ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売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 7
2.1　用法及び用量（案） 7
2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 7
2.2.1　海外第 I 相試験（AG120-C-001 試験） 7
2.2.2　国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験） 7
2.3　用法及び用量に関連する注意（案） 9
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 11
4.　添付文書（案） 16

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

1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病（AML）患者を対象として実施した国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験）の臨床試験成績に基づき設定した。

AG120-C-009 試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験であり、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の *IDH1* 遺伝子変異を有する AML 成人患者を対象として、本剤をアザシチジンと併用投与したときの有効性及び安全性を検証することを目的として実施された。

主要評価項目である無イベント生存期間（EFS）において、プラセボ+アザシチジン群に対する本剤+アザシチジン群のハザード比（95%信頼区間）は 0.33（0.16～0.69）であり、統計学的に有意な延長が認められた［p=0.0011（有意水準：片側 0.0046）］（図 1.2:1）。また、重要な副次的評価項目である全生存期間（OS）においても、プラセボ+アザシチジン群に対する本剤+アザシチジン群のハザード比（95%信頼区間）は 0.44（0.27～0.73）であり、統計学的に有意な延長が認められ［p=0.0005（有意水準：片側 0.0017）］、OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 24.0 カ月（95%信頼区間：11.3～34.1 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 7.9 カ月（95%信頼区間：4.1～11.3 カ月）であった（図 1.2:2）。その他の重要な副次的評価項目である完全寛解（CR）率、CR+血液学的回復が部分的な CR（CRh）率及び客観的奏効率（ORR）でも、プラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン群で統計学的に有意な改善が認められた（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）。また、2022 年 6 月 30 日のデータカットオフに基づく OS の更新データでも、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で有意な改善が認められ（ハザード比：0.42、95%信頼区間：0.27～0.65；片側 p<0.0001）、OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 29.3 カ月（95%信頼区間：13.2 カ月～推定不能）、プラセボ+アザシチジン群で 7.9 カ月（95%信頼区間：4.1～11.3 カ月）であった（図 1.2:3）。

本剤とアザシチジンの併用投与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。

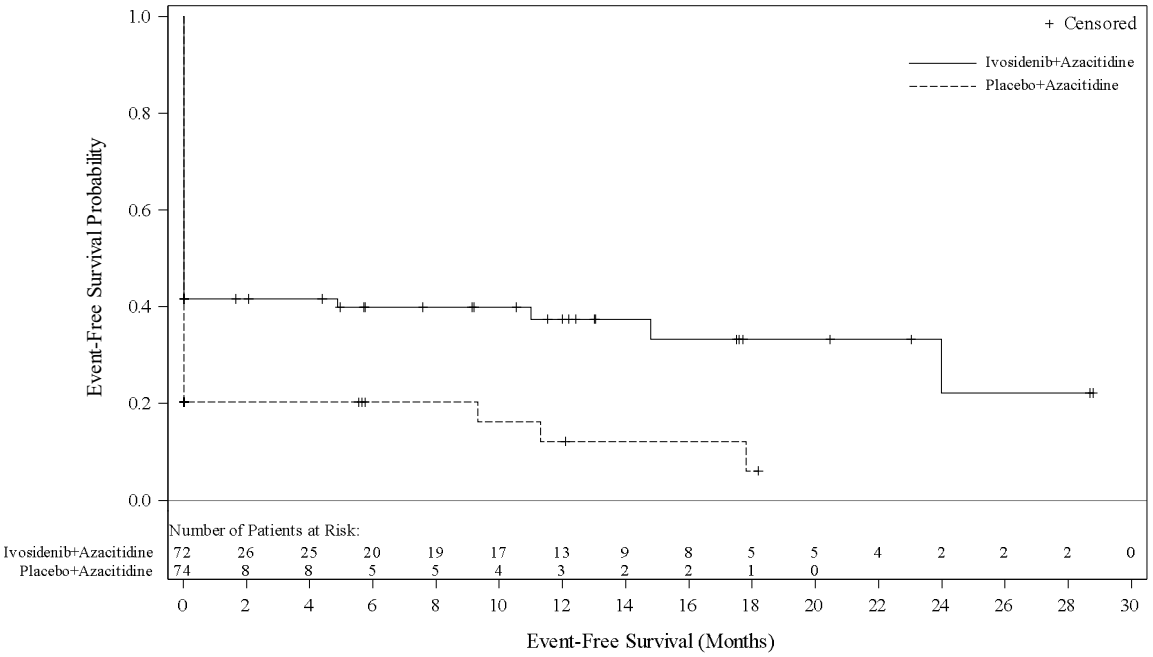


図 1.2:1　無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）

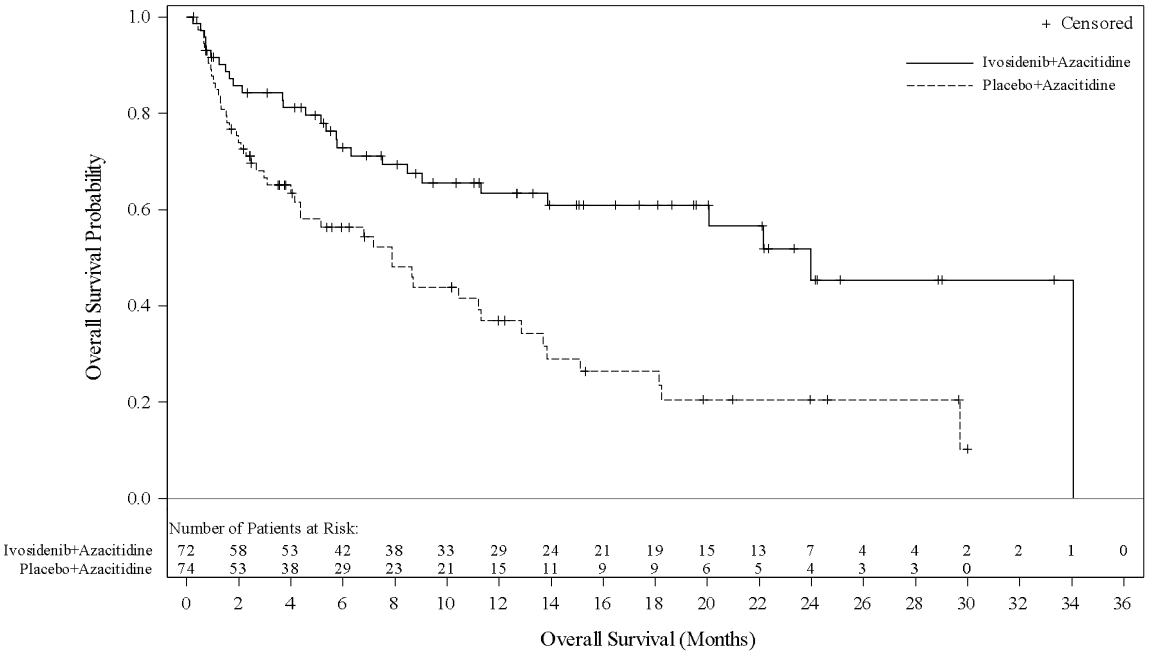


図 1.2:2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）

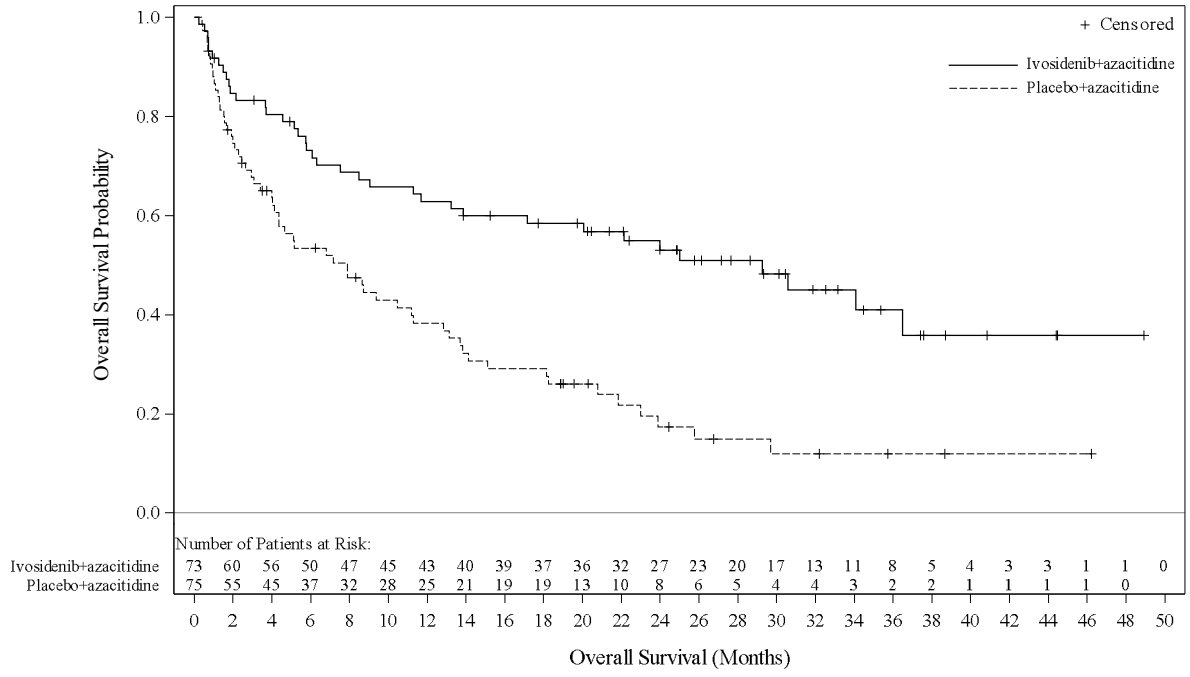


図 1.2:3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）

以上より、強力な寛解導入療法の施行不能な *IDH1* 遺伝子変異を有する未治療の AML 患者に対して本剤とアザシチジンの併用投与の臨床上のベネフィットが十分得られると考え、申請者は本剤の効能又は効果（案）を「*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」と設定した。

