ティブソボ錠250mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本セルヴィエ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.1　開発の経緯 3
1.1.1　非臨床試験 3
1.1.2　臨床試験 4
1.1.3　申請効能・効果に対する本剤の有用性 4

1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

胆道癌は胆嚢及び胆道にみられる悪性度の高い腫瘍であり、胆道癌に対する化学療法は肝内胆管癌に対する化学療法が参照され用いられてきた。

胆管癌は胆管上皮から生じる希少癌であり、通常、治癒につながる外科的手術が適用外とされる進行期で診断され、その時点で根治的手術は不可能である。切除不能な患者に対しては化学療法が主な治療選択肢であるため、胆管癌に対する治療法として全身化学療法が広く用いられている。しかしながら、胆管癌患者の予後は、診断時の病期にかかわらず不良である。

進行性胆道癌の患者は標準的な一次治療に対して既に抵抗性であるため、二次治療には異なる作用機序を持つ薬剤が必要である。そのため、胆道癌患者の治療では、近年、遺伝子変異を有する患者に対して分子標的薬が取り入れられつつあり、いくつかの分子標的薬が二次治療のために製造販売承認されている。しかし、本邦では、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）を特異的に標的とする分子標的薬は未だなく、IDH1 変異（IDH1m）を有する治癒切除不能な進行又は再発の胆道癌に対し承認付与された標的治療薬はまだない。

イボシデニブ［開発コード S95031、旧コード：AG-120、医薬品国際一般名称：ivosidenib、日本医薬品一般的名称：イボシデニブ（日本名）・Ivosidenib（英名）、米国及び欧州での販売名：TIBSOVO®、国内での販売名：ティブソボ®錠 250mg］（以下、本剤）は、IDH1 に対して活性を有する強力かつ選択的な低分子阻害剤で、IDH1m を有する悪性腫瘍患者に対する標的治療薬である。

2018 年 7 月 20 日に米国で最初の承認を取得して以来、本剤の単剤療法又はアザシチジンとの併用療法は、IDH1m を有する再発及び/又は難治性（R/R）急性骨髄性白血病（AML）、未治療の AML、治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌、R/R 骨髄異形成症候群を効能・効果として承認されている。これらのうち胆管癌を効能・効果とする承認は、2026 年 1 月現在、48 の国又は地域で得られている。本邦では、アザシチジンとの併用下で、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML を効能又は効果とし、2025 年 3 月 27 日に製造販売承認を取得した。また、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を予定効能・効果とする今般の一部変更申請に先立ち、2025 年 6 月に本予定効能・効果を対象とした希少疾病用医薬品に指定されることが決定された（6 月 6 日付　薬事審議会 医薬品第二部会）。

本剤が、本邦での胆道癌治療におけるアンメットメディカルニーズを満たし、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新たな治療選択肢を供すると期待される。

1.1　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.1:1 に示す。

1.1.1　非臨床試験

モジュール 2.4 に示す。

1.1.2　臨床試験

モジュール 2.5 第 1.5 項に示す。

1.1.3　申請効能・効果に対する本剤の有用性

本剤は、図 1.1:1 に示した試験結果を踏まえ、その有効性及び安全性が確認され、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌に対して有用であると結論付けることができる。

詳細はモジュール 2.5 第 6 項に示す。

試験項目		開始日	終了日	[redacted]
効力を裏付ける試験	薬効薬理試験（AG120-N-096）	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	
第 I 相	海外、進行性悪性固形腫瘍患者（AG120-C-002）	2014 年 3 月	2024 年[redacted]月	
第 II 相	国内、胆管癌患者（CL2-95031-008）	2023 年 10 月	20[redacted]年[redacted]月	
第 III 相	海外、胆管癌患者（AG120-C-005）	2017 年 2 月	20[redacted]年[redacted]月	

図 1.1:1　開発の経緯図

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　外国における使用状況等 3
2.　外国の添付文書等の概要 10

1.　外国における使用状況等

2026 年 1 月時点において、本剤は米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む 49 カ国で承認されている（急性骨髄性白血病 49 カ国、胆管癌 48 カ国、骨髄異形成症候群 4 カ国)。

米国及び EU における販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日を表 1:1 に示す。

表 1:1　　米国及び EU の販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日

国名	米国	EU
販売名	TIBSOVO	Tibsovo
剤形	錠剤	錠剤
含量	250 mg	250 mg
効能・効果	**未治療の急性骨髄性白血病** 本剤はアザシチジンとの併用投与又は単剤投与において、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、75 歳以上又は寛解導入療法の適応とならない併存症を有する未治療の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする。［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.1）を参照］ **再発又は難治性の急性骨髄性白血病** 本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、再発又は難治性の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする。［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.2）を参照］ **再発又は難治性の骨髄異形成症候群** 本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、再発又は難治性の成人の骨髄異形成症候群（MDS）患者の治療を適応とする。［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.3）を参照］ **局所進行性又は転移性の胆管癌** 本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、前治療歴のある成人の局所進行性又は転移性の胆管癌患者の治療を適応とする。［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.4）を参照］	本剤とアザシチジンの併用投与は、標準的な寛解導入療法の適応とならないイソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）R132 変異陽性の未治療の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。 本剤の単剤投与は、少なくとも 1 ライン以上の全身療法の治療歴があり、IDH1 R132 変異陽性の局所進行性又は転移性の成人の胆管癌患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。
用法・用量	**患者選択** IDH1 変異の発現を確認し、本剤による治療の対象患者を選択す	抗悪性腫瘍剤の使用経験がある医師の監督のもとで治療を開始する。

	る。［臨床成績（14.1、14.2、14.3、14.4）を参照］ AML、MDS 及び胆管癌患者を対象とした FDA に承認された IDH1 変異検出検査に関する情報は次のとおりである： http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics. **推奨用量** 本剤の推奨用量は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで 1 日 1 回 500 mg の経口投与である。［臨床成績（14.1、14.2、14.3、14.4）を参照］ 疾患進行又は許容できない毒性が発現しない AML 患者又は MDS 患者には、臨床効果を確認するため 6 カ月以上は本剤の投与を継続する。 ・ 食事の有無にかかわらず本剤は投与可能である。 ・ 高脂肪食とともに本剤を投与しない。［警告及び使用上の注意（5.2）及び臨床薬理試験（12.3）を参照］ ・ 錠剤を分割、粉砕又は噛み砕いて服用しない。 ・ 毎日所定の時刻に本剤を経口投与する。 ・ 本剤を嘔吐した場合、再投与せず次回の投与時刻まで待つ。 ・ 本剤を飲み忘れた場合又は所定の時刻に服用しなかった場合、次回投与の 12 時間以上前であれば気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を投与する。翌日から所定の時刻に投与する。12 時間以内に 2 回投与しない。 <u>未治療の AML（併用療法レジメン）</u> 本剤はサイクル 1 の 1 日目に投与開始し、併用薬であるアザシチジンは 28 日サイクルの 1～7 日目（又は 1～5 日目と 8、9 日目）に 1 日 1 回 75 mg/m^2 で皮下投与又は点滴静注する。［臨床成績（14.1）を参照］アザシチジンの用法及び用量の情報について、詳しくは添付文書を参照する。 **副作用に対するモニタリング及び用量調節** 治療開始前に心電図（ECG）を測定する。治療開始後 3 週間は週 1 回以上、その後の治療期間中は月 1 回以上 ECG をモニタリング	本剤を投与する前に適切な診断検査により IDH1 R132 の変異の有無を確認する必要がある。 <u>用法及び用量</u> 急性骨髄性白血病 本剤の推奨用量はイボシデニブ 500 mg（250 mg 錠×2）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与である。本剤はサイクル 1 の 1 日目に投与開始し、併用薬であるアザシチジンは 28 日サイクルの 1～7 日目に 1 日 1 回 75 mg/m^2（体表面積）で点滴静注又は皮下投与する。アザシチジンはサイクル 1 では投与量のうち全量投与する。最低 6 サイクルの治療が推奨される。 アザシチジンの用法及び用量については、アザシチジンの製品情報全文を参照。 疾患進行が認められるか患者に許容できない毒性が確認されるまで治療を継続する。 胆管癌 本剤の推奨用量はイボシデニブ 500 mg（250 mg 錠×2）の 1 日 1 回経口投与である。 疾患進行が認められるか患者に許容できない毒性が確認されるまで治療を継続する。 <u>飲み忘れ又は服用のタイミングが遅れた場合</u> 本剤の飲み忘れや、所定の時刻に服用されなかった場合、本来服用すべき時点から 12 時間以内であれば気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を服用する。12 時間以内に 2 回服用しない。翌日から所定の時刻に服用する。 本剤を嘔吐した場合、再度服用せず、翌日から所定の時刻に服用する。 <u>投与前の注意及びモニタリング</u> 治療開始前に心電図（ECG）を測定する。治療開始前に心拍数で補正した QT 間隔（QTc）は 450 msec 未満である。QT の異常が認められた場合、本剤を開始することのベネフィット／リスクを

する。［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］異常が認められた場合は速やかに管理する。
毒性が認められた場合は休薬又は減量する。用量調節のガイドラインについては表 1 を参照する。

表 1：推奨される本剤の用量調節

副作用	推奨される対応
・ 分化症候群［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］	・ 分化症候群が疑われる場合、全身性コルチコステロイドを投与し、血行動態モニタリングを 3 日以上かつ症状が消失するまで継続する。 ・ 全身性コルチコステロイド投与開始後 48 時間以降も重度の徴候及び／又は症状が続いた場合、本剤を休薬する。 ・ 徴候及び症状が Grade 2*以下に改善した場合、本剤の投与を再開する。
・ 非感染性の白血球増加症（白血球数が 25×10^9/L 超又は総白血球数の絶対数がベースラインより 15×10^9/L 超増加）	・ 医療機関ごとの基準に従いヒドロキシウレアによる治療を開始し、臨床上必要ならば白血球アフェレーシスを実施する。 ・ 白血球増加症が改善又は消失した後に限りヒドロキシウレアを漸減する。 ・ ヒドロキシウレア投与により白血球増加症が改善しない場合、本剤を休薬し、白血球増加症が消失した場合、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。
・ QTc 間隔が 480 msec 超 500 msec 以下［警告及び使用上の注意（5.2）及び薬物相互作用（7.1）を参照］	・ 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 ・ QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する。 ・ 本剤を休薬する。 ・ QTc 間隔が 480 msec 以下に回復した後、本剤を 500 mg1 日 1 回で再開する。 ・ QTc 延長の消失後 2 週間は週に 1 回以上 ECG をモニタリングする。
・ QTc 間隔が 500 msec 超［警告及び使用上の注意（5.2）及び	・ 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 ・ QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する。

医師が十分に再評価する。QTc 間隔延長が 480 msec から 500 msec の場合、本剤による治療を開始することは例外的なケースとし、治療を開始した場合は密にモニタリングする。
治療開始前、治療開始後 3 週間は週 1 回以上、その後は月 1 回 ECG を測定し、QTc 間隔が 480 msec 以下であるか確認する。QTc 間隔の異常が認められた場合は速やかに処置を行う（表 1 及び 4.4 項を参照）。徴候が示唆された場合、臨床上必要に応じて ECG を測定する。
QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤又は中程度若しくは強い CYP3A4 阻害剤と本剤とを併用投与すると、QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性があるため、本剤の治療期間中は可能な限り併用投与を避ける。適切な代替薬を使用できない場合、慎重に投与し、QTc 間隔延長について密にモニタリングする。併用投与開始前、投与開始後少なくとも 3 週間は週 1 回、その後は臨床上必要に応じて ECG を測定する（4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）。
全血球数及び血液生化学の評価は、本剤による治療開始前、治療開始の 1 カ月目は週 1 回以上、2 カ月目は隔週 1 回、治療期間中は来院時に臨床上必要に応じて実施する。

<u>中程度又は強い CYP3A4 阻害剤を併用投与した場合の用量調節</u>
中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与が避けられない場合、本剤の推奨用量を 1 日 1 回 250 mg（250 mg 錠×1）に減量する。中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与を中止する場合、CYP3A4 阻害剤の 5 半減期以上経過後に本剤の用量を 500 mg に増量する（上記、4.4 及び 4.5 項を参照）。

<u>副作用に対する用量調節及び推奨される管理</u>
表 1 - 副作用に対する推奨される用量調節

副作用	推奨される対応
分化症候群（4.4 及び 4.8 項を参照）	・ 分化症候群が疑われる場合、全身性コルチコステロイドを 3 日以上投与し、症状が消失した後に限り漸減する。早期投与中止により、症状再発の可能性がある。 ・ 3 日以上かつ症状が消失するまで血行動態モニタリングを実施する。

薬物相互作用（7.1）を参照］	・ 本剤を休薬する。 ・ QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復した後、本剤を 1 日 1 回 250 mg に減量し再開する。 ・ QTc 延長の消失後 2 週間は週に 1 回以上 ECG をモニタリングする。 ・ QTc 延長に他の原因が特定された場合、本剤の用量を 1 日 1 回 500 mg に再度増量することを考慮する。
・ 生命を脅かす不整脈の徴候／症状を伴う QTc 間隔延長［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］	・ 本剤を中止する。
・ ギラン・バレー症候群［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］	・ 本剤を中止する。
・ その他の Grade 3*の副作用	AML 及び MDS での単剤療法： ・ 副作用が Grade 2*以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・ 本剤を 1 日 1 回 250 mg で再開し、副作用が Grade 1*以下に回復後は 1 日 1 回 500 mg に増量してもよい。 ・ Grade 3*以上の副作用が再発した場合、本剤を中止する。 胆管癌、又は AML におけるアザシチジンとの併用療法： ・ 副作用が Grade 1*以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬し、その後本剤を 1 日 1 回 500 mg（Grade 3 の副作用）又は 1 日 1 回 250 mg（Grade 4 の副作用）で再開する。 ・ Grade 3 の副作用が再発した場合（2 回目）、本剤を 1 日 1 回 250 mg に減量し、副作用が消失してから 1 日 1 回 500 mg で再開する。 ・ Grade 3 の副作用が再発した場合（3 回目）、又は Grade 4 の副作用が再発した場合、本剤を中止する。

*Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用。Grade は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 に基づく。

	・ 全身性コルチコステロイド投与開始後 48 時間以降も重度の徴候／症状が続いた場合、本剤を休薬する。 ・ 徴候／症状が中等度又は軽度に回復し、臨床状態に改善がみられた場合、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。
白血球増加症（白血球数が 25×10^9/L 超又は総白血球数の絶対数がベースラインより 15×10^9/L 超増加、4.4 及び 4.8 項を参照）	・ 医療機関ごとの治療基準に従いヒドロキシカルバミドによる治療を開始し、臨床上必要に応じて白血球アフェレーシスを実施する。 ・ 白血球増加症が改善又は消失した後に限りヒドロキシカルバミドを漸減する。早期投与中止により再発の可能性がある。 ・ ヒドロキシカルバミドによる治療を開始後白血球増加症が改善しなかった場合、本剤を休薬する。 ・ 白血球増加症が消失した場合、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。
QTc 間隔延長 480 msec 超 500 msec 以下（Grade 2；4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）	・ 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 ・ QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する（4.5 項を参照）。 ・ QTc 間隔が 480 msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・ QTc 間隔が 480 msec 以下に回復した後、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。 ・ QTc 間隔が 480 msec 以下に回復した後は、投与再開後 3 週間は週 1 回以上及び臨床上必要に応じて ECG をモニタリングする。
QTc 間隔延長 500 msec 超（Grade 3；4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）	・ 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 ・ QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する（4.5 項を参照）。 ・ 本剤を休薬し、QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで 24 時間ごとに ECG をモニタリングする。 ・ QTc 間隔延長が 550 msec 超の場合、予定されていた本剤の休薬に加えて QTc 間隔が 500 msec 未満に回復するまで連続的な心電図モニタリングの実施を検討する。 ・ QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復した後、本剤を 1 日 1 回 250 mg で再開する。 ・ QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以

AML 患者又は MDS 患者

血球数及び血液生化学の評価を、本剤の投与開始前、投与開始の 1 カ月目は週 1 回以上、2 カ月目は隔週 1 回、治療期間中は月 1 回実施する。

治療開始後 1 カ月は週 1 回、血中クレアチンホスホキナーゼをモニタリングする。

強い CYP3A4 阻害剤投与時の用量調節

強い CYP3A4 阻害剤を併用投与する場合、本剤を 1 日 1 回 250 mg に減量する。強い CYP3A4 阻害剤の投与を中止したときは（強い CYP3A4 阻害剤の 5 半減期以上経過後）、本剤を推奨用量である 1 日 1 回 500 mg に増量する。

	下に回復した後は、投与再開後 3 週間は週 1 回以上及び臨床上必要に応じて ECG をモニタリングする。 ・ QTc 間隔延長に他の原因が特定された場合、本剤の用量を 1 日 1 回 500 mg に増量してもよい。
生命を脅かす心室性不整脈の徴候／症状を伴う QTc 間隔延長（Grade 4；4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）	・ 本剤を中止する。
その他の Grade 3 以上の副作用	・ 副作用が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬し、その後本剤を 1 日 1 回 500 mg（Grade 3 の副作用）又は 1 日 1 回 250 mg（Grade 4 の副作用）で再開する。 ・ Grade 3 の副作用が再発した場合（2 回目）、本剤の用量を 1 日 1 回 250 mg に減量し、副作用が消失してから 1 日 1 回 500 mg で再開する。 ・ Grade 3 の副作用が再発した場合（3 回目）、又は Grade 4 の副作用が再発した場合、本剤を中止する。

Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用。

特定の集団

高齢者

高齢患者での本剤の用量調節は不要である（65 歳以上、4.8 及び 5.2 項を参照）。85 歳以上の患者を対象としたデータはない。

腎機能障害

軽度（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害患者での用量調節は不要である。重度（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害患者に対する推奨用量は決定されていない。重度の腎機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.4 及び 5.2 項を参照）。

		肝機能障害 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者での本剤の用量調節は不要である。中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）患者に対する推奨用量は決定されていない。中等度及び重度の肝機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.4 及び 5.2 項を参照）。 小児等 18 歳未満の小児及び青少年の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。 投与方法 本剤は経口投与用である。 錠剤は毎日所定の時刻に 1 日 1 回投与する。錠剤服用前 2 時間から服用後 1 時間は食事を摂らない（5.2 項を参照）。錠剤は水とともにそのまま服用する。 治療中はグレープフルーツ及びグレープフルーツジュースの摂取を避けるよう指導する（4.5 項を参照）。錠剤の容器に入っているシリカゲル乾燥剤の誤飲を避けるよう指導する（6.5 項を参照）。
承認日	2018 年 7 月 20 日（再発又は難治性の急性骨髄性白血病） 2019 年 5 月 2 日（未治療の急性骨髄性白血病（単剤療法）） 2021 年 8 月 25 日（局所進行性又は転移性の胆管癌） 2022 年 5 月 25 日（未治療の急性骨髄性白血病（アザシチジンとの併用療法）） 2023 年 10 月 24 日（再発又は難治性の骨髄異形成症候群）	2023 年 5 月 4 日

このほかの主要国の承認日は、オーストラリアは 2023 年 4 月 5 日（胆管癌）及び 2023 年 9 月 20 日（急性骨髄性白血病）、英国は 2023 年 7 月 5 日（急性骨髄性白血病及び胆管癌）、カナダは 2024 年 7 月 19 日（急性骨髄性白血病及び胆管癌）である。

2.　外国の添付文書等の概要

最新の米国添付文書及び欧州製品概要の写しと和訳、並びに CCDS の写しを添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TIBSOVO safely and effectively. See full prescribing information for TIBSOVO.

TIBSOVO® (ivosidenib tablets), for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: DIFFERENTIATION SYNDROME IN AML AND MDS
See full prescribing information for complete boxed warning.

Patients treated with TIBSOVO have experienced symptoms of differentiation syndrome, which can be fatal. If differentiation syndrome is suspected, initiate corticosteroid therapy and hemodynamic monitoring until symptom resolution (5.1, 6.1).

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Relapsed or Refractory MDS (1.3)	10/2023
Dosage and Administration, Patient Selection (2.1)	10/2023
Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.2)	10/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

TIBSOVO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for patients with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test with:

Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)
- In combination with azacitidine or as monotherapy for the treatment of newly diagnosed AML in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy (1.1).

Relapsed or refractory AML
- For the treatment of adult patients with relapsed or refractory AML (1.2).

Relapsed or refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS)
- For the treatment of adult patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes (1.3).

Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma
- For the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma who have been previously treated (1.4).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

500 mg orally once daily with or without food until disease progression or unacceptable toxicity (2.2). Avoid a high-fat meal.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 250 mg (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- QTc Interval Prolongation: Monitor electrocardiograms and electrolytes. If QTc interval prolongation occurs, dose reduce or withhold, then resume dose or permanently discontinue TIBSOVO (2.3, 5.2).
- Guillain-Barré Syndrome: Monitor patients for signs and symptoms of new motor and/or sensory findings. Permanently discontinue TIBSOVO in patients who are diagnosed with Guillain-Barré syndrome (2.3, 5.3).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions including laboratory abnormalities (≥ 25%) in patients with AML are leukocytes decreased, diarrhea, hemoglobin decreased, platelets decreased, glucose increased, fatigue, alkaline phosphatase increased, edema, potassium decreased, nausea, vomiting, phosphate decreased, decreased appetite, sodium decreased, leukocytosis, magnesium decreased, aspartate aminotransferase increased, arthralgia, dyspnea, uric acid increased, abdominal pain, creatinine increased, mucositis, rash, electrocardiogram QT prolonged, differentiation syndrome, calcium decreased, neutrophils decreased, and myalgia (6.1).

The most common adverse reactions including laboratory abnormalities (≥ 25%) in patients with relapsed or refractory MDS are creatinine increased, hemoglobin decrease, arthralgia, albumin decreased, aspartate aminotransferase increased, fatigue, diarrhea, cough, sodium decreased, mucositis, decreased appetite, myalgia, phosphate decreased, pruritus, and rash (6.1).

The most common adverse reactions (≥ 15%) in patients with cholangiocarcinoma are fatigue, nausea, abdominal pain, diarrhea, cough, decreased appetite, ascites, vomiting, anemia, and rash (6.1).

The most common laboratory abnormalities (≥ 10%) in patients with cholangiocarcinoma are hemoglobin decreased, aspartate aminotransferase increased, and bilirubin increased (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Servier Pharmaceuticals at 1-800-807-6124 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors: Reduce TIBSOVO dose with strong CYP3A4 inhibitors. Monitor patients for increased risk of QTc interval prolongation (2.4, 5.2, 7.1, 12.3).
- Strong CYP3A4 Inducers: Avoid concomitant use with TIBSOVO (7.1, 12.3).
- Sensitive CYP3A4 substrates: Avoid concomitant use with TIBSOVO (7.2, 12.3).
- QTc Prolonging Drugs: Avoid concomitant use with TIBSOVO. If co-administration is unavoidable, monitor patients for increased risk of QTc interval prolongation (5.2, 7.1).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise women not to breastfeed (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DIFFERENTIATION SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia
1.2 Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia
1.3 Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes
1.4 Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Monitoring and Dosage Modifications for Toxicities
2.4 Dosage Modification for Use with Strong CYP3A4 Inhibitors
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Differentiation Syndrome in AML and MDS
5.2 QTc Interval Prolongation
5.3 Guillain-Barré Syndrome
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Ivosidenib
7.2 Effect of Ivosidenib on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Newly Diagnosed AML
14.2 Relapsed or Refractory AML

14.3 Relapsed or Refractory MDS
14.4 Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DIFFERENTIATION SYNDROME IN AML AND MDS

Patients treated with TIBSOVO have experienced symptoms of differentiation syndrome, which can be fatal. Symptoms may include fever, dyspnea, hypoxia, pulmonary infiltrates, pleural or pericardial effusions, rapid weight gain or peripheral edema, hypotension, and hepatic, renal, or multi-organ dysfunction. If differentiation syndrome is suspected, initiate corticosteroid therapy and hemodynamic monitoring until symptom resolution *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia

TIBSOVO is indicated in combination with azacitidine or as monotherapy for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia

TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.1) and Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes

TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes (MDS) with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.1) and Clinical Studies (14.3)]*.

1.4 Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma

TIBSOVO is indicated for the treatment of adult patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.1), and Clinical Studies (14.4)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment with TIBSOVO based on the presence of IDH1 mutations *[see Clinical Studies (14.1, 14.2, 14.3, 14.4)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of IDH1 mutations in AML, MDS, and cholangiocarcinoma is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of TIBSOVO is 500 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.1, 14.2, 14.3, 14.4)]*.

For patients with AML or MDS without disease progression or unacceptable toxicity, continue TIBSOVO for a minimum of 6 months to allow time for clinical response.

- Administer TIBSOVO with or without food.
- Do not administer TIBSOVO with a high-fat meal *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Do not split, crush, or chew TIBSOVO tablets.
- Administer TIBSOVO tablets orally about the same time each day.
- If a dose of TIBSOVO is vomited, do not administer a replacement dose; wait until the next scheduled dose is due.
- If a dose of TIBSOVO is missed or not taken at the usual time, administer the dose as soon as possible and at least 12 hours prior to the next scheduled dose. Return to the normal schedule the following day. Do not administer 2 doses within 12 hours.

Newly Diagnosed AML (Combination Regimen)
Start TIBSOVO administration on Cycle 1 Day 1 in combination with azacitidine 75 mg/m^2 subcutaneously or intravenously once daily on Days 1-7 (or Days 1-5 and 8-9) of each 28-day cycle *[see Clinical Studies (14.1)]*. Refer to the Prescribing Information for azacitidine for additional dosing information.

2.3 Monitoring and Dosage Modifications for Toxicities

Obtain an electrocardiogram (ECG) prior to treatment initiation. Monitor ECGs at least once weekly for the first 3 weeks of therapy and then at least once monthly for the duration of therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Manage any abnormalities promptly.

Interrupt dosing or reduce dose for toxicities. See Table 1 for dosage modification guidelines.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for TIBSOVO

Adverse Reactions	Recommended Action
• Differentiation syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	• If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days. • Interrupt TIBSOVO if severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of systemic corticosteroids. • Resume TIBSOVO when signs and symptoms improve to Grade 2* or lower.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for TIBSOVO

• Noninfectious leukocytosis (white blood cell [WBC] count greater than 25 x 10^9/L or an absolute increase in total WBC of greater than 15 x 10^9/L from baseline)	• Initiate treatment with hydroxyurea, as per standard institutional practices, and leukapheresis if clinically indicated. • Taper hydroxyurea only after leukocytosis improves or resolves. • Interrupt TIBSOVO if leukocytosis is not improved with hydroxyurea, and then resume TIBSOVO at 500 mg daily when leukocytosis has resolved.
• QTc interval greater than 480 msec to 500 msec *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.1)]*	• Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. • Review and adjust concomitant medications with known QTc interval-prolonging effects. • Interrupt TIBSOVO. • Restart TIBSOVO at 500 mg once daily after the QTc interval returns to less than or equal to 480 msec. • Monitor ECGs at least weekly for 2 weeks following resolution of QTc prolongation.
• QTc interval greater than 500 msec *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.1)]*	• Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. • Review and adjust concomitant medications with known QTc interval-prolonging effects. • Interrupt TIBSOVO. • Resume TIBSOVO at a reduced dose of 250 mg once daily when QTc interval returns to within 30 msec of baseline or less than or equal to 480 msec. • Monitor ECGs at least weekly for 2 weeks following resolution of QTc prolongation. • Consider re-escalating the dose of TIBSOVO to 500 mg daily if an alternative etiology for QTc prolongation can be identified.
• QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening arrhythmia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	• Discontinue TIBSOVO permanently.
• Guillain-Barré syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	• Discontinue TIBSOVO permanently.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for TIBSOVO

• Other Grade 3* adverse reactions	*As monotherapy in AML and MDS*: • Interrupt TIBSOVO until toxicity resolves to Grade 2* or lower. • Resume TIBSOVO at 250 mg once daily; may increase to 500 mg once daily if toxicities resolve to Grade 1* or lower. • If Grade 3* or higher toxicity recurs, discontinue TIBSOVO. *In cholangiocarcinoma, or in AML in combination with azacitidine*: • Interrupt TIBSOVO until toxicity resolves to Grade 1* or lower, or baseline, then resume at 500 mg daily (Grade 3 toxicity) or 250 mg daily (Grade 4 toxicity). • If Grade 3 toxicity recurs (a second time), reduce TIBSOVO dose to 250 mg daily until the toxicity resolves, then resume 500 mg daily. • If Grade 3 toxicity recurs (a third time), or Grade 4 toxicity recurs, discontinue TIBSOVO.

*Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening; grading based on Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

Patients with AML or MDS

Assess blood counts and blood chemistries prior to the initiation of TIBSOVO, at least once weekly for the first month, once every other week for the second month, and once monthly for the duration of therapy.

Monitor blood creatine phosphokinase weekly for the first month of therapy.

2.4 Dosage Modification for Use with Strong CYP3A4 Inhibitors

If a strong CYP3A4 inhibitor must be coadministered, reduce the TIBSOVO dose to 250 mg once daily. If the strong inhibitor is discontinued, increase the TIBSOVO dose (after at least 5 half-lives of the strong CYP3A4 inhibitor) to the recommended dose of 500 mg once daily.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 250 mg as a blue oval-shaped film-coated tablet debossed “IVO” on one side and “250” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Differentiation Syndrome in AML and MDS

Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells and may be life-threatening or fatal.

Symptoms of differentiation syndrome in patients treated with TIBSOVO included noninfectious leukocytosis, peripheral edema, pyrexia, dyspnea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary edema, pneumonitis, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumor lysis syndrome and creatinine increased.

In the combination study AG120-C-009, 15% (11/71) patients with newly diagnosed AML treated with TIBSOVO plus azacitidine experienced differentiation syndrome *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Of the 11 patients with newly diagnosed AML who experienced differentiation syndrome with TIBSOVO plus azacitidine 8 (73%) recovered. Differentiation syndrome occurred as early as 3 days after start of therapy and during the first month on treatment.

In the monotherapy clinical trial AG120-C-001, 25% (7/28) of patients with newly diagnosed AML and 19% (34/179) of patients with relapsed or refractory AML treated with TIBSOVO experienced differentiation syndrome *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Of the 7 patients with newly diagnosed AML who experienced differentiation syndrome, 6 (86%) patients recovered. Of the 34 patients with relapsed or refractory AML who experienced differentiation syndrome, 27 (79%) patients recovered after treatment or after dose interruption of TIBSOVO. Differentiation syndrome occurred as early as 1 day and up to 3 months after TIBSOVO initiation and has been observed with or without concomitant leukocytosis.

In the monotherapy clinical trial AG120-C-001, 11% (2/19) of patients with relapsed or refractory MDS treated with TIBSOVO experienced differentiation syndrome *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Of the 2 patients who experienced differentiation syndrome, both recovered after treatment or after dose interruption of TIBSOVO. Differentiation syndrome occurred as early as 1 day and up to 3 months after TIBSOVO initiation and has been observed with or without concomitant leukocytosis.

If differentiation syndrome is suspected, initiate dexamethasone 10 mg IV every 12 hours (or an equivalent dose of an alternative oral or IV corticosteroid) and hemodynamic monitoring until improvement *[see Dosage and Administration (2.3)]*. If concomitant noninfectious leukocytosis is observed, initiate treatment with hydroxyurea or leukapheresis, as clinically indicated. Taper corticosteroids and hydroxyurea after resolution of symptoms and administer corticosteroids for a minimum of 3 days. Symptoms of differentiation syndrome may recur with premature discontinuation of corticosteroid and/or hydroxyurea treatment. If severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids, interrupt TIBSOVO until signs and symptoms are no longer severe *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 QTc Interval Prolongation

Patients treated with TIBSOVO can develop QT (QTc) prolongation and ventricular arrhythmias *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Of the 71 patients with newly diagnosed AML treated with TIBSOVO in combination with azacitidine in the clinical trial (Study AG120-C-009), 10 (14%) were found to have a heart-rate corrected QT interval (using Fridericia's method) (QTcF) greater than 500 msec and 15 out of 69 (22%) had an increase from baseline QTcF greater than 60 msec *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The clinical trial excluded patients with a QTcF $\geq$ 470 msec or other factors that increased the risk of QT prolongation or arrhythmic events (e.g. NYHA Class III or IV congestive heart failure, hypokalemia, family history of long QT interval syndrome).

Of the 265 patients with hematological malignancies, including patients with AML and MDS, treated with TIBSOVO monotherapy in the clinical trial (AG120-C-001), 9% were found to have a QTc interval greater than 500 msec and 14% of patients had an increase from baseline QTc greater than 60 msec *[see Adverse Reactions (6.1)]*. One patient developed ventricular fibrillation attributed to TIBSOVO. The clinical trial excluded patients with baseline QTc of ≥ 450 msec (unless the QTc ≥ 450 msec was due to a pre-existing bundle branch block) or with a history of long QT syndrome or uncontrolled or significant cardiovascular disease.

Of the 123 patients with cholangiocarcinoma treated with TIBSOVO in the clinical trial (Study AG120-C-005), 2% were found to have a QTc interval greater than 500 msec and 5% of patients had an increase from baseline QTc greater than 60 msec *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The clinical trial excluded patients with a heart-rate corrected QT interval (using Fridericia's formula) (QTcF) ≥ 450 msec or other factors that increased the risk of QT prolongation or arrhythmic events (e.g., heart failure, hypokalemia, family history of long QT interval syndrome).

Concomitant use of TIBSOVO with drugs known to prolong the QTc interval (e.g., anti-arrhythmic medicines, fluoroquinolones, triazole anti-fungals, 5-HT_3 receptor antagonists) and CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.2)].* Conduct monitoring of electrocardiograms (ECGs) and electrolytes *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

In patients with congenital long QTc syndrome, congestive heart failure, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications known to prolong the QTc interval, more frequent monitoring may be necessary.

Interrupt TIBSOVO if QTc increases to greater than 480 msec and less than 500 msec. Interrupt and reduce TIBSOVO if QTc increases to greater than 500 msec. Permanently discontinue TIBSOVO in patients who develop QTc interval prolongation with signs or symptoms of life-threatening arrhythmia *[See Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Guillain-Barré Syndrome

Guillain-Barré syndrome can develop in patients treated with TIBSOVO. Guillain-Barré syndrome occurred in 0.8% (2/265) of patients treated with TIBSOVO in study AG120-C-001 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor patients taking TIBSOVO for onset of new signs or symptoms of motor and/or sensory neuropathy such as unilateral or bilateral weakness, sensory alterations, paresthesias, or difficulty breathing. Permanently discontinue TIBSOVO in patients who are diagnosed with Guillain-Barré syndrome *[see Dosage and Administration (2.3)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Differentiation Syndrome in AML and MDS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- QTc Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Guillain-Barré Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Acute Myeloid Leukemia

In AML, the safety population reflects exposure to TIBSOVO at 500 mg daily in combination with azacitidine or as monotherapy in patients in Studies AG120-C-009 (N=71) and AG120-C-001 (N=213), respectively *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*. In this safety population, the most common adverse reactions including laboratory abnormalities (≥ 25% in either trial) were leukocytes decreased, diarrhea, hemoglobin decreased, platelets decreased, glucose increased, fatigue, alkaline phosphatase increased, edema, potassium decreased, nausea, vomiting, phosphatase decreased, decreased appetite, sodium decreased, leukocytosis, magnesium decreased, aspartate aminotransferase increased, arthralgia, dyspnea, uric acid increased, abdominal pain, creatinine increased, mucositis, rash, electrocardiogram QT prolonged, differentiation syndrome, calcium decreased, neutrophils decreased, and myalgia.

Newly Diagnosed AML

TIBSOVO in Combination with Azacitidine

The safety of TIBSOVO was evaluated in AML patients treated in combination with azacitidine, in Study AG120-C-009 *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received at least one dose of either TIBSOVO 500 mg daily (N=71) or placebo (N=73). Among patients who received TIBSOVO in combination with azacitidine, the median duration of exposure to TIBSOVO was 6 months (range 0 to 33 months). Thirty-four patients (48%) were exposed to TIBSOVO for at least 6 months and 22 patients (31%) were exposed for at least 1 year.

Common (≥ 5%) serious adverse reactions in patients who received TIBSOVO in combination with azacitidine included differentiation syndrome (8%).

Fatal adverse reactions occurred in 4% of patients who received TIBSOVO in combination with azacitidine, due to differentiation syndrome (3%) and one case of cerebral ischemia.

Adverse reactions leading to discontinuation of TIBSOVO in ≥ 2% of patients were differentiation syndrome (3%) and pulmonary embolism (3%).

The most common (> 5%) adverse reactions leading to dose interruption of TIBSOVO were neutropenia (25%), electrocardiogram QT prolonged (7%), and thrombocytopenia (7%).

Adverse reactions leading to dose reduction of TIBSOVO included electrocardiogram QT prolonged (8%), neutropenia (8%), and thrombocytopenia (1%).

The most common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in Study AG120-C-009 are shown in Tables 2 and 3.

Table 2: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with AML Who Received TIBSOVO azacitidine with a Difference Between Arms of ≥ 2% Compared with Placebo + azacitidine in AG120-C-009

	TIBSOVO + Azacitidine N=71		Placebo + Azacitidine N=73	
Body System Adverse Reaction	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Gastrointestinal disorders				
Nausea	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)
Vomiting[1]	29 (41)	0	20 (27)	1 (1)
Investigations				
Electrocardiogram QT prolonged	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0
Blood system and lymphatic system disorders				
Differentiation Syndrome[2]	11 (15)	7 (10)	6 (8)	6 (8)
Leukocytosis[3]	9 (13)	0	1 (1)	0
Vascular disorders				
Hematoma[4]	11 (15)	0	3 (4)	0
Hypertension[5]	9 (13)	3 (4)	6 (8)	4 (5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia[6]	21 (30)	3 (4)	6 (8)	1 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dyspnea[7]	14 (20)	2 (3)	11 (15)	4 (5)
Nervous system disorders				
Headache	8 (11)	0	2 (3)	0

[1] Grouped term includes vomiting and retching.
[2] Differentiation syndrome can be associated with other commonly reported events such as peripheral edema, leukocytosis, pyrexia, dyspnea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary edema, pneumonia, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumor lysis syndrome, and creatinine increased.
[3] Grouped term includes leukocytosis, white blood cell count increased.
[4] Grouped term includes hematoma, eye hematoma, catheter site hematoma, oral mucosa hematoma, spontaneous hematoma, application site hematoma, injection site hematoma, periorbital hematoma.
[5] Grouped term includes blood pressure increased, essential hypertension, and hypertension.
[6] Grouped term includes pain in extremity, arthralgia, back pain, musculoskeletal stiffness, cancer pain, and neck pain.
[7] Grouped term includes dyspnea, dyspnea exertional, hypoxia, respiration failure.

Table 3: Select Laboratory Abnormalities[1, 2] (≥ 10%) That Worsened from Baseline in Patients with AML Who Received TIBSOVO + azacitidine in AG120-C-009

	TIBSOVO + Azacitidine N=71		Placebo + Azacitidine N=73	
Parameter	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Hematology Parameters				
Leukocytes decreased	46 (65)	39 (55)	47 (64)	42 (58)
Platelets decreased	41 (58)	30 (42)	52 (71)	42 (58)
Hemoglobin decreased	40 (56)	33 (46)	48 (66)	42 (58)
Neutrophils decreased	18 (25)	16 (23)	25 (35)	23 (32)
Lymphocytes increased	17 (24)	1 (1)	7 (10)	1 (1)
Chemistry Parameters				
Glucose increased	40 (56)	9 (13)	34 (47)	8 (11)
Phosphate decreased	29 (41)	7 (10)	25 (34)	9 (12)
Aspartate Aminotransferase increased	26 (37)	0	17 (23)	0
Magnesium decreased	25 (35)	0	19 (26)	0
Alkaline Phosphatase increased	23 (32)	0	21 (29)	0
Potassium increased	17 (24)	2 (3)	9 (12)	1 (1)

[1] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or if baseline is unknown.
[2] The denominator used to calculate percentages is the number of treated subjects who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each arm.

