

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ティブソボ錠250mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者 名] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ティブソボ錠 250 mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

令和 8 年 5 月 7 日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
19	10～17	胆道癌のうち、005 試験及び 008 試験に組み入れられなかった胆嚢癌及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治癒切除不能な肝内胆管癌、肝門部胆管癌及び遠位胆管癌と、胆嚢癌及び乳頭部癌の治療体系は同様であること、 <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の胆嚢癌及び乳頭部癌は極めて希少であり（J Gastrointest Oncol 2019; 10: 652-62 等）、原発部位別に臨床試験を実施することが困難であることを考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容され则认为。ただし、胆嚢癌及び乳頭部癌に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を熟知した上で本薬の投与対象を選択する必要があると考える。	胆道癌のうち、005 試験及び 008 試験に組み入れられなかった <u>遠位胆管癌、胆嚢癌</u> 及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治癒切除不能な肝内胆管癌及び肝門部胆管癌と、 <u>遠位胆管癌、胆嚢癌</u> 及び乳頭部癌の治療体系は同様であること、 <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の <u>遠位胆管癌、胆嚢癌</u> 及び乳頭部癌は極めて希少であり（J Gastrointest Oncol 2019; 10: 652-62 等）、原発部位別に臨床試験を実施することが困難であることを考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容され则认为。ただし、 <u>遠位胆管癌、胆嚢癌</u> 及び乳頭部癌に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を熟知した上で本薬の投与対象を選択する必要があると考える。

頁	行	修正後	修正前
35	10～14	[警 告] <u>(下線部追加、取消線部削除)</u> 1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、<u>がん化学療法造血器悪性腫瘍の治療</u>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。	[警 告] <u>(変更なし)</u> 1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、<u>造血器悪性腫瘍の治療</u>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。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 8 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ティブソボ錠 250 mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 6 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にイボシデニブ 250 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7 薬) 第 705 号、令和 7 年 6 月 27 日付け医薬薬
審発 0627 第 2 号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

<承認条件を付与する場合>

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

(下線部追加)

[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 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。

<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>

(修正反映版)

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。

(下線部追加)

[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。

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ティブソボ錠 250 mg
[一 般 名] イボシデニブ
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中にイボシデニブ 250 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・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

(下線部追加)

[申請時の用法・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 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。

＜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 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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Agios Pharmaceuticals 社により創製された、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。本薬は、変異型 IDH1 の酵素活性を阻害し、2-HG 産生を阻害すること等により、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2025 年 3 月に「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

胆道癌に係る臨床開発として、米国 Agios Pharmaceuticals 社により、*IDH1* 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（002 試験）が、2014 年 3 月から実施された。その後、同社により、化学療法歴のある *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした海外第 III 相試験（005 試験）が、2017 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、005 試験を主な臨床試験成績として、それぞれ 2021 年 2 月及び 2022 年 3 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 8 月に「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.」を効能・効果として、EU では 2023 年 5 月に「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.」を効能・効果として、それぞれ承認されている。

なお、2026 年 1 月時点において、本薬は、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等に係る効能・効果にて、48 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、仏国 Institut de Recherches Internationales Servier 社により、化学療法歴のある *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした国内第 II 相試験（008 試験）が、2023 年 10 月から実施された。

今般、005 試験及び 008 試験を主要な臨床試験成績として、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に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、本薬は 2025 年 6 月に「がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 705 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 2-HG 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

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¹⁾ (9 又は 10 例/群) を用いて、本薬の 2-HG 産生に対する阻害作用が検討された。平均腫瘍容積が 225 mm³ に達した時点から、本薬 150 mg/kg が 12 時間間隔で 3 回経口投与され、最終投与から 12 時間後までの腫瘍組織における 2-HG の AUC_{0-12h}²⁾ が、LC-MS/MS 法を用いて測定された。その結果、本薬の 2-HG 産生に対する阻害率³⁾ は 99%であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌に対する有効性について

申請者は、IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、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（「令和 7 年 2 月 18 日付け審査報告書 ティブソボ錠 250 mg」参照）、下記の非臨床試験成績から、本薬は、IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌細胞における 2-HG 産生を阻害し、肝細胞への分化を誘導すると考えられる。

- 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、本薬の 2-HG 産生に対する阻害作用が認められたこと (3.1.1 参照)
- 肝内胆管癌モデルマウスに本薬を投与後、採取した腫瘍細胞において肝細胞への分化に必要な HNF4α に加え、その標的である肝細胞マーカーの遺伝子の発現上昇が認められたこと (Cancer Discov 2022; 12: 812-35 等)

IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌における分化誘導により抗腫瘍効果を発揮する具体的な機序は不明であるものの、成熟した肝細胞が肝臓の再生中に増殖するためには HNF4α の発現低下が必要である旨が報告されていること (Semin Liver Dis 2023; 43: 234-44) 等を踏まえると、肝臓の再生が生じない限り IDH1 遺伝子変異を有したまま分化した肝細胞が再増殖する可能性は低く、胆道癌細胞から肝細胞への分化を誘導することで、胆道癌細胞の増殖が抑制されると考えられる。また、本薬が投与された胆管癌患者では、ベースライン時と比較し、AKT を介したシグナル伝達を阻害すること等が報告されており (Future Oncol 2021; 17: 2057-74)、本薬は、AKT を介したシグナル伝達経路を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性もある。

さらに、本薬は、変異型 IDH1 (R132C) を発現させたマウス肝内胆管癌由来細胞株を皮下移植した NSG マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した旨が報告されていること (Cancer Discov 2022; 12: 812-35) を踏まえると、IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

¹⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

²⁾ 2-HG の AUC_{0-12h} は、投与 1、4 及び 12 時間後の各時点における平均値 (n=3 又は 4) から算出した。

³⁾ 阻害率 (%) = [{ (溶媒対照の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値) - (本薬群の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値) } / (溶媒対照の 2-HG の AUC_{0-12h} の平均値)] × 100

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IDH1 遺伝子変異陽性の胆道癌に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌細胞において、比較的長い寿命を持ち高い増殖能を保持する肝細胞への分化を誘導することが、既承認の *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML における分化誘導作用と同様に、抗腫瘍効果に繋がるといった根拠は得られておらず、現時点で不明な点が残されていると考える。本薬が *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌に対して有効性を示す機序については、本薬の臨床使用時における有効性の予測の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国内試験

6.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.1：008 試験＜2023 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日〕＞）

化学療法歴のある *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を QD 反復経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	AUC _{0-tau} (ng・h/mL)
1	12	4,918 (42.7)	2.98 (1.85, 5.93)	18,699 (43.5)	—
29	11	4,781 (22.8)	3.83 (1.83, 3.97)	22,404 (27.4)	74,121 (30.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*：中央値（最小値，最大値）

6.1.2 海外試験

6.1.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.2.4：002 試験＜2014 年 3 月～2024 年 1 月＞）

IDH1 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 168 例（PK 解析対象は、用量漸増パートで 60 例、拡大パートで 108 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

用量漸増パート：本薬 100 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID 反復経口投与、又は本薬 300、400、500、600、800、900 若しくは 1,200 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 300、400、500、600、800、900 又は 1,200 mg を QD 反復経口投与
 拡大パート：本薬 500 mg を QD 反復経口投与

本試験に組み入れられた患者のうち、胆管癌患者（用量漸増パートで 24 例、拡大パートで 49 例）における本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ

用法	用量 (mg)	測定日* ¹ (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ² (h)	AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
BID	100	1	2	1,120、2,080	1.50、6.05	7,204、11,767	52.8、68.6
		18	1	3,810	2.00	31,710	—
		32	1	3,220	3.00	29,018	—
QD	300	1	2	2,240、2,470	2.00、6.33	28,276、31,154	77.9
		18	3	2,998 (22.8)	3.05 (2.00、4.17)	50,910 (34.1)	—
		32	3	3,157 (24.2)	2.05 (2.00、4.00)	53,211 (32.2)	—
	400	1	1	4,410	3.10	54,600	38.7
		18	1	4,710	1.00	55,683	—
		32	1	4,880	3.03	63,396	—
	500* ³	1	53	3,666 (37.8)	3.00 (1.00、6.00)	50,109 (46.4) * ⁴	60.3 (25.4) * ⁵
		18	13	4,825 (28.7)	2.97 (1.00、3.58)	76,779 (32.3)	—
		32	59	4,547 (28.6)	2.15 (0.87、6.17)	74,956 (33.4) * ⁶	—
	800	1	2	3,820、8,750	3.00、3.00	50,384、98,759	43.7、55.8
		18	2	4,190、5,720	1.00、2.10	49,015、77,539	—
		32	2	4,610、4,810	2.00、2.17	53,483、72,793	—
	1,200	1	3	9,260 (16.6)	6.00 (1.92、6.08)	140,146 (39.3)	48.6 (86.5)
		18	3	8,355 (40.3)	3.08 (1.00、4.05)	136,918 (69.1)	—
		32	3	9,310 (36.2)	2.02 (2.00、8.15)	144,320 (56.4)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（1 例又は 2 例の場合は個別値）、—：算出せず、*¹：単回投与開始からの日数（拡大パートは投与開始から 1、15 及び 29 日目）、*²：中央値（最小値、最大値）、*³：用量漸増パートと拡大パートの合算値、*⁴：8 例、*⁵：7 例、*⁶：58 例

