ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　製品開発の根拠 10
1.1　緒言 10
1.2　薬理学的分類 10
1.3　申請する効能又は効果並びに用法及び用量 10
1.4　科学的背景 10
1.4.1　AML 11
1.4.2　*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML 11
1.4.3　AML に対する現行の治療方法 11
1.4.4　AML に対する開発の科学的根拠 12
1.5　臨床開発計画の概観 12
1.5.1　健康人、特別な集団及び患者における本剤の臨床薬理 13
1.5.2　未治療の AML を対象とした臨床試験（併用療法における本剤投与） 16
1.5.3　その他の試験 17
1.6　規制当局との主要な相談の要約 18
1.6.1　AG120-C-009 試験に関する規制当局の助言 18

2.　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.1　製剤 21
2.2　分析法 21
2.3　吸収及び相対的バイオアベイラビリティ 22
2.4　食事の影響 22
2.5　生物薬剤学の要約 23

3.　臨床薬理に関する概括評価 24
3.1　薬物動態 24
3.2　薬力学 25
3.3　内因性要因 25
3.3.1　腎機能障害 25
3.3.2　肝機能障害 26
3.3.3　原疾患 26
3.3.4　民族的要因 26
3.3.5　その他の内因性要因 27
3.4　外因性要因 27
3.4.1　他の薬剤による本剤への影響 27
3.4.2　本剤による他の薬剤への影響 28
3.5　曝露－反応解析の要約 29
3.6　血漿中濃度－QTc 解析の要約 30
3.7　臨床薬理の要約 30

4.　有効性の概括評価 32
4.1　試験デザイン及び試験の実施 32
4.1.1　AG120-C-009 試験 32
4.1.2　AG-221-AML-005 試験 33
4.2　被験者集団 33
4.2.1　AG120-C-009 試験 33
4.2.2　AG-221-AML-005 試験 33
4.3　有効性の評価項目 34
4.3.1　AG120-C-009 試験 34
4.3.2　AG-221-AML-005 試験 34

4.4　統計方法 34
4.4.1　AG120-C-009 試験 34
4.4.2　AG-221-AML-005 試験 35
4.5　臨床推奨用法・用量の設定根拠 35
4.6　有効性の結果 36
4.6.1　AG120-C-009 試験 36
4.6.1.1　被験者の内訳 36
4.6.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 36
4.6.1.3　EFS 37
4.6.1.4　OS 41
4.6.1.5　客観的抗腫瘍効果 45
4.6.1.6　IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR（CR_{IDH1_MC}）の割合（CR_{IDH1_MC} 率） 48
4.6.1.7　その他の臨床的ベネフィット 48
4.6.2　AG-221-AML-005 試験 51
4.6.2.1　被験者の内訳 51
4.6.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 51
4.6.2.3　EFS 51
4.6.2.4　OS 52
4.6.2.5　客観的抗腫瘍効果 52
4.7　有効性の主要な評価資料とした単一の試験の頑健性 54
4.8　有効性の結論 56

5.　安全性の概括評価 59
5.1　安全性評価の計画 59
5.2　曝露の程度 59
5.2.1　用量変更 60
5.3　有害事象の概要 60
5.3.1　比較的よくみられる有害事象 61
5.3.2　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象 63
5.3.3　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象 64
5.3.4　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象 65
5.3.5　死亡及び他の重篤な有害事象 65
5.3.5.1　治験薬投与期間中の死亡 65
5.3.5.2　重篤な有害事象 67
5.3.6　その他の重要な有害事象 69
5.4　特に注目すべき有害事象 70
5.4.1　心電図 QT 延長 71
5.4.2　白血球増加症 71
5.4.3　分化症候群 72
5.5　臨床的に重要なその他の有害事象 73
5.5.1　ギラン・バレー症候群 73
5.5.2　白質脳症（進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群を含む） 73
5.6　その他の注目すべき有害事象 74
5.6.1　感染 74
5.6.2　出血 75
5.7　臨床検査値の評価 76
5.7.1　血液学的検査値 76
5.7.2　血液生化学検査値 77
5.8　安全性に関連する他の身体的所見 78
5.8.1　輸血 78

5.8.2　支持的試験 AG-221-AML-005 の安全性の概要 78
5.9　内因性要因及び外因性要因 78
5.9.1　内因性要因 78
5.9.1.1　人種別の有害事象 78
5.9.2　外因性要因 79
5.9.2.1　食事の本剤曝露への影響 79
5.10　他の安全性のトピック 79
5.11　市販後データ 80
5.12　安全性のまとめ 81

6.　ベネフィットとリスクに関する結論 84
6.1　治療の背景 84
6.2　ベネフィット・リスク評価 84

7.　参考文献 88

表目次

表 1.5:1　健康人、特別な集団及び患者を対象とした本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧 13
表 1.5:2　モデリング解析の一覧 15
表 1.5:3　血液悪性腫瘍患者を対象とした本剤投与の有効性及び安全性を評価した臨床試験 16
表 4.6:1　EFS の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 38
表 4.6:2　OS の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS） 41
表 4.6:3　OS の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）（FAS） 44
表 5.3:1　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団） 62
表 5.3:2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団） 63
表 5.3:3　死亡に至った TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団） 66
表 5.3:4　2 例以上に発現した重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団） 68
表 6.2:1　未治療の IDH1m AML に対する本剤のベネフィット及びリスクの要約 86

図目次

図 4.6:1　EFS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（FAS） 39
図 4.6:2　EFS の部分集団別フォレストプロット－AG120-C-009 試験（FAS） 40
図 4.6:3　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS） 42
図 4.6:4　OS の部分集団別フォレストプロット－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS） 43
図 4.6:5　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）（FAS） 45
図 4.6:6　Global Health Status/QoL スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS） ..50
図 4.6:7　Fatigue スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS） 50

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	Absolute neutrophil count	絶対好中球数
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	AUC from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿したときの AUC
AUC_{0-tau}	AUC from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から次回投与前までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady-state	定常状態での AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System	溶解性・膜透過性に基づく薬物の分類
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMS	Bristol Myers Squibb	―
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症 2019
CR	Complete remission	完全寛解
CRh	CR with partial hematologic recovery	血液学的回復が部分的な CR
CRi	CR with incomplete blood count recovery; CR with incomplete neutrophil recovery	血液学的回復が不完全な CR（AG120-C-009 試験の場合）、好中球回復が不完全な CR（AG-221-AML-005 試験の場合）
CR_{IDH1_MC}	CR with IDH1 mutation clearance (MC)	IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR
CRp	CR with incomplete platelet recovery	血小板数回復が不完全な CR
CSR	Clinical study report	総括報告書
CV%	Coefficient of variation	変動係数%
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DOCR	Duration of CR	CR 期間
DOCRh	Duration of CR + CRh	CR+CRh 期間 ［CR 又は CRh（CR+CRh）を達成した被験者における CR+CRh の持続期間］

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
DOCRi	Duration of CR + CRi (including CRp)	CR+CRi（CRp を含む）期間 ｛CR 又は CRi（CRp を含む）［CR+CRi（CRp を含む）］を達成した被験者における CR+CRi（CRp を含む）の持続期間｝
DOR	Duration of response	奏効期間
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EFS	Event-free survival	無イベント生存（期間）
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	―
EQ-5D-5L	5-level EuroQol Five Dimensions Questionnaire	―
ESMO	European Society for Medical Oncology	―
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HMA	Hypomethylating agent	メチル化阻害剤
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH2	Isocitrate dehydrogenase 2	イソクエン酸脱水素酵素 2
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDH1m AML	IDH1-mutated AML (AML with an IDH1m)	IDH1m を有する AML
IDH1m R/R AML	IDH1-mutated R/R AML	IDH1m を有する R/R AML
IDH2m	IDH2 mutation	IDH2 変異
IDH2m AML	IDH2-mutated AML (AML with an IDH2m)	IDH2m を有する AML
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IV	Intravenous	静脈内
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDAC	Low-dose cytarabine	シタラビン少量療法
MC	Mutation clearance	変異クリアランス
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLFS	Morphologic leukemia-free state	形態学的無白血病状態
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®	―
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
OS	Overall survival	全生存（期間）
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic (Model)	生理学的薬物速度論（モデル）
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPS	Per Protocol Set	Per Protocol 解析対象集団
PR	Partial remission	部分寛解
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PS	Performance status	全身状態
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Heart-rate corrected QT interval	心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
RMST	Restricted mean survival time	境界内平均生存時間
R/R	Relapsed or refractory	再発及び／又は難治性
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SAWP	Scientific Advice Working Party	—
SC	Subcutaneous	皮下
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TEAEI	Treatment-emergent adverse event of interest	治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
TTCR	Time to CR	CR に到達するまでの時間
TTCRh	Time to CR + CRh	CR+CRh に到達するまでの時間
TTCRi	Time to CR + CRi (including CRp)	CR+CRi（CRp を含む）に到達するまでの時間
TTR	Time to response	奏効に到達するまでの時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.　製品開発の根拠

1.1　緒言

S95031/AG-120［旧開発コード：AGI-16678、医薬品国際一般名称：ivosidenib、日本医薬品一般的名称：イボシデニブ（日本名）・Ivosidenib（英名）、米国及び欧州での販売名：TIBSOVO®］（以下、本剤）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）に対して経口投与で活性を有する強力かつ選択的な低分子阻害剤で、IDH1 変異（IDH1m）を有する悪性腫瘍患者に対する標的性の高い治療薬候補である。本剤は、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m を有する急性骨髄性白血病（AML）（以下、IDH1m AML）の成人患者の治療を目的としたアザシチジンとの併用療法として開発され、AML 治療に関する希少疾病用医薬品の指定を、米国では 2015 年 6 月 9 日に、欧州では 2016 年 12 月 12 日に受けている。なお、本邦では、現在、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に対して既承認の分子標的療法はない。

1.2　薬理学的分類

本剤は、変異型 IDH1 の強力かつ選択的な阻害剤である（1.4.4 項）。

1.3　申請する効能又は効果並びに用法及び用量

本邦における今回の医薬品製造販売承認申請（以下、本申請）で申請するティブソボ錠 250mg について、申請する効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりである：

申請する効能又は効果	*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
申請する用法及び用量	通常、成人にはアザシチジンとの併用において、イボシデニブとして 500mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.4　科学的背景

IDH1 のがん関連変異は、細胞の分化を阻害する代謝物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を過剰に産生させ、血液腫瘍及び非血液腫瘍の両方において腫瘍形成を促進させる[1)-3)]。変異型 IDH1 を直接阻害することによって 2-HG の産生が抑制され、細胞分化が回復し、腫瘍性細胞の増殖が低下する。したがって、イボシデニブは、IDH1m を有する悪性腫瘍患者の治療に対する標的治療薬の候補である。

1.4.1　AML

AML は、様々な遺伝子異常によって引き起こされる骨髄前駆細胞のクローン増殖を特徴とする、侵攻的で急速進行性の悪性腫瘍である[4)-6)]。未成熟な前駆細胞又は骨髄芽球が骨髄、末梢血及び組織中に蓄積し、正常な血液細胞の産生を妨げる。骨髄又は末梢血中に芽球が 20%以上認められる場合に AML と診断される[7)]。AML の臨床症状は、未成熟な白血病性芽球が正常で機能的な造血幹細胞と置き換わることに起因しており、貧血、好中球減少症及び血小板減少症が引き起こされる。最もよくみられる死因は、感染及び出血事象である。

本邦では、厚生労働省による令和 2 年患者調査[8)]によると、国内の AML 患者は 11000 人と考えられる。

1.4.2　*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML

日本人の急性前骨髄性白血病を除く AML 患者の *IDH1* 遺伝子変異陽性率は 9.5%とみなすことができ[9)]、海外の AML 患者の *IDH1* 遺伝子変異陽性率は約 6%～10%と報告されている[10)]。*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML の年齢調整罹患率（対 10 万人）は 1 未満である[11)-13)]。

3 つのメタアナリシス[14)-16)]から、IDH1 変異がある場合は野生型 IDH1 の場合と比較して全生存期間（OS）のハザード比（HR）が 1.1～1.2 となり、統計学的に有意ではないものの、わずかに予後不良となることが示唆されている。

1.4.3　AML に対する現行の治療方法

未治療の AML 患者に対する標準的な治療方針では、選択肢として、標準的な寛解導入療法と地固め化学療法の組合せ、又は強度の低い治療法が含まれる。寛解導入療法後に完全寛解（CR）の状態にある患者に対する地固め療法は、化学療法、自家造血幹細胞移植（HSCT）又は同種 HSCT のいずれかである。患者は可能であれば臨床試験に参加することが推奨される。未治療の AML 患者に対する初回治療は、患者の年齢、先行する骨髄異形成症候群の病歴、細胞障害性薬剤による治療歴、AML の遺伝学的分類、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）全身状態（PS）及び重大な併存症の有無に基づいて決定される[17)]。

若年（60 歳未満）で予後良好な因子を有する未治療の AML 患者では、その約 35%～40%が、強力な寛解導入療法と HSCT（適用可能な場合）によって治癒可能である[18)-21)]。しかし、高齢（60 歳以上）の患者では、治癒率は 5%～15%にとどまる[22)-23)]。米国の集団ベース疫学研究によると、65 歳以上の新規 AML 患者の約 60%は、強力な治療に耐えられないため未治療のままであり[23)]、生存期間の中央値約 2 カ月と短かった。このような患者に対して、European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドラインでは、メチル化阻害剤（HMA）、シタラビン少量療法（LDAC）、ベストサポーティブケア（BSC）（6-メルカプトプリン、低用量のメルファラン、又はヒドロキシカルバミドのいずれかによる）などの強度の低い治療法が推奨されている[17)]。

一次治療の選択肢は近年増えてきたが、強力な化学療法の施行不能な患者にとって、HMA であるアザシチジン及び decitabine（国内未承認）は依然として選択肢とされている。これらの療

法で CR を達成した患者の割合（CR 率）は低く（約 10%～20%）、OS の中央値は 2～10 カ月である[24)-25)]。未治療の AML 患者をアザシチジン群又は従来治療法群に無作為に割り付けて転帰を評価する非盲検、第 III 相試験の結果[24)]、アザシチジン群で CR 又は血液学的回復が不完全な CR（CRi）（以下、CR+CRi）を達成した患者の割合（CR+CRi 率）は 27.8%、CR 率は 19.5%であり、CR+CRi 期間の中央値は 10.4 カ月（範囲：7.2～15.2 カ月）であった。アザシチジン群の OS の中央値は 10.4 カ月［95%信頼区間（CI）：8.0～12.7 カ月］であった。また、アザシチジン群の 30 日以内及び 60 日以内の死亡率はそれぞれ 6.6%及び 16.2%であった。その他に、アザシチジンが投与された高齢患者 107 例について報告した後ろ向き試験[26)]では、CR+CRi 率は 20%、CR 率は 11%、OS の中央値は 10.8 カ月（四分位範囲：4.8～26.4 カ月）であった。

近年、欧州では、強力な化学療法の施行不能な未治療の AML の成人患者に対する一次治療として、ベネトクラクスと HMA の併用療法、及び glasdegib（国内未承認）と LDAC の併用療法が承認されている（それぞれ 2021 年 5 月 19 日及び 2020 年 6 月 26 日）。本邦では、ベネトクラクスとアザシチジン併用又は LDAC 併用が 2021 年 3 月 23 日に承認され、強力な化学療法の施行不能な未治療の AML の高齢患者に対する治療法として推奨されている[27)]。

寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者を対象としたベネトクラクスの主要な第 III 相、二重盲検、無作為化試験では、OS の中央値は、プラセボとアザシチジンの併用（プラセボ+アザシチジン）群で 9.6 カ月（95% CI：7.4～12.7 カ月）であったのに対して、ベネトクラクスとアザシチジンの併用（ベネトクラクス+アザシチジン）群では 14.7 カ月（95% CI：11.9～18.7 カ月）であった（HR：0.662、P<0.001）[28)]。寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者を対象とした glasdegib の主要な第 II 相、非盲検、無作為化試験では、OS の中央値は、LDAC 単独群で 4.3 カ月（80% CI：2.9～4.9 カ月）であったのに対して、glasdegib と LDAC の併用（glasdegib＋LDAC）群では 8.3 カ月（80% CI：6.6～9.5 カ月）であった（HR：0.46、P=0.0002）[29)]。

以上のように新たな治療法は承認されているものの、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に対して承認された分子標的療法はなく、ドライバー遺伝子である *IDH1* の変異を標的とする薬剤の開発が強く待望されてきた。

1.4.4　AML に対する開発の科学的根拠

AML では、本剤が変異型 IDH1 の酵素活性を直接阻害することによって 2-HG の産生が抑制され、骨髄細胞の分化が回復し、白血病性芽球数が減少する。IDH1m AML の細胞株において、HMA であるアザシチジンとイボシデニブを併用した場合に、いずれか単独の場合と比較して細胞分化及び細胞死が促進された[30)]。このことは、併用療法の臨床開発を進めるにあたっての非臨床における根拠となった。

1.5　臨床開発計画の概観

本剤の臨床開発プログラムは 2014 年に開始され、IDH1m を有する悪性腫瘍（固形腫瘍及び血液腫瘍）患者の治療を目的とした本剤の単剤療法及び併用療法の検討を進めている。本剤の臨床

試験はすべて、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6 に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の倫理的原則に従って実施された。

本申請に含める本剤の臨床試験（対象：健康人、特別な集団、患者）の一覧を【5.2】項に、本剤の臨床試験の概要を【2.7.6】項に示す。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を【2.7.2_表 1.2:1】に示す。

1.5.1　健康人、特別な集団及び患者における本剤の臨床薬理

本申請における本剤の臨床薬理評価に 9 つの臨床試験を用いた（表 1.5:1）。その内訳は、健康人を対象とした 4 試験、軽度又は中等度の肝機能障害を有する者を対象とした 1 試験、IDH1m を有する進行性悪性腫瘍患者を対象とした 2 試験［AG120-C-001 試験（IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍；以下、IDH1m 血液腫瘍）及び AG120-C-002 試験（IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍；以下、IDH1m 固形腫瘍）、両試験とも本剤を単剤で投与］、並びに未治療の IDH1m AML 患者を対象とした 2 試験（AG120-C-009 試験及び AG-221-AML-005 試験、両試験とも本剤をアザシチジンと併用投与）であった。本剤について実施されたモデリング解析の一覧を表 1.5:2 に示す。

薬物動態（PK）を血漿及び尿を用いて評価し、薬力学を血漿、尿、及び骨髄（IDH1m 血液腫瘍のみ）を用いて評価した。さらに、AG120-C-002 試験では、腫瘍生検による検体中の 2-HG レベルを測定した。