TIBSOVO Monotherapy

The safety profile of single-agent TIBSOVO was studied in 28 adults with newly diagnosed AML treated with 500 mg daily *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of exposure to TIBSOVO was 4.3 months (range 0.3 to 40.9 months). Ten patients (36%) were exposed to TIBSOVO for at least 6 months and 6 patients (21%) were exposed for at least 1 year.

Common (≥ 5%) serious adverse reactions included differentiation syndrome (18%), electrocardiogram QT prolonged (7%), and fatigue (7%). There was one case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

Common (≥ 10%) adverse reactions leading to dose interruption included electrocardiogram QT prolonged (14%) and differentiation syndrome (11%). Two (7%) patients required a dose reduction due to electrocardiogram QT prolonged. One patient each required permanent discontinuation due to diarrhea and PRES.

The most common adverse reactions reported in the trial are shown in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% (Any Grade) or ≥ 5% (Grade ≥ 3) of Patients with Newly Diagnosed AML in AG120-C-001

	TIBSOVO (500 mg daily) N=28	
Body System Adverse Reaction	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	17 (61)	2 (7)
Nausea	10 (36)	2 (7)
Abdominal pain[1]	8 (29)	1 (4)
Constipation	6 (21)	1 (4)
Vomiting	6 (21)	1 (4)
Mucositis[2]	6 (21)	0
Dyspepsia	3 (11)	0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[3]	14 (50)	4 (14)
Edema[4]	12 (43)	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	11 (39)	1 (4)
Blood system and lymphatic system disorders		
Leukocytosis[5]	10 (36)	2 (7)
Differentiation Syndrome[6]	7 (25)	3 (11)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia[7]	9 (32)	1 (4)
Myalgia[8]	7 (25)	1 (4)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea[9]	8 (29)	1 (4)
Cough[10]	4 (14)	0
Investigations		
Electrocardiogram QT prolonged	6 (21)	3 (11)
Weight decreased	3 (11)	0
Nervous system disorders		
Dizziness	6 (21)	0
Neuropathy[11]	4 (14)	0
Headache	3 (11)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	4 (14)	1 (4)
Rash[12]	4 (14)	1 (4)

[1] Grouped term includes abdominal pain, upper abdominal pain, abdominal discomfort, and abdominal tenderness.
[2] Grouped term includes aphthous ulcer, esophageal pain, esophagitis, gingival pain, gingivitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, oral pain, oropharyngeal pain, proctalgia, and stomatitis.
[3] Grouped term includes asthenia and fatigue.
[4] Grouped term includes edema, face edema, fluid overload, fluid retention, hypervolemia, peripheral edema, and swelling face.
[5] Grouped term includes leukocytosis, hyperleukocytosis, and increased white blood cell count.
[6] Differentiation syndrome can be associated with other commonly reported events such as peripheral edema, leukocytosis, pyrexia, dyspnea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary edema, pneumonia, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumor lysis syndrome, and creatinine increased.
[7] Grouped term includes arthralgia, back pain, musculoskeletal stiffness, neck pain, and pain in extremity.
[8] Grouped term includes myalgia, muscular weakness, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, and myalgia intercostal.
[9] Grouped term includes dyspnea, dyspnea exertional, hypoxia, and respiratory failure.
[10] Grouped term includes cough, productive cough, and upper airway cough syndrome.
[11] Grouped term includes burning sensation, lumbosacral plexopathy, neuropathy peripheral, paresthesia, and peripheral motor neuropathy.
[12] Grouped term includes dermatitis acneiform, dermatitis, rash, rash maculo-papular, urticaria, rash erythematous, rash macular, rash pruritic, rash generalized, rash papular, skin exfoliation, and skin ulcer.

Changes in selected post-baseline laboratory values that were observed in patients with newly diagnosed AML are shown in Table 5.

Table 5: Most Common (≥ 10%) or ≥ 5% (Grade ≥ 3) New or Worsening Laboratory Abnormalities Reported in Patients with Newly Diagnosed AML[1] in AG120-C-001

	TIBSOVO (500 mg daily) N=28	
Parameter	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Hemoglobin decreased	15 (54)	12 (43)
Alkaline phosphatase increased	13 (46)	0
Potassium decreased	12 (43)	3 (11)
Sodium decreased	11 (39)	1 (4)
Uric acid increased	8 (29)	1 (4)
Aspartate aminotransferase increased	8 (29)	1 (4)
Creatinine increased	8 (29)	0
Magnesium decreased	7 (25)	0
Calcium decreased	7 (25)	1 (4)
Phosphate decreased	6 (21)	2 (7)
Alanine aminotransferase increased	4 (14)	1 (4)

[1] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or if baseline is unknown.

Relapsed or Refractory AML

The safety profile of single-agent TIBSOVO was studied in 179 adults with relapsed or refractory AML treated with 500 mg daily *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The median duration of exposure to TIBSOVO was 3.9 months (range 0.1 to 39.5 months). Sixty-five patients (36%) were exposed to TIBSOVO for at least 6 months and 16 patients (9%) were exposed for at least 1 year.

Serious adverse reactions (≥ 5%) were differentiation syndrome (10%), leukocytosis (10%), and electrocardiogram QT prolonged (7%). There was one case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

The most common adverse reactions leading to dose interruption were electrocardiogram QT prolonged (7%), differentiation syndrome (3%), leukocytosis (3%) and dyspnea (3%). Five out of 179 patients (3%) required a dose reduction due to an adverse reaction.

Adverse reactions leading to a dose reduction included electrocardiogram QT prolonged (1%), diarrhea (1%), nausea (1%), decreased hemoglobin (1%), and increased transaminases (1%).

Adverse reactions leading to permanent discontinuation included Guillain-Barré syndrome (1%), rash (1%), stomatitis (1%), and creatinine increased (1%).

The most common adverse reactions reported in the trial are shown in Table 6.

Table 6: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% (Any Grade) or ≥ 5% (Grade ≥ 3) of Patients with Relapsed or Refractory AML

	TIBSOVO (500 mg daily) N=179	
Body System Adverse Reaction	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[1]	69 (39)	6 (3)
Edema[2]	57 (32)	2 (1)
Pyrexia	41 (23)	2 (1)
Chest pain[3]	29 (16)	5 (3)
Blood system and lymphatic system disorders		
Leukocytosis[4]	68 (38)	15 (8)
Differentiation Syndrome[5]	34 (19)	23 (13)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia[6]	64 (36)	8 (4)
Myalgia[7]	33 (18)	1 (1)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	60 (34)	4 (2)
Nausea	56 (31)	1 (1)
Mucositis[8]	51 (28)	6 (3)
Constipation	35 (20)	1 (1)
Vomiting[9]	32 (18)	2 (1)
Abdominal pain[10]	29 (16)	2 (1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea[11]	59 (33)	16 (9)
Cough[12]	40 (22)	1 (< 1)
Pleural effusion	23 (13)	5 (3)
Investigations		
Electrocardiogram QT prolonged	46 (26)	18 (10)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[13]	46 (26)	4 (2)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	33 (18)	3 (2)
Tumor lysis syndrome	14 (8)	11 (6)
Nervous system disorders		
Headache	28 (16)	0
Neuropathy[14]	21 (12)	2 (1)
Vascular disorders		
Hypotension[15]	22 (12)	7 (4)

[1] Grouped term includes asthenia and fatigue.
[2] Grouped term includes peripheral edema, edema, fluid overload, fluid retention, and face edema.
[3] Grouped term includes angina pectoris, chest pain, chest discomfort, and non-cardiac chest pain.
[4] Grouped term includes leukocytosis, hyperleukocytosis, and increased white blood cell count.
[5] Differentiation syndrome can be associated with other commonly reported events such as peripheral edema, leukocytosis, pyrexia, dyspnea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary edema, pneumonia, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumor lysis syndrome, and creatinine increased.
[6] Grouped term includes arthralgia, back pain, musculoskeletal stiffness, neck pain, and pain in extremity.
[7] Grouped term includes myalgia, muscular weakness, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, and myalgia intercostal.
[8] Grouped term includes aphthous ulcer, esophageal pain, esophagitis, gingival pain, gingivitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, oral pain, oropharyngeal pain, proctalgia, and stomatitis.
[9] Grouped term includes vomiting and retching.
[10] Grouped term includes abdominal pain, upper abdominal pain, abdominal discomfort, and abdominal tenderness.
[11] Grouped term includes dyspnea, respiratory failure, hypoxia, and dyspnea exertional.

[12] Grouped term includes cough, productive cough, and upper airway cough syndrome.
[13] Grouped term includes dermatitis acneiform, dermatitis, rash, rash maculo-papular, urticaria, rash erythematous, rash macular, rash pruritic, rash generalized, rash papular, skin exfoliation, and skin ulcer.
[14] Grouped term includes ataxia, burning sensation, gait disturbance, Guillain-Barré syndrome, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, and sensory disturbance.
[15] Grouped term includes hypotension and orthostatic hypotension.

Changes in selected post-baseline laboratory values that were observed in patients with relapsed or refractory AML are shown in Table 7.

Table 7: Most Common (≥ 10%) or ≥ 5% (Grade ≥ 3) New or Worsening Laboratory Abnormalities Reported in Patients with Relapsed or Refractory AML[1]

	TIBSOVO (500 mg daily) N=179	
Parameter	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Hemoglobin decreased	108 (60)	83 (46)
Sodium decreased	69 (39)	8 (4)
Magnesium decreased	68 (38)	0
Uric acid increased	57 (32)	11 (6)
Potassium decreased	55 (31)	11 (6)
Alkaline phosphatase increased	49 (27)	1 (1)
Aspartate aminotransferase increased	49 (27)	1 (1)
Phosphate decreased	45 (25)	15 (8)
Creatinine increased	42 (23)	2 (1)
Alanine aminotransferase increased	26 (15)	2 (1)
Bilirubin increased	28 (16)	1 (1)

[1] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or if baseline is unknown.

Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes

The safety of TIBSOVO was evaluated in 19 adults with relapsed or refractory MDS treated with 500 mg daily in AG120-C-001 *[see Clinical Studies (14.3)]*. The median duration of exposure to TIBSOVO was 9.3 months (range 3.3 to 78.8 months). Fourteen patients (74%) were exposed to TIBSOVO for at least 6 months and 8 patients (42%) were exposed for at least 1 year.

Serious adverse reactions in ≥ 5% included differentiation syndrome (11%), fatigue (5%), and rash (5%).

Permanent discontinuation of TIBSOVO due to an adverse reaction occurred in 5% of patients. The adverse reaction which resulted in permanent discontinuation of TIBSOVO was fatigue.

Adverse reactions leading to dosage interruption of TIBSOVO occurred in 16% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 5% were differentiation syndrome, leukocytosis, and rash.

Dose reductions of TIBSOVO due to an adverse reaction occurred in 16% of patients. Adverse reactions which required a dose reduction in ≥ 5% included differentiation syndrome, fatigue, and rash.

The most common (≥ 25%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were creatinine increased, hemoglobin decrease, arthralgia, albumin decreased, aspartate aminotransferase increased, fatigue, diarrhea, cough, sodium decreased, mucositis, decreased appetite, myalgia, phosphate decreased, pruritus, and rash.

Table 8 summarizes the adverse reactions in AG120-C-001.

Table 8: Adverse Reactions ≥ 10% in Patients with Relapsed or Refractory MDS in AG120-C-001

	TIBSOVO (500 mg daily) N=19	
Body System Adverse Reaction	**All Grades %**	**Grade 3 or 4 %**
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia[1]	42	16
Myalgia[2]	26	0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[3]	37	11
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough	32	0
Dyspnea[4]	21	0
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	32	0
Mucositis[5]	26	5
Constipation	16	0
Nausea	16	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	26	0
Rash[6]	26	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	26	0
Blood system and lymphatic system disorders		
Leukocytosis[7]	16	5
Differentiation Syndrome	11	0
Nervous system disorders		
Headache	16	0
Vascular disorders		
Hypertension	16	16
Investigations		
Electrocardiogram QT prolonged	11	0

[1] Grouped term includes arthralgia, back pain, pain in extremity, flank pain, joint swelling, and neck pain.
[2] Grouped term includes myalgia, muscle spasms, muscle discomfort, and musculoskeletal chest pain.
[3] Grouped term includes fatigue and asthenia.
[4] Grouped term includes dyspnea and dyspnea exertional.
[5] Grouped term includes oropharyngeal pain, gingivitis, mouth ulceration, stomatitis.
[6] Grouped term includes rash, catheter site erythema, and urticaria.
[7] Grouped term includes leukocytosis, hyperleukocytosis, and white blood cell count increased.

Table 9 summarizes laboratory abnormalities in AG120-C-001.

Table 9: Select Laboratory Abnormalities (≥ 15%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory MDS in AG120-C-001

	TIBSOVO[1] N=19	
Laboratory Abnormality	**All Grades %**	**Grade 3 or 4 %**
Creatinine increased	95	5
Hemoglobin decreased	42	32
Albumin decreased	37	0
Aspartate Aminotransferase increased	37	5
Sodium decreased	32	5
Phosphate decreased	26	5
Alanine Aminotransferase increased	21	5
Bilirubin increased	21	0
Magnesium decreased	21	0
Alkaline Phosphatase increased	16	0
Potassium increased	16	0

[1] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or if baseline is unknown.

Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma

The safety of TIBSOVO was studied in patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma in Study AG120-C-005 *[see Clinical Studies (14.4)]*. Patients received at least one dose of either TIBSOVO 500 mg daily (N=123) or placebo (N=59). The median duration of treatment was 2.8 months (range 0.1 to 34.4 months) with TIBSOVO.

Serious adverse reactions occurred in 34% of patients receiving TIBSOVO. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients in the TIBSOVO arm were pneumonia, ascites, hyperbilirubinemia, and jaundice cholestatic.

Fatal adverse reactions occurred in 4.9% of patients receiving TIBSOVO, including sepsis (1.6%) and pneumonia, intestinal obstruction, pulmonary embolism, and hepatic encephalopathy (each 0.8%).

TIBSOVO was permanently discontinued in 7% of patients. The most common adverse reactions leading to permanent discontinuation was acute kidney injury (1.6%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 29% of patients treated with TIBSOVO. The most common (>2%) adverse reactions leading to dose interruption were hyperbilirubinemia, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, ascites, and fatigue.

Dose reductions of TIBSOVO due to an adverse reaction occurred in 4.1% of patients. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (3.3%) and neuropathy peripheral (0.8%).

The most common adverse reactions (≥15%) were fatigue, nausea, abdominal pain, diarrhea, cough, decreased appetite, ascites, vomiting, anemia, and rash.

Adverse reactions and laboratory abnormalities observed in Study AG120-C-005 are shown in Tables 10 and 11.

Table 10: Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients Receiving TIBSOVO in Study AG120-C-005

	TIBSOVO (500 mg daily) N=123		Placebo N=59	
Body System Adverse Reaction	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[1]	53 (43)	4 (3)	18 (31)	3 (5)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	51 (41)	3 (2)	17 (29)	1 (2)
Diarrhea	43 (35)	0	10 (17)	0
Abdominal pain[2]	43 (35)	3 (2)	13 (22)	2 (3)
Ascites	28 (23)	11 (9)	9 (15)	4 (7)
Vomiting[3]	28 (23)	3 (2)	12 (20)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough[4]	33 (27)	0	5 (9)	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	30 (24)	2 (2)	11 (19)	0
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	22 (18)	8 (7)	3 (5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[5]	19 (15)	1 (1)	4 (7)	0
Nervous system disorders				
Headache	16 (13)	0	4 (7)	0
Neuropathy peripheral[6]	13 (11)	0	0	0
Investigations				
Electrocardiogram QT prolonged	12 (10)	2 (2)	2 (3)	0

[1] Grouped term includes asthenia and fatigue.
[2] Grouped term includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, abdominal pain lower, epigastric discomfort, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.
[3] Grouped term includes vomiting and retching.
[4] Grouped term includes cough and productive cough.
[5] Grouped term includes rash, rash maculo-papular, erythema, rash macular, dermatitis exfoliative generalized, drug eruption, and drug hypersensitivity.
[6] Grouped term includes neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, and paresthesia.

Table 11: Selected Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 10% of Patients Receiving TIBSOVO in Study AG120-C-005[1]

	TIBSOVO (500 mg daily) N=123		Placebo N=59	
Parameter	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
AST increased	41 (34)	5 (4)	14 (24)	1 (2)
Bilirubin increased	36 (30)	15 (13)	11 (19)	2 (3)
Hemoglobin decreased	48 (40)	8 (7)	14 (25)	0

[1] Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or baseline is unknown.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Ivosidenib

Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact	• Co-administration of TIBSOVO with strong or moderate CYP3A4 inhibitors increased ivosidenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Increased ivosidenib plasma concentrations may increase the risk of QTc interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Prevention or Management	• Consider alternative therapies that are not strong or moderate CYP3A4 inhibitors during treatment with TIBSOVO. • If co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor is unavoidable, reduce TIBSOVO to 250 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.3)]*. • Monitor patients for increased risk of QTc interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Strong CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	• Co-administration of TIBSOVO with strong CYP3A4 inducers decreased ivosidenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management	• Avoid co-administration of strong CYP3A4 inducers with TIBSOVO.
QTc Prolonging Drugs	
Clinical Impact	• Co-administration of TIBSOVO with QTc prolonging drugs may increase the risk of QTc interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Prevention or Management	• Avoid co-administration of QTc prolonging drugs with TIBSOVO or replace with alternative therapies. • If co-administration of a QTc prolonging drug is unavoidable, monitor patients for increased risk of QTc interval prolongation [*see Warnings and Precautions (5.2)]*.

7.2 Effect of Ivosidenib on Other Drugs

Ivosidenib induces CYP3A4 and may induce CYP2C9. Co-administration will decrease concentrations of drugs that are sensitive CYP3A4 substrates and may decrease concentrations of drugs that are sensitive CYP2C9 substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Use alternative therapies that are not sensitive substrates of CYP3A4 and CYP2C9 during TIBSOVO treatment. If co-administration of TIBSOVO with sensitive CYP3A4 substrates or CYP2C9 substrates is unavoidable, monitor patients for loss of therapeutic effect of these drugs.

Do not administer TIBSOVO with anti-fungal agents that are substrates of CYP3A4 due to expected loss of antifungal efficacy.

Co-administration of TIBSOVO may decrease the concentrations of hormonal contraceptives, consider alternative methods of contraception in patients receiving TIBSOVO.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal embryo-fetal toxicity studies, TIBSOVO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TIBSOVO use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal embryo-fetal toxicity studies, oral administration of ivosidenib to pregnant rats and rabbits during organogenesis was associated with embryo-fetal mortality and alterations to growth starting at 2 times the steady state clinical exposure based on the AUC at the recommended human dose *(see Data).* If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal Data
Ivosidenib administered to pregnant rats at a dose of 500 mg/kg/day during organogenesis (gestation days 6-17) was associated with adverse embryo-fetal effects including lower fetal weights, and skeletal variations. These effects occurred in rats at approximately 2 times the human exposure at the recommended dose of 500 mg daily.

In pregnant rabbits treated during organogenesis (gestation days 7-20), ivosidenib was maternally toxic at doses of 180 mg/kg/day (exposure approximately 3.9 times the human exposure at the recommended dose of 500 mg daily) and caused spontaneous abortions as well as decreased fetal weights, skeletal variations, and visceral variations.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ivosidenib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TIBSOVO and for 1 month after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TIBSOVO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 304 patients who received TIBSOVO in the clinical studies for AML and MDS, 75% were 65 years of age or older and 35% were 75 years or older.

Of the 124 patients with cholangiocarcinoma treated with TIBSOVO in Study AG120-C-005, 37% were 65 years of age or older and 11% were 75 years or older.

No overall differences in effectiveness or safety were observed between patients who were 65 years and older compared to younger patients.

8.6 Renal Impairment

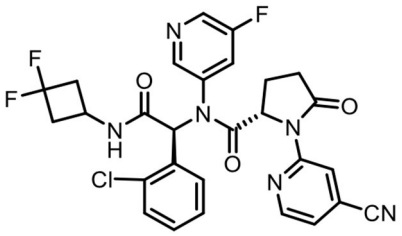
No modification of the starting dose is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2, MDRD). The pharmacokinetics and safety of ivosidenib in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2, MDRD) or renal impairment requiring dialysis are unknown *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. For patients with pre-existing severe renal impairment or who are requiring dialysis, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with TIBSOVO.

8.7 Hepatic Impairment

No modification of the starting dose is recommended for patients with mild or moderate (Child-Pugh A or B) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The pharmacokinetics and safety of ivosidenib in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) are unknown. For patients with pre-existing severe hepatic impairment, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with TIBSOVO.

11 DESCRIPTION

TIBSOVO (ivosidenib) is an inhibitor of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) enzyme. The chemical name is (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. The chemical structure is:



The molecular formula is $C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$ and the molecular weight is 583.0 g/mol. Ivosidenib is practically insoluble in aqueous solutions between pH 1.2 and 7.4.

TIBSOVO (ivosidenib) is available as a film-coated 250 mg tablet for oral administration. Each tablet contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. The tablet coating includes FD&C blue #2, hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, and triacetin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ivosidenib is a small molecule inhibitor that targets the mutant isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) enzyme. In patients with AML, susceptible IDH1 mutations are defined as those leading to increased levels of 2-hydroxyglutarate (2-HG) in the leukemia cells and where efficacy is predicted by 1) clinically meaningful remissions with the recommended dose of ivosidenib and/or 2) inhibition of mutant IDH1 enzymatic activity at concentrations of ivosidenib sustainable at the recommended dosage according to validated methods. The most common of such mutations in patients with AML are R132H and R132C substitutions.

Ivosidenib was shown to inhibit selected IDH1 R132 mutants at much lower concentrations than wild-type IDH1 in vitro. Inhibition of the mutant IDH1 enzyme by ivosidenib led to decreased 2-HG levels and induced myeloid differentiation in vitro and in vivo in mouse xenograft models of IDH1-mutated AML. In blood samples from patients with AML with mutated IDH1, ivosidenib decreased 2-HG levels ex-vivo, reduced blast counts, and increased percentages of mature myeloid cells.

In a patient-derived xenograft intra-hepatic cholangiocarcinoma mouse model with IDH1 R132C, ivosidenib reduced 2-HG levels.

12.2 Pharmacodynamics

Multiple doses of ivosidenib 500 mg daily were observed to decrease plasma 2-HG concentrations in patients with hematological malignancies and cholangiocarcinoma to levels similar to those observed at baseline in healthy subjects. In bone marrow of patients with hematological malignancies and in tumor biopsy of patients with cholangiocarcinoma, the mean [% coefficient of variation (%CV)] reduction in 2-HG concentrations were 93.1% (11.1%) and 82.2% (32.4%), respectively.

Cardiac Electrophysiology

The mean increase in QTc was 17 msec (UCI: 20 msec) following administration of TIBSOVO 500 mg in patients with newly diagnosed AML and patients with relapsed or refractory AML. The increase in QTc interval was concentration-dependent *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. A similar mean increase following administration of TIBSOVO 500 mg daily was observed in patients with relapsed or refractory MDS and in patients with solid tumors, including patients with cholangiocarcinoma. Co-administration with moderate or strong CYP3A inhibitors is expected to further increase QTc interval prolongation from baseline.

12.3 Pharmacokinetics

The AUC and C_{max} of ivosidenib increase in a less than dose-proportional manner from 200 mg to 1,200 mg daily (0.4 to 2.4 times the approved recommended dosage). The following ivosidenib pharmacokinetic parameters (Table 12) were observed following administration of ivosidenib 500 mg as a single dose or daily dose (for steady state), unless otherwise specified. The steady-state pharmacokinetics of ivosidenib 500 mg were comparable between patients with newly diagnosed AML, relapsed or refractory AML, and relapsed or refractory MDS, and were lower in patients with cholangiocarcinoma.

Table 12: Pharmacokinetics of ivosidenib

	Newly diagnosed AML treated with a combination of TIBSOVO and azacitidine	Relapsed or refractory AML treated with TIBSOVO	Relapsed or refractory MDS treated with TIBSOVO	Cholangiocarcinoma treated with TIBSOVO
PK parameters				
Single dose C_{max} (ng/mL)[a]	4,820 (39%)	4,503 (38%)	4,020 (31%)	4,060 (45%)
Steady state C_{max} (ng/mL)[a]	6,145 (34%)	6,551 (44%)	5,820 (37%)	4,799 (33%)
Steady state AUC (ng·hr/mL)[a]	106,326 (41%)	117,348 (50%)	103,770 (40%)	86,382 (34%)
Steady state PK	Within 14 days			
Accumulation				
C_{max}	1.2	1.5	1.4	1.2
AUC	1.6	1.9	2	1.5
Absorption				
Median T_{max} (hr)	2	3	3	2
Effect of Food[b] C_{max} AUC	1.98-fold (90% CI: 1.79, 2.19) 1.24-fold (90% CI: 1.16, 1.33)			
Distribution				
In vitro protein binding	92 to 96%			
Apparent volume of distribution at steady state (L)[a]	504 (22%)	403 (35%)	552 (26%)	706 (45%)
Elimination				
Apparent clearance at steady state (L/hr)[a]	4.6 (35%)	5.6 (35%)	5.1 (35%)	6.1 (31%)
Terminal half-life at steady state (hr)[a]	98 (42%)	58 (42%)	96 (43%)	129 (102%)
Metabolism				
Plasma[c]	>92% of total radioactivity as ivosidenib			
Metabolic pathways				
Major	CYP3A4			
Minor	N-dealkylation and hydrolytic pathways			
Excretion[c]				
Urine	17% (10% as unchanged ivosidenib)			
Feces	77% (67% as unchanged ivosidenib)			

[a] PK parameters expressed as mean (%CV).
[b] Following administration of a single dose in healthy subjects, a high-fat meal (approximately 900 to 1,000 calories, 500 to 600 fat calories, 250 carbohydrate calories and 150 protein calories).
[c] Data from a single radiolabeled ivosidenib dose in healthy subjects.

Specific Populations

No clinically significant effects on the pharmacokinetics of ivosidenib were observed based on age (18 years to 89 years), sex, race (White, Asian, Black or African American), body weight (38 to 150 kg), ECOG performance status, mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) or mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2, MDRD). The pharmacokinetics of ivosidenib in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2, MDRD) or renal impairment requiring dialysis or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Based Approaches

Effect of Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors on Ivosidenib

Co-administration of 250 mg ivosidenib with a strong CYP3A4 inhibitor (200 mg itraconazole once daily for 18 days) increased ivosidenib single-dose AUC by 269% (90% CI: 245%, 295%) with no change in C_{max} in healthy subjects. Co-administration of 500 mg ivosidenib with the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole (dosed to steady-state) increases ivosidenib single-dose AUC by 173% with no change in C_{max}. Co-administration of fluconazole following multiple daily ivosidenib doses is predicted to increase ivosidenib steady-state C_{max} by 152% and AUC by 190%.

Effect of Strong CYP3A4 Inducers on Ivosidenib

Co-administration of ivosidenib with a strong CYP3A4 inducer (600 mg rifampin once daily for 15 days) is predicted to decrease ivosidenib steady-state AUC by 33%.

Effect of Ivosidenib on CYP3A4 Substrates

Ivosidenib induces CYP3A4, including its own metabolism. Co-administration of ivosidenib with CYP3A4 substrates, including certain azole anti-fungal agents, is expected to decrease CYP3A4 substrate steady-state AUC.

Effect of Gastric Acid Reducing Agents on Ivosidenib

No clinically significant ivosidenib pharmacokinetic differences were observed following co-administration with gastric acid reducing agents (e.g., proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids).

In vitro Studies

Metabolic Pathways

Ivosidenib may induce CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C9.

Drug Transporter Systems

Ivosidenib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp). Ivosidenib is not a substrate for BCRP or hepatic transporters OATP1B1 and OATP1B3.

Ivosidenib is an inhibitor of OAT3 and P-gp. Ivosidenib does not inhibit BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OCT2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with ivosidenib. Ivosidenib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay. Ivosidenib was not clastogenic in an in vitro human lymphocyte micronucleus assay, or in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay. Fertility studies in animals have not been conducted with ivosidenib. In repeat-dose toxicity studies up to 90 days in duration with twice daily oral administration of ivosidenib in rats, uterine atrophy was reported in females at non-tolerated dose levels.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Newly Diagnosed AML

Newly Diagnosed AML in Combination with Azacitidine

The efficacy of TIBSOVO was evaluated in a randomized (1:1), multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Study AG120-C-009, NCT03173248) of 146 adult patients with newly-diagnosed AML with an IDH1 mutation who were 75 years or older, or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy based on at least one of the following criteria: baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2, severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, creatinine clearance < 45 mL/min, or other comorbidity. IDH1 mutations were confirmed centrally using the Abbott RealTi*m*e™ IDH1 Assay. Local diagnostic tests were permitted for screening and randomization provided a bone marrow or peripheral blood sample was sent for central confirmation. Gene mutation analysis to document IDH1 mutated disease from a bone marrow or peripheral blood sample was conducted for all patients. Patients were randomized to receive either TIBSOVO 500 mg or matched placebo orally once daily on Days 1-28 in combination with azacitidine 75 mg/m^2/day either subcutaneously or intravenously on Days 1-7 or Days 1-5 and 8-9 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Patients were treated for a minimum of 6 cycles unless they experienced disease progression, unacceptable toxicity or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Baseline demographic and disease characteristics are shown in Table 13.

Table 13: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Newly Diagnosed AML (Study AG120-C-009)

Demographic and Disease Characteristics	**TIBSOVO + azacitidine (500 mg daily) N=72**	**Placebo + azacitidine N=74**
Demographics		
Age (Years) Median (Min, Max)	76 (58, 84)	76 (45, 94)
Age Categories, n (%)		
< 65 years	4 (6)	4 (5)
≥ 65 years to < 75 years	29 (40)	27 (36)
≥ 75 years	39 (54)	43 (58)
Sex, n (%)		
Male	42 (58)	38 (51)
Female	30 (42)	36 (49)

Table 13: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Newly Diagnosed AML (Study AG120-C-009)

Demographic and Disease Characteristics	TIBSOVO + azacitidine (500 mg daily) N=72	Placebo + azacitidine N=74
Race, n (%)		
Asian	15 (21)	19 (26)
White	12 (17)	12 (16)
Black or African American	0	2 (3)
Other	1 (1)	1 (1)
Not provided	44 (61)	40 (54)
Disease Characteristics		
ECOG PS, n (%)		
0	14 (19)	10 (14)
1	32 (44)	40 (54)
2	26 (36)	24 (32)
IDH1 Mutation, n (%)[1]		
R132C	45 (63)	51 (69)
R132H	14 (19)	12 (16)
R132G	6 (8)	4 (5)
R132L	3 (4)	0
R132S	2 (3)	6 (8)
Wild type	1 (1)	0
Missing	1 (1)	1 (1)
Cytogenetic risk status[2] n (%)		
Favorable	3 (4)	7 (9)
Intermediate	48 (67)	44 (59)
Poor	16 (22)	20 (27)
Other	3 (4)	1 (1)
Missing	2 (3)	2 (3)
Transfusion Dependent at Baseline[3], n (%)	39 (54)	40 (54)
Type of AML, n (%)		
De novo AML	54 (75)	53 (72)
Secondary AML	18 (25)	21 (28)
Therapy-related AML	2 (3)	1 (1)
MDS related	10 (14)	12 (16)
MPN related	4 (6)	8 (11)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MPN = Myeloproliferative Neoplasm; MDS = Myelodysplastic syndrome

[1] Using confirmatory Abbott RealTi*m*e IDH1 assay testing results.

[2] Cytogenetic risk status: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.

[3] Patients were defined as transfusion dependent at baseline if they received any red blood cell or platelet transfusion within 56 days prior to the first dose of TIBSOVO.

Efficacy was established on the basis of event-free survival (EFS), overall survival (OS), and rate and duration of complete remission (CR). EFS was defined as the time from randomization until treatment failure, relapse from remission, or death from any cause, whichever occurred first. Treatment failure was defined as failure to achieve CR by 24 weeks. The efficacy results are shown in Table 14 and Figure 1.

Table 14: Efficacy Results in Patients with Newly Diagnosed AML (Study AG120-C-009)

Endpoint	TIBSOVO (500 mg daily) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
EFS, events (%)	47 (65)	62 (84)
Treatment Failure	43 (60)	59 (80)
Relapse	3 (4)	2 (3)
Death	1 (1)	1 (1)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.35 (0.17, 0.72)	
p-value[2]	0.0038	
OS events (%)	28 (39)	46 (62)
Median OS (95% CI) months	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.44 (0.27, 0.73)	
p-value[2]	0.0010	
CR, n (%)	34 (47)	11 (15)
95% CI[3]	(35, 59)	(8, 25)
Risk difference[4] (95% CI), (%)	31 (17, 46)	
p-value[5]	< 0.0001	
Median duration of CR (95% CI), months	NE (13.0, NE)	11.2 (3.2, NE)
CR +CRh, n (%)	37 (51)	13 (18)
95% CI[3]	(39, 63)	(10, 28)
Risk difference[4] (95% CI), (%)	33 (18, 47)	
p-value[5]	< 0.0001	
Median duration of CR + CRh (95% CI), months	NE (13.0, NE)	9.2 (5.8, NE)

Abbreviations: EFS = Event free survival; CI: confidence interval; OS = Overall survival; CR = Complete remission; CRh = Complete remission with partial hematologic recovery; NE = Not estimable.

The 2-sided p-value boundaries for EFS, OS, CR, and CR+CRh are 0.0095, 0.0034, 0.0174, and 0.0174, respectively.

[1] Hazard ratio is estimated using a Cox's proportional hazards model stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region) with Placebo + azacitidine as the denominator.

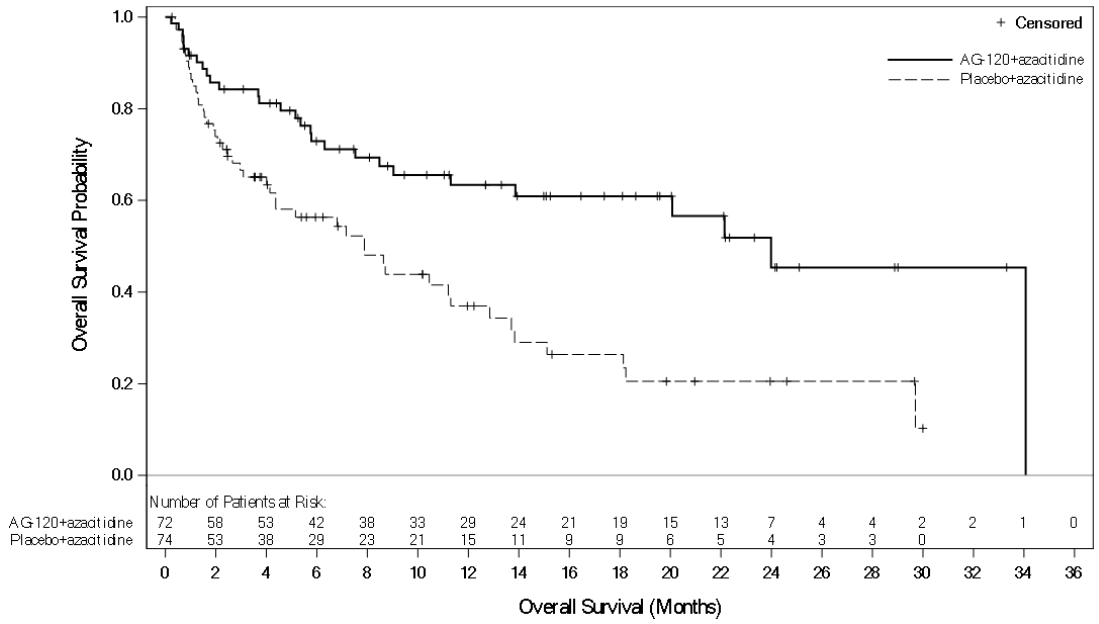
[2] Two-sided p-value is calculated from the log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

[3] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact Binomial) method.

[4] Mantel-Haenszel estimate of risk difference in percentage between TIBSOVO + azacitidine and Placebo + azacitidine is calculated.

[5] Two-sided p-value is calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in AG120-C-009



The median time to first CR for TIBSOVO with azacitidine was 4 months (range, 1.7 to 11.9 months).

The median time to first CR + CRh for TIBSOVO with azacitidine was 4 months (range, 1.7 to 11.9 months).

Monotherapy in Newly Diagnosed AML

The efficacy of TIBSOVO was evaluated in an open-label, single-arm, multicenter clinical trial (Study AG120-C-001, NCT02074839) that included 28 adult patients with newly diagnosed AML with an IDH1 mutation. IDH1 mutations were identified by a local or central diagnostic test and confirmed retrospectively using the Abbott RealTi*m*e™ IDH1 Assay. The cohort included patients who were age 75 years or older or who had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy based on at least one of the following criteria: baseline ECOG performance status of ≥ 2, severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, or creatinine clearance < 45 mL/min. TIBSOVO was given orally at a starting dose of 500 mg daily until disease progression, development of unacceptable toxicity, or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Two (7%) of the 28 patients went on to stem cell transplantation following TIBSOVO treatment.

The baseline demographic and disease characteristics are shown in Table 15.

Table 15: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Newly Diagnosed AML (Study AG120-C-001)

Demographic and Disease Characteristics	TIBSOVO (500 mg daily) N=28
Demographics	
Age (Years) Median (Min, Max)	77 (64, 87)
Age Categories, n (%)	
< 65 years	1 (4)
≥ 65 years to < 75 years	8 (29)
≥ 75 years	19 (68)
Sex, n (%)	
Male	15 (54)
Female	13 (46)
Race, n (%)	
White	24 (86)
Black or African American	2 (7)
Asian	0
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0
Other/Not provided	2 (7)
Disease Characteristics	
ECOG PS, n (%)	
0	6 (21)
1	16 (57)
2	5 (18)
3	1 (4)
IDH1 Mutation, n (%)[1]	
R132C	24 (86)
R132H	2 (7)
R132G	1 (4)
R132L	1 (4)
R132S	0
ELN Risk Category, n (%)	
Favorable	0
Intermediate	9 (32)
Adverse	19 (68)
Transfusion Dependent at Baseline[2], n (%)	17 (61)
Type of AML, n (%)	
De novo AML	6 (21)
AML-MRC[3]	19 (68)
Therapy-related AML	3 (11)
Prior Hypomethylating Agent for Antecedent Hematologic Disorder	13 (46)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. ELN: European Leukemia Net

[1] Using confirmatory Abbott RealTi*m*e IDH1 assay testing results.

[2] Patients were defined as transfusion dependent at baseline if they received any transfusion occurring within 56 days prior to the first dose of TIBSOVO.

[3] AML with myelodysplasia-related changes.

Efficacy was established on the basis of the rate of complete remission (CR) or complete remission with partial hematologic recovery (CRh), the duration of CR+CRh, and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. The efficacy results are shown in Table 16. The median follow-up was 8.1 months (range, 0.6 to 40.9 months) and median treatment duration was 4.3 months (range, 0.3 to 40.9 months).

Table 16: Efficacy Results in Patients with Newly Diagnosed AML (Study AG120-C-001)

Endpoint	TIBSOVO (500 mg daily) N=28
CR[1] n (%)	8 (28.6)
95% CI	(13.2, 48.7)
Median DOCR[2] (months)	NE[3]
95% CI	(4.2, NE)
CRh[4] n (%)	4 (14.3)
95% CI	(4.0, 32.7)
Observed DOCRh[2] (months)	2.8, 4.6, 8.3, 15.7+
CR+CRh n (%)	12 (42.9)
95% CI	(24.5, 62.8)
Median DOCR+CRh[2] (months)	NE[3]
95% CI	(4.2, NE)

CI: confidence interval, NE: not estimable

[1] CR (complete remission) was defined as < 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets >100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] >1,000/microliter).

[2] DOCR (duration of CR), DOCRh (duration of CRh), and DOCR+CRh (duration of CR+CRh) was defined as time since first response of CR, CRh or CR/CRh, respectively, to relapse or death, whichever is earlier. + indicates censored observation.

