sup>2)</sup>。

16. 薬物動態

\*\* 16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のIDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者（日本人2例を含む）に、アザシチジン併用下で、本剤500mg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薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度推移を以下に示す<sup>3)</sup>。

表1 アザシチジン併用下で、急性骨髄性白血病患者に本剤500mgを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 <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-4h</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>注2)</sup> (hr・ng/mL)	
初回投与	59	2.57 (0.50, 4.25)	4,821 (38.7)	12,683 (54.9) <sup>注3)</sup>	NA
反復投与	34	2.22 (0.52, 4.67)	6,145 (33.8)	20,111 (36.9)	106,326 (40.9) <sup>注4)</sup>

幾何平均値（幾何CV%）

NA：該当なし

注1) 中央値（最小値, 最大値）

注2) AUC<sub>0-24h</sub>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。

注3) 50例

注4) 32例

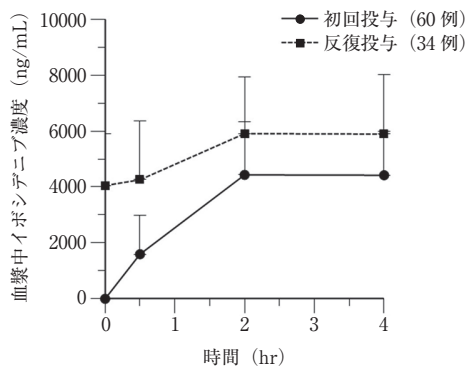


図1 アザシチジン併用下で、急性骨髄性白血病患者に本剤500mgを経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能胆道癌〉

化学療法歴のあるIDH1遺伝子変異陽性の胆管癌患者（日本人）に本剤500mg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薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度推移を以下に示す<sup>4)</sup>。

表2 日本人胆管癌患者に本剤500mgを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 <sub>max</sub> <sup>注5)</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-6h</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (hr・ng/mL)	
初回投与	12	2.98 (1.85, 5.93)	4,918 (42.7)	18,699 (43.5)	NA
反復投与	11 <sup>注6)</sup>	3.83 (1.83, 3.97)	4,781 (22.8)	22,404 (27.45)	74,121 (30.0)

幾何平均値（幾何CV%）

NA：該当なし

注5) 中央値（最小値, 最大値）

注6) 本剤の用量が1日1回250mgに減量されたため、1例除外された。

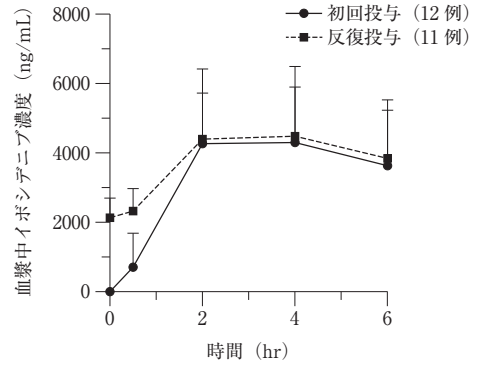


図2 日本人胆管癌患者に本剤500mgを経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

16.2 吸収

健康成人（27例）に本剤500mg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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ1.978及び1.243であった<sup>5)</sup>（外国人データ）。[7.1 参照]

16.3 分布

イボシデニブのヒト血漿蛋白結合率は92~96%であった<sup>6)</sup>（*in vitro*）。

16.4 代謝

イボシデニブは主にCYP3Aにより代謝される<sup>7)</sup>（*in vitro*）。健康成人（8例）に放射性標識したイボシデニブ500mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の92.4%が未変化体であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人（8例）に放射性標識したイボシデニブ500mgを単回経口投与したとき、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<sup>8)</sup>（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

本剤500mg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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>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<sub>max</sub>の幾何平均値の比は1.29であった<sup>9)</sup>（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（21例）に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回18日間経口投与し、本剤250mg

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 $AUC_{0-inf}$ <sup>注5)</sup>の幾何平均値の比はそれぞれ1.02及び2.69であった<sup>10)</sup> (外国人データ)。[7.2、10.2 参照]