表 1.5:1　健康人、特別な集団及び患者を対象とした本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	最終の CSR の報告日 又はデータカットオフ日
健康人			
【AG120-C-003】 PK、AME 完了 [参考資料]	健康男性を対象として[^{14}C]-イボシデニブ 500 mg を単回経口投与した後のマスバランスと AME を検討する第 I 相、非盲検試験	8	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
【AG120-C-004】 バイオアベイラビリティ、食事の影響 完了 [参考資料]	健康人を対象とした第 I 相、非盲検、2 パート試験 Part 1：イボシデニブ 500 mg 単回経口投与時の PK に対する食事の影響を検討する無作為化、2 期クロスオーバー（摂食下及び絶食下）試験 Part 2：イボシデニブ 1000 mg 単回経口投与時の安全性及び PK を検討する 1 期試験	36	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
【AG120-C-006】 PK、日本人と白人の比較 完了 [評価資料]	日本人の健康男性におけるイボシデニブ 250、500 又は 1000 mg 単回経口投与時の PK 及び安全性を白人の健康男性と比較する第 I 相、非盲検試験	60	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	最終の CSR の報告日 又はデータカットオフ日
【AG120-C-007】 薬物間相互作用（イトラコナゾール） 完了 [参考資料]	健康成人を対象として、イボシデニブ 250 mg 単回経口投与時の PK に対するイトラコナゾール反復経口投与の影響を検討する第 I 相、非盲検、2 期、固定投与順序試験	21	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特別な集団			
【AG120-C-012】 PK、肝機能障害 完了 [参考資料]	軽度又は中等度の肝機能障害を有する者におけるイボシデニブ 500 mg 単回経口投与時の PK を、人口統計学的に対応させた正常な肝機能を有する者と比較する第 I 相、非盲検試験	32	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
進行性悪性固形腫瘍患者			
【AG120-C-002】[1] PK 試験継続中 [参考資料]	IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）（IDH1m 固形腫瘍）患者を対象として、イボシデニブを経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設、非盲検、用量漸増及び拡大試験 • 用量漸増パート：イボシデニブ 100 mg BID 又は 300、400、500、600、800、900 若しくは 1200 mg QD 経口投与 • 拡大パート：イボシデニブ 500 mg QD 経口投与 臨床薬理の目的： • IDH1m 固形腫瘍患者を対象として、イボシデニブの PK の特徴を明らかにする。 • イボシデニブと 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。 • 用量漸増パートで、潜在的な CYP3A4 誘導のマーカーである血漿中コレステロール及び 4β-ヒドロキシコレステロールレベルをモニタリングする [2]。	168[3]	PK 及び薬力学関連の解析のデータカットオフ日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
血液悪性腫瘍患者			
【AG120-C-009】 未治療の AML を対象とした主要な試験（日本人 AML 患者を含む） 試験継続中 [評価資料]	試験デザインは表 1.5:3 を参照。 臨床薬理の目的： • 未治療の IDH1m AML 患者におけるアザシチジン併用下でのイボシデニブの PK を評価する。 • イボシデニブと 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。	71[3] 母集団 PK 解析：64	データカットオフ日： 2021 年 3 月 18 日
【AG-221-AML-005】 未治療の AML を対象とした補強的な試験 試験継続中 [参考資料]	試験デザインは表 1.5:3 を参照。 臨床薬理の目的： • 未治療の IDH1m AML 患者におけるアザシチジン併用下でのイボシデニブの PK を評価する。	23[3]	データカットオフ日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	最終の CSR の報告日 又はデータカットオフ日
進行性血液悪性腫瘍患者			
【AG120-C-001】 PK、安全性に関する追加データ 試験継続中 [参考資料]	試験デザインは表 1.5:3 を参照。 臨床薬理の目的： • IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍（IDH1m 血液腫瘍）を対象として、イボシデニブの PK の特徴を明らかにする。 • イボシデニブと 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。 • 用量漸増パートで、潜在的な CYP3A4 誘導のマーカーである血漿中コレステロール及び 4β-ヒドロキシコレステロールレベルをモニタリングする [2]。	258[3] 母集団 PK 解析：253	PK 及び薬力学関連の解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 母集団 PK 解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

略語・略号: 2-HG = 2-ヒドロキシグルタル酸; AME = 吸収、代謝及び排泄; AML = 急性骨髄性白血病; BID = 1 日 2 回; CSR = 総括報告書; CYP = チトクローム P450; IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異; IDH1m AML = IDH1m を有する AML; PBPK = 生理学的薬物速度論; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回

1 本申請では、胆管癌の被験者から得られた臨床薬理データのみを提示している。その他の悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）の被験者に関する情報については【5.3.5.4.6_CSR AG120-C-002】及び【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD】で入手可能である。

2 当該目的に関連するデータは、本申請で要約していないが、【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】及び【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD】、並びに表 1.5:2 に示す PBPK 報告書を参照。

3 データカットオフ日の時点でイボシデニブを 1 回以上投与された被験者数

表 1.5:2　モデリング解析の一覧

Report Number	Description
Primary Reports	
[AG120-C-009-PKPD]	PK/Pharmacodynamic Report in Subjects with Newly Diagnosed AML with an IDH1 Mutation
[AG120-C-009-PPK]	Population PK Analysis for Ivosidenib in Combination with Azacitidine in Subjects with Newly Diagnosed AML with an IDH1 Mutation
[AG120-C-009-ER]	E-R Analysis of Ivosidenib in Combination with Azacitidine in Subjects with Newly Diagnosed AML with an IDH1 Mutation
[AG120-C-002-PKPD] and [AG120-C-002-PKPD-Addendum]	PK/Pharmacodynamic Report and Addendum in Subjects with Advanced Solid Tumors with an IDH1 Mutation
[AG120-C-001-PBPK], [AG120-C-001-PBPK-ADD1], and [AG120-C-001-PBPK-2]	PBPK Model Development for Ivosidenib and Assessment of Victim and Perpetrator DDI Potential due to CYP Induction and Transporter Inhibition
Supporting Reports	
[AG120-C-001-PKPD]	PK/Pharmacodynamic Report in Subjects with Advanced Hematologic Malignancies
[AG120-C-001-PPK], [AG120-C-001-PPK-Addendum 1], and [AG120-C-001-PPK-UntreatedAML]	Population PK of Ivosidenib in Subjects with Advanced Hematologic Malignancies
[AG120-C-META-CQT]	Modeling the Relationship Between Ivosidenib Concentration and Electrocardiogram QTc in Subjects with Advanced Malignancies and Healthy Subjects

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction;

E-R = exposure-response; IDH1 = isocitrate dehydrogenase-1; QTc = heart rate corrected QT interval;
PBPK = physiologically-based pharmacokinetic; PK = pharmacokinetics.

1.5.2　未治療の AML を対象とした臨床試験（併用療法における本剤投与）

AML の一次治療における本剤とアザシチジンの併用療法の根拠は、以下の臨床試験成績から得られている。

- AG120-C-009 試験（主要な第 III 相試験）
- AG-221-AML-005 試験（補強的データを提供する第 Ib／II 相試験）

これらの試験で、AML 患者の一次治療において、本剤 500 mg の 1 日 1 回（QD）投与をアザシチジン投与と併用したときの臨床的ベネフィット及び忍容可能な安全性プロファイルが示されている。

また、AG120-C-001 試験から、IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍患者 228 例［未治療例と再発及び／又は難治性（R/R）例を含む］に、単剤療法として本剤 500 mg を QD 投与したときの安全性に関する追加データが得られている（表 1.5:3）。

さらに、AG120-221-C-001 試験[1]からは、未治療の AML 患者を対象に、寛解導入療法及び地固め化学療法と併用して本剤を投与したときの安全性に関する追加データが得られている。

表 1.5:3　血液悪性腫瘍患者を対象とした本剤投与の有効性及び安全性を評価した臨床試験

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	有効性及び安全性解析のデータカットオフ日
アザシチジンとの併用療法による AML の一次治療に関する主要な試験			
AG120-C-009 AML 患者（日本人を含む）対象の併用療法に関する主要な試験 試験継続中 [評価資料]	未治療の IDH1m AML 患者を対象としてイボシデニブとアザシチジンの併用療法を検討する第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	146[1]	[5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009] 有効性解析：2021 年 3 月 18 日 安全性解析：2021 年 3 月 18 日 [5.3.5.1.2_CSR Addendum AG120-C-009] 有効性解析（OS）：2022 年 6 月 30 日 [5.3.6.1_[redacted] PBRER] SAE 追跡：2022 年 6 月 30 日

1 AG120-221-C-001 試験は、本邦における今回の医薬品製造販売承認申請では臨床データパッケージに含まれていない。

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	有効性及び安全性解析の データカットオフ日
アザシチジンとの併用療法による AML の一次治療に関する補強的な試験			
AG-221-AML-005 AML 患者対象の併用療法に関する補強的な試験 試験継続中 [参考資料]	強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者を対象として、変異型 IDH を標的とする 2 種類の治療薬をそれぞれアザシチジンと併用する 2 つの療法［IDH1m を有する患者ではイボシデニブ経口投与とアザシチジン SC 投与の併用療法、及び IDH2m を有する患者では AG-221（エナシデニブ）経口投与とアザシチジン SC 投与の併用療法］の第 Ib／II 相、多施設、非盲検、無作為化試験	23[2]	[5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005] 安全性解析：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [5.3.6.1_[redacted] PBRER] SAE 追跡：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
血液悪性腫瘍（AML の一次治療を含む）における安全性の追加データを提供する試験			
AG120-C-001 試験継続中 [参考資料]	IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、イボシデニブを経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設、非盲検、用量漸増及び拡大試験	258[3]	[5.3.5.4.1_CSR AG120-C-001] 安全性解析：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001] 安全性解析：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [5.3.5.3.3_ISS AG120-C-001] 安全性解析：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [5.3.6.1_[redacted] PBRER] SAE 追跡：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

略語・略号: AML = 急性骨髄性白血病; CSR = 総括報告書; IDH = イソクエン酸脱水素酵素; IDH1m = IDH1 変異; IDH1m AML= IDH1m を有する AML; IDH2m = IDH2 変異; IDH2m AML= IDH2m を有する AML; ISS = Integrated Summary of Safety; PBRER = 定期的ベネフィット・リスク評価報告; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; SAE = 重篤な有害事象; SC = 皮下

1　2021 年 3 月 18 日時点で、無作為化被験者は 146 例［本剤とアザシチジン併用（本剤+アザシチジン群）又はプラセボとアザシチジン併用（プラセボ+アザシチジン群）に 1：1 の割合で無作為割付け］であり、安全性解析対象集団は 144 例であった。

2　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、本剤とアザシチジンを併用投与する第 Ib 相パートへの被験者組入れは完了していたが、被験者は本剤とアザシチジンの併用投与を継続していた。本剤とアザシチジンを併用投与する第 Ib 相パートで、アザシチジン併用下で本剤 500 mg QD 経口投与を受けた被験者は 23 例であった。AG-221-AML-005 試験全体の組入れ目標被験者数は 138 例［AG-221（エナシデニブ）とアザシチジンを併用投与する第 Ib/II 相パートへの IDH2m AML 患者の組入れを含む］であった。

3　用量漸増パート 78 例、拡大パート 180 例の計 258 例が本剤を 1 回以上投与された。本剤 500 mg QD 経口投与（単剤投与）を受けた被験者は 228 例であり、このうち 34 例が未治療の AML であった。

1.5.3　その他の試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、未治療の AML、R/R AML、骨髄異形成症候群、R/R の胆管癌、神経膠腫及び軟骨肉腫を対象とした拡大アクセスプログラム及びコンパッショネート・ユースプログラムが、54 カ国の 277 例で継続中であった（【5.3.6.1_[redacted] 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）】）。AG120-C-010 試験[2]は、IDH1m を有する R/R AML（以下、IDH1m R/R AML）患者が本剤を使用できるようにデザインされた拡大アクセスプログラムであり、試験期間は最初の被

[2] AG120-C-010 試験は、本邦における今回の医薬品製造販売承認申請では臨床データパッケージに含まれていない。

験者の初回来院日（20■年■月■日）から最後の被験者の最終来院日（20■年■月■日）までであった。AG120-C-010 試験に組み入れられた被験者は 43 例であり、このうち本剤を投与された被験者は 34 例であった。AG120-C-010 試験の簡略版総括報告書（CSR）を 20■年■月■日付で作成した。

CS3010-101 試験[3]は、中国人の IDH1m R/R AML 患者を対象として、本剤を経口投与したときの PK、薬力学、安全性及び臨床効果を評価する第 I 相、非盲検、多施設、単群試験であり、主要目的は試験対象集団での本剤の PK の特徴を明らかにすることであった。副次目的は、中国人患者における安全性、有効性、イボシデニブと 2-HG の PK/薬力学関係を評価すること、並びにポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査を用いて *IDH1* 遺伝子変異を検出することなどであった。CS3010-101 試験は完了しており、本剤を投与された被験者は 30 例であった。

1.6　規制当局との主要な相談の要約

米国では、本剤は、米国食品医薬品局（FDA）に承認された検査によって感受性 IDH1m が検出された以下の成人患者の治療を適応として承認されている：

- R/R AML（2018 年 7 月 20 日承認）
- 75 歳以上又は強力な寛解導入療法の適応とならない併存症を有する未治療の AML（単剤療法として 2019 年 5 月 2 日承認、アザシチジンとの併用療法として 2022 年 5 月 25 日承認）
- 前治療歴のある局所進行性又は転移性の胆管癌（2021 年 8 月 25 日承認）
- R/R 骨髄異形成症候群（2023 年 10 月 24 日承認）

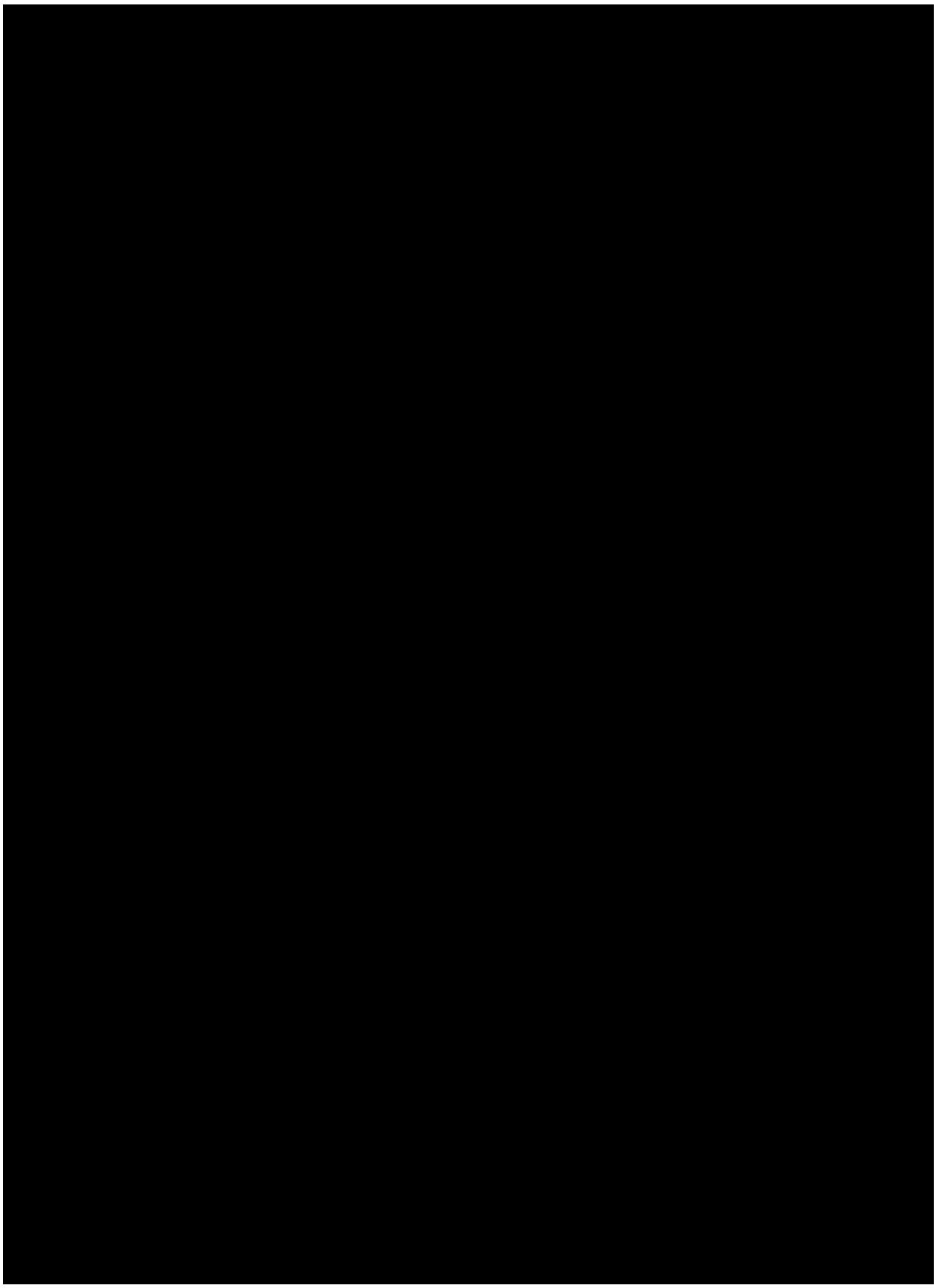
欧州では、本剤は、以下を適応として 2023 年 5 月 4 日に承認されている：

- 標準的な寛解導入療法の適応とならない IDH1 R132 変異陽性の未治療の AML の成人患者に対するアザシチジンとの併用投与
- 少なくとも 1 ライン以上の全身療法の前治療歴があり、IDH1 R132 変異陽性の局所進行性又は転移性の胆管癌の成人患者に対する単剤投与

1.6.1　AG120-C-009 試験に関する規制当局の助言

[redacted]

[3] CS3010-101 試験は、本邦における今回の医薬品製造販売承認申請では臨床データパッケージに含まれていない。



[redacted]

本邦では、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対して、[redacted]相談（受付番号 P[redacted]）を実施した。

PMDA の見解を以下に要約する：

[redacted]

[redacted]

2.　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学及び関連する分析法の概要を【2.7.1】項に示す。

イボシデニブは経口投与可能な低分子薬であり、2 つの立体中心を有し、両方の立体中心が S 配置の異性体である。イボシデニブの原薬は[redacted]しかし、イボシデニブは、Caco-2 細胞の膜透過性が高い（[redacted] cm/s [redacted]）。したがって、低溶解性及び高膜透過性であることから、イボシデニブは Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス II に分類されると考える（【2.7.1_1.1】項）。