[3] The median durations of CR and CR+CRh were not estimable, with 5 patients (41.7%) who achieved CR or CRh remaining on TIBSOVO treatment (treatment duration range: 20.3 to 40.9 months).

[4] CRh (complete remission with partial hematological recovery) was defined as < 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets >50,000/microliter and ANC >500/microliter).

For patients who achieved a CR or CRh, the median time to CR or CRh was 2.8 months (range, 1.9 to 12.9 months). Of the 12 patients who achieved a best response of CR or CRh, 11 (92%) achieved a first response of CR or CRh within 6 months of initiating TIBSOVO.

Among the 17 patients who were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelet transfusions at baseline, 7 (41.2%) became independent of RBC and platelet transfusions during any 56-day post-baseline period. Of the 11 patients who were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 6 (54.5%) remained transfusion independent during any 56-day post-baseline period.

14.2 Relapsed or Refractory AML

The efficacy of TIBSOVO was evaluated in an open-label, single-arm, multicenter clinical trial (Study AG120-C-001, NCT02074839) of 174 adult patients with relapsed or refractory AML with an IDH1 mutation. IDH1 mutations were identified by a local or central diagnostic test and confirmed retrospectively using the Abbott RealTi*me*™ IDH1 Assay. TIBSOVO was given orally at a starting dose of 500 mg daily until disease progression, development of unacceptable toxicity, or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Twenty-one (12%) of the 174 patients went on to stem cell transplantation following TIBSOVO treatment.

The baseline demographic and disease characteristics are shown in Table 17.

Table 17: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory AML (Study AG120-C-001)

Demographic and Disease Characteristics	**TIBSOVO (500 mg daily) N=174**
Demographics	
Age (Years) Median (Min, Max)	67 (18, 87)
Age Categories, n (%)	
< 65 years	63 (36)
≥ 65 years to < 75 years	71 (41)
≥ 75 years	40 (23)
Sex, n (%)	
Male	88 (51)
Female	86 (49)
Race, n (%)	
White	108 (62)
Black or African American	10 (6)
Asian	6 (3)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (1)
Other/Not provided	49 (28)
Disease Characteristics	
ECOG PS, n (%)	
0	36 (21)
1	97 (56)
2	39 (22)
3	2 (1)
IDH1 Mutation, n (%)[1]	
R132C	102 (59)
R132H	43 (25)
R132G	12 (7)
R132S	10 (6)
R132L	7 (4)
Cytogenetic Risk Status, n (%)	
Intermediate	104 (60)
Poor	47 (27)
Missing/Unknown	23 (13)

Table 17: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory AML (Study AG120-C-001)

Relapse Type	
Primary refractory	64 (37)
Refractory relapse	45 (26)
Untreated relapse	65 (37)
Relapse Number	
0	64 (37)
1	83 (48)
2	21 (12)
≥ 3	6 (3)
Prior Stem Cell Transplantation for AML, n (%)	40 (23)
Transfusion Dependent at Baseline[2], n (%)	110 (63)
Median Number of Prior Therapies (Min, Max)	2 (1, 6)
Type of AML, n (%)	
De novo AML	116 (67)
Secondary AML	58 (33)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

[1] Using confirmatory Abbott RealTi*m*e IDH1 assay testing results.

[2] Patients were defined as transfusion dependent at baseline if they received any transfusion occurring within 56 days prior to the first dose of TIBSOVO.

Efficacy was established on the basis of the rate of complete remission (CR) plus complete remission with partial hematologic recovery (CRh), the duration of CR+CRh, and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. The efficacy results are shown in Table 18. The median follow-up was 8.3 months (range, 0.2 to 39.5 months) and median treatment duration was 4.1 months (range, 0.1 to 39.5 months).

Table 18: Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory AML (Study AG120-C-001)

Endpoint	**TIBSOVO (500 mg daily) N=174**
CR[1] n (%)	43 (24.7)
95% CI	(18.5, 31.8)
Median DOCR[2] (months)	10.1
95% CI	(6.5, 22.2)
CRh[3] n (%)	14 (8.0)
95% CI	(4.5, 13.1)
Median DOCRh[2] (months)	3.6
95% CI	(1, 5.5)
CR+CRh[4] n (%)	57 (32.8)
95% CI	(25.8, 40.3)
Median DOCR+CRh[2] (months)	8.2
95% CI	(5.6, 12)

CI: confidence interval

[1] CR (complete remission) was defined as < 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets >100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] >1,000/microliter).

[2] DOCR (duration of CR), DOCRh (duration of CRh), and DOCR+CRh (duration of CR+CRh) was defined as time since first response of CR, CRh or CR/CRh, respectively, to relapse or death, whichever is earlier.

[3] CRh (complete remission with partial hematological recovery) was defined as < 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/ microliter and ANC > 500/microliter).

[4] CR+CRh rate appeared to be consistent across all baseline demographic and baseline disease characteristics with the exception of number of prior regimens.

For patients who achieved a CR or CRh, the median time to CR or CRh was 2 months (range, 0.9 to 5.6 months). Of the 57 patients who achieved a best response of CR or CRh, all achieved a first response of CR or CRh within 6 months of initiating TIBSOVO.

Among the 110 patients who were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelet transfusions at baseline, 41 (37.3%) became independent of RBC and platelet transfusions during any 56-day post-baseline period. Of the 64 patients who were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 38 (59.4%) remained transfusion independent during any 56-day post-baseline period.

14.3 Relapsed or Refractory MDS

The efficacy of TIBSOVO was evaluated in an open-label, single-arm, multicenter study (study AG120-C-001, NCT02074839) of 18 adult patients with relapsed or refractory MDS with an IDH1 mutation. IDH1 mutations were detected in peripheral blood or bone marrow by a local or central diagnostic test and confirmed retrospectively using the Abbott RealTi*m*e™ IDH1 Assay. TIBSOVO was given orally at a starting dose of 500 mg daily continuous for 28-day cycles until disease progression, development of unacceptable toxicity, or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. One (6%) of the 18 patients went on to stem cell transplantation following TIBSOVO treatment.

The baseline demographic and disease characteristics are shown in Table 19.

Table 19: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory MDS (Study AG120-C-001)

Demographic and Disease Characteristics	TIBSOVO (500 mg daily) N=18
Demographics	
Age (Years) Median (Min, Max)	74 (61, 82)
Age Categories, n (%)	
< 65 years	3 (17)
≥ 65 years to < 75 years	7 (39)
≥ 75 years	8 (44)
Sex, n (%)	
Male	14 (78)
Female	4 (22)
Race, n (%)	
White	14 (78)
Black or African American	1 (6)
Not Reported	3 (17)
Disease Characteristics	
ECOG PS, n (%)	
0	5 (28)
1	10 (56)
2	3 (17)
IDH1 Mutation, n (%)[1]	
R132C	9 (50)
R132H	5 (28)
R132G	2 (11)
R132L	1 (6)
R132S	1 (6)

Table 19: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory MDS (Study AG120-C-001)

Demographic and Disease Characteristics	TIBSOVO (500 mg daily) N=18
Cytogenetic Risk Status, n (%)	
Good	4 (22)
Intermediate	8 (44)
Poor	5 (28)
Missing	1 (6)
Baseline Bone Marrow Blasts, n (%)	
< 5%	7 (39)
≥ 5%	11 (61)
Prior Therapies	
Intensive chemotherapy	3 (17)
Non-intensive chemotherapy	15 (83)
1 line of HMA-based therapy	14 (78)
2 lines of HMA-based therapy	1 (6)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.
[1] Using confirmatory Abbott RealTime IDH1 assay testing results.

Efficacy was established on the basis of the rate of complete remission (CR) or partial remission (PR) as per the 2006 International Working Group response criteria for MDS, the duration of CR+PR, and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. All observed responses were CRs. The efficacy results are shown in Table 20. The median follow-up was 27.1 months (range 3.7 to 88.7 months) and median duration of exposure to TIBSOVO was 8.3 months (range 3.3 to 78.8 months).

Table 20: Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory MDS (Study AG120-C-001)

Endpoint	TIBSOVO (500 mg daily) N=18
CR[1] n (%)	7 (38.9)
95% CI	(17.3, 64.3)
DOCR[2] (months) median (range)	NE (1.9, 80.8+[3])

CI: confidence interval, CR: complete remission, NE: not estimable, derived based on Kaplan-Meier method.
[1] CR responders with baseline bone marrow blast < 5% was 43% (3/7).
[2] Duration of CR (DOCR) = date of first documented CR (lasted at least 4 weeks) to date of first documented confirmed relapse or death, whichever is earlier.
[3] + indicates censored observation.

For patients who achieved a CR, the median time to CR was 1.9 months (range, 1.0 to 5.6 months).

Among the 9 patients who were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelet transfusions at baseline, 6 (67%) became independent of RBC and platelet transfusions during any 56-day post-baseline period. Of the 9 patients who were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 7 (78%) remained transfusion independent during any 56-day post-baseline period.

14.4 Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma

The efficacy of TIBSOVO was evaluated in a randomized (2:1), multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Study AG120-C-005, NCT02989857) of 185 adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation whose disease had progressed following at least 1 but not more than 2 prior regimens, including at least one gemcitabine- or 5-FU-containing regimen. Patients were randomized to receive either TIBSOVO 500 mg orally once daily or matched placebo until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by number of prior therapies (1 or 2). Eligible patients who were randomized to placebo were allowed to cross over to receive TIBSOVO after documented radiographic disease progression. Patients with IDH1 mutations were selected using a central diagnostic next generation sequencing assay. Tumor imaging assessments were performed every 6 weeks for the first 8 assessments and every 8 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was Progression Free Survival (PFS) as determined by independent review committee (IRC) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.

The median age was 62 years (range: 33 to 83); 63% were female; 57% were White, 12% Asian, 1.1% Black, 0.5% Native Hawaiian/Other Pacific Islander, 0.5% American Indian or Alaska Native, 28% race missing/not reported; and 37% had an ECOG performance status of 0 (37%) or 1 (62%). All patients received at least 1 prior line of systemic therapy and 47% received two prior lines. Most patients had intrahepatic cholangiocarcinoma (91%) at diagnosis and 92% had metastatic disease. Across both arms, 70% patients had an R132C mutation, 15% had an R132L mutation, 12% had an R132G mutation, 1.1% had an R132H mutation, and 1.6% had an R132S mutation.

The efficacy results are shown in Table 21 and Figure 2. The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS.

Table 21: Efficacy Results in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma in AG120-C-005

Endpoint	TIBSOVO (500 mg daily)	Placebo
Progression-Free Survival by IRC Assessment	**N=124**	**N=61**
Events, n (%) Progressive Disease Death	76 (61) 64 (52) 12 (10)	50 (82) 44 (72) 6 (10)
Hazard ratio (95% CI)[1]	0.37 (0.25, 0.54)	
p-value[2]	< 0.0001	
Objective Response Rate, n (%)	3 (2.4)	0
Overall Survival[3]	**N=126**	**N=61**
Deaths, n (%)	100 (79)	50 (82)
Hazard ratio (95% CI)[1]	0.79 (0.56, 1.12)	
p-value[2]	0.093	

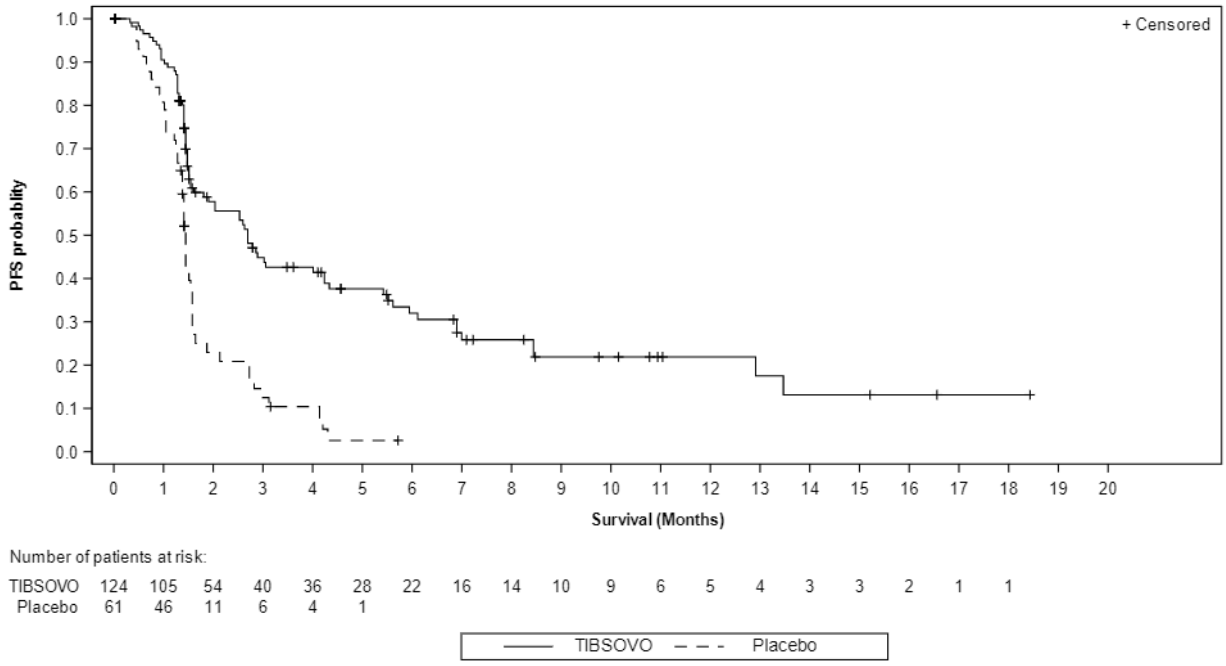
IRC: Independent Review Committee; CI: Confidence Interval

[1] Hazard ratio is calculated from stratified Cox regression model. Stratified by number of prior lines of therapy.

[2] P-value is calculated from the one-sided stratified log-rank test. Stratified by number of prior lines of therapy.

[3] OS results are based on the final analysis of OS (based on 150 deaths) which occurred 16 months after the final analysis of PFS. The median OS (95% CI) for TIBSOVO was 10.3 (7.8, 12.4) months; and placebo was 7.5 (4.8, 11.1) months without adjusting for crossover. In the analysis of OS, 70% of the patients randomized to placebo had crossed over to receive TIBSOVO after radiographic disease progression.

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per Independent Review Committee - Before Crossover (ITT)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

250 mg tablet: Blue oval-shaped film-coated tablet debossed “IVO” on one side and “250” on the other side.

- 60-count bottles of 250 mg tablets with a desiccant canister (NDC 72694-617-60).

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Differentiation Syndrome in AML and MDS

Advise patients being treated with TIBSOVO of the risks of developing differentiation syndrome as early as 1 day after start of therapy and during the first 3 months on treatment. Ask patients to immediately report any symptoms suggestive of differentiation syndrome, such as fever, cough or difficulty breathing, rash, decreased urinary output, low blood pressure, rapid weight gain, or swelling of their arms or legs, to their healthcare provider for further evaluation *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

QTc Interval Prolongation

Inform patients of symptoms that may be indicative of significant QTc interval prolongation including dizziness, lightheadedness, and fainting. Advise patients to report these symptoms and the use of all medications to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Guillain-Barré Syndrome

Inform patients of symptoms that may be indicative of Guillain-Barré syndrome, including new signs or symptoms of motor and/or sensory neuropathy, such as weakness or tingling sensation in the legs, arms, or upper body, numbness and pain on one side or both sides of the body, changes to any sensory function, or burning or prickling sensation, or difficulty breathing. Advise patients to report these symptoms to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including over-the-counter medications, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7)]*.

Tumor Lysis Syndrome

Advise patients on the risks of developing tumor lysis syndrome. Advise patients on the importance of maintaining high fluid intake, and the need for frequent monitoring of blood chemistry values *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Gastrointestinal Adverse Reactions

Advise patients on the risks of experiencing gastrointestinal reactions such as diarrhea, nausea, mucositis, constipation, vomiting, decreased appetite, ascites and abdominal pain. Ask patients to report these events to their healthcare provider and advise patients how to manage them *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TIBSOVO and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Dosing and Storage Instructions

- Advise patients to swallow tablets whole and to not split, crush, or chew TIBSOVO tablets.
- Advise patients to avoid taking TIBSOVO with a high-fat meal.
- Instruct patients that if a dose of TIBSOVO is vomited, not to take an additional dose, and wait until the next scheduled dose is due. If a dose of TIBSOVO is missed or not taken at the usual time, instruct patients to take the dose as soon as possible unless the next dose is due within 12 hours. Patients can return to the normal schedule the following day.
- Store TIBSOVO at room temperature from 20°C to 25°C (68°F to 77°F).
- Advise patients not to remove the desiccant canister from the bottle.

Manufactured for Servier Pharmaceuticals LLC, Boston, MA 02210

Servier and the Servier logo are registered trademarks of Les Laboratoires Servier.

TIBSOVO is a registered trademark of Servier Pharmaceuticals LLC, a wholly owned, indirect subsidiary of Les Laboratoires Servier.

© 2023 Servier Pharmaceuticals LLC
AG-PI-006

MEDICATION GUIDE

TIBSOVO® (tib-SOH-voh)

(ivosidenib tablets)

What is the most important information I should know about TIBSOVO?

TIBSOVO may cause serious side effects, including:

Differentiation Syndrome. Differentiation syndrome is a common condition that affects your blood cells and may be life-threatening or lead to death. Differentiation syndrome in adults with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) has happened as early as 1 day and up to 3 months after starting TIBSOVO. Call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you develop any of the following symptoms of differentiation syndrome during treatment with TIBSOVO:

- fever
- cough
- trouble breathing
- rash
- decreased urination
- dizziness or lightheadedness
- rapid weight gain
- swelling of your arms or legs

If you develop signs and symptoms of differentiation syndrome, your healthcare provider may treat you with a corticosteroid medicine or a medicine called hydroxyurea and may monitor you in the hospital.

See **"What are the possible side effects of TIBSOVO?"** for more information about side effects.

What is TIBSOVO?

TIBSOVO is a prescription medicine used to treat adults with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation with:

- acute myeloid leukemia (AML):
  - with newly diagnosed AML treated in combination with azacitidine, or alone, who are 75 years or older or who have health problems that prevent the use of certain chemotherapy treatments.
  - when the disease has come back or has not improved after previous treatment(s).
- myelodysplastic syndrome (MDS):
  - when the disease has come back or has not improved after previous treatment(s).
- bile duct cancer (cholangiocarcinoma):
  - with bile duct cancer that has spread and
  - who have already received previous treatment(s).

Your healthcare provider will perform a test to make sure that TIBSOVO is right for you.

It is not known if TIBSOVO is safe and effective in children.

Before taking TIBSOVO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have any heart problems, including a condition called long QT syndrome.
- have problems with abnormal electrolytes, such as sodium, potassium, calcium or magnesium levels.
- have nervous system problems.
- have problems with your kidneys or are on dialysis.
- have any liver disorders, including cirrhosis.
- are pregnant or plan to become pregnant. TIBSOVO may cause harm to your unborn baby. You should avoid becoming pregnant during treatment with TIBSOVO. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with TIBSOVO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TIBSOVO passes into your breast milk. Do not breastfeed during your treatment with TIBSOVO and for 1 month after your last dose of TIBSOVO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your healthcare provider if you take hormonal contraceptives. TIBSOVO may affect how hormonal contraceptives work and may cause them to not work as well.

How should I take TIBSOVO?

- Take TIBSOVO exactly as your healthcare provider tells you to.
- Do not change your dose or stop taking TIBSOVO without talking to your healthcare provider.
- Take TIBSOVO 1 time a day about the same time each day.
- Swallow TIBSOVO tablets whole. Do not split, crush, or chew the tablet.
- TIBSOVO can be taken with or without food.
- Do not take TIBSOVO with a high-fat meal. An example of a high-fat meal includes 2 eggs fried in butter, 2 strips of bacon, 2 slices of white bread with butter, 1 croissant with 1 slice of cheese, and 8 ounces of whole milk (approximately 1,000 calories and 58 grams of fat).
- If you vomit after taking a dose of TIBSOVO, do not take an additional dose. Take your next dose at your usual time.
- If you miss a dose of TIBSOVO or did not take it at the usual time, take your dose as soon as possible and at least 12 hours before your next dose. Return to your normal schedule the following day. **Do not** take 2 doses of TIBSOVO within 12 hours.

What are the possible side effects of TIBSOVO?

TIBSOVO may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about TIBSOVO?"**
- Changes in the electrical activity of your heart called **QTc prolongation. QTc prolongation can cause irregular heartbeats that can be life-threatening.** Your healthcare provider will check the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG) before and during treatment with TIBSOVO. Tell your healthcare provider right away if you feel dizzy, lightheaded, or faint.
- **Guillain-Barré syndrome** has happened in people treated with TIBSOVO. Your healthcare provider will monitor you for nervous system problems and will permanently stop your treatment with TIBSOVO if you develop Guillain-Barré syndrome. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of Guillain-Barré syndrome, including:
  - weakness or tingling feeling in your legs, arms, or upper body
  - numbness and pain on one side or both sides of your body
  - any changes in your ability to see, touch, hear, or taste
  - burning or prickling sensation
  - difficulty breathing

The most common side effects of TIBSOVO when used in combination with azacitidine or alone in adults with AML include:

- changes in certain blood cell counts
- diarrhea
- increased blood sugar
- fatigue
- changes in certain liver function tests
- swelling of arms or legs
- decreased levels of electrolytes in the blood
- nausea
- vomiting
- decreased appetite
- joint pain
- shortness of breath
- uric acid increased
- stomach (abdominal) pain
- changes in certain kidney function tests
- pain or sores in your mouth or throat
- rash
- irregular heart rhythm or heartbeat (QTc prolongation)
- differentiation syndrome
- muscle pain

The most common side effects of TIBSOVO when used in adults with Myelodysplastic Syndromes (MDS) include:

- changes in certain kidney function tests
- changes in certain blood cell counts
- joint pain, back pain, or neck pain
- decreased levels of albumin in the blood
- changes in liver function tests
- fatigue
- diarrhea
- cough
- decreased levels of sodium in the blood
- pain or sores in your mouth or throat
- decreased appetite
- muscle pain
- decreased levels of phosphorus in the blood
- itchy skin
- rash

The most common side effects of TIBSOVO when used in adults with Cholangiocarcinoma include:

- fatigue
- fluid and swelling in your stomach area

- nausea
- abdominal pain
- diarrhea
- cough
- decreased appetite
- vomiting
- hemoglobin decreased (anemia)
- rash
- changes in liver function tests

Your healthcare provider will do blood tests before you start and during treatment with TIBSOVO. Your healthcare provider may decrease, temporarily hold, or permanently stop your treatment with TIBSOVO if you develop certain side effects.

TIBSOVO may cause fertility problems in females and males, which may affect your ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility. These are not all of the possible side effects of TIBSOVO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TIBSOVO?

- Store TIBSOVO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Do not remove the desiccant canister from the bottle.

Keep TIBSOVO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TIBSOVO

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not take TIBSOVO for conditions for which it was not prescribed. Do not give TIBSOVO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TIBSOVO that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in TIBSOVO?

Active ingredient: ivosidenib

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. The tablet coating includes FD&C blue #2, hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, and triacetin.

Manufactured for Servier Pharmaceuticals LLC, Boston, MA 02210
Servier and the Servier logo are registered trademarks of Les Laboratoires Servier. TIBSOVO is a registered trademark of Servier Pharmaceuticals LLC, a wholly owned, indirect subsidiary of Les Laboratoires Servier.

© 2023 Servier Pharmaceuticals LLC
For more information go to www.TIBSOVO.com or call 1-800-807-6124.

AG-MG-006

2.2　米国添付文書日本語訳

米国添付文書の和訳を以下に示す。

警告：AML 及び MDS における分化症候群
本剤を投与した患者において分化症候群の症状が認められており、死亡に至る可能性がある。症状には、発熱、呼吸困難、低酸素症、肺湿潤、胸水又は心嚢液貯留、急激な体重増加又は末梢性浮腫、低血圧、並びに肝機能障害、腎機能障害又は多臓器障害が挙げられる。分化症候群が疑われる場合、コルチコステロイド療法及び血行動態モニタリングを開始し、症状が消失するまで継続する。*［警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）を参照］*

1.　効能又は効果

1.1　未治療の急性骨髄性白血病

本剤はアザシチジンとの併用投与又は単剤投与において、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、75 歳以上又は寛解導入療法の適応とならない併存症を有する未治療の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.1）を参照］*

1.2　再発又は難治性の急性骨髄性白血病

本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、再発又は難治性の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.2）を参照］*

1.3　再発又は難治性の骨髄異形成症候群

本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、再発又は難治性の成人の骨髄異形成症候群（MDS）患者の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.3）を参照］*

1.4　局所進行性又は転移性の胆管癌

本剤は、FDA に承認された検査により感受性イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異が検出された、前治療歴のある成人の局所進行性又は転移性の胆管癌患者の治療を適応とする。*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理試験（12.1）及び臨床成績（14.4）を参照］*

2.　用法及び用量

2.1　患者選択

IDH1 変異の発現を確認し、本剤による治療の対象患者を選択する。*［臨床成績（14.1、14.2、14.3、14.4）を参照］*

AML、MDS 及び胆管癌患者を対象とした FDA に承認された IDH1 変異検出検査に関する情報は次のとおりである：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2　推奨用量

本剤の推奨用量は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで 1 日 1 回 500mg の経口投与である。*［臨床成績（14.1、14.2、14.3、14.4）を参照］*

疾患進行又は許容できない毒性が発現しない AML 患者又は MDS 患者には、臨床効果を確認するため 6 カ月以上は本剤の投与を継続する。

- 食事の有無にかかわらず本剤は投与可能である。
- 高脂肪食とともに本剤を投与しない。*［警告及び使用上の注意（5.2）及び臨床薬理試験（12.3）を参照］*
- 錠剤を分割、粉砕又は噛み砕いて服用しない。
- 毎日所定の時刻に本剤を経口投与する。
- 本剤を嘔吐した場合、再投与せず次回の投与時刻まで待つ。
- 本剤を飲み忘れた場合又は所定の時刻に服用しなかった場合、次回投与の 12 時間以上前であれば気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を投与する。翌日から所定の時刻に投与する。12 時間以内に 2 回投与しない。

未治療の AML（併用療法レジメン）

本剤はサイクル 1 の 1 日目に投与開始し、併用薬であるアザシチジンは 28 日サイクルの 1～7 日目（又は 1～5 日目と 8、9 日目）に 1 日 1 回 75 mg/m^2 で皮下投与又は点滴静注する。*［臨床成績（14.1）を参照］*アザシチジンの用法及び用量の情報について、詳しくは添付文書を参照する。

2.3　副作用に対するモニタリング及び用量調節

治療開始前に心電図（ECG）を測定する。治療開始後 3 週間は週 1 回以上、その後の治療期間中は月 1 回以上 ECG をモニタリングする。［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*異常が認められた場合は速やかに管理する。

毒性が認められた場合は休薬又は減量する。用量調節のガイドラインについては表 1 を参照する。

表 1：推奨される本剤の用量調節

副作用	推奨される対応
• *分化症候群［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*	• 分化症候群が疑われる場合、全身性コルチコステロイドを投与し、血行動態モニタリングを3日以上かつ症状が消失するまで継続する。 • 全身性コルチコステロイド投与開始後48時間以降も重度の徴候及び／又は症状が続いた場合、本剤を休薬する。 • 徴候及び症状がGrade 2*以下に改善した場合、本剤の投与を再開する。
• 非感染性の白血球増加症（白血球数が25×10^9/L超又は総白血球数の絶対数がベースラインより15×10^9/L超増加）	• 医療機関ごとの基準に従いヒドロキシウレアによる治療を開始し、臨床上必要ならば白血球アフェレーシスを実施する。 • 白血球増加症が改善又は消失した後に限りヒドロキシウレアを漸減する。 • ヒドロキシウレア投与により白血球増加症が改善しない場合、本剤を休薬し、白血球増加症が消失した場合、本剤を1日1回500 mgで再開する。
• QTc間隔が480 msec超500 msec以下*［警告及び使用上の注意（5.2）及び薬物相互作用（7.1）を参照］*	• 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 • QTc間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する。 • 本剤を休薬する。 • QTc間隔が480 msec以下に回復した後、本剤を500 mg1日1回で再開する。 • QTc延長の消失後2週間は週に1回以上ECGをモニタリングする。
• QTc間隔が500 msec超*［警告及び使用上の注意（5.2）及び薬物相互作用（7.1）を参照］*	• 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 • QTc間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する。 • 本剤を休薬する。 • QTc間隔がベースライン時の30 msec以内又は480 msec以下に回復した後、本剤を1日1回250 mgに減量し再開する。 • QTc延長の消失後2週間は週に1回以上ECGをモニタリングする。 • QTc延長に他の原因が特定された場合、本剤の用量を1日1回500 mgに再度増量することを考慮する。

副作用	推奨される対応
● 生命を脅かす不整脈の徴候／症状を伴うQTc間隔延長 *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*	• 本剤を中止する。
● ギラン・バレー症候群 *［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*	• 本剤を中止する。
● その他のGrade 3*の副作用	AML及びMDSでの単剤療法： • 副作用がGrade 2*以下に回復するまで本剤を休薬する。 • 本剤を1日1回250 mgで再開し、副作用がGrade 1*以下に回復後は1日1回500 mgに増量してもよい。 • Grade 3*以上の副作用が再発した場合、本剤を中止する。 胆管癌、又はAMLにおけるアザシチジンとの併用療法： • 副作用がGrade 1*以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬し、その後本剤を1日1回500 mg（Grade 3の副作用）又は1日1回250 mg（Grade 4の副作用）で再開する。 • Grade 3の副作用が再発した場合（2回目）、本剤を1日1回250 mgに減量し、副作用が消失してから1日1回500 mgで再開する。 • Grade 3の副作用が再発した場合（3回目）、又はGrade 4の副作用が再発した場合、本剤を中止する。

*Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用。Grade は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 に基づく。

AML 患者又は MDS 患者

血球数及び血液生化学の評価を、本剤の投与開始前、投与開始の 1 カ月目は週 1 回以上、2 カ月目は隔週 1 回、治療期間中は月 1 回実施する。

治療開始後 1 カ月は週 1 回、血中クレアチンホスホキナーゼをモニタリングする。

2.4　強い CYP3A4 阻害剤投与時の用量調節

強い CYP3A4 阻害剤を併用投与する場合、本剤を 1 日 1 回 250 mg に減量する。強い CYP3A4 阻害剤の投与を中止したときは（強い CYP3A4 阻害剤の 5 半減期以上経過後）、本剤を推奨用量である 1 日 1 回 500 mg に増量する。

3.　剤形及び含量

錠剤：楕円形の青色フィルムコーティング錠（250 mg）であり、錠剤の片面に「IVO」、反対面に「250」と刻印されている。

4.　禁忌

該当せず。

5.　警告及び使用上の注意

5.1　AML 及び MDS における分化症候群

分化症候群は骨髄系細胞の急激な増殖及び分化に関連し、生命を脅かす又は死亡に至る可能性がある。

本剤を投与した患者にみられる分化症候群の症状は、非感染性の白血球増加症、末梢性浮腫、発熱、呼吸困難、胸水、低血圧、低酸素症、肺水腫、肺臓炎、心嚢液貯留、発疹、水分過負荷、腫瘍崩壊症候群及びクレアチニン増加である。

併用療法を検討した AG120-C-009 試験では、本剤とアザシチジンを投与した未治療 AML 患者の 15%（11/71 例）に分化症候群が認められた。*［副作用（6.1）を参照］*本剤とアザシチジンの投与後に分化症候群が認められた未治療 AML 患者 11 例のうち 8 例（73%）が回復した。分化症候群は、早い患者で治療開始 3 日後から 1 カ月間に発症した。

単剤療法を検討した AG120-C-001 試験では、本剤を投与した未治療 AML 患者の 25%（7/28 例）、再発又は難治性 AML 患者の 19%（34/179 例）に分化症候群が認められた。*［副作用（6.1）を参照］*分化症候群が認められた未治療 AML 患者の 7 例のうち 6 例（86%）が回復した。分化症候群が認められた再発又は難治性 AML 患者の 34 例のうち、治療後又は本剤の休薬後に 27 例（79%）が回復した。分化症候群は、白血球増加症の併発にかかわらず、早い患者で本剤の投与 1 日後から最長 3 カ月後までに発症した。

単剤療法を検討した AG120-C-001 試験では、本剤を投与した再発又は難治性 MDS 患者の 11%（2/19 例）に分化症候群が認められた。*［副作用（6.1）を参照］*分化症候群が認められた 2 例は治療後又は本剤の休薬後にともに回復した。分化症候群は、白血球増加症の併発にかかわらず、早い患者で本剤の投与 1 日後から最長 3 カ月後までに発症した。

分化症候群が疑われる場合、デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに点滴静注（又は同等量の代替コルチコステロイドを経口投与若しくは点滴静注）及び血行動態モニタリングを開始し、症状が消失するまで継続する。*［用法及び用量（2.3）を参照］*非感染性の白血球増加症を併発している場合、臨床上必要に応じてヒドロキシウレアの投与又は白血球アフェレーシスを開始する。症状

消失後はコルチコステロイド及びヒドロキシウレアを漸減するが、コルチコステロイドは 3 日以上投与する。コルチコステロイド及び／又はヒドロキシウレアの投与を早期に中止すると、分化症候群の症状が再発することがある。コルチコステロイド投与開始後 48 時間以降も重度の徴候及び／又は症状が続いた場合、重度の徴候及び／又は症状が回復するまで本剤を休薬する。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.2　　QTc 間隔延長

本剤の投与により QT（QTc）延長及び心室性不整脈があらわれることがある。*［臨床薬理試験（12.2）を参照］*

臨床試験（AG120-C-009 試験）において本剤とアザシチジンを併用投与した未治療 AML 患者 71 例のうち、10 例（14%）で心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法を使用）（QTcF）が 500 msec 超であり、69 例のうち 15 例（22%）の QTcF はベースライン時よりも 60 msec 超延長した。*［副作用（6.1）を参照］*本試験では、QTcF が 470 msec 以上並びに QT 延長又は不整脈のリスクが上昇する他の要因（NYHA クラス III 又は IV のうっ血性心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など）を有する患者を除外した。

臨床試験（AG120-C-001 試験）において本剤を単剤投与した AML 及び MDS を含む血液悪性腫瘍患者 265 例のうち、9%の QTc 間隔は 500 msec 超であり、14%はベースライン時よりも QTc が 60 msec 超延長した。*［副作用（6.1）を参照］*1 例で本剤に関連する心室細動が認められた。本試験では、QTc が 450 msec 以上の患者（従来認められていた脚ブロックにより QTc が 450 msec 以上であった患者を除く）並びに QT 延長症候群の既往歴を有する患者又は管理不能若しくは重要な心血管疾患を有する患者を除外した。

臨床試験（AG120-C-005 試験）において本剤を投与した胆管癌患者 123 例のうち、2%は QTc 間隔が 500 msec 超であり、5%では QTc がベースライン時よりも 60 msec 超延長した。*［副作用（6.1）を参照］*本試験では、心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法を使用）（QTcF）が 450 msec 以上の患者並びに QT 延長又は不整脈のリスクが上昇する他の要因（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など）を有する患者を除外した。

QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤（抗不整脈薬、フルオロキノロン、トリアゾール系抗真菌薬、5-HT_3 受容体拮抗薬など）及び CYP3A4 阻害剤と本剤とを併用投与すると、QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性がある。*［薬物相互作用（7.1）、臨床薬理試験（12.2）を参照］*心電図及び電解質をモニタリングする。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

先天性 QTc 延長症候群、うっ血性心不全、電解質異常を有する患者又は QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者には、頻回のモニタリングが必要となる可能性がある。

QTc 間隔が 480 msec 超 500 msec 以下に延長した場合は本剤を休薬する。QTc 間隔が 500 msec 超に延長した場合、本剤を休薬及び減量する。生命を脅かす不整脈の徴候又は症状を伴う QTc 間隔延長が認められた場合、本剤を中止する。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.3　ギラン・バレー症候群

本剤の投与によりギラン・バレー症候群が発症する可能性がある。AG120-C-001 試験において本剤を投与した患者の 0.8%（2/265 例）にギラン・バレー症候群が認められた。*［副作用（6.1）を参照］*

本剤を服用している患者に対して、片側又は両側の筋力低下、感覚の変化、錯感覚、呼吸困難などの運動性及び／又は感覚性ニューロパチーの新たな徴候と症状についてモニタリングする。ギラン・バレー症候群と診断された場合、本剤を中止する。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

6.　副作用

以下の重大な副作用は添付文書の他の項に記載する。

- AML及びMDSにおける分化症候群 *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- QTc間隔延長 *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- ギラン・バレー症候群 *［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある被験薬の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の被験薬による臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできない。また、実臨床での発現率が反映されない可能性がある。

<u>急性骨髄性白血病</u>

AMLの安全性解析対象集団は、AG120-C-009試験（N=71）及びAG120-C-001試験（N=213）でそれぞれ本剤1日1回500 mgとアザシチジンとの併用投与及び本剤を単剤投与した患者である。*［臨床成績（14.1及び14.2）を参照］*この安全性解析対象集団で、最もよくみられた臨床検査値異常を含む副作用（各試験25%以上）は、白血球数減少、下痢、ヘモグロビン減少、血小板減少、ブドウ糖増加、疲労、アルカリホスファターゼ増加、浮腫、カリウム減少、悪心、嘔吐、ホスファターゼ減少、食欲減退、ナトリウム減少、白血球増加症、マグネシウム減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、呼吸困難、尿酸増加、腹痛、クレアチニン増加、粘膜炎、発疹、心電図QT延長、分化症候群、カルシウム減少、好中球数減少及び筋肉痛であった。

未治療のAML

本剤とアザシチジンの併用療法

AG120-C-009試験ではAML患者を対象とし本剤とアザシチジンを併用投与したときの本剤の安全性を評価した。*［臨床成績（14.1）を参照］*本剤1日1回500 mg（N=71）又はプラセボ（N=73）を少なくとも1回投与した。本剤とアザシチジンを併用投与した患者では、本剤の曝露期間の中央値は6カ月であった（範囲0～33カ月）。曝露期間は、34例（48%）は少なくとも6カ月以上、22例（31%）は少なくとも1年以上であった。

本剤とアザシチジンの併用投与例でよくみられた重篤な副作用（5%以上）は分化症候群（8%）であった。

本剤とアザシチジンの併用投与例の4%で致死的な副作用である分化症候群（3%）及び脳虚血（1例）が認められた。

患者の2%以上に認められた本剤の中止に至った副作用は、分化症候群（3%）及び肺塞栓症（3%）であった。

最もよくみられた本剤の休薬に至った副作用（5%超）は、好中球減少症（25%）、心電図QT延長（7%）及び血小板減少症（7%）であった。

本剤の減量に至った副作用は心電図QT延長（8%）、好中球減少症（8%）及び血小板減少症（1%）であった。

AG120-C-009試験で最もよくみられた副作用及び臨床検査値異常を表2及び表3に示す。

表2：AG120-C-009試験でプラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン併用療法を受けたAML患者の発現割合の差が2%以上であった副作用（10%以上）

	本剤+アザシチジン N=71		プラセボ+アザシチジン N=73	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
胃腸障害				
悪心	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)
嘔吐[1]	29 (41)	0	20 (27)	1 (1)
臨床検査				
心電図QT延長	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)
精神障害				
不眠症	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0
血液およびリンパ系障害				
分化症候群[2]	11 (15)	7 (10)	6 (8)	6 (8)
白血球増加症[3]	9 (13)	0	1 (1)	0
血管障害				

	本剤+アザシチジン N=71		プラセボ+アザシチジン N=73	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
血腫[4]	11 (15)	0	3 (4)	0
高血圧[5]	9 (13)	3 (4)	6 (8)	4 (5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛[6]	21 (30)	3 (4)	6 (8)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難[7]	14 (20)	2 (3)	11 (15)	4 (5)
神経系障害				
頭痛	8 (11)	0	2 (3)	0