6.1.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：005 試験＜2017 年 2 月～2021 年 5 月＞）

化学療法歴のある *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者 182 例（PK 解析対象は 156 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を QD 反復経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ¹ (h)	AUC _{0-4h} (ng・h/mL)	AUC _{0-tau} (ng・h/mL)
1	142	4,060 (45.4)	2.63 (0.50、4.87)	9,760 (55.4) * ²	—
29	107	4,799 (32.9)	2.07 (0.50、4.08)	15,887 (31.5) * ³	86,382 (33.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*¹：中央値（最小値、最大値）、*²：141 例、*³：106 例

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	008 (jRCT2011230033)	II	化学療法歴のある <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者	12	本薬 500 mg を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	002 (NCT02073994)	I	<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者	168 用量漸増パート： 60 用量拡大パート： 108	＜用量漸増パート＞ 本薬 100 mg を BID 経口投与、 又は 300、400、500、600、800、 900 若しくは 1,200 mg を QD 経口投与 ＜用量拡大パート＞ 本薬 500 mg を QD 経口投与	安全性 忍容性 PK
		005 (NCT02989857)	III	化学療法歴のある <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者	187 ①126 ②61	①本薬 500 mg を QD 経口投与 ②プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 008 試験<2023 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 10 月 1 日] >)

化学療法歴のある⁴⁾ *IDH1* 遺伝子変異陽性⁵⁾ の治癒切除不能な胆管癌患者 (目標症例数 : 約 10 例⁶⁾) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 500 mg を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた⁷⁾。

本試験に登録された 12 例全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団の全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

⁴⁾ 治癒切除不能な胆管癌に対する 1 又は 2 つの化学療法歴 (少なくとも 1 つはゲムシタビン塩酸塩又は 5-FU を含む) のある患者が対象とされた。なお、術前又は術後補助化学療法は、治療中又は治療終了後 6 カ月以内に疾患進行が確認された場合、1 つの治療歴とみなされた。

⁵⁾ 新鮮腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いた中央測定機関における検査により検出された、*IDH1* 遺伝子に R132C、R132G、R132H、R132L 又は R132S 変異を有する患者が対象とされた。

⁶⁾ 008 試験の対象患者における 6 カ月時点の PFS 率の閾値を 2.6% (脚注 9 参照)、005 試験における本薬群の結果に基づき期待値を 32%と設定し、有意水準 (片側) 5%、症例数を 9 例とした場合、検出力は 84%であることから、10%の脱落率を考慮し、目標症例数は 10 例と設定された。なお、目標症例数の算出にあたって打切りは考慮されなかった。

⁷⁾ 画像検査により疾患進行と判定された時に、臨床的ベネフィットが認められ、疾患進行後の治験薬投与継続が禁忌とならない患者に対しては、治験責任医師が治験依頼者と協議した上で、疾患進行後も本薬の投与を継続することが可能とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による 6 カ月時点の PFS 率⁸⁾ とされ、閾値 PFS 率は 2.6%⁹⁾ と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による 6 カ月時点の PFS 率の解析は最後の患者の登録から約 6 カ月が経過した時点で実施することとされ、当該結果（2024 年 10 月 1 日データカットオフ）は表 5 及び図 1 のとおりであり、事前に設定された閾値（2.6%）と比べて統計学的に有意に高かった。

表 5 PFS の解析結果
(008 試験、RECIST ver.1.1、IRC 判定、ITT 集団、2024 年 10 月 1 日データカットオフ)

例数	12
イベント数 (%)	10 (83.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.71 [1.48, 6.93]
6 カ月 PFS 率 [90%CI ^{*1}] (%)	25.0 [8.1, 46.5]
p 値 (片側) ^{*2}	0.0032

*1 : Greenwood の公式による分散推定を用いた log-log 変換法、Clopper-Pearson 法に基づく 90%CI は [7.2, 52.7]、*2 : 二項分布に基づく正確検定（閾値：2.6%）、有意水準（片側）0.05、6 カ月時点までに打ち切りとなった患者はいなかった

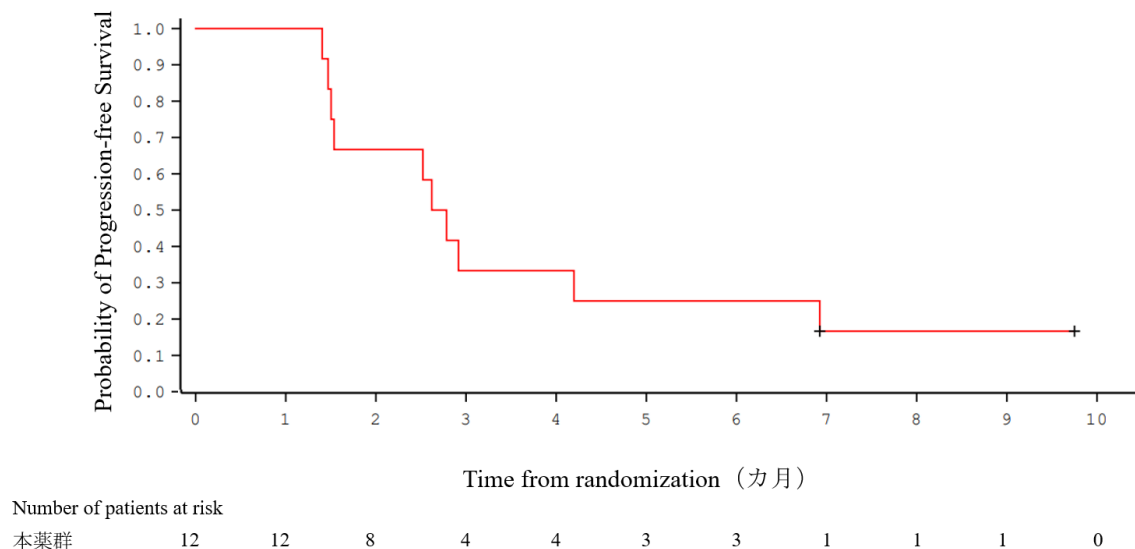


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(008 試験、RECIST ver.1.1、IRC 判定、ITT 集団、2024 年 10 月 1 日データカットオフ)

⁸⁾ PFS は第 1 サイクル第 1 日目から、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。腫瘍評価は第 1 サイクル第 1 日目から最初の 8 回は 6 週間毎、それ以降は 8 週間毎に実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時点又はベースライン後の評価が行われず、死亡が認められなかった患者は、第 1 サイクル第 1 日目
- ・ 疾患進行又は死亡が認められたものの、疾患進行又は死亡前に他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最後の適切な評価日（他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の適切な評価日がない場合は第 1 サイクル第 1 日目）
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の適切な評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められたものの、直前の適切な評価日（適切な評価日がない場合は第 1 サイクル第 1 日目）から 95 日以上経過していた患者は、95 日以上経過する前の最後の適切な評価日

⁹⁾ 005 試験のプラセボ群における 6 カ月時点の PFS 率の推定値に基づき設定された。005 試験では、主要解析データカットオフ時点において疾患進行又は死亡が確認されていない場合、それ以前の最終的な疾患評価時点で打ち切りとすることとされたため、プラセボ群で PFS が 6 カ月超の患者は認められなかったものの、上記の規定により 5.72 カ月時点で打ち切りとされた 1 例について 6.97 カ月以降の生存が確認された。当該患者の PFS を 6.1 カ月と仮定すると、プラセボ群の 6 カ月 PFS 率は 2.6%と推定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.2.4 : 002 試験<2014 年 3 月~2024 年 1 月>)

IDH1 遺伝子変異陽性¹⁰⁾ の進行固形癌患者 (目標症例数: 約 170 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

用法・用量は以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

用量漸増パート: 本薬 100 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID 反復経口投与、又は本薬 300、400、500、600、800、900 若しくは 1,200 mg を単回経口投与し、3 日間の休薬後、本薬 300、400、500、600、800、900 又は 1,200 mg を QD 反復経口投与
拡大パート: 本薬 500 mg を QD 反復経口投与