イボシデニブの生物薬剤学的情報に関する臨床試験は、健康被験者を対象とした 2 試験（AG120-C-003 試験及び AG120-C-004 試験）である。

2.1　製剤

臨床開発中に 2 種類の錠剤製剤を使用した：(1) 非コーティング錠（50、200 及び 250 mg）、(2) 刻印がない青色フィルムコーティング錠（250 mg）。これらの製剤の素錠部分の成分組成比は同一である。刻印がない青色フィルムコーティング錠（250 mg）に識別コードの刻印をしたものが市販用錠剤である。市販用錠剤は、本申請の重要な裏付けとなる国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験）で使用した臨床試験用 250 mg 錠とは刻印の有無のみが異なり、それ以外は同一である。[redacted]したがって、ヒトを用いた正式な生物学的同等性試験は不要であった。

[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液は、イボシデニブの吸収、代謝及び排泄（AME）の評価に使用された（AG120-C-003 試験）。

2.2　分析法

ヒト血漿中及び尿中イボシデニブの定量分析は、[redacted]社［米国[redacted]（後に[redacted]社、現[redacted]社)］又は[redacted]社（米国[redacted]）が、バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて行った。[redacted]施設は 20[redacted]年に閉鎖され、イボシデニブの生体試料中薬物濃度分析法（以下、生物学的分析法）が[redacted]社[redacted]施設に移管された。分析法のバリデーション及び試料分析を、適切な規制（実施時）に従って実施した。すべての試料分析を、ヒト血漿中及びヒト尿中イボシデニブの保存安定性が確認された期間内に完了した。

AG120-C-012 試験で血漿蛋白結合率を測定するため、血漿中及び限外ろ過液中イボシデニブを測定する LC-MS/MS 法を[redacted]社（米国[redacted]）で開発し、適格性を評価した。

また、様々な生体マトリックス（血漿、骨髄、腫瘍ホモジネート及び尿）中の 2-HG の定量を行うため、適格性が評価された LC-MS/MS 法も用いた。

2.3　吸収及び相対的バイオアベイラビリティ

経口吸収性は、まず[^{14}C]-イボシデニブ 500 mg を経口用懸濁液として投与した単回経口投与 AME 試験（AG120-C-003 試験）から推定した。本試験では、糞中への排泄が投与された放射能の主な消失経路であると考えられ、尿中及び糞中に排泄された総放射能の回収率の平均値は、それぞれ 16.9%及び 77.4%であった。尿中及び糞中に排泄された未変化体 [^{14}C]-イボシデニブが総放射能に占める割合の平均値は、それぞれ約 9.96%及び 67.4%であった。これらのデータから、少なくとも投与量の 32.6%が経口用懸濁液から吸収されたことが示唆された［ただし、未変化体として糞中に排泄され回収された総放射能（投与総放射能の 67.4%）のすべてが非吸収によるものと仮定した場合］。しかし、AG120-C-004 試験で投与されたフィルムコーティング錠の吸収率は、58.8%以上（絶食下投与）及び 71.5%以上（摂食下投与）と推定され、経口用懸濁液の吸収率の推定値（32.6%以上）よりもそれぞれ 1.8 倍及び 2.2 倍高かった。高脂肪食によってイボシデニブの曝露量が上昇したことから、膜透過性がイボシデニブ吸収の律速段階ではないことが示唆され、これは Caco-2 細胞の膜透過性が高かったこと（[redacted] cm/s[redacted]）と整合している。フィルムコーティング錠の絶食下投与時又は摂食下投与時の吸収率も被験者ごとに推定した（AG120-C-004 試験）。その結果、吸収率が 85%以上であった被験者は、絶食下投与時に 29 例中 3 例（10%）、摂食下投与時に 27 例中 7 例（26%）であり、摂食投与時に増加した。また、絶食下投与時と摂食下投与時を合わせると、約 41%の被験者が 70%以上の吸収率を示した。*In vitro* 溶出試験法の比較によって錠剤製剤間の同等性を確認し、フィルムコーティングの導入の影響は軽微と判断したため、異なる錠剤製剤間の相対的バイオアベイラビリティは評価していない（【2.7.1_3.1.2】項）。

2.4　食事の影響

本剤 500 mg を単回経口投与したときの本剤の PK に対する食事（高脂肪食、約 900～1000 カロリーでカロリーの 56%～60%が脂質由来）の影響を AG120-C-004 試験で評価した。絶食下投与時に対して摂食下投与時では、0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}inf}$）が約 25%上昇し、最高血漿中濃度（C_{max}）が約 98%上昇した。イボシデニブの C_{max} までの時間（t_{max}）の中央値（3 時間）及び最終相での見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値に対する食事の影響は認められなかった。健康被験者で、$AUC_{0\text{-}inf}$ の被験者間変動［変動係数%（CV%）として評価］は約 31%であった。

AG120-C-004 試験の健康被験者での知見、及び AG120-C-009 試験で本剤を投与する際に高脂肪食とともに投与しないこと以外には食事に関する特別な指示を行わなかったことに基づくと、本剤は食事の有無にかかわらず投与できるが、イボシデニブの血漿中濃度上昇を引き起こすことから高脂肪食とともに投与しないことが推奨される（【2.7.1_3.1.5】項）。

2.5　生物薬剤学の要約

- [redacted]
- 市販用錠剤は、本申請の重要な裏付けとなる国際共同第 III 相試験（AG120-C-009 試験）で使用した臨床試験用 250 mg 錠とは刻印の有無のみが異なり、それ以外は同一である。
- 全般的に、本剤の経口バイオアベイラビリティは良好で、経口吸収は速やかであった。糞中への排泄がイボシデニブの主な消失経路である。
- 本剤の絶食下投与時に対して摂食下投与時（高脂肪食）では、$AUC_{0\text{-}inf}$が約 25%上昇し、C_{max}が約 98%上昇した。本剤は食事の有無にかかわらず投与できるが、イボシデニブの血漿中濃度上昇を引き起こすことから高脂肪食とともに投与しないことが推奨される。

3.　臨床薬理に関する概括評価

本申請における本剤の臨床薬理評価に 9 つの臨床試験を用いた。その内訳は、健康人を対象とした 4 試験、軽度又は中等度の肝機能障害を有する者と人口統計学的に対応させた正常な肝機能を有する者を対象とした 1 試験、IDH1m を有する進行性悪性腫瘍患者を対象とした 2 試験［AG120-C-001 試験（IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍；以下、IDH1m 血液腫瘍）及び AG120-C-002 試験（IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍；以下、IDH1m 固形腫瘍）、両試験とも本剤を単剤で投与］、並びに未治療の IDH1m AML 患者を対象とした 2 試験（AG120-C-009 試験及び AG-221-AML-005 試験、両試験とも本剤をアザシチジンと併用投与）であった。すべての試験で本剤は経口投与され、用量範囲は単回投与では 100～1200 mg、反復投与では 100 mg［1 日 2 回（BID）］～1200 mg（QD）であった。

PK を血漿及び尿を用いて評価し、薬力学（2-HG 抑制効果）を血漿、尿、及び骨髄（IDH1m 血液腫瘍のみ）を用いて評価した。また、AG120-C-002 試験では、腫瘍生検標本を用いて 2-HG 濃度レベルを評価した。

なお、本 2.5.3 項には、AG-221-AML-005 試験［治験依頼者は Celgene 社／Bristol Myers Squibb（BMS）社］の未治療の IDH1m AML 被験者 15 例から得られた限定的な裏付けデータが、比較の目的で含まれている。

最初に、IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）のデータを用いて母集団 PK モデリングを実施した。その後、本モデルを用いて、未治療の IDH1m AML 被験者（AG120-C-009 試験）の PK パラメータのベイズ事後推定値を求めた。

本剤の臨床薬理の概要を【2.7.2】項に示す。

3.1　薬物動態

健康被験者、未治療の IDH1m AML 被験者及びその他の IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を単回及び反復経口投与したとき、イボシデニブは速やかに吸収された。未治療の IDH1m AML 被験者（AG120-C-009 試験）に本剤 500 mg QD を単回及び反復経口投与したときの t_{max} の中央値は、約 2～3 時間であった。

IDH1m 血液腫瘍［IDH1m R/R AML（本剤単剤投与）］被験者で、本剤を単回経口投与したときの $t_{1/2}$ の平均値が 72～138 時間であったことから、QD 投与が適切と考えられた。定常状態は、14 日以内に達成されると考えられた。本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき、C_{max} 及び 0 時間から 24 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}24}$）の平均値は、定常状態でそれぞれ 6551 ng/mL 及び 117348 hr·ng/mL であった。IDH1m 血液腫瘍被験者で、本剤の 500 mg QD 反復経口投与後に中等度の蓄積が認められ、AUC 及び C_{max} に基づく蓄積率の平均値はそれぞれ 1.90 及び 1.46 であった。

未治療の IDH1m AML 被験者に本剤をアザシチジンと併用投与したときの本剤の PK は、IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を単剤で投与したときと同様であった。また、アザシチジンの併用投与による本剤の PK への影響は認められなかった。

IDH1m 血液腫瘍被験者で、100 ～1200 mg 単回経口投与及び 100 mg（BID）～1200 mg（QD）反復経口投与後のイボシデニブの曝露量の上昇は、用量に比例した上昇を下回るものであった。健康被験者では、用量の 4 倍の増加に対してイボシデニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇は約 2 倍であった（AG120-C-006 試験）。IDH1m 血液腫瘍被験者では、用量の 12 倍の増加に対してイボシデニブの 0 時間から次回投与前までの AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）の上昇は約 8 倍であった（AG120-C-001 試験）。イボシデニブは BCS クラス II の化合物（低溶解性及び高膜透過性）であると考えられ、吸収を制限する溶解性が、単回及び反復経口投与後に認められた非比例性の一因となっている可能性がある。

IDH1m 血液腫瘍被験者でのイボシデニブの PK パラメータの推定値は時間依存性を示し、相対的バイオアベイラビリティ及び見かけのクリアランスの両方が単回経口投与から反復経口投与で変化した。イボシデニブは主にチトクローム P450（CYP）3A4 で代謝され、かつ、CYP3A4 の誘導剤である。見かけのクリアランスの上昇に、イボシデニブ代謝の自己誘導が関与している可能性がある。ただし、自己誘導の程度は中程度と考えられ、AG120-C-001 試験の定常状態［Cycle 2 の Day 1（C2D1）（以下、「Cycle x の Day y」を「CxDy」と記載）］で約 1.9 倍の蓄積（AUC に基づく）が認められた。

3.2　薬力学

未治療の IDH1m AML 被験者に本剤（500 mg QD）をアザシチジンと併用投与したとき（AG120-C-009 試験）、血漿中 2-HG 濃度はベースラインから、健康被験者の濃度に近い値まで低下した。本剤をアザシチジンと併用投与したときの血漿中 2-HG 抑制は、IDH1m R/R AML 被験者（本剤単剤投与）（AG120-C-001 試験）で認められた所見と同様でもあったことから、本剤をアザシチジンと併用投与したとき、アザシチジンは本剤の薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された。プラセボをアザシチジンと併用投与したとき、血漿中 2-HG 濃度の変化は認められなかった。

本剤を投与された IDH1m 血液腫瘍患者で、C3D1 の骨髄中 2-HG 抑制率の平均値（CV%）は 93.1%（11.1%）であった。

3.3　内因性要因

内因性要因による本剤の PK への影響を AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で評価した（【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】及び【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD】）。これらのデータを【2.7.2_3.2】項に要約する。

3.3.1　腎機能障害

尿中への排泄はイボシデニブの主要な排泄経路ではない（AG120-C-003 試験）ため、腎機能障害はイボシデニブの排泄に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。IDH1m 血液腫瘍被験者及び IDH1m 固形腫瘍被験者で、軽度及び中等度の腎機能障害は本剤の PK に対し統計学的に有

意な影響を及ぼさなかった（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験）。有害事象（AE）（全グレード及びグレード 3 以上）の発現割合は、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者（以下、腎機能障害被験者）と正常な腎機能を有する被験者（以下、正常腎機能被験者）で同程度であり、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者で本剤の用量調節は必要ないことがさらに裏付けられた。IDH1m 血液腫瘍被験者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果から、軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスを指標とする）による見かけの経口クリアランス（CL/F）への影響はないことが示唆された。CL/F に対する重度腎機能障害の影響は評価できなかった。

3.3.2　肝機能障害

軽度の肝機能障害は、IDH1m 血液腫瘍被験者及び IDH1m 固形腫瘍被験者の本剤の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験）。軽度及び中等度の肝機能障害が本剤の PK 及び安全性に及ぼす影響をさらに検討するために実施した臨床試験（AG120-C-012 試験）成績から、軽度及び中等度の肝機能障害は、本剤 500 mg を単回経口投与したときの総イボシデニブ及び遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中濃度に臨床的に重要な変化をもたらさないことが示唆された。全般的に、AG120-C-012 試験、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験の PK 及び安全性データから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者で本剤の用量調節は必要ないことが示唆された。重度の肝機能障害を有する患者での本剤の PK 及び安全性は評価していない。

3.3.3　原疾患

未治療の IDH1m AML 被験者に本剤 500 mg を単回経口投与した結果、AUC 及び C_{max} の幾何平均値は健康被験者と同程度であったことから、原疾患は本剤の PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.3.4　民族的要因

日本人健康男性被験者は、白人健康男性被験者よりも、概して曝露量（AUC）がやや低く、CL/F がやや高かった（AG120-C-006 試験）。しかし、本剤は民族的要因の影響を受けにくく、本剤の治療用量及び忍容性に民族間で臨床的に重要な違いを生じることはないと考えられる。AG120-C-009 試験の未治療の IDH1m AML 被験者で C_{max} 及び AUC の範囲がアジア人被験者と非アジア人被験者で重なり合っていたことから、アジア人と非アジア人の未治療の IDH1m AML 被験者における本剤の PK が同様であることが示唆された。これらの試験の結果に基づき、アジア人（日本人を含む）の未治療の IDH1m AML 患者で本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

3.3.5　その他の内因性要因

IDH1m R/R AML（AG120-C-001 試験）を対象とした既存の母集団 PK モデルと、AG120-C-009 試験で未治療の IDH1m AML 被験者から得られた利用可能なイボシデニブの血漿中濃度－時間データを活用したベイズ再推定法を用い、以前の母集団 PK モデルに含まれていなかった連続共変量［年齢、体重、体表面積、クレアチニンクリアランス、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST)］について、連続共変量の中央値に基づく AUC と 5 パーセンタイル又は 95 パーセンタイルの値に基づく AUC とを比較したとき、AUC の変化は 20%未満であることが示された。また、以前の母集団 PK モデルに予測因子として含まれていなかったカテゴリカル共変量［性、人種、米国国立がん研究所（NCI）カテゴリー及び ECOG PS］について特別の傾向は認められなかった。

3.4　外因性要因

外因性要因による本剤の PK への影響を、*in vitro* 薬物相互作用試験及び AG120-C-007 試験の結果、並びに AG120-C-001 試験のデータ（【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】、【5.3.3.5.4_Report AG120-C-001-PPK】）に基づいて評価した。また、本剤の 2 つの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを開発し（健康被験者を対象にしたモデル及び AML 被験者を対象としたモデル)、IDH1m R/R AML 模擬被験者で、被相互作用薬（相互作用を受ける側の薬物）及び相互作用薬（相互作用を起こす側の薬物）としての本剤の薬物間相互作用（DDI）を評価した（【5.3.3.5.2_Report AG120-C-001-PBPK】)。イボシデニブ薬物モデルの予測性能及びモデルの使用目的に対するプラットフォームの適格性を立証するための追加のシミュレーションと記録文書を【5.3.3.5.2_Report AG120-C-001-PBPK-ADD1】及び【5.3.3.5.3_Report AG120-C-001-PBPK-2】に示す。これらのデータを【2.7.2_2.4】項に要約する。

3.4.1　他の薬剤による本剤への影響

CYP3A4 阻害剤：CYP3A4 及び P-糖蛋白（P-gp）の強力な阻害剤（イトラコナゾール）による本剤の PK への影響を評価するため、臨床 DDI 試験を実施した（【5.3.3.4.1_CSR AG120-C-007】)。強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールは、健康被験者に本剤 250 mg を単回経口投与したときのイボシデニブの C_{max} に影響を及ぼさなかったが、AUC を 169%上昇（すなわち、幾何平均比で 269%）させた。PBPK モデリングで、定常状態の本剤の PK に対するイトラコナゾールの影響は、本剤を単回経口投与したときの PK に対するイトラコナゾールの影響よりも小さく、この違いはイボシデニブの CYP3A4 誘導作用によることが示唆された。全般的に、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤と併用したとき、定常状態におけるイボシデニブの AUC 又は C_{max} の上昇は 100%以下（すなわち、2 倍以下）であり、弱い CYP3A4 阻害剤のイボシデニブの曝露量に対する影響は無視できる程度と予期される。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与したとき、イボシデニブの血漿中濃度が上昇することにより、QT 間隔延長のリスクが高まる可能性があるため、本剤による治療中は可能であれば代替薬を使用すべきである。中等度又は強力な CYP3A4 阻

害剤の使用が避けられない場合には、患者の治療を注意深く行い、心拍補正 QT 間隔（QTc）延長について綿密なモニタリングを実施する必要がある。強力な CYP3A4 阻害剤を本剤と併用する場合には、本剤の推奨用量を 250 mg QD に減量すべきである。

CYP3A4 誘導剤：強力な CYP3A4 誘導剤の併用下で本剤を評価する臨床試験は実施されていない。PBPK モデリングに基づくと、強力な CYP3A4 誘導剤は本剤の単回経口投与及び定常状態のイボシデニブの AUC をそれぞれ 65%及び 33%低下させ、中等度の CYP3A4 誘導剤はそれぞれ 50%及び 11%低下させると予測される。弱い又は中等度の CYP3A4 誘導剤との併用では、本剤の用量調節は必要ないと考える。強力な CYP3A4 誘導剤［リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］と本剤の併用は避けることが望ましい。

ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害剤：ヒトでのイボシデニブの代謝に関して、親化合物の直接的なグルクロン酸抱合経路はない。したがって、本剤は UGT 阻害剤の被相互作用薬にならないことが予期される。

トランスポーター阻害剤：イボシデニブは、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、及び OATP1B3 の基質ではないため、これらのトランスポーターの強力な阻害剤と本剤を併用してもイボシデニブの体内動態は変化しないことが予期される。イボシデニブは P-gp の基質であるため、P-gp の強力な阻害剤がイボシデニブの体内動態を変化させる可能性がある。CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害剤であるイトラコナゾールは、イボシデニブの C_{max} に影響を及ぼさなかったことから、イボシデニブの体内動態への腸内 P-gp の関与は最小限である可能性が高いことが示唆される。しかし、強力な P-gp 阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）の大半が CYP3A4 を強力に阻害することから、本剤の添付文書（案）に記載されている CYP3A4 阻害剤に関するガイダンスに従って投与を検討すべきである。

