

ティブソボ[®]錠 250mg

に係る医薬品リスク管理計画書

日本セルヴィエ株式会社

ティブソボ[®]錠 250mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ティブソボ [®] 錠 250mg	有効成分	イボシデニブ
製造販売業者	日本セルヴィエ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日	令和 8 年 7 月 1 日		

1.1. 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[<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病]	分化症候群 [がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌]	重度の肝機能障害患者への使用
QT 間隔延長	ギラン・バレー症候群	小児患者への使用
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	胚・胎児毒性	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）
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）
一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）
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）
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）
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）
患者向け資材（患者携帯カード）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本セルヴィエ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025年3月27日	薬効分類	874291
再審査期間	① 10年 ② 10年	承認番号	30700AMX00069000
国際誕生日	2018年7月20日		
販売名	ティブソボ®錠 250mg		
有効成分	イボシデニブ		
含量及び剤形	1錠中にイボシデニブ 250mg を含むフィルムコート錠		
用法及び用量	① 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 通常、成人にはイボシデニブとして1日1回 500 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	① <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 ② がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌		
承認条件	①②医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2026年6月にがん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌の効能又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴
前回提出日： 2026 年 6 月 26 日
変更内容の概要： 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）の実施状況を「計画中」から「実施中」へ変更した（軽微な変更）
変更理由： がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌を対象とした一般使用成績調査を開始したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
分化症候群[<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病]	
	重要な特定されたリスクとした理由： 日本人 6 例を含む 18 歳以上のイソクエン酸脱水素酵素 1 変異 (<i>IDH1</i>m) を有する未治療の急性骨髄性白血病 (AML) 患者を対象とした多施設、二重盲検、無作為化国際共同第 III 相試験 (AG120-C-009 試験) において、本剤及びアザシチジンの併用投与群とプラセボ及びアザシチジンの対照群とを比較した。28 日を 1 サイクルとし、本剤 500mg 及びプラセボは 1 日 1 回投与、アザシチジン 75mg/m² はサイクルの 1～7 日目 (又は 1～5 日目及び 8～9 日目) に皮下又は静脈投与した。その結果、分化症候群は併用投与群で 10/72 例 (13.9%)、対照群で 6/74 例 (8.1%) で発現した。このうち、本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤に関連すると判断された分化症候群はそれぞれ 1/72 例 (1.4%)、1/74 例 (1.4%) であった。また、本剤又はプラセボのみ関連すると判断された分化症候群はそれぞれ 8/72 例 (11.1%)、5/74 例 (6.8%) であり、Grade 3 以上は本剤が 2/72 例 (2.8%)、プラセボが 2/74 例 (2.7%) であった。 18 歳以上の <i>IDH1</i>m を有する進行性血液悪性腫瘍患者を対象とした多施設共同非盲検海外第 I 相用量漸増及び拡大試験 (AG120-C-001 試験) において、本剤 1 日 1 回 500mg を投与した未治療 AML 患者で、本剤との因果関係を否定できないと判断された分化症候群が 6/34 例 (17.6%) で発現し、Grade 3 以上は 3/34 例 (8.8%) であった。本剤 1 日 1 回 500mg を投与した再発又は難治性 AML 患者では本剤との因果関係を否定できないと判断された分化症候群が 17/179 例 (9.5%) で発現し Grade 3 以上は 7/179 例 (3.9%) であった。 18 歳以上のイソクエン酸脱水素酵素 1 又は 2 の変異を有する未治療の AML 患者を対象とした多施設共同非盲検海外第 Ib/II 相試験 (AG-221-AML-005 試験) の第 Ib 相 (用量探索パート及び拡大パート) において、28 日を 1 サイクルとして、<i>IDH1</i>m を有する未治療の AML 患者に本剤 1 日 1 回 500mg を連日経口投与し、アザシチジン 75mg/m² をサイクルの 1～7 日目に 1 日 1 回皮下投与した。その結果、本剤との因果関係を否定できない分化症候群が 4/23 例 (17.4%) で発現し、Grade 3 以上は 2/23 例 (8.7%) であった。なお、第 II 相パートでの本剤投与はなかった。 いずれの試験においても因果関係を否定できない分化症候群の発現割合が高い (10%以上) ことから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動