1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

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 急性骨髄性白血病患者において、臨床試験（AG120-C-009 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）

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

2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

2.2.1　海外第 I 相試験（AG120-C-001 試験）

<薬物動態>

IDH1 遺伝子変異を有する進行性血液悪性腫瘍患者に本剤 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 72～138 時間であった。本剤 100 mg を 1 日 2 回、並びに 300、500、800 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は、用量に比例する上昇を下回り、1 日 1 回 500 mg を超える用量で曝露量がプラトーに近づいた。

<薬力学>

IDH1 遺伝子変異を有する進行性血液悪性腫瘍患者に本剤 100 mg を 1 日 2 回、並びに 300、500、800 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、血漿中及び骨髄中の 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。大半の被験者において、500 mg 1 日 1 回投与で 2-HG の最大抑制が認められ、800 及び 1200 mg 1 日 1 回投与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>

IDH1 遺伝子変異を有する進行性血液悪性腫瘍患者に本剤 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：14.7～19.7 msec）であり、800 及び 1200 mg での ΔQTcF の予測値の平均値は 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 投与で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　国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験）

強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の *IDH1* 遺伝子変異を有する AML 成人患者に対して、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、アザシチジンを 75 mg/m^2/日の用量で、各 4 週間の第 1 週に SC 又は IV 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、アザシチジン併用下で本剤 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 トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率は、AG120-C-001 試験で本剤を単剤投与したときと同程度であった。

以上、アザシチジン存在下でも本剤の 2-HG に対する一貫した効果が認められ、アザシチジンとの併用下、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。

2.2.1 項及び 2.2.2 項を踏まえ、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

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。

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 副作用発現時に、本剤の休薬、減量、中止に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	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、11.1.1 参照］	本剤において分化症候群が報告されているため、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 8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の 2 カ月間は 2 週間に 1 回、その後は月 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。また、必要に応じて電解質を補正する等の適切な処置を行うこと。［7.3、9.1.1、11.1.2 参照］	本剤の CCDS 及び臨床試験（AG120-C-009 試験）での設定に基づき設定した。
8.2 分化症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（白血球数、クレアチニン等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.3、11.1.1 参照］	本剤の CCDS に基づき設定した。
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、11.1.2 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。
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］	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。
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	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

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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>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="3">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>
<tr><td>グレープフルーツ含有食品</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</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
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。	

使用上の注意（案）	設定根拠

OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン プラバスタチン 等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が OATP1B1 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 分化症候群（11.1%）
発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等の症状及び非感染性の白血球増加症、クレアチニン増加等が認められ、分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.3、8.2 参照］
11.1.2 QT 間隔延長（16.7%）
［7.3、8.1、9.1.1 参照］
11.1.3 ギラン・バレー症候群（頻度不明）
［7.3 参照］

設定根拠：AG120-C-009 試験の臨床試験成績に基づき設定した。AG120-C-009 試験で報告されなかった「ギラン・バレー症候群」は「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
臨床検査		血中フィブリノゲン減少、C-反応性蛋白増加、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	貧血、好中球減少症、好中球増加症、白血球減少症、血小板減少症
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		骨髄線維症
胃腸障害		下痢、悪心、上腹部痛、便秘
代謝および栄養障害		高尿酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
神経系障害		末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、頭痛
皮膚および皮下組織障害		点状出血、そう痒症、発疹、皮膚病変
精神障害		不眠症、錯乱状態
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱
筋骨格系および結合組織障害		骨痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血、胸水

設定根拠：AG120-C-009 試験の臨床試験成績に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>第一度房室ブロック</td></tr>
<tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td>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</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。

20XX 年 X 月作成（第 1 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	
販売開始	

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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.3、8.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 錠中 イボシデニブ 250mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、トリアセチン、青色 2 号

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコート錠
色	青色
外形	
大きさ（約）	長径：18.0mm 短径：8.4mm 厚さ：7.3mm 重量：0.88g
識別コード	IVO 250

4. 効能又は効果

IDH1 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、AUC 及び C_{max} の増加が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後の投与を避けること。［16.2 参照］

7.2 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 250mg に減量すること。［10.2、16.7.1 参照］

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、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。

8. 重要な基本的注意

8.1 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の 2 カ月間は 2 週間に 1 回、その後は月 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。また、必要に応じて電解質を補正する等の適切な処置を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.2 参照]

8.2 分化症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（白血球数、クレアチニン等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

先天性 QT 延長症候群等の QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では QT 間隔延長があらわれるおそれがある。[7.3、8.1、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに本剤を投与したとき、臨床曝露量のそれぞれ 2.0 倍及び 3.9 倍に相当する用量から胚・胎児の死亡、胎児体重減少、骨格の成長遅延、又は内臓変異（ウサギ）が認められた[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

11.1.1 分化症候群（11.1%）

発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等の症状及び非感染性の白血球増加症、クレアチニン増加等が認められ、分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.3、8.2参照］

11.1.2 QT間隔延長（16.7%）

［7.3、8.1、9.1.1参照］

11.1.3 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

［7.3参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
臨床検査		血中フィブリノゲン減少、C-反応性蛋白増加、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	貧血、好中球減少症、好中球増加症、白血球減少症、血小板減少症
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		骨髄線維症
胃腸障害		下痢、悪心、上腹部痛、便秘
代謝および栄養障害		高尿酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
神経系障害		末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、頭痛
皮膚および皮下組織障害		点状出血、そう痒症、発疹、皮膚病変
精神障害		不眠症、錯乱状態
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱
筋骨格系および結合組織障害		骨痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血、胸水
心臓障害		第一度房室ブロック
耳および迷路障害		回転性めまい
感染症および寄生虫症		感染

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット反復経口投与毒性試験において、子宮萎縮及び精巣変性が、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

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

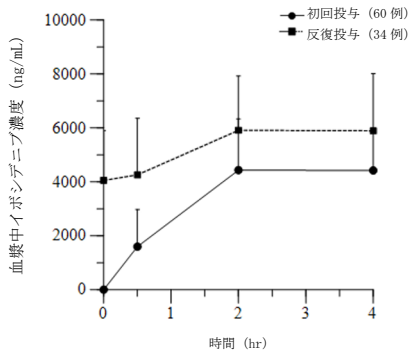


図1 アザシチジン併用下で、急性骨髄性白血病患者に本剤500mgを経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

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[4]（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[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

イボシデニブは主にCYP3Aにより代謝される[6]（*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[7]（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[7]（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[8]（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[9]（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[10]。[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[10]。[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[10]。[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[10]。[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[11]（*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 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[12)]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

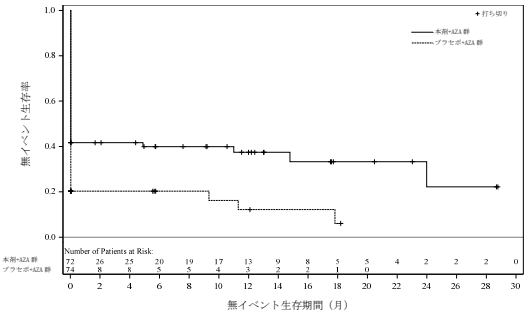


図 1 無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線

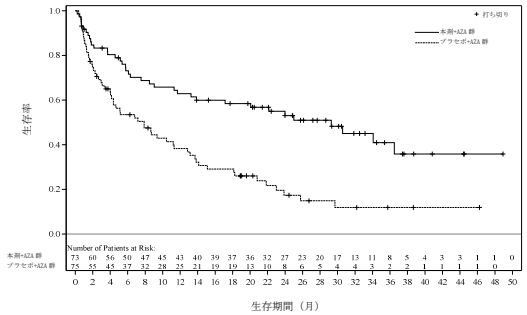


図 2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

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）。［5.3 参照］

17.3 その他

17.3.1 薬物濃度と QT 間隔の関連性

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[13)]。

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[14)]。

18.2 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[15)]（*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マウスにおいて、AML 細胞に対する分化誘導作用を示した[16)]（*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）

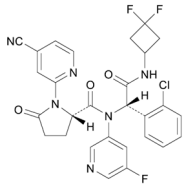
化学名：(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-Chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)amino]-2-oxoethyl}-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-*N*-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

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。

化学構造式：



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（20xx年x月x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（20xx年x月x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）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.2）
4) 社内資料：海外第I相試験（AG120-C-004試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.3）
5) 社内資料：血漿蛋白結合（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.4.2.1）
6) 社内資料：*In vitro* 代謝（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.5.1）
7) 社内資料：海外第I相試験（AG120-C-003試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
8) 社内資料：海外第I相試験（AG120-C-012試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
9) 社内資料：海外第I相試験（AG120-C-007試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4）
10) 社内資料：生理学的薬物動態モデル（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.2.4）
11) 社内資料：P-gp基質性（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.7.7）
12) Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-4649.
13) 社内資料：薬物濃度とQT間隔の関連性（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.4）
14) 社内資料：作用機序（20xx年x月x日承認、CTD2.4.1）
15) 社内資料：*In vitro* 分化誘導作用（20xx年x月x日承認、CTD2.6.2.2.5）
16) 社内資料：*In vivo* 分化誘導作用（20xx年x月x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
〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル
TEL 0120-841-002
月～金 9:00-17:00（祝祭日、弊社休業日を除く）
https://nihonservier.co.jp/

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
東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. JAN 3
2. INN 3

1. JAN

令和 4 年 6 月 22 日付薬生薬審発 0622 第 1 号により以下のとおり通知された。
一般的名称：（日本名）イボシデニブ　（英名）Ivosidenib

当該通知を別添 1 として添付する。

2. INN

WHO Drug Information, Vol.30, No.3, 2016, List 76 に、以下のとおり収載された。
rINN：ivosidenib

当該リストを別添 2 として添付する。

別添1

薬生薬審発 0622 第１号
令 和 ４ 年 ６ 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称の変更について」（薬生薬審発0418第1号令和4年4月18日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別紙１及び参考中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-5-B3

JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR  100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL  250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS  450
LSPG                                                    454
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF  100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA  150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH  200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

抗 CD20-H 鎖

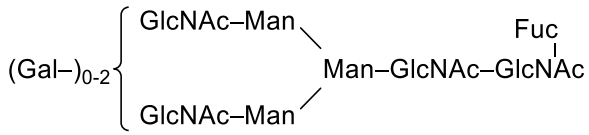
```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI  100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL  150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP  250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ  300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP  400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP  450
G                                                       451
```

抗 CD20-L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ  100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 CD3ε-H 鎖 N305，抗 CD20-H 鎖 N302：糖鎖結合
抗 CD3ε-H 鎖 C228 –抗 CD3ε-L 鎖 C214，抗 CD20-H 鎖 C225－抗 CD20-L 鎖 C214，
抗 CD3ε-H 鎖 C234－抗 CD20-H 鎖 C231，抗 CD3ε-H 鎖 C237－抗 CD20-H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6471}H_{9973}N_{1735}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2231}H_{3431}N_{595}O_{680}S_{17}$
抗 CD3ε-L 鎖　$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{319}S_5$
抗 CD20-H 鎖　$C_{2207}H_{3392}N_{590}O_{678}S_{17}$
抗 CD20-L 鎖　$C_{1031}H_{1604}N_{282}O_{333}S_5$

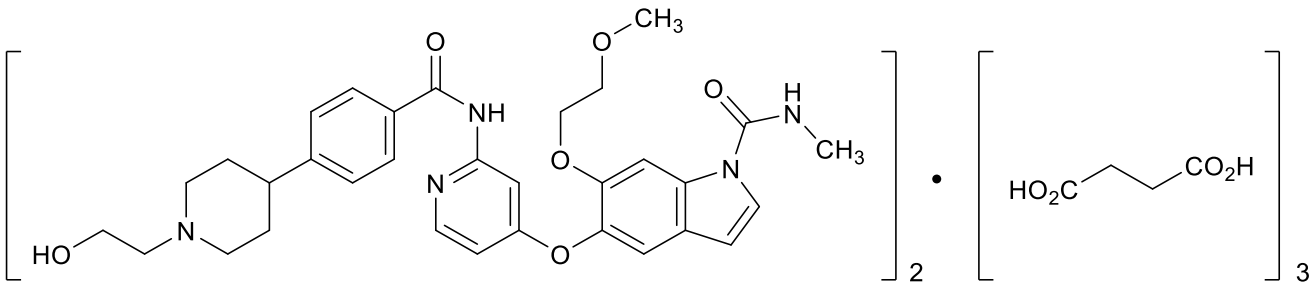
エプコリタマブは，CD3ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 CD3ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する．抗 CD3ε-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C 末端の K455 は除去されている．また，抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F，L240E，D270A，K414R）され，C 末端の K452 は除去されている．エプコリタマブは，CHO 細胞により産生される．エプコリタマブは，454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本，451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である．

Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues.

登録番号　303-5-B4

JAN（日本名）：タスルグラチニブコハク酸塩

JAN（英　名）：Tasurgratinib Succinate



$(C_{32}H_{37}N_5O_6)_2 \cdot (C_4H_6O_4)_3$

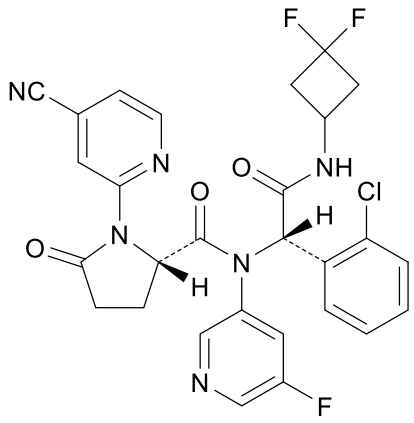
5-[2-({4-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)ピリジン-4-イル]オキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-*N*-メチル-1*H*-インドール-1-カルボキシアミド　セスキコハク酸塩

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

登録番号　303-6-B2

JAN（日本名）：イボシデニブ

JAN（英　名）：Ivosidenib



$C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$

(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

(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

登録番号　303-6-B4

JAN（日本名）：エンソビベプ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ensovibep (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

```
GSDLGKKLLE AARAGQDDEV RELLKAGADV NAKDYFSHTP LHLAARNGHL   50
KIVEVLLKAG ADVNAKDFAG KTPLHLAANE GHLEIVEVLL KAGADVNAQD   100
IFGKTPADIA ADAGHEDIAE VLQKAAGSPT PTPTTPTPTP TTPTPTPTGS   150
DLGKKLLEAA RAGQDDEVRE LLKAGADVNA KDYFSHTPLH LAARNGHLKI   200
VEVLLKAGAD VNAKDFAGKT PLHLAANEGH LEIVEVLLKA GADVNAQDIF   250
GKTPADIAAD AGHEDIAEVL QKAAGSPTPT PTTPTPTPTT PTPTPTGSDL   300
GKKLLQAARA GQLDEVRELL KAGADVNAKD REGITPLHLA AQHGHLEIVE   350
VLLKAGADVN AKDVWGRTPL HLAAWQGHLE IVEVLLKAGA DVNAKDLAGA   400
TPLHVAALYG HLEIVEVLLK AGADVNAQDK SGKTPADLAA RAGHQDIAEV   450
LQKAAGSPTP TPTTPTPTPT TPTPTPTGSD LGKKLLQAAR AGQLDEVREL   500
LKAGADVNAK DREGKTPLHV AAQEGHLEIV EVLLKAGADV NAKDVWGRTP   550
LHLAAWIGHL EIVEVLLKAG ADVNAKDVSG ATPLHAAALH GHLEIVEVLL   600
NAGADVNAQD KSGKTPADLA ARAGHQDIAE VLQKAAGSPT PTPTTPTPTP   650
TTPTPTPTGS DLGKKLLQAA RAGQLDEVRE LLKAGADVNA KDQEGITPLH   700
VAAHQGHLEI VEVLLKAGAD VNAKDVWGRT PLHLAAWRGH LEIVEVLLKA   750
GADVNAKDHA GATPLHAAAL SGHLEIVEVL LKAGADVNAQ DKSGKTPADL   800
AARAGHQDIA EVLQKAA                                       817
```

$C_{3730}H_{6063}N_{1067}O_{1166}$

エンソビベプは，アンキリンリピート構造を有する遺伝子組換えタンパク質であり，1～126番目及び149～274番目のアミノ酸残基はヒト血清アルブミンに結合するアンキリンリピートドメイン，297～455番目，478～636番目，及び659～817番目のアミノ酸残基はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質のそれぞれ異なるエピトープに結合するアンキリンリピートドメインである．エンソビベプは，817個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

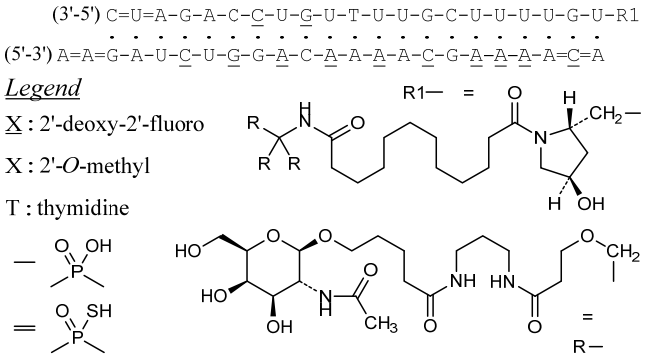
Ensovibep is a recombinant protein containing ankyrin repeats, whose amino acid residues at positions 1-126 and 149-274 are ankyrin repeat domains binding to human serum albumin, and amino acid residues at positions 297-455, 478-636, and 659-817 are ankyrin repeat domains binding to different epitopes of SARS-CoV-2 spike protein. Ensovibep is a protein consists of 817 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

令和４年４月 18 日薬生薬審発 0418 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添

正	誤
（別表２） 登録番号　303-3-B9 JAN（日本名）：ペグセタコプラン JAN（英　名）：Pegcetacoplan ペグセタコプランはPEG化ペプチド(分子量:約43,500)であり，補体C3に結合する2本の同一の合成ペプチドが，C末端リシンアミドのε-アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量：約39,600）の両端にそれぞれ結合している. ペプチド部分は15個のアミノ酸残基からなる．化学名は以下の通りである. *O*,*O*'-ビス[(*S*^{2},*S*^{12}-シクロ{*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-*N*$^{6.15}$-カルボニル]ポリエチレングリコール Pegcetacoplan is a PEGylated peptide (molecular weight: ca. 43,500) in which two identical synthetic peptides that bind to complement C3 are bound to each terminal of polyethylene glycol (molecular weight: ca. 39,600) via ε-amino group of C-terminal lysine amide. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues. Chemical name is as follows: *O*,*O*'-Bis[(*S*^{2},*S*^{12}-cyclo{*N*-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-1-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-L-lysinamide})-*N*$^{6.15}$-carbonyl]polyethylene glycol	（別表２） 登録番号　303-3-B9 JAN（日本名）：ペグセタコプラン JAN（英　名）：Pegcetacoplan ペグセタコプランはPEG化ペプチド(分子量:約43,500)であり，補体C3に結合する2本の同一の合成ペプチドが，C末端リシンアミドのε-アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量：約39,600）の両端にそれぞれ結合している. ペプチド部分は15個のアミノ酸残基からなる．化学名は以下の通りである. *O*,*O*'-ビス[(*S*^{2},*S*^{12}-シクロ{*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-*N*$^{6.15}$-カルボニル]ポリエチレングリコール Pegcetacoplan is a PEGylated peptide (molecular weight: ca. 43,500) in which two identical synthetic peptides that bind to complement C3 are bound to each terminal of polyethylene glycol (molecular weight: ca. 39,600) via ε-amino group of C-terminal lysine amide. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues. Chemical name is as follows: *O*,*O*'-Bis[(*S*^{2},*S*^{12}-cyclo{*N*-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-1-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-L-lysinamide})-*N*$^{6.15}$-carbonyl]polyethylene glycol