胃酸抑制剤：イボシデニブは pH に依存した溶解性を示さないことから、制酸剤、プロトンポンプ阻害剤及びヒスタミン 2 受容体拮抗薬などの胃酸抑制剤を本剤と併用しても、イボシデニブの血漿中曝露量は変化しないことが予期される。

3.4.2　本剤による他の薬剤への影響

CYP の基質：本剤は、CYP 酵素を阻害することによって他の薬剤の曝露量に影響を及ぼすことはないと考えられる。一方で、本剤はヒト CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して誘導作用を示すため、これら酵素の基質の曝露量を低下させる可能性がある。感受性が高い CYP3A4 の基質及び感受性が高く治療域が狭い CYP2C9 の基質の使用を避けられない場合には注意が必要である。

トランスポーターの基質：本剤は、トランスポーターである BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 を阻害することによって他の薬剤の曝露量に影響を及ぼすことはないと考えられる。本剤は P-gp の阻害剤であり、誘導剤である可能性もある。本剤は OAT3 の阻害剤である。

ホルモン避妊薬：CYP3A4 の基質であるホルモン避妊薬（ノルエチステロン、エチニルエストラジオールなど）は、本剤との併用によって血漿中濃度が低下する可能性があるため、相互作用が予期される。したがって、本剤による治療中、及び本剤の最終投与後少なくとも 1 カ月間はバリア避妊法の併用が推奨される。

3.5　曝露－反応解析の要約

AG120-C-009 試験で本剤（500 mg QD）をアザシチジンと併用投与した未治療の IDH1m AML 被験者 64 例のデータを用いて、安全性及び有効性に関する曝露－反応解析を実施した（【5.3.4.2.2_Report AG120-C-009-ER】）。また、以前に開発された母集団 PK モデル（【5.3.3.5.5_Report AG120-C-001-PPK-UntreatedAML】）を用いて、AG120-C-009 試験でイボシデニブに曝露された被験者の個々の PK パラメータの経験ベイズ推定値を求めた。これらの解析を【2.7.2_2.5】項に要約する。

曝露－安全性解析：安全性に関する曝露－反応評価に用いた被験者ごとの曝露量推定値は、AE 発現時まで（AE が発現しなかった場合には、投与終了時まで）の被験者の完全な投与歴（用量調節及び投与中断を補正）に基づいており、母集団 PK モデルに含めた時変共変量（併用薬の使用及びアルブミン値など）で補正した。これらの予測曝露量は、信頼できる AE 発現予測因子であると考えられた。

選択した 12 項目の安全性評価項目［発疹（全グレード）、消化管症状（グレード 2 以上）、肝機能障害（ALT 又は AST の新規発現又は悪化、全グレード及びグレード 2 以上のビリルビン）、白血球増加症（グレード 3 以上）、腎機能障害（全グレード）、イソクエン酸脱水素酵素（IDH）分化症候群（グレード 3 以上）、腫瘍崩壊症候群（グレード 3 以上）、多発ニューロパチー（全グレード）、筋肉痛（全グレード）］について統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。2 値評価項目について統計学的に有意な曝露－反応関係を確認するには、本解析の対象とした被験者数は 64 例と比較的少なかった。AE を発現した被験者と AE を発現しなかった被験者の曝露量（平均 1 日 AUC）の分布はおおむね重なり合っていた。AE を発現した被験者では、AE を発現しなかった被験者よりも平均 1 日 AUC がやや高い傾向が認められた。すなわち、AST 増加例（全グレード）での平均 1 日 AUC にやや高い傾向が認められ、比較的程度は低いものの ALT 増加例（全グレード）、腎機能異常例（全グレード）、白血球増加症例（グレード 3 以上）、及び筋肉痛例（全グレード）についても同様の傾向が認められた。これらのうちいくつかの安全性評価項目では事象数が限られていた。選択した安全性評価項目のいずれにおいても、ロジスティック回帰で曝露量と AE の発現確率との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。

曝露－有効性解析：有効性評価項目に関する曝露－反応解析は、有効性反応を達成した被験者［CR、CR 又は血液学的回復が部分的な CR（CRh）（以下、CR+CRh）、及び客観的奏効（OR）に基づくレスポンダー］の投与期間が有効性反応を達成せず（ノンレスポンダー）に試験から早期脱落した被験者よりも長かったことによる影響を受けた。用量調節の可能性が投与期間と相関していたため、レスポンダーではノンレスポンダーよりも治療過程における減量や投与中断が多

くなり、平均 1 日用量が少なかった。その結果、曝露量は投与期間と交絡し、臨床効果とも交絡したため、解析の解釈は慎重に行うべきである。

レスポンダーとノンレスポンダーの定常状態での AUC（AUC_{ss}）の分布は、3 つの 2 値有効性評価項目（CR、CR+CRh 及び OR）のいずれでも重なり合っていた。CR 及び CR+CRh について統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。OR については曝露－反応の逆相関関係が認められ、曝露量が高くなるほど OR を達成する確率は低くなった。しかし、各被験者の全投与期間を考慮した適切な曝露量の評価指標がないため、この関係については言及できないと考えた。曝露量の分布を三分位ごとに分割した 3 グループ（三分位分割群）の EFS の Kaplan-Meier 曲線は重なり合っており、統計学的に有意な差はなかった（p=0.66）。さらに、Cox 比例ハザードモデルによって推定される EFS への AUC_{ss} の影響は統計学的に有意ではなかった（p=0.44）。

3.6　血漿中濃度－QTc 解析の要約

異なる集団でのイボシデニブの血漿中濃度－QTc 関係を、ICH ガイドライン E14[1)-2)]に準じて評価した。イボシデニブは QT 間隔を延長させる可能性がある（【2.7.2_3.4】項）。

イボシデニブの血漿中濃度－QTc 関係を、AG120-C-001 試験（IDH1m 血液腫瘍被験者）、AG120-C-002 試験（IDH1m 固形腫瘍被験者）及び AG120-C-004 試験（健康被験者）で、時間を一致させた評価可能な心電図（ECG）－血漿中濃度データに基づいて評価した（【5.3.4.2.6_Report AG120-C-META-CQT】）。用量範囲は 100 mg（BID）～1200 mg（QD）であった。IDH1m 血液腫瘍被験者に推奨用量である 500 mg QD で本剤を反復経口投与したときの C_{max} の幾何平均値に対して予測された Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）延長効果の平均値は 17.2 ms であり、その 90% CI の上限は 19.7 ms であった（主要解析）。800 及び 1200 mg の用量で予測された QTcF の延長は 20 ms を上回った。いくつかの副次解析の結果から、IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）及び IDH1m 固形腫瘍被験者（AG120-C-002 試験）の両集団で血漿中濃度と QT の関係は整合しており、90% CI の上限は 20 ms をやや下回って、QTcF 延長に対する影響はおおむね同程度であることが示された。未治療の IDH1m AML 被験者（AG120-C-009 試験）に本剤をアザシチジンと併用投与したときの QT 延長事象の発現割合は、全グレードで約 20%、グレード 3 以上で約 10%であり、本剤を単剤で投与したときの QT 延長事象の発現割合（全グレードで 21%～26%、グレード 3 以上で 10%）と整合していた。QT 間隔延長について、安全性に関する要約の一部として【2.7.4】項に記載する。

3.7　臨床薬理の要約

- 薬物動態
  - イボシデニブは、投与後速やかに吸収され（t_{max} の中央値はおおむね投与後 2～4 時間）、投与開始後 14 日以内に定常状態に達する。本剤の PK は、用量依存性かつ時間依存性の PK であり、これらはそれぞれ吸収を制限する溶解性及び自己誘導に基づいている可能性がある。ただし、自己誘導の程度は中程度と考えられた。

– イボシデニブのクリアランスは主に糞中への排泄を介して行われ、投与量の 10%未満が未変化体として尿中へ排泄された。軽度及び中等度の腎機能障害は、本剤の PK に対し統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
– イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝される。軽度及び中等度の肝機能障害は、本剤の PK に対し臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
– 原疾患、民族的要因、年齢、性、体重、NCI カテゴリー又は ECOG PS に基づく本剤の用量調節は必要ない。
– 強力な CYP3A4 阻害剤を本剤と併用する場合には、本剤の推奨用量を 250 mg QD に減量すべきである。強力な CYP3A4 誘導剤は本剤との併用を避けることが望ましい。
– イボシデニブはいくつかの CYP の誘導剤である。本剤を、感受性が高い CYP3A4 の基質及び感受性が高く治療域が狭い CYP2C9 の基質と併用投与する場合には注意が必要である。ホルモン避妊薬は本剤との併用によって相互作用が予期されるため、本剤による治療中、及び本剤の最終投与後少なくとも 1 カ月間はバリア避妊法の併用が推奨される。

• 薬力学
– 本剤は血漿中及び骨髄中の 2-HG を低下させる。500 mg QD 以上の用量で、本剤は血漿中 2-HG 濃度を健康被験者と同程度まで低下させた。アザシチジンは本剤の薬力学に影響を及ぼさなかった。

• 曝露－反応
– 未治療の IDH1m AML 被験者では、検討した安全性評価項目のいずれについても、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。
– 未治療の IDH1m AML 被験者では、有効性評価項目の曝露－反応解析で投与期間との交絡が認められたため、解析の解釈は慎重に行うべきである。それにもかかわらず、CR、CR+CRh 及び EFS について統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。OR については曝露－反応の逆相関関係が認められた。

• QT 間隔延長
– イボシデニブは QT 間隔を延長させる可能性がある。IDH1m 血液腫瘍被験者に推奨用量である 500 mg QD で本剤を投与したとき、予測された QTcF 延長効果の平均値は 17.2 ms であり、その 90% CI の上限は約 20 ms であった。

4.　有効性の概括評価

4.1　試験デザイン及び試験の実施

4.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験は、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m 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（本剤+アザシチジン群）の有効性及び安全性を、プラセボをアザシチジンと併用投与したとき（プラセボ+アザシチジン群）の有効性及び安全性と比較する、第 III 相、国際共同、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。被験者を本剤+アザシチジン群又はプラセボ+アザシチジン群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、本剤又はプラセボ（経口投与）をアザシチジンの皮下（SC）又は静脈内（IV）投与と併用した。本申請で提出した当該試験の Primary CSR のデータカットオフ日は 2021 年 3 月 18 日である。なお、OS については、CSR Addendum（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）に基づく更新データも提示する。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、IDMC によって、6 カ月ごとの試験モニタリングの一環として、安全性データレビューが実施された。非公開セッションの盲検解除下データレビューで、本剤+アザシチジン群よりもプラセボ+アザシチジン群に多くの死亡が認められていることが確認されたが、投与群間差は有意なものとして結論付けられなかったことから、治験実施計画書の変更なしに計画どおりに試験を継続することが IDMC から勧告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、非公開セッションの安全性データレビューで、20[redacted]年[redacted]月のレビューで認められたように、本剤+アザシチジン群よりもプラセボ+アザシチジン群で多くの死亡が引き続き認められたため、有効性の解析が盲検解除下で実施された。その結果、本試験の被験者募集中止が IDMC によって勧告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験依頼者は治験責任医師に本試験の被験者募集中止を通知した。その時点で 148 例の被験者が無作為化されていた（2021 年 3 月 18 日のデータカットオフ日から 2 例追加）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本試験のデータベースが固定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験責任医師に、本試験の主要評価項目（EFS）及びすべての重要な副次的評価項目が達成されたことが情報提供され、被験者の治験薬への割付けの盲検解除方法が指示された。プラセボ+アザシチジン群の被験者が安全性に関する追加の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない場合には、本剤+アザシチジン群へクロスオーバーする選択肢が提供された。

主要評価項目（EFS）及び重要な副次的評価項目の p 値の棄却限界値を、IDMC による計画外の解析を考慮して調整するため、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets 法）を適用した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 9.8.2】）。EFS、CR 率、OS、CR 又は CRh（以下、CR+CRh）率（CR+CRh を達成した被験者の割合）及び客観的奏効率（ORR）の片側 p 値の棄却限界値は、それぞれ 0.0046、0.0087、0.0017、0.0087 及び 0.0087 であった。p 値の算出の詳細を【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.9】に示す。最終解析時に、主要評価項目（EFS）及び重要な副次的評価項目のそれぞれについて、統計解析計画書（SAP）（version 1.0、2020 年 6 月

22 日付け）で事前に規定した方法に基づいて算出した p 値を、上記の p 値の棄却限界値とそれぞれ比較した。

4.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験は、未治療の IDH1m AML 患者又は未治療のイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異（IDH2m）を有する AML（IDH2m AML）患者を対象として、本剤又はエナシデニブをアザシチジンと併用したときの安全性及び有効性を評価する、非盲検、無作為化、多施設、第 Ib／II 相試験である。本剤をアザシチジンと併用したときの安全性及び有効性を、本試験の第 Ib 相の用量探索パート及び拡大パートで評価した。

4.2　被験者集団

4.2.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験に組み入れる患者は、18 歳以上で、未治療の IDH1m AML［AML としての分類は世界保健機関（WHO）（2016 年）分類に基づく］と診断され、スクリーニング時に ECOG PS スコアが 0～2 であり、かつ強力な寛解導入療法に対する不適格性を定義する以下の基準（強力な寛解導入療法施行不能性の判断基準）の 1 つ以上に該当することとした。

- 75 歳以上
- ECOG PS スコアが 2
- 重度の心疾患（治療を必要とするうっ血性心不全、左室駆出率が 50%以下、又は慢性安定狭心症など）
- 重度の肺障害（一酸化炭素の肺拡散能力が 65%以下、又は 1 秒の努力呼気量が 65%以下など）
- クレアチニンクリアランスが 45 mL/分未満
- ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超
- 強力な寛解導入療法が適さないと治験責任医師が判断した併存疾患を有する場合は、試験登録前に、メディカルモニターによる確認及び承認を受けることとした。

4.2.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験に組み入れられ本剤の投与を受ける被験者のサブセットは、AG120-C-009 試験に組み入れた被験者と同様であった。被験者は、18 歳以上であり、IDH1m を有する未治療の de novo AML 又は二次性 AML（WHO 分類に基づく）と診断され、強力な寛解導入療法が施行不能と治験責任医師が評価した者であり、スクリーニング時の ECOG PS スコアが 0～2 であることとされた。

4.3 有効性の評価項目

4.3.1 AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の有効性の評価項目を以下に示す。

- 主要評価項目は EFS であった。EFS を、無作為化日を始点とし、治療不成功、寛解からの再発、又は死亡（死因を問わない）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とした。なお、Week 24 までに CR が達成できない場合を治療不成功とした。
- 重要な副次的評価項目は、CR 率、OS、CR+CRh 率及び ORR であった。CR、CR+CRh 及び ORR を再発の判定が確定された日まで評価した。重要な副次的評価項目の判定では、後続の抗悪性腫瘍療法の開始日又はその前に実施した疾患評価のみを考慮した。
- その他の副次的評価項目は、CR 又は CRi［血小板数回復が不完全な CR（CRp）を含む］［以下、CR+CRi（CRp を含む）］率［CR+CRi（CRp を含む）を達成した被験者の割合］、効果持続期間の評価項目［奏効期間（DOR）、CR 期間（DOCR）、CR+CRh 期間（DOCRh）、CR+CRi（CRp を含む）期間（DOCRi）］、効果到達時間の評価項目［奏効に到達するまでの時間（TTR）、CR に到達するまでの時間（TTCR）、CR+CRh に到達するまでの時間（TTCRh）、CR+CRi（CRp を含む）に到達するまでの時間（TTCRi）］及び HRQoL 等であった。その他の副次的評価項目の解析では、後続の抗悪性腫瘍療法の開始日又はその前に実施した疾患評価のみを考慮した。

4.3.2 AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験の第 Ib 相の用量探索パート及び拡大パートでは有効性を主要評価項目に含めず、ORR 及び治験依頼者が判定した CR+CRh 率（臨床検査データセットに基づく）を副次的評価項目に含めた。DOR、DOCRh、DOCR、TTR、TTCR、TTCRh、EFS 及び OS を含む他の臨床効果の評価項目の要約を、解析対象集団に応じて適宜作成した。

4.4 統計方法

4.4.1 AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の主要目的は、本剤+アザシチジン群の EFS を、プラセボ+アザシチジン群と比較することであった。無作為化層別因子で層別化したログランク検定を用い、EFS の検定を実施した。

Kaplan-Meier（product-limit）推定値を、関連する統計量の要約とともに投与群別に示し、1 日並びに 3、6、9、12、18、24 及び 36 カ月時点の EFS 率を推定し、両側 95% CI とともに示した。HR を、無作為化層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。層別に個別のベースラインハザード関数を定義した。

EFS の主要解析の頑健性を評価するため感度分析を実施した。

有効性の部分集団解析は探索的であり、治療効果の一貫性を評価するために実施した。

主要評価項目である EFS の解析方法の詳細については【2.7.3_1.2.1.6.3.1】項を参照のこと。

4.4.2　AG-221-AML-005 試験

最大の解析対象集団（FAS[5]）には、試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含め、割り付けられた投与量及びスケジュールに基づいて被験者を区分した。FAS は主要解析集団であり、特に言及がない限り、すべての有効性解析に標準的に用いた。なお、FAS は第 Ib 相でのみ定義した集団である。

第 Ib 相の評価可能解析対象集団には、ベースライン時に効果判定基準に基づく評価が可能であり、かつ Day 28 以降に 1 回以上、効果判定基準に基づく評価が可能である FAS のすべての被験者を含めた。重要な有効性解析を評価可能解析対象集団でも実施し、有効性の結果を裏付けるエビデンスとしてその頑健性を評価した。

被験者を用量に基づき解析した。すべての統計学的検定には、特に言及がない限り、両側の有意水準を 0.05 とした。また、特に言及がない限り、対象とする点推定値の p 値及び 95% CI を示した。

ORR 及び治験依頼者が判定した CR+CRh 率（臨床検査値に基づき治験依頼者が判定）を FAS を対象にして解析し、評価可能解析対象集団を対象にして感度分析を実施した。これらの評価項目について 95%及び 90% CI を用いて記述的に示した。DOR、DOCRh、DOCR、TTR、TTCR、TTCRh、EFS 及び OS を含む他の臨床効果の評価項目を、FAS を対象にして適宜要約した。第 Ib 相では、初回投与日から形態学的再発、疾患進行又は死亡（死因を問わない）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を EFS と定義した。Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの期間を推定した。解析方法の詳細を【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Appendix 16.1.9】に示す。