注5) 20例

## 16.7.2 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

### (1) フルコナゾール

本剤500mg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<sup>11)</sup>。[10.2 参照]

### (2) リファンピシン

本剤500mg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<sup>11)</sup>。[10.2 参照]

### (3) ププロピオン、レバグリニド、ワルファリン、ミダゾラム

本剤500mgをププロピオン (CYP2B6基質、国内未承認)、レバグリニド (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ププロピオン、レバグリニド、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<sup>11)</sup>。[10.2 参照]

### (4) ジゴキシム、メトトレキサート、ロスバスタチン

本剤500mgをジゴキシム (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ム、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<sup>11)</sup>。[10.2 参照]

## 16.7.3 その他

イボシデニブはP-gpの基質であることが示された<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (AG120-C-009試験)

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<sup>注1)</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化二重盲検群間比較試験を実施した。被験者146例<sup>注2)</sup> (日本人患者6例を含む) を1:1の割合で本剤+アザチジン (本剤+AZA) 群又はプラセボ+アザチジン (プラセボ+AZA) 群に無作為に割り付けた。1サイクルを28日間とし、本剤500mg又はプラセボは1日1回連日経口投与、AZAは75mg/m<sup>2</sup>/日を1日1回7日間静脈内又は皮下投与した。本剤の臨床効果を十分に確認するため、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。

主要評価項目である無イベント生存期間<sup>注3)</sup> (データカットオフ日: 2021年3月18日) 及び副次評価項目である全生存期間 (データカットオフ日: 2022年6月30日<sup>注4)</sup>) は、下表及び図のとおりであった。なお、副次評価項目である修正国際ワーキンググループ (IWG) 基準<sup>注5)</sup>に基づく治験責任医師判定による①完全寛解 (CR) 率並びに②CR又は血液学的回復が部分的なCR (CRh) 率 [95%信頼区間] (%) (データカットオフ日: 2021年3月18日) について、本剤+AZA群で①47.2 [35.3, 59.3] (34/72例)、プラセボ+AZA群で14.9 [7.7, 25.0] (11/74例)、以下、同順、②52.8 [40.7, 64.7] (38/72例)、17.6 [9.7, 28.2] (13/74例) であった<sup>3)</sup>。

注1) 中央測定機関における骨髄穿刺検体又は末梢血検体を用いたPCR法による検査で、IDH1遺伝子にR132変異を有する患者が対象とされた。

注2) 2021年3月18日データカットオフ

注3) 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。なお、第24週までに完全寛解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。

注4) 2例 (本剤+AZA群1例、プラセボ+AZA群1例) が追加された。

表1 国際共同第Ⅲ相試験における成績

	本剤+AZA	プラセボ+AZA
無イベント生存期間		
症例数	72	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 (月)	0.03	0.03
(95%信頼区間)	(0.03, 11.01)	(NE, NE)
ハザード比 <sup>注5)</sup>	0.33 (0.16, 0.69)	
(95%信頼区間)		
全生存期間		
症例数	73	75
イベント発現例数 (%)	37 (50.7)	58 (77.3)
中央値 (月)	29.3	7.9
(95%信頼区間)	(13.2, NE)	(4.1, 11.3)
ハザード比 <sup>注5)</sup>	0.42 (0.27, 0.65)	
(95%信頼区間)		