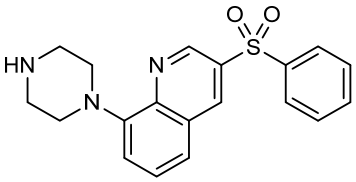
（下線部変更）



intepirdinum

intepirdine	3-(benzenesulfonyl)-8-(piperazin-1-yl)quinolone
intépirdine	3-(benzènesulfonyl)-8-(pipérazin-1-yl)quinolone
intepirdina	3-(bencenosulfonil)-8-(piperazin-1-il)quinolina

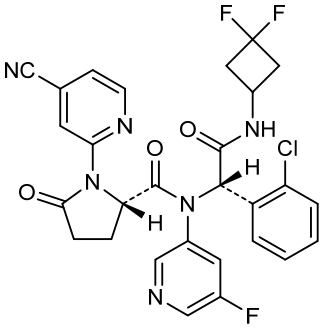
$C_{19}H_{19}N_3O_2S$



ivosidenibum

ivosidenib	(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
ivosidénib	(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
ivosidenib	(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-clorofenil)-2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-2-oxoetil}-1-(4-cianopiridin-2-il)-*N*-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

$C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$



ティブソボ錠 250mg

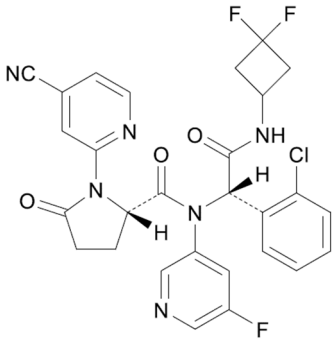
医薬品製造販売承認申請書添付資料

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

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2S)-N-{(1S)-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）</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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</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>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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略致死量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>2000 mg/kg/日</td><td>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</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>経口</td><td>>250 mg/kg/日</td><td>軟便、嘔吐</td></tr>
</table>
慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>100, 500, 2000</td><td><100</td><td>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</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 カ月</td><td>経口</td><td>20, 100, 500</td><td><20</td><td>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</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>30, 90, 270</td><td>30</td><td>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</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3 カ月</td><td>経口</td><td>30, 90, 180</td><td><30</td><td>下痢、肝肥大に伴う肝重量の増加、QTcB の延長</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<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、72 例中 30 例（41.7%）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>16.7%（12/72 例）</td></tr>
<tr><td>分化症候群</td><td>11.1%（8/72 例）</td></tr>
<tr><td>白血球増加症</td><td>8.3%（6/72 例）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>4.2%（3/72 例）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>好中球増加症</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2.8%（2/72 例）</td></tr>
<tr><td>骨痛</td><td>2.8%（2/72 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>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　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
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書						
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬						
3.2.S.1	一般情報						
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	-	-	Servier Pharmaceuticals, [redacted]	海外	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	-	-	Servier Pharmaceuticals, [redacted]	海外	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2	製造						
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	-	-	Servier Pharmaceuticals, [redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	-	-		海外	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-		海外	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-		海外	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	-	-		海外	-	評価
3.2.S.3	特性						
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	-	-		海外	-	評価

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
3.2.S.4	原薬の管理						
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	-	-		海外	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	-	-		海外	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	-	-		海外	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	-	-		海外	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Ivosidenib N-nitrosamine Risk Assessment Report	-	-		海外	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質						
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系						
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.7	安定性						
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-		海外	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	-	-		海外	-	評価
3.2.P	製剤						
3.2.P.1	製剤及び処方						
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯						

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
3.2.P.2	3.2.P.2 Pharmaceutical Development	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.2	3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Dissolution Method Discrimination Assessment)	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3	製造						
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	-	-	Servier Pharmaceuticals, [redacted]	海外	-	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls (Tablet)	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates (Tablet)	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation (Tablet)	-	-		海外	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理						
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Control of Excipients [Specifications]	-	-		海外	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 Control of Excipients [Analytical Procedures]	-	-		海外	-	評価

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
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Control of Excipients [Validation of Analytical Procedures]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Control of Excipients [Justification of Specifications]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理						
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Control of Drug Product [Specification]	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	-	-		海外	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	-	-		海外	-	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch analyses ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch analyses ([redacted])	-	-		海外	-	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specification	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 N-nitrosamine Risk Assessment	-	-		海外	-	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質						
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	-	-	[redacted]	海外	-	評価

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
3.2.P.7	容器及び施栓系						
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.8	安定性						
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.A	その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備						
3.2.A.1	3.2.A.1 Facilities and Equipment	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価						
3.2.A.2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	添加剤						
3.2.A.3	3.2.A.3 Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.3	参考文献						
3.3.1	[redacted]		-	-	-	[redacted]	-
3.3.2			-	-	-		-
3.3.3			-	-	-		-
3.3.4		-	-	-	-		-
3.3.5			-	-	-		-
3.3.6			-	-	-		-

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
3.3.7	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	-
3.3.8	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	-
3.3.9	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	-
3.3.10	[redacted]	[redacted]	-	-	-	[redacted]	-

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	4.2.1.1.1 AG120-N-097: A four day (twice daily) PK/PD study of AG120 in female NOD SCID MICE bearing orthotopic BT142 human oligoastrocytoma tumors (NP41289)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.2	4.2.1.1.2 AG120-N-098: A four day (twice daily) PK/PD study of AG-120 in female CB-17 SCID MICE bearing orthotopic TS603 human anaplastic oligoadendroglioma tumors (NP41290)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.3	4.2.1.1.3 AG120-881-N-001: Study of inhibition of IDH1 and IDH2 wild type activity in cell-based and in vivo mouse xenograft systems (NP41288)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.4	4.2.1.1.4 AG120-N-056-R1: Inhibition and Characterization in IDH Biochemical Systems (NP41168)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考
4.2.1.1.5	4.2.1.1.5 AG120-N-051-R1: Inhibition of 2HG in IDH Mutant Expressing Cells (NP41166)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.1.1.6	4.2.1.1.6 AG120-N-050-R1: Inhibition of TF-1 IDH1R132H-Induced Growth Factor Independent Proliferation (NP41165)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.7	4.2.1.1.7 AG120-N-049-R1: Reversal of IDH1R132H-induced Differentiation Block in TF-1 IDH1R132H Cells: Hemoglobin and KLF-1 Expression (NP41164)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.8	4.2.1.1.8 AG120-N-055-R1: Induces myeloid differentiation in primary IDH1R132C AML patient samples (NP41167)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.1.1.9	4.2.1.1.9 AG120-N-057-R1: Induction of myeloid differentiation in primary IDH1 mutant (R132H or R132C) AML patient samples (NP41169)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], France	海外	-	評価
4.2.1.1.10	4.2.1.1.10 AG120-N-012-R1: PKPD Study in HT1080 Xenograft Mouse Model Following Single Oral Dose Administration at 50 mg/kg or 150 mg/kg (NP41149)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.1.1.11	4.2.1.1.11 AG120-N-010-R1: PK/PD Study in HT1080 Xenograft Mouse Model After Receiving Three Oral Doses (12 Hours Interval) at 20 mg/kg, 50 mg/kg or 150 mg/kg, or Single Dose at 50 mg/kg (NP41147)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.1.1.12	4.2.1.1.12 AG120-N-011-R1: PKPD study in HT1080 xenograft mouse model following daily oral dosing of AG-120 at 40 mg/kg, 100 mg/kg or 300 mg/kg for three days (NP41148)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.1.1.13	4.2.1.1.13 AG120-N-014-R1: PK/PD Study in HT1080 Xenograft Mouse Model Following Seven Repeat Oral Daily Dosing of AG-120 at 300 mg/kg (NP41151)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価

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
4.2.1.1.14	4.2.1.1.14 AG120-N-013-R1: PK/PD Study in HT1080 Xenograft Mouse Model Following 14-day Twice-daily Oral Dosing of AG120 at 50 mg/kg or 150 mg/kg (NP41150)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.1.1.15	4.2.1.1.15 AG120-N-090-R1: PK/PD Study of AG-120 Following Twice-Daily Oral Dosing of AG-120 at 50 or 150 mg/kg for 14 Days in a Human IDH1 (R132C) Acute Myeloid Leukemia Xenograft Mouse Model (NP41170)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Germany	海外	-	評価
4.2.1.1.16	4.2.1.1.16 AG120-N-093: Efficacy and PK/PD Studies of AG-120 Following Twice-daily Oral Dosing of AG-120 at 50 or 150 mg/kg in a Human IDH1 (R132H) Acute Myeloid Leukemia Xenograft Mouse Model (NP41171)	-	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						
4.2.1.2.1	4.2.1.2.1 AG120-N-004-R1: To evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound AG-120 (also known as AG-0016678) (NP41175)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Taiwan	海外	-	参考
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	4.2.1.3.1 AG120-N-009-R1: Report of Cardiac hERG Activities for compound: AG-120 (NP41177)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考
4.2.1.3.2	4.2.1.3.2 AG120-N-005-R1: Report of Cardiac hERG Activities for compound: AG-120 (NP41176)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考
4.2.1.3.3	4.2.1.3.3 AG120-N-054-R1-Amend-1: Effects of AG-120 on Four Cloned Ion Channel Currents Expressed in Mammalian Cells (NP41240)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.1.3.4	4.2.1.3.4 AG120-N-053-R1: AG-120: Cardiovascular Assessment following Nasogastric Administration in Cynomolgus Monkeys (NP41179)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
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						
4.2.2.1.1	4.2.2.1.1 AG120-N-047-R1: Quantitative Determination of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rat Plasma (EDTA) by LC-MS/MS (NP41184)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.2.1.2	4.2.2.1.2 AG120-N-081-R1-Amend-1: Quantitation of AG-120 in Female New Zealand White Rabbit Plasma via HPLC with MS/MS Detection (NP41242)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.1.3	4.2.2.1.3 AG120-N-048-R1: Quantitative Determination of AGI-16678 in Cynomolgus Monkey Plasma (EDTA) by LC-MS/MS (NP41241)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価