4.5　臨床推奨用法・用量の設定根拠

申請する効能又は効果における本剤の用法・用量の設定根拠の詳細を【2.7.3_4】項に示す。AG-221-AML-005 試験の第 Ib 相で強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 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安全性及び忍容性を評価した結果、用量制限毒性は認められず、アザシチジン 75 mg/m^2 と併用する場合の本剤の推奨用法及び用量を 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与とした。アザシチジンの標準用量については、アザシチジンの米国添付文書[1)]に基づき、アザシチジンと本剤の間で薬物間相互作用が生じる可能性は低いことを考慮して選択した。AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験のデータから、イボシデニブの曝露量はアザシチジン併用の影響を受けないことが確認された。AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験で AML に対するデータが整合していることから、IDH1m AML 患者にアザシチ

[5] AG-221-AML-005 試験の CSR では「FAP」（省略していない表現：Full Analysis Population）と表記しているが、本申請資料では「FAS」（省略していない表現：Full Analysis Set／最大の解析対象集団）の表記で統一した。

ジン 75 mg/m^2 の SC 投与又は IV 投与と本剤を併用する場合、本剤の推奨用法及び用量として 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与を選択することの妥当性が裏付けられた。

4.6　有効性の結果

4.6.1　AG120-C-009 試験

4.6.1.1　被験者の内訳

データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で 146 例が無作為化され FAS に含められた（本剤+アザシチジン群 72 例、プラセボ+アザシチジン群 74 例）（【2.7.3_表 3.1:1】）。各投与群 1 例が治験薬投与前に死亡した（1 例は AML 及び肺塞栓症による死亡、他の 1 例は呼吸器感染による死亡）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.2-1】）。データカットオフ日時点で、27 例が本剤+アザシチジン群で投与を継続しており（本剤とアザシチジンの併用投与継続が 25 例、本剤のみの投与継続が 1 例、アザシチジンのみの投与継続が 1 例）、12 例がプラセボ+アザシチジン群でプラセボとアザシチジンの併用投与を継続していた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.1-2.3】）。

被験者の内訳及び治験薬の投与中止理由は両投与群で同様であったが、被験者による同意撤回、臨床的進行又は治療ベネフィットの欠如によって治験薬の投与を中止した被験者数はプラセボ+アザシチジン群で数値的に多かった（【2.7.3_表 3.1:1】）。詳細については【2.7.3_3.1.1.1】項を参照のこと。

なお、データカットオフ日時点までに無作為化された被験者 146 例のうち 6 例が日本人であり（本剤+アザシチジン群：72 例中 3 例、プラセボ＋アザシチジン群：74 例中 3 例）、データカットオフ日時点で本剤+アザシチジン群の日本人被験者 2 例が投与を継続しており、プラセボ＋アザシチジン群では投与を継続している日本人被験者はいなかった（【2.7.3_表 3.4:1】）。

4.6.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡がとれており、強力な寛解導入療法の施行不能な IDH1m AML 患者集団の特性と整合していた。被験者全体（146 例）で、男性［80 例（54.8%）］と女性［66 例（45.2%）］の割合は同程度であり、年齢は主に 75 歳以上［82 例（56.2%）］で、ベースライン時の体格指数の中央値は 25.32 kg/m^2（範囲：16.4～42.0 kg/m^2）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.1-5.1】）。過半数［84 例（57.5%）］の被験者で、人種の記録がなかった。

日本人被験者全体（6 例）では、男性と女性の割合は等しく［各 3 例（50.0%）］、年齢の範囲は 62～84 歳［個別値（昇順で記載、以下同様）：62、69、72、76、77 及び 84 歳］、ベースライン時の体格指数の範囲は 16.6～27.1 kg/m^2）（個別値：16.6、20.8、22.9、25.9、26.1 及び 27.1 kg/m^2）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.1-5.1, Listing 16.1-3.5】）。

ベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡がとれていた（【2.7.3_表 3.1:3】）。大半［治験責任医師の判定で 73.3%、インターネットによる web 登録システムで 76.0%］の被験者が de novo

AML であった。よくみられた遺伝子多型は R132C（65.8%）であり、IDH1m AML の既知の疫学知見と整合していた。ECOG PS は、約半数（49.3%）が 1 であり、約 3 分の 1（34.2%）が 2 であった。治験責任医師が National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）ガイドライン（AML 2017 年）に基づき判定したベースライン時の細胞遺伝学的リスクは、大半の被験者で中間リスク（63.0%）又は低リスク（24.7%）であった。大半（84.9%）の被験者が髄外疾患を有していなかった。詳細については【2.7.3_3.1.2.1】項を参照のこと。

日本人被験者では、3 分の 2（66.7%）が de novo AML であった。よくみられた遺伝子多型は R132S（50.0%）であった。半数（50.0%）は ECOG PS が 0 であった。治験責任医師が NCCN ガイドライン（2017 年）に基づき判定したベースライン時の細胞遺伝学的リスクは、中間リスク（50.0%）又は低リスク（50.0%）であった。すべての日本人被験者（100%）が髄外疾患を有していなかった（【2.7.3_表 3.4:2】）。

4.6.1.3　EFS

主要評価項目が達成され、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で EFS の有意な改善が確認された（HR：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011）（表 4.6:1）。治療不成功（Week 24 までに CR が達成できなかった被験者）は、本剤+アザシチジン群で 42 例（58.3%）、プラセボ+アザシチジン群で 59 例（79.7%）であった。これらの被験者は無作為化の Day 1 にイベントが発生したとみなされた。本剤+アザシチジン群の 26 例（36.1%）及びプラセボ+アザシチジン群の 12 例（16.2%）が打ち切られた。12 カ月時点の EFS 率は、本剤+アザシチジン群で 37.4%、プラセボ+アザシチジン群で 12.2%であった。

FAS での EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 4.6:1 に示す。

表 4.6:1 EFS の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)
Event-free survival (months) [1]		
Number (%) of Events	46 (63.9)	62 (83.8)
TF	42 (58.3)	59 (79.7)
TF, on treatment >24 weeks without CR	16 (22.2)	11 (14.9)
TF, treatment discontinuation ≤ 24 weeks without CR	26 (36.1)	48 (64.9)
Relapse	3 (4.2)	2 (2.7)
Death	1 (1.4)	1 (1.4)
Number (%) Censored [2]	26 (36.1)	12 (16.2)
CR by 24 weeks, start subsequent anticancer therapy	1 (1.4)	0
CR by 24 weeks, relapse/death documented after 2 or more missing disease assessments	0	0
CR by 24 weeks, lost to follow-up	0	0
CR by 24 weeks, withdrawal by subject	2 (2.8)	0
CR by 24 weeks, ongoing without relapse or death	20 (27.8)	5 (6.8)
On treatment ≤ 24 weeks, ongoing, have not achieved CR yet	3 (4.2)	7 (9.5)
Percentiles (95% CI) [3]		
25th	0.03 (NE, NE)	0.03 (NE, NE)
50th (median)	0.03 (0.03, 11.01)	0.03 (NE, NE)
75th	23.98 (14.78, NE)	0.03 (0.03, 11.30)
Hazard Ratio (95% CI) [4]		0.33 (0.16, 0.69)
1-sided p-value [5]		0.0011
Event-free survival rate (%) (95% CI) [6]		
1 Day	41.7 (30.2, 52.7)	20.3 (12.0, 30.0)
3 Months	41.7 (30.2, 52.7)	20.3 (12.0, 30.0)
6 Months	39.9 (28.6, 51.0)	20.3 (12.0, 30.0)
9 Months	39.9 (28.6, 51.0)	20.3 (12.0, 30.0)
12 Months	37.4 (25.9, 48.9)	12.2 (4.3, 24.4)
18 Months	33.3 (20.9, 46.2)	6.1 (0.7, 20.9)
24 Months	22.2 (6.6, 43.4)	NE
36 Months	NE	NE

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-1.1; Listing 16.2.1-1.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; NE = not estimable; TF = treatment failure.

[1] Event-free survival = (Earliest date of TF or relapse or death – date of randomization + 1)/ 30.4375.

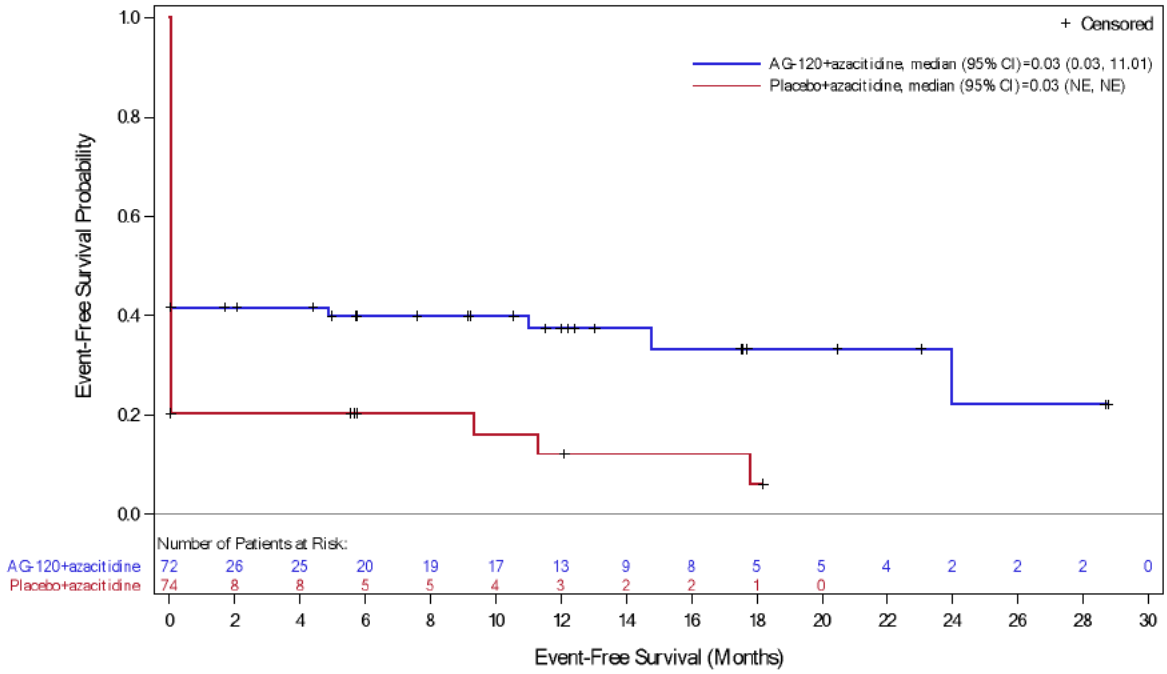
[2] For “On treatment for less than 24 weeks, ongoing, have not achieved CR yet”, the subject is censored at date of randomization. For other scenarios, the subject is censored at date of the last adequate disease assessment documenting no relapse prior to start of subsequent anticancer therapy or missed response assessments.

[3] Percentiles are estimated from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals are calculated from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

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

[5] P-value is calculated from the 1-sided log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

[6] Event-free survival rate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. Event-free survival rates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Confidence intervals are calculated using Greenwood's formula and log-log transformation.



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-1.1; Listing 16.2.1-1.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; CI = confidence interval; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; NE = not estimable.

図 4.6:1　EFS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（FAS）

EFS は、「Week 24 までの CR 率」及び「Week 24 までに CR を達成した被験者の EFS」の複合的な評価項目であるため、各要素に関する推定値を要約した。Week 24 までの CR 率は、本剤+アザシチジン群で 37.5%（95% CI：26.4%～49.7%）、プラセボ+アザシチジン群で 10.8%（95% CI：4.8%～20.2%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.2】）。Week 24 までに CR を達成した被験者の EFS の中央値は、本剤+アザシチジン群で推定不能（95% CI：14.8 カ月～推定不能）、プラセボ+アザシチジン群で 17.8 カ月（95% CI：9.3 カ月～推定不能）であった。

詳細については【2.7.3_3.2.1.1.1】項を参照のこと。

境界内平均生存時間（RMST）の解析の要約

EFS の定義に基づき、また、Day 1 でカウントされる可能性のあるイベントの予想割合と比例ハザード性の仮定に及ぼす影響を考慮して、境界内平均生存時間（RMST）解析を事前に規定した。RMST（18.2 カ月時点までで算出）は、本剤+アザシチジン群で 7.1 カ月、プラセボ+アザシチジン群で 3.1 カ月であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.3】）。RMST の投与群間差（本剤+アザシチジン群の RMST－プラセボ+アザシチジン群の RMST）は、4.0 カ月（95% CI：1.5～6.5 カ月；片側 p=0.0009）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.3】）。

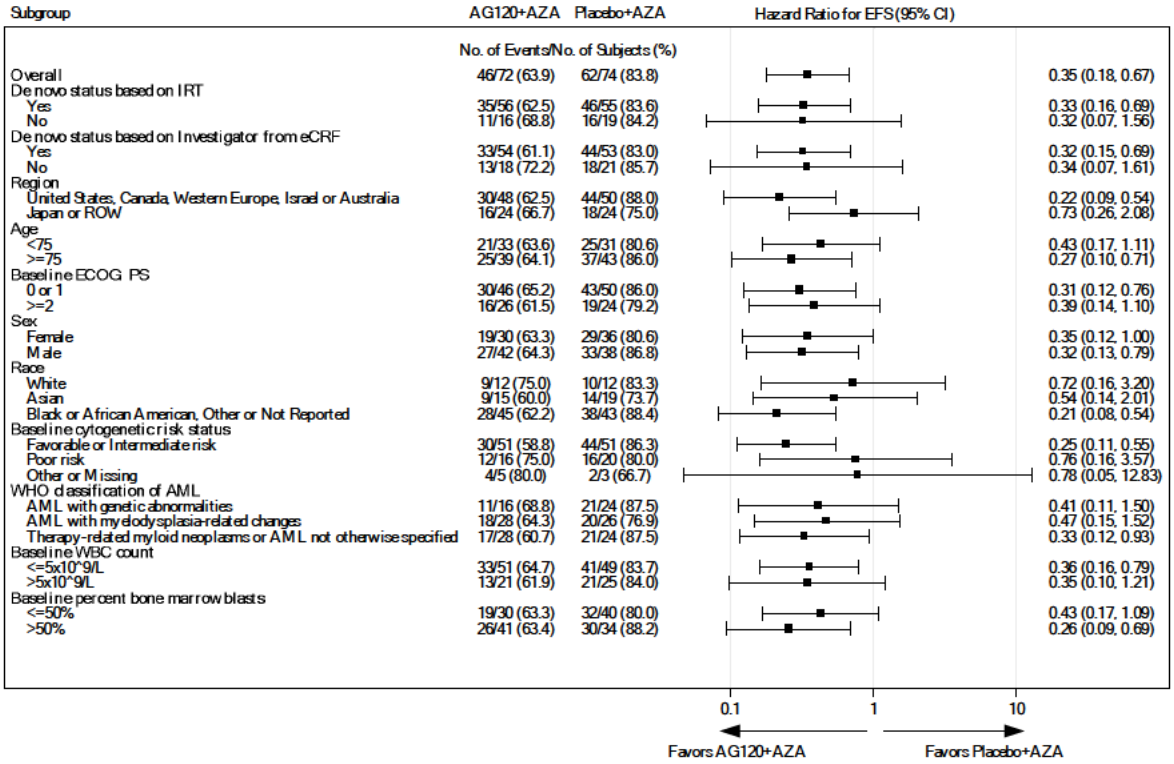
EFS の感度分析

計画したすべての感度分析の結果は統計学的に有意であり、EFS の主要解析の頑健性が裏付けられた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.4～Table 14.2.1-1.8a】）。

EFS で認められた治療効果は、Per Protocol 解析対象集団（PPS）を用いた解析でも維持されていた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.6】）。

EFS の部分集団解析

事前に規定したすべての部分集団で、EFS に対する一貫した治療効果が認められた（図 4.6:2）。



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-1.3; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; IRT = interactive response technology; PS = performance status; ROW = rest of world; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organization.
Hazard ratio is calculated from the unstratified Cox regression model with placebo + azacitidine as the denominator, with two-sided 95% CI.
'≥20%' of baseline blasts was reported for 1 subject within the ivosidenib + azacitidine group. This subject is not included in the subgroup analyses for baseline percent bone marrow blasts.