本試験に登録された 168 例 (用量漸増パート: 60 例、拡大パート: 108 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、用量漸増パートに登録された 60 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた用量漸増パートの本薬投与開始後 28 日間において DLT は認められず、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、14/168 例 (8.3%) (用量漸増パートの 400 mg QD 群 2 例、500 mg QD 群 2 例及び 1,200 mg QD 群 1 例、並びに拡大パートの 9 例) に認められ、死因は用量漸増パートの 400 mg QD 群で疾患進行及び急性呼吸不全各 1 例、500 mg QD 群で疾患進行 2 例、1,200 mg QD 群で転倒 1 例、拡大パートで疾患進行 5 例、心停止、クロストリジウム・ディフィシレ感染、呼吸不全及び処置による出血各 1 例であった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 : 005 試験<2017 年 2 月~2021 年 5 月>)

化学療法歴のある⁴⁾ *IDH1* 遺伝子変異陽性⁵⁾ の治癒切除不能な胆管癌患者 (目標症例数: 約 186 例¹¹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 49 施設で実施された。

本申請において、有効性の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS に関する最終解析時点である 2019 年 1 月 31 日データカットオフの結果に加えて、2020 年 5 月 31 日データカットオフの結果が提出された。以下において、有効性については 2019 年 1 月 31 日データカットオフの結果を、安全性については 2020 年 5 月 31 日データカットオフの結果をそれぞれ記載する。

¹⁰⁾ 組織学的又は細胞学的に *IDH1* 遺伝子変異が確認された患者が対象とされた。

¹¹⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS について、005 試験の対象患者に対する化学療法の成績 (Cancer 2015; 121: 3290-7 等) からプラセボ群における中央値を 3 カ月、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.5 (本薬群における PFS の中央値は 6 カ月) と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付け比を 2 : 1、有意水準 (片側) 0.025、イベント数を 131 件とした場合、検出力は 96% となることから、観察期間等を考慮して設定された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとし、本薬 500 mg 又はプラセボを QD で反復経口投与することとされ、本薬は疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた¹²⁾。プラセボ群の患者は、画像評価により疾患進行が認められた場合に本薬群へのクロスオーバーが可能とされた。

本試験に登録され、無作為化¹³⁾された 185 例（本薬群 124 例、プラセボ群 61 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、2019 年 1 月 31 日データカットオフ以降に無作為化された本薬群の 2 例を含む 187 例のうち、治験薬が投与されなかった 5 例（本薬群 3 例、プラセボ群 2 例）を除く 182 例（本薬群 123 例、プラセボ群 59 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS¹⁴⁾ の主要解析は 131 件の PFS イベントが観察された時点で実施することとされた。当該結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであり、PFS について、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が示された。

表 6 PFS の主要解析結果 (005 試験、RECIST ver.1.1、IRC 判定、ITT 集団、2019 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	124	61
イベント数 (%)	76 (61.3)	50 (82.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.7 [1.6, 4.2]	1.4 [1.4, 1.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.37 [0.25, 0.54]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1：無作為化時点での前治療数 (1、2) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

¹²⁾ 放射線画像検査による疾患進行時に、割り付けられた治験薬が本薬であったことが判明し、臨床的ベネフィットが認められる患者に対しては、治験責任医師は治験依頼者と協議した上で、疾患進行後も本薬の投与を継続することが可能とされた。

¹³⁾ 無作為化時点での前治療数 (1、2) を層別因子として、本薬群及びプラセボ群に 2 : 1 の割付比で無作為化された。

¹⁴⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。腫瘍評価は第 1 サイクル第 1 日目から最初の 8 回は 6 週間毎、それ以降は 8 週間毎に実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。また、治験責任医師による PD 判定後の IRC による評価は除外され、最後の適切な評価日で打ち切りとすることとされた。

- ・ベースライン時点又はベースライン後の評価が行われず、死亡が認められなかった患者は、無作為化された日
- ・疾患進行又は死亡が認められたものの、疾患進行又は死亡前に他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最後の適切な評価日 (他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の適切な評価日がない場合は無作為化された日)
- ・疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最後の適切な評価日
- ・疾患進行又は死亡が認められたものの、直前の適切な評価日 (適切な評価日がない場合は無作為化された日) から 95 日以上経過していた患者は、95 日以上経過する前の最後の適切な評価日

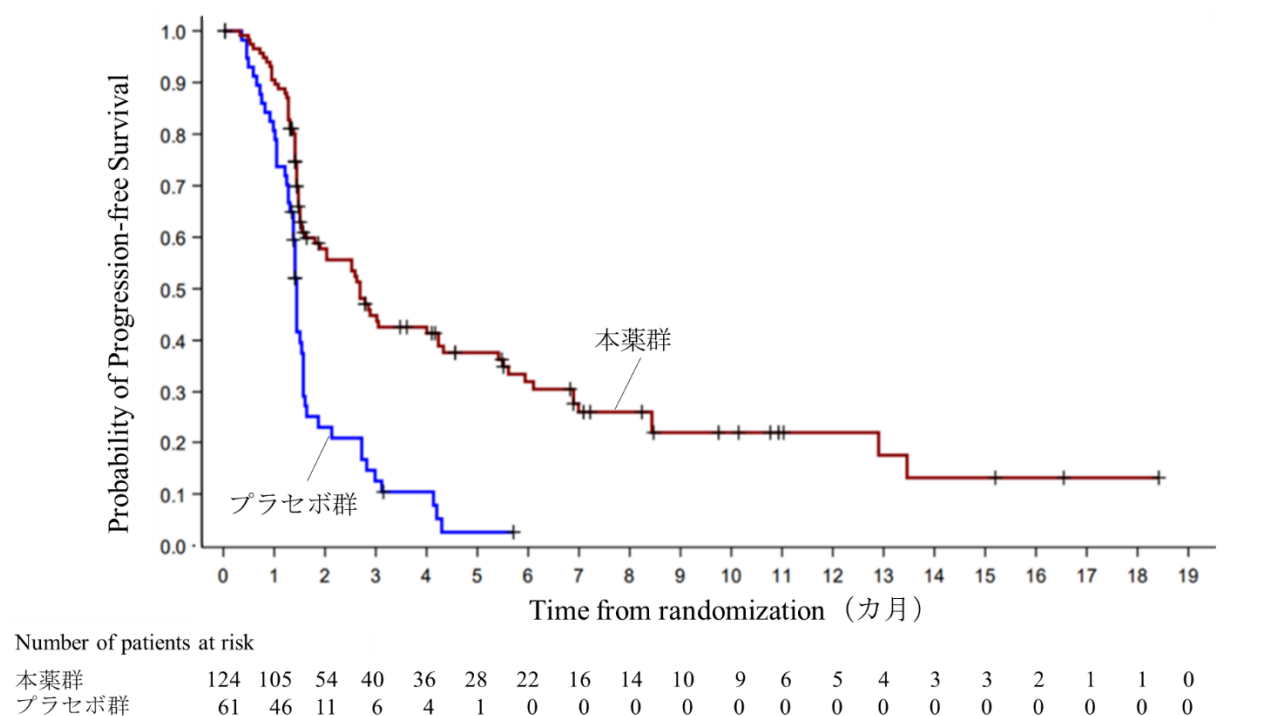


図2 PFSのKaplan-Meier曲線
(005試験、RECIST ver.1.1、IRC判定、ITT集団、2019年1月31日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群20/123例(16.3%)、プラセボ群10/59例(16.9%)に認められ、死因は本薬群で疾患進行13例、敗血症2例、肺炎、腸閉塞、肝性脳症、肺塞栓症及びその他¹⁵⁾各1例、プラセボ群で疾患進行10例であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、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管癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で、重要な臨床試験は005試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、005試験と同様の患者を対象とした008試験に基づき評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆管癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、005試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

005試験の計画時点におけるNCCNガイドライン等において、005試験の対象患者に関する記載はなく、標準的な治療は確立していなかったことから、005試験の対照群としてプラセボを設定した。

¹⁵⁾ 治験責任医師により基礎疾患が死因とされた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、005 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

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管癌患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること、QOL を改善すること等が期待でき、臨床的意義があると考えることから、005 試験の主要評価項目として、PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験の対象患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明について一定の理解は可能である。ただし、005 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることを考慮し、005 試験での OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、005 試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