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
4.2.2.1.4	4.2.2.1.4 AG120-N-048-R1-Amend-1: Quantitative Determination of AGI-16678 in Cynomolgus Monkey Plasma (EDTA) by LC-MS/MS (NP41241)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	4.2.2.2.1 AG120-N-026-R1: *In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells (NP41190)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.2.2	4.2.2.2.2 AG120-N-015-R1: Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous or Oral Administration of AG-120 to Male Sprague-Dawley Rats (NP41185)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.3	4.2.2.2.3 AG120-N-020-R1: Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Sprague Dawley Rats (NP41186)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.4	4.2.2.2.4 AG120-N-022-R1: Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Beagle Dogs (NP 41187)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.5	4.2.2.2.5 AG120-N-023-R1: Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Cynomolgus Monkeys (NP41188)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.6	4.2.2.2.6 AG120-N-025-R1: Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Cynomolgus Monkeys (NP41189)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.7	4.2.2.2.7 AG120-N-060-R1: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Single Oral Administration to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys (NP41192)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.8	4.2.2.2.8 AG120-N-068-R1: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys (NP41193)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.9	4.2.2.2.9 AG120-N-089: Comparison of the Pharmacokinetics of Two Forms of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys (NP41212)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.10	4.2.2.2.10 AG120-N-046-R1: Evaluation of Food Effect on AG-120 Pharmacokinetics in Cynomolgus Monkeys (NP41191)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.2.11	4.2.2.2.11 AG120-N-100 ([redacted]-20■-181): Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across CaCo-2 cell monolayer (NP41473)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3.1	4.2.2.3.1 AG120-N-029-R1: AG-120 Brain Tissue Distribution in Male Sprague Dawley Rats (NP41253)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], Ltd., China	海外	-	評価
4.2.2.3.2	4.2.2.3.2 AG120-N-027-R1: Determination of AG-120 Partition Between RBC and Plasma in Human, Monkey, Dog, and Rat Blood (NP41213)	-	20■年■月～20■年■月	[redacted], Ltd., China	海外	-	評価

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
4.2.2.3.3	4.2.2.3.3 AG120-N-069: Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats (NP41215)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.3.4	4.2.2.3.4 AG120-N-028-R1: Determination of AG-120 Protein Binding in Human, Monkey, Dog, Rat, and Mouse Plasma Using Ultracentrifugation Method (NP41214)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考
4.2.2.3.5	4.2.2.3.5 AG120-N-078-R1: AG120: Protein Binding in Human Liver Microsomes Using Equilibrium Dialysis Method (NP41243)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.3.6	4.2.2.3.6 AG120-N-095 : Determination of *In Vitro* Protein Binding of AG-120 to Human Serum Albumin (HSA) and Human α_1-Acid Glycoprotein (AAG) Using an Ultracentrifugation Method (NP41541)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4.1	4.2.2.4.1 AG120-N-030-R1: Evaluation of the Metabolic Stability of AG-120 in Human, Monkey, Dog, Rat, and Mouse Liver Microsomes (NP41216)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.4.2	4.2.2.4.2 AG120-N-036: Reaction Phenotyping: Identification of CYP Enzymes Involved in the Metabolism of [^{14}C]-AG-120 (NP41217)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.4.3	4.2.2.4.3 AG120-N-077: Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Responsible for the In Vitro Metabolism of AG-120 (NP41220)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.4.4	4.2.2.4.4 AG120-N-037: Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes (NP41218)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.2.4.5	4.2.2.4.5 AG120-N-038: Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat and Monkey Plasma (NP41219)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.2.4.6	4.2.2.4.6 AG120-N-069: Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats (NP41215)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5.1	4.2.2.5.1 AG120-N-039-R1: Determination of AG-120 Biliary Excretion in Male Sprague-Dawley Rats (NP41221)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価
4.2.2.5.2	4.2.2.5.2 AG120-N-069: Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats (NP41215)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	4.2.2.6.1 AG120-N-033: *In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes (NP41223)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価

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
4.2.2.6.2	4.2.2.6.2 AG120-N-032-R: *In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes (NP41222)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6.3	4.2.2.6.3 AG120-N-092: *In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inducer of Cytochrome P450 2C Gene Expression in Cultured Human Hepatocytes (NP41227)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6.4	4.2.2.6.4 AG120-N-034-R: *In vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Auto-Inducer in Cultured Human Hepatocytes (NP41224)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6.5	4.2.2.6.5 AG120-N-035-R: *Ex vivo* Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Male Cynomolgus Monkeys (NP41226)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States and [redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6.6	4.2.2.6.6 AG120-N-080: *In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 Transporters (NP41244)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.6.7	4.2.2.6.7 AG120-N-099: In Vitro Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes (NP41481)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
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						
4.2.3.1.1	4.2.3.1.1 AG120-N-040-R1: An Escalating-Dose Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys (NP41228)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	4.2.3.2.1 AG120-N-041-R1: A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AGI-16678 in Sprague Dawley Rats (NP41231)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.2.2	4.2.3.2.2 AG120-N-044-R1: A 7-Dday (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Tolerability Study of AGI-16678 in Sprague Dawley Rats (NP41236)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.2.3	4.2.3.2.3 AG120-N-002-R1: A 28-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period (NP41230)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.2.4	4.2.3.2.4 AG120-N-058-R1: A 3-Month (Twice Daily) Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period and amendment 1 (NP41270)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.2.5	4.2.3.2.5 AG120-N-042-R1: A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys (NP41233)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.2.6	4.2.3.2.6 AG120-N-043-R1: A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AGI-16678 in Female Cynomolgus Monkeys (NP41234)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考

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
4.2.3.2.7	4.2.3.2.7 AG120-N-007-R1-Amend-1: A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AG-120 in Female Cynomolgus Monkeys (NP41250)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.2.8	4.2.3.2.8 AG120-N-001-R1: A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period (NP41229)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.2.9	4.2.3.2.9 AG120-N-059-R1:A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period and Amendment 1 (NP41271)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	4.2.3.3.1.1 AG120-N-006-R1: Modified Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-well Plates (NP41209)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.2.3.3.1.2	4.2.3.3.1.2 AG120-N-003-R1: Bacterial Reverse Mutation Assay (NP41208)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.3.1.3	4.2.3.3.1.3 AG120-N-070-R1: AG-120: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) (NP41210)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.3.2	In Vivo試験						
4.2.3.3.2.1	4.2.3.3.2.1 AG120-N-071-R1: *In Vivo* Micronucleus Assay of AG-120 in Rats (NP41211)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
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						
4.2.3.5.2.1	4.2.3.5.2.1 AG120-N-063-R1: A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study of the Effects of AG-120 on Sprague Dawley Rats (NP41203)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.5.2.2	4.2.3.5.2.2 AG120-N-064-R1: A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats (NP41204)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.5.2.3	4.2.3.5.2.3 AG120-N-065-R1: A 10-Day Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Tolerability Study of AG-120 in Nonpregnant New Zealand White Rabbits (NP41205)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考

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
4.2.3.5.2.4	4.2.3.5.2.4 AG120-N-066-R1: A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits (NP41206)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.5.2.5	4.2.3.5.2.5 AG120-N-067: A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits (NP41207)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United State	海外	-	評価
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	-	-	-	-	-	-
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						
4.2.3.7.6.1	4.2.3.7.6.1 Overall ICH M7 assessment of AG-120 process related compounds (NP41291)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	-	海外	-	参考
4.2.3.7.6.2	4.2.3.7.6.2 AG120-N-074: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物B* (NP41196)	-	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.6.3	4.2.3.7.6.3 AG120-N-075-R1: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物D* (NP41197)	-	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.6.4	4.2.3.7.6.4 AG120-N-076-R1: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物E* (NP41198)	-	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

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
4.2.3.7.6.5	4.2.3.7.6.5 AG120-N-082: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物C* (NP42944, NP41199)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.6.6	4.2.3.7.6.6 AG120-N-085: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物F* (NP41200)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.6.7	4.2.3.7.6.7 AG120-N-086: Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物A* (NP41201)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.6.8	4.2.3.7.6.8 AG120-N-087: Bacterial Reverse Mutation Assay of Triazabicyclodecene (NP41202)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7.1	4.2.3.7.7.1 AG120-N-062-R1: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of AG-120 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts (NP41195)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価
4.2.3.7.7.2	4.2.3.7.7.2 AG120-N-008-R1: AG-120: A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of Two Excipients in Male Cynomolgus Monkeys (NP41194)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考
4.3	参考文献						
4.3.1	Abstract 4956: Functional characterization of the ivosidenib (AG-120) and azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model (PE0163677)	Yen K, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2018b; 78 (13 Supplement):4956	-
4.3.2	Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. Oncogene (PE0162971)	Yen KE, et al.	-	-	海外	Oncogene. 2010; 29(49):6409-6417	-
4.3.3	Cymbalta: EPAR - Scientific Discussion (PE0163366)	-	-	-	海外	2006/2/7	-
4.3.4	Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample (PE0162697)	Hamilton RA, et al.	-	-	海外	Clin Pharmacol Ther. 1981;29(3):408-13	-
4.3.5	ECHA, European Chemicals Agency, Registered substances	-	-	-	海外	https://echa.europa.eu/	-
4.3.6	Effects of cytokines on platelet production from blood and marrow $CD34^{+}$ cells (PE0162783)	Norol F, et al.	-	-	海外	Blood. 1998;91(3):830-43	-
4.3.7	Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid follicular cell proliferation and thyroid hormone metabolism (PE0067555)	Klaassen CD, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2001 Jan-Feb;29(1):34-40	-
4.3.8	Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods (PE0162716)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985f Oct;10 (Suppl. 2):235-55	-