NE: 推定不能、注5) 層別Cox比例ハザードモデルにより算出

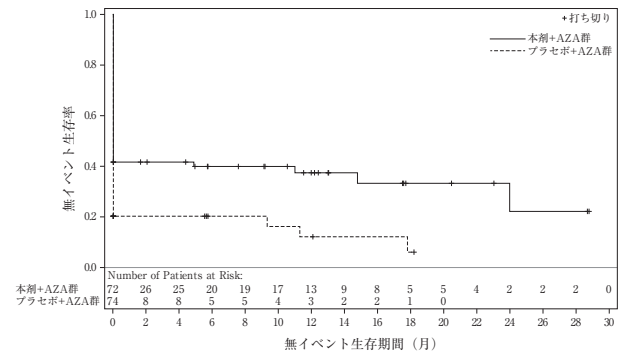


図1 無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線

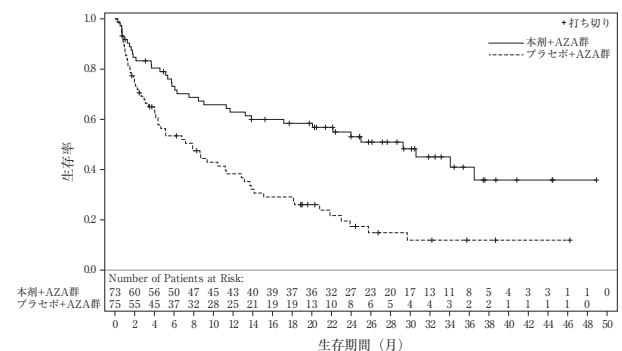


図2 全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤+AZA群72例のうち、30例 (41.7%) に本剤の副作用が認められた。主な副作用は、心電図QT延長16.7% (12/72例)、分化症候群11.1% (8/72例)、白血球増加症8.3% (6/72例)、下痢4.2% (3/72例)、貧血2.8% (2/72例)、好中球減少症2.8% (2/72例)、好中球増加症2.8% (2/72例)、悪心2.8% (2/72例)、末梢性感覚ニューロパシー2.8% (2/72例)、不眠症2.8% (2/72例)、発熱2.8% (2/72例)、骨痛2.8% (2/72例) 等であった (データカットオフ日: 2022年6月30日)。[5.3 参照]

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

※17.1.2 国内第Ⅱ相試験(CL2-95031-008試験)(JRCT2011230033) 化学療法歴<sup>注5)</sup>のあるIDH1遺伝子変異陽性<sup>注6)</sup>の治癒切除不能な胆道癌(肝内胆管癌又は肝門部胆管癌)患者を対象に非盲検非対照試験を実施した。被験者12例に本剤500mgを1日1回経口投与し、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を継続した。主要評価項目の主要解析であるRECIST ver.1.1に基づく独立画像判定機関判定による6カ月時点の無増悪生存率<sup>注7)</sup>(データカットオフ日:2024年10月1日)は下表及び図のとおりであった<sup>14)</sup>。

- 注5) 治癒切除不能な胆道癌に対する1又は2つの化学療法歴(少なくとも1つはゲムシタピン塩酸塩又は5-FUを含む)のある患者が対象とされた。  
 注6) 中央測定機関における生検腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いたNGS法による検査で、IDH1遺伝子にR132変異を有する患者が対象とされた。  
 注7) 無増悪生存期間は第1サイクル第1日目から疾患進行(RECIST ver.1.1による独立画像判定機関判定)又は死亡までの期間とされた。

表2 国内第Ⅱ相試験における成績

	本剤(500mg 1日1回) N=12
独立画像判定機関判定による無増悪生存期間	
イベント発現例数(%)	10(83.3)
疾患進行	9(75.0)
死亡	1(8.3)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	2.71(1.48, 6.93)
6カ月時点の無増悪生存率 <sup>注8)</sup> (%) (90%信頼区間) p値(片側) <sup>注9)</sup>	25.0(8.1, 46.5) 0.0032

データカットオフ日:2024年10月1日

注8) Kaplan-Meier法による推定に基づく。

注9) 正確な二項検定を用いてp値を計算し、片側有意水準0.05で帰無仮説である無増悪生存率2.6%以下と比較した。

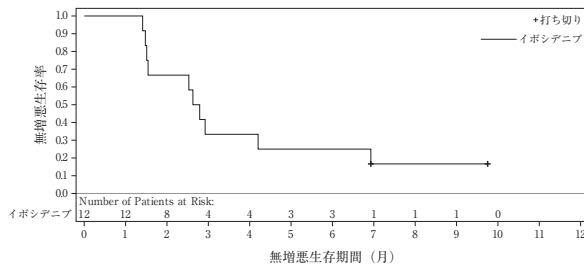


図3 独立画像判定機関判定による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与した12例のうち、8例(66.7%)に本剤の副作用が認められた。本剤投与後に発現した主な副作用は、心電図QT延長25.0%(3/12例)等であった(データカットオフ日:2024年10月1日)<sup>14)</sup>。[5.6 参照]