005 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた (7.1.2.2 参照)。

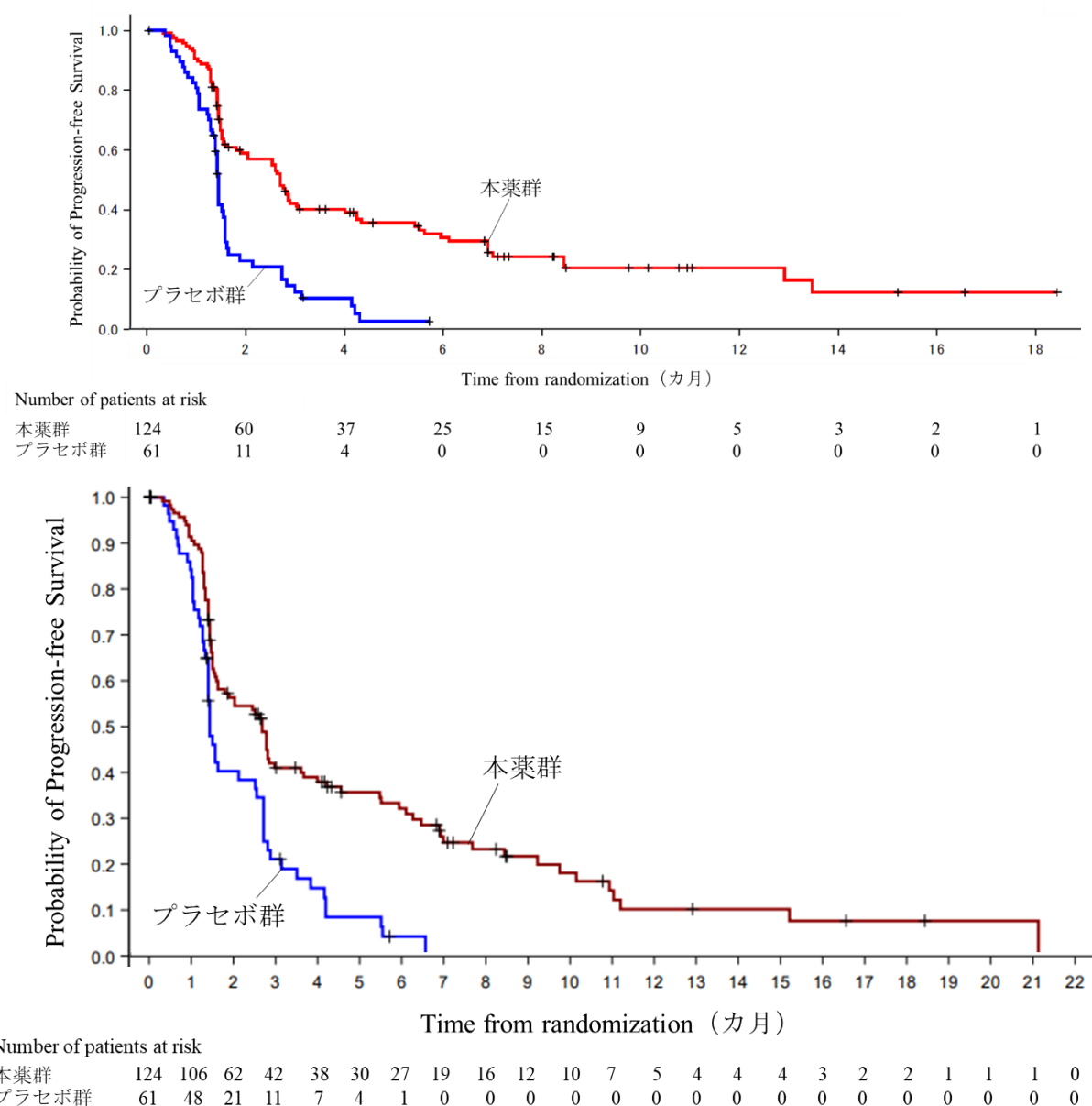
なお、005 試験では、治験責任医師により PD と判定された場合、治験依頼者との協議後に盲検解除された。本薬群では臨床的ベネフィットが得られていると治験責任医師が判断した場合、本薬投与の継続が許容され、治験責任医師による PD 判定以降に IRC による画像評価が行われた。一方、プラセボ群では治験責任医師により PD と判定された場合、その後の投与が中止され、治験責任医師による PD 判定以降の IRC による画像評価も行われなかった。その結果、本薬群では治験責任医師による PD 判定後に IRC により PD 判定となる系統的バイアスが生じうる。また、プラセボ群では治験責任医師による PD 判定の時点で IRC により PD と判定されていない場合、治験責任医師による PD 判定の時点で打ち切りとなる。この群間での不均衡を軽減するため、治験責任医師による PD 判定の時点よりも後の IRC による画像評価は主解析から除外した。これにより、治験責任医師による PD 判定の時点で IRC により PD と判定されていない場合、治験責任医師による PD 判定以前の IRC による評価時点で打ち切りとされた。

IRC 判定では打ち切りとされたものの、治験責任医師により PD と判定された患者は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 25 例 (20.2%) 及び 4 例 (6.6%) であった。治験責任医師による PD 判定後の IRC による評価を除外したことが解析に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、主要評価項目の頑健性を確認するための感度分析及び治験責任医師判定による PFS の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 3 のとおりであり、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS の主要解析結果との一貫性が認められたこと等から、当該結果に基づいた有効性の評価は可能と考える。

表 7 PFS の解析結果 (005 試験、RECIST ver.1.1、ITT 集団、2019 年 1 月 31 日データカットオフ)

	IRC 判定による感度分析*1		治験責任医師判定	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	124	61	124	61
イベント数 (%)	82 (66.1)	50 (82.0)	90 (72.6)	52 (85.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.7 [1.9, 3.1]	1.4 [1.4, 1.6]	2.7 [1.6, 3.6]	1.4 [1.4, 2.5]
ハザード比 [95%CI] *2	0.38 [0.26, 0.55]		0.47 [0.33, 0.68]	

*1: 治験責任医師による PD 判定後に収集した画像を含む、利用可能なすべての画像に基づく IRC 判定による PFS の解析、*2: 前治療数 (1、2) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



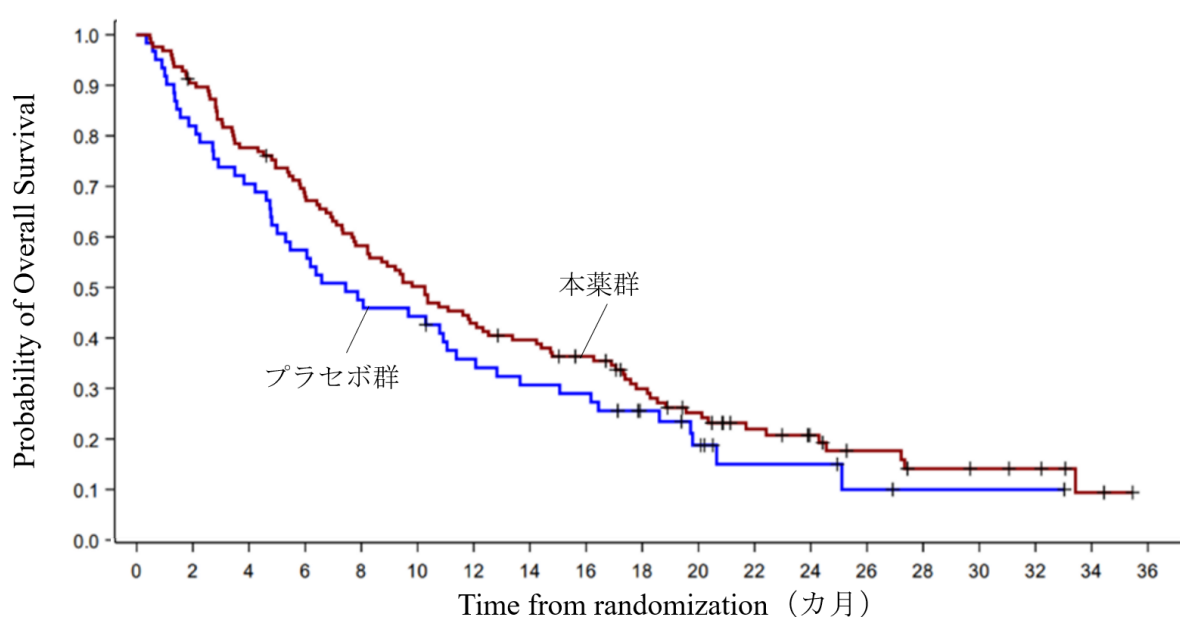
副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群の PFS が統計学的に有意な延長を示した場合、PFS の主要解析時点及び 150 件の OS イベントが観察された時点でそれぞれ中間解