*新薬承認情報提供時に置き換え

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
4.3.9	EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives (PE0162694)	Younes M, et al.	-	-	海外	Amended: 31 January 2018. EFSA J 2018	-
4.3.10	EMA/CHMP/SAWP/713016/2016; EMA Scientific Advice	-	-	-	海外	2016	-
4.3.11	EMA/CHMP/SWP/362974/2012 corr 2.: Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products (PE0162687)	-	-	-	海外	2014	-
4.3.12	EMA: Guideline on Bioanalytical Method Validation (PE0074636)	-	-	-	海外	2011	-
4.3.13	EMA: Guideline on the Investigation of Drug Interactions (PE0078267)	-	-	-	海外	2012	-
4.3.14	Embryo/fetal development studies with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) in rats and rabbits (PE0162690)	Cappon GD, et al.	-	-	海外	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Oct;68(5):421-427	-
4.3.15	EMEA/CHMP/QWP/396951/2006: Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (PE0057622)	-	-	-	海外	2006	-
4.3.16	Evaluation of the toxicity of polyvinylacetate phthalate in experimental animals (PE0162785)	Schoneker DR, et al.	-	-	海外	Food Chem Toxicol. 2003 Mar;41(3):405-13	-
4.3.17	Excipient Update - Addressing challenges with low-solubility compounds: the importance of functional excipients in the formulation of amorphous dispersions (PE0163371)	Ray R, et al.	-	-	海外	Drug Develop Delivery October 2012	-
4.3.18	FDA: Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (PE0033270)	-	-	-	海外	2001	-
4.3.19	FDA: Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (PE0076967)	-	-	-	海外	2020	-
4.3.20	FDA: Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (PE0144207)	-	-	-	海外	2020	-
4.3.21	Focus on issues in measuring and interpreting changes in the QTc interval duration (PE0162787)	Morganroth J	-	-	海外	Eur J Heart Suppl. 2001;3 (Suppl K):K105-K111	-
4.3.22	Food Standard Agency; Approved additives and E numbers; Last updated 1 March 2018 (PE0162688)	-	-	-	海外	Downloaded 23 September 2019	-
4.3.23	Functional characterization of the ivosidenib (AG 120) and azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model (PE0163679)	Yen K, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2018a; 78 (13 Supplement):4956	-

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
4.3.24	General pharmacological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in experimental animals (PE0162711)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985a Oct;10 (Suppl. 2):129-46	-
4.3.25	Hepatic enzyme induction: histopathology (PE0162781)	Maronpot RR, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2010 Aug;38(5):776-795	-
4.3.26	ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals (25 August 2015; EMA/CHMP/ICH/752211/2012) (PE0162821)	-	-	-	海外	2015	-
4.3.27	ICH M7: Assessment and Control of DNA Reactive (mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (PE0142896)	-	-	-	海外	2015	-
4.3.28	ICH Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances (PE0125111)	-	-	-	海外	2006	-
4.3.29	ICH S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use (PE0121990)	-	-	-	海外	2012	-
4.3.30	ICH S7A: Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (PE0067466)	-	-	-	海外	2001	-
4.3.31	ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (PE0067928)	-	-	-	海外	2009	-
4.3.32	IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics (PE0162784)	Sasaki M, et al.	-	-	海外	Nature. 2012;488(7413):656-9	-
4.3.33	In vitro approaches for studying the inhibition of drug-metabolizing enzymes and identifying the drug-metabolizing enzymes responsible for the metabolism of drugs (reaction phenotyping) with emphasis on cytochrome P450 (PE0162822)	Ogilvie BW, et al.	-	-	海外	In Drug-Drug Interactions. A.D. Rodrigues, ed. pp. 231-358. New York, NY: Informa Healthcare, USA. 2008.	-
4.3.34	Incivo: EPAR - Public Assessment Report (PE0163367)	-	-	-	海外	2011/7/21	-
4.3.35	International system for cytogenetic nomenclature. guidelines for cancer cytogenetics. Supplement to: an international system for human cytogenetic nomenclature (PE0163369)	Mitelman F, et al.	-	-	海外	New York: Basel. 1995	-
4.3.36	Kalydeco: EPAR - Public Assessment Report (PE0163368)	-	-	-	海外	2012	-
4.3.37	Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland (PE0162689)	Capen CC	-	-	海外	Toxicol Pathol 1997 Jan-Feb; 25(1):39-48	-

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
4.3.38	Membrane transporters in drug development (PE0162696)	Giacomini KM, et al.	-	-	海外	Nat Rev Drug Discov. 2010;9(3):215-36	-
4.3.39	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 Jun;17(16):2057-2074	-
4.3.40	New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process (PE0162717)	Huang SM, et al.	-	-	海外	J Clin Pharmacol. 2008;48(6):662-70.	-
4.3.41	Noxafil-H-C-610-X-0028: EPAR - Scientific Discussion - Extension (PE0163370)	-	-	-	海外	2014/2/20	-
4.3.42	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	-
4.3.43	Optimizing drug development: Strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential—toward a consensus (PE0165122)	Tucker GT, et al.	-	-	海外	Pharm Res. 2001;18(8):1071-80	-
4.3.44	Oral dietary developmental toxicity study with polyvinyl acetate phthalate (PVAP) in the rat (PE0162693)	DeMerlis CC, et al.	-	-	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 2014b Oct;70(1):325-32	-
4.3.45	Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening (PE0162698)	Hop CE, et al.	-	-	海外	J Pharm Sci. 1998;87(7):901-3	-
4.3.46	Potent immunosuppressive effects of the oncometabolite R-2-hydroxyglutarate (PE0165121)	Galluzzi L, et al.	-	-	海外	Oncoimmunology. 2018 Oct 16;7(12):e1528815	-
4.3.47	Predicting drug-drug interactions: An FDA perspective (PE0165124)	Zhang L, et al.	-	-	海外	AAPS J. 2009;11(2): 300-6	-
4.3.48	Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development (PE0035382)	Redfern WS, et al.	-	-	海外	Cardiovasc Res. 2003;58(1):32-45	-
4.3.49	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):711-720	-
4.3.50	Safety of PVAP and PVAP-T including a 90-day dietary toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl acetate phthalate (PVAP) (PE0162692)	DeMerlis CC, et al.	-	-	海外	Food Chem Toxicol. 2014a Aug;70:231-40	-
4.3.51	Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats (PE0162713)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985c Oct; 10 (Suppl. 2):187-201	-
4.3.52	Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats (PE0162714)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985d Oct; 10 (Suppl. 2):203-26	-

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
4.3.53	Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits (PE0162715)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985e Oct; 10 (Suppl. 2):227-34	-
4.3.54	The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective (PE0032824)	Bjornsson TD, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2003; 31(7):815-832	-
4.3.55	The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases (PE0163011)	Chowdhury R, et al.	-	-	海外	EMBO Rep. 2011;12(5):463-469	-
4.3.56	Toxicological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate – acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats (PE0162712)	Hoshi N, et al.	-	-	海外	J Toxicol Sci. 1985b Oct;10 (Suppl. 2):147-85	-
4.3.57	Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation (PE0163266)	Koivunen P, et al.	-	-	海外	Nature. 2012;483(7390):484-488	-
4.3.58	Validated assays for human cytochrome P450 activities (PE0165123)	Walsky RL, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2004;32(6):647-60	-
4.3.59	Zelboraf: EPAR - Public Assessment Report (v)	-	-	-	海外	2011/12/15	-
4.3.60	薬生薬審発0723第6号「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（PE0176027）	-	-	-	国内	2018/7/23	-

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							
5.3.1.1.1	AG120-C-004: Ph1, OL, randomized, 2-period crossover study on effect of food on AG-120 PK after single oral dose to healthy subjects (NP41317)	-	2015年[redacted]月～2016年6月	[redacted], United States	海外	-	参考	有
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							
5.3.1.4.1	AG120-Q-001 ([redacted]13-100) : Quantitative determination of AGI-16678 in human plasma (EDTA) by LC-MS/MS (NP41257)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States [redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.2	AG120-Q-011: Bioanalytical method development and selected clinical sample analysis of 4 stereoisomers of AG-120 in human plasma using LC-MS/MS (NP41259)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United State	海外	-	参考	無
5.3.1.4.3	AG120-Q-010-R1 ([redacted]14-032) : Assay validation report: Quantitative determination of AGI-16678 (high range) in Human Plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS (NP41306)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.4	AG120-Q-014 ([redacted] 422N-1713): Qualification of a method for the determination of AG-120 in human plasma/ultrafiltrate by LC-MS/MS (NP41260)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.5	AG120-Q-010 ([redacted]1511) : Quantitation of 50.0 - 50000 ng/mL of AG120 in human plasma via HPLC with MS/MS detection - Method validation reports and addenda (NP41574)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.6	AG120-Q-00 ([redacted]13-166) : Assay validation report: Quantitative determination of AGI-16678 in human urine (modified with 0.5% CHAPS) by LC-MS/MS (NP41305)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States [redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]13-005DISC - Bioanalytical method qualification report: Quantitative determination of 2-Hydroxyglutarate in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS (NP41310)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States [redacted], United States	海外	-	参考	無