	【選択理由】 製造販売後における分化症候群に関する情報を収集するため選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の項に記載し、注意を喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。 2. 患者向け資材（患者携帯カード）を作成し提供する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後に得られた分化症候群の発現割合及び発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
QT 間隔延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 AG120-C-009 試験において、QT 間隔延長は本剤及びアザシチジンの併用投与群で 16/72 例（22.2%）、プラセボ及びアザシチジンの対照群で 5/74 例（6.8%）で発現した。このうち、本剤又はプラセボのみ関連すると判断された QT 間隔延長はそれぞれ 12/72 例（16.7%）及び 2/74 例（2.7%）であり、Grade 3 以上はそれぞれ 6/72 例（8.3%）及び 1/74 例（1.4%）であった。 AG120-C-001 試験において、34 例の未治療 AML を対象とした群では 6/34 例（17.6%）で QT 間隔延長が発現した。3/34 例（8.8%）は本剤との因果関係を否定できないと判断され、Grade 3 以上は 2/34 例（5.9%）であった。179 例の <i>IDH1m</i> を有する再発又は難治性 AML を対象とした群では 46/179 例（25.7%）で QT 間隔延長が発現した。26/179 例（14.5%）が本剤との因果関係を否定できないと判断され、Grade 3 以上は 14/179 例（7.8%）であった。 AG-221-AML-005 試験の第 Ib 相パートにおいて、7/23 例（30.4%）で QT 間隔延長が発現し、全例が本剤との因果関係を否定できないと判断された。Grade 3 以上は 4/23 例（17.4%）であった。 がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌 <i>IDH1</i> 変異を伴う進行性悪性固形腫瘍（胆道癌を含む）を有する 18 歳以上の患者を対象として、本剤を経口投与したときの安全性、薬物動態、薬力学並びに臨床効果を評価する海外第 I 相多施設共同非盲検用量漸増及び拡大試験（AG120-C-002 試験）において、<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の胆道癌（CCA）患者 73 例が組み入れられ、

62/73 例 (84.9%) が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された。投与期間の中央値は 3.70 カ月 (範囲 : 0.6~80.4 カ月) であった。 その結果、QT 間隔延長は 8/62 例 (12.9%) で発現し、そのうち 2/62 例 (3.2%) は Grade 3 以上であった。本剤に関連すると判断された QT 間隔延長は 4/62 例 (6.5%) で、Grade 3 以上は 1/62 例 (1.6%) であった。 前治療歴を有する <i>IDH1</i> 変異陽性の切除不能又は転移性 CCA を有する 18 歳以上の日本人患者を対象とした国内第 II 相、非盲検、多施設共同試験 (CL2-95031-008 試験) が実施され、12 例が 28 日間を 1 サイクルとして本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された。投与期間の中央値 (範囲) は 5.1 カ月 (1~10 カ月) であった。 その結果、3/12 例 (25.0%) で QT 間隔延長が発現し、2/12 例 (16.7%) は Grade 3 以上であり、全例が本剤に関連すると判断された。 <i>IDH1</i> 遺伝子変異を伴う切除不能又は転移性 CCA を有する 18 歳以上の患者を対象とした海外第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照試験 (AG120-C-005 試験) において、本剤 500 mg (本剤群) 又はプラセボ (プラセボ群) を 1 日 1 回経口投与した。疾患進行により治験責任医師からの要請があり基準に適合した場合、プラセボ群の被検者へ本剤が投与された (クロスオーバー群)。 データベースロック時での投与期間の中央値 (範囲) は、本剤群 (プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者を除く 123 例) では 2.8 カ月 (0.1~45.1 カ月)、プラセボ群 (59 例) では 1.6 カ月 (0~6.9 カ月)、本剤が投与されたすべての被験者 (プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者 43 例を含む 166 例) では 2.8 カ月 (0.1~45.1 カ月) であった。 その結果、心電図 QT 延長は、本剤群で 12/123 例 (9.8%)、プラセボ群で 2/59 例 (3.4%)、クロスオーバー群で 1/43 例 (2.3%) で発現した。Grade 3 以上は本剤群の 2/123 例 (1.6%) であった。心電図 QT 延長が本剤又はプラセボに関連すると判断された症例はそれぞれ 8/123 例 (6.5%)、1/59 例 (1.7%) であり、クロスオーバーした被験者を含めると 9/166 例 (5.4%) であった。Grade 3 以上の発現はなかったが、重篤例は本剤群の 1/123 例 (0.8%) であった。 いずれの試験においても因果関係を否定できない QT 間隔延長の発現割合が高いことから、重要な特定されたリスクとした。	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 : 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における QT 間隔延長に関する情報を収集するため選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由 : 【内容】 • 通常 of リスク最小化活動 1. 添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.
--	--