1 グループ化した用語：嘔吐及びレッチング
2 分化症候群は、末梢性浮腫、白血球増加症、発熱、呼吸困難、胸水、低血圧、低酸素症、肺水腫、肺炎、心嚢液貯留、発疹、水分過負荷、腫瘍崩壊症候群及びクレアチニン増加など、よく報告される他の事象と関連することがある。
3 グループ化した用語：白血球増加症及び白血球数増加
4 グループ化した用語：血腫、眼血腫、カテーテル留置部位血腫、口腔粘膜血腫、特発性血腫、適用部位血腫、注射部位血腫及び眼窩周囲血腫
5 グループ化した用語：血圧上昇、本態性高血圧症及び高血圧
6 グループ化した用語：四肢痛、関節痛、背部痛、筋骨格硬直、癌疼痛及び頚部痛
7 グループ化した用語：呼吸困難、労作性呼吸困難、低酸素症及び呼吸不全

表 3：AG120-C-009 試験で本剤+アザシチジン併用療法を受けた AML 患者においてベースラインから悪化した臨床検査値異常[1、2]の一部（10%以上）

	本剤+アザシチジン N=71		プラセボ+アザシチジン N=73	
臨床検査値異常	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
血液学的検査値異常				
白血球数減少	46 (65)	39 (55)	47 (64)	42 (58)
血小板減少	41 (58)	30 (42)	52 (71)	42 (58)
ヘモグロビン減少	40 (56)	33 (46)	48 (66)	42 (58)
好中球数減少	18 (25)	16 (23)	25 (35)	23 (32)
リンパ球数増加	17 (24)	1 (1)	7 (10)	1 (1)
生化学的検査値異常				
ブドウ糖増加	40 (56)	9 (13)	34 (47)	8 (11)
リン酸塩減少	29 (41)	7 (10)	25 (34)	9 (12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (37)	0	17 (23)	0
マグネシウム減少	25 (35)	0	19 (26)	0
アルカリホスファターゼ増加	23 (32)	0	21 (29)	0
カリウム増加	17 (24)	2 (3)	9 (12)	1 (1)

1 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より1グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。
2 割合の算出に使用した分母は、各群の各パラメータについてCTCAE規準で評価可能な、薬剤を投与した被験者の数である。

<u>本剤の単剤療法</u>

本剤を1日1回500 mg投与した未治療の成人AML患者28例において単剤の安全性プロファイル

を検討した。*［臨床成績（14.1）を参照］*本剤の曝露期間の中央値は4.3カ月（範囲0.3～40.9カ月）であった。曝露期間は、10例（36%）は少なくとも6カ月以上、6例（21%）は少なくとも1年以上であった。

よくみられた重篤な副作用（5%以上）は分化症候群（18%）、心電図QT延長（7%）及び疲労（7%）であった。可逆性後白質脳症症候群（PRES）が1例で発現した。

本剤の休薬に至ったよくみられた副作用（10%以上）は心電図QT延長（14%）及び分化症候群（11%）であった。2例（7%）で心電図QT延長により本剤の減量を要した。1例は下痢、他の1例はPRESにより本剤を中止した。

AG120-C-001試験における最もよくみられた副作用を表4に示す。

表4：AG120-C-001試験で未治療のAML患者の10%以上（全Grade）又は5%以上（Grade 3以上）に報告された副作用

	本剤（500 mg1日1回） N=28	
器官分類 副作用	**全Grade n（%）**	**Grade 3以上 n（%）**
胃腸障害		
下痢	17 (61)	2 (7)
悪心	10 (36)	2 (7)
腹痛[1]	8 (29)	1 (4)
便秘	6 (21)	1 (4)
嘔吐	6 (21)	1 (4)
粘膜炎[2]	6 (21)	0
消化不良	3 (11)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[3]	14 (50)	4 (14)
浮腫[4]	12 (43)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	11 (39)	1 (4)
血液およびリンパ系障害		
白血球増加症[5]	10 (36)	2 (7)
分化症候群[6]	7 (25)	3 (11)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛[7]	9 (32)	1 (4)
筋肉痛[8]	7 (25)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難[9]	8 (29)	1 (4)
咳嗽[10]	4 (14)	0
臨床検査		
心電図QT延長	6 (21)	3 (11)
体重減少	3 (11)	0
神経系障害		
浮動性めまい	6 (21)	0

	本剤（500 mg1日1回） N=28	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
ニューロパチー[11]	4 (14)	0
頭痛	3 (11)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	4 (14)	1 (4)
発疹[12]	4 (14)	1 (4)

1 グループ化した用語：腹痛、上腹部痛、腹部不快感及び腹部圧痛
2 グループ化した用語：アフタ性潰瘍、食道痛、食道炎、歯肉痛、歯肉炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内痛、口腔咽頭痛、肛門周囲痛及び口内炎
3 グループ化した用語：無力症及び疲労
4 グループ化した用語：浮腫、顔面浮腫、水分過負荷、体液貯留、血液量増加症、末梢性浮腫及び顔面腫脹
5 グループ化した用語：白血球増加症、著明な白血球増多及び白血球数増加
6 分化症候群は、末梢性浮腫、白血球増加症、発熱、呼吸困難、胸水、低血圧、低酸素症、肺水腫、肺炎、心嚢液貯留、発疹、水分過負荷、腫瘍崩壊症候群及びクレアチニン増加など、よく報告される他の事象と関連することがある。
7 グループ化した用語：関節痛、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛及び四肢痛
8 グループ化した用語：筋肉痛、筋力低下、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び肋間筋肉痛
9 グループ化した用語：呼吸困難、労作性呼吸困難、低酸素症及び呼吸不全
10 グループ化した用語：咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群
11 グループ化した用語：灼熱感、腰仙部神経叢障害、末梢性ニューロパチー、錯感覚及び末梢性運動ニューロパチー
12 グループ化した用語：ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、全身性皮疹、丘疹性皮疹、皮膚剥脱及び皮膚潰瘍

未治療AML患者に認められたベースライン後の臨床検査値の変化（一部）を表5に示す。

表5：AG120-C-001試験で未治療AML[1]患者に最もよく（10%以上）又は5%以上（Grade 3以上）に報告された新規の又は悪化した臨床検査値異常

	本剤（500 mg1日1回） N=28	
臨床検査値異常	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
ヘモグロビン減少	15 (54)	12 (43)
アルカリホスファターゼ増加	13 (46)	0
カリウム減少	12 (43)	3 (11)
ナトリウム減少	11 (39)	1 (4)
尿酸増加	8 (29)	1 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (29)	1 (4)
クレアチニン増加	8 (29)	0
マグネシウム減少	7 (25)	0
カルシウム減少	7 (25)	1 (4)
リン酸塩減少	6 (21)	2 (7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (14)	1 (4)

1 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より1グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。

再発又は難治性のAML

本剤を1日1回500 mg投与した再発又は難治性の成人AML患者179例において単剤の安全性プロファイルを検討した。*［臨床成績（14.2）を参照］*

本剤の曝露期間の中央値は3.9カ月（範囲0.1～39.5カ月）であった。曝露期間は、65例（36%）は少なくとも6カ月以上、16例（9%）は少なくとも1年以上であった。

重篤な副作用（5%以上）は分化症候群（10%）、白血球増加症（10%）及び心電図QT延長（7%）であった。進行性多巣性白質脳症（PML）が1例で認められた。

本剤の休薬に至った最もよくみられた副作用は心電図QT延長（7%）、分化症候群（3%）、白血球増加症（3%）及び呼吸困難（3%）であった。179例のうち5例（3%）が副作用により減量を要した。

本剤の減量に至った副作用は心電図QT延長（1%）、下痢（1%）、悪心（1%）、ヘモグロビン減少（1%）及びトランスアミナーゼ上昇（1%）であった。

本剤の中止に至った副作用はギラン・バレー症候群（1%）、発疹（1%）、口内炎（1%）及びクレアチニン増加（1%）であった。

AG120-C-001試験で最もよくみられた副作用を表6に示す。

表6：再発又は難治性のAML患者の10%以上（全Grade）又は5%以上（Grade 3以上）に報告された副作用

	本剤（500 mg1日1回）N=179	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[1]	69 (39)	6 (3)
浮腫[2]	57 (32)	2 (1)
発熱	41 (23)	2 (1)
胸痛[3]	29 (16)	5 (3)
血液およびリンパ系障害		
白血球増加症[4]	68 (38)	15 (8)
分化症候群[5]	34 (19)	23 (13)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛[6]	64 (36)	8 (4)
筋肉痛[7]	33 (18)	1 (1)
胃腸障害		
下痢	60 (34)	4 (2)
悪心	56 (31)	1 (1)
粘膜炎[8]	51 (28)	6 (3)

	本剤（500 mg1日1回） N=179	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
便秘	35 (20)	1 (1)
嘔吐[9]	32 (18)	2 (1)
腹痛[10]	29 (16)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難[11]	59 (33)	16 (9)
咳嗽[12]	40 (22)	1 (< 1)
胸水	23 (13)	5 (3)
臨床検査		
心電図QT延長	46 (26)	18 (10)
皮膚および皮下組織障害		
発疹[13]	46 (26)	4 (2)
代謝および栄養障害		
食欲減退	33 (18)	3 (2)
腫瘍崩壊症候群	14 (8)	11 (6)
神経系障害		
頭痛	28 (16)	0
ニューロパチー[14]	21 (12)	2 (1)
血管障害		
低血圧[15]	22 (12)	7 (4)

1 グループ化した用語：無力症及び疲労
2 グループ化した用語：末梢性浮腫、浮腫、水分過負荷、体液貯留及び顔面腫脹
3 グループ化した用語：狭心症、胸痛、胸部不快感及び非心臓性胸痛
4 グループ化した用語：白血球増加症、著明な白血球増多及び白血球数増加
5 分化症候群は、末梢性浮腫、白血球増加症、発熱、呼吸困難、胸水、低血圧、低酸素症、肺水腫、肺炎、心嚢液貯留、発疹、水分過負荷、腫瘍崩壊症候群及びクレアチニン増加など、よく報告される他の事象と関連することがある。
6 グループ化した用語：関節痛、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛及び四肢痛
7 グループ化した用語：筋肉痛、筋力低下、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び肋間筋肉痛
8 グループ化した用語：アフタ性潰瘍、食道痛、食道炎、歯肉痛、歯肉炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内痛、口腔咽頭痛、肛門周囲痛及び口内炎
9 グループ化した用語：嘔吐及びレッチング
10 グループ化した用語：腹痛、上腹部痛、腹部不快感及び腹部圧痛
11 グループ化した用語：呼吸困難、呼吸不全、低酸素症及び労作性呼吸困難
12 グループ化した用語：咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群
13 グループ化した用語：ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、全身性皮疹、丘疹性皮疹、皮膚剥脱及び皮膚潰瘍
14 グループ化した用語：運動失調、灼熱感、歩行障害、ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー及び感覚障害
15 グループ化した用語：低血圧及び起立性低血圧

再発又は難治性のAML患者に認められたベースライン後の臨床検査値の変化（一部）を表7に示す。

表7：再発又は難治性のAML[1]患者に最もよく（10%以上）又は5%以上（Grade 3以上）に報告された新規の又は悪化した臨床検査値異常

	本剤（500 mg1日1回） N=179	
臨床検査値異常	**全Grade n（%）**	**Grade 3以上 n（%）**
ヘモグロビン減少	108 (60)	83 (46)
ナトリウム減少	69 (39)	8 (4)
マグネシウム減少	68 (38)	0
尿酸増加	57 (32)	11 (6)
カリウム減少	55 (31)	11 (6)
アルカリホスファターゼ増加	49 (27)	1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (27)	1 (1)
リン酸塩減少	45 (25)	15 (8)
クレアチニン増加	42 (23)	2 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (15)	2 (1)
ビリルビン増加	28 (16)	1 (1)

1 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より1グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。

<u>再発又は難治性の骨髄異形成症候群</u>

AG120-C-001試験において本剤を1日1回500 mg投与した再発又は難治性の成人MDS患者19例を対象に本剤の安全性を検討した。*[臨床成績（14.3）を参照]*本剤の曝露期間の中央値は9.3カ月（範囲3.3～78.8カ月）であった。曝露期間は、14例（74%）は少なくとも6カ月以上、8例（42%）は少なくとも1年以上であった。

重篤な副作用（5%以上）は、分化症候群（11%）、疲労（5%）及び発疹（5%）であった。

患者の5%が副作用により本剤を中止した。本剤の中止に至った副作用は疲労であった。

患者の16%が副作用により本剤を休薬した。本剤の休薬に至った副作用（5%以上）は、分化症候群、白血球増加症及び発疹であった。

患者の16%が副作用により本剤を減量した。本剤の減量に至った副作用（5%以上）は、分化症候群、疲労及び発疹であった。

最もよくみられた臨床検査値異常を含む副作用（25%以上）は、クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、関節痛、アルブミン減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、下痢、咳嗽、ナトリウム減少、粘膜炎、食欲減退、筋肉痛、リン酸塩減少、そう痒症及び発疹であった。

AG120-C-001試験でみられた副作用を表8に要約する。

表8：AG120-C-001試験の再発又は難治性のMDS患者における副作用（10%以上）

	本剤（500 mg1日1回） N=19	
器官分類 副作用	**全Grade** **%**	**Grade 3又は4** **%**
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛[1]	42	16
筋肉痛[2]	26	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[3]	37	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	32	0
呼吸困難[4]	21	0
胃腸障害		
下痢	32	0
粘膜炎[5]	26	5
便秘	16	0
悪心	16	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	26	0
発疹[6]	26	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	26	0
血液およびリンパ系障害		
白血球増加症[7]	16	5
分化症候群	11	0
神経系障害		
頭痛	16	0
血管障害		
高血圧	16	16
臨床検査		
心電図QT延長	11	0

1 グループ化した用語：関節痛、背部痛、四肢痛、側腹部痛、関節腫脹及び頚部痛
2 グループ化した用語：筋肉痛、筋痙縮、筋不快感及び筋骨格系胸痛
3 グループ化した用語：疲労及び無力症
4 グループ化した用語：呼吸困難及び労作性呼吸困難
5 グループ化した用語：口腔咽頭痛、歯肉炎、口腔内潰瘍形成及び口内炎
6 グループ化した用語：発疹、カテーテル留置部位紅斑及び蕁麻疹
7 グループ化した用語：白血球増加症、著明な白血球増多及び白血球数増加

AG120-C-001試験でみられた臨床検査値異常を表9に要約する。

表9：AG120-C-001試験の再発又は難治性のMDS患者においてベースラインから悪化した臨床検査値異常の一部（15%以上）

	本剤[1] N=19	
臨床検査値異常	**全Grade %**	**Grade 3又は4 %**
クレアチニン増加	95	5
ヘモグロビン減少	42	32
アルブミン減少	37	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37	5
ナトリウム減少	32	5
リン酸塩減少	26	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	5
ビリルビン増加	21	0
マグネシウム減少	21	0
アルカリホスファターゼ増加	16	0
カリウム増加	16	0

1 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より1グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。

<u>局所進行性又は転移性の胆管癌</u>

AG120-C-005試験において治療歴のある局所進行性又は転移性の胆管癌患者を対象に本剤の安全性を検討した。*［臨床成績（14.4）を参照］*本剤1日1回500 mg（N=123）又はプラセボ（N=59）を少なくとも1回以上投与した。本剤の曝露期間の中央値は2.8カ月（範囲0.1～34.4カ月）であった。

本剤を投与した患者の34%に重篤な副作用が認められた。本剤群の2%以上にみられた重篤な副作用は、肺炎、腹水、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸であった。

本剤を投与した患者の4.9%に致死的な副作用が認められた。内訳は敗血症（1.6%）及び肺炎、腸閉塞、肺塞栓症、肝性脳症（各0.8%）であった。

患者の7%が本剤を中止した。本剤の中止に至った最もよくみられた副作用は急性腎障害（1.6%）であった。

本剤を投与した患者の29%が副作用により本剤を休薬した。本剤の休薬に至った最もよくみられた副作用（2%超）は、高ビリルビン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹水及び疲労であった。

患者の4.1%が副作用により本剤を減量した。本剤の減量に至った副作用は、心電図QT延長（3.3%）及び末梢性ニューロパチー（0.8%）であった。

最もよくみられた副作用（15%以上）は、疲労、悪心、腹痛、下痢、咳嗽、食欲減退、腹水、嘔

吐、貧血及び発疹であった。

AG120-C-005試験でみられた副作用及び臨床検査値異常を表10及び表11に示す。

表10：AG120-C-005試験で本剤を投与した患者の10%以上に認められた副作用

	本剤（500 mg1日1回） N=123		プラセボ N=59	
器官分類 副作用	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[1]	53 (43)	4 (3)	18 (31)	3 (5)
胃腸障害				
悪心	51 (41)	3 (2)	17 (29)	1 (2)
下痢	43 (35)	0	10 (17)	0
腹痛[2]	43 (35)	3 (2)	13 (22)	2 (3)
腹水	28 (23)	11 (9)	9 (15)	4 (7)
嘔吐[3]	28 (23)	3 (2)	12 (20)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽[4]	33 (27)	0	5 (9)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	30 (24)	2 (2)	11 (19)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	22 (18)	8 (7)	3 (5)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹[5]	19 (15)	1 (1)	4 (7)	0
神経系障害				
頭痛	16 (13)	0	4 (7)	0
末梢性ニューロパチー[6]	13 (11)	0	0	0
臨床検査				
心電図QT延長	12 (10)	2 (2)	2 (3)	0

1 グループ化した用語：無力症及び疲労
2 グループ化した用語：腹痛、上腹部痛、腹部不快感、下腹部痛、心窩部不快感、腹部圧痛及び消化器痛
3 グループ化した用語：嘔吐及びレッチング
4 グループ化した用語：咳嗽及び湿性咳嗽
5 グループ化した用語：発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、斑状皮疹、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹及び薬物過敏症
6 グループ化した用語：末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び錯感覚

表11：AG120-C-005試験[1]で本剤を投与した患者に認められた臨床検査値異常の一部（10%以上）

	本剤（500 mg1日1回） N=123		プラセボ N=59	
臨床検査値異常	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**	**全Grade** **n（%）**	**Grade 3以上** **n（%）**
AST増加	41 (34)	5 (4)	14 (24)	1 (2)
ビリルビン増加	36 (30)	15 (13)	11 (19)	2 (3)
ヘモグロビン減少	48 (40)	8 (7)	14 (25)	0

1 臨床検査値異常は、新規若しくはベースライン時より1グレード以上悪化した場合、又はベースライン時の値が不明な場合と定義した。

7. 薬物相互作用

7.1 本剤に対する他剤の影響

強い又は中程度のCYP3A4阻害剤	
臨床的影響	● 本剤と強い又は中程度のCYP3A4阻害剤を併用投与すると、本剤の血漿中濃度が上昇した。*［臨床薬理試験（12.3）を参照］* ● 本剤の血漿中濃度が上昇すると、QTc間隔延長のリスクが増加する可能性がある。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
予防及び管理	● 本剤の治療期間中は強い又は中程度のCYP3A4阻害剤以外の代替治療法を考慮する。 ● 強いCYP3A4阻害剤の併用投与が避けられない場合、本剤を1日1回250 mgに減量する。*［用法及び用量（2.3）を参照］* ● QTc間隔延長のリスクの増加についてモニタリングする。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
強いCYP3A4誘導剤	
臨床的影響	● 本剤と強いCYP3A4誘導剤を併用投与すると、本剤の血漿中濃度が低下した。*［臨床薬理試験（12.3）を参照］*
予防及び管理	● 本剤と強いCYP3A4誘導剤の併用投与を避ける。
QTc間隔延長を起こすことが知られている薬剤	
臨床的影響	● 本剤とQTc間隔延長を起こすことが知られている薬剤を併用投与すると、QTc間隔延長のリスクが増加する可能性がある。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
予防及び管理	● 本剤とQTc間隔延長を起こすことが知られている薬剤の併用投与を避けるか、代替治療法に置き換える。 ● 本剤とQTc間隔延長を起こすことが知られている薬剤の併用投与が避けられない場合、QTc間隔延長のリスクの増加についてモニタリングする。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*

7.2 他剤に対する本剤の影響

本剤はCYP3A4の誘導作用があり、CYP2C9を誘導する可能性も示唆されている。併用投与によりCYP3A4感受性の基質である薬剤の濃度が減少し、CYP2C9感受性の基質である薬剤の濃度が減少する可能性も示唆されている。*［臨床薬理試験（12.3）を参照］*本剤の治療期間中はCYP3A4及びCYP2C9感受性の基質ではない代替治療法を用いる。本剤とCYP3A4感受性の基質又はCYP2C9感受性の基質との併用が避けられない場合は、これらの薬剤の治療効果が失われていないかモニタリングする。

CYP3A4の基質である抗真菌薬と本剤を併用投与すると、抗真菌薬の効果が失われることが予想されるため、併用投与しない。

本剤との併用によりホルモン避妊薬濃度が減少する可能性があるため、本剤を投与している患

者には代替避妊法を考慮する。

8.　特定の集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

動物での胚･胎児毒性試験成績から、妊婦に本剤を投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦において本剤の投与による重大な先天性欠損及び流産のリスクに関するデータはない。動物での胚・胎児毒性試験で、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに本剤を経口投与したとき、ヒト推奨用量でのAUCに基づく定常状態の臨床曝露量の2倍に相当する用量から、胚･胎児の死亡率及び成長の変化との関連が認められた。*(データ参照)* 妊娠期間中での本剤の投与又は本剤の投与中に患者が妊娠した場合、患者に胎児への潜在的リスクを説明する。

本剤の適応となる患者集団における重大な先天性欠損及び流産のリスクは不明である。妊婦の健康状態や薬剤の使用にかかわらず、妊娠の転帰は不良となることがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠のうち重大な先天性欠損のリスクが2%～4%、流産のリスクが15%～20%と推定されている。

データ

動物データ

器官形成期（妊娠6～17日）の妊娠ラットに本剤500 mg/kg/dayを投与したところ、胎児の体重減少や骨格変異など胚・胎児への影響が認められた。これらの影響は、ヒト推奨用量である1日1回500 mgの曝露量の約2倍に相当する用量で観察された。

器官形成期（妊娠7～20日）の妊娠ウサギにおいて本剤180 mg/kg/dayの用量（ヒト推奨用量である1日1回500 mgの曝露量の約3.9倍に相当する曝露量）で母動物に毒性がみられ、自然流産のほか、胎児の体重減少、骨格変異及び内臓変異が認められた。

8.2　授乳婦

リスクの要約

イボシデニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行、母乳哺育児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータはない。ヒト乳汁中には多くの薬物が分泌され、母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、本剤の治療期間中及び最終投与後1カ月間は授乳を避けるよう授乳中の女性に指導する。

8.4　小児

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者

AML及びMDSを対象とした臨床試験で本剤を投与した304例のうち、75%が65歳以上、35%が75歳以上であった。

AG120-C-005試験で本剤を投与した胆管癌患者124例のうち37%が65歳以上、11%が75歳以上であった。

65歳以上の患者と若年患者との間には、有効性及び安全性において全体的な差異は認められなかった。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR ≥30 mL/min/1.73m^2、MDRD）患者での開始用量の調節は推奨されない。重度の腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73m^2、MDRD）患者又は透析を要する腎機能障害の患者における本剤の薬物動態及び安全性は不明である。*［臨床薬理試験（12.3）を参照］*重度の腎機能障害を有する患者又は透析を要する患者には本剤による治療開始前にリスクと予想されるベネフィットを考慮する。

8.7　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）患者での開始用量の調節は推奨されない。*［臨床薬理試験（12.3）を参照］*重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者における本剤の薬物動態及び安全性は不明である。重度の肝機能障害を有する患者には本剤による治療開始前にリスクと予想されるベネフィットを考慮する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tibsovo 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 250 mg of ivosidenib.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains lactose monohydrate equivalent to 9.5 mg lactose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Blue, oval shaped, film-coated tablets approximately 18 mm in length, debossed with 'IVO' on one side and '250' on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy (see section 5.1).

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 (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

Before taking Tibsovo, patients must have confirmation of an IDH1 R132 mutation using an appropriate diagnostic test.

Posology

Acute myeloid leukaemia
The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily on days 1-28 of each cycle.
Ivosidenib should be started on cycle 1 day 1 in combination with azacitidine at 75 mg/m^2 of body surface area, intravenously or subcutaneously, once daily on days 1-7 of each 28-day cycle. The first

treatment cycle of azacitidine should be given at 100% of the dose. It is recommended that patients be treated for a minimum of 6 cycles.
For the posology and method of administration of azacitidine, please refer to the full product information for azacitidine.

Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient.

Cholangiocarcinoma
The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily.

Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient.

Missed or delayed doses

If a dose is missed or not taken at the usual time, the tablets should be taken as soon as possible within 12 hours after the missed dose. Two doses should not be taken within 12 hours. The tablets should be taken as usual the following day.

If a dose is vomited, replacement tablets should not be taken. The tablets should be taken as usual the following day.

Precautions to be taken prior to administration and monitoring

An electrocardiogram (ECG) must be performed prior to treatment initiation. Heart rate corrected QT (QTc) should be less than 450 msec prior to treatment initiation and, in the presence of an abnormal QT, practitioners should thoroughly reassess the benefit/risk of initiating ivosidenib. In case QTc interval prolongation is between 480 msec and 500 msec, initiation of treatment with ivosidenib should remain exceptional and be accompanied by close monitoring.

An ECG must be performed prior to treatment initiation, at least weekly during the first 3 weeks of therapy and then monthly thereafter if the QTc interval remains ≤ 480 msec. QTc interval abnormalities should be managed promptly (see Table 1 and section 4.4). In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed as clinically indicated.

Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. An ECG should be performed prior to co-administration, weekly monitoring for at least 3 weeks and then as clinically indicated (see below and sections 4.4, 4.5 and 4.8).

Complete blood count and blood chemistries should be assessed prior to the initiation of Tibsovo, at least once weekly for the first month of treatment, once every other week for the second month, and at each medical visit for the duration of therapy as clinically indicated.

Dose modification for concomitant administration of moderate or strong CYP3A4 inhibitors

If use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the recommended dose of ivosidenib should be reduced to 250 mg (1 x 250 mg tablet) once daily. If the moderate or strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the dose of ivosidenib should be increased to 500 mg after at least 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor (see above and sections 4.4 and 4.5).

Dose modifications and management recommendations for adverse reactions

Table 1 - Recommended dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction	Recommended action
Differentiation syndrome (see sections 4.4 and 4.8)	• If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids for a minimum of 3 days and taper only after symptom resolution. Premature discontinuation may result in symptom recurrence. • Initiate haemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days. • Interrupt Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after initiation of systemic corticosteroids. • Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when signs/symptoms are moderate or lower and upon improvement in clinical condition.
Leukocytosis (white blood cell count > 25 x 10^9/L or an absolute increase in total white blood cell count > 15 x 10^9/L from baseline, see sections 4.4 and 4.8)	• Initiate treatment with hydroxycarbamide according to institutional standards of care and leukapheresis as clinically indicated. • Taper hydroxycarbamide only after leukocytosis improves or resolves. Premature discontinuation may result in recurrence. • Interrupt Tibsovo if leukocytosis has not improved after initiation of hydroxycarbamide. • Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when leukocytosis has resolved.
QTc interval prolongation > 480 to 500 msec (Grade 2, see sections 4.4, 4.5 and 4.8)	• Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. • Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval-prolonging effects (see section 4.5). • Interrupt Tibsovo until QTc interval returns to ≤ 480 msec. • Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily after the QTc interval returns to ≤ 480 msec. • Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to ≤ 480 msec.

QTc interval prolongation > 500 msec (Grade 3, see sections 4.4, 4.5 and 4.8)	• Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. • Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval prolonging effects (see section 4.5). • Interrupt Tibsovo and monitor ECG every 24 h until QTc interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. • In case of QTc interval prolongation > 550 msec, in addition to the interruption of ivosidenib already scheduled, consider placing the patient under continuous electrocardiographic monitoring until QTc returns to values < 500 msec. • Resume treatment at 250 mg ivosidenib once daily after QTc interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ to 480 msec. • Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. • If alternative aetiology for QTc interval prolongation is identified, dose may be increased to 500 mg ivosidenib once daily.
QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening ventricular arrhythmia (Grade 4, see sections 4.4, 4.5 and 4.8)	• Permanently discontinue treatment.
Other Grade 3 or higher adverse reactions	• Interrupt Tibsovo until toxicity resolves to Grade 1 or lower, or baseline, then resume at 500 mg daily (Grade 3 toxicity) or 250 mg daily (Grade 4 toxicity). • If Grade 3 toxicity recurs (a second time), reduce Tibsovo dose to 250 mg daily until the toxicity resolves, then resume 500 mg daily. • If Grade 3 toxicity recurs (a third time), or Grade 4 toxicity recurs, discontinue Tibsovo.

Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in elderly patients (≥ 65 years old, see sections 4.8 and 5.2). No data are available for patients aged 85 years or older.

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR ≥ 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2) or moderate (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2) renal impairment. A recommended dose has not been determined for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2). Tibsovo should be used with caution in patients with severe renal impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). A recommended dose has not been determined for patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Tibsovo should be used with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Tibsovo in children and adolescents < 18 years old have not been established. No data are available.

Method of administration

Tibsovo is for oral use.

The tablets are taken once daily at about the same time each day. Patients should not eat anything for 2 hours before and through 1 hour after taking the tablets (see section 5.2). The tablets should be swallowed whole with water.

Patients should be advised to avoid grapefruit and grapefruit juice during treatment (see section 4.5). Patients should also be advised not to swallow the silica gel desiccant found in the tablet bottle (see section 6.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant administration of strong CYP3A4 inducers or dabigatran (see section 4.5).

Congenital long QT syndrome.

Familial history of sudden death or polymorphic ventricular arrhythmia.

QT/QTc interval > 500 msec, regardless of the correction method (see section 4.2 and 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukaemia

Differentiation syndrome has been reported following treatment with ivosidenib (see section 4.8). Differentiation syndrome may be life-threatening or fatal if not treated (see below and section 4.2). Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells. Symptoms include: non-infectious leukocytosis, peripheral oedema, pyrexia, dyspnoea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary oedema, pneumonitis, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumour lysis syndrome and creatinine increased.
Patients must be informed of signs and symptoms of differentiation syndrome, be advised to contact their physician immediately if these occur and the need to carry the Patient Alert Card with them at all times.

If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days.

If leukocytosis is observed, initiate treatment with hydroxycarbamide according to institutional standards of care and leukapheresis as clinically indicated (see section 4.2).

Taper corticosteroids and hydroxycarbamide only after resolution of symptoms. Symptoms of differentiation syndrome may recur with premature discontinuation of corticosteroid and/or hydroxycarbamide treatment. Interrupt treatment with Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after the initiation of systemic corticosteroids and resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when the signs/symptoms are moderate or lower and upon improvement in the patient's clinical condition.

QTc interval prolongation

QTc interval prolongation has been reported following treatment with ivosidenib (see section 4.8). An ECG must be performed prior to treatment initiation, at least weekly during the first 3 weeks of therapy and then monthly thereafter if the QTc interval remains ≤ 480 msec (see section 4.2). Any abnormalities should be managed promptly (see section 4.2). In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed as clinically indicated. In case of severe vomiting and/or diarrhoea, an assessment of serum electrolytes abnormalities, especially hypokalaemia and magnesium, must be performed.

Patients should be informed of the risk of QT prolongation, its signs and symptoms (palpitation, dizziness, syncope or even cardiac arrest) and be advised to contact their physician immediately if these occur.

Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. ECG should be performed prior to co-administration, weekly monitoring for at least 3 weeks and then as clinically indicated. The recommended dose of ivosidenib should be reduced to 250 mg once daily if use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided (see sections 4.2 and 4.5).

If administration of furosemide (an OAT3 substrate) is clinically indicated to manage signs/symptoms of differentiation syndrome, patients should be closely monitored for electrolyte imbalances and QTc interval prolongation.

Patients with congestive heart failure or electrolyte abnormalities should be monitored closely, with periodic monitoring of ECGs and electrolytes, during treatment with ivosidenib.
Treatment with Tibsovo should be permanently discontinued if patients develop QTc interval prolongation with signs or symptoms of life-threatening arrhythmia (see section 4.2).

Ivosidenib should be used with caution in patients who have either albumin levels below the normal range or are underweight.

Severe renal impairment

The safety and efficacy of ivosidenib have not been established in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2). Tibsovo should be used with caution in patients with severe renal impairment and this patient population should be closely monitored
(see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The safety and efficacy of ivosidenib have not been established in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Tibsovo should be used with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.2 and 5.2).
Tibsovo should be used with caution in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) (see section 4.8).

CYP3A4 substrates

Ivosidenib induces CYP3A4 and it may, therefore, decrease systemic exposure to CYP3A4 substrates. Patients should be monitored for loss of antifungal efficacy if use of itraconazole or ketoconazole cannot be avoided (see section 4.5).

Women of childbearing potential / contraception

Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy (see section 4.6).

Women of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose.

Ivosidenib may decrease the systemic concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of a barrier method of contraception is recommended (see sections 4.5 and 4.6).

Lactose intolerance

Tibsovo contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should avoid this medicinal product.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on ivosidenib

Strong CYP3A4 inducers

Ivosidenib is a CYP3A4 substrate. Concomitant administration of strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) is expected to decrease plasma concentrations of ivosidenib and is contraindicated during treatment with Tibsovo (see section 4.3). Clinical studies evaluating the pharmacokinetics of ivosidenib in the presence of a CYP3A4 inducer have not been conducted.

Moderate or strong CYP3A4 inhibitors

In healthy subjects, administration of a single dose of 250 mg ivosidenib and 200 mg itraconazole once daily for 18 days increased the ivosidenib AUC by 169% (90% CI: 145, 195) with no change in C_{max}. Concomitant administration of moderate or strong CYP3A4 inhibitors increases plasma concentrations of ivosidenib. This may increase the risk of QTc interval prolongation and suitable alternatives that are not moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be considered whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. If use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the recommended dose of ivosidenib should be reduced to 250 mg once daily (see sections 4.2 and 4.4).

- Moderate CYP3A4 inhibitors include: aprepitant, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit and grapefruit juice, isavuconazole, verapamil, atazanavir.
- Strong CYP3A4 inhibitors include: clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole.

Medicinal products known to prolong the QTc interval

Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval (e.g. anti-arrhythmics, fluoroquinolones, 5-HT3 receptor antagonists, triazole antifungals) may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible (see sections 4.2 and 4.4).

Effect of ivosidenib on other medicinal products

Interactions with transporters

Ivosidenib inhibits P-gp and has the potential to induce P-gp. Therefore, it may alter systemic exposure to active substances that are predominantly transported by P-gp (e.g. dabigatran). Concomitant administration of dabigatran is contraindicated (see section 4.3).

Ivosidenib inhibits OAT3, organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and organic anion-transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3). Therefore, it may increase systemic exposure to OAT3 or OATP1B1/1B3 substrates. Concomitant administration of OAT3 substrates (e.g. benzylpenicillin, furosemide) or sensitive OATP1B1/1B3 substrates (e.g. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo (see section 5.2). Patients should be treated with caution if use of a suitable alternative is not possible. If administration of furosemide is clinically indicated to manage signs/symptoms of differentiation syndrome, patients should be closely monitored for electrolyte imbalances and QTc interval prolongation.

Enzyme induction

Cytochrome P450 (CYP) enzymes
Ivosidenib induces CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 and may induce CYP2C19. Therefore, it may decrease systemic exposure to substrates of these enzymes. Suitable alternatives that are not CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 or CYP2C9 substrates with a narrow therapeutic index, or CYP2C19 substrates should be considered during treatment with Tibsovo. Patients should be monitored for loss of substrate efficacy if use of such medicinal products cannot be avoided (see section 5.2).

- CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index include: alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, atazanavir.
- CYP2B6 substrates with a narrow therapeutic index include: cyclophosphamide, ifosfamide, methadone.
- CYP2C8 substrates with a narrow therapeutic index include: paclitaxel, pioglitazone, repaglinide.
- CYP2C9 substrates with a narrow therapeutic index include: phenytoin, warfarin.
- CYP2C19 substrates include: omeprazole.

Itraconazole or ketoconazole should not be used concomitantly with Tibsovo due to the expected loss of antifungal efficacy.

Ivosidenib may decrease the systemic concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of a barrier method of contraception is recommended for at least 1 month after the last dose (see sections 4.4 and 4.6).

Uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs)
Ivosidenib has the potential to induce UGTs and it may, therefore, decrease systemic exposure to substrates of these enzymes (e.g. lamotrigine, raltegravir). Suitable alternatives that are not UGT substrates should be considered during treatment with Tibsovo. Patients should be monitored for loss of UGT substrate efficacy if use of such medicinal products cannot be avoided (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy (see section 4.4).

Women of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose.

Ivosidenib may decrease the systemic concentrations of hormonal contraceptives and, therefore, concomitant use of an alternative contraceptive method such as barrier contraceptives is recommended (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

There are no adequate data on the use of ivosidenib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Tibsovo is not recommended for use during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Patients should be informed of the potential risk to the foetus if it is used during pregnancy or if a patient (or female partner of a treated male patient) becomes pregnant during treatment or during the one-month period after the last dose.

Breast-feeding

It is unknown whether ivosidenib and its metabolites are excreted in human milk. No studies in animals have been conducted to evaluate the excretion of ivosidenib and its metabolites in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose.

Fertility

There are no human data on the effect of ivosidenib on fertility. No fertility studies in animals have been conducted to evaluate the effect of ivosidenib. Undesirable effects on reproductive organs were observed in a 28-day repeat-dose toxicity study (see section 5.3). The clinical relevance of these effects is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ivosidenib has minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue and dizziness have been reported in some patients taking ivosidenib (see section 4.8) and should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Newly diagnosed acute myeloid leukaemia in combination with azacitidine

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were vomiting (40%), neutropenia (31%), thrombocytopenia (28%), electrocardiogram QT prolonged (21%), insomnia (19%).

The most common serious adverse reactions were differentiation syndrome (8%) and thrombocytopenia (3%).

In patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, the frequency of discontinuation of ivosidenib due to adverse reactions was 6%. Adverse reactions leading to discontinuation were electrocardiogram QT prolonged (1%), insomnia (1%), neutropenia (1%) and thrombocytopenia (1%).

The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 35%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were neutropenia (24%), electrocardiogram QT prolonged (7%), thrombocytopenia (7%), leukopenia (4%) and differentiation syndrome (3%).

The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 19%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (10%), neutropenia (8%) and thrombocytopenia (1%).

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-009 which included 72 patients with newly diagnosed AML randomised to and treated with ivosidenib (500 mg daily) in combination with azacitidine. The median duration of treatment with Tibsovo was 8 months (range 0.1 to 40.0 months). The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2 - Adverse drug reactions reported in patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine in clinical study AG120-C-009 (N=72)

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Differentiation syndrome, Leukocytosis, Thrombocytopenia, Neutropenia
	Common	Leukopenia
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia
Nervous system disorders	Very common	Headache, Dizziness
	Common	Neuropathy peripheral
Gastrointestinal disorders	Very common	Vomiting[1]
	Common	Oropharyngeal pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Pain in extremity, Arthralgia, Back pain
Investigations	Very common	Electrocardiogram QT prolonged

[1] Grouped term includes vomiting and retching.

Previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were fatigue (43%), nausea (42%), abdominal pain (35%), diarrhoea (35%), decreased appetite (24%), ascites (23%), vomiting (23%), anaemia (19%) and rash (15%).

The most common serious adverse reactions were ascites (2%), hyperbilirubinemia (2%), and jaundice cholestatic (2%).

In patients treated with ivosidenib, the frequency of treatment discontinuation due to adverse reactions was 2%. Adverse reactions leading to discontinuation were ascites (1%) and hyperbilirubinemia (1%).

The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 16%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were hyperbilirubinemia (3%), alanine aminotransferase increased (3%), aspartate aminotransferase increased (3%), ascites (2%) and fatigue (2%).

The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 4%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (3%) and neuropathy peripheral (1%).

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-005 which included 123 patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma, randomised to and treated with 500 mg ivosidenib once daily. The median duration of treatment with Tibsovo was 2.8 months (range 0.1 to 45.1 months; mean (standard deviation [SD]) 6.7 (8.2) months).