析及び最終解析を実施することとされた。OS の最終解析時点（2020 年 5 月 31 日データカットオフ）における本薬群とプラセボ群との比較の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 8 及び図 4 のとおりであった。なお、OS の最終解析時点において PFS の主要解析後にプラセボ群の 43 例が本薬群にクロスオーバーされ、当該影響を調整した OS のハザード比 [95%CI] は 0.49 [0.34, 0.70]¹⁶⁾ であったことから、005 試験における OS の結果にはクロスオーバーが影響したと考える。

表 8 OS の最終解析結果（005 試験、ITT 集団、2020 年 5 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	126* ¹	61
イベント数 (%)	100 (79.4)	50 (82.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.3 [7.8, 12.4]	7.5 [4.8, 11.1]
ハザード比 [95%CI] * ²	0.79 [0.56, 1.12]	

*1：PFS の主要解析時点（2019 年 1 月 31 日データカットオフ）において本薬群は 124 例であったが、その後に当該時点でスクリーニングを受けていた 2 例が無作為化され、本薬群に割付けられた、*2：無作為化時点での前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



Number of patients at risk

本薬群	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	14	10	7	6	5	2	0
プラセボ群	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	0	0

図 4 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（005 試験、ITT 集団、2020 年 5 月 31 日データカットオフ）

また、申請者は、日本人集団における本薬の有効性について、以下のように説明している。

005 試験と同様の患者を対象とした 008 試験において、6 カ月時点の PFS 率 [90%CI] (%) は 25.0 [8.1, 46.5] であり、事前に設定された閾値 PFS 率 (2.6%) と比べて統計学的に有意に高かったこと (7.1.1.1 参照) を踏まえると、日本人の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管癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁶⁾ RPSFT モデルによりクロスオーバーの影響を調整した OS に対して、無作為化時点での前治療数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき推定した。

005 試験の主要評価項目である IRC 判定による PFS について、生存時間解析においては生存時間と打ち切りが独立であると仮定していることを踏まえると、治験責任医師による PD 判定後の IRC による評価を除外して解析を実施することは適切ではなく、主要評価項目の主要解析結果に基づく有効性の評価には限界があると考ええる。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、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管癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 005 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められたことに加えて、感度分析、治験責任医師判定による PFS 等と一貫した結果が認められたこと
- 005 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせる傾向が認められたこと¹⁷⁾
- 005 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められており、当該結果にはクロスオーバーが影響した可能性がある旨の申請者の説明は理解可能であることを考慮すると、得られた結果には一定の臨床的意義があると考えること
- 008 試験において、日本人患者数は限られており、日本人患者に対する本薬投与の有効性の評価には限界があるものの、主要評価項目である 6 カ月時点の PFS 率 [90%CI] (%) は 25.0 [8.1, 46.5] であり、005 試験の本薬群における結果 (IRC 判定による本薬開始後 6 カ月時点の PFS 率は 32.0%) と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- 本薬の PK について、明確な国内外差はないと考えること

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁸⁾ のうち、QT 間隔延長であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては既知の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、005 試験及び 008 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

005 試験及び 008 試験における安全性の概要は表 9 のとおりであった。

¹⁷⁾ 無作為化された日から、EORTC QLQ-C30 に基づく①倦怠感、②痛み、③呼吸困難、④食欲不振及び⑤便秘の悪化までの期間について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められた (ハザード比 [95%CI] は、それぞれ① 0.67 [0.42, 1.07]、② 0.60 [0.37, 0.99]、③ 0.64 [0.34, 1.21]、④ 0.81 [0.44, 1.49] 及び⑤ 0.79 [0.42, 1.49])。

¹⁸⁾ 分化症候群、QT 間隔延長及び GBS (「令和 7 年 2 月 18 日付け審査報告書 ティブソボ錠 250 mg」等参照)

表 9 安全性の概要 (005 試験 : 2021 年 6 月 21 日データカットオフ、008 試験 : 2024 年 10 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	005 試験 外国人 本薬群 123 例	005 試験 外国人 プラセボ群* 59 例	008 試験 日本人 12 例
全有害事象	120 (97.6)	57 (96.6)	9 (75.0)
Grade 3 以上の有害事象	63 (51.2)	22 (37.3)	3 (25.0)
死亡に至った有害事象	6 (4.9)	0	0
重篤な有害事象	43 (35.0)	14 (23.7)	2 (16.7)
投与中止に至った有害事象	9 (7.3)	5 (8.5)	0
休薬に至った有害事象	37 (30.1)	11 (18.6)	1 (8.3)
減量に至った有害事象	5 (4.1)	0	1 (8.3)

* : 本薬群へのクロスオーバー前に発現した有害事象

また、005 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は表 10 のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 3%以上高い、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 10 本薬群において一定以上の発現割合*1で認められた有害事象
(005 試験、2021 年 6 月 21 日データカットオフ)

基本語 (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	本薬群 123 例	プラセボ群*2 59 例
全有害事象		
悪心	52 (42.3)	17 (28.8)
下痢	43 (35.0)	10 (16.9)
疲労	38 (30.9)	10 (16.9)
咳嗽	31 (25.2)	5 (8.5)
貧血	23 (18.7)	3 (5.1)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	9 (7.3)	0
血中ビリルビン増加	7 (5.7)	1 (1.7)
AST 増加	6 (4.9)	1 (1.7)
転倒	4 (3.3)	0
高ビリルビン血症	4 (3.3)	0
休薬に至った有害事象		
ALT 増加	4 (3.3)	0
高ビリルビン血症	4 (3.3)	0
減量に至った有害事象		
心電図 QT 延長	4 (3.3)	0

*1 : 発現割合の差が以下の事象を記載した。全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 3%以上、*2 : 本薬群へのクロスオーバー前に発現した有害事象

008 試験において 2 例以上に認められた有害事象は心電図 QT 延長 3 例 (25.0%)、低カリウム血症 2 例 (16.7%)、下痢 2 例 (16.7%) であり、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象は心電図 QT 延長 2 例 (16.7%) であった。

加えて、本薬の既承認の効能・効果である *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML に対する承認時に注意が必要と判断された事象¹⁸⁾のうち、分化症候群及び GBS に関しては、下記の点も踏まえると、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象として設定する必要性は低いと考える。

<分化症候群>

- AML 患者では、本薬投与により白血病細胞の分化抑制が解除され、細胞の成熟、白血球増加症、組織への漏出及びサイトカインの放出が促進されることで分化症候群が発症すると考えられており (Am J Hematol 2021; 96: 735-46)、造血機能が低下していない胆道癌患者においては、AML と同様の機序による分化症候群の発生は考えにくいこと
- 本一変申請で提出された胆道癌患者を含む臨床試験において、分化症候群の発現は認められなかったこと
- 海外製造販売後において、本薬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、うち 1 例は入院が必要な事象であったものの、入院が必要となった 1 例は化学療法、G-CSF の使用、病勢進行等の交絡因子の影響があること、他の 2 例の評価は限られた情報に基づいていること¹⁹⁾ から、当該事象に基づくリスク評価には限界があること

<GBS>

- GBS の発現と *IDH1* 遺伝子変異又は本薬の作用機序との関連は報告されていないこと
- 本薬投与時の GBS の発現は、これまでに臨床試験で 2 例及び海外製造販売後に 3 例に認められているものの、いずれも AML 患者であり、胆道癌患者では報告されていないこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象、並びに 008 試験において一定以上の発現が認められた有害事象は、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、005 試験の本薬群において 2 例以上に認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められていないこと、008 試験で認められた重篤な有害事象である QT 延長は本薬の既知の有害事象であることを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

一方で、分化症候群及び GBS に関しては、下記の点を踏まえると、胆道癌患者においても本薬投与時に注意が必要であり、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

<分化症候群>

- 海外製造販売後において、本薬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こと等を踏まえると、胆道癌患者においても本薬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

<GBS>

- 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薬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 が造血器腫瘍において特異的に発現する事象であるか否かは不明であること

¹⁹⁾ 1 例は 60 代後半から 70 代前半の女性の胆道癌患者であり、本薬の投与量及び開始日は不明で、本薬開始後に分化症候群及び発熱を発現したが、デキサメタゾン投与で症状は改善した。重篤度や因果関係の評価は不明であった。もう 1 例は詳細不明の胆道癌患者であり、本薬による治療を受け、分化症候群を発症し、ステロイド（詳細不明）を含む治療を受けたが、事象の転帰及び重症度並びに本薬との因果関係は不明であった。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、005 試験及び 008 試験における安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