	特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」、「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の項に記載し、注意を喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 - 追加のリスク最小化活動 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。（<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病） - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌） - 患者向け資材（患者携帯カード）を作成し提供する。（<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）を作成し提供する。（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後に得られた QT 間隔延長の発現割合及び発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	
	重要な特定されたリスクとした理由： <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 AG120-C-001 試験の漸増パートでは本剤を 100 mg 1 日 2 回経口投与、300、500、800 及び 1200 mg 1 日 1 回経口投与、拡大パートでは本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。 その結果、弱い CYP3A 阻害剤の併用投与は CYP3A 阻害剤の併用がない場合と比較して、本剤の定常状態の見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）に影響を与えなかった。一方、中程度又は強い CYP3A 阻害剤との併用投与では、CYP3A 阻害剤の併用がない場合と比較して本剤の CL_{ss}/F を低下させ、0 時間から投与間隔終了時までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-tau}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を増加させた。 がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌 AG120-C-002 試験では CYP3A4 の感受性が高い基質となる 30 種類の薬剤を使用している患者を除外した。 AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験では強力な CYP3A4 誘導剤又は感受性が高く治療域の狭い CYP3A4 基質の投与を受けている患者は除外した。 海外で実施された健康成人男女 22 例（PK 解析対象集団は 21 例）を対象とした本剤 250 mg の単回経口投与時の薬物動態に対するイトラコナゾール 200 mg の反復経口投与の影響を検討する第 I 相試験（AG120-C-007 試験）において、本剤の PK は強い CYP3A 及び P 糖蛋白質阻害剤であるイトラコナゾールによる影響を受けた。

	本剤の AUC は 2 倍超へ増加し、見かけの一次消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 2 倍に延長したが、C_{max} 及び C_{max} 到達時間 (t_{max}) に変化はなかった。 中等度及び強い CYP3A 阻害剤と併用したとき、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、QT 間隔延長等の副作用発現が誘因あるいは増強されるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 国内における CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に係る情報は極めて限られていることより、使用実態下における本剤の用法・用量及び CYP3A 阻害剤との併用時での安全性情報を収集及び評価し、必要により安全対策を実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「10. 相互作用」の項に CYP3A 阻害剤との薬物相互作用について記載し、注意を喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。（<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病） 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌） 【選択理由】 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。

重要な潜在的リスク	
分化症候群[がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌]	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できないと評価された重篤な分化症候群が胆道癌患者 3 例に認められている。 国内外の臨床試験において胆道癌患者で分化症候群の発現は認められていないものの本剤の分化症候群の発現への影響が完全には否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 国内における臨床成績は極めて限られていることより、使用実態下での分化症候群に係る安全性情報を収集するために設定した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 (ア) 添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に記載し、注意を喚起する。 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し提供する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後での安全性報告は極めて限られているが、それら情報を医療従事者並びに患者へ提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
ギラン・バレー症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 AG120-C-001 試験の拡大パートにおいてギラン・バレー症候群（GBS）が 2/180 例（1.1%）発現し、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。 AG120-C-009 試験において GBS の発現は報告されなかった。

	海外の製造販売後安全性報告では、重篤な GBS はこれまでに欧米で 3 例報告されている。 GBS の報告件数は臨床試験及び製造販売後において限られていることより、本剤の投与後の発現傾向及び因果関係の評価は困難である。しかしながら、報告された重篤な GBS と本剤との因果関係は否定されていないことより、重要な潜在的风险とした。 がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌 胆道癌患者を対象とした本剤の臨床試験及び海外製造販売後において因果関係の否定できない末梢性ニューロパチーが 33 例報告されている。 胆道癌患者において本薬投与時に GBS の発現は認められていないものの、胆道癌患者を対象とした本剤の臨床試験及び海外製造販売後において末梢性ニューロパチーが複数例報告されていること、GBS が胆道癌のような固形癌患者においても発生の可能性は否定できないことから、重要な潜在的なリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 1. 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) 2. 一般使用成績調査 (がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌) 【選択理由】 国内における臨床成績は極めて限られていることより、使用実態下での GBS に係る安全性情報を収集するために設定した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「11. 副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 • 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し情報提供する。(<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病) 2. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し情報提供する。(がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌)
--	--