The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 3 - Adverse drug reactions reported in patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib in clinical study AG120-C-005 (N=123)

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Very common	Neuropathy peripheral, Headache
Gastrointestinal disorders	Very common	Ascites, Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Abdominal pain
Hepatobiliary disorders	Common	Jaundice cholestatic, Hyperbilirubinemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash[1]
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
	Common	Fall
Investigations	Very common	Aspartate aminotransferase increased, Blood bilirubin increased
	Common	Electrocardiogram QT prolonged, Alanine aminotransferase increased, White blood cell count decreased, Platelet count decreased

[1] Grouped term includes rash, rash maculo-papular, erythema, rash macular, dermatitis exfoliative generalized, drug eruption, and drug hypersensitivity.

Description of selected adverse reactions

Differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukaemia (see sections 4.2 and 4.4)

In study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with Tibsovo in combination with azacitidine, 14% experienced differentiation syndrome. No patient discontinued ivosidenib treatment due to differentiation syndrome and dose interruptions (3%) to manage signs/symptoms were required in a minority of patients. Of the 10 patients who experienced

differentiation syndrome, all recovered after treatment or after dose interruption of Tibsovo. The median time to onset of differentiation syndrome was 20 days. Differentiation syndrome occurred as early as 3 days and up to 46 days after treatment initiation during combination therapy.

QTc interval prolongation (see sections 4.2, 4.4 and 4.5)

In Study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine, electrocardiogram QT prolonged was reported in 21%; 11% experienced Grade 3 or higher reactions. Based on the analysis of the ECGs, 15% of patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, who had at least one post-baseline ECG assessment, were found to have a QTc interval > 500 msec, 24% had an increase from baseline QTc > 60 msec. One percent (1%) of patients discontinued ivosidenib treatment due to electrocardiogram QT prolonged, dose interruption and reduction were required in 7% and 10% of patients, respectively. The median time to onset of QT prolongation in patients treated with ivosidenib was 29 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 18 months after treatment initiation.
In Study AG120-C-005, in the 123 patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib monotherapy, electrocardiogram QT prolonged was reported in 10%; 2% experienced Grade 3 or higher reactions. Based on the analysis of the ECGs, 2% of patients had a QTc interval > 500 msec and 5% QTc interval prolongation > 60 msec from baseline. Dose reduction to manage signs/symptoms was required in 3% of patients. The median time to onset of QT prolongation in patients treated with ivosidenib monotherapy was 28 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 23 months after treatment initiation.

Special populations

Hepatic impairment

The safety and efficacy of ivosidenib have not been established in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). A trend to a higher incidence of adverse reactions was observed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) (See sections 4.2 and 5.2.).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, toxicity is likely to manifest as exacerbation of the adverse reactions associated with ivosidenib (see section 4.8). Patients should be closely monitored and provided with appropriate supportive care (see sections 4.2 and 4.4). There is no specific antidote for ivosidenib overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents; isocitrate dehydrogenase (IDH) inhibitors
ATC code: L01XM02

Mechanism of action

Ivosidenib is an inhibitor of the mutant IDH1 enzyme. Mutant IDH1 converts alpha- ketoglutarate (α-KG) to 2-hydroxyglutarate (2-HG) which blocks cellular differentiation and promotes tumorigenesis in both hematologic and non-hematologic malignancies. The mechanism of action of ivosidenib beyond its ability to reduce 2-HG and restore cellular differentiation is not fully understood across indications.

Pharmacodynamic effects

Multiple doses of ivosidenib 500 mg daily decreased plasma concentrations of 2-HG in patients with hematological malignancies and cholangiocarcinoma with mutated IDH1 to levels approximating those observed in healthy subjects. In bone marrow of patients with hematological malignancies and in tumour biopsy of patients with cholangiocarcinoma, the mean (% coefficient of variation [%CV]) reduction in 2-HG concentrations were 93.1% (11.1%) and 82.2% (32.4%), respectively.

Using an ivosidenib concentration-QTc model, a concentration-dependent QTc interval prolongation of approximately 17.2 msec (90% CI: 14.7, 19.7) was predicted at the steady-state C_{max} based on an analysis of 173 patients with AML who received 500 mg ivosidenib once daily. A concentration-dependent QTc interval prolongation of approximately 17.2 msec (90% CI: 14.3, 20.2) was observed at the steady-state C_{max} following a 500 mg daily dose based on an analysis of 101 patients with cholangiocarcinoma who received ivosidenib 500 mg daily (see sections 4.2 and 4.4).

Clinical efficacy

Newly diagnosed acute myeloid leukaemia in combination with azacitidine

The efficacy and safety of Tibsovo was evaluated in a randomised, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study (AG120-C-009) of 146 adult patients with previously untreated AML with an IDH1 mutation who were ineligible for intensive induction chemotherapy, based on at least one of the following criteria: 75 years or older, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2, severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, creatinine clearance < 45 mL/min, or other comorbidity. Gene mutation analysis for central confirmation of IDH1 mutation from bone marrow and/or peripheral blood were conducted for all subjects using the Abbott RealTime™ IDH1 Assay. Patients were randomised to receive either Tibsovo 500 mg or matched placebo orally once daily with azacitidine 75 mg/m^2/day subcutaneously or intravenously for 1 week every 4 weeks until the end of the study, disease progression or unacceptable toxicity.

The median age of patients treated with Tibsovo was 76 years (range: 58 to 84); 58% were male; 21% Asian, 17% were White, 61% not reported; and had an ECOG performance status of 0 (19%), 1 (44%), or 2 (36%). Seventy-five percent of patients had de novo AML. Overall, patients had documented favourable (4%), intermediate (67%) or poor/other (26%) cytogenetic risk as assessed by investigators based on the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology (2017).

Efficacy was based on the primary efficacy endpoint event-free survival (EFS), measured from the date of randomisation until treatment failure, relapse from remission, or death by any cause. Treatment failure was defined as failure to achieve complete remission (CR) by week 24. Overall survival (OS), CR rate, CR + CR with partial hematologic recovery (CR + CRh) rate and objective response rate (ORR) were key secondary efficacy endpoints (Table 4 and Figure 1).

Table 4 - Efficacy results in patients with newly diagnosed AML in combination with azacitidine

Endpoint	Ivosidenib (500 mg daily) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
Event-free survival, events (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
Treatment failure	42 (58.3)	59 (79.7)
Relapse	3 (4.2)	2 (2.7)
Death	1 (1.4)	1 (1.4)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.33 (0.16, 0.69)	
OS events (%)	28 (38.9)	46 (62.2)
Median OS (95% CI) months	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.44 (0.27, 0.73)	
CR, n (%)	34 (47.2)	11 (14.9)
95% CI[2]	(35.3, 59.3)	(7.7, 25.0)
Odds ratio[3] (95% CI)	4.76 (2.15, 10.50)	
CR + CRh rate, n (%)	38 (52.8)	13 (17.6)
95% CI[2]	(40.7, 64.7)	(9.7, 28.2)
Odds ratio[3](95% CI)	5.01 (2.32, 10.81)	
CR + CRi rate, n (%)	39 (54.2)	12 (16.2)
95% CI[2]	(42.0, 66.0)	(8.7, 26.6)
Odds ratio[3] (95% CI)	5.90 (2.69, 12.97)	

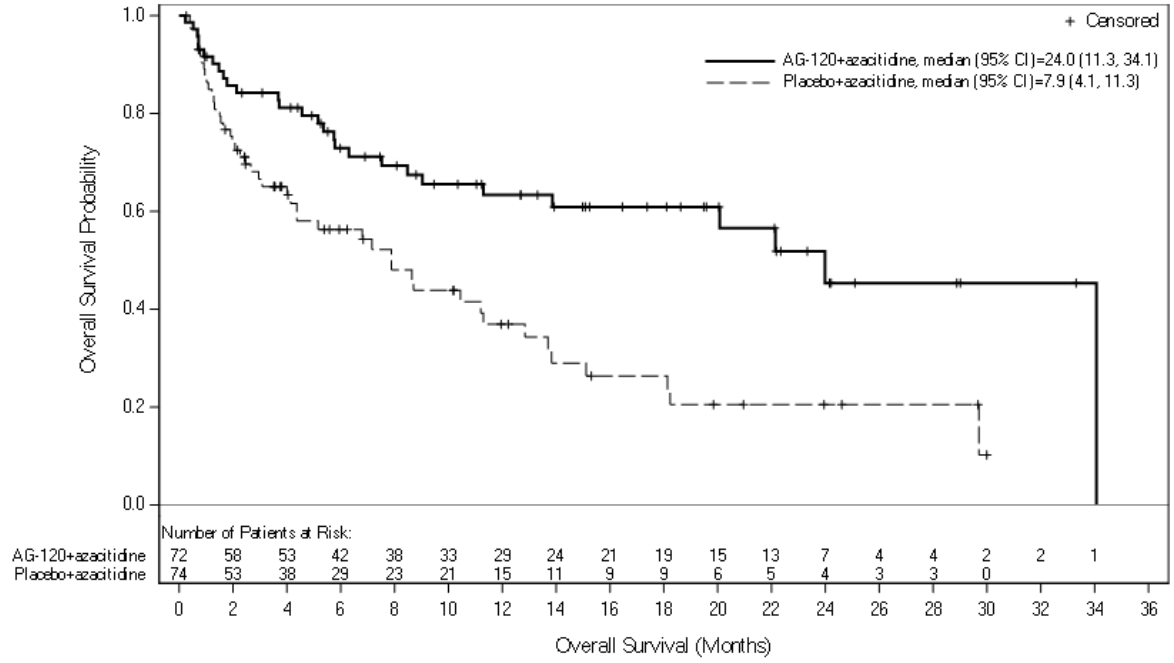
CI: confidence interval; CR = Complete remission; CRh = Complete remission with partial hematologic recovery; CRi = Complete remission with incomplete hematologic recovery; OS = Overall survival; PR = Partial response.

[1] Hazard ratio is estimated using a Cox's proportional hazards model stratified by the randomisation stratification factors (AML status and geographic region) with PBO+AZA as the denominator.

[2] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact Binomial) method.

[3] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estimate for odds ratio is calculated with PBO+AZA as the denominator.

Figure 1: Kaplan Meier plot of overall survival (OS)



AG120=ivosidenib

An updated OS analysis, carried out at 64.2% (N = 95) of events, confirmed the overall survival benefit of Tibsovo in combination with azacitidine compared to placebo in combination with azacitidine with a median OS of 29.3 months vs 7.9 months, respectively (HR = 0.42; 95% CI: 0.27 to 0.65).

Previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma

The efficacy of Tibsovo was evaluated in a randomised (2:1), multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial (Study AG120-C-005) of 185 adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation whose disease had progressed following at least 1 but not more than 2 prior treatment regimens including at least one gemcitabine- or 5-FU-containing regimen and an expected survival of ≥ 3 months.

Patients were randomised to receive either Tibsovo 500 mg orally once daily or matched placebo until disease progression or development of unacceptable toxicity. Randomisation was stratified by number of prior therapies (1 or 2). Eligible patients who were randomised to placebo were allowed to cross over to receive Tibsovo after documented radiographic disease progression as assessed by the Investigator. Gene mutation analysis for central confirmation of IDH1 mutation from tumour tissue biopsy were conducted on all subjects using the Oncomine™ Dx Target Test.

The median age was 62 years (range: 33 to 83). Majority of patients were female (63%), 57% were White and 37% had an ECOG performance status of 0 (37%) or 1 (62%). All patients received at least 1 prior line of systemic therapy and 47% received two prior lines. Most patients had intrahepatic cholangiocarcinoma (91%) at diagnosis and 92% had metastatic disease. Across both arms, 70% patients had an R132C mutation, 15% had an R132L mutation, 12% had an R132G mutation, 1.6% had an R132S mutation, and 1.1% had an R132H mutation.

The primary efficacy outcome measure was progression free survival (PFS) as determined by Independent Radiology Center (IRC) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, which was defined as time from randomisation to disease progression or death due to any cause.

Overall survival (OS) was a secondary efficacy endpoint. As allowed per protocol, a large proportion (70.5%) of patients in the placebo arm crossed over to receive Tibsovo following radiographic disease progression as assessed by the Investigator.

Efficacy results are summarised in Table 5.

Table 5 - Efficacy results in patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma

Endpoint	**Ivosidenib (500 mg daily)**	**Placebo**
Progression-free survival (PFS) by IRC assessment	**N=124**	**N=61**
Events, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progressive Disease	64 (52)	44 (72)
Death	12 (10)	6 (10)
Median PFS, months (95% CI)	2.7 (1.6, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)
Hazard ratio (95% CI)[1]	0.37 (0.25, 0.54)	
P-value[2]	<0.0001	
PFS rate (%)[3]		
6 months	32.0	NE
12 months	21.9	NE
	Ivosidenib (500 mg daily)	**Placebo**
Overall survival[4]	**N=126**	**N=61**

Deaths, n (%)	100 (79)	50 (82)
Median OS (months, 95% CI)	10.3 (7.8, 12.4)	7.5 (4.8, 11.1)
Hazard ratio (95% CI)[1]	0.79 (0.56, 1.12)	
P-value[2]	0.093	

IRC: Independent Radiology Center; CI: Confidence Interval; NE = not estimable.

[1] Hazard ratio is calculated from stratified Cox regression model. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomisation.

[2] P-value is calculated from the one-sided stratified log-rank test without adjusting for crossover. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomisation.

[3] Based on Kaplan-Meier estimation. No patients randomised to placebo achieved PFS of 6 months or longer.

[4] OS results are based on the final analysis of OS (based on 150 deaths; data cut off: 31 May 2020) which occurred 16 months after the final analysis of PFS (data cut off: 31 January 2019).

Figure 2: Kaplan Meier plot of progression-free survival (PFS) per IRC

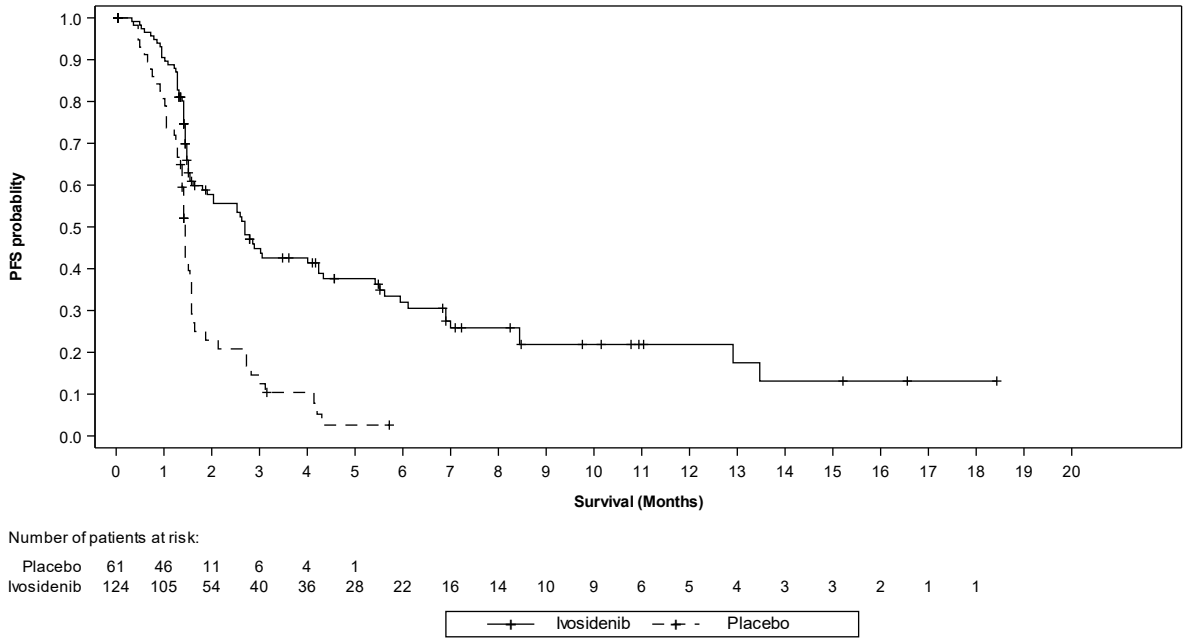
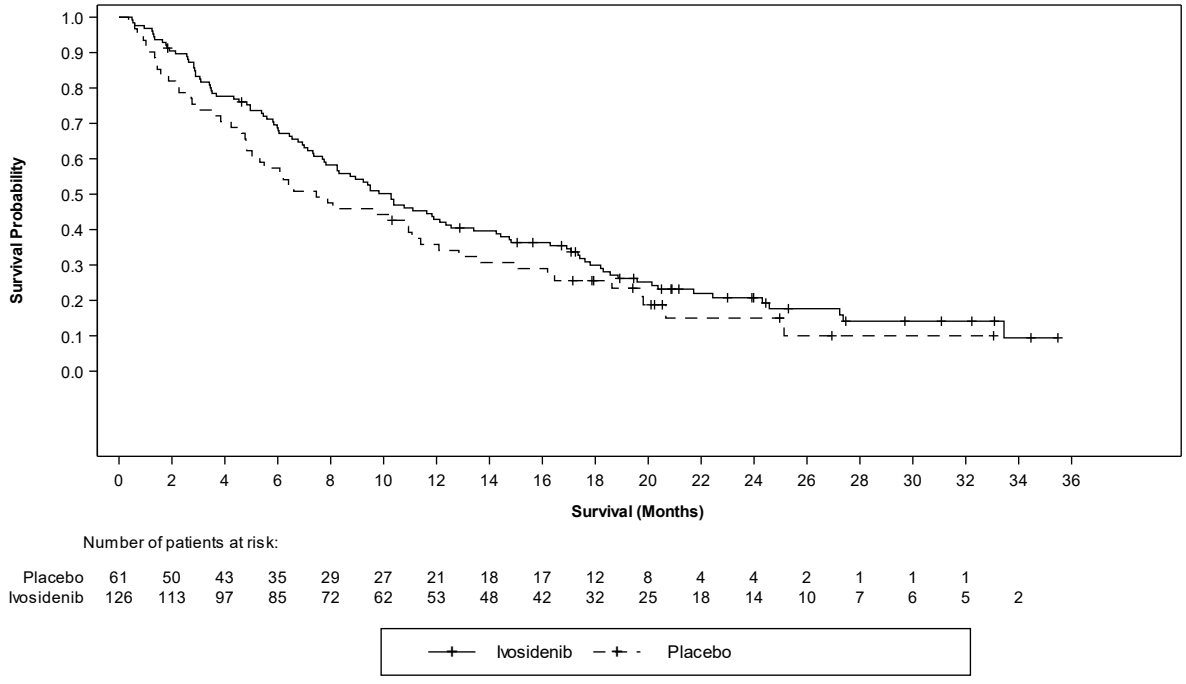


Figure 3: Kaplan-Meier plot of overall survival



Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Tibsovo in all subsets of the paediatric population in the treatment of acute myeloid leukaemia, and in the treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except central nervous system tumours, haematopoietic and lymphoid tissue neoplasms) and in the treatment of malignant neoplasms of the central nervous system. (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

A total of 10 clinical studies have contributed to the characterisation of the clinical pharmacology of ivosidenib. Five studies have been conducted in healthy subjects and 3 studies have been conducted in patients with advanced malignancies including 2 studies in patients with cholangiocarcinoma. Two studies have been conducted in patients with newly diagnosed AML receiving ivosidenib in combination with azacitidine. Pharmacokinetic endpoints have been assessed in plasma and urine. Pharmacodynamic endpoints have been assessed in plasma, urine, tumour biopsy, and bone marrow (for studies in patients with advanced malignancies only).
The steady-state pharmacokinetics of ivosidenib 500 mg were comparable between patients with newly diagnosed AML and cholangiocarcinoma.

Absorption

After a single 500 mg oral dose, the median time to C_{max} (T_{max}) was approximately 2 hours in newly diagnosed AML patients treated with a combination of ivosidenib and azacitidine and in cholangiocarcinoma patients.

In patients with newly diagnosed AML treated with a combination of ivosidenib (500 mg daily dose) and azacitidine, the mean steady-state C_{max} was 6,145 ng/mL (CV%: 34) and the mean steady-state AUC was 106,326 ng hr/mL (CV%: 41).

In patients with cholangiocarcinoma, the mean C_{max} was 4,060 ng/mL (%CV: 45) after a single dose of 500 mg and 4,799 ng/mL (CV%: 33) at steady state for 500 mg daily. The AUC was 86,382 ng·hr/mL (CV%: 34).

Accumulation ratios were approximately 1.6 for AUC and 1.2 for C_{max} in patients with newly diagnosed AML treated with a combination of ivosidenib and azacitidine and approximately 1.5 for AUC and 1.2 for C_{max} in patients with cholangiocarcinoma, over one month, when ivosidenib was administered at 500 mg daily. Steady-state plasma levels were reached within 14 days of once daily dosing.

Significant increases in ivosidenib C_{max} (by approximately 98%; 90% CI: 79, 119) and AUC_{inf} (by approximately 25%) were observed following administration of a single dose with a high-fat meal (approximately 900 to 1,000 calories, 56% to 60% fat) in healthy subjects (see section 4.2).

Distribution

Based on a population pharmacokinetic analysis the mean apparent volume of distribution of ivosidenib at steady-state (Vc/F) is 3.20 L/kg (CV%: 47.8) in patients with newly diagnosed AML treated with a combination of ivosidenib and azacitidine and 2.97 L/kg (CV%: 25.9) in patients with cholangiocarcinoma treated with ivosidenib monotherapy.

Biotransformation

Ivosidenib was the predominant component (> 92%) of total radioactivity in plasma from healthy subjects. It is primarily metabolised by oxidative pathways mediated largely by CYP3A4 with minor contributions by N-dealkylation and hydrolytic pathways.

Ivosidenib induces CYP3A4 (including its own metabolism), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, and may induce CYP2C19 and UGTs. Therefore, it may decrease systemic exposure to substrates of these enzymes (see sections 4.4, 4.5 and 4.6).

Ivosidenib inhibits P-gp *in vitro* and has the potential to induce P-gp. Therefore, it may alter systemic exposure to active substances that are predominantly transported by P-gp (see sections 4.3 and 4.5).

In vitro data suggest that ivosidenib has the potential to inhibit OAT3, OATP1B1 and OATP1B3 at clinically relevant concentrations and it may, therefore, increase systemic exposure to OAT3, OATP1B1 or OATP1B3 substrates (see sections 4.5).

Elimination

In patients with newly diagnosed AML treated with a combination of ivosidenib and azacitidine, the mean apparent clearance of ivosidenib at steady state was 4.6 L/hour (35%) with a mean terminal half-life of 98 hours (42%).

In patients with cholangiocarcinoma, the mean apparent clearance of ivosidenib at steady state was 6.1 L/hour (31%) with a mean terminal half-life of 129 hours (102%).

In healthy subjects, 77% of a single ivosidenib oral dose was found in the faeces of which 67% was recovered unchanged. Approximately 17% of a single oral dose was found in the urine of which 10% was recovered unchanged.

Linearity/non-linearity

The AUC and C_{max} of ivosidenib increased in a less than dose proportional manner from 200 mg to 1,200 mg once daily (0.4 to 2.4 times the recommended dose).

Special populations

Elderly

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of ivosidenib were observed in older patients up to 84 years. The pharmacokinetics of ivosidenib in patients 85 years of age or older is unknown (see section 4.2).

Renal impairment

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of ivosidenib were observed in patients with mild or moderate renal impairment (eGFR $\geq$ 30 mL/min/1.73 m^2). The pharmacokinetics of ivosidenib in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) or renal impairment requiring dialysis are unknown (see section 4.2).

Hepatic impairment

Using the NCI classification, no clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of ivosidenib were observed in patients with mild hepatic impairment. The pharmacokinetics of ivosidenib in patients with moderate and severe hepatic impairment are unknown in patients with newly diagnosed AML and with cholangiocarcinoma (see section 4.2). No PK data in patients with hepatic impairment stratified by the Child-Pugh classification are available.

Other

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of ivosidenib were observed based on gender, race, body weight or ECOG performance status.

5.3 Preclinical safety data

Safety pharmacology

The potential of ivosidenib for QT prolongation was evidenced in *in vitro* and *in vivo* preclinical studies at clinically relevant plasma levels.

Repeat-dose toxicity

In animal studies at clinically relevant exposures, ivosidenib induced haematologic abnormalities (bone marrow hypocellularity, lymphoid depletion, decreased red cell mass together with extramedullary haematopoiesis in the spleen), gastrointestinal toxicity, thyroid findings (follicular cell hypertrophy/hyperplasia in rats), liver toxicity (elevated transaminases, increased weights, hepatocellular hypertrophy and necrosis in rats and hepatocellular hypertrophy associated with increased liver weights in monkeys) and kidney findings (tubular vacuolation and necrosis in rats). Toxic effects observed on haematologic system, GI system and kidney were reversible whereas the toxic effects observed on liver, spleen and thyroid were still observed at the end of the recovery period.

Genotoxicity and carcinogenicity

Ivosidenib was not mutagenic or clastogenic in conventional *in vitro* and *in vivo* genotoxicity assays. Carcinogenicity studies have not been conducted with ivosidenib.

Reproductive and developmental toxicity

Fertility studies have not been conducted with ivosidenib. In the 28-day repeat dose toxicity study in rats, uterine atrophy was observed in females at non-tolerated dose levels approximately 1.7-fold the clinical exposure (based on AUC) and was reversible after a 14-day recovery period. Testicular degeneration was observed in males at non-tolerated dose levels approximately 1.2-fold the clinical exposure (based on AUC) in animals prematurely euthanized.

In embryofoetal development studies in rats, lower foetal body weights and delayed skeletal ossification occurred in the absence of maternal toxicity. In rabbits, maternal toxicity, spontaneous abortions, decreased foetal body weights, increased post implantation loss, delayed skeletal ossification and visceral development variation (small spleen) were observed. Animal studies indicate that ivosidenib crosses the placenta and is found in foetal plasma. In rats and rabbits, the no adverse effect levels for embryofoetal development were 0.4-fold and 1.4-fold the clinical exposure (based on AUC), respectively.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Colloidal silica, anhydrous
Magnesium stearate
Sodium lauryl sulfate (E487)

Film-coating

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene (PP) child resistant closure and polyethylene (PE) faced induction heat seal liner. Each bottle contains 60 film-coated tablets and a silica gel desiccant in a HDPE canister.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1728/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 04 May 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The Marketing Authorisation Holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Tibsovo in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at patients with AML prescribed Tibsovo, to further provide information regarding the important identified risk of differentiation syndrome.

The MAH shall ensure that in each Member State where Tibsovo is marketed, all patients who are expected to use Tibsovo are provided with the following educational package:

The patient information pack:

- Patient information leaflet
- Patient alert card:
    - Information for patients with AML that Tibsovo treatment may cause differentiation syndrome.
    - Description of signs or symptoms of the safety concern and when to seek medical care if differentiation syndrome is suspected.
    - A warning message for healthcare professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is using Tibsovo.
    - Contact details of the treating physician who has prescribed Tibsovo.
    - Need to be carried all the time and presented to any healthcare professional.

The patient alert card will be integrated in the packaging and the content will be agreed as part of the labelling (Annex III).

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tibsovo 250 mg film-coated tablets
ivosidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 250 mg ivosidenib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1728/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tibsovo 250 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tibsovo 250 mg film-coated tablets
ivosidenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 250 mg ivosidenib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablet

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1728/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

CONTENT OF THE PATIENT ALERT CARD

PATIENT ALERT CARD – ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Tibsovo 250 mg film-coated tablets
ivosidenib

Information for the patient treated for acute myeloid leukaemia

This Patient Alert Card contains important information for you and healthcare professionals about Tibsovo.

- Keep this card with you at all times.
- Tell any doctor, pharmacist or nurse that you are taking Tibsovo.
- Contact immediately a healthcare professional and show him the Patient Alert Card if you get any of the symptoms listed below.
- Make sure you use the latest version of this card. This will be the one found in your latest box of tablets.

About your treatment

- Tibsovo is used to treat adults with acute myeloid leukaemia (AML) and is given in combination with another anti-cancer medicine called 'azacitidine'. Tibsovo is only used in patients whose AML is related to a change (mutation) in the IDH1 protein.
- Tibsovo can cause **serious side effects** including a serious condition known as **differentiation syndrome**.
- Differentiation syndrome may be life-threatening if not treated.
- Differentiation syndrome in patients with AML happened up to 46 days after starting treatment.

Seek urgent medical attention if you get any of the following **symptoms** of differentiation syndrome:

- fever
- cough
- trouble breathing
- rash
- decreased urination
- dizziness or light-headedness
- rapid weight gain
- swelling of your arms or legs

See the Tibsovo Package Leaflet for more information.

Information for healthcare professionals

- Patients treated with Tibsovo have experienced differentiation syndrome which may be life-threatening or fatal if not treated.
- Differentiation syndrome in patients with AML happened up to 46 days after starting treatment.
- Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells.
  Symptoms include:

  Non-infectious leukocytosis, peripheral oedema, pyrexia, dyspnoea, pleural effusion, hypotension, hypoxia, pulmonary oedema, pneumonitis, pericardial effusion, rash, fluid overload, tumour lysis syndrome and creatinine increased.

- If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroid and initiate haemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days.

See the Tibsovo Summary of Product Characteristics for more information.

Please complete this section

Name of patient:_____

Date of birth: _____

Tibsovo start date and dose: _____

Prescriber/Hospital emergency contact: _____

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tibsovo 250 mg film-coated tablets
ivosidenib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tibsovo is and what it is used for
2. What you need to know before you take Tibsovo
3. How to take Tibsovo
4. Possible side effects
5. How to store Tibsovo
6. Contents of the pack and other information

1. What Tibsovo is and what it is used for

What Tibsovo is
Tibsovo contains the active substance ivosidenib. It is a medicine used to treat specific cancers that contain a mutated (changed) gene that makes a protein known as IDH1, which plays an important role in making energy for cells. When the IDH1 gene is mutated, the IDH1 protein is changed and does not function properly, and this results in changes in the cell which can lead to the development of cancer. Tibsovo blocks the mutated form of the IDH1 protein and helps to slow or stop the cancer from growing.

What Tibsovo is used for
Tibsovo is used to treat adults with:
- acute myeloid leukaemia (AML). When used for patients with AML, Tibsovo will be given in combination with another anti-cancer medicine called ‘azacitidine’.
- bile duct cancer (also known as ‘cholangiocarcinoma’). Tibsovo is used on its own to treat patients whose bile duct cancer has spread to other parts of the body and who have been treated with at least one prior therapy.

Tibsovo is only used in patients whose AML or bile duct cancer is related to a change (mutation) in the IDH1 protein.

2. What you need to know before you take Tibsovo

Your doctor will perform a test to check if you have a mutation in the IDH1 protein before deciding if this medicine is the right treatment for you.

Do not take Tibsovo

- if you are **allergic** to **ivosidenib** or any of the **other ingredients** of this medicine (listed in section 6);
- if you are already taking medicines such as dabigatran (a medicine used for preventing the formation of blood clots), St. John's wort (an herbal remedy used for depression and anxiety), rifampicin (a medicine used for treating bacterial infections) or certain medicines used to treat epilepsy (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin).
- if you have a heart problem that you were born with called 'congenital long QTc syndrome'.
- if you have a familial history of sudden death or an abnormal or irregular heartbeat in the lower chambers of the heart.
- if you have a severe abnormality of electrical activity of the heart that affects its rhythm called 'QTc prolongation'.

Do not take Tibsovo if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse.

Warnings and precautions

Differentiation syndrome in patients with AML:

Tibsovo can cause a serious condition known as **differentiation syndrome** in patients with AML. This is a condition that affects your blood cells and may be life-threatening if not treated.

Seek urgent medical attention if you have any of the following symptoms after taking Tibsovo:

- fever,
- cough,
- trouble breathing,
- rash,
- decreased urination,
- dizziness or light-headedness,
- rapid weight gain
- swelling of your arms or legs.

These may be signs of differentiation syndrome.

The pack contains a patient alert card to carry with you at all times. It contains important information for you and your healthcare professionals about what to do if you get any of the symptoms of differentiation syndrome (see section 4).

QTc interval prolongation:

Tibsovo can cause a serious condition known as **QTc interval prolongation** which can cause irregular heartbeats and life-threatening arrythmias (abnormal electrical activity of the heart that affects its rhythm). Your doctor must check the electrical activity of your heart before and during treatment with Tibsovo (see 'Regular tests').

Seek urgent medical attention if you feel dizzy, light-headed, palpitations or faint (see also section 4) after taking Tibsovo.

During treatment, tell your doctors you are taking Tibsovo before starting any new medicine as these may increase the risk of an abnormal heart rhythm.

If you get any of the above serious side effects, your doctor may give you other medicines to treat them and they may tell you to stop taking Tibsovo for a while or stop taking it altogether.

Talk to your doctor **before taking** Tibsovo if:
- you have **heart problems** or have **problems with abnormal electrolytes levels** (such as sodium, potassium, calcium or magnesium);
- you are **taking certain medicines that can affect the heart** (e.g. those used to prevent arrhythmia called anti-arrhythmics, some antibiotics, some antifungals and those used to prevent nausea and vomiting - see 'Other medicines and Tibsovo');
- you have kidney problems;
- you have liver problems.

Regular tests
You will be monitored closely by your doctor before and during treatment with Tibsovo. You will need to have regular electrocardiograms (ECGs; a recording of the electrical activity in your heart) to monitor your heartbeat. You will be given an ECG before you start treatment with Tibsovo, once a week for the first three weeks of treatment, and then monthly thereafter. Additional ECG may be given as instructed by your doctor. If you start taking certain medicines that can affect your heart, you will be given an ECG before starting and during treatment with the new medicine as needed.
You will also have a blood test before starting treatment with Tibsovo and then regularly thereafter. If necessary, your doctor may reduce your dose of Tibsovo, interrupt it temporarily or stop it altogether.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years old because there is no information about its use in this age group.

Other medicines and Tibsovo
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because they may reduce how well Tibsovo works or increase the risk of side effects, or Tibsovo may affect the way these other medicines work.

In particular, you should **tell your doctor** if you are taking any of the following medicines so that they can decide if your treatment needs to change:
- **antibiotics** used for bacterial infections (e.g. erythromycin, clarithromycin, benzylpenicillin, ciprofloxacin, levofloxacin);
- **warfarin** (used to prevent blood clots);
- **medicines used for fungal infections** (e.g. itraconazole, ketoconazole, fluconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole);
- **medicines that affect your heartbeat** known as anti-arrhythmics (e.g. diltiazem, verapamil, quinidine);
- **medicines used to stop nausea and vomiting** known as anti-emetics (e.g. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **medicines used after organ transplants** known as immunosuppressants (e.g. ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **medicines used for HIV** (e.g. raltegravir, ritonavir, atazanavir);
- **alfentanil** (used for anaesthesia in surgery);
- **fentanyl** (used for severe pain);
- **pimozide** (used for schizophrenia);
- **medicines used for cancer** (e.g. cyclophosphamide, ifosfamide, paclitaxel);
- **methadone** (used for morphine or heroin addiction, or severe pain);
- **medicines used for type 2 diabetes** (e.g. pioglitazone, repaglinide);
- **omeprazole** (used for stomach ulcers and acid reflux);
- **furosemide** (used for fluid build-up known as oedema);
- **medicines used for high cholesterol** known as statins (e.g. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin).
- **lamotrigine** (used for epilepsy).

Tibsovo with food and drink
Do not have grapefruit or grapefruit juice during treatment with Tibsovo as it can affect how this medicine works.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
Tibsovo is not recommended for use during pregnancy as it may harm the unborn baby. Women of child-bearing age should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy.

If you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Contact your doctor or nurse immediately if you become pregnant whilst taking Tibsovo.

Contraception
Tibsovo should not be used in pregnancy as it can harm the unborn baby. Women who might become pregnant or men with partners who might become pregnant must use effective contraception to avoid pregnancy during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose.

Tibsovo may stop hormonal contraceptives from working properly. If you or your partner use a hormonal contraceptive (e.g. birth control pills, or contraceptive patches or implants), you must **also use a barrier method** (e.g. condoms or a diaphragm) to avoid pregnancy. Talk to your doctor or nurse about the right contraceptive method for you.

Breast-feeding
It is not known if Tibsovo passes into breast milk. **Do not** breast-feed your baby during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose.

Fertility
It is not known if Tibsovo affects fertility. If you are concerned about your fertility whilst taking Tibsovo talk to your doctor.

Driving and using machines
This medicine has minor influence on your ability to drive or use any tools or machines. If you feel unwell after taking Tibsovo, do not drive or use any tools or machines until you feel well again.

Tibsovo contains lactose and sodium
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Tibsovo

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or nurse if you are not sure.

The recommended dose is **2 tablets** (500 mg ivosidenib) to be taken once daily at approximately the **same time each day**.

Your doctor may tell you to take **1 tablet** (250 mg ivosidenib) if you are **taking some other medicines** or to help you **better tolerate some possible side effects.**

- Take the tablets **without food**. Do not eat anything for **2 hours before** through **1 hour after** taking the tablets.
- Swallow the tablets whole with water.

- **Do not** swallow the **desiccant** found in the bottle. The desiccant helps protect the tablets from moisture. (see section 5 and section 6.).
- If you vomit after taking your usual dose, **do not** take additional tablets. Take your next dose as usual the following day.

If you take more Tibsovo than you should
If you accidentally take more tablets than your doctor prescribed, **seek urgent medical attention** and take the medicine bottle with you.

If you forget to take Tibsovo
If you miss a dose or do not take it at the usual time, take the tablets as soon as possible unless the next dose is due within 12 hours. **Do not** take two doses within 12 hours. Take the next dose as usual the following day.

How long to take Tibsovo
You should keep taking this medicine until your doctor tells you to stop. **Do not** stop taking the tablets before discussing it with your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Seek urgent medical attention if you get any of the following side effects. The symptoms listed below could be due to serious conditions known as **differentiation syndrome** or **QTc interval prolongation**, which can both be life-threatening:

- **Differentiation syndrome**
  Contact your doctor straight away if you have any of the following symptoms:
  - fever,
  - cough,
  - trouble breathing,
  - rash,
  - decreased urination,
  - dizziness or light headedness,
  - rapid weight gain,
  - swelling of your arms or legs.

  Some or all of these symptoms may be signs of a condition called differentiation syndrome (may affect more than 1 in 10 people).
  Differentiation syndrome in patients with AML happened up to 46 days after starting Tibsovo.

- **Heart rhythm problems (QTc interval prolongation)**
  Contact your doctor straight away if you have a change in your heartbeat, or if you feel: dizzy, lightheaded, or faint. These may be signs of a heart problem called QT prolongation (may affect more than 1 in 10 people).

Other side effects
Tell your doctor if you notice any of the following side effects:

For patients with AML
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- vomiting;
- neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cell that fights infections);
- thrombocytopenia (low levels of blood platelets which can lead to bleeding and bruising);
- leukocytosis (high levels of white blood cells);
- insomnia (difficulty sleeping);
- pain in extremity, joint pain;
- headache;
- dizziness;
- back pain.

Common (may affect more than 1 in 100 people):
- pain in your mouth or throat;
- peripheral neuropathy (nerve damage in arms and legs causing pain or numbness, burning and tingling);
- leukopenia (low levels of white blood cells).

For patients with bile duct cancer
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- fatigue;
- nausea;
- abdominal pain;
- diarrhoea;
- decreased appetite;
- ascites (a build-up of fluid in the abdomen);
- vomiting;
- anaemia (low levels of red blood cells);
- headache;
- changes in liver function tests (Aspartate aminotransferase increased);
- peripheral neuropathy (nerve damage in arms and legs causing pain or numbness, burning and tingling);
- rash;
- blood bilirubin (a breakdown product of red blood cells) increased which can cause yellowing of the skin and eyes.

Common (may affect more than 1 in 100 people):
- white blood cell count decreased;
- platelet count decreased;
- changes in liver function tests (Alanine aminotransferase increased);
- falls;
- hyperbilirubinemia (high levels of blood bilirubin);
- jaundice cholestatic (build-up of bile causing yellowing of the skin or eyes).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tibsovo

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label and box after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. Keep the desiccant inside the bottle (see section 6).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tibsovo contains
- The active substance is ivosidenib. Each tablet contains 250 milligrams of ivosidenib.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate (E487), hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, triacetin and indigo carmine aluminum lake (E132) (see section 2 'Tibsovo contains lactose and sodium').