図 4.6:2　EFS の部分集団別フォレストプロットーAG120-C-009 試験（FAS）

本剤+アザシチジン群の日本人被験者 3 例の EFS（範囲：0.03～9.20 カ月、個別値：0.03、9.13 及び 9.20 カ月）は、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者 3 例の EFS（範囲：0.03～0.03 カ月、個別値：3 例とも 0.03 カ月）と比較すると、臨床的に意義のある改善を示した。治療不成功

（Week 24 までに CR が達成できなかった被験者）は、本剤+アザシチジン群では 1 例（33.3%）、プラセボ+アザシチジン群では 3 例（100%）に認められ、治療不成功の被験者は無作為化の Day 1（0.03 カ月）にイベントが発生したとみなされた（【2.7.3_表 3.4:3】）。本剤+アザシチジン群の 2 例（66.7%）は、それぞれ 9.13 カ月及び 9.20 カ月で打ち切られた。

4.6.1.4　OS

4.6.1.4.1　Primary CSR での結果（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）

プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で OS の有意な改善が認められ（HR：0.44、95% CI：0.27～0.73；片側 p=0.0005）、OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 24.0 カ月（95% CI：11.3～34.1 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 7.9 カ月（95% CI：4.1～11.3 カ月）であった（表 4.6:2）。追跡調査期間の中央値は、両投与群ともに約 15 カ月であった（【2.7.3_表 3.2:5】）。OS で認められた治療効果は、PPS を用いた解析でも維持されていた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.4, Table 14.2.1-2.5】）。

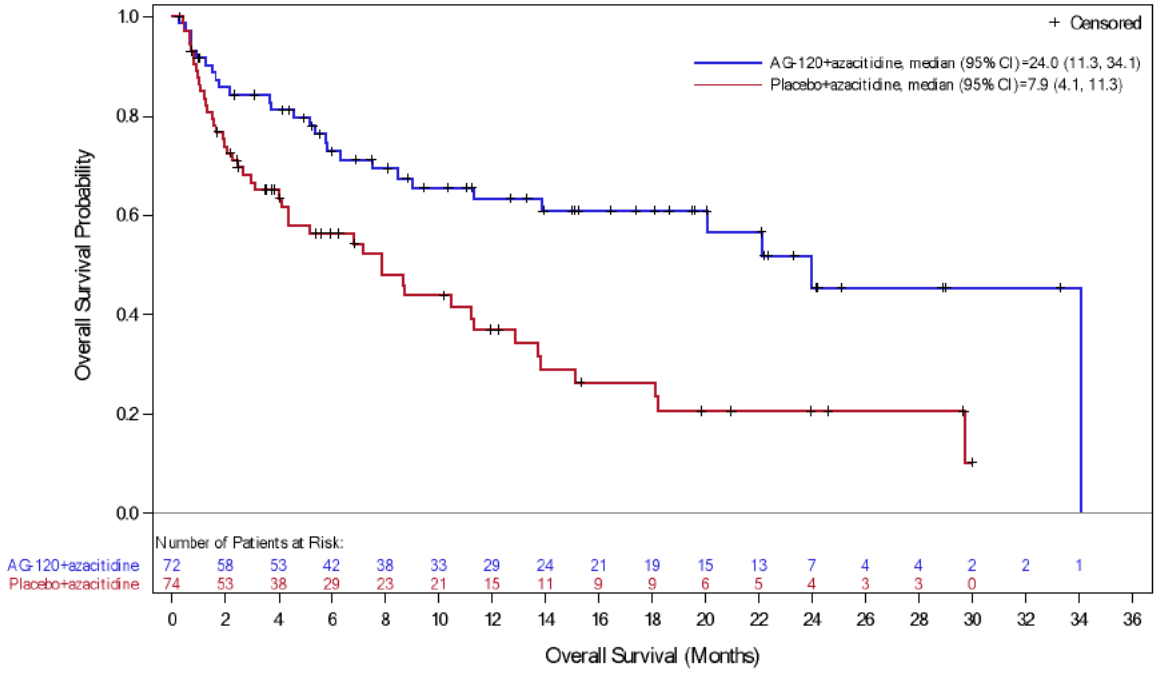
OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4.6:3 に示す。

表 4.6:2　OS の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**
Overall survival (months)		
Number (%) of events	28 (38.9)	46 (62.2)
Number (%) censored	44 (61.1)	28 (37.8)
Alive	38 (52.8)	23 (31.1)
Lost to follow-up	0	1 (1.4)
Withdrawal of consent	6 (8.3)	4 (5.4)
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	5.7 (2.1, 11.3)	2.0 (1.1, 3.1)
50th (median)	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
75th	34.1 (NE, NE)	18.1 (11.3, NE)
Hazard ratio (95% CI) [2]		0.44 (0.27, 0.73)
1-sided p-value [3]		0.0005
Overall survival rate (%) (95% CI) [4]		
3 months	84.2 (73.3, 91.0)	66.6 (54.4, 76.2)
6 months	72.9 (60.4, 82.0)	56.3 (43.6, 67.3)
9 months	67.5 (54.4, 77.6)	43.9 (30.9, 56.1)
12 months	63.4 (49.8, 74.2)	36.9 (24.3, 49.7)
18 months	60.9 (47.1, 72.2)	26.4 (14.7, 39.6)
24 months	45.4 (26.8, 62.2)	20.5 (10.0, 33.7)
36 months	0	NE

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.1; Listing 16.2.1-2.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; EFS = event--free survival; FAS = full analysis set; NE = not estimable; OS = overall survival.
Percentages are calculated with the number of subjects in each column as the denominator.

[1] Percentiles are estimated from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals are calculated from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[2] Hazard ratio is estimated using a Cox's proportional hazards model stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region) with placebo + azacitidine as the denominator.
[3] If the primary analyses of EFS and CR rate were significant, OS was to be tested using the log-rank test. P-value is calculated from the 1-sided log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).
[4] Overall survival rate is the estimated probability that a subject will remain alive to the specified time point. Overall survival rates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Confidence intervals are calculated using Greenwood's formula and log-log transformation.

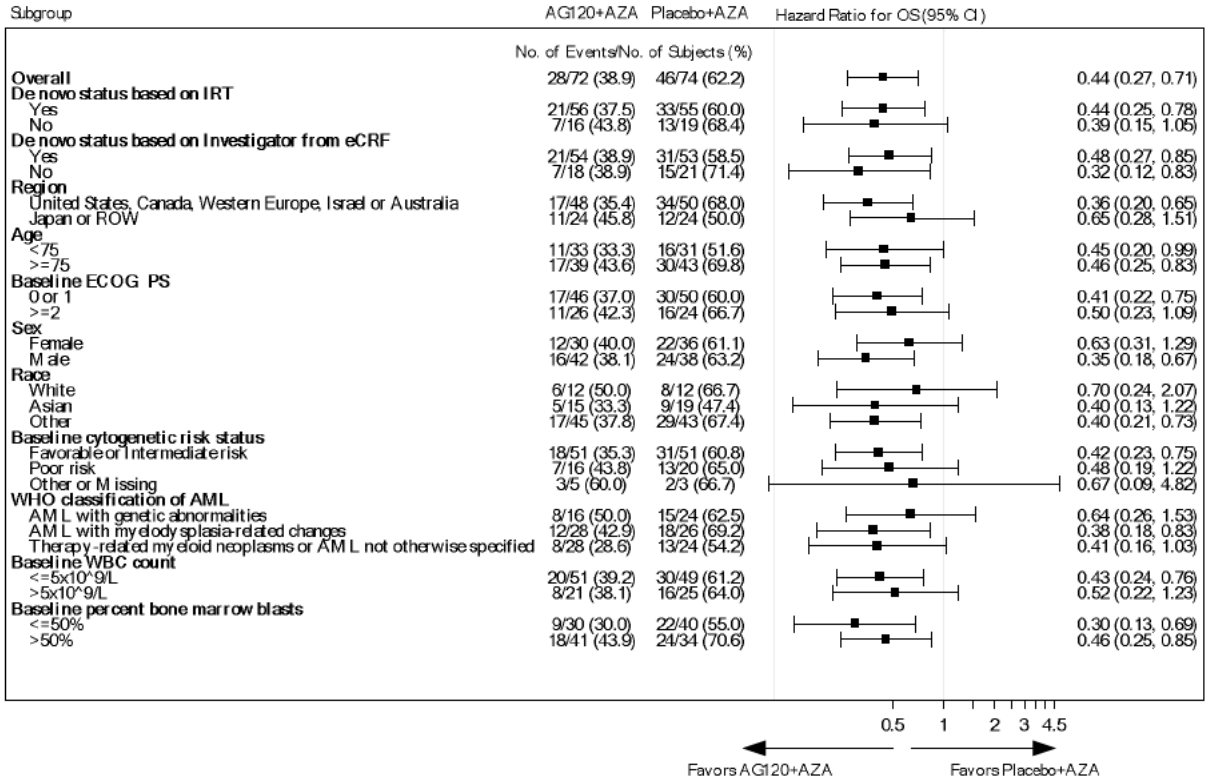


Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-2.1; Listing 16.2.1-2.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; OS = overall survival.

図 4.6:3　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS）

OS の部分集団解析

事前に規定したすべての部分集団で、OS の改善が一貫して認められた（図 4.6:4）。



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-2.2; Listing 16.1-3.5; Listing 16.1-6.1; 16.2.1-2.1. Data cutoff date: 18 March 2021.

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; FAS = full analysis set; IRT = interactive response technology; OS = overall survival; PS = performance status; ROW = rest of the world; WBC = white blood cells; WHO = World Health Organization.

Hazard ratio is calculated from the unstratified Cox regression model with placebo + azacitidine as the denominator, with 2-sided 95% CI.

≥20%' of baseline blasts was reported for 1 subject within the ivosidenib + azacitidine group. This subject is not included in the subgroup analyses for baseline percent bone marrow blasts.

Other under Race includes Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and not reported.

図 4.6:4　OS の部分集団別フォレストプロットーAG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS）

日本人集団でも、本剤+アザシチジン群の OS は、プラセボ+アザシチジン群の OS と比較すると、臨床的に意義のある改善を示した。データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で、本剤+アザシチジン群の日本人被験者 3 例はすべて生存しており、OS の範囲は 9.5～25.1 カ月（個別値：9.5、11.0 及び 25.1 カ月）であった。一方、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者 3 例は

すべてデータカットオフ日前に死亡しており、OS の範囲は 4.4～12.8 カ月（個別値：4.4、7.9 及び 12.8 カ月）であった（【2.7.3_表 3.4:4】）。

4.6.1.4.2　CSR Addendum での更新データ（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）

更新された OS の解析結果では、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で OS の有意な改善が認められ（HR：0.42、95% CI：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% CI：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% CI：4.1～11.3 カ月）であった（表 4.6:3）。追跡調査期間の中央値は、本剤+アザシチジン群で 29.3 カ月、プラセボ+アザシチジン群で 26.7 カ月であった（【2.7.3_表 3.2:7】）。

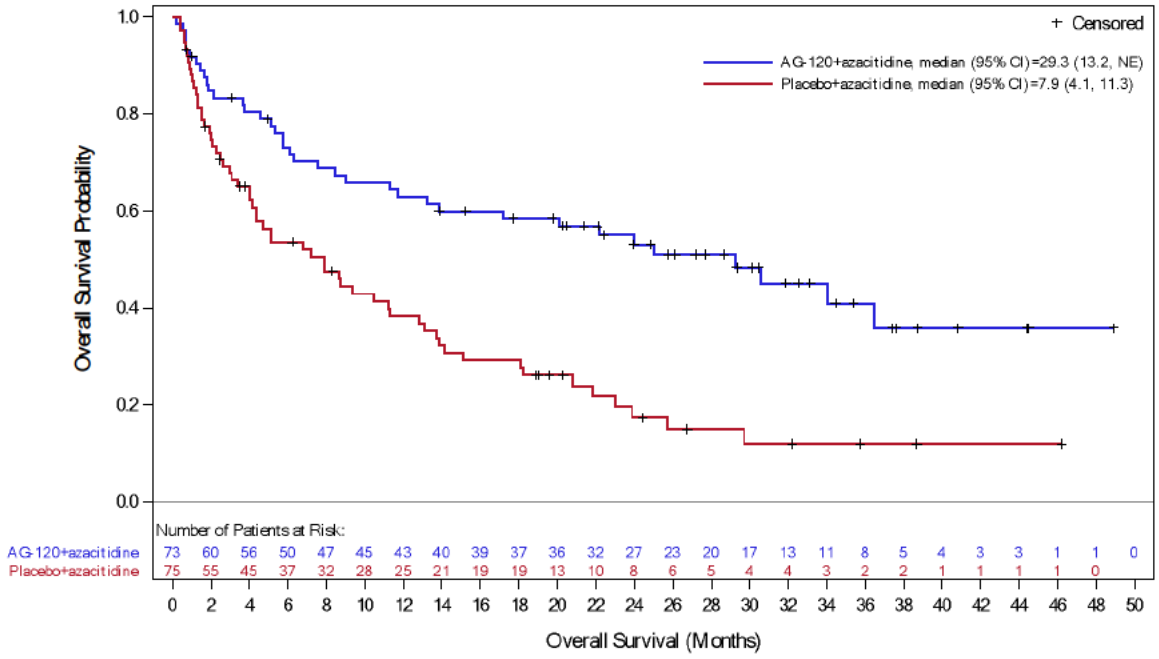
OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4.6:5 に示す。

表 4.6:3　OS の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N = 73)	**Placebo + azacitidine (N = 75)**
Overall survival (months)		
Number (%) of events	37 (50.7)	58 (77.3)
Number (%) censored	36 (49.3)	17 (22.7)
Alive	30 (41.1)	9 (12.0)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)
Withdrawal of consent	6 (8.2)	7 (9.3)
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	5.7 (1.8, 11.3)	2.0 (1.2, 3.4)
50th (median)	29.3 (13.2, NE)	7.9 (4.1, 11.3)
75th	NE (36.5, NE)	20.8 (13.1, 29.7)
Hazard ratio (95% CI) [2]		0.42 (0.27, 0.65)
1-sided p-value [3]		< 0.0001
Overall survival rate (%) (95% CI) [4]		
3 months	83.3 (72.4, 90.1)	67.8 (55.9, 77.1)
6 months	73.1 (61.1, 82.0)	53.5 (41.3, 64.1)
9 months	67.3 (55.0, 76.9)	44.5 (32.7, 55.6)
12 months	62.9 (50.4, 73.0)	38.3 (27.0, 49.5)
18 months	58.4 (45.9, 69.0)	29.1 (18.9, 40.1)
24 months	53.1 (40.4, 64.2)	17.4 (8.9, 28.2)
36 months	41.0 (26.7, 54.7)	11.9 (4.7, 22.9)
48 months	35.8 (20.8, 51.2)	NE

Source: m5.3.5.1.2 CSR Addendum AG120-C-009 Table 22.5.1; Data cutoff date: 30 June 2022.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NE = not estimable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each column as the denominator.
[1] Percentiles are estimated from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals are calculated from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[2] Hazard ratio is estimated using a Cox's proportional hazards model stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region) with placebo + azacitidine as the denominator.
[3] P-value is calculated from the one-sided log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

[4] Overall survival rate is the estimated probability that a subject will remain alive to the specified time point. Overall survival rates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Confidence intervals are calculated using Greenwood's formula and log-log transformation.



Source: m5.3.5.1.2 CSR Addendum AG120-C-009 Figure 24.5.1; Data cutoff date: 30 June 2022.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NE = not estimable; OS = overall survival.

図 4.6:5　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）（FAS）

日本人集団でも、本剤+アザシチジン群の OS は、プラセボ+アザシチジン群の OS と比較すると、臨床的に意義のある改善を示した。データカットオフ日（2022 年 6 月 30 日）時点で、本剤+アザシチジン群では 3 例中 2 例が生存しており、3 例での OS の範囲は 24.8～36.5 カ月（個別値：24.8、25.8 及び 36.5 カ月）であった（【2.7.3_表 3.4:5】）。

4.6.1.5　客観的抗腫瘍効果

4.6.1.5.1　CR 率

CR 率は、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に高く、本剤+アザシチジン群で 47.2%（95% CI：35.3%～59.3%）、プラセボ+アザシチジン群で 14.9%（95% CI：7.7%～25.0%）であり、オッズ比は 4.76（95% CI：2.15～10.50；片側 p<0.0001）であった（【2.7.3_表 3.2:9】）。

CR 率で認められた治療効果は、PPS を用いた解析でも維持されていた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.6】）。

日本人集団でも、本剤+アザシチジン群の 2 例（66.7%）の日本人被験者が CR を達成したが、プラセボ+アザシチジン群の 3 例は CR を達成しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.2.1-3.1】）。

4.6.1.5.2　CR+CRh 率

CR+CRh 率は、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に高く、本剤+アザシチジン群で 52.8%（95% CI：40.7%～64.7%）、プラセボ+アザシチジン群で 17.6%（95% CI：9.7%～28.2%）であり、オッズ比は 5.01（95% CI：2.32～10.81；片側 p<0.0001）であった（【2.7.3_表 3.2:10】）。

CR+CRh 率で認められた治療効果は、PPS を用いた解析でも維持されていた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.6】）。

4.6.1.5.3　CR+CRi 率

CR+CRi（CRp を含む）率は、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で高く、本剤+アザシチジン群で 54.2%（95% CI：42.0%～66.0%）、プラセボ+アザシチジン群で 16.2%（95% CI：8.7%～26.6%）であり、オッズ比は 5.90（95% CI：2.69～12.97；片側 p<0.0001）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.3a】）。

4.6.1.5.4　ORR

ORR［CR、CRi（CRp を含む）、部分寛解（PR）及び形態学的無白血病状態（MLFS）を達成した被験者の割合］は、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に高く、本剤+アザシチジン群で 62.5%（95% CI：50.3%～73.6%）、プラセボ+アザシチジン群で 18.9%（95% CI：10.7%～29.7%）であり、オッズ比は 7.15（95% CI：3.31～15.44；片側 p<0.0001）であった（【2.7.3_表 3.2:11】）。

ORR で認められた治療効果は、PPS を用いた解析でも維持されていた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.6】）。

4.6.1.5.5　効果持続期間

DOCR

CR を達成した被験者の DOCR の中央値は、本剤+アザシチジン群では推定不能であり、プラセボ+アザシチジン群では 11.2 カ月（95% CI：3.2 カ月～推定不能）であった（いずれもデータカットオフ日時点）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.1a, Figure 14.2.1-3.1】）。12 カ月時点の DOCR 率は、本剤+アザシチジン群で 88.4%、プラセボ+アザシチジン群で 36.5%であった。

本剤+アザシチジン群で CR を達成した日本人被験者 2 例はいずれもデータカットオフ日時点で打ち切られ（打ち切り時点で再発又は死亡することなく投与を継続）、DOCR は 3.6 カ月及び 5.6 カ月であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.2.1-3.1】）。

DOCRh

CR+CRh を達成した被験者の DOCRh の中央値は、本剤+アザシチジン群では推定不能であり、プラセボ+アザシチジン群では 9.2 カ月（95% CI：5.8 カ月～推定不能）であった（いずれもデータカットオフ日時点）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.2a, Figure 14.2.1-3.2】）。12 カ月時点の DOCRh 率は、本剤+アザシチジン群で 80.7%、プラセボ+アザシチジン群で 32.5%であった。

DOR

OR を達成した被験者の DOR の中央値は、本剤+アザシチジン群では 22.1 カ月（95% CI：13.0 カ月～推定不能）、プラセボ+アザシチジン群では 9.2 カ月（95% CI：6.6～14.1 カ月）であった（いずれもデータカットオフ日時点）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.3a, Figure 14.2.1-3.3】）。12 カ月時点の DOR 率は、本剤+アザシチジン群で 76.2%（95% CI：57.1%～87.7%）、プラセボ+アザシチジン群で 47.5%（95% CI：11.5%～77.3%）であった。9、12、18 及び 24 カ月時点で治療効果が持続していることが確認された。

4.6.1.5.6　効果到達時間

TTCR

TTCR（無作為化日から初回の CR に到達するまでの時間）の中央値は、本剤+アザシチジン群で 4.25 カ月（範囲：1.7～9.2 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 3.81 カ月（範囲：1.9～8.5 カ月）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.5a】）。

本剤+アザシチジン群で CR を達成した日本人被験者 2 例の TTCR は 3.6 カ月及び 5.6 カ月であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.2.1-3.1】）。

TTCRh

TTCRh（無作為化日から初回の CR+CRh に到達するまでの時間）の中央値は、本剤+アザシチジン群で 4.02 カ月（範囲：1.7～8.6 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 3.91 カ月（範囲：1.9～7.2 カ月）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.5a】）。

TTR

TTR［無作為化日から初回の CR、CRi（CRp を含む）、PR 又は MLFS に到達するまでの時間］の中央値は、本剤+アザシチジン群で 2.07 カ月（範囲：1.7～7.5 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 3.68 カ月（範囲：1.9～9.4 カ月）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.5a】）。