	【選択理由】 臨床試験及び製造販売後での安全性報告は極めて限られているが、それら情報を医療従事者並びに患者へ提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 妊婦における本剤の使用に関する十分なデータは得られておらず、本剤及びその代謝物のヒト乳汁中への移行も明らかではない。 ラット及びウサギの胚・胎児試験で採取した胎児血液の血漿中濃度はそれぞれ母動物の 8.1%～15.6%及び 3.13%～20.4%に相当することより、本剤の胎盤透過性が確認された。 また、ラット及びウサギでの胚・胎児発生試験において母体毒性、自然流産、胎児体重の減少、骨形成の遅延、臓器発達の変動等が認められており、ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量は母動物のその 1/5 相当量、ウサギでは胚・胎児発生毒性に関する無毒性量は母動物でのそれと同用量であった。 生殖発生毒性試験の結果より、本剤を妊婦に投与した場合、胎児への危険性を生じるおそれがあることから重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における胚・胎児毒性に関する情報を収集するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意を喚起する。 【選択理由】 胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
重要な不足情報	
重度の肝機能障害患者への使用	
	重要な不足情報とした理由：

	IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 本剤の臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されていたが、日常診療において使用される可能性がある。 軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 17 例（軽度 9 例及び中等度 8 例）、並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対応する健康成人 16 例（各 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬理試験が実施された。その結果、軽度及び中等度の肝機能障害患者では本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかった。 AG120-C-009 試験の結果に基づき、本薬の曝露量（1 日平均 AUC）と有害事象の発現との関連について検討した結果、本薬の曝露量の増加に伴い、肝機能障害（AST 上昇）の発現割合が増加する傾向が認められた。また、海外第 I 相試験（AG120-C-001 試験、AG120-C-002 試験及び AG120-C-004 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQ_{TcF} の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い ΔQ_{TcF} が延長する傾向が認められた。 がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌 AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験においては、肝機能に関する組入れ基準により重度の肝機能障害患者は除外されていたが、日常診療において使用される可能性がある。 本剤は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 中等度又は重度の肝機能障害を有する、IDH1 遺伝子変異陽性の造血器悪性腫瘍又は固形腫瘍患者を対象に、本薬を定常状態まで投与した際の薬物動態、安全性等を検討することを目的とした臨床試験（OIS 試験）を計画中である。 以上を踏まえ、重度の肝機能障害が本薬の曝露量に影響する可能性があり、現時点で当該患者に関する情報は不足していることから、重度の肝機能障害患者への使用を重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における重度肝機能障害患者に関する情報を収集するため選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	• 通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「16. 薬物動態」の項に肝機能障害患者について記載して注意喚起する。 【選択理由】 重度肝機能障害患者での本剤使用に関する情報を医療従事者に提供することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
小児患者への使用	
	重要な不足情報とした理由： <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 AG120-C-009 試験では成人患者のみが対象とされ、現時点で国内外において小児の AML 患者を対象とした臨床試験は実施されていない。また、海外の製造販売後においても小児の AML 患者への投与経験は得られていない。 小児の AML 患者における本剤の安全性等は現時点で不明であるものの、AML は成人患者のみならず小児患者の発症も想定され、新規診断の小児 AML 患者数は年間 180 例と推計される¹⁾。現時点で当該患者に関する情報は不足していることから、小児患者への使用を重要な不足情報とした。 がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌 AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験における年齢の選択基準は 18 歳以上としており、小児患者での投与経験はない。 参考文献 1) Horibe K, et al. Int J Hematol 98:74-88, 2013
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下における小児患者での安全性に関する情報を収集するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常 of リスク最小化活動 1. 添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対する情報提供により、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。