※17.1.3 海外第Ⅲ相試験(AG120-C-005試験)(NCT02989857) 化学療法歴<sup>注10)</sup>のあるIDH1遺伝子変異陽性<sup>注11)</sup>の治癒切除不能な胆道癌患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験を実施した。被験者185例(成人)<sup>注12)</sup>を2:1の割合で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。本剤500mg又はプラセボを1日1回経口投与し、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を継続した。なお、プラセボ群に割り付けられた被験者は、治験責任医師による画像評価により疾患進行が認められた後に本剤群にクロスオーバーすることが許容された。主要評価項目であるRECIST ver.1.1による独立画像判定機関判定に基づく無増悪生存期間<sup>注13)</sup>(データカットオフ日:2019年1月31日)は下表及び図のとおりであった<sup>15)</sup>。

- 注10) 治癒切除不能な胆道癌に対する1又は2つの化学療法歴(少なくとも1つはゲムシタピン塩酸塩又は5-FUを含む)のある患者が対象とされた。  
 注11) 中央測定機関における生検腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いたNGS法による検査で、IDH1遺伝子にR132変異を有する患者が対象とされた。  
 注12) データカットオフ日:2019年1月31日  
 注13) 無作為化された日から疾患進行(RECIST ver.1.1による独立画像判定機関判定)又は死亡までの期間

表3 海外第Ⅲ相試験における成績

	本剤 (500mg 1日1回)	プラセボ
独立画像判定機関判定による無増悪生存期間 <sup>注14)</sup>		
症例数	124	61
イベント発現例数(%)	76(61.3)	50(82.0)
疾患進行	64(51.6)	44(72.1)
死亡	12(9.7)	6(9.8)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	2.7 (1.6, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>注15)</sup> p値(片側) <sup>注16)</sup>	0.37(0.25, 0.54) <0.0001	

注14) データカットオフ日:2019年1月31日

注15) ハザード比は層別Cox回帰モデルより算出。層別化因子は無作為化時の前治療数。

注16) p値は層別log-rank検定から算出。層別化因子は無作為化時の前治療数。片側有意水準0.025。

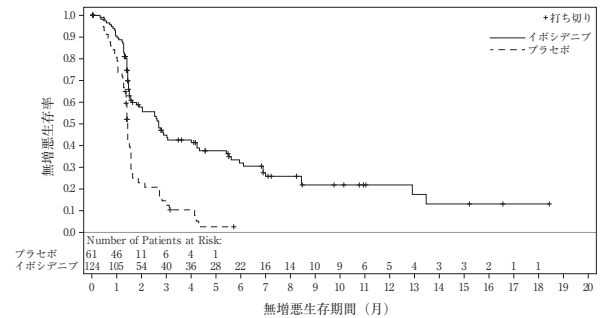


図4 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与した166例のうち、104例(62.7%)に本剤の副作用が認められた。主な副作用は、下痢21.1%(35/166例)、悪心20.5%(34/166例)、疲労16.9%(28/166例)、嘔吐8.4%(14/166例)、食欲減退7.2%(12/166例)、頭痛6.0%(10/166例)、心電図QT延長5.4%(9/166例)、無力症1.8%(3/166例)等であった(データベースロック日:2021年6月21日)<sup>15)</sup>。[5.6 参照]

※17.3 その他

17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

〈IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病〉

海外第Ⅰ相試験3試験(314例)の併合解析によりイボシタニブの濃度とQT間隔の関連性を評価した。IDH1遺伝子変異陽性の血液腫瘍患者(173例)に本剤500mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態でのC<sub>max</sub>(6,551ng/mL)における、QTc間隔のベースライン値からの延長は17.2msec、その90%信頼区間の上限は19.7msecと推定された<sup>16)</sup>。