4.6.1.6　IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR（CR_{IDH1_MC}）の割合（CR_{IDH1_MC} 率）

本剤+アザシチジン群で認められた CR 率の改善について、骨髄単核細胞を対象とした IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR（CR_{IDH1_MC}）の割合（CR_{IDH1_MC} 率）は、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で高く、オッズ比は 7.97（95% CI：1.60～39.65；片側 p=0.0027）であった（【2.7.3_表 3.2:12】）。末梢血単核細胞を対象とした CR_{IDH1_MC} 率も、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で高く、オッズ比は 3.73（95% CI：1.08～12.85；片側 p=0.0171）であった。これらの結果から、本剤とアザシチジンの併用療法の優れた有効性及び IDH1m クローンを標的とすることの臨床的な意義が裏付けられる。

本剤+アザシチジン群で CR を達成した日本人被験者 2 例のうち、1 例は CR_{IDH1_MC}（骨髄単核細胞及び末梢血単核細胞とも）を達成し、他の 1 例は IDH1 MC を伴わない CR を達成した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.2.1-5.2】）。

4.6.1.7　その他の臨床的ベネフィット

4.6.1.7.1　絶対好中球数（ANC）、血小板数、ヘモグロビン値及び骨髄中の芽球比率の変化

AG120-C-009 試験では、臨床的ベネフィットとしての絶対好中球数（ANC）、血小板数、ヘモグロビン値及び骨髄中の芽球比率の変化について、安全性解析対象集団を対象にして評価した。

本剤+アザシチジン群では、平均 ANC はベースライン（0.99 × 10^9/L）から Cycle 1 の Day 8（2.05 × 10^9/L）及び Cycle 2 の Day 1（4.07 × 10^9/L）にかけて速やかに増加し、その後は安定しておおむね基準値範囲内（～2.0 × 10^9/L）となった。プラセボ+アザシチジン群では、平均 ANC は減少した後に緩やかに増加し、9～10 サイクル後に基準値近くまで回復した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Figure 14.3.4-1.2】）。

ベースライン時の平均血小板数は、本剤+アザシチジン群では 71.0 × 10^9/L 及びプラセボ+アザシチジン群では 92.6 × 10^9/L であったが、Cycle 3 の Day 1 にはそれぞれ 171.1 × 10^9/L 及び 155.1 × 10^9/L に回復し、その後も徐々に増加した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Figure 14.3.4-1.2】）。

ヘモグロビン値は、両投与群で同程度の速さで徐々に増加した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Figure 14.3.4-1.2】）。

本剤+アザシチジン群では、血球数の増加に伴って、骨髄中の平均芽球比率（%）がベースライン（54.8%）から Week 9（12.0%）及び Week 17（7.2%）にかけて速やかに低下し、低下した状態が 149 週間継続した。プラセボ+アザシチジン群では、骨髄中の平均芽球比率（%）はベースライン（53.7%）から Week 9（34.6%）及び Week 17（19.6%）にかけて低下したが、低下はより緩やかであった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Figure 14.3.4-1.2】）。

4.6.1.7.2　輸血依存

臨床的ベネフィットとしての輸血依存を 5.8.1 項に示す。

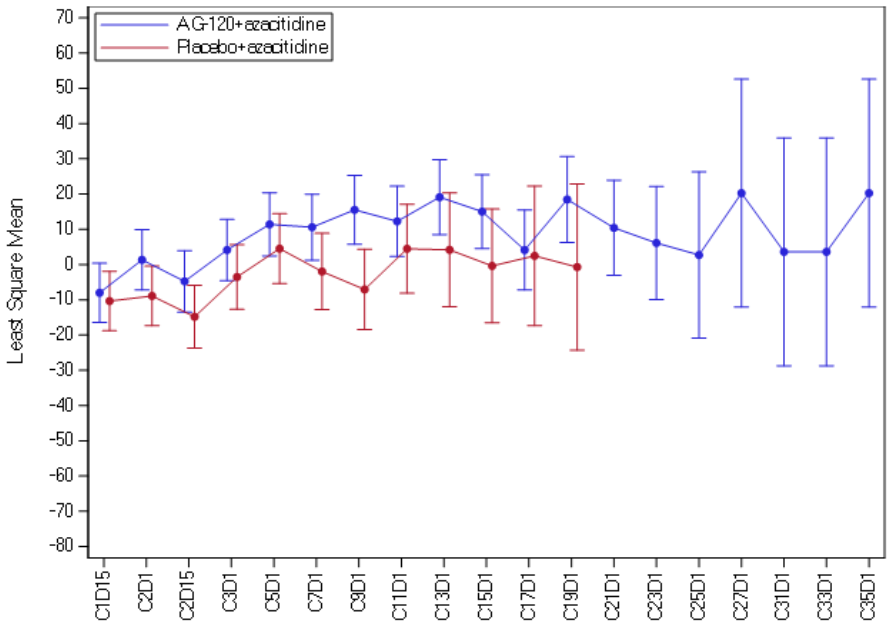
4.6.1.7.3　HRQoL

本剤とアザシチジンの併用投与中の HRQoL を、AG120-C-009 試験で EORTC QLQ-C30 を用いて評価した。本剤+アザシチジン群で認められた臨床的ベネフィット（EFS、OS 及び客観的抗腫瘍効果など）は、Global Health Status/quality of life（QoL）及び Fatigue を含む多くの HRQoL ドメインの改善によって裏付けられた。

ベースライン時の EORTC QLQ-C30 スコアは、本剤+アザシチジン群の 69 例（96%）、プラセボ+アザシチジン群の 66 例（89%）で入手可能であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.1】）。各評価来院日に生存しており評価可能であった被験者数に基づく HRQoL 質問票の記入率は、Cycle 19 までおおむね 70%超に維持されていた。プラセボ+アザシチジン群では、Cycle 19 の Day 1 後の HRQoL 評価は得られなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.6】）。

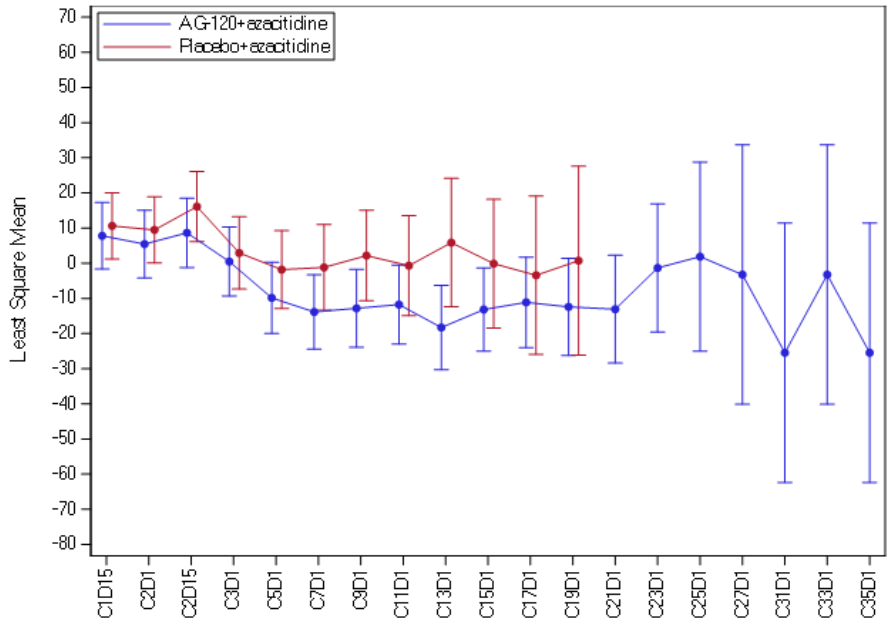
ベースライン後には、EORTC QLQ-C30 のすべてのサブスケールで本剤+アザシチジン群の方が良好な結果であり、プラセボ+アザシチジン群の方が良好であることを示す統計学的に有意又は臨床的に意義のある投与群間差（サブスケールスコアの変化量の投与群間差が 10 ポイント超）は、いずれの評価来院日でも認められなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.2, Figure 14.2.1-4.1】）。

投与初期（Cycle 3 の Day 1 まで：TTR にほぼ相当）に両投与群でスコアの悪化が認められたが、本剤+アザシチジン群では、Cycle 5 の Day 1 から Cycle 19 の Day 1 にかけて、多くの EORTC QLQ-C30 サブスケールのスコアがベースライン時と同程度であるか、又は改善を示した。プラセボ+アザシチジン群と比較したときに、本剤+アザシチジン群で臨床的に意義のある改善が認められたサブスケールは、Global Health Status/QoL 及び Fatigue であった（図 4.6:6 及び図 4.6:7）。詳細については【2.7.3_3.2.5.2】項を参照のこと。



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-4.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; C = cycle; D = day; FAS = full analysis set; QoL = quality of life.

図 4.6:6　Global Health Status/QoL スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS）



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-4.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; C = cycle; D = day; FAS = full analysis set.

図 4.6:7　Fatigue スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS）

4.6.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験で、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた AML 患者のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での有効性の結果の概要を以下の項に示す。

4.6.2.1　被験者の内訳

第 Ib 相の用量探索パートで 7 例、拡大パートで 17 例を本剤とアザシチジンの併用投与に組み入れた（【2.7.3_表 3.1:2】）。第 Ib 相の用量探索パートの 7 例全例及び拡大パートの 17 例中 16 例が本剤とアザシチジンの併用投与を開始した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.2.1】）。FAS には、本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 23 例を含めた。

データカットオフ日時点で 23 例中 16 例（69.6%）が投与を中止しており、7 例（30.4%）が投与を継続していた（【2.7.3_表 3.1:2】）。主な投与中止理由は有害事象（4 例）、被験者による同意撤回（4 例）及び疾患再発（3 例）であった。

4.6.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の年齢の中央値は 76.0 歳、人種は大半が白人で、被験者の人口統計学的特性は用量探索パート（7 例）と拡大パート（16 例）でおおむね同様であった（【2.7.3_表 3.1:4】）。また、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）で 15 例（65.2%）が de novo AML、8 例（34.8%）が二次性の AML であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.9.1】）。

AG-221-AML-005 試験で本剤とアザシチジンの併用投与を受けた未治療の IDH1m AML 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、AG120-C-009 試験における未治療の IDH1m AML 患者とおおむね同様であった。AG-221-AML-005 試験では強力な寛解導入療法の施行不能性の判断は治験責任医師に委ねられており、AG120-C-009 試験のように具体的な基準に基づいていなかった。

4.6.2.3　EFS

第 Ib 相での EFS の定義は、AG120-C-009 試験で用いた EFS の定義とは異なり、初回投与日から形態学的再発、疾患進行又は死亡（死因を問わない）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とした。データカットオフ日時点で、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例中 16 例（69.6%）に再発、疾患進行又は死亡が認められなかったため、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の EFS の中央値は評価不能であった（【2.7.3_表 3.2:3】）。また、用量探索パート（7 例）及び拡大パート（16 例）とも EFS の中央値は評価不能であった（【2.7.3_表 3.2:3】）。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の 12 カ月時点の EFS 率は 68.7%であった（【2.7.3_表 3.2:3】）。

4.6.2.4　OS

データカットオフ日時点で、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例中 16 例（69.6%）が生存していたため、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の OS の中央値は評価不能であった（【2.7.3_表 3.2:8】）。用量探索パート（7 例）の OS の中央値は評価不能であったが、拡大パート（16 例）の OS の中央値は 24.2 カ月であった（【2.7.3_表 3.2:8】）。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の 12 カ月生存率（Kaplan-Meier 推定値）は 81.5%であった（【2.7.3_表 3.2:8】）。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の OS 追跡調査期間の中央値は 21.6 カ月であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.4.2.5】）。

4.6.2.5　客観的抗腫瘍効果

4.6.2.5.1　CR 率

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の CR 率は 56.5%（95% CI：34.5%～76.8%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.1.1】）。

AG-221-AML-005 試験の中間 CSR 作成用のデータベース固定（2020 年 6 月 30 日）後、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者のうち 2 例に、治療効果に関する評価の誤りが認められた。最良総合効果の評価を、1 例は PR から安定に、他の 1 例は進行から CR に変更すべきであった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 13.4】）。これらの変更は、有効性の結果に対する結論に影響を及ぼさなかった。

4.6.2.5.2　CR+CRh 率

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の CR+CRh 率は 65.2%（95% CI：42.7%～83.6%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.2.1】）。

4.6.2.5.3　ORR

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）で最良総合効果が CR、好中球回復が不完全な CR（CRi）、CRp、PR 又は MLFS であった被験者は 18 例であり、ORR は 78.3%であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.1.1】）。

4.6.2.5.4　効果持続期間

DOCR

データカットオフ日時点で、CR を達成した被験者 13 例中 10 例（76.9%）に疾患の再発又は進行が認められなかったため、用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて CR を達成した被験者（13 例）の DOCR の中央値は評価不能であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-

221-AML-005_Table 14.2.9.1】)。CR を達成した被験者（13 例）の 81.8%で CR が 12 カ月以上持続していた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.9.1】)。

DOCRh

データカットオフ日時点で、CR+CRh を達成した被験者 15 例中 12 例（80.0%）に疾患の再発又は進行が認められなかったため、用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて CR+CRh を達成した被験者（15 例）の DOCRh の中央値は評価不能であった。CR+CRh を達成した被験者（15 例）の 85.1%で CR+CRh が 12 カ月以上持続していた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.7.1】)。

DOR

データカットオフ日時点で、OR を達成した被験者 18 例中 13 例（72.2%）に疾患の再発又は進行が認められなかったため、用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて OR を達成した被験者（18 例）の DOR の中央値は評価不能であった。OR を達成した被験者（18 例）の 75.6%で OR が 12 カ月以上持続していた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.3.1.1】)。

4.6.2.5.5　効果到達時間

TTCR

用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて CR を達成した被験者（13 例）の TTCR の中央値は 3.49 カ月であった。CR を達成した被験者 13 例（56.5%）のうち、6 例が Cycle 3 までに、5 例が Cycle 5 に、2 例が Cycle 7 又はそれ以降に CR を達成した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.10.1】)。

TTCRh

用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて CR+CRh を達成した被験者（15 例）の TTCRh の中央値は 1.97 カ月であった。CR+CRh を達成した被験者 15 例（65.2%）のうち、9 例が Cycle 3 までに、3 例が Cycle 5 に、3 例が Cycle 7 又はそれ以降に CR+CRh を達成した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.8.1】)。

TTR

用量探索パート又は拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けて OR を達成した被験者（18 例）の TTR（CR、CRi、CRp、PR 及び MLFS を含む）の中央値は 1.83 カ月であった。OR を達成した被験者 18 例（78.3%）のうち 15 例が Cycle 2（5 例）又は Cycle 3（10 例）に OR を達成した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.6.1】)。

4.7　有効性の主要な評価資料とした単一の試験の頑健性

内部妥当性及びバイアスの排除

AG120-C-009 試験は、第 III 相、国際共同、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に対する本剤とアザシチジンの併用投与の有効性を包括的かつ十分に管理された状態で評価している。ベースライン時の疾患特性は投与群間で均衡がとれており、トップラインの有効性データが得られるまでは、クロスオーバーは実施されなかった。

外部妥当性

有効性の主要な評価資料としている第 III 相試験である AG120-C-009 試験の対象集団と当該試験を裏付ける第 Ib／II 相試験である AG-221-AML-005 試験の対象集団は同様であり、本剤が対象とする、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML に該当する患者集団全体を代表している。

臨床的な意義及び統計学的有意性の程度

AG120-C-009 試験で、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で統計学的に極めて有意かつ臨床的に意義のある改善が主要評価項目である EFS に認められ、再発及び死亡のリスクは 67%低下した（HR：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011）。EFS で認められた治療効果は持続性があり、12 カ月時点の EFS 率は本剤+アザシチジン群で 37.4%（95% CI：25.9%～48.9%）、プラセボ+アザシチジン群で 12.2%（95% CI：4.3%～24.4%）であった。18 カ月時点の EFS 率は本剤+アザシチジン群で 33.3%（95% CI：20.9%～46.2%）、プラセボ+アザシチジン群で 6.1%（95% CI：0.7%～20.9%）であった。

また、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で統計学的に極めて有意かつ臨床的に意義のある改善が OS（重要な副次的評価項目）に認められ（HR：0.44、95% CI：0.27～0.73；片側 p=0.0005）、OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 24.0 カ月（95% CI：11.3～34.1 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 7.9 カ月（95% CI：4.1～11.3 カ月）であった。データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点の OS 追跡調査期間の中央値は約 15 カ月であり、全体集団の 51%（74/146 例）［本剤+アザシチジン群 39%（28/72 例）、プラセボ+アザシチジン群 62%（46/74 例）］にイベントが認められたことから、OS データは成熟していた。データカットオフ日時点で、全体集団の 42%（61/146 例）が生存しており、7%（10/146 例）が同意撤回、0.7%（1/146 例）が追跡不能であった。全般的に、これらのデータは OS に対する確実な治療効果を示している。

なお、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、本剤+アザシチジン群で OS の改善（HR：0.42、95% CI：0.27～0.65；片側 p<0.0001）が一貫して認められ、OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 29.3 カ月（95% CI：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% CI：4.1～11.3 カ月）であった。更新データに基づく結果と 2021 年 3 月

18 日のデータカットオフに基づく当初の解析結果がほぼ一致していることから、最初のカットオフ時点で OS データは成熟していたことが示された。

さらに、CR 率（重要な副次的評価項目）は、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に高く、本剤+アザシチジン群で 47.2%（95% CI：35.3%～59.3%）、プラセボ+アザシチジン群で 14.9%（95% CI：7.7%～25.0%）であり、オッズ比は 4.76（95% CI：2.15～10.50；片側 p<0.0001）であった。

IDH1m AML は予後不良の希少疾患であり、分子標的薬を併用する治療選択肢は承認されていない。IDH1m AML 患者の治療選択肢が限られていることを考慮すると、EFS の確実な改善並びに OS 及び CR 率の顕著な改善は、臨床的に重要で意義がある。

データの品質

有効性の主要な評価資料としている AG120-C-009 試験及び当該試験を裏付ける AG-221-AML-005 試験は、確立された研究指針及び ICH-GCP に従って実施され、適切なモニタリング及び品質監査が行われた。

内部一貫性

EFS に対する本剤の臨床的ベネフィットは確実であり、事前に規定した人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性別のすべての部分集団解析で一貫した臨床的ベネフィットが認められた。

計画したすべての感度分析の結果は統計学的に有意であり、EFS の主要解析結果の頑健性がさらに確認された。

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者では、EFS に加えて、OS にも顕著で統計学的に有意な改善が認められ、その他の重要な副次的評価項目である客観的抗腫瘍効果及び追加の評価項目である HRQoL にも改善が認められた。