1.2 有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項の名称	
	なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用・感染症 of 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 of 収集、分析並びに評価に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査 （がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 治癒切除不能な胆道癌）	
実施期間：がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 治癒切除不能な胆道癌に対する効能又は効果承認日から 6 カ月 評価報告 of 予定時期：調査終了から 2 カ月以内	
一般使用成績調査 （ <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 急性骨髄性白血病）	
	【安全性検討事項】 ギラン・バレー症候群 【目的】 本調査は、<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 急性骨髄性白血病（AML）患者に対する本剤 of 使用実態下における以下 of 事項を評価し、問題点等を迅速に把握することを目的として実施する。 • 主要評価項目：ギラン・バレー症候群（GBS） of 副作用 of 発現状況 • 副次評価項目：<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of AML 患者に対する有効性及び安全性 【実施計画】 • 実施方法：全例調査方式 • 調査対象患者：<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of AML 患者のうち、本調査期間中に本剤が初めて投与された患者 • 観察期間：24 週間 • 調査予定症例数：268 例（安全性解析対象症例として） • 調査期間：本剤販売開始から 6 年（予定） • 登録期間：本剤販売開始から 5 年（予定） 【実施計画 of 根拠】 • 調査予定症例数設定根拠： AG120-C-001 試験 of 拡大パートにおいて GBS が 2 例/180 例（1.1%）発現し、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。 当該事象 of 真 of 発現割合が二項分布に従うと仮定した場合、検出力 95% で少なくとも 1 例を検出するために必要なサンプルサイズは以下 of 式で算出される。 $n = \log(1 - \text{検出力}) / \log(1 - p)$ ここで、検出力を 0.95、p を $2/180 = 0.011$（AG120-C-001 試験における GBS の

	発現割合) とすると、 $n = \log(1 - 0.95) / \log(1 - 0.011) \approx -2.9957 / -0.0112 \approx 268.115$ したがって、必要なサンプルサイズは約 268 例となる。 なお、探索的解析の位置付けとして、144 例が集積された段階で中間解析を実施する。 検出力を 80%とした場合、必要症例数は以下の式で算出される。 $n = \log(1 - 0.80) / \log(1 - 0.011) \approx -1.609 / -0.0112 \approx 144.04$ 調査期間中における GBS の発現状況に基づき、調査期間及び調査予定症例数について、以下の節目となる予定の時期において適切な見直しを実施する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 安全性定期報告時：報告時点までの調査単位期間中に収集した情報に基づき、包括的な評価を実施するため。 - 中間解析実施時：中間解析を行うことで、268 例の集積前に、得られた知見をより積極的に評価するため。探索的解析として検出力を 80%に設定し、144 例が集積された段階で中間解析を実施する。 - 再審査申請時（最終報告書提出時）：実施予定期間の終了日までに収集した全ての情報に基づき、安全性及び有効性の包括的な評価を実施するため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の事項について評価し、医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。 - 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合、本調査計画の改訂要否を検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及び／又はリスク最小化活動の必要性を検討する。 一般使用成績調査結果等により収集された安全性情報について新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、収集された安全性情報について臨床試験結果と比較したうえで、新たな安全性検討事項の追加要否も含めて本調査計画の改訂要否について検討を行う。
一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	
	【安全性検討事項】 ギラン・バレー症候群 【目的】 本調査は、がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を評価し、問題点等を迅速に把握することを目的として実施する。 主要評価項目：ギラン・バレー症候群（GBS）の副作用の発現状況

- 副次評価項目：がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する有効性及び安全性 【実施計画】 - 実施方法：中央登録方式 - 調査対象患者：がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者のうち、本調査期間中に本剤が初めて投与された患者 - 観察期間：24 週間（観察期間終了後 6 カ月ごとに本剤投与開始から最長 2 年間、患者が死亡するまで又は調査不能となるまでのいずれか早い時点まで生存確認等の追跡調査を実施する。） - 解析計画：AML の一般使用成績調査のデータと合算したギラン・バレー症候群の副作用及び有害事象の発現割合を集計する。 - 調査予定症例数：144 例（安全性解析対象症例として） - 調査期間：2026 年 7 月 1 日～2032 年 12 月 31 日（6.5 年）（予定） - 登録期間：2026 年 7 月 1 日～2030 年 6 月 30 日（4 年）（予定） 【実施計画の根拠】 - 調査予定症例数設定根拠： 臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験において、胆道癌患者での GBS の発現は認められていない。そこで、AML の臨床試験における GBS の発現割合に基づき、必要なサンプルサイズを計算した。AG120-C-001 試験の拡大パートにおいて GBS が 2 例/180 例（1.1%）発現し、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。 当該事象の真の発現割合が二項分布に従うと仮定した場合、検出力 80%で少なくとも 1 例を検出するために必要なサンプルサイズは以下の式で算出される。 $n = \log(1 - \text{検出力}) / \log(1 - p)$ ここで、検出力を 0.80、p を 2/180=0.011（AG120-C-001 試験における GBS の発現割合）とすると、 $n = \log(1-0.80) / \log(1 - 0.011) \approx -1.6094 / -0.0112 \approx 144.04$ であり、必要なサンプルサイズは約 144 例となる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 安全性定期報告時及び中間解析実施時：報告時点までの調査単位期間中に収集した情報に基づき、包括的な評価を実施するため。 - 再審査申請時（最終報告提出時）：実施予定期間の終了日までに収集したすべての情報に基づき、安全性及び有効性の包括的な評価を実施するため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の事項について評価し、医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。 - 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合、本調査計画の改訂要否を検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及び／又はリスク最