005 試験の本薬群及び 008 試験の安全性の概要は表 11 のとおりであった。

表 11 国内外の安全性の概要
(005 試験：2021 年 6 月 21 日データカットオフ、008 試験：2024 年 10 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 (008 試験) 12 例	外国人患者 (005 試験) 123 例
全有害事象	9 (75.0)	120 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	3 (25.0)	63 (51.2)
死亡に至った有害事象	0	6 (4.9)
重篤な有害事象	2 (16.7)	43 (35.0)
投与中止に至った有害事象	0	9 (7.3)
休薬に至った有害事象	1 (8.3)	37 (30.1)
減量に至った有害事象	1 (8.3)	5 (4.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象は、心電図 QT 延長（日本人患者で 3/12 例（25%）、外国人患者で 12/123 例（9.8%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

008 試験における日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を評価することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い有害事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、当該事象は本薬の既知の事象であることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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 <u>IDH1 遺伝子変異陽性の治癒 切除不能な胆道癌</u>	<効能共通> ・ 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、 <u>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。</u> ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
	<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る急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
	<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> ・ <u>本薬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。</u> ・ <u>本薬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。</u>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<u>IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病</u>	<効能共通> 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、<i>IDH1</i> 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。
<u>がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能胆道癌</u>	<<i>IDH1</i> 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る急性骨髄性白血病患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。 <がん化学療法後に増悪した <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治療切除不能胆道癌> <u>本薬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。</u> <u>本薬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。</u> <u>臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。</u>

7.R.4.1 臨床的位置付け及び投与対象について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

005 試験の結果等から、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治療切除不能胆管癌に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

胆道癌のうち、005 試験及び 008 試験に組み入れられなかった胆嚢癌及び乳頭部癌の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、治療切除不能肝内胆管癌、肝門部胆管癌及び遠位胆管癌と、胆嚢癌及び乳頭部癌の治療体系は同様であること、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆嚢癌及び乳頭部癌は極めて希少であり（J Gastrointest Oncol 2019; 10: 652-62 等）、原発部位別に臨床試験を実施することが困難であることを考慮すると、当該患者に対し本薬を投与することは許容されたと考える。ただし、胆嚢癌及び乳頭部癌に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を熟知した上で本薬の投与対象を選択する必要があると考える。

また、最新の国内外の代表的な診療ガイドライン²⁰⁾における、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治療切除不能胆道癌に対する本薬に係る記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 胆道癌診療ガイドライン（第4版）
 - 切除不能胆道癌に対する二次治療として、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌に対する *IDH1* 阻害薬は推奨される。
- NCCN ガイドライン（v.2.2025）

²⁰⁾ 胆道癌診療ガイドライン（第4版）、NCCN ガイドライン（v.2.2025）、NCI-PDQ（胆管癌）（2025年10月27日）及び ESMO ガイドライン（2021年版）

- がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌に対して本薬投与が推奨される (Category 1²¹⁾)。
- NCI-PDQ (胆管癌) (2025 年 10 月 27 日版)
 - 本薬投与は、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌患者を対象とした 005 試験において、プラセボと比較して PFS を有意に延長した。
- ESMO ガイドライン (胆管癌) (2021 年版)
 - がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子 R132 変異陽性の胆管癌に対して本薬投与が推奨される。

なお、胆道癌診療ガイドラインにおいては、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌に対して、特定の遺伝子異常を有さない場合には FOLFOX 又は S-1 による治療が提案されているものの、各治療の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、各治療の有効性、安全性等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択され则认为る。

また、一次治療における本薬投与、並びに術後補助療法としての本薬投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は現時点では得られていないことから、当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上を踏まえ、効能・効果を「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」とし、効能・効果に関連する注意の項において、下記の注意喚起は既承認の効能・効果と共通する内容であることを明確にした上で、本一変申請の効能・効果に対する注意として一次治療における本薬投与、並びに術後補助療法としての本薬投与に関する注意喚起を設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、005 試験及び 008 試験に組み入れられた患者は胆管癌患者のみであったことから、添付文書の臨床試験の項において 005 試験及び 008 試験の対象患者の詳細 (原発部位等) を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、当該記載の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行う旨の注意喚起を設定することが適切と判断した。また、製造販売後も原発部位別の本薬の有効性及び安全性に関する情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、本薬の効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した (現行の内容に下線部追記)。

²¹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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療不能胆道癌	<u><効能共通></u> 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。
	<u><IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病></u> - 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薬の有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
	<u><がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療不能胆道癌></u> - 本薬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。 - 本薬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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.2 IDH1 遺伝子変異の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する IDH1 遺伝子変異の検査について、以下のよう

に説明している。

005 試験及び 008 試験では、生検腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いた中央検査機関による検査（NGS 法）により IDH1 遺伝子変異陽性であることが確認された患者が対象とされ、当該患者集団における本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

本薬のコンパニオン診断薬等として、ライフテクノロジーズジャパン株式会社により申請された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」について、005 試験で用いられた検査法との同等性試験の結果、良好な判定一致率²²⁾ が確認されたこと等から、本薬の臨床的有用性が期待できる患者集団を適切に特定可能と考える。なお、008 試験では新鮮腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いた中央測定機関において、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」を用いた検査が実施された。

以上より、本薬の使用にあたっては「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」を用いて患者を選択することが適切であり、既承認の効能・効果と同様に、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、それぞれ下表のように設定されていた（現行の内容に下線部追記）。

²²⁾ 陽性一致率、陰性一致率及び全体一致率は、それぞれ 99.4、100 及び 99.7%であった。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>＜IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病＞</u> 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。 <u>＜がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能な胆道癌＞</u> 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。	<u>＜効能共通＞</u> - 高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。 - 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の1回用量を250mgに減量すること。 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（分化症候群、非感染性の白血球増加症及び GBS を除く） <u>＜IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病＞</u> - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（分化症候群、非感染性の白血球増加症及び GBS） <u>＜がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能な胆道癌＞</u> - 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>＜IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病＞</u> 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。 <u>＜がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能な胆道癌＞</u> 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。	<u>＜効能共通＞</u> - 高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。 - 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の1回用量を250mgに減量すること。 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について <u>＜がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能な胆道癌＞</u> - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点を考慮して本薬の用法・用量を500mg QD と設定された005試験において、がん化学療法後に増悪した IDH1 遺伝子変異陽性の治療切除不能な胆管癌に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、並びに008試験において日本人患者における本薬の忍容性が確認され、かつ、有効性が期待できる結果が得られたこと（7.1.1.1 及び 7.R.2 参照）から、本一変申請に係る本薬の用法・用量を500mg QD と設定した。

- 002 試験において、本薬100mg BID 及び300～1,200mg QD の経口投与は、いずれも DLT は認められず、忍容可能であったこと（7.1.2.1 参照）
- 002 試験において、本薬500mg QD 反復投与後、血漿中2-HG濃度は低下（血漿中2-HG阻害率の平均値：77.5%）し、健康成人で認められる血漿中2-HG濃度と同程度となった一方で、500mgを超えてる用量で本薬をQD反復投与しても、さらなる2-HGの阻害は認められず、500mg QD 未満の用量では阻害レベルが低下したこと。また、本薬800mg QD 又は1,200mg QD を投与した場合に QTc 間

隔の延長が認められたことから、QT 間隔延長のリスクを低減する観点からも、500 mg QD 投与は適切と考えたこと

また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えるため、当該内容を注意喚起する。

さらに、有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について、005 試験及び 008 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、005 試験及び 008 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬の休薬・減量・中止の目安として既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。ただし、分化症候群、非感染性の白血球増加症及び GBS については、胆道癌患者を対象とした臨床試験において発現が認められなかったこと等を踏まえ、当該事象発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安は AML に対する設定であることを明確にする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、分化症候群及び GBS に関しては胆道癌患者においても注意が必要であると考えること（7.R.3.1 参照）、臨床試験において発現が認められなかったことのみに基づき非感染性の白血球増加症が胆道癌患者において発現しないとは判断できないことから、分化症候群、非感染性の白血球増加症及び GBS に係る本薬の休薬・減量・中止の目安については、胆道癌に対しても必要と考える。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る注意喚起について、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 12 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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 [<u>IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病</u>] • QT 間隔延長 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	• 分化症候群 [がん化学療法後に増悪した <u>IDH1 遺伝子変異陽性の治癒切除不能胆道癌</u>] • GBS • 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		
なし		

*：下線部は今般の一変申請における変更箇所

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

008 試験における日本人患者での QT 間隔延長の発現割合は、005 試験における外国人患者での当該事象の発現割合と比較して高い傾向が認められたこと等を考慮し、製造販売後の使用実態下における本薬