What Tibsovo looks like and contents of the pack
- The film-coated tablets are blue, oval shaped, with "IVO" on one side and "250" on the other side.
- Tibsovo is available in plastic bottles containing 60 film-coated tablets and a desiccant. The bottles are packaged in a cardboard box; each box contains 1 bottle.

Marketing Authorisation Holder
Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

Manufacturer
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Deutschland

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

2.4　欧州製品概要日本語訳

欧州製品概要の和訳を以下に示す。

1.　販売名

Tibsovo 250 mg フィルムコーティング錠

2.　成分及び含量

フィルムコーティング錠 1 錠あたりイボシデニブ 250 mg を含有する。

作用が既知の添加物

フィルムコーティング錠 1 錠あたりラクトース 9.5 mg に相当するラクトース一水和物を含有する（4.4 項を参照）。

添加剤の一覧は 6.1 項を参照。

3.　剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

長径約 18 mm の楕円形の青色フィルムコーティング錠で、錠剤の片面に「IVO」、反対面に「250」と刻印されている。

4.　臨床に関する詳細

4.1　効能又は効果

本剤とアザシチジンの併用投与は、標準的な寛解導入療法の適応とならないイソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）R132 変異陽性の未治療の成人の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

本剤の単剤投与は、少なくとも 1 ライン以上の全身療法の治療歴があり、IDH1 R132 変異陽性の局所進行性又は転移性の成人の胆管癌患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

4.2　用法及び用量

抗悪性腫瘍剤の使用経験がある医師の監督のもとで治療を開始する。

本剤を投与する前に適切な診断検査により IDH1 R132 の変異の有無を確認する必要がある。

用法及び用量

急性骨髄性白血病

本剤の推奨用量はイボシデニブ 500 mg（250 mg 錠×2）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与である。本剤はサイクル 1 の 1 日目に投与開始し、併用薬であるアザシチジンは 28 日サイクルの 1～7 日目に 1 日 1 回 75 mg/m^2（体表面積）で点滴静注又は皮下投与する。アザシチ

ジンはサイクル 1 では投与量のうち全量投与する。最低 6 サイクルの治療が推奨される。

アザシチジンの用法及び用量については、アザシチジンの製品情報全文を参照。

疾患進行が認められるか患者に許容できない毒性が確認されるまで治療を継続する。

胆管癌

本剤の推奨用量はイボシデニブ 500 mg（250 mg 錠×2）の 1 日 1 回経口投与である。

疾患進行が認められるか患者に許容できない毒性が確認されるまで治療を継続する。

飲み忘れ又は服用のタイミングが遅れた場合

本剤の飲み忘れや、所定の時刻に服用されなかった場合、本来服用すべき時点から 12 時間以内であれば気づいた時点で直ちに服用し忘れた分を服用する。12 時間以内に 2 回服用しない。翌日から所定の時刻に服用する。

本剤を嘔吐した場合、再度服用せず、翌日から所定の時刻に服用する。

投与前の注意及びモニタリング

治療開始前に心電図（ECG）を測定する。治療開始前に心拍数で補正した QT 間隔（QTc）は 450 msec 未満である。QT の異常が認められた場合、本剤を開始することのベネフィット／リスクを医師が十分に再評価する。QTc 間隔延長が 480 msec から 500 msec の場合、本剤による治療を開始することは例外的なケースとし、治療を開始した場合は密にモニタリングする。

治療開始前、治療開始後 3 週間は週 1 回以上、その後は月 1 回 ECG を測定し、QTc 間隔が 480 msec 以下であるか確認する。QTc 間隔の異常が認められた場合は速やかに処置を行う（表 1 及び 4.4 項を参照）。徴候が示唆された場合、臨床上必要に応じて ECG を測定する。

QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤又は中程度若しくは強い CYP3A4 阻害剤と本剤とを併用投与すると、QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性があるため、本剤の治療期間中は可能な限り併用投与を避ける。適切な代替薬を使用できない場合、慎重に投与し、QTc 間隔延長について密にモニタリングする。併用投与開始前、投与開始後少なくとも 3 週間は週 1 回、その後は臨床上必要に応じて ECG を測定する（4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）。

全血球数及び血液生化学の評価は、本剤による治療開始前、治療開始の 1 カ月目は週 1 回以上、2 カ月目は隔週 1 回、治療期間中は来院時に臨床上必要に応じて実施する。

中程度又は強い CYP3A4 阻害剤を併用投与した場合の用量調節

中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与が避けられない場合、本剤の推奨用量を 1 日 1 回 250 mg（250 mg 錠×1）に減量する。中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与を中止する場合、CYP3A4 阻害剤の 5 半減期以上経過後に本剤の用量を 500 mg に増量する（上記、4.4 及び 4.5 項を参照）。

副作用に対する用量調節及び推奨される管理

表 1 - 副作用に対する推奨される用量調節

副作用	推奨される対応
分化症候群（4.4 及び 4.8 項を参照）	• 分化症候群が疑われる場合、全身性コルチコステロイドを 3 日以上投与し、症状が消失した後に限り漸減する。早期投与中止により、症状再発の可能性がある。 • 3 日以上かつ症状が消失するまで血行動態モニタリングを実施する。 • 全身性コルチコステロイド投与開始後 48 時間以降も重度の徴候／症状が続いた場合、本剤を休薬する。 • 徴候／症状が中等度又は軽度に回復し、臨床状態に改善がみられた場合、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。
白血球増加症（白血球数が 25×10^9/L 超又は総白血球数の絶対数がベースラインより 15×10^9/L 超増加、4.4 及び 4.8 項を参照）	• 医療機関ごとの治療基準に従いヒドロキシカルバミドによる治療を開始し、臨床上必要に応じて白血球アフェレーシスを実施する。 • 白血球増加症が改善又は消失した後に限りヒドロキシカルバミドを漸減する。早期投与中止により再発の可能性がある。 • ヒドロキシカルバミドによる治療を開始後白血球増加症が改善しなかった場合、本剤を休薬する。 • 白血球増加症が消失した場合、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。
QTc 間隔延長 480 msec 超 500 msec 以下 （Grade 2；4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）	• 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 • QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を確認し調節する（4.5 項を参照）。 • QTc 間隔が 480 msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。 • QTc 間隔が 480 msec 以下に回復した後、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。 • QTc 間隔が 480 msec 以下に回復した後は、投与再開後 3 週間は週 1 回以上及び臨床上必要に応じて ECG をモニタリングする。
QTc 間隔延長 500 msec 超 （Grade 3；4.4、4.5 及び 4.8 項を参	• 電解質濃度をモニタリングし、臨床上必要に応じて電解質を補給する。 • QTc 間隔延長を起こすことが知られている併用薬を

副作用	推奨される対応
照）	確認し調節する（4.5 項を参照）。 • 本剤を休薬し、QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復するまで 24 時間ごとに ECG をモニタリングする。 • QTc 間隔延長が 550 msec 超の場合、予定されていた本剤の休薬に加えて QTc 間隔が 500 msec 未満に回復するまで連続的な心電図モニタリングの実施を検討する。 • QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復した後、本剤を 1 日 1 回 250 mg で再開する。 • QTc 間隔がベースライン時の 30 msec 以内又は 480 msec 以下に回復した後は、投与再開後 3 週間は週 1 回以上及び臨床上必要に応じて ECG をモニタリングする。 • QTc 間隔延長に他の原因が特定された場合、本剤の用量を 1 日 1 回 500 mg に増量してもよい。
生命を脅かす心室性不整脈の徴候／症状を伴う QTc 間隔延長（Grade 4；4.4、4.5 及び 4.8 項を参照）	• 本剤を中止する。
その他の Grade 3 以上の副作用	• 副作用が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬し、その後本剤を 1 日 1 回 500 mg（Grade 3 の副作用）又は 1 日 1 回 250 mg（Grade 4 の副作用）で再開する。 • Grade 3 の副作用が再発した場合（2 回目）、本剤の用量を 1 日 1 回 250 mg に減量し、副作用が消失してから 1 日 1 回 500 mg で再開する。 • Grade 3 の副作用が再発した場合（3 回目）、又は Grade 4 の副作用が再発した場合、本剤を中止する。

Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用。

特定の集団

高齢者

高齢患者での本剤の用量調節は不要である（65 歳以上、4.8 及び 5.2 項を参照）。85 歳以上の患者を対象としたデータはない。

腎機能障害

軽度（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害患者での用量調節は不要である。重度（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害患者に対する推奨用量は決定されていない。重度の腎機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.4 及び 5.2 項を参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者での本剤の用量調節は不要である。中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）患者に対する推奨用量は決定されていない。中等度及び重度の肝機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.4 及び 5.2 項を参照）。

小児等

18 歳未満の小児及び青少年の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

投与方法

本剤は経口投与用である。

錠剤は毎日所定の時刻に 1 日 1 回投与する。錠剤服用前 2 時間から服用後 1 時間は食事を摂らない（5.2 項を参照）。錠剤は水とともにそのまま服用する。

治療中はグレープフルーツ及びグレープフルーツジュースの摂取を避けるよう指導する（4.5 項を参照）。錠剤の容器に入っているシリカゲル乾燥剤の誤飲を避けるよう指導する（6.5 項を参照）。

4.3　禁忌

6.1 項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症の既往歴。

強い CYP3A4 誘導剤又はダビガトランの併用投与（4.5 項を参照）。

先天性 QT 延長症候群。

突然死又は多形性心室性不整脈の家族歴。

補正法を問わず QT/QTc 間隔が 500 msec 超（4.2 及び 4.4 項を参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

急性骨髄性白血病患者における分化症候群

本剤による治療後に分化症候群が報告されている（4.8 項を参照）。分化症候群は治療をしなかった場合、生命を脅かす又は死亡に至る可能性がある（以下の記載及び 4.2 項を参照）。分化症候群は骨髄系細胞の急激な増殖及び分化に関連する。分化症候群の症状には、非感染性の白血球

増加症、末梢性浮腫、発熱、呼吸困難、胸水、低血圧、低酸素症、肺水腫、肺臓炎、心嚢液貯留、発疹、水分過負荷、腫瘍崩壊症候群及びクレアチニン増加が挙げられる。

患者には分化症候群の徴候及び症状を伝え、発症した場合は速やかに医師に連絡するよう指導し、常に Patient Alert Card を所持する必要性を伝える。

分化症候群が疑われる場合、全身性コルチコステロイドを投与し、血行動態モニタリングを 3 日以上かつ症状が消失するまで継続する。

白血球増加症が認められた場合、医療機関ごとの治療基準に従いヒドロキシカルバミドによる治療を開始し、臨床上必要に応じて白血球アフェレーシスを実施する（4.2 項を参照）。

症状が消失した後に限りコルチコステロイド及びヒドロキシカルバミドを漸減する。コルチコステロイド及び／又はヒドロキシカルバミドの投与を早期に中止すると、分化症候群の症状が再発する可能性がある。全身性コルチコステロイド投与開始後 48 時間以降も重度の徴候／症状が続いた場合、本剤を休薬し、徴候／症状が中等度以下に回復し患者の臨床状態に改善がみられたとき、本剤を 1 日 1 回 500 mg で再開する。

<u>QTc 間隔延長</u>

本剤による治療後に QTc 間隔延長が報告されている（4.8 項を参照）。治療開始前、治療開始後 3 週間は週 1 回以上、その後は月 1 回 ECG を測定し、QTc 間隔が 480 msec 以下であるか確認する（4.2 項を参照）。異常が認められた場合、速やかに処置を行う（4.2 項を参照）。徴候が示唆された場合、臨床上必要に応じて ECG を測定する。重度の嘔吐及び／又は下痢の場合、特に低カリウム血症及びマグネシウムなどの血清中電解質異常を評価する必要がある。

患者に QT 延長のリスク、徴候及び症状（動悸、浮動性めまい、失神又は心停止）を伝え、発症した場合は速やかに医師に連絡するよう指導する。

QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤又は中程度若しくは強い CYP3A4 阻害剤と本剤とを併用投与すると、QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性があるため、本剤の治療期間中は可能な限り併用投与を避ける。適切な代替薬を使用できない場合、慎重に投与し、QTc 間隔延長について密にモニタリングする。併用投与開始前、投与開始後少なくとも 3 週間は週 1 回、その後は臨床上必要に応じて ECG を測定する。中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与が避けられない場合、本剤の推奨用量を 1 日 1 回 250 mg に減量する（4.2 及び 4.5 項を参照）。

分化症候群の徴候／症状を管理するためにフロセミド（OAT3 の基質）の投与が臨床上必要な場合、電解質失調及び QTc 間隔延長について密にモニタリングする。

うっ血性心不全の患者又は電解質異常の患者には、本剤の治療期間中は定期的に ECG 及び電解質検査を行い、密にモニタリングする。

生命を脅かす不整脈の徴候又は症状を伴う QTc 間隔延長があった場合、本剤を中止する（4.2 項を参照）。

アルブミンが基準値以下の患者又は低体重の患者には慎重に本剤を投与する。

重度の腎機能障害

重度の腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）患者において本剤の安全性及び有効性は確立されていない。重度の腎機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.2 及び 5.2 項を参照）。

肝機能障害

中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）患者において本剤の安全性及び有効性は確立されていない。中等度及び重度の肝機能障害患者には慎重に本剤を投与し密にモニタリングする（4.2 及び 5.2 項を参照）。

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者には慎重に本剤を投与する（4.8 項を参照）。

CYP3A4 の基質

本剤は CYP3A4 を誘導するため、CYP3A4 の基質の全身曝露量が減少する可能性がある。イトラコナゾール又はケトコナゾールとの併用が避けられない場合、抗真菌薬の効果が失われていないかモニタリングする（4.5 項を参照）。

妊娠する可能性のある女性／避妊

妊娠する可能性のある女性は本剤による治療開始前に妊娠検査を実施し、治療中の妊娠を避ける（4.6 項を参照）。

妊娠する可能性のある女性及び女性パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤の治療期間中及び最終投与後 1 カ月以上は効果的な避妊法を用いる。

本剤はホルモン避妊薬の全身濃度を低下させる可能性があるため、バリア法との併用が推奨される（4.5 及び 4.6 項を参照）。

ラクトース不耐性

本剤にはラクトースが含まれる。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の希少遺伝性疾患の患者には本剤の投与を避ける。

ナトリウム含有量

本剤 1 錠中に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であるため、実質的に「sodium-free」である。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

本剤に対する他剤の影響

強い CYP3A4 誘導剤

本剤は CYP3A4 の基質である。強い CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セントジョーンズワート［セイヨウオトギリソウ］など）を併用投与すると、本剤の血漿中濃度の低下が予想されるため、本剤の治療期間中は禁忌である（4.3 項を参照）。CYP3A4 誘導剤の併用下における本剤の薬物動態を評価するための臨床試験は実施していない。

中程度又は強い CYP3A4 阻害剤

健康被験者に本剤 250 mg 単回投与及びイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 18 日間投与したところ本剤の AUC が 169%（90% CI：145～195）増加したが、C_{max} には変化がみられなかった。中程度又は強い CYP3A4 阻害剤を併用投与すると、本剤の血漿中濃度が上昇する。QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性があるため、本剤の治療期間中は可能な限り中程度又は強い CYP3A4 阻害剤以外の適切な代替薬を考慮する。適切な代替薬を使用できない場合、慎重に投与し、QTc 間隔延長について密にモニタリングする。中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与が避けられない場合、本剤の推奨用量を 1 日 1 回 250 mg に減量する（4.2 及び 4.4 項を参照）。

- 中程度の CYP3A4 阻害剤：アプレピタント、シクロスポリン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、グレープフルーツ及びグレープフルーツジュース、イサブコナゾール、ベラパミル、アタザナビル
- 強い CYP3A4 阻害剤：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル、ボリコナゾール

QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤（抗不整脈薬、フルオロキノロン、5-HT3 受容体拮抗薬、トリアゾール系抗真菌薬など）を併用投与すると、QTc 間隔延長のリスクが上昇する可能性があるため、本剤の治療期間中は可能な限り併用投与を避ける。適切な代替薬が使用できない場合、慎重に投与し、QTc 間隔延長について密にモニタリングする（4.2 及び 4.4 項を参照）。

他剤に対する本剤の影響

トランスポーターを介した相互作用

本剤は P-糖タンパク質（P-gp）の阻害作用があり、P-gp を誘導する可能性がある。そのため、主に P-gp を介して輸送される有効成分（ダビガトランなど）の全身曝露量を変化させる可能性がある。ダビガトランとの併用投与は禁忌である（4.3 項を参照）。

本剤は有機アニオントランスポーター3（OAT3）、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3（OATP1B3）を阻害する。そのため、OAT3 又は OATP1B1／1B3 の基質の全身曝露量が増加する可能性がある。本剤の治療期間中は OAT3 の基質（ベンジルペニシリン、フロセミドなど）又は OATP1B1／1B3 感受性の基質（アトルバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンなど）との併用は可能な限り避ける（5.2 項を参照）。適切な代替薬が使用できない場合、慎重に投与する。分化症候群の徴候／症状の管理にあたりフロセミドの投与が臨床上必要な場合、電解質失調及び QTc 間隔延長について密にモニタリングする。

酵素誘導

チトクロム P450（CYP）酵素

本剤は CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導作用があり、CYP2C19 を誘導する可能性がある。そのため、これらの酵素の基質の全身曝露量が減少する可能性がある。本剤の治療期間中は、治療域の狭い CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 若しくは CYP2C9 の基質又は CYP2C19 の基質以外の適切な代替薬を考慮する。これらの薬剤との併用が避けられない場合は基質の有効性が失われていないかモニタリングする（5.2 項を参照）。

- 治療域の狭い CYP3A4 の基質：アルフェンタニル、シクロスポリン、エベロリムス、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス、アタザナビル
- 治療域の狭い CYP2B6 の基質：シクロホスファミド、イホスファミド、メサドン
- 治療域の狭い CYP2C8 の基質：パクリタキセル、ピオグリタゾン、レパグリニド
- 治療域の狭い CYP2C9 の基質：フェニトイン、ワルファリン
- CYP2C19 の基質：オメプラゾール

抗真菌薬の効果が失われることがあるため、イトラコナゾール又はケトコナゾールと本剤を併用投与しない。

本剤はホルモン避妊薬の全身濃度を低下させる可能性があるため、最終投与後少なくとも 1 カ月間はバリア法との併用が推奨される（4.4 及び 4.6 項を参照）

ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGTs）

本剤は UGT を誘導する可能性があることから、UGT の基質（ラモトリギン及びラルテグラビルなど）の全身曝露量を減少させる可能性がある。本剤の治療期間中は UGT の基質以外の適切な代替薬を考慮する。これらの薬剤との併用が避けられない場合は UGT の基質の有効性が失われていないかモニタリングする（5.2 項を参照）。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性／避妊

妊娠する可能性のある女性は本剤による治療開始前に妊娠検査を実施し、治療中の妊娠を避ける（4.4 項を参照）

妊娠する可能性のある女性及び女性パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤の治療期間中及び最終投与後 1 カ月以上は効果的な避妊法を用いる。

本剤はホルモン避妊薬の全身濃度を低下させる可能性があるため、バリア法などの代替避妊法との併用が推奨される（4.4 及び 4.5 項を参照）

妊婦

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いない。非臨床試験において生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。

妊娠中の女性及び効果的な避妊法を用いていない妊娠する可能性のある女性に、本剤の投与は推奨されない。妊娠中に本剤を投与した場合や、治療期間中又は最終投与後 1 カ月間に患者（又は治療した男性患者の女性パートナー）が妊娠した場合に胎児に与える可能性のあるリスクを患者に伝える。

授乳

イボシデニブ及びその代謝物のヒト乳汁中への移行は明らかではない。イボシデニブ及びその代謝物の乳汁移行を評価した非臨床試験は実施されていないため新生児／乳幼児へのリスクは除外できない。

本剤の治療期間中及び最終投与後 1 カ月以上は授乳を中止する。

妊孕性

ヒトの妊孕性に対するイボシデニブの影響に関するデータは得られていない。イボシデニブの影響の評価を目的とした動物を用いた受胎能試験は実施されていない。28 日間反復投与毒性試験では、生殖器官に望ましくない影響が観察された（5.3 項を参照）。これらの影響がもたらす臨床的意義は不明である。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

本剤は運転及び機械操作に軽微な影響を及ぼす。本剤の投与を受けている一部の患者に疲労及び浮動性めまいが報告されているため（4.8 項を参照）、患者の運転能力及び機械の操作能力を評価する場合は考慮する。

4.8　望ましくない作用

未治療の急性骨髄性白血病に対するアザシチジンとの併用療法

安全性プロファイルの要約

最もよくみられた副作用は、嘔吐（40%）、好中球減少症（31%）、血小板減少症（28%）、心電図 QT 延長（21%）及び不眠症（19%）であった。

最もよくみられた重篤な副作用は、分化症候群（8%）及び血小板減少症（3%）であった。

本剤とアザシチジンを併用投与した患者では、副作用による本剤の投与中止の割合は 6%であった。本剤の投与中止に至った副作用は、心電図 QT 延長（1%）、不眠症（1%）、好中球減少症（1%）及び血小板減少症（1%）であった。

副作用による本剤の休薬の割合は 35%であった。本剤の休薬に至った最もよくみられた副作用は、好中球減少症（24%）、心電図 QT 延長（7%）、血小板減少症（7%）、白血球減少症（4%）及び分化症候群（3%）であった。

副作用による本剤の減量の割合は 19%であった。本剤の減量に至った副作用は、心電図 QT 延長（10%）、好中球減少症（8%）及び血小板減少症（1%）であった。

副作用の一覧

副作用の発現頻度は、未治療の AML 患者 72 例を本剤（1 日 1 回 500 mg）及びアザシチジン群に無作為に割り付け、併用投与した AG120-C-009 試験の結果に基づく。本剤の投与期間の中央値は 8 カ月であった（範囲 0.1～40.0 カ月）。副作用の発現頻度は、あらゆる原因による有害事象の発現頻度に基づいているため、副作用の発現事象の割合には疾患、他剤又は関連のない原因など、本剤以外の原因が含まれている可能性がある。

発現頻度は次のように、極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1000～

<1/100）、まれ（≥1/10000～<1/1000）、極めてまれ（<1/10000）と定義した。同一の発現頻度グループ内では、重篤なものから副作用を記載した。

表 2 - AG120-C-009 試験において本剤とアザシチジンを併用投与した未治療 AML 患者に報告された副作用（N=72）

MedDRA 器官別大分類	発現頻度	副作用
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	分化症候群、白血球増加症、血小板減少症、好中球減少症
	高頻度	白血球減少症
精神障害	極めて高頻度	不眠症
神経系障害	極めて高頻度	頭痛、浮動性めまい
	高頻度	末梢性ニューロパチー
胃腸障害	極めて高頻度	嘔吐[1]
	高頻度	口腔咽頭痛
筋骨格系および結合組織障害	極めて高頻度	四肢痛、関節痛、背部痛
臨床検査	極めて高頻度	心電図 QT 延長

[1] グループ化した用語：嘔吐及びレッチング

治療歴のある局所進行性又は転移性の胆管癌

安全性プロファイルの要約

最もよくみられた副作用は、疲労（43%）、悪心（42%）、腹痛（35%）、下痢（35%）、食欲減退（24%）、腹水（23%）、嘔吐（23%）、貧血（19%）及び発疹（15%）であった。

最もよくみられた重篤な副作用は、腹水（2%）、高ビリルビン血症（2%）及び胆汁うっ滞性黄疸（2%）であった。

本剤を投与した患者では、副作用による本剤の投与中止の割合は 2%であった。本剤の投与中止に至った副作用は、腹水（1%）及び高ビリルビン血症（1%）であった。

副作用による本剤の休薬の割合は 16%であった。本剤の休薬に至った最もよくみられた副作用は、高ビリルビン血症（3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3%）、腹水（2%）及び疲労（2%）であった。

副作用による本剤の減量の割合は 4%であった。本剤の減量に至った副作用は、心電図 QT 延長（3%）及び末梢性ニューロパチー（1%）であった。

副作用の一覧

副作用の発現頻度は、治療歴のある局所進行性又は転移性の胆管癌患者 123 例を本剤群に無作為に割り付け、1 日 1 回 500 mg を投与した AG120-C-005 試験の結果に基づく。本剤の投与期間の中央値は 2.8 カ月（範囲 0.1～45.1 カ月）、平均値（標準偏差［SD］）は 6.7（8.2）カ月であった。

副作用の発現頻度は、あらゆる原因による有害事象の発現頻度に基づいているため、副作用の発現事象の割合には疾患、他剤又は関連のない原因など、本剤以外の原因が含まれている可能性がある。

発現頻度は次のように、極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1000～<1/100）、まれ（≥1/10000～<1/1000）、極めてまれ（<1/10000）と定義した。同一の発現頻度グループ内では、重篤なものから副作用を記載した。

表 3 - AG120-C-005 試験において本剤を投与した局所進行性又は転移性の胆管癌患者に報告された副作用（N=123）

MedDRA 器官別大分類	発現頻度	副作用
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	貧血
代謝および栄養障害	極めて高頻度	食欲減退
神経系障害	極めて高頻度	末梢性ニューロパチー、頭痛
胃腸障害	極めて高頻度	腹水、下痢、嘔吐、悪心、腹痛
肝胆道系障害	高頻度	胆汁うっ滞性黄疸、高ビリルビン血症
皮膚および皮下組織障害	極めて高頻度	発疹 [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	疲労
	高頻度	転倒
臨床検査	極めて高頻度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加
	高頻度	心電図 QT 延長、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血小板数減少

[1] グループ化した用語：発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、斑状皮疹、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹及び薬物過敏症

副作用の詳細（一部）

急性骨髄性白血病患者における分化症候群（4.2 及び 4.4 項を参照）

AG120-C-009 試験において本剤とアザシチジンを併用投与した未治療 AML 患者の 72 例のうち 14%に分化症候群が認められた。分化症候群が原因で本剤を中止した患者はいなかったが、少数の患者において徴候／症状の管理のため本剤の休薬が必要とされた（3%）。分化症候群が認められた 10 例のうち、治療後又は本剤の休薬後に全例が回復した。分化症候群の発症までの中央値は 20 日であった。分化症候群は、併用療法期間中において治療開始から早い患者で 3 日後から最長 46 日後までに発症した。

QTc 間隔延長（4.2、4.4、及び 4.5 項を参照）

AG120-C-009 試験において本剤とアザシチジンを併用投与した未治療 AML 患者 72 例のうち、21%に心電図 QT 延長が報告され、そのうち 11%が Grade 3 以上であった。ECG 解析に基づくと、本剤とアザシチジンを併用投与し、ベースライン後に ECG を 1 回以上評価した患者のうち 15%は QTc 間隔が 500 msec 超であり、24%は QTc がベースラインより 60 msec 超上昇した。心電

図 QT 延長が原因で本剤を中止した患者は 1%、本剤を休薬した患者は 7%、本剤を減量した患者は 10%であった。本剤を投与した患者が QT 延長を発症するまでの中央値は 29 日であった。心電図 QT 延長は、治療開始から早い患者で 1 日後から最長 18 カ月後までに発症した。

AG120-C-005 試験において本剤を単剤投与した局所進行性又は転移性の胆管癌患者 123 例のうち、10%に心電図 QT 延長が報告され、そのうち 2%が Grade 3 以上であった。ECG 解析に基づくと、2%は QTc 間隔が 500 msec 超であり、5%は QTc がベースラインより 60 msec 超上昇した。徴候／症状を管理するために本剤の減量が必要であった患者は 3%であった。本剤を単剤投与した患者が QT 延長を発症するまでの中央値は 28 日であった。心電図 QT 延長は、治療開始から早い患者で 1 日後から最長 23 カ月後までに発症した。

特定の集団

肝機能障害

中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）患者において本剤の安全性及び有効性は確立されていない。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者において副作用の発現率が高い傾向が認められた（4.2 及び 5.2 項を参照）。

疑わしい副作用の報告

承認後の疑わしい副作用の報告は重要である。本剤のベネフィットリスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者はいかなる疑わしい副作用も各国の報告システム（別添 V 参照）から報告する。

4.9　過量投与

本剤を過量投与した場合、本剤に関連する副作用の増悪として毒性があらわれる可能性が高い（4.8 項を参照）。患者を密にモニタリングし、適切な支持療法を行う（4.2 及び 4.4 項を参照）。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

Company Core Data Sheet
(CCDS)

TIBSOVO®
(Ivosidenib)
S095031 (AG-120)

Company	**Les Laboratoires Servier** **50, rue Carnot** **92284 Suresnes cedex - France**
CCDS Version	**V[redacted]**
Date of Revision	[redacted]

CONFIDENTIAL

Page 2～34については、非公表対象である。

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　同種同効品一覧表 3

1.　同種同効品一覧表

販売名	**ティブソボ錠 250mg**	タスフィゴ錠 35mg	リトゴビ錠 4mg	ペマジール錠 4.5mg
一般名	イボシデニブ	タスルグラチニブコハク酸塩	フチバチニブ	ペミガチニブ
会社名	日本セルヴィエ株式会社	エーザイ株式会社	大鵬薬品工業株式会社	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
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**	がん化学療法後に増悪した*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	がん化学療法後に増悪した*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	**○がん化学療法後に増悪した*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌** ○*FGFR1* 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
添付文書改訂日	2025 年 6 月改訂（第 2 版）	2024 年 11 月改訂（第 2 版）	2023 年 6 月改訂（第 1 版）	2023 年 10 月改訂（第 5 版）

同種同効品一覧表（続き）

販売名	**ティブソボ錠 250mg**	エスワンタイホウ配合 OD 錠 T20/ エスワンタイホウ配合 OD 錠 T25
一般名	イボシデニブ	テガフール ギメラシル オテラシルカリウム
会社名	日本セルヴィエ株式会社	岡山大鵬薬品株式会社
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**	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、**胆道癌**、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
添付文書改訂日	2025 年 6 月改訂（第 2 版）	2025 年 1 月改訂（第 5 版）

＊2024年11月改訂（第2版）
2024年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

＊	承認番号	30600AMX00246000
	販売開始	2024年11月

抗悪性腫瘍剤／FGFR阻害剤
タスルグラチニブコハク酸塩錠
タスフィゴ®錠35mg
TASFYGO® Tablets

劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、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説明し、同意を得てから投与すること。

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

販売名	タスフィゴ錠35mg
有効成分	1錠中にタスルグラチニブコハク酸塩45.5mg（タスルグラチニブとして35mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タスフィゴ錠35mg	フィルムコーティング錠				黄色
	TAS Є35	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.1　206.0　4.2			

4．効能又は効果
がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子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
5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 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。
5.3 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。［17.1.1参照］
5.4 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、*FGFR2*融合遺伝子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

6．用法及び用量
通常、成人には、タスルグラチニブとして1日1回140mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1参照］
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照］

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	140mg
1段階減量	105mg
2段階減量	70mg
3段階減量	35mg
4段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
高リン血症	血清リン濃度が5.5mg/dL以上7.0mg/dL以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。
	血清リン濃度が7.1mg/dL以上9.0mg/dL以下	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が7.1mg/dL以上が2週間継続する場合、7.0mg/dL以下に回復するまで休薬する。その後、本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	血清リン濃度が9.1mg/dL以上	食事療法や高リン血症治療剤の投与を行う。 血清リン濃度が7.0mg/dL以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
角膜障害及び網膜障害	忍容性がないGrade 2又はGrade 3	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、同一用量とする。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。 ただし、初回減量時（140mgから105mg）には、休薬せずに減量可能である。
	Grade 3	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3と同じ処置とする）	投与を中止する。

＊：GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8．重要な基本的注意
8.1 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。［7.3、11.1.1参照］

8.2 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.3、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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6日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。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後6日間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で催奇形性（骨格、内臓及び外表異常等）が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児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。[15.2参照]

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高リン血症（82.6%）

[7.3、8.1参照]

11.1.2 網膜剥離

網膜剥離（8.7%）、漿液性網膜剥離（8.7%）等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.2参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少、白血球減少、好中球減少	リンパ球減少、ヘモグロビン減少
眼障害		ドライアイ、角膜炎、角膜上皮欠損、眼球乾燥症、黄斑浮腫、霧視、網膜下液	白内障、角膜混濁、角膜障害、黄斑変性、点状角膜炎
胃腸障害	下痢(33.3%)、口内炎(24.6%)	口内乾燥、便秘、悪心、嘔吐	腹痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、食道炎
一般・全身障害		倦怠感	疲労、口渇
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	肝損傷、抱合ビリルビン増加、γ-GTP増加
感染症	爪囲炎(26.1%)		咽頭炎、鼻炎
代謝及び栄養障害		リパーゼ増加、食欲減退、高カルシウム血症、高尿酸血症	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、低クロール血症、低カリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	CK増加
神経系障害	味覚障害(24.6%)		
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	
皮膚及び皮下組織障害	爪障害(72.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%）	脱毛症、皮膚乾燥、発疹	過角化、瘙痒症、皮膚亀裂
その他			高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

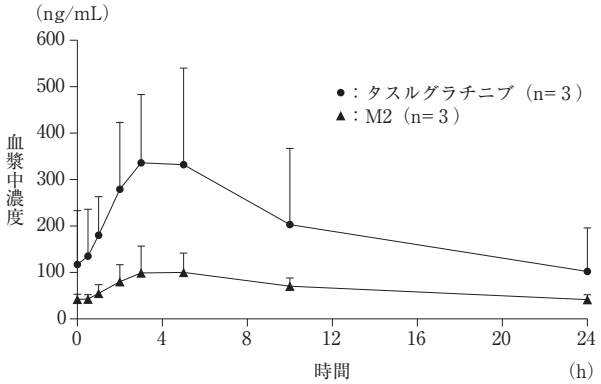
本剤のラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、種々の組織における異所性石灰化、上皮の萎縮、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人進行固形癌患者3例に本剤140mgを1日1回反復経口投与したときの、投与8日目の血漿中タスルグラチニブ及びM2（タスルグラチニブの主要な活性代謝物）の濃度推移を図に、初回投与後及び反復投与8日目の薬物動態パラメータを表に示した。反復投与8日目の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、タスルグラチニブ及びM2の$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数の平均値は1.97及び2.35であった[1)]。



進行固形癌患者に本剤140mgを1日1回反復経口投与したときの投与8日目の血漿中タスルグラチニブ及びM2濃度（平均値+標準偏差）

進行固形癌患者に本剤140mgを単回及び1日1回反復経口投与したときの血漿中タスルグラチニブ及びM2の薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
タスルグラチニブ					
単回投与	3	227 (118)	4.88 (3.00、5.08)	2460 (1580)	18.3 (5.13)
反復投与8日目	3	372 (173)	5.00 (2.98、5.08)	4800 (3480)	-
M2					
単回投与	3	63.8 (36.1)	5.00 (4.88、5.08)	741 (290)	26.0 (8.52)
反復投与8日目	3	106 (51.8)	5.00 (2.98、5.08)	1620 (460)	-

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤35mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食（約800-1000kcal、脂質含量約50%）後投与におけるタスルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.672及び0.771であり、t_{max}は1時間遅延した。また、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.532及び0.702であり、t_{max}は空腹時投与と高脂肪食後投与で同程度であった[2)]。[7.2参照]

16.3 分布

タスルグラチニブ及びM2のヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は、それぞれ約93.7%（検討濃度：100～3000ng/mL）及び約90.0%（検討濃度：30～1000ng/mL）であった。タスルグラチニブ及びM2は、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及びγ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した[3)]。

16.4 代謝

タスルグラチニブは、主としてCYP4F12を介してM2に代謝され、CYP2J2及びCYP3A4によっても代謝された。M2はCYP2J2、CYP3A4及びCYP4F12によって代謝された[4)]（*in vitro*）。健康成人8例に^{14}C標識体を含む本剤35mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの血漿中において主に未変化体、M2及びM9（M2の酸化誘導体）が検出された（血漿中総放射

能に対する割合は、それぞれ30.9、20.6及び12.3%)[5]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}C標識体を含む本剤35mgを単回投与したとき、投与後672時間までに投与した放射能の79.7%が糞中、5.84%が尿中に排泄された。投与後672時間までの糞及び尿中における未変化体の割合（投与放射能に対する割合）は、それぞれ32.08及び2.05%であった。また、糞及び尿中における主な代謝物としてM2が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ30.53及び2.55%)[5]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ラベプラゾール

健康成人14例にラベプラゾール20mgを1日1回反復経口投与し、本剤35mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用時のタスルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.07及び1.08であり、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.09及び1.18であった[6]。

16.7.2 リファンピシン

健康成人14例にリファンピシン600mgを1日1回反復経口投与し、本剤35mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用時のタスルグラチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.02及び0.841であり、M2のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び0.878であった[7]。

16.7.3 その他

タスルグラチニブ及びM2はP-gpの基質である。また、タスルグラチニブはCYP3A、CYP4F12及びMATE1を阻害し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3Aを誘導した。さらに、タスルグラチニブがP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。M2はMATE1を阻害した（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（E7090-J000-201試験）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注]の治癒切除不能な胆管癌（肝内胆管癌又は肝門部胆管癌）患者63例（うち日本人患者28例）に、本剤140mgを1日1回空腹時に経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、30.2（90%信頼区間：20.7-41.0）であった[8]。

注）*FGFR2*融合遺伝子は、FISH法（Break-apart法）を用いて検査された。

本剤が投与された63例中61例(96.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症51例（81.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（44.4%）、下痢20例（31.7%）、爪囲炎、口内炎14例（各22.2%）等であった。[5.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タスルグラチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。タスルグラチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[9),10)]。

18.2 抗腫瘍効果

タスルグラチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CC6204腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タスルグラチニブコハク酸塩（Tasurgratinib Succinate）

化学名：5-[2-({4-[1-(2-Hydroxyethyl)piperidin-4-yl]benzoyl}amino)pyridin-4-yl]oxy-6-(2-methoxyethoxy)-*N*-methyl-1*H*-indole-1-carboxamide sesquisuccinate

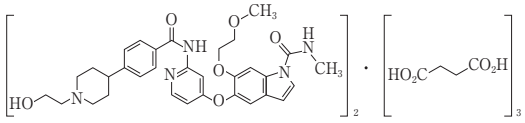
分子式：$(C_{32}H_{37}N_5O_6)_2 \cdot (C_4H_6O_4)_3$

分子量：1529.60

性　状：白色の粉末である。

N-メチルピロリドンに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：185℃

分配係数：4.0

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

56錠［14錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：固形がん患者における単回及び反復投与試験（101試験）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.2.1）　［TAS-0001］

2）社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験（003試験、Part A）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.1.2.2）　［TAS-0002］

3）社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合率
（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4.2）　［TAS-0003］

4）社内資料：代謝に関与するCYP
（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.5.4）　［TAS-0004］

5）社内資料：マスバランス試験（002試験）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.2.3）　［TAS-0005］

6）社内資料：国内第Ⅰ相試験（003試験、Part B）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.1.2.3）　［TAS-0028］

7）社内資料：国内第Ⅰ相試験（003試験、Part C）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3）　［TAS-0029］

8）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（201試験）
（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4）　［TAS-0006］

9）社内資料：*In vitro*試験（作用機序）
（2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.1）　［TAS-0007］

10）Watanabe Miyano S. et al. : Mol Cancer Ther. 2016；15（11）：2630-2639　［TAS-0008］

11）社内資料：*In vivo*試験（抗腫瘍効果）
（2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.2）　［TAS-0009］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

2023年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	874291

貯　　法：室温保存
有効期間：48箇月

承認番号	30500AMX00132000
販売開始	2023年9月

抗悪性腫瘍剤/FGFR[注)] 阻害剤

フチバチニブ錠
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

リトゴビ® 錠4mg
LYTGOBI® tablets

注）FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor（線維芽細胞増殖因子受容体）

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、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説明し、同意を得てから投与すること。

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　フチバチニブ4mg
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D－マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）
	6.1	3.0	82.4
識別コード	FBN		

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子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

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。［17.1.1 参照］

5.4 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、*FGFR2*融合遺伝子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