	小化活動の必要性を検討する。 • 一般使用成績調査結果等により収集された安全性情報について新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、収集された安全性情報について臨床試験結果と比較したうえで、新たな安全性検討事項の追加要否も含めて本調査計画の改訂要否について検討を行う。 • 中間解析時点及び最終解析時点において、国内の自発報告における副作用情報、最新の海外製造販売後の状況、及び論文情報等を考慮してより適切に GBS の発現実態を評価可能な症例数やデザインに本調査計画を改訂するか検討を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

有効性に関する調査・試験の名称	
	なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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 （がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	
実施期間：がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する効能又は効果承認日から 6 カ月 評価報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内	
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）	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 本剤を使用する医療従事者に、これらのリスクを「注意を要する副作用」として認識を促し、臨床試験における発現状況、適切な診断・治療等の情報を提供する。その他包括的な安全性情報及び上記の安全性検討事項に関する情報を掲載し、本剤の適切な使用に関する理解を促しそれを裏付ける情報を医療従事者に提供する。 【具体的な方法】 ・ 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対し提供、説明し、本資材の活用を依頼する。 ・ PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合並びに添付文書が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 （がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	
	【安全性検討事項】 QT 間隔延長、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、分化症候群、ギラン・バレー症候群 【目的】 本剤を使用する医療従事者に対し、これらのリスクを「注意を要する副作用」とし

	て認識を促し、臨床試験における発現状況、適切な診断・治療等の情報を提供する。 その他包括的な安全性情報及び上記の安全性検討事項に関する情報を掲載し、本剤の適切な使用に関する理解を促しそれを裏付ける情報を医療従事者に提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対し提供、説明し、本資材の活用を依頼する。 • PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合並びに添付文書が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。
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）	
	【安全性検討事項】 分化症候群、QT 間隔延長 【目的】 本剤による治療中の患者が常時携帯可能なカードを提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対し提供、説明し、本資材の患者への提供及び活用を依頼する。 • PMDA 及び企業ホームページに掲載する 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合並びに添付文書が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。
患者向け資材（患者携帯カード）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	
	【安全性検討事項】 QT 間隔延長 【目的】 本剤による治療中の患者が常時携帯可能なカードを提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対し提供、説明し、本資材の患者への提

	供及び活用を依頼する。 • PMDA 及び企業ホームページに掲載する 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合並びに添付文書が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。
--	--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用・感染症 of 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 of 収集、分析並びに評価に基づく安全対策 of 検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（ <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 急性骨髄性白血病）	なし	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み（2026 年 1 月提出）
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 治癒切除不能な胆道癌）	なし	販売開始から 6 カ月後	実施中	調査終了後、2 カ月以内
一般使用成績調査（ <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 急性骨髄性白血病）	144 例 268 例	1) 安全性定期報告時 2) 中間解析報告書作成時 3) 最終報告書作成時	実施中	1) 報告単位期間 of 終了時から 3 カ月以内 2) 144 例 of 集積時点 3) 調査終了後 6 カ月以内
一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性 of 治癒切除不能な胆道癌）	144 例	1) 安全性定期報告時 2) 中間解析報告書作成時 3) 最終報告書作成時	<u>実施中</u>	1) 報告単位期間 of 終了時から 3 カ月以内 2) 中間解析時点 3) 調査終了後 6 カ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（ <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病）	販売開始から 6 カ月後	終了
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	販売開始から 6 カ月後	実施中
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）	安全性定期報告書提出時 一般使用成績調査の結果報告時	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	安全性定期報告書提出時 一般使用成績調査の結果報告時	実施中
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）	安全性定期報告書提出時 一般使用成績調査の結果報告時	実施中
患者向け資材（患者携帯カード）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌）	安全性定期報告書提出時 一般使用成績調査の結果報告時	実施中