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
5.3.1.4.8	[redacted]13-007DISC: Quantitative determination of 2-hydroxyglutarate in human bone marrow (NaHep) by LC-MS/MS (NP41261)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.9	[redacted]13-007DISC-HR: Quantitative determination of 2-hydroxyglutarate in human bone marrow (heparin) by LC-MS/MS (High Range) (NP41262)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.10	Study 8352-108: Validation of a method for the determination of itraconazole and its metabolite hydroxy itraconazole in human plasma by HPLC with MS/MS detection (NP41256)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.11	Study 8310-422: Validation of a method for the determination of itraconazole and its metabolites hydroxy itraconazole, keto itraconazole and N-desalkyl itraconazole in human plasma by HPLC with MS/MS detection (NP41254)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考	無
5.3.1.4.12	[redacted]13-006DISC-High Range: Quantitative determination of 2-hydroxyglutarate in human urine by LC-MS/MS - Bioanalytical method qualification report (NP41587)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.13	AG120-Q-015: Cross validation of a method for the determination of AG-120 in human plasma by HPLC with MS/MS detection (NP41605)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.14	AGI0001196-Q-001: Quantitation of 2-HG in Human Plasma via LC-MS/MS Detection - Summary of Associated Validation Reports and Addenda (NP41603)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.15	[redacted]13-059DISC: Quantitative determination of 2-Hydroxyglutarate in human cartilage homogenate by LC-MS/MS (NP41604)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.16	[redacted]14-037DISC: Quantitative determination of 2-Hydroxyglutarate in human brain homogenate by LC-MS/MS (NP41608)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.17	[redacted]13-058DISC: Quantitative determination of 2-Hydroxyglutarate in human liver homogenate by LC-MS/MS (low and high range) (NP41607)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.18	2-HG-BA-MQ-001: Qualification of a method for the determination of 2-Hydroxyglutarate in human plasma by HPLC with MS/MS detection (NP41606)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.19	AGI0001196-Q-003-[redacted]-[redacted]1606: Quantitation of 2-HG in human plasma via LC-MS/MS detection - Associated validation reports and addendum (NP41577)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無

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
5.3.1.4.20	AG120-Q-018: Cross validation summary of AG-120 in human plasma via LC-MS/MS detection (NP41576)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States [redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.21	[redacted]13-006DISC - BA method qualification report: Quantitative determination of 2-hydroxyglutarate in human urine by LC-MS/MS (NP41640)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
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							
5.3.2.1.1	AG120-N-028-R1: Determination of AG-120 protein binding in human, monkey, dog, rat, and mouse plasma using ultracentrifugation method (NP41214)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	参考	無
5.3.2.1.2	DMPK Report 422N-1713: Ex vivo determination of AG-120 protein binding in human plasma samples from clinical protocol number [redacted] AG120-C-012 using an ultracentrifugation method (NP41265)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.2.1.3	AG120-N-078-R1: AG-120: Protein binding in human liver microsomes using equilibrium dialysis method (NP41243)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価	無
5.3.2.1.4	AG120-N-095: Determination of *In Vitro* Protein Binding of AG-120 to Human Serum Albumin (HSA) and Human α1-Acid Glycoprotein (AAG) Using an Ultracentrifugation Method (NP41541)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	AG120-N-030-R1: Evaluation of the metabolic stability of AG-120 in human, monkey, dog, rat, and mouse liver microsomes (NP41216)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価	無
5.3.2.2.2	AG120-N-032-R: In vitro evaluation of AGI-16678 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes (NP41222)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.3	AG120-N-033: In vitro evaluation of AGI-16678 as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes (NP41223)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.4	AG120-N-034-R: In vitro evaluation of AGI-16678 as an auto-inducer in cultured human hepatocytes (NP41224)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.5	AG120-N-036: Reaction phenotyping: identification of CYP enzymes involved in the metabolism of [^{14}C]-AG-120 (NP41217)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.6	AG120-N-037: Identification of metabolites of AGI-0016678 in rat, dog, monkey, and human liver microsomes (NP41218)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
5.3.2.2.7	AG120-N-077: Identification of human cytochrome P450 enzymes responsible for the in vitro metabolism of AG-120 (NP41220)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無

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
5.3.2.2.8	AG120-N-080: In vitro evaluation of AG-120 as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 transporters (NP41244)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.9	AG120-N-092: In vitro evaluation of AG-120 as an inducer of cytochrome P450 2C gene expression in cultured human hepatocytes (NP41227)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.2.10	AG120-N-099: In vitro evaluation of AG-120 as an Inhibitor of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) enzymes in human liver microsomes (NP41481)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	AG120-N-026-R1: In vitro evaluation of AGI-16678 as an inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability cross Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells + amendment (NP41190)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
5.3.2.3.2	AG120-N-027-R1: Determination of AG-120 partition between RBC and plasma in human, monkey, dog and rat blood (NP41213)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	-	評価	無
5.3.2.3.3	AG120-N-100 ([redacted]-20[redacted]-181): Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across CaCo-2 cell monolayer (NP41473)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	無
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							
5.3.3.1.1	AG120-C-003: Ph1, OL study on AME of [^{14}C]-AG-120 after single oral dose in healthy males (NP41312)	-	2015年6月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	無
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							
5.3.3.3.1	AG120-C-006: Ph1, single-dose, OL trial on PK & safety of AG-120 in healthy males - Japanese vs caucasian (NP41311)	-	2017年3月～2017年9月	United States（1施設）	海外	-	評価	有
5.3.3.3.2	AG120-C-012: Ph1, OL, single-dose study on PK, safety & tolerability of AG-120 in subjects with mild/moderate HI or normal hepatic function (NP41318)	-	2017年9月～2018年[redacted]月	United States（2施設）	海外	-	参考	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	AG120-C-007: OL, 2-period, fixed-sequence study on effect of multiple oral doses of itraconazole on single-dose AG-120 PK in healthy adults (NP41319)	-	2016年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	United States（1施設）	海外	-	参考	有
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-009-PPK: Population pharmacokinetics of ivosidenib in combination with azacitidine in subjects with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (NP41575)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	有
5.3.3.5.2	AG120-C-001-PBPK-ADD1: PBPK Model Development for AG-120 & DDI Potential due to CYP Induction & Transporter Inhibition (with Addendum 1) (NP41394)	-	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
5.3.3.5.3	AG120-C-001-PBPK-2: PBPK Modeling of Effect of Strong & Moderate CYP3A4 Inducers on Drugs Mainly Metabolized by CYP3A4 (NP41393)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	参考	無
5.3.3.5.4	AG120-C-001-PPK: Population PK of AG-120 in subjects with advanced hematologic malignancies (NP41392)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.3.5.5	AG120-C-001-PPK-UntreatedAML: Population pharmacokinetics of AG-120 in subjects with advanced hematologic malignancies in support of the sNDA for untreated AML (NP41626)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	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-009-PKPD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report (NP41588)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	評価	有
5.3.4.2.2	AG120-C-009-ER (SERV-PMX-AG120-3070): Exposure Response Analysis Report (NP41588)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	参考	有
5.3.4.2.3	AG120-C-002-PKPD: Pharmacokinetic/pharmacodynamic report (NP41450)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.4	AG120-C-002-PKPD-Addendum: Pharmacokinetic/pharmacodynamic report Addendum (NP41450)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.5	AG120-C-001-PKPD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report (NP41266)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United Kingdom	海外	-	評価	有
5.3.4.2.6	AG120-C-META-CQT: Modeling the relationship between AG-120 concentration and electrocardiogram QTc in subjects with advanced malignancies and healthy subjects (NP41269)	-	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-009: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects >=18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation (NP41588-NP41571-NP41567)	-	20[redacted]年[redacted]月～2021年[redacted]月	Australia（4施設） Austria（2施設） Brazil（13施設） Canada（3施設） China（16施設） Czech Republic（3施設） France（22施設） Germany（17施設） Israel（9施設） Italy（9施設） Japan (12施設) South Korea（8施設） Mexico（6施設） Netherlands（3施設） Poland（5施設） Russia（9施設） Spain（23施設） Taiwan（6施設） United Kingdom（6施設） United States（23施設）	国内／海外	-	評価	有
5.3.5.1.2	AG120-C-009 Addendum: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects >=18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation (NP42537)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Australia（4施設） Austria（2施設） Brazil（13施設） Canada（3施設） China（16施設） Czech Republic（3施設） France（22施設） Germany（17施設） Israel（9施設） Italy（9施設） Japan (12施設) South Korea（8施設） Mexico（6施設） Netherlands（3施設） Poland（5施設） Russia（9施設） Spain（23施設） Taiwan（6施設） United Kingdom（6施設） United States（23施設）	国内／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
5.3.5.2	非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AG-221-AML-005: A Phase 1B/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy (NP41591)	-	2016年6月～20[redacted]年[redacted]月 ([redacted])	12ヵ国（United States, Canada, France, Germany, Italy, Netherlands, Portugal, Spain, Switzerland, United Kingdom, Australia, South Korea）、64施設	海外	-	参考	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-009 Adverse Reactions (ADR) tables (NP41724)	-	20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	無
5.3.5.3.2	AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月	Institut de Recherches Internationales Servier, France	海外	-	-	無
5.3.5.3.3	AG120-C-001 Integrated Summary of Safety (NP41727)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], United States	海外	-	-	無
5.3.5.4	その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	AG120-C-001: Ph1, multicenter, OL, dose-escalation & expansion, safety, PK, PD & clinical activity study of oral AG-120 in subjects with IDH1m advanced hematologic malignancies (NP41346)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（23施設） France（2施設）	海外	-	参考	有
5.3.5.4.2	AG120-C-001 Addendum: Ph1, multicenter, OL, dose-escalation & expansion, safety, PK, PD, & clinical activity study of oral AG-120 in subjects with IDH1m advanced hematologic malignancies (NP41565)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（23施設） France（2施設）	海外	-	参考	有
5.3.5.4.3	AG120-221-C-001 summary report: Ph1, multicenter, OL, safety study of AG-120 or AG-221 with induction & consolidation therapy in patients with newly diagnosed IDH1m and/or IDH2m AML (NP41444)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	United States（14施設） European Union（4施設）	海外	-	-	無
5.3.5.4.4	AG120-221-C-001: Ph1, multicenter, OL, safety study of AG-120 or AG-221 with induction & consolidation therapy in patients with newly diagnosed IDH1m and/or IDH2m AML (NP41691)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	United States（14施設） European Union（4施設）	海外	-	-	無
5.3.5.4.5	AG120-C-010: Abbreviated clinical study report: Expanded Access Program for Ivosidenib (AG-120) monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (NP41632)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	United States（13施設）	海外	-	-	無
5.3.5.4.6	AG120-C-002: Ph1, multicenter, OL, dose-escalation & expansion, safety, PK, PD & clinical activity study of oral AG-120 in subjects with IDH1m advanced solid tumors, including glioma (NP41435)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（12施設） France（1施設）	海外	-	参考	有
5.3.5.4.7	AG120-C-002 Addendum: Ph1, multicenter, OL, dose-escalation & expansion, safety, PK, PD & clinical activity study of oral AG-120 in subjects with IDH1m advanced solid tumors, including glioma (NP41450)	-	2014年3月～20[redacted]年[redacted]月	United States（12施設） France（1施設）	海外	-	参考	有
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	-	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
-	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
5.4	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)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000247624.pdf	-	-
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)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000156024.pdf	-	-
5.4.3	A multiple testing procedure for clinical trials (PE0164946)	O'Brien PC, et al.	-	-	海外	Biometrics. 1979;35(3):549-56.	-	-
5.4.4	Acute myelogenous leukemia (PE0072083)	Shipley JL, et al.	-	-	海外	Exp Hematol. 2009;37(6):649-658.	-	-
5.4.5	Acute myeloid leukaemia (PE0163093)	Estey E, et al.	-	-	海外	Lancet. 2006;368(9550):1894-1907.	-	-
5.4.6	Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (PE0163168)	Heuser M, et al.	-	-	海外	Ann Oncol. 2020;31(6):697-712.	-	-
5.4.7	Acute myeloid leukemia (PE0122841)	Döhner H, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152.	-	-
5.4.8	Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed (PE0163196)	Juliusson G, et al.	-	-	海外	Blood. 2012;119(17):3890-3899.	-	-
5.4.9	Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry (PE0163195)	Juliusson G, et al.	-	-	海外	Blood. 2009;113(18):4179-4187.	-	-
5.4.10	Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (PE0161125)	DiNardo CD, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2020;383(7):617-629.	-	-
5.4.11	Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States (PE0163407)	Medeiros BC, et al.	-	-	海外	Ann Hematol. 2015;94(7):1127-1138.	-	-
5.4.12	Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン（令和2年12月25日 薬生薬審発1225第13号）(PE0175961)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000238767.pdf	-	-
5.4.13	Cancer-associated IDH1 mutations produce 2‑hydroxyglutarate (PE0162691)	Dang L, et al.	-	-	海外	Nature. 2009;462(7274):739-744.	-	-
5.4.14	Circulating oncometabolite D-2-hydroxyglutarate enantiomer is a surrogate marker of isocitrate dehydrogenase-mutated intrahepatic cholangiocarcinomas (PE0163027)	Delahousse J, et al.	-	-	海外	Eur J Cancer. 2018; 90:83-91.	-	-
5.4.15	Cladribine (Litak, Leustat) for leukaemia: reports of progressive multifocal encephalopathy (PML); stop treatment if PML suspected (PE0166323)	-	-	-	海外	Drug Safety Update. November 2017;11(5):2.	-	-