6. 用法及び用量

通常、成人には、フチバチニブとして1日1回20mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1 参照］

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	20mg
1段階減量	16mg
2段階減量	12mg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	処置
網膜剥離	－	・症状がある場合又は検査で悪化が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度5.5mg/dL以上～7mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。
	血清リン濃度7mg/dL超～10mg/dL以下	・リン制限食に加え、1段階減量し、高リン血症治療剤を投与する。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量の用量で本剤の投与を継続できる。 ・1段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、さらに1段階減量する。 ・2段階減量後2週間以内に血清リン濃度が7mg/dL以下に改善しない場合は、7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、休薬前の用量で本剤の投与を再開できる。
	血清リン濃度10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤を投与する。 ・血清リン濃度が7mg/dL以下になるまで本剤を休薬する。休薬後7mg/dL以下に改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・2段階減量後、血清リン濃度が10mg/dLを超えた場合は、本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1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段階減量して本剤の投与を再開できる。なお、血液毒性について、1週間以内に回復した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.3、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.3、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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一週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。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後一週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児の内臓及び骨格異常の発生が報告されている[1]。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児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。[9.5、15.2 参照]

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で代謝される[2]。また、本剤はP-gp及びBCRPの阻害作用を示す[2]。[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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、エファビレンツ等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が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。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、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。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、フェキソフェナジン等 [16.7.5 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。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトトレキサート等 [16.7.5 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BCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 網膜剥離

漿液性網膜剥離（1.0%）、網膜色素上皮剥離（1.0%）等があらわれることがある。霧視、飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.1 参照]

11.1.2 高リン血症（91.3%）

[7.3、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満
眼障害		ドライアイ、睫毛の異常、霧視	眼瞼炎、視力障害
消化器障害	口内乾燥（30.1%）、下痢、口内炎	便秘、悪心、嘔吐	
一般全身障害	疲労		
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加	
腎障害		血中クレアチニン増加	
代謝、栄養障害		食欲不振	高カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水
筋骨格系		筋肉痛、関節痛、筋痙縮、CK上昇	四肢痛
神経障害	味覚異常	末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
皮膚障害	爪の異常（46.6%）、脱毛症（33.0%）、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症	発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

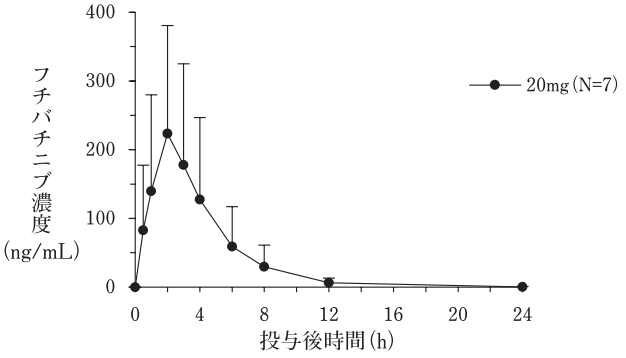
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、種々の器官及び組織の異所性石灰化、骨・軟骨形成異常等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[3]。[9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者に本剤20mgを空腹時に単回経口投与したときのフチバチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。



日本人進行固形癌患者に本剤20mgを単回経口投与したときのフチバチニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

日本人進行固形癌患者に本剤20mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

投与量（症例数）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	AUC_{0-24}（h·ng/mL）
20mg（n=7）	253±161	2.00（1.00、3.95）	981±716

値は平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値、最大値）で示した。

16.1.2 反復投与

外国人進行固形癌患者に本剤20mgを1日1回反復経口投与したときのフチバチニブの蓄積率は、1.06～1.27であった[5]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に本剤20mgを食後（高脂肪食、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.576及び0.888であった[6]（外国人データ）。［7.2 参照］

16.3 分布

フチバチニブのヒト血漿タンパク結合率は約95%であり、主にヒト血清アルブミン及びα_1酸性糖タンパク質と結合した[2]（*in vitro*）。

16.4 代謝

フチバチニブは主にCYP3Aによって代謝される[2]（*in vitro*）。

健康成人6例に^{14}C標識体を含むフチバチニブ20mgの溶液を単回経口投与したとき、血漿中の主な本剤由来成分は未変化体であった（血漿中総放射能に対する割合は59.19%）[7]。血漿中における主な代謝物はシステイニルグリシン抱合体であった（外国人データ）。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C標識体を含むフチバチニブ20mgの溶液を単回経口投与したとき、投与336時間までに投与した放射能の63.6%が糞中、6.47%が尿中に排泄された[2]。尿中及び糞中に未変化体はほとんど排泄されなかった（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

本剤20mgを単回投与したとき、肝機能正常被験者（16例）に対する①軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害患者（8例）、②中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（8例）及び③重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（6例）におけるフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.14及び0.857、②1.18及び1.22、③1.18及び1.19であった。また、肝機能正常被験者（16例）に対する④軽度の肝機能障害患者（7例）、⑤中等度の肝機能障害患者（8例）及び⑥重度の肝機能障害患者（6例）の非結合形フチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ④1.21及び0.937、⑤1.50及び1.56、⑥2.30及び2.32であった[8]（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人20例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回9日間反復投与し、本剤20mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.472及び0.361であった[9]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 カルバマゼピン、エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤20mg単独投与時に対するカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）（400mgを1日2回投与）併用投与時のフチバチニブのAUC_{tau}の幾何平均値の比は0.646と推定された[10]。また、本剤20mg単独投与時に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回投与）併用投与時のフチバチニブのAUC_{tau}の幾何平均値の比は0.521と推定された。［10.2 参照］

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人20例にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回6日間反復投与し、本剤20mg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併用投与時のフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.51及び1.41であった[9]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 クラリスロマイシン、フルコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤20mg単独投与時に対するクラリスロマイシン（強いCYP3A阻害剤）（500mgを1日2回投与）併用投与時のフチバチニブのAUC_{tau}の幾何平均値の比は1.47と推定された[10]。また、本剤20mg単独投与時に対するフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）（200mgを1日1回投与）併用投与時のフチバチニブのAUC_{tau}の幾何平均値の比は1.40と推定された。［10.2 参照］

16.7.5 ジゴキシン、ロスバスタチン

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ジゴキシン（P-gpの基質）及びロスバスタチン（BCRPの基質）単独投与時と比較して本剤併用投与時にジゴキシン及びロスバスタチンの曝露量が上昇する可能性が示唆された[11]。［10.2 参照］

16.7.6 その他

(1) ランソプラゾール

健康成人20例にランソプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）60mgを1日1回5日間反復投与し、本剤20mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するランソプラゾール併用投与時のフチバチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.08及び1.05であった[12]（外国人データ）。

(2) ミダゾラム

健康成人24例に本剤20mgを1日1回7日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3Aの基質）2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.946及び0.911であった[13]（外国人データ）。

(3) フチバチニブはCYP1A2の誘導作用を示した[2]（*in vitro*）。

(4) フチバチニブはP-gp及びBCRPの基質である[2]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAS-120-101試験）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注)]の治癒切除不能な肝内胆管癌を対象とした第Ⅱ相パートにおいて、103例（うち日本人患者14例）に本剤20mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、41.7（95%信頼区間：32.1-51.9）であった[14]。

注）*FGFR2*遺伝子のイントロン17とエクソン18の境界領域周辺に切断点を有し、他の遺伝子（リーディングフレームの一致の有無に関わらない）又は遺伝子間領域と融合したものと定義された。

本剤が投与された103例中102例（99.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症（85.4%）、脱毛症（33.0%）及び口内乾燥（30.1%）等であった。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フチバチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害する低分子化合物である。フチバチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フチバチニブ（Futibatinib）（JAN）

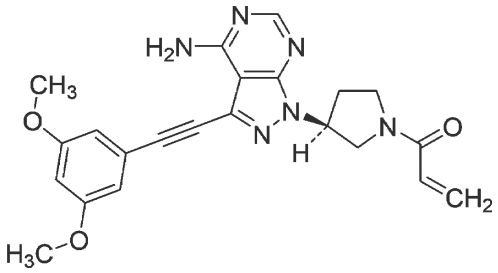
化学名：1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

分子式：$C_{22}H_{22}N_6O_3$

分子量：418.45

性　状：白色の結晶性の粉末である。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

PTP包装：35錠（5錠×7）

23. 主要文献

1) 胚・胎児発生に関する試験（2023年6月26日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.1.2）
3) 反復投与毒性試験（2023年6月26日承認、CTD 2.6.6.3）
4) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
5) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
6) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
7) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.4.2）
8) 社内資料：薬物動態試験，研究報告書No.RR23PK001
9) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
10) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
11) 薬物動態試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.5）
12) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
13) 臨床薬理試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）
14) TAS-120-101試験第Ⅱ相パート（2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.9.2）
15) Goyal, L, et al. : Cancer Discov. 2019 ; 9（8）: 1064-1079

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
TEL　0120-20-4527

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

＊＊2023年10月改訂（第５版）
＊2023年３月改訂（第４版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
＊＊有効期間：48カ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30300AMX00259000
販売開始	2021年６月

抗悪性腫瘍剤/FGFR阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）

ペミガチニブ錠

ペマジール®錠4.5mg

Pemazyre® Tablets

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

販売名	ペマジール錠4.5mg
有効成分	1錠中　ペミガチニブ4.5mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			表	裏	側面	
ペマジール錠4.5mg	素錠	白色				刻印：表「I」裏「4.5」
			直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
			約5.8	約3.35	約80	

4．効能又は効果

○がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
＊○*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1「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、17.1.2 参照］
〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉
5.2 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。
5.3 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。
5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*FGFR2*融合遺伝子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
〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉
5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、*FGFR1*融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

6．用法及び用量

〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
＊〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉
通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。［8.1、8.2、11.1、11.2 参照］
＊減量の目安

減量レベル	投与量	
	がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止注）

注）2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注1）	処置
網膜剥離	―	・症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。

副作用	程度[注1)]	処置
高リン血症	血清リン濃度5.5mg/dL超～7mg/dL以下	・リン制限食を開始する。
	血清リン濃度7mg/dL超～10mg/dL以下	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 ・再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度10mg/dL超	・リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4	・本剤の投与を中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている[1)]。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児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。[9.5、15.2 参照]

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CYP3A4で代謝される。[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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が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。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 網膜剥離（6.1%）

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.2、8.1 参照]

＊11.1.2 高リン血症（59.5%）

[7.2、8.2 参照]

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ（33.8%）、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢（42.6%）、口内炎（45.3%）、口内乾燥（35.1%）、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（36.5%）、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害（39.2%）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症(56.8%)、爪の障害(49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成（ラット及びカニクイザル）並びに切歯異形成（ラット）等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた[2]。[9.6 参照]

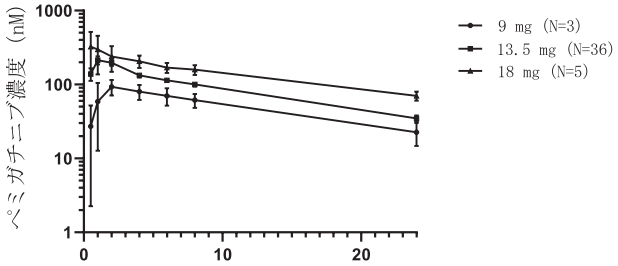
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を空腹時に単回経口投与、及び1日1回14日間反復経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUCは18mgまでの範囲で概ね用量に比例した増加を示した。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの、ペミガチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）[3]

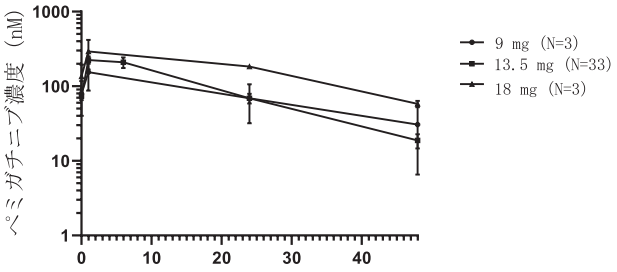


日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3]

投与量（症例数）	C_{max}（nM）	T_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24}$（h・nM）
9mg（n=3）	110（32.1）	1.90（0.783, 3.95）	1120（12.2）
13.5mg（n=36）	216（77.0）	1.43（0.50, 6.00）	1880（41.2）
18mg（n=5）	344（96.7）	1.02（0.467, 6.02）	3310（33.7）

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を1日1回14日間反復経口投与したときのペミガチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）[3]



日本人進行固形癌患者に本剤9、13.5又は18mg[注2)]を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約[3]

投与量（症例数）	$C_{max,ss}$（nM）	T_{max}（h）	$C_{min,ss}$（nM）	CL_{ss}/F（L/h）	V_z/F（L）	$AUC_{ss,0\text{-}24}$（h・nM）	$t_{1/2}$（h）
9mg（n=3）	127（89.9）	0.967（0.917, 1.00）	60.4（92.9）	8.99（91.0）	209（48.1）	2050（91.0）	16.1（43.6）
13.5mg（n=33）	195（77.8）	1.02（0.75, 24.0）	56.0（61.0）	10.2（55.5）	201（76.9）	2720（55.5）	13.6（49.2）
18mg（n=3）	385（81.1）	0.83（0.00, 1.00）	199.0（24.7）	5.63（43.8）	154（116）	6560（43.8）	18.9（54.3）

値は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（範囲）で示した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

進行固形癌患者12例に本剤13.5mgを食後（高脂肪食、高カロリー食）単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるペミガチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値の比はそれぞれ0.817及び1.11であった（外国人データ）[4]。

16.3 分布

ペミガチニブのヒト血漿タンパク結合率は88.8%であり、主にヒト血清アルブミンと結合していた（*in vitro*）[5]。

16.4 代謝

ペミガチニブは主にCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[6]。[10. 参照]

健康成人7例に^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中に主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、64.5%）（外国人データ）[7]。

16.5 排泄

健康成人7例に^{14}C標識体を含む本剤13mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与240時間後までに投与した放射能の82.4及び12.6%が糞中及び尿中に排泄された。また、投与144時間後までに投与した放射能の1.4%が糞中に、及び投与48時間後までに投与した放射能の1.0%が尿中に、それぞれ未変化体として排泄された（外国人データ）[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤9mg[注2)]を単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者（8例）に対する重度（推算糸球体濾過量（eGFR）が30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害患者（8例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.646及び1.59であった。腎機能が正常な被験者（7例）に対する血液透析を受けている末期腎不全患者のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、本剤を血液透析の実施4時間前に投与した患者（7例）においてはそれぞれ0.775及び0.768であり、また、血液透析の実施1時間後に投与した患者（7例）においてはそれぞれ0.900及び0.913であった（外国人データ）[8]。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

本剤9mg[注2)]を単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者（8例）に対する中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害患者（8例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.967及び1.46であった。肝機能が正常な被験者（7例）に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（7例）のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.942及び1.74であった（外国人データ）[9]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人18例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回9日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.38及び0.149であった（外国人データ）[10]。[10.2 参照]

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人18例にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回8日間反復経口投与し、本剤4.5mg[注2)]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併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.17及び1.88であった（外国人データ）[10]。[10.2 参照]

16.7.3 エリスロマイシン、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）（500mgを1日2回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.16及び1.66と推定された。また、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するジルチアゼム（中程度のCYP3A阻害剤）（60mgを1日3回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.13及び1.51と推定された[11]。

16.7.4 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（13.5mgを単回投与）単独投与時に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回投与）併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.758及び0.482と推定された[11]。

16.7.5 その他

(1) 健康成人17例にエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.653及び0.921であった（外国人データ）[12]。

(2) 健康成人18例にラニチジン（H_2受容体拮抗剤）150mgを1日2回3日間反復経口投与した後ラニチジン150mgを単回経口投与し、本剤13.5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のペミガチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.979及び1.03であった（外国人データ）[12]。

(3) ペミガチニブはP-gp及びBCRPの基質である（*in vitro*）[13]。

注2）本剤の承認された用量は13.5mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-202試験）

化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子陽性[注3)]の治癒切除不能な胆管癌患者を対象としたコホートにおいて、107例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを1日1回14日間経口投与後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率（%）は、35.5（95%信頼区間（CI）：26.5-45.4）であった[14]。

注3）*FGFR2*遺伝子のイントロン17とエクソン18の境界領域周辺において他の遺伝子又は遺伝子間領域と融合したものと定義された。

本剤が投与された107例中101例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症60例（56.1%）、高リン血症54例（50.5%）、味覚異常47例（43.9%）、下痢44例（41.1%）等であった。[5.1 参照]

〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（INCB 54828-203試験）

*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍[注4)、注5)]を有する患者41例（うち日本人患者2例）に本剤13.5mgを経口で1日1回連日投与又は間欠投与[注6)]した。主要評価項目である治験担当医師判定による完全奏効率（%）は、62.5（95%CI：45.8-77.3）（25/40例）であった。連日投与が行われた集団（27例）における完全奏効率（%）は66.7（95%CI：46.0-83.5）（18/27例）であった（2021年6月30日データカットオフ）[15]。

注4）試験への組入れ時点で、同種造血幹細胞移植に適格かつドナーが存在し、同種造血幹細胞移植の実施が可能である患者は除外された。

注5）病型として、骨髄増殖性腫瘍、前駆リンパ性腫瘍、急性骨髄性白血病、系統不明な急性白血病、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍が含まれていた。

注6）14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を繰り返す。*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍に対して承認された用法は連日投与である。

本剤が投与された41例中40例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、高リン血症が29例（70.7%）、脱毛症が23例（56.1%）、下痢が18例（43.9%）及び口内炎が18例（43.9%）等であった。[5.1 参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）のチロシンキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。ペミガチニブは、FGFR融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[16]。

＊18.2 抗腫瘍効果

ペミガチニブは、FGFR融合タンパクを発現する胆管癌患者由来CTG-0997腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス及びFGFR融合タンパクを発現するヒト急性骨髄性白血病由来KG-1細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペミガチニブ（Pemigatinib）（JAN）

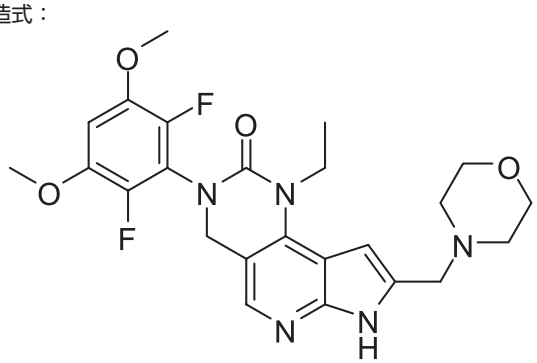
化学名：3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-*2H*-pyrrolo[3',2'：5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$

分子量：487.5

性　状：白色の固体である。

化学構造式：



融　点：284.3℃.

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

42錠［14錠（PTP）×3］

14錠［14錠（PTP）×1］

＊23．主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6）

2) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3）

3) 社内資料：進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第1相、用量漸増及び用量拡大試験（INCB 54828-102試験）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）

4) 社内資料：食事の影響に関する試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.6.1.2）

5) 社内資料：タンパク結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3）

6) 社内資料：代謝*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）

7) 社内資料：ヒトでの吸収、代謝及び排泄試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.2）

8) 社内資料：腎機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
9) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
10) 社内資料：CYP3A4を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
11) 社内資料：モデルの適用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
12) 社内資料：胃pH調整剤を介した薬物相互作用試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
13) 社内資料：吸収*In vitro*試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
14) Abou-Alfa GK, et al.：Lancet Oncol.2020 May 01.21(5)：671-684
15) 社内資料：INCB 54828-203試験（2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.2）
16) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
17) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0006東京都千代田区有楽町1-1-2
東京ミッドタウン日比谷12階
電話：0120-094-139

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
東京ミッドタウン日比谷

＊＊2025年1月改訂（第5版）
＊2025年1月改訂（第4版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

日本標準商品分類番号	874229

	エスワンタイホウ配合OD錠T20	エスワンタイホウ配合OD錠T25
承認番号	22900AMX00376000	22900AMX00377000
販売開始	2017年6月	2017年6月

代謝拮抗剤

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合 有核型口腔内崩壊錠
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

エスワンタイホウ® 配合OD錠 T20
エスワンタイホウ® 配合OD錠 T25

S-1TAIHO® combination OD tablets

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity、DLT）が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、8.4、11.1.3参照]

1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、2.6、10.1、16.7参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

2.3 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。］[9.2.1、16.6.1参照]

2.4 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］[9.3.1参照]

2.5 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者[1.4、10.1、16.7参照]

2.6 フルシトシンを投与中の患者[1.4、10.1、16.7参照]

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エスワンタイホウ配合OD錠T20	エスワンタイホウ配合OD錠T25
有効成分	1錠中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1錠中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、黄色5号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	エスワンタイホウ配合OD錠T20			エスワンタイホウ配合OD錠T25		
性状	口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすい青緑色の錠剤であり、特異なにおいがある。			口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすいだいだい色の錠剤であり、特異なにおいがある。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）
	7.5	3.5	約146	8.0	3.9	約182
識別コード	OT41			OT43		

4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈頭頸部癌〉

5.1 術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 術前・術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.3 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。[17.1.4参照]

6. 用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法～E法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m^{2}未満	40mg/回
1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	50mg/回
1.5m^{2}以上	60mg/回

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m^{2}未満	朝 40mg/回、夕 20mg/回
1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	40mg/回
1.5m^{2}以上	50mg/回

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m^{2}未満	40mg/回
1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	50mg/回
1.5m^{2}以上	60mg/回

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。

7.2 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1、11.1.3、17.1.1参照]

7.3 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

7.4 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

7.5 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。

7.6 通常、A法において患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1コース毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 初回化学療法における本剤を含む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。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 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。

7.9 クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。[9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス[注]	体表面積	1回投与量（テガフール相当量）
50mL/min以上80mL/min未満	1.25m^{2}未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	40mg/回
	1.5m^{2}以上	50mg/回

注）実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下のCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）を用いること。
Cockcroft-Gault式
Ccr推定値＝｛(140−年齢）×体重（kg)｝/（72×血清クレアチニン（mg/dL)）（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

7.10 クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.2.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制に起因する重篤な感染症（敗血症等）から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.2、7.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい。[9.1.4、11.1.6参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイ

ルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.3参照]

8.4 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各コース開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。特に1コース目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。[1.2、1.3、7.2、8.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者(重篤な骨髄抑制のある患者は除く)

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.6 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害のある患者は除く)

フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.9、7.10、9.2.1、16.6.1、17.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者は除く)

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1参照]

**9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.4.2 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6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。[9.5、15.2.3参照]

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3参照]

**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。テガフール・ウラシルを投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラット及びウサギ(テガフール相当量7mg/kg、1.5mg/kg)の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている)がある。[2.7、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル(5-FU等) テガフール・ウラシル配合剤(ユーエフティ等) テガフール(フトラフール等) ドキシフルリジン(フルツロン) カペシタビン(ゼローダ) [1.4、2.5、16.7参照]	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法(ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法(アイソボリン・5-FU等) [1.4、2.5、16.7参照]		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン(アンコチル) [1.4、2.6、16.7参照]		

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
フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血

汎血球減少、無顆粒球症(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)(いずれも頻度不明)、白血球減少(46.7%)、貧血(頻度不明)、血小板減少(15.7%)等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.4%)

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）（頻度不明）があらわれることがある。[1.3、7.2、8.3、9.1.7参照]

11.1.4 脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状（頻度不明）まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 重篤な腸炎（0.5%）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎（0.3%）[注1)]（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈（心室頻拍等を含む）、心不全（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（0.5%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症（意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする）や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞（頻度不明）

外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.1.16 肝硬変（プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向（皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常）、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群[注2)]、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	発疹	そう痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙[注3)]、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK上昇、関節痛、電解質異常（血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下）、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注1）製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7%（11/1669例）、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7%（12/1669例）であった。

注2）前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。

注3）製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のTS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を投与した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

15.1.3 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく（イヌ）、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する（ラット）ことから、

高度の胃内pH低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

15.2.2 イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

＊＊15.2.3 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス末梢血を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2、9.4.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) ティーエスワン（TS-1）を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後経口投与した後の血漿中濃度から求めた、テガフール（FT）、ギメラシル（CDHP）、オテラシルカリウム（Oxo）及び代謝物であるフルオロウラシル（5-FU）、シアヌル酸（CA）の薬物動態パラメータを表に示す[1)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5± 41.5	3.5±1.7	723.9± 272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2± 573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0± 58.2	2.3±1.1	365.7± 248.6	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

(n=12, mean±S.D.)

(2) TS-1を癌患者に25～200mg/body経口投与[注1)]した後のFT、CDHP、Oxo及び5-FUのAUC、C_{max}はほぼ用量に依存して上昇した[2)]。

(3) 癌患者にTS-1のOD錠（水なし又は水ありで服用）とカプセル（水で服用）を空腹時に、各々40mg（20mg×2）で経口投与した場合、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

薬剤・投与法	5-FU	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)
OD錠、水あり（Ⅰ群）	101.8	573.4
OD錠、水なし（Ⅱ群）	116.3	684.8
カプセル（Ⅰ群/Ⅱ群）[a]	106.4/112.1	594.2/642.4

a：Ⅰ群、Ⅱ群ともに水で服用。

16.1.2 反復投与

TS-1を癌患者10名に32～40mg/m^{2}で1日2回28日間連日投与した時の1、7、14、28日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル（Ura）の減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった[1)]。

16.3 分布

各配合成分及び5-FUのヒト血清での蛋白結合率はFT 49～56%、CDHP 32～33%、Oxo 7～10%、5-FU 17～20%であった[3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

FTから5-FUへの代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある[4)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

TS-1を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後単回経口投与した時、尿中には72時間までに投与量に対しCDHP 52.8%、FT 7.8%、Oxo 2.2%、CA 11.4%、5-FU 7.4%が排泄された[1)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1)薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例（臨床薬理試験、膵癌、胆道癌）について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注2)]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す[5)]。[2.3、9.2.2参照]

(Ccr推定値)	AUC (0-8hr)	
	＞80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ±1842	11320 ±2717
5-FU	541.2± 174.8	812.4± 244.9
CDHP	977.8± 327.9	1278.0± 306.6
Oxo	155.7± 97.5	458.2± 239.7

(n=17(Ccr：＞80mL/min), n=11(Ccr：50-80mL/min), mean±S.D.)

(2) 腎障害モデル（ウサギ）にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示した[6)]。[2.3、9.2.2参照]

16.7 薬物相互作用

TS-1単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤併用7日間反復経口投与（ラット）の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、単独投与に比較して5-FU 4.1倍、FT 8.1倍、FT・Ura 2.8倍、ドキシフルリジン6.9倍及びフルシトシン2.3倍の濃度を示した[7)]。[1.4、2.5、2.6、10.1参照]

注1）本剤の承認最大用量は、75mg/回である。

注2）Cockcroft-Gault式

Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL)）

（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内臨床試験（単独投与）

TS-1（FT 80～150mg相当量/日）、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌46.5%（60/129例）、結腸・直腸癌32.6%（42/129例）、頭頸部癌34.1%（29/85例）、非小細胞肺癌（未治療例）18.2%（18/99例）、手術不能又は再発乳癌21.8%（12/55例）、膵癌32.2%（19/59例）、胆道癌（乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例）30.5%（18/59例）であった[8~21)]。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例16例（化学療法は9例、その他は手術あるいは放射線治療）では奏効例は認められなかった。

単独投与による臨床試験（下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く）において、副作用評価可能症例は578例であり、副作用発現率は87.2%（504例）であった。また、前治療（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を有する手術不能又は再発乳癌（前治療有乳癌と略す）、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ96.4%、98.3%及び94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（TS-1カプセルの効能追加時）

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
副作用発現率（グレード3以上）[b]	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)
白血球減少 (2000/mm^{3}未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 (1000/mm^{3}未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL未満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)
血小板減少 (5×10^4/mm^{3}未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振 (グレード3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心 (グレード3以上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐 (グレード3以上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢 (グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
全身倦怠感[c]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

a：前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く
b：グレード分類は、NCI-CTCあるいは日本癌治療学会基準で集計
c：疲労を含む

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌（単独投与）、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の453例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。[7.2参照]

白血球数3000/mm^{3}未満、ヘモグロビン8g/dL未満又は血小板数7.5×10^4/mm^{3}未満の基準に至った中で最も低下した臨床検査異常値において、当該コース開始から最低値に至るまでの期間を検討した結果、それぞれの中央値は27日、25日、24日であった。

一方、そのうち上記基準以上へ回復したことを確認できた症例の最低値から回復までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は7日、5.5日、6日であった。

臨床検査項目	発現例数	最低値までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	回復までの期間：中央値（範囲）
白血球減少	92例	27日（4～43日）	85例	7日（1～93日）
ヘモグロビン減少	29例	25日（5～43日）	24例	5.5日（1～21日）
血小板減少	28例	24日（9～51日）	25例	6日（1～46日）

また、臨床所見において薬剤との関連性を重視し、副作用と判定された下痢、発疹、口内炎で初回投与開始から初発までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は24.5日、21日、28日であった。

一方、各症状の最高グレードから消失までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は9日、14日、13.5日であった。

臨床所見	発現例数	初発までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	消失までの期間：中央値（範囲）
下痢	100例	24.5日（2～189日）	95例	9日（1～ 62日）
発疹	67例	21日（2～248日）	63例	14日（2～254日）
口内炎	100例	28日（3～262日）	94例	13.5日（2～ 99日）

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（併用投与）

非小細胞肺癌（未治療例）に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m^{2}を第8日目に投与）における臨床成績を集計した結果、奏効率は47.3%（26/55例）であった[22)]。

副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（TS-1カプセルの効能追加時）

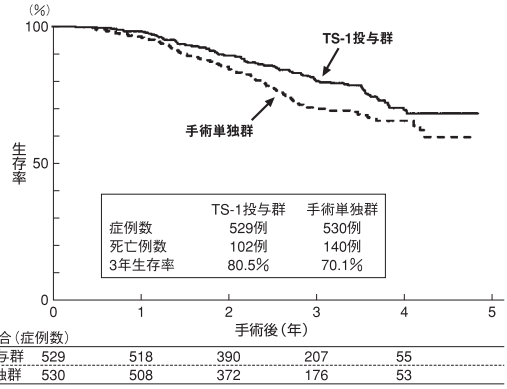
副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌（55例）
副作用発現率（グレード3以上）[a]	100.0%（61.8%）
白血球減少（2000/mm^{3}未満）	52.7%（ 5.5%）
好中球減少（1000/mm^{3}未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10^4/mm^{3}未満）	60.0%（ 1.8%）
AST上昇	14.5%
ALT上昇	14.5%
食欲不振（グレード3以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード3以上）	65.5%（10.9%）
嘔吐（グレード3以上）	38.2%（ 7.3%）
下痢（グレード3以上）	34.5%（ 7.3%）
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

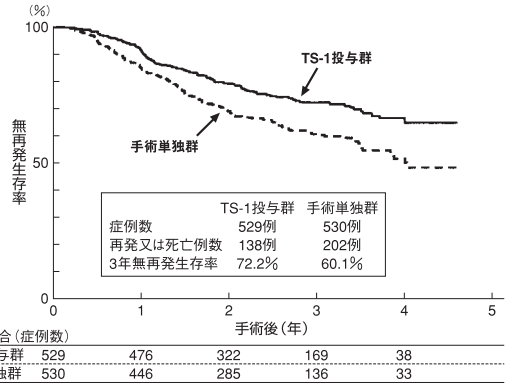
a：グレード分類は、NCI-CTCで集計

〈胃癌〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（術後補助療法）

Stage Ⅱ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1投与（手術後1年間）群（529例）と手術単独群（530例）を比較検討した結果（観察期間の中央値：手術後3.0年）、生存期間のハザード比は0.675（95%信頼区間：0.523-0.871、ログランク検定p=0.0024）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを32%低下させた。手術後3年の生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は0.622（95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定p<0.0001）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して再発リスクを38%低下させた。3年無再発生存率は、手術単独群60.1%、TS-1投与群72.2%であった。なお、割付後の3年生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群59.6%、TS-1投与群72.2%であった[23)]。



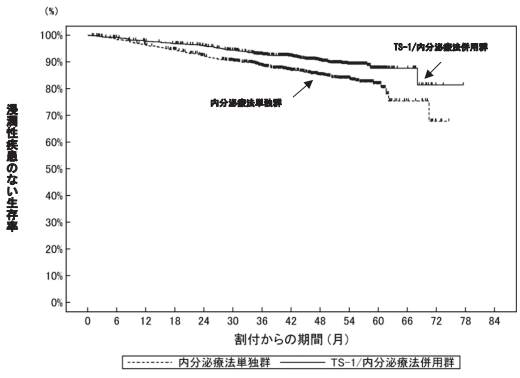


〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（術後薬物療法）

StageⅠ～ⅢBのエストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注1)]の乳癌の術後患者[注2)]を対象に、TS-1と内分泌療法の併用群（979例）と内分泌療法単独群（980例）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。用法・用量はクレアチニンクリアランス及び体表面積に応じて、TS-1（FT60～120mg相当量/日）を1日2回、14日間連日経口投与後7日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤[注3)]を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、TS-1は最長1年間、内分泌療法は最長5年間継続することとされた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.47～0.80、ログランク検定 p=0.0002）であった[24)]。（2018年11月1日データカットオフ）[注4)]

TS-1と内分泌療法の併用群の安全性解析対象とされた954例において、有害事象発現率は99.0%（944例）であった。主な有害事象は、白血球減少54.4%、色素沈着50.3%、ALT上昇42.9%、好中球減少42.0%、血中ビリルビン増加40.8%、疲労39.1%、AST上昇38.6%、貧血34.9%、悪心34.5%、下痢32.3%、血小板減少32.2%であった。[5.4参照]



Number at risk

TS-1/内分泌療法併用群	952	937	917	905	878	841	759	629	483	295	86	23	2	0
内分泌療法単独群	967	946	917	890	848	811	724	590	428	276	65	19	3	0

注1）再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。
①腋窩リンパ節転移が陽性の患者（術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者）。
②腋窩リンパ節転移が陰性で下記の1）～3）のいずれかに該当する患者。
1）術前薬物療法歴がない場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）組織学的グレード（HG）3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※、又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
2）術前化学療法歴がある場合：原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。
3）術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）HG3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
※：中央病理判定によるKi-67 labeling index 30%以上、又はKi-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合はOncotype DX の測定が実施され、recurrence score（RS）18以上の場合に適格とされた。
注2）術後放射線療法が行われている場合には、登録の2週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。
注3）以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計5年間投与することとされた。
・閉経前の場合：タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン2年間との併用も可とされた。
・閉経後の場合：アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。
注4）有効性の解析対象の症例数はTS-1と内分泌療法の併用群で952例、内分泌療法単独群で967例であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）別に副作用発現率を集計した結果、Ccr推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量（主に1段階）して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。[9.2.2参照]

Ccr推定値（mL/min）	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率
80≦	79.2%（835/1054）	26.8%（282/1054）	70.7%（224/317）	24.3%（77/317）
50≦ ＜80	80.8%（1087/1345）	32.3%（434/1345）	71.7%（309/431）	26.0%（112/431）
30≦ ＜50	87.4%（319/365）	42.5%（155/365）	79.9%（123/154）	33.8%（52/154）
＜30	90.0%（18/20）	75.0%（15/20）	82.4%（14/17）	47.1%（8/17）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

TS-1はFT、CDHP及びOxoの三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから徐々に変換される5-FUに基づいている。

CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPDを選択的に拮抗阻害することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている[25~29]。

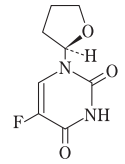
18.2 抗腫瘍効果

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌（ラット）及びSarcoma-180、ルイス肺癌、Colon26（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍（ヌードラットあるいはヌードマウス）に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル及びL5178Yの肝転移モデル（マウス）において延命効果を示し、さらにヒト胃癌及び大腸癌株を同所再建したモデル（ヌードラット）においてもTS-1は腫瘍増殖抑制効果を示した[30~32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 テガフール

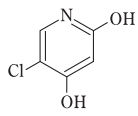
一般的名称：テガフール（Tegafur）
化学名：5-Fluoro-1-［(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl］uracil
分子式：$C_8H_9FN_2O_3$
分子量：200.17
性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。
化学構造式：



及び鏡像異性体
融　点：166～171℃

19.2 ギメラシル

一般的名称：ギメラシル（Gimeracil）
化学名：5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine
分子式：$C_5H_4ClNO_2$
分子量：145.54
性　状：白色の結晶性の粉末である。水酸化ナトリウム試液又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
化学構造式：



融　点：約262℃（分解）

19.3 オテラシルカリウム

一般的名称：オテラシルカリウム（Oteracil Potassium）

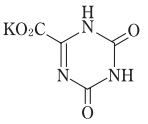
化学名：Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate

分子式：$C_4H_2KN_3O_4$

分子量：195.17

性　状：白色の結晶性の粉末である。pH8.0リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール（99.5）又はメタノールにほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：300℃以上

20．取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

〈エスワンタイホウ配合OD錠T20〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、140錠（14錠×2×5）

〈エスワンタイホウ配合OD錠T25〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、140錠（14錠×2×5）

23．主要文献

1) Hirata, K. et al. : Clin. Cancer Res. 1999 ; 5 (8) : 2000-2005
2) 田口鐵男　他 : 癌と化学療法. 1997 ; 24 (15) : 2253-2264
3) 増田啓年　他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (4) : 301-321
4) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (11) : 4409-4415
5) 池田和正 : S-1の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較, 大鵬薬品工業㈱社内資料, 研究報告書No.253
6) 池田和正　他 : 腎障害モデルにおけるS-1動態変化の検討, 大鵬薬品工業㈱社内資料, 研究報告書No.138
7) 吉末訓弘　他 : 新規抗悪性腫瘍薬S-1のソリブジンあるいはその他の5-FU系薬剤との相互作用に関する検討, 大鵬薬品工業㈱社内資料, 研究報告書No.135
8) Sugimachi, K. et al. : Oncology. 1999 ; 57 (3) : 202-210
9) Sakata, Y. et al. : Eur. J. Cancer. 1998 ; 34 (11) : 1715-1720
10) Koizumi, W. et al. : Oncology. 2000 ; 58 (3) : 191-197
11) Ohtsu, A. et al. : Br. J. Cancer. 2000 ; 83 (2) : 141-145
12) Shirao, K. et al. : Cancer. 2004 ; 100 (11) : 2355-2361
13) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 1998 ; 25 (8) : 1151-1158
14) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 2001 ; 28 (10) : 1381-1390
15) Furuse, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol. 2001 ; 6 (5) : 236-241
16) Kawahara, M. et al. : Br. J. Cancer. 2001 ; 85 (7) : 939-943
17) 転移性乳癌患者を対象としたTaxane系抗悪性腫瘍剤無効例に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験, 大鵬薬品工業㈱社内資料, 研究報告書No.235
18) Ueno, H. et al. : Oncology. 2005 ; 68 (2-3) : 171-178
19) Okusaka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 61 (4) : 615-621
20) Ueno, H. et al. : Br. J. Cancer. 2004 ; 91 (10) : 1769-1774
21) Furuse, J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 62 (5) : 849-855
22) Ichinose, Y. et al. : Clin. Cancer Res. 2004 ; 10 (23) : 7860-7864
23) Sakuramoto, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2007 ; 357 (18) : 1810-1820
24) Toi, M et al. : Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84
25) Shirasaka, T. et al. : Anti-Cancer Drugs. 1996 ; 7 (5) : 548-557
26) Tatsumi, K. et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1987 ; 78 (7) : 748-755
27) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 (17) : 4004-4009
28) Spears, C.P. et al. : Cancer Res. 1984 ; 44 (9) : 4144-4150
29) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res. 1975 ; 35 (11) : 3014-3020
30) Takechi, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1997 ; 39 (3) : 205-211
31) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 (11) : 2602-2606
32) Fukushima, M. et al. : Int. J. Oncol. 1998 ; 13 : 693-698