投与による QT 間隔延長の発現頻度、リスク因子等を検討することを目的として、*IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項は QT 間隔延長を設定し、目標症例数及び観察期間は、005 試験及び 008 試験における QT 間隔延長の発現頻度、発現時期等を踏まえ、60 例及び 24 週間と設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

QT 間隔延長については、現時点までに得られている本薬の臨床試験成績から一定の検討がされており、重要な特定されたリスクとして設定されていることを踏まえると、本薬の製造販売後調査において、QT 間隔延長の発現頻度等を検討する意義は乏しいと判断した。一方で、GBS については、下記の点を踏まえると、胆道癌患者においても当該事象を安全性検討事項に設定した上で、当該事象の発現リスクを検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

- AML 患者を対象に本薬の使用実態下における GBS の発現状況を明らかにすることを目的とした製造販売後調査が実施中であり、現段階で当該事象と本薬投与の関連性について、結論付けられていないこと
- 本一変申請に係る臨床試験及び海外の胆道癌患者での製造販売後の使用経験において、本薬による GBS の発現は認められていないものの、当該事象が造血管腫瘍に特異的に発現する事象であるか否かは不明であること
- 本一変申請に係る臨床試験（002 試験及び 005 試験）及び海外の胆道癌患者での製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーが複数例に認められたこと（7.R.3 参照）

以上より、本調査の目標症例数及び観察期間については、AML 患者における GBS の発現割合及び発現時期に加え、製造販売後に予測される本薬の使用患者数も考慮して、再検討すべきと判断した。

また、胆道癌患者における分化症候群の発現リスク（7.R.3 及び 7.R.6 参照）について、005 試験等における安全性情報を踏まえると、現時点では通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集するとともに、医療現場への情報提供、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提に、当該事象について製造販売後調査を実施することにより積極的に情報収集する必要性は乏しいと判断した。ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（008 試験）

有害事象は 9/12 例（75.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/12 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、心電図 QT 延長 3 例（25.0%）、下痢及び低カリウム血症各 2 例（16.7%）であった。

重篤な有害事象は 2/12 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は心電図 QT 延長 2 例 (16.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第 I 相試験 (002 試験)

有害事象は用量漸増パートの①100 mg BID 群で 4/4 例 (100%)、②300 mg QD 群で 9/9 例 (100%)、③400 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、④500 mg QD 群で 22/22 例 (100%)、⑤600 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、⑥800 mg QD 群で 6/6 例 (100%)、⑦900 mg QD 群で 3/4 例 (75.0%)、⑧1,200 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、⑨拡大パートで 106/108 例 (98.1%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、②1/9 例 (11.1%)、③5/5 例 (100%)、④18/22 例 (81.8%)、⑤2/5 例 (40.0%)、⑥5/6 例 (83.3%)、⑦3/4 例 (75.0%)、⑧4/5 例 (80.0%)、⑨70/108 例 (64.8%) に認められた。いずれかの群において発現割合が 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 13～表 15 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現割合が 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	①		②		③	
	4 例		9 例		5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	3 (75.0)	9 (100)	4 (44.4)	5 (100)	4 (80.0)
胃腸障害						
悪心	1 (25.0)	0	3 (33.3)	0	2 (40.0)	0
下痢	0	0	1 (11.1)	0	2 (40.0)	0
嘔吐	2 (50.0)	0	4 (44.4)	0	1 (20.0)	0
腹痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (25.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (20.0)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (11.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	0	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (22.2)	0	2 (40.0)	1 (20.0)
発熱	0	0	1 (11.1)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	2 (22.2)	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (11.1)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (11.1)	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	0	0	0	2 (40.0)	0
高血糖	0	0	1 (11.1)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0
低リン血症	0	0	1 (11.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	0	0	0	0	1 (20.0)	0
尿路感染	0	0	2 (22.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	0	1 (11.1)	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (20.0)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	2 (22.2)	0	0	0
臨床検査						
AST 増加	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (20.0)	0
血中 ALP 増加	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0	0	1 (11.1)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (11.1)	0	2 (40.0)	0
精神障害						
不眠症	1 (25.0)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)

表 14 いずれかの群で発現割合が 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	④		⑤		⑥	
	22 例		5 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	10 (45.5)	5 (100)	1 (20.0)	6 (100)	4 (66.7)
胃腸障害						
悪心	9 (40.9)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0
下痢	6 (27.3)	0	0	0	3 (50.0)	0
嘔吐	5 (22.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
腹痛	5 (22.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
便秘	5 (22.7)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0
腹水	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0
腹部膨満	4 (18.2)	1 (4.5)	0	0	1 (16.7)	0
消化不良	3 (13.6)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0
胃食道逆流性疾患	3 (13.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	9 (40.9)	0	0	0	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	4 (18.2)	0	0	0	2 (33.3)	0
発熱	5 (22.7)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	5 (22.7)	0	2 (40.0)	0	0	0
浮動性めまい	1 (4.5)	0	1 (20.0)	0	0	0
失語症	0	0	2 (40.0)	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (20.0)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (4.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (22.7)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (13.6)	0	0	0	0	0
低リン血症	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	2 (9.1)	0	0	0	1 (16.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (20.0)	0	0	0
背部痛	5 (22.7)	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (18.2)	1 (4.5)	0	0	0	0
筋肉痛	3 (13.6)	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	0
臨床検査						
AST 増加	4 (18.2)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	6 (27.3)	1 (4.5)	0	0	1 (16.7)	0
血中 ALP 増加	3 (13.6)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
白血球数減少	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (13.6)	0	0	0	1 (16.7)	0
呼吸困難	2 (9.1)	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	3 (13.6)	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (4.5)	0	0	0	1 (16.7)	0
うつ病	0	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	3 (13.6)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	5 (22.7)	1 (4.5)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0

表 15 いずれかの群で発現割合が 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	⑦ 4 例		⑧ 5 例		⑨ 108 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (100)	3 (60.0)	106 (98.1)	35 (32.4)
胃腸障害						
悪心	1 (25.0)	0	3 (60.0)	0	30 (27.8)	1 (0.9)
下痢	1 (25.0)	0	3 (60.0)	0	29 (26.9)	0
嘔吐	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	20 (18.5)	0
腹痛	0	0	2 (40.0)	0	18 (16.7)	4 (3.7)
便秘	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	9 (8.3)	0
腹水	0	0	1 (20.0)	0	8 (7.4)	3 (2.8)
腹部膨満	0	0	1 (20.0)	0	6 (5.6)	1 (0.9)
消化不良	0	0	0	0	2 (1.9)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	4 (3.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	43 (39.8)	1 (0.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (20.0)	0	11 (10.2)	0
発熱	0	0	0	0	10 (9.3)	0
神経系障害						
頭痛	2 (50.0)	0	0	0	20 (18.5)	1 (0.9)
浮動性めまい	0	0	0	0	13 (12.0)	0
失語症	1 (25.0)	0	0	0	9 (8.3)	1 (0.9)
痙攣発作	2 (50.0)	0	0	0	8 (7.4)	2 (1.9)
感覚鈍麻	2 (50.0)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	22 (20.4)	0
高血糖	2 (50.0)	0	1 (20.0)	0	12 (11.1)	3 (2.8)
低カリウム血症	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	8 (7.4)	3 (2.8)
低リン血症	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	7 (6.5)	3 (2.8)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	2 (50.0)	0	1 (20.0)	0	8 (7.4)	0
尿路感染	0	0	0	0	8 (7.4)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	0	3 (60.0)	0	21 (19.4)	0
背部痛	0	0	1 (20.0)	0	11 (10.2)	0
四肢痛	0	0	1 (20.0)	0	9 (8.3)	1 (0.9)
筋肉痛	0	0	0	0	9 (8.3)	0
頸部痛	1 (25.0)	0	0	0	2 (1.9)	0
臨床検査						
AST 増加	2 (50.0)	0	0	0	9 (8.3)	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (20.0)	0	6 (5.6)	1 (0.9)
血中 ALP 増加	0	0	0	0	5 (4.6)	1 (0.9)
好中球数減少	2 (50.0)	0	0	0	5 (4.6)	0
白血球数減少	0	0	0	0	4 (3.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	12 (11.1)	0
呼吸困難	0	0	1 (20.0)	0	6 (5.6)	1 (0.9)
精神障害						
不眠症	0	0	1 (20.0)	0	10 (9.3)	0
錯乱状態	0	0	0	0	5 (4.6)	1 (0.9)
うつ病	0	0	0	0	5 (4.6)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	0	0	0	0	4 (3.7)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	0	0	2 (40.0)	0	10 (9.3)	2 (1.9)