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
5.4.16	Comparison of restricted mean survival times between treatments based on a stratified Cox model (PE0164956)	Zhang X	-	-	海外	Bio-Algorithms and Med-Systems. 2013;9(4).	-	-
5.4.17	Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis (PE0162977)	Xu Q, et al.	-	-	海外	Clin Cancer Res. 2017;23(15):4511-4522.	-	-
5.4.18	Development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma 13 years after treatment with cladribine (PE0162849)	Berghoff M, et al.	-	-	海外	Leuk Lymphoma 2013; 54(6):1340-1342.	-	-
5.4.19	Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel (PE0137871)	Döhner H, et al.	-	-	海外	Blood. 2017;129(4):424-447.	-	-
5.4.20	Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials (PE0161044)	Lan KKG, et al.	-	-	海外	Biometrika. 1983;70(3):659-663.	-	-
5.4.21	Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia (PE0163042)	Dumas PY, et al.	-	-	海外	Oncotarget. 2017;8(45):79126-79136.	-	-
5.4.22	Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia (PE0163528)	Redaelli A, et al.	-	-	海外	Expert Rev Anticancer Ther. 2003;3(5):695-710.	-	-
5.4.23	Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer (PE0164947)	Pickard AS, et al.	-	-	海外	Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.	-	-
5.4.24	Functional characterization of the ivosidenib (AG-120) and azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model [Abstract 4956] (PE0163677)	Yen K, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 4956.	-	-
5.4.25	Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways (PE0162867)	Bullinger L, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2017;35(9):934-946.	-	-
5.4.26	GFR Estimation: From physiology to public health (PE0163338)	Levey AS, et al.	-	-	海外	Am J Kidney Dis. 2014;63(5):820-834.	-	-
5.4.27	Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002. (PE0033011)	-	-	-	海外	-	-	-
5.4.28	Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011. (PE0074636)	-	-	-	海外	-	-	-
5.4.29	Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. (PE0068264)	-	-	-	海外	-	-	-
5.4.30	Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. (PE0078267)	-	-	-	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
5.4.31	*IDH* mutations in glioma and acute myeloid leukemia (PE0162942)	Dang L, et al.	-	-	海外	Trends Mol Med. 2010;16(9):387-397.	-	-
5.4.32	*IDH1* and *IDH2* gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study (PE0163396)	Marcucci G, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2010;28(14):2348-2355.	-	-
5.4.33	*IDH1* and *IDH2* mutations confer an adverse effect in patients with acute myeloid leukemia lacking the *NPM1* mutation (PE0175964)	Yamaguchi S, et al.	-	-	海外	Eur J Haematol. 2014;92(6):471-477.	-	-
5.4.34	International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts (PE0163039)	Dombret H, et al.	-	-	海外	Blood. 2015;126(3):291-299.	-	-
5.4.35	Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores (PE0149335)	Osoba D, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 1998;16(1):139-144.	-	-
5.4.36	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):553-567.	-	-
5.4.37	IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation (PE0163350)	Lu C, et al.	-	-	海外	Nature. 2012;483(7390):474-478.	-	-
5.4.38	Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis (PE0164953)	Uno H, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2014;32(22):2380-2385.	-	-
5.4.39	Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (PE0162718)	Kantarjian HM, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-2677.	-	-
5.4.40	Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer (PE0163621)	Saha SK, et al.	-	-	海外	Nature. 2014;513(7516):110-114.	-	-
5.4.41	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia, 2021 (PE0166134)	-	-	-	海外	-	-	-
5.4.42	NCI. SEER Cancer stat facts: Leukemia ― acute myeloid leukemia (AML); 2023. (PE0176008)	NCI	-	-	海外	https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html	-	-
5.4.43	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.	-	-
5.4.44	Optimally weighted, fixed sequence, and gatekeeper multiple testing procedures (PE0163002)	Westfall PH, et al.	-	-	海外	J Stat Plan Inference. 2001;99(1):25-40.	-	-

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
5.4.45	P01.024: Progressive multifocal leukoencephalopathy after cladribine treatment for hairy cell leukemia (PE0162797)	Aletti M, et al.	-	-	海外	63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology: abstr. P01.024, 9 Apr 2011.	-	-
5.4.46	Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (PE0165130)	Schiffer CA, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2018;36(3):283-299.	-	-
5.4.47	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.	-	-
5.4.48	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Cancer (PE0166324)	Singer S, et al.	-	-	海外	Oncologist. 2015;20(7):806–811.	-	-
5.4.49	Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness (PE0163172)	Hobson EV, et al.	-	-	海外	Perit Dial Int 2012; 32(6):590-594.	-	-
5.4.50	Potential application of *IDH1* and *IDH2* mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis (PE0162964)	Zhou KG, et al.	-	-	海外	Leuk Lymphoma. 2012;53(12):2423-2429.	-	-
5.4.51	Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function (PE0165127)	Leinoe EB, et al.	-	-	海外	Br J Haematol. 2005;128(4):526-532.	-	-
5.4.52	Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis (PE0163102)	Feng JH, et al.	-	-	海外	Am J Blood Res. 2012;2(4):254-264.	-	-
5.4.53	Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia (PE0163334)	Lee HC, et al.	-	-	海外	J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12(12):1660-1664; quiz 1664.	-	-
5.4.54	Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review (PE0163434)	Neil EC, et al.	-	-	海外	Blood Adv. 2017;1 (23):2041-2045.	-	-
5.4.55	Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia (PE0163256)	Kesari S, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2008;26(22):3804-3807.	-	-
5.4.56	Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome (PE0166327)	Cortes JE, et al.	-	-	海外	Leukemia. 2019;33(2):379-389.	-	-
5.4.57	Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome (PE0163397)	Mardis ER, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2009;361(11):1058-1066.	-	-
5.4.58	Serum 2‑hydroxyglutarate production in *IDH1* - and *IDH2* -mutated de novo acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group (PE0163194)	Janin M, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2014;32(4):297-305.	-	-

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
5.4.59	Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study (PE0163449)	Oran B, et al.	-	-	海外	Haematologica. 2012;97(12):1916-1924.	-	-
5.4.60	The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (PE0131287)	Arber DA, et al.	-	-	海外	Blood. 2016;127(20):2391-2405.	-	-
5.4.61	The molecular pathology of acute myeloid leukemia (PE0163341)	Licht JD, et al.	-	-	海外	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:137-142.	-	-
5.4.62	The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt (PE0164948)	Royston P, et al.	-	-	海外	Stat Med. 2011;30(19):2409-2421.	-	-
5.4.63	Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PE0166325)	Legriel S, et al.	-	-	海外	Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011, 631-653.	-	-
5.4.64	Vidaza (azacitidine) Prescribing Information, 2020. (PE0167090)	-	-	-	海外	-	-	-
5.4.65	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日 薬生薬審発0723第6号）(PE0175933)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf	-	-
5.4.66	医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号）(PE0176109)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000157722.pdf	-	-
5.4.67	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）（PE0175932)	-	-	-	国内	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb3259&dataType=1	-	-
5.4.68	造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 (PE0175963)	日本血液学会	-	-	国内	-	-	-
5.4.69	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)	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000156160.pdf	-	-

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
5.4.70	令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧（報告書非掲載表）第119表「総患者数，傷病基本分類別」	-	-	-	国内	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=dataset&toukei=00450022&tstat=000001031167&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&stat_infid=000032212145	-	-