24．文献請求先及び問い合わせ先

岡山大鵬薬品株式会社 お客様相談窓口
〒705-8555 岡山県備前市久々井字沖1775-1
TEL 0120-96-9771　FAX 0869-64-1130

＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

岡山大鵬薬品株式会社
岡山県備前市久々井字沖1775-1

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売一部変更承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 3
1.1　効能又は効果（案） 3
1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.3　効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 5
2.　用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 6
2.1　用法及び用量（案） 6
2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 6
2.2.1　海外第 I 相試験（AG120-C-002 試験） 6
2.2.2　国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）及び海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験） 7
2.3　用法及び用量に関連する注意（案） 8
2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 9
3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠 10
4.　添付文書（案） 16
5.　参考文献 25

1.　効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.1　効能又は効果（案）

○*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

（現行添付文書からの変更箇所：ハイライト箇所。以下、同じ）

1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

本剤における新たな効能又は効果（案）は、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌患者を対象として実施した国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）及び海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）の臨床試験成績に基づき設定した。

CL2-95031-008 試験は、*IDH1* 遺伝子変異（以下、IDH1m）を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象として、日本人における薬物動態（以下、PK）、有効性及び安全性を検討し、加えて有効性等に特段の国内外差がないことを非盲検で評価する国内第 II 相試験であった。

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌外国人患者を対象として、プラセボと比較したときの本剤の PK 及び薬力学、有効性、安全性を検証する、二重盲検、プラセボ対照海外第 III 相試験であった。

CL2-95031-008 試験では、主要評価項目の主要解析である独立画像判定機関（以下、IRC）の評価による 6 カ月時点の無増悪生存率は 25.0%（90%CI: 8.1%～46.5%）であり、帰無仮説（6 カ月時点の無増悪生存率 2.6%以下）と比較して統計学的に有意な改善を示した［(片側 p=0.0032)（有意水準：片側 0.05)］。

AG120-C-005 試験では、主要評価項目である IRC の評価による無増悪生存期間において、プラセボ群に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間）は 0.37（0.25～0.54）であり、統計学的に有意な延長が認められた［片側 p<0.0001（有意水準：片側 0.0025)］（図 1.2:1)。

本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。

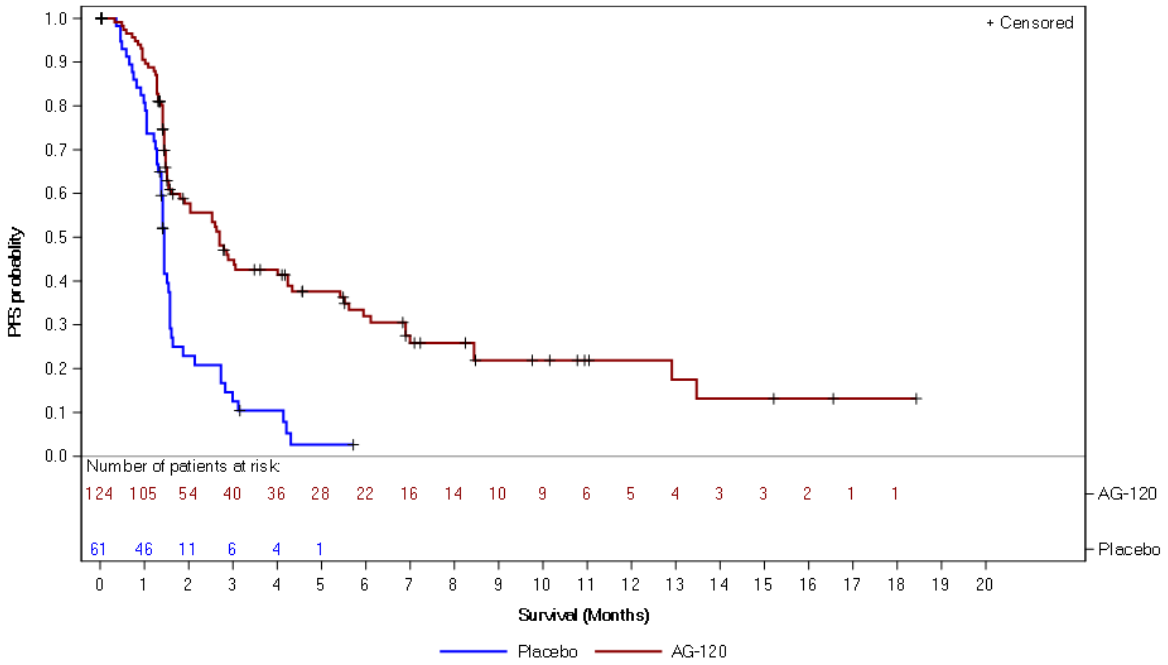


図 1.2:1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

以上より、*IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な既治療の胆管癌患者に対して本剤の臨床上のベネフィットが十分得られると考えた。

一方、IDH1m を有する胆道癌の大部分は胆管癌であり、胆管癌以外の胆道癌では IDH1m は非常にまれであることから、胆道癌患者のみを対象として臨床試験を実施することは現実的ではない。胆道癌として含まれる病型に胆管癌のデータを用いることは、由来が共通であり、IDH1m を介した腫瘍形成の機序が同じであり、臨床的特徴が類似していることから、可能と考えられた。また、本邦における胆道癌診療ガイドライン（日本肝胆膵外科学会）によると、すべての種類の胆道癌に共通の治療アルゴリズムの下、切除不能な疾患に対する治療戦略は胆管癌とほかの胆道癌とで同様であり、胆道ドレナージ/ステント留置、化学療法、放射線治療・化学放射線療法、及び緩和治療が施行されている［1-1］。海外のガイドラインでも、胆道癌と胆管癌に対する治療法は共通とされており、国内のガイドラインと一致している［1-2］［1-3］。さらに、現在までに、種類を問わない胆道癌全体に対して化学療法が開発され、その結果、利用可能な化学療法に係るエビデンスは胆道癌全体に対して存在する［1-1］。したがって、一部の病型の胆道癌患者は本剤に係る AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験等に含まれていなかったものの、本剤の有効性及び安全性は、胆管癌以外の胆道癌患者にも同様に期待できると考えられた。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の効能又は効果（案）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」と設定した。

1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

<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]

1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 本剤が適格な患者に投与されるために設定した。

5.2 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の臨床成績は得られていないことから設定した。

5.3 IDH1m 急性骨髄性白血病（AML）において、臨床試験における対象患者等を熟知し、適応患者の選択を十分検討するよう設定した。

5.4 CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験の対象は既治療の胆管癌患者であり、未治療の胆管癌患者は含まれていない。よって、胆道癌の一次治療に対する臨床成績は得られていないことから設定した。

5.5 本剤の胆道癌に対する術後補助療法に係る臨床成績は得られていないことから設定した。

5.6 IDH1m 胆道癌において、臨床試験における対象患者等を熟知し、適応患者の選択を十分検討するよう設定した。

2.　用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

2.1　用法及び用量（案）

<*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。

2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

2.2.1　海外第 I 相試験（AG120-C-002 試験）

<PK>
IDH1m の進行性悪性固形腫瘍患者（胆管癌患者を含む）に本剤 100～1200 mg を単回経口投与したときの消失半減期の平均値は 61.6～102 時間であった。本剤 100 mg を 1 日 2 回、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの曝露量の増加は用量比を下回った。

<薬力学>
IDH1m の進行性悪性固形腫瘍患者（胆管癌患者を含む）に本剤 100 mg を 1 日 2 回、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg を 1 日 1 回の用量で単回及び反復経口投与したとき、血漿中の 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）濃度はベースラインから低下した。500 mg 1 日 1 回投与で 2-HG の最大抑制が認められ、500 mg を超える用量ではさらなる抑制は認められなかった。

<血漿中濃度－QTc 解析>
IDH1m の進行性悪性固形腫瘍患者（胆管癌患者を含む）に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} に対して予測された ΔQTcF の平均値は 17.2 msec（90%信頼区間：14.3～20.2 msec）であり、800 及び 1200 mg での ΔQTcF の予測値の平均値は約 20 msec を超えていた。

以上、薬物動態、薬力学及び血漿中濃度-QTc 解析の結果から、用法・用量として本剤 1 日 1 回 500 mg 投与における臨床的有効性が示唆され、臨床的安全性の観点からも、次相での適切な用法・用量であると考えられた。

2.2.2　国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）及び海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）

国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）及び海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）ともに、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な IDH1m 胆管癌患者（それぞれ、日本人患者、外国人患者）を対象に、本剤 500 mg 又はプラセボを、連続した 4 週間（28 日間）のサイクルで Week 1 から Week 4 まで、1 日 1 回経口投与した。その結果、1.2 項に記載のとおり有効性が示され、安全性のプロファイルも管理可能であった。また、本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのイボシデニブの曝露量並びに血漿中 2-HG 抑制率は、AG120-C-002 試験で本剤を投与したときと同程度であり、国内外差はなかった。

以上、本剤の 2-HG に対する一貫した効果が認められ、本剤 1 日 1 回 500 mg の反復経口投与により、臨床的有効性及び臨床的安全性が示されたことから、上記用法・用量は適切であると考えられた。

また、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験中に有害事象が認められた場合は、2.3 項に示すように、500msec を超える QT 間隔延長等が発現した場合は減量を要する規定【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Appendix 16.1.1】、【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Appendix 16.1.1】であったことなどを踏まえ、「患者の状態により適宜減量する」という使用上の注意を加えることとした。

以上、2.2.1 項及び 2.2.2 項を踏まえ、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

<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_{max} の増加が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。［16.2 参照］

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

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

副作用	基準	処置
分化症候群	徴候や症状が 48 時間以上持続する場合	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
非感染性の白血球増加症	白血球数 25×10^3/μL 超又はベースラインより 15×10^3/μL 超増加	本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
QT 間隔延長	480msec を超え、500msec 以下の延長	QTcF 値が 480msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。
	500msec を超える延長	QTcF 値がベースラインより 30msec 以内又は 480msec 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復後、1 回 250mg で再開できる。また、患者の状態に応じて、1 回 500mg に増量できる。
	生命を脅かす不整脈の症状/徴候を伴う QT 間隔延長	投与を中止する。
ギラン・バレー症候群	－	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3 以上	• 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。

2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 臨床薬理試験で高脂肪食の摂取後に本剤を投与したとき、イボシデニブの血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。

7.2 臨床薬理試験で強い CYP3A4 阻害剤と併用したとき、イボシデニブの血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。

7.3 本剤の副作用発現時に、本剤の休薬、減量又は投与中止など、患者の状態に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

7.4 IDH1m 胆道癌を対象に、他の悪性腫瘍剤の併用下で得られた本剤の試験成績はないことから、設定した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	類薬の添付文書の記載を参考に設定した。
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］	本剤の既承認効能である IDH1m AML を対象とした臨床試験等において分化症候群が報告されていることから、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
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	一般的な注意喚起として設定した。
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］	本剤の重要な特定されたリスクと考えられたことから設定した。
<*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］	IDH1m AML において本剤の重要な特定されたリスクと考えられたことから設定した。なお IDH1m AML を対象とする臨床試験及び海外製造販売後に分化症候群が認められているものの、IDH1m 胆道癌患者の臨床試験では分化症候群は認められていないことなどを踏まえ、分化症候群は IDH1m AML のみに認められるものと考えられ、IDH1m AML のみに対する使用上の注意として設定した。
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］	本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。
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］	本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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[1)]。［9.4 参照］</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書、欧州添付文書及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書、欧州添付文書及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>小児等における本剤の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
ボリコナゾール
等
［7.2、16.7.1 参照］</td><td>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。</td><td rowspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>本剤の臨床薬物相互作用試験及び生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果等に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。		
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）含有食品 等 ［16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン フルコナゾール モキシフロキサシン 等	QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。	
CYP3A の基質となる薬剤 イトラコナゾール エベロリムス 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） 等 ［9.4、16.7.2 参照］	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2B6 の基質となる薬剤 エファビレンツ 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2B6 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C8 の基質となる薬剤 パクリタキセル ピオグリタゾン レパグリニド 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C8 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C9 の基質となる薬剤 フェニトイン ワルファリン 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
P-gp の基質となる薬剤 ダビガトラン	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	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	

使用上の注意（案）	設定根拠

ジゴキシン フェキソフェナジン 等 ［16.7.2 参照］	と。	上昇する可能性がある。
OAT3 の基質となる薬剤 ベンジルペニシリン フロセミド メトトレキサート 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が OAT3 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン プラバスタチン 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が OATP1B1 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

<効能共通>

11.1.1 Q T 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］

QT 間隔延長については、IDH1m AML、IDH1m 胆道癌いずれにおいても本剤の重要な特定されたリスクと考えられたことから設定した。分化症候群については、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験等 IDH1m 胆管癌を対象とした臨床試験で認められていないことを踏まえ、AML に特有の特定されたリスクと判断し、効能ごとに分けた使用上の注意として設定した。

ギラン・バレー症候群については、IDH1m AML を対象とした AG120-C-009 試験、IDH1m 胆管癌を対象とした CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験のいずれにおいても報告されなかったため、「頻度不明」として記載した。

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、

AML を対象とした AG120-C-009 試験、胆管癌を対象とした CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験の臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
		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、錯感覚、嗅覚錯誤、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（嚢胞およびポリープを含む）		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	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>うっ滞性黄疸</td></tr>
<tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td>耳鳴、回転性めまい</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>感染、尿路感染</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>第一度房室ブロック</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>霧視</td></tr>
<tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td>蛋白尿</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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、子宮萎縮及び精巣変性が、臨床曝露量の 1.7 倍及び 1.2 倍に相当する用量で認められた [2)]。</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
</table>

4. 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

**202x 年 x 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、処方箋医薬品注)

ティブソボ®錠 250mg

TIBSOVO® 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

販売名	ティブソボ錠 250mg
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

販売名	ティブソボ錠 250mg
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_{max} の増加が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。[16.2 参照]

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

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

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

Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

**〈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。

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[1)]。[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 ボリコナゾール 等 [7.2、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）含有食品 等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン フルコナゾール モキシフロキサシン 等	QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。
CYP3A の基質となる薬剤 イトラコナゾール エベロリムス 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） 等 [9.4、16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2B6 の基質となる薬剤 エファビレンツ 等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2B6 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 パクリタキセル ピオグリタゾン レパグリニド 等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C8 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 フェニトイン ワルファリン 等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ダビガトラン ジゴキシン フェキソフェナジン 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、錯感覚、嗅覚錯誤、、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(嚢胞およびポリープを含む)		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、子宮萎縮及び精巣変性が、臨床曝露量の1.7倍及び1.2倍に相当する用量で認められた[2]。

**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[3]。

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

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_{0-24h}は反復投与時の投与前の血漿中濃度を投与24時間後に相当する血漿中濃度に代入して算出した。
注3）50例
注4）32例

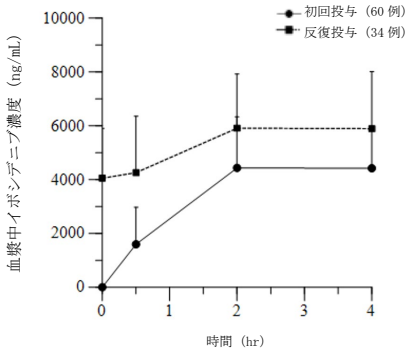


図1 アザシチジン併用下で、急性骨髄性白血病患者に本剤500mgを経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

〈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な胆道癌〉

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[4]。

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_{max} 注1) (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6h} (ng*h/mL)	AUC_{0-24h} (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 注2)	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1）中央値（最小値、最大値）
注2）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。

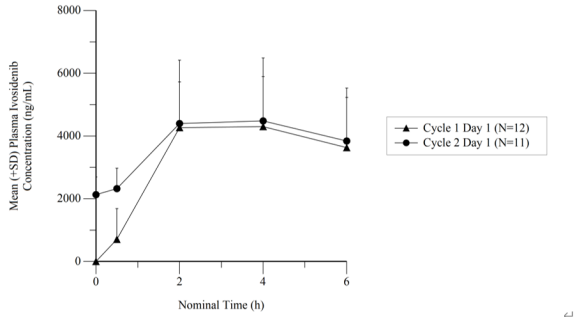


図 2　日本人胆管癌患者に本剤 500mg を経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

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_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.978 及び 1.243 であった[5]（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[6]（*in vitro*）。

16.4 代謝

イボシデニブは主に CYP3A により代謝される[7]（*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[8]（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[8]（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_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は 0.933 及び 0.847、非結合型のイボシデニブの C_{max} の幾何平均値の比は 1.40 であった。健康成人（8 例）に対する中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、8 例）のイボシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は 0.565 及び 0.716、非結合型のイボシデニブの C_{max} の幾何平均値の比は 1.29 であった[9]（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} 注5)の幾何平均値の比はそれぞれ 1.02 及び 2.69 であった[10]（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[11]。［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[11]。［10.2 参照］

(3) ブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン、ミダゾラム

本剤 500mg をブプロピオン（CYP2B6 基質、国内未承認）、レパグリニド（CYP2C8 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）又はミダゾラム（CYP3A 基質）と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン又はミダゾラムの曝露量が低下する可能性が示唆された[11]。［10.2 参照］

(4) ジゴキシン、メトトレキサート、ロスバスタチン

本剤 500mg をジゴキシン（P-gp 基質）、メトトレキサート（OAT3 基質）又はロスバスタチン（OATP1B1 基質）と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシン、メトトレキサート又はロスバスタチンの曝露量が増加する可能性が示唆された[11]。［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[12]（*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* 遺伝子変異陽性注1)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 例注2)（日本人患者 6 例を含む）を 1：1 の割合で本剤+アザシチジン（本剤+AZA）群又はプラセボ+アザシチジン（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^2/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注3)（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 日注4)）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[13]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[3]。

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 イベント発現例数（%） 治療不成功 寛解からの再発 死亡	72 46（63.9） 42（58.3） 3（4.2） 1（1.4）	74 62（83.8） 59（79.7） 2（2.7） 1（1.4）
中央値（月） （95%信頼区間）	0.03 （0.03, 11.01）	0.03 （NE, NE）
ハザード比[注 5)] （95%信頼区間）	0.33（0.16, 0.69）	
全生存期間		
症例数 イベント発現例数（%）	73 37（50.7）	75 58（77.3）
中央値（月） （95%信頼区間）	29.3 （13.2, NE）	7.9 （4.1, 11.3）
ハザード比[注 5)] （95%信頼区間）	0.42（0.27, 0.65）	

NE：推定不能、注 5）層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

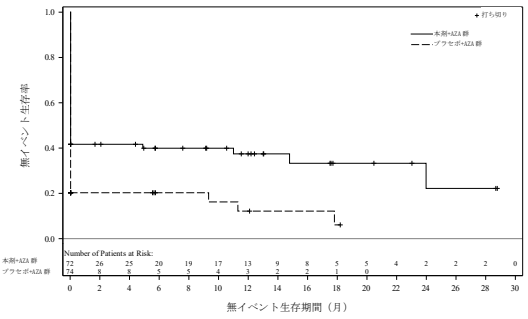


図 1 無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線

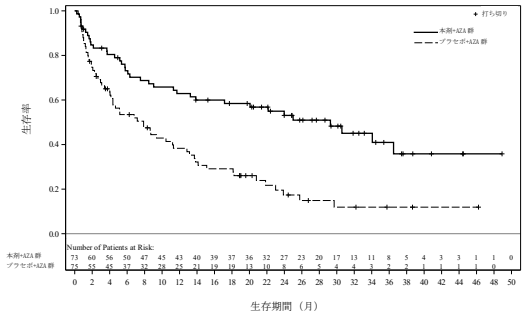


図 2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

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チー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）。[5.2 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[注 1)]のある *IDH1* 遺伝子変異陽性[注 2)]の治癒切除不能な胆管癌（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[注 3)]（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[14)]。

注 1）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。

注 2）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 3） 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（500 mg 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（%） 疾患進行 死亡	10（83.3） 9（75.0） 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[注 3)] （%）（90%信頼区間） p 値（片側）[注 4)]	25.0（8.1, 46.5） 0.0032

データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日

注 3)Kaplan-Meier 法による推定に基づく。

注 4)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。

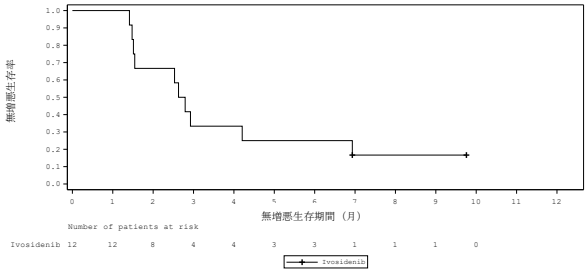


図 3 独立画像判定機関判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

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）[14)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（AG120-C-005 試験）（NCT02989857）

化学療法歴[注 1)]のある *IDH1* 遺伝子変異陽性[注 2)]の治癒切除不能な胆管癌患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験を実施した。被験者 185 例（成人）[注 3)]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[注4]（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[15]。

注 1）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。
注 2）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 3）データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日
注 4）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（500 mg 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[注5]		
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）[注6]	0.37（0.25，0.54）	
p 値（片側）[注7]	<0.0001	

注 5)データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日
注 6）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 7）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。

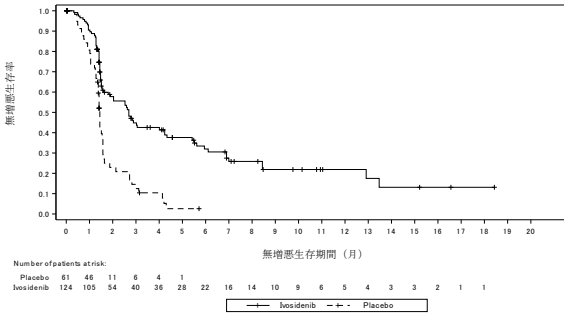


図 4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

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）[15]。

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デニブの濃度と 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_{max}（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[16]。

〈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管癌外国人患者 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_{max}（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[17]。日本人の場合、同モデルを用いて、定常状態の C_{max}（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[17]。

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[18]。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[19]（*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[20]（*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（*in vivo*）[21]。

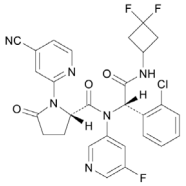
18.3 分化誘導作用

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[22]（*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[23]（*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：$C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$
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。
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

1) 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）
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）
3) 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）
4) 社内資料:国内第 II 相試験(CL2-95031-008 試験)(20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
5) 社内資料：海外第 I 相試験（AG120-C-004 試験）（2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.3）
6) 社内資料：血漿蛋白結合（2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.4.2.1）
7) 社内資料：*In vitro* 代謝（2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.5.1）
8) 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）
9) 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）
10) 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）
11) 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）
12) 社内資料：P-gp 基質性（2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.7.7）
13) Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-4649.
14) 社内資料:国内第 II 相試験(CL2-95031-008 試験)(20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.2)
15) 社内資料:海外第 III 相試験(AG120-C-005 試験)(20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.1)
16) 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）
17) 社内資料：薬物濃度と QT 間隔の関連性（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2）
18) 社内資料:作用機序(2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.4.1)
19) 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）
20) 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）
21) 社内資料:効力を裏付ける試験(20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.2.2)
22) 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）
23) 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

25. 保険給付上の注意

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

*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

5. 参考文献

［1-1］　胆道癌診療ガイドライン 改訂第 3 版（日本肝胆膵外科学会）.
http://www.jsco-cpg.jp/biliary-tract-cancer/

［1-2］　National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Biliary Tract Cancers, Version 1. 2025.

［1-3］　Vogel A, Ducreux M on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO OPEN. January 2025;Volume 10, Issue 1. (Available online 17 December 2024)
https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01773-3/fulltext

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売一部変更承認申請書添付資料

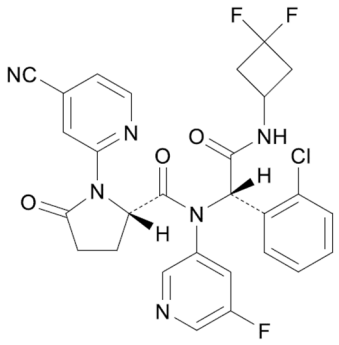
第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソエチル}-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-*N*-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシアミド（別名：イボシデニブ）
構造式	
効能・効果	*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
用法・用量	アザシチジンとの併用において、通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体 イボシデニブ 製剤 ティブソボ錠 250mg（1 錠中イボシデニブ 250mg 含有）
毒性	急性毒性

動物種	投与経路	概略致死量	主な所見
ラット	経口	>2000 mg/kg/日	四肢の潮紅、排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質、体表各部位で赤色／黄色及び透明物質の付着
サル	経口	>250 mg/kg/日	軟便、嘔吐

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見
ラット	28 日	経口	100, 500, 2000	<100	死亡（2000）、肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、総・直接ビリルビンの軽微な増加、脾臓の髄外造血
ラット	3 カ月	経口	20, 100, 500	<20	凝固因子時間の延長、肝細胞肥大、甲状腺／上皮小体重量の増加、脾臓の色素沈着
サル	28 日	経口	30, 90, 270	30	著しい体重減少と瀕死状態（270）、下痢及び肛門生殖器周囲の褐色物質、QTcB の延長、肝肥大に伴う肝重量の増加
サル	3 カ月	経口	30, 90, 180	<30	下痢、肝肥大に伴う肝重量の増加、QTcB の延長

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験）の本剤+アザシチジン群において、71 例中 27 例（38.0%）に副作用が発現した。
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現割合%
（発現例数）</th></tr>
<tr><td>心電図 QT 延長</td><td>14.1%（10/71 例）</td></tr>
<tr><td>分化症候群</td><td>11.3%（8/71 例）</td></tr>
<tr><td>白血球増加症</td><td>8.5%（6/71 例）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>4.2%（3/71 例）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
<tr><td>好中球増加症</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
<tr><td>骨痛</td><td>2.8%（2/71 例）</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本セルヴィエ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

（変更）

<table>
<tr><td>化学名・
別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病の場合
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の場合
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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の
指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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
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対象とした国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）において 12 例中 8 例（66.7%）、及び海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）の本剤群（プラセボ群から本薬群へのクロスオーバー例含む）において 166 例中 104 例（62.7%）に副作用が発現した。

国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）
<table><tr><th>副作用名</th><th>発現割合%
（発現例数）</th></tr><tr><td>心電図 QT 延長</td><td>25.0%（3/12 例）</td></tr></table>等

海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）
<table><tr><th>副作用名</th><th>発現割合%
（発現例数）</th></tr><tr><td>下痢</td><td>21.1%（35/166 例）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>20.5%（34/166 例）</td></tr><tr><td>疲労</td><td>16.9%（28/166 例）</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>8.4%（14/166 例）</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>7.2%（12/166 例）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>6.0%（10/166 例）</td></tr><tr><td>心電図 QT 延長</td><td>5.4%（9/166 例）</td></tr><tr><td>無力症</td><td>1.8%（3/166 例）</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

（下線部：変更箇所）

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	AG120-N-096 Amendment 1: PK/PD study of AG-120 following three oral doses (12 hour intervals) of AG-120 at 150 mg/kg in a human IDH1 (R132C) intrahepatic cholangiocarcinoma xenograft mouse model	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.2	吸収						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3	分布						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4	代謝						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.5	排泄						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.7.1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In Vitro試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.3.2	In Vivo試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4	がん原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.2	胚・胎児毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6	局所刺激性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.4	依存性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7	その他の試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.3	参考文献						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
-	該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AG120-C-002-005-PPK: Population pharmacokinetic analysis for ivosidenib in subjects with cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (NP41625)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.3.5.2	AG120-C-002-005-008-PPK: Population pharmacokinetic analysis of ivosidenib in subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation in support of PMDA filing - Modeling and simulation report (NP43254)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	有
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	AG120-C-002-PKPD: Pharmacokinetic/pharmacodynamic report (NP41450)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.2	AG120-C-005-PKPD: Pharmacokinetic/pharmacodynamic report (NP41482)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.3	CL2-95031-008-PKPD: Pharmacokinetic and pharmacodynamic report (NP43162)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	有
5.3.4.2.4	AG120-C-002-005-ER: Exposure-response analysis report (NP41628)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.5	AG120-C-002-005-CQT: Concentration-QTc analysis report (NP41627)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AG120-C-005: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (NP41482)	-	2017年2月～20[redacted]年[redacted]月	United States（26施設） South Korea（6施設） United Kingdom（5施設） Spain（5施設） France（4施設） Italy（3施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.1.2	AG120-C-005 Addendum: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (NP41483)	-	2017年2月～20[redacted]年[redacted]月	United States（26施設） South Korea（6施設） United Kingdom（5施設） Spain（5施設） France（4施設） Italy（3施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.1.3	AG120-C-005 Second Addendum: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (NP41720)	-	2017年2月～20[redacted]年[redacted]月	United States（26施設） South Korea（6施設） United Kingdom（5施設） Spain（5施設） France（4施設） Italy（3施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.1.4	[redacted] Clinical Bridging Study: [redacted] clinical validation study report (NP41656)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.5.2	非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	CL2-95031-008: A Phase 2, open-label, multicenter study of orally administered ivosidenib in previously treated Japanese subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (NP43162)	-	2023年10月～20[redacted]年[redacted]月	Japan（6施設）	国内	-	評価	有
5.3.5.2.2	AG120-C-002: A Phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation and expansion, safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical activity study of orally administered AG-120 in subjects with advanced solid tumors, including glioma, with an IDH1 mutation (NP41435)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（12施設） France（1施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.2.3	AG120-C-002 Addendum: A Phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation and expansion, safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical activity study of orally administered AG-120 in subjects with advanced solid tumors, including glioma, with an IDH1 mutation (NP41450)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（12施設） France（1施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.2.4	AG120-C-002 Final Addendum: A Phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation and expansion, safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical activity study of orally administered AG-120 in subjects with advanced solid tumors, including glioma, with an IDH1 mutation (NP43006)	-	2014年3月～2024年[redacted]月	United States（12施設） France（1施設）	海外	-	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AG120-C-005 Additional TFLs for SCE (NP43267)	-	20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	無
5.3.5.3.2	AG120-C-002 additional TFLs for SCE (NP43252)	-	20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	無
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety - Cholangiocarcinoma (NP43251)	-	20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	有
5.3.5.4	その他の試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	[redacted]Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for TIBSOVO (NP42675)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	-
5.3.6.2	[redacted]Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for IVOSIDENIB (NP42861)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	-
5.3.6.3	[redacted]Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for IVOSIDENIB (NP43127)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.4	参考文献							
5.4.1	「QT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関するQ&A（令和4年7月22日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）. [PE0166673]	厚生労働省	-	-	国内	-	-	-
5.4.2	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関するQ&Aについて（その2）（平成18年10月5日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）. [PE0176110]	厚生労働省	-	-	国内	-	-	-
5.4.3	A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. [PE0178704]	Suzuki E, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(5):1141-6.	-	-
5.4.4	A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. [PE0163262]	Kim RD, et al.	-	-	海外	Cancer. 2020;126(15):3464-70.	-	-
5.4.5	Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. [PE0162990]	Watkins C, et al.	-	-	海外	Pharm Stat. 2013;12(6):348-57.	-	-
5.4.6	Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. [PE0163414]	Moik F, et al.	-	-	海外	Sci Rep. 2019;9(1):5548.	-	-
5.4.7	Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. [PE0163638]	Van Dyke AL, et al.	-	-	海外	Cancer. 2019;125:1489-98.	-	-
5.4.8	Biliary tract cancer: Epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling. [PE0171358]	Bridgewater JA, et al.	-	-	海外	Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e194-203.	-	-
5.4.9	Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（令和2年12月25日 薬生薬審発1225第13号）. [PE0175961]	厚生労働省	-	-	国内	-	-	-
5.4.10	Cancer Facts & Figures 2021. [PE0168070]	ACS	-	-	海外	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.11	Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. [PE0162971]	Yen KE, et al.	-	-	海外	Oncogene. 2010;29(49):6409-17.	-	-
5.4.12	Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. [PE0162691]	Dang L, et al.	-	-	海外	Nature. 2009;462(7274):739-44.	-	-
5.4.13	Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. [PE0166330]	Valle JW, et al.	-	-	海外	Ann Oncol. 2014;25(2):391-8.	-	-
5.4.14	Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. [PE0163019]	Valle J, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81.	-	-
5.4.15	Clinical, genomic, and transcriptomic data profiling of biliary tract cancer reveals subtype-specific immune signatures. [PE0180079]	Mody K, et al.	-	-	海外	JCO Precis Oncol. 2022 Jun;6:e2100510.	-	-
5.4.16	Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. [PE0162968]	Ying J, et al.	-	-	海外	Crit Rev Oncol Hematol. 2019;139:134-42.	-	-
5.4.17	Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. [PE0163516]	Robins JM, et al.	-	-	海外	Commun Stat Theory Methods. 1991;20(8):2609-31.	-	-
5.4.18	Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. [PE0180027]	Oh DY, et al.	-	-	海外	Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):694–704.	-	-
5.4.19	Efficacy and safety of capecitabine, irinotecan, gemcitabine, and bevacizumab as second-line treatment in advanced biliary tract cancer: a Phase II study. [PE0163331]	Larsen FO, et al.	-	-	海外	Oncology. 2018;94(1):19-24.	-	-
5.4.20	Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced biliary tract cancer (BTC): A prospective cohort study. [PE0163299]	Kang J, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):4082.	-	-
5.4.21	Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. [PE0163261]	Kim BJ, et al.	-	-	海外	Br J Cancer. 2017;116(5):561-7.	-	-
5.4.22	Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. [PE0178182]	Drilon A, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2018;378(8):731–9.	-	-
5.4.23	EMA/845963/2018: Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. 2018. [PE0152460]	EMA	-	-	海外	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.24	Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. [PE0178181]	Doebele RC, et al.	-	-	海外	Lancet Oncol. 2020;21(2):271–82.	-	-
5.4.25	ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. [PE0180098]	Vogel A, et al.	-	-	海外	ESMO open. 2025;10(1):104003.	-	-
5.4.26	Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. [PE0162858]	Boscoe AN, et al.	-	-	海外	J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):751-65.	-	-
5.4.27	Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. [PE0162857]	Borger DR, et al.			海外	The Oncologist. 2012;17(1):72–9	-	-
5.4.28	Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. [PE0166333]	Okusaka T, et al.	-	-	海外	Br J Cancer. 2010;103(4):469–74.	-	-
5.4.29	Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. [PE0180080]	Wardell CP, et al.	-	-	海外	J Hepatol. 2018;68(5):959-69.	-	-
5.4.30	IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. [PE0163350]	Lu C, et al.	-	-	海外	Nature. 2012;483(7390):474-8.	-	-
5.4.31	IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. [PE0162943]	Dang L, et al.	-	-	海外	Ann Oncol. 2016;27(4):599-608.	-	-
5.4.32	Isocitrate dehydrogenase mutation and (R)-2-hydroxyglutarate: from basic discovery to therapeutics development. [PE0166179]	Dang L, et al.	-	-	海外	Annu Rev Biochem. 2017;86:305-31.	-	-
5.4.33	Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. [PE0162695]	Figueroa ME, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2010;18(6):553-67.	-	-
5.4.34	Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. [PE0178180]	Le DT, et al.	-	-	海外	Science. 2017;357(6349):409–13.	-	-
5.4.35	Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma. [PE0161661]	Aguado-Fraile E, et al.	-	-	海外	Future Oncol. 2021;17(16):2057-74.	-	-
5.4.36	Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. [PE0180077]	Weinberg BA, et al.	-	-	海外	J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):652-62.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.37	Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. [PE0178179]	Sasaki T, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65(6):1101-7.	-	-
5.4.38	Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. [PE0163621]	Saha SK, et al.	-	-	海外	Nature. 2014;513(7516):110-4.	-	-
5.4.39	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers -Version 1.2025. [PE0179887]	NCCN	-	-	海外	-	-	-
5.4.40	Neoplastic progression in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. [PE0180025]	Zen Y, et al.	-	-	海外	Arch Pathol Lab Med. 2024;148(9):989-96.	-	-
5.4.41	Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. [PE0162978]	Xu W, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2011;19(1):17-30.	-	-
5.4.42	Pathological characterization of intracholecystic papillary neoplasm: A recently proposed preinvasive neoplasm of gallbladder. [PE0180026]	Nakanuma Y, et al.	-	-	海外	Ann Diagn Pathol. 2021 Jun;52:151723.	-	-
5.4.43	Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [PE0174747]	Kelley RK, et al.	-	-	海外	Lancet. 2023;401(10391):1853-65.	-	-
5.4.44	Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. [PE0162801]	Abou-Alfa GK, et al.	-	-	海外	Lancet Oncol. 2020;21(5):671-84.	-	-
5.4.45	Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. [PE0163273]	Kurose K, et al.	-	-	海外	Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.	-	-
5.4.46	Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. [PE0166324]	Singer S, et al.	-	-	海外	The Oncologist. 2015;20:806-11.	-	-
5.4.47	Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. [PE0163172]	Hobson EV, et al.	-	-	海外	Perit Dial Int. 2012;32(6):590-4.	-	-
5.4.48	Potent immunosuppressive effects of the oncometabolite R-2-hydroxyglutarate. [PE0165121]	Galluzzi L, et al.	-	-	海外	Oncoimmunology. 2018;7(12):e1528815.	-	-
5.4.49	Randomised phase II trial (SWOG S1310) of single agent MEK inhibitor trametinib versus 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. [PE0163263]	Kim RD, et al.	-	-	海外	Eur J Cancer. 2020;130:219-27.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.50	Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). [PE0178185]	Morizane C, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2018;36(Suppl. 4):205.	-	-
5.4.51	Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. [PE0163030]	Demols A, et al.	-	-	海外	Ann Oncol. 2020;31(9):1169-77.	-	-
5.4.52	S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. [PE0178178]	Furuse J, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol., 2008;62(5):849-55.	-	-
5.4.53	Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. [PE0163349]	Lowery MA, et al.	-	-	海外	Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(9):711-20.	-	-
5.4.54	Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. [PE0162864]	Brieau B, et al.	-	-	海外	Cancer. 2015;121(18):3290-7.	-	-
5.4.55	Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. [PE0165117]	Fornaro L, et al.	-	-	海外	J Exp Clin Cancer Res. 2015;34:156.	-	-
5.4.56	Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. [PE0163327]	Lamarca A, et al.	-	-	海外	Ann Oncol. 2014;25(12):2328-38.	-	-
5.4.57	Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. [PE0165118]	Lamarca A, et al.	-	-	海外	Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.	-	-
5.4.58	Single-institution experience with gemcitabine-cisplatin combination therapy as a second-line treatment for patients with unresectable biliary tract cancer after failure of gemcitabine-S-1 combination therapy: a prospective feasibility study. [PE0163399]	Matsuyama R, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81(5):949-55.	-	-
5.4.59	Survival rates for bile duct cancer. American Cancer Society. 2021. [PE0162792]	ACS	-	-	海外	-	-	-
5.4.60	Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. 2014. [PE0142119]	NICE	-	-	海外	-	-	-
5.4.61	The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. [PE0180024]	Nagtegaal ID, et al.	-	-	海外	Histopathology. 2020 Jan;76(2):182-8.	-	-
5.4.62	The epidemiology of biliary tract cancer and associated prevalence of MDM2 amplification: A targeted literature review. [PE0180023]	Kratz JD, et al.	-	-	海外	Target Oncol. 2024;19(6):833–44.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.63	Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. [PE0166325]	Legriel S, et al.	-	-	海外	Springer; 2011. p. 631-53.	-	-
5.4.64	Update for: New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. [PE0180014]	Morizane C, et al.	-	-	海外	Jpn J Clin Oncol. 2025;55(3):210-8.	-	-
5.4.65	肝内胆管癌診療ガイドライン2021年版. [PE0180071]	日本肝癌研究会	-	-	国内	-	-	-
5.4.66	胆道癌診療ガイドライン 改訂第3版. 2023.	日本肝胆膵外科学会	-	-	国内	http://www.jsco-cpg.jp/biliary-tract-cancer/	-	-
5.4.67	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成21年10月23日 薬食審査発1023第1号）. [PE0176108]	厚生労働省	-	-	国内	-	-	-
5.4.68	薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和6年11月27日 医薬薬審発1127第2号）. [PE0177170]	厚生労働省	-	-	国内	-	-	-
5.4.69	令和5年患者調査 全国編 第160表「総患者数，傷病基本分類別」.	厚生労働省保健統計室	-	-	国内	https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/23/	-	-