重篤な有害事象は①2/4 例 (50.0%)、②4/9 例 (44.4%)、③1/5 例 (20.0%)、④6/22 例 (27.3%)、⑤1/5 例 (20.0%)、⑥2/6 例 (33.3%)、⑦1/4 例 (25.0%)、⑧2/5 例 (40.0%)、⑨24/108 例 (22.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は⑨痙攣発作 4 例 (3.7%)、発熱 3 例 (2.8%)、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び腹水各 2 例 (1.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は②1/9 例 (11.1%)、③1/5 例 (20.0%)、⑨3/108 例 (2.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (005 試験)

有害事象は本薬群で 120/123 例 (97.6%)、プラセボ群で 57/59 例 (96.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 81/123 例 (65.9%)、プラセボ群で 23/59 例 (39.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	本薬群 123 例		プラセボ群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	120 (97.6)	63 (51.2)	57 (96.6)	22 (37.3)
胃腸障害				
悪心	52 (42.3)	3 (2.4)	17 (28.8)	1 (1.7)
下痢	43 (35.0)	0	10 (16.9)	0
腹痛	30 (24.4)	3 (2.4)	9 (15.3)	1 (1.7)
腹水	28 (22.8)	11 (8.9)	9 (15.3)	4 (6.8)
嘔吐	28 (22.8)	3 (2.4)	11 (18.6)	0
便秘	20 (16.3)	0	11 (18.6)	0
腹部膨満	14 (11.4)	1 (0.8)	5 (8.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	38 (30.9)	4 (3.3)	10 (16.9)	1 (1.7)
発熱	18 (14.6)	1 (0.8)	6 (10.2)	0
末梢性浮腫	17 (13.8)	1 (0.8)	6 (10.2)	0
無力症	17 (13.8)	0	8 (13.6)	2 (3.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	30 (24.4)	2 (1.6)	11 (18.6)	0
低ナトリウム血症	14 (11.4)	7 (5.7)	7 (11.9)	6 (10.2)
高カルシウム血症	3 (2.4)	1 (0.8)	7 (11.9)	1 (1.7)
臨床検査				
AST 増加	14 (11.4)	6 (4.9)	3 (5.1)	1 (1.7)
血中ビリルビン増加	13 (10.6)	7 (5.7)	4 (6.8)	1 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (8.9)	3 (2.4)	6 (10.2)	3 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	31 (25.2)	0	5 (8.5)	0
呼吸困難	13 (10.6)	1 (0.8)	10 (16.9)	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (13.0)	0	7 (11.9)	2 (3.4)
関節痛	14 (11.4)	1 (0.8)	6 (10.2)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	23 (18.7)	9 (7.3)	3 (5.1)	0
神経系障害				
頭痛	16 (13.0)	0	4 (6.8)	0

重篤な有害事象は本薬群で 43/123 例 (35.0%)、プラセボ群で 14/59 例 (23.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬群で肺炎及び敗血症各 4 例 (3.3%)、腹水、胆管炎、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸各 3 例 (2.4%)、腸閉塞、嘔吐、発熱、大腸菌性菌血症、股関節部骨折、血中ビリルビン増加及び胸水各 2 例 (1.6%)、プラセボ群で腹水、敗血症、高カルシウム血症、高カリウム血症及び背部痛各 2 例 (3.4%) であり、うち、本薬群の高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸及び胸水の各 1 例はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 9/123 例 (7.3%)、プラセボ群で 5/59 例 (8.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で急性腎障害 2 例 (1.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は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に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 1 日

申請品目

[販 売 名]	ティブソボ錠 250 mg
[一 般 名]	イボシデニブ
[申 請 者]	日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、005 試験において以下の成績が得られたこと等から、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管癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 005 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められたことに加えて、感度分析、治験責任医師判定による PFS 等と一貫した結果が認められたこと
- 005 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせる傾向が認められたこと
- 005 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められており、当該結果にはクロスオーバーが影響した可能性がある旨の申請者の説明は理解可能であることを考慮すると、得られた結果には一定の臨床的意義があると考えること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事

象は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²³⁾のうち、QT 間隔延長であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされる場合には、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>IDH1</i> 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 <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌	<u><効能共通></u> 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、<i>IDH1</i> 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。
	<u><<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病></u> - 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薬の有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
	<u><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></u> - 本薬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。 - 本薬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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加）。

²³⁾ 分化症候群、QT 間隔延長及び GBS（「令和 7 年 2 月 18 日付け審査報告書 ティブソボ錠 250 mg」参照）

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<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。	<効能共通> - 高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。 - 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の1回用量を250mgに減量すること。 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について <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> - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 分化症候群に係る本薬の休薬・減量・中止の目安について、胆道癌に係る用法・用量に関連する注意の項においても設定することは可能と考えるものの、当該設定は AML 患者を対象とした臨床試験における分化症候群への対応等を踏まえて設定された旨を情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、分化症候群に係る本薬の休薬・減量・中止の目安については AML 患者を対象とした臨床試験における分化症候群への対応等を踏まえて設定された旨を、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 17 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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[<u>IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病</u>] - QT 間隔延長 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- 分化症候群[<u>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</u>] - GBS - 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		
なし		

下線：本一変申請において追加する事項、波線：今般の一変申請後に変更

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、GBS については、以下の点から、胆道癌患者においても当該事象を安全性検討事項に設定した上で、当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- AML 患者を対象に本薬の使用実態下における GBS の発現状況を明らかにすることを目的とした製造販売後調査が実施中であり、現段階で当該事象と本薬投与との関連性は結論付けられていないこ

と

- 本一変申請に係る臨床試験及び海外の胆道癌患者での製造販売後の使用経験において、本薬による GBS の発現は認められていないものの、当該事象が造血器腫瘍に特異的に発現する事象であるか否かは不明であること
- 本一変申請に係る臨床試験（002 試験及び 005 試験）及び海外の胆道癌患者での製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーが複数例に認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 18 及び表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、本薬による GBS の発現リスクについては、実施中の *IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を対象とした一般使用成績調査の結果等も踏まえ、総合的に評価する必要があると判断した。

表 18 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を対象とした市販直後調査 • <u>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胆道癌を対象とした市販直後調査</u> • <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を対象とした一般使用成績調査（GBS） • <u>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胆道癌を対象とした一般使用成績調査（GBS）</u>	• 該当なし	• <i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を対象とした市販直後調査による情報提供 • <u>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胆道癌を対象とした市販直後調査による情報提供</u> • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今後追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬投与時の GBS の発現リスクを検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与され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胆道癌患者
観察期間	24 週間
予定症例数	144 例
主な調査項目	安全性検討事項：GBS 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象、抗腫瘍効果判定等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

○*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胆道癌

[用法・用量] (下線部追加)

＜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 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。

＜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 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。

[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。

[警告] (下線部追加、取消線部削除)

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。
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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

＜効能共通＞

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。

＜IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病＞

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。
3. 「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。

＜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＞

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. 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。

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、「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

＜効能共通＞

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。
2. 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 250 mg に減量すること。
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。

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	480 msec を超え、500 msec 以下の延長	QTcF 値が 480 msec 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。
	500 msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 回 250 mg で再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500 mg 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 250 mg 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 500 mg 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 250 mg 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＞

4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-4h}	AUC from time zero to 4 hours	投与 0 時間後から 4 時間後までの AUC
AUC _{0-6h}	AUC from time zero to 6 hours	投与 0 時間後から 6 時間後までの AUC
AUC _{0-12h}	AUC from time zero to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC _{0-tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ESMO ガイドライン	Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30	
FOLFOX		5-FU、ホリナートカルシウム（又はレボホリナート）及びオキサリプラチンの併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GBS	Guillain-Barre Syndrome	ギラン・バレー症候群
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HNF4 α	hepatocyte nuclear factor 4 α	肝細胞核因子 4 α
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
IDH1	isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1 R132C		IDH1 の 132 番目のアルギニンがシステインに置換
IDH1 R132G		IDH1 の 132 番目のアルギニンがグリシンに置換
IDH1 R132H		IDH1 の 132 番目のアルギニンがヒスチジンに置換
IDH1 R132L		IDH1 の 132 番目のアルギニンがロイシンに置換
IDH1 R132S		IDH1 の 132 番目のアルギニンがセリンに置換
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IRC	Independent Radiology Center	独立画像判定機関
ITT	intention-to-treat	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Biliary Tract Cancers	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PD	progeressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RPSFT	rank-preserving structural failure time	
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
002 試験		AG120-C-002 試験
005 試験		AG120-C-005 試験
008 試験		CL2-95031-008 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		イボシデニブ