〈がん化学療法後に増悪したIDH1遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

IDH1遺伝子変異陽性の胆道癌外国人患者101例を対象とした海外第Ⅱ相試験より、本剤1日500mg投与時の定常状態C<sub>max</sub>(4,707.9ng/mL)において、濃度依存的なQTc間隔延長は17.2msec(90%信頼区間14.3~20.2msec)と予測された<sup>17)</sup>。日本人の場合、同モデルを用いて、定常状態のC<sub>max</sub>(4,781ng/mL)において、濃度依存的なQTc間隔延長は17.5msec(90%信頼区間:14.5~20.55msec)と予測された<sup>17)</sup>。

## \*\*18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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る。イボシデニブは、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-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)産生を阻害し、*IDH1*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病(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<sup>18)</sup>。しかし、胆道癌に対する抗腫瘍効果に関する詳細な作用機序は解明されていない。

### 18.2 2-HG産生に対する阻害作用

イボシデニブは、変異型IDH1(R132C)を発現するAML患者由来AML11655細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖が部分欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全(NOG)マウスにおいて、2-HG産生を阻害した<sup>19)</sup>(*in vivo*)。

イボシデニブは、変異型IDH1(R132H)を発現するAML患者由来TM001036細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全(NSG)マウスにおいて、2-HG産生を阻害した<sup>20)</sup>(*in vivo*)。

イボシデニブは変異型IDH1(R132C)を発現する胆管癌患者由来SS110腫瘍組織片を皮下移植したNSGマウスにおいて、2-HG産生を阻害した<sup>21)</sup>(*in vivo*)。

### 18.3 分化誘導作用

イボシデニブは、変異型IDH1(R132C)を発現するAML患者由来の骨髄細胞等に対して、分化誘導作用を示した<sup>22)</sup>(*in vitro*)。

イボシデニブは、変異型IDH1(R132H)を発現するAML患者由来TM001036細胞を静脈内移植したNSGマウスにおいて、AML細胞に対する分化誘導作用を示した<sup>23)</sup>(*in vivo*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イボシデニブ (Ivosidenib) (JAN)

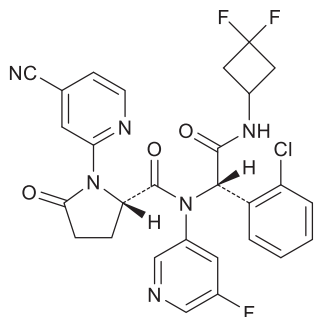
化学名：(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-Chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)amino]-2-oxoethyl}-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-*N*-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

分子量：582.96

性状：白色～淡黄色の粉末又は塊を含む粉末である。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。

化学構造式：



## 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]

## \*\*23. 主要文献

- 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)
- 社内資料：反復毒性試験における生殖器官に及ぼす影響(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.9.1)
- 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)
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験(CL2-95031-008試験)(2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 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)
- 社内資料：血漿蛋白結合(2025年3月27日承認、CTD2.6.4.4.2.1)
- 社内資料：*In vitro*代謝(2025年3月27日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料：P-gp基質性(2025年3月27日承認、CTD2.6.4.7.7)
- Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-4649.
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験(CL2-95031-008試験)(2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験(AG120-C-005試験)(2026年6月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 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)
- 社内資料：薬物濃度とQT間隔の関連性(2026年6月19日承認、CTD2.7.2)
- 社内資料：作用機序(2025年3月27日承認、CTD2.4.1)
- 社内資料：効力を裏付ける試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.6.4)
- 社内資料：効力を裏付ける試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.6.5)
- 社内資料：効力を裏付ける試験(2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：*In vitro*分化誘導作用(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 社内資料：*In vivo*分化誘導作用(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.7.1)

## \*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本セルヴィエ株式会社  
お問い合わせ窓口  
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2  
大手町フィナンシャルシティグランキューブ  
TEL 0120-841-002  
月～金 9:00-17:00 (祝日、弊社休業日を除く)  
<https://nihonservier.co.jp>

## \*26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

## 日本セルヴィエ株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2  
大手町フィナンシャルシティグランキューブ