AG120-C-009 試験で得られた EFS、OS 及び CR 率の推定値は、AG-221-AML-005 試験で未治療の IDH1m AML 患者集団（AG120-C-009 試験と同様の患者集団）を対象として得られた結果［12 カ月時点の EFS 率：68.7%、12 カ月時点の OS 率：81.5%、CR 率：56.5%（95% CI：34.5%～76.8%）］と一貫していた。

試験実施施設数及び地理的地域

AG120-C-009 試験には 199 施設が参加した。国・地域別の参加施設数は、オーストラリア 4 施設、オーストリア 2 施設、ブラジル 13 施設、カナダ 3 施設、中国 16 施設、チェコ共和国 3 施設、フランス 22 施設、ドイツ 17 施設、イスラエル 9 施設、イタリア 9 施設、日本 12 施設、韓国 8 施設、メキシコ 6 施設、オランダ 3 施設、ポーランド 5 施設、ロシア 9 施設、スペイン 23 施設、台湾 6 施設、英国 6 施設及び米国 23 施設であった。199 施設のうち 89 施設で患者が組み入れられた。EFS に関する地理的地域別の部分集団解析の結果、「米国、カナダ、西ヨーロッパ、イスラエル又はオーストラリア」では HR が 0.22（95% CI：0.09～0.54）、「日本又はその他の地理的地

域」では HR が 0.73（95% CI：0.26～2.08）であり、いずれの地理的地域でも EFS に対する治療効果が確認された。

仮説の妥当性

IDH1m は、全世界的に AML 患者の約 6%～10%で生じ、治療に対する低反応性及び OS の悪化と関連している [2)-5)]。IDH1m は、エピジェネティック及びジェネティック変化を誘導し細胞分化を阻害して AML 及びその他の癌の発生に関与する代謝物である 2-HG の過剰産生をもたらすため、重要な治療標的である [6)-7)]。AML では、変異した IDH1 を本剤が直接阻害することによって 2-HG 産生が抑制され、骨髄細胞分化が回復して白血病性芽球集団が減少する。

4.8　有効性の結論

未治療の IDH1m AML 患者を対象とした AG120-C-009 試験で、主要評価項目が達成された。プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が EFS に認められた（HR：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011）。12 カ月時点の EFS 率は本剤+アザシチジン群で 37.4%、プラセボ+アザシチジン群で 12.2%であった。

この EFS の確実な改善は、FAS の部分集団の大半及び計画したすべての感度分析で一貫して認められた。

すべての重要な副次的評価項目が達成され、OS、CR 率、CR+CRh 率及び ORR は、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で統計学的に有意な改善を示した。なお、特に断らない限り、以下には Primary CSR（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）の結果を示す。

- OS でも確実な改善（HR：0.44、95% CI：0.27～0.73；片側 p=0.0005）が認められた。OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 24.0 カ月（95% CI：11.3～34.1 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 7.9 カ月（95% CI：4.1～11.3 カ月）であった。
- 更新された解析結果（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）でも、本剤+アザシチジン群で OS の改善（HR：0.42、95% CI：0.27～0.65；片側 p<0.0001）が一貫して認められた。OS の中央値は本剤+アザシチジン群で 29.3 カ月（95% CI：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% CI：4.1～11.3 カ月）であった。
- CR 率は本剤+アザシチジン群で 47.2%（95% CI：35.3%～59.3%）、プラセボ+アザシチジン群で 14.9%（95% CI：7.7%～25.0%）であり、オッズ比は 4.76（95% CI：2.15～10.50；片側 p<0.0001）であった。
- CR+CRh 率は本剤+アザシチジン群で 52.8%（95% CI：40.7%～64.7%）、プラセボ+アザシチジン群で 17.6%（95% CI：9.7%～28.2%）であり、オッズ比は 5.01（95% CI：2.32～10.81；片側 p<0.0001）であった。

- ORR は本剤+アザシチジン群で 62.5%（95% CI：50.3%～73.6%）、プラセボ+アザシチジン群で 18.9%（95% CI：10.7%～29.7%）であり、オッズ比は 7.15（95% CI：3.31～15.44；片側 p<0.0001）であった。

その他の副次的評価項目である CR+CRi（CRp を含む）率、DOCR、DOCRh、DOR、DOCRi、TTCR、TTCRh、TTR 及び TTCRi でも、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で良好な結果が認められた。また、CR_{IDH1_MC} 率は、プラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン群で有意に高かった。

有効性の結果は HRQoL データによってさらに裏付けられた。EORTC QLQ-C30 質問票を用いた QoL 評価では、本剤+アザシチジン群で Global Health Status/QoL 及び Fatigue を含む多くの HRQoL ドメインの安定化及び臨床的に意義のある改善が認められ、本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットが裏付けられた。

さらに、本剤+アザシチジン群では、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、芽球数の速やかな減少が維持され、好中球数が速やかに回復した。この結果は、本剤とアザシチジンの併用投与の抗白血病効果によって、骨髄細胞の成熟顆粒球への分化が可能になることを示しており、本剤の既知の作用機序と一致している。対象とする集団では好中球減少及び感染症の併発が罹患及び死亡の主因であることから、本剤+アザシチジン群での好中球数の速やかな回復は、発熱性好中球減少及び感染症の発現がより少なかったことと合わせて、本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットを強く裏付けるものである。ヘモグロビン値が回復するまでの期間は両投与群で同様であったが、血小板数の回復はプラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン群が速やかであった。5.8.1 項に記載したとおり、ベースラインで輸血依存であった被験者（両投与群ともに約 54%）のうち輸血非依存となった被験者の割合は、プラセボ+アザシチジン群（17.5%）と比較して本剤+アザシチジン群（46.2%）で高く、治療期間の早期に健康な造血が回復して輸血の負担が軽減される点で、本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットがさらに裏付けられた。

有効性、HRQoL、血液学的改善及び輸血依存のデータ全体から、未治療の IDH1m AML 患者に対する本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットが確認された。

AG120-C-009 試験における日本人被験者の有効性の結果は被験者全体の結果と一貫しており、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、本剤+アザシチジン群で臨床的に意義のある改善が確認された。

第 Ib／II 相試験である AG-221-AML-005 試験に組み入れた患者集団は、第 III 相試験である AG120-C-009 試験と同様の未治療の IDH1m AML 患者集団であった。全体として 23 例（用量探索パート 7 例、拡大パート 16 例）が本剤とアザシチジンの併用投与を受け、その結果は以下のとおり AG120-C-009 試験で認められた本剤とアザシチジンの併用投与の有効性を裏付けるものであった：

- 本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）で最良総合効果が CR、CRi、CRp、PR 又は MLFS であった被験者は 18 例であり、ORR は 78.3%であった。
- 本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の CR 率は 56.5%であり、CR を達成した被験者（13 例）の大半（81.8%）で CR が 1 年以上持続していた。
- 本剤とアザシチジンの併用投与を受けて OR を達成した被験者（18 例）の TTR（CR、CRi、CRp、PR 及び MLFS を含む）の中央値は 1.83 カ月であり、OR を達成した被験者（18 例）の大半（75.6%）で OR が 1 年以上持続していた。
- 拡大パートで本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者（16 例）の OS の中央値は 24.2 カ月であった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の 12 カ月生存率（Kaplan-Meier 推定値）は 81.5%であった。

以上のデータから、強力な寛解導入療法の施行不能な IDH1m AML 患者に本剤をアザシチジンと併用して投与したときの臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

5.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の計画

AML 治療の一次治療としての本剤とアザシチジンの併用投与の安全性プロファイルの根拠となる試験は、以下のとおりである。

- 第 III 相試験の AG120-C-009 試験：本剤とアザシチジン（71 例）、又はプラセボとアザシチジン（73 例）が投与され、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m を有する 18 歳以上の AML 患者からの安全性データが得られている。
- 第 Ib／II 相試験［治験依頼者は Celgene 社／ブリストル・マイヤーズスクイブ（BMS）社］の AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与の安全性を裏付けるデータが IDH1 変異を有する未治療の AML 患者 23 例から得られている。
- 単剤療法の第 I 相試験である AG120-C-001 試験：IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）患者に対する本剤の安全性データが得られている。

さらに、本剤の他の臨床試験から得られた重篤な有害事象のデータは、限定的ではあるものの安全性の評価を裏付けるものである。これらの試験には、中国人の R/R AML 患者を対象とした単剤療法試験（CS3010-101 試験、完了）、未治療 AML 患者を対象とした本剤と導入／強化療法の併用療法試験（AG120-221-C-001 試験、継続中）及び R/R AML 患者を対象とした単剤療法による拡大アクセスプログラム（AG120-C-010 試験、完了）[6]が含まれる。また、健康人を対象とした試験及び特別な集団を対象とした試験（いずれも完了）の重篤な有害事象データとともに、本剤の単剤療法試験（AG120-C-002 試験及び AG120-C-001 試験）及び本剤とアザシチジンの併用療法試験（AG-221-AML-005 試験）で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに得られた重篤な有害事象データも要約する。以上の試験のデータを【2.7.4_2.1.7.3】項に示す。

AG120-C-009 試験の結果の概要及び関連する支持データを以下の項で説明する。AML 治療を支持する臨床試験の安全性解析対象集団の主要データ及び支持データについては、【2.7.4_1】項（医薬品への曝露）、【2.7.4_2】項（有害事象）、【2.7.4_3】項（臨床検査値の評価）、【2.7.4_4】項（バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目）及び【2.7.4_5】項（特別な患者集団及び状況下における安全性）に詳述する。

5.2　曝露の程度

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）における治験薬の曝露期間の中央値は 5.98 カ月（四分位範囲：1.74～15.08 カ月）であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 2.76 カ月（四分位範囲：1.38～5.59 カ月）よりも 2 倍超長かった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3-1.3】）。本剤+アザシチジン群（71 例）における本剤の曝露期間の中央値は 180.0 日（四分位範囲：53.0～459.0 日）であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）でのプラセボの曝露期間の中央値 84.0 日（四分位範囲：42.0～170.0 日）よりも 2 倍超長かった（【2.7.4_表 1.2:1】）。本剤又はプ

[6] これらの試験は、本邦における今回の医薬品製造販売承認申請では臨床データパッケージに含まれていない。

ラセボの曝露期間が 24 週超であった被験者の割合は、本剤+アザシチジン群で 52.1%、プラセボ+アザシチジン群で 26.0%であった。本剤又はプラセボの相対用量強度の中央値は、両投与群とも約 98%であった。アザシチジンの曝露期間は、それぞれの投与群での本剤又はプラセボの曝露期間と同様の傾向であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3-1.2a】）。

AG120-C-009 試験の日本人被験者では、本剤及びプラセボの曝露期間は、本剤+アザシチジン群（3 例）では 113～333 日［各被験者の値（昇順で記載、以下同様）：113 日、290 日、333 日］、プラセボ+アザシチジン群（3 例）では 19～327 日（各被験者の値：19 日、55 日、327 日）であった。

5.2.1　用量変更

AG120-C-009 試験で本剤又はプラセボを減量した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（23.9%）がプラセボ+アザシチジン群（11.0%）よりも高かった（【2.7.4_表 1.2:2】）。アザシチジンを減量した被験者の割合も、本剤+アザシチジン群（18.3%）がプラセボ+アザシチジン群（5.5%）よりも高かった（【2.7.4_表 1.2:2】）。本剤又はプラセボを投与中断した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（74.6%）とプラセボ+アザシチジン群（74.0%）では同程度で、アザシチジンを投与中断した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（66.2%）がプラセボ+アザシチジン群（53.4%）よりも高かった。これらの群間でみられた差については、治験薬の曝露期間の中央値が本剤+アザシチジン群で、プラセボ+アザシチジン群よりも 2 倍超長かったことと関連させて考察する必要がある。

5.3　有害事象の概要

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）で 49 例（69.0%）に重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が発現した。治験責任医師によって本剤のみと関連すると判断された重篤な TEAE は 7.0%、本剤及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された重篤な TEAE は 22.5%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 60 例（82.2%）に重篤な TEAE が発現した。治験責任医師によってプラセボのみと関連すると判断された重篤な TEAE は 4.1%、プラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された重篤な TEAE は 12.3%であった。

死亡に至った TEAE は、本剤+アザシチジン群で 10 例（14.1%）、プラセボ+アザシチジン群で 21 例（28.8%）に発現した。死亡に至った TEAE はいずれも、治験責任医師によって治験薬と関連しないと判断された。

AG120-C-009 試験では、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群の各 3 例のすべての日本人被験者（100%）で TEAE が発現した。重篤な TEAE が各投与群で 1 例（33.3%）発現し、いずれも治験責任医師によって本剤又はアザシチジンと関連しないと判断された。日本人被験者に死亡に至った TEAE は発現しなかった（【2.7.4_表 5.1:2】）。

5.3.1　比較的よくみられる有害事象

AG-120-009 試験では、TEAE は本剤+アザシチジン群（71 例）で 70 例（98.6%）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 73 例（100%）発現した（表 5.3:1）。

AG120-C-009 試験でみられた TEAE［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約］で、発現割合が 10%以上の SOC は、本剤+アザシチジン群（71 例）とプラセボ+アザシチジン群（73 例）で同様であり、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（【2.7.4_表 2.1:24】）。PT レベルで発現割合が 10%以上の TEAE を表 5.3:1 に示す。プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上高い TEAE は、嘔吐、好中球減少症、血小板減少症、心電図 QT 延長、不眠症、分化症候群、四肢痛、血腫、関節痛、頭痛、白血球増加症及び白血球減少症であった。逆に、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上低い TEAE は、便秘、無力症、低カリウム血症、体重減少、末梢性浮腫、食欲減退、肺炎、咳嗽、発熱、発熱性好中球減少症及び敗血症であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.4】）。

ギラン・バレー症候群、進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群は、いずれの投与群でも発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.1】）。

AG120-C-009 試験では、本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）でよくみられた TEAE は、SOC レベルで、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」［各 3 例（100%）］であった（【2.7.4_表 5.2:1】）。本剤+アザシチジン群の日本人被験者で 2 例以上に発現した TEAE は下痢［3 例（100%）］、発熱性好中球減少症、不眠症、悪心、発疹、便秘、挫傷及び注入部位血管外漏出、口腔咽頭痛、四肢痛及び嘔吐［各 2 例（66.7%）］であった。本剤+アザシチジン群の日本人被験者で 2 例（66.7%）に発現し、プラセボ+アザシチジン群では発現しなかった TEAE は、便秘、挫傷、注入部位血管外漏出、口腔咽頭痛、四肢痛及び嘔吐であった（【2.7.4_表 5.1:3】）。

表 5.3:1　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib+ azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE	**70 (98.6)**	**73 (100.0)**
Nausea［悪心］	30 (42.3)	28 (38.4)
Vomiting［嘔吐］	29 (40.8)	19 (26.0)
Diarrhoea［下痢］	25 (35.2)	26 (35.6)
Pyrexia［発熱］	24 (33.8)	29 (39.7)
Anaemia［貧血］	22 (31.0)	21 (28.8)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	20 (28.2)	25 (34.2)
Neutropenia［好中球減少症］	20 (28.2)	12 (16.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	20 (28.2)	15 (20.5)
Constipation［便秘］	19 (26.8)	38 (52.1)
Pneumonia［肺炎］	17 (23.9)	23 (31.5)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	14 (19.7)	5 (6.8)
Insomnia［不眠症］	13 (18.3)	9 (12.3)
Asthenia［無力症］	11 (15.5)	24 (32.9)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (15.5)	19 (26.0)
Dyspnoea［呼吸困難］	11 (15.5)	9 (12.3)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	11 (15.5)	21 (28.8)
Differentiation syndrome［分化症候群］	10 (14.1)	6 (8.2)
Pain in extremity［四肢痛］	10 (14.1)	3 (4.1)
Fatigue［疲労］	9 (12.7)	10 (13.7)
Haematoma［血腫］	9 (12.7)	1 (1.4)
Arthralgia［関節痛］	8 (11.3)	3 (4.1)
Headache［頭痛］	8 (11.3)	2 (2.7)
Leukocytosis［白血球増加症］	8 (11.3)	1 (1.4)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	8 (11.3)	16 (21.9)
Platelet count decreased［血小板数減少］	8 (11.3)	6 (8.2)
Rash［発疹］	7 (9.9)	9 (12.3)
Cough［咳嗽］	6 (8.5)	11 (15.1)
Haemorrhoids［痔核］	5 (7.0)	8 (11.0)
Weight decreased［体重減少］	4 (5.6)	12 (16.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.4. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: The summary includes TEAEs that occurred in ≥10% of subjects in any column at the PT level; "Subjects with Any TEAE" are summarized for all TEAEs. The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; For subjects with multiple occurrences of an adverse event, the adverse event with the worst CTCAE grade is included in the summary; MedDRA Version 23.1 and CTCAE Version 4.03 are used.

5.3.2　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象

AG120-C-009 試験でグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 93.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 94.5%であり、両投与群で同程度であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE を表 5.3:2 に示す。

プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 2%以上高いグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症、血小板減少症、心電図 QT 延長、白血球減少症、肺塞栓症、COVID-19、高カリウム血症、頭蓋内出血及び心不全であった。本剤+アザシチジン群よりもプラセボ+アザシチジン群で発現割合が 2%以上高いグレード 3 以上の TEAE は、下痢、発熱性好中球減少症、肺炎、無力症、食欲減退、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血圧、敗血症、体重減少、不整脈、呼吸困難、高血糖、全身健康状態悪化、譫妄、骨髄機能不全、菌血症、気管支炎、憩室炎、高尿酸血症、低リン酸血症、鼻出血及び失神寸前の状態であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.2】）。

AG120-C-009 試験で、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群の各 3 例のすべての日本人被験者（100%）でグレード 3 以上の TEAE が発現した。2 例以上の日本人被験者に発現したグレード 3 以上の TEAE は、本剤+アザシチジン群では発熱性好中球減少症［2 例（66.7%）］、プラセボ+アザシチジン群では貧血［3 例（100%）］であった（【2.7.4_表 5.1:4】）。

表 5.3:2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib+ azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any Grade ≥3 TEAE	**66 (93.0)**	**69 (94.5)**
Diarrhoea［下痢］	1 (1.4)	5 (6.8)
Anaemia［貧血］	18 (25.4)	19 (26.0)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	20 (28.2)	25 (34.2)
Neutropenia［好中球減少症］	19 (26.8)	12 (16.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	17 (23.9)	15 (20.5)
Pneumonia［肺炎］	16 (22.5)	21 (28.8)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	7 (9.9)	2 (2.7)
Asthenia［無力症］	0	5 (6.8)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (1.4)	6 (8.2)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	2 (2.8)	6 (8.2)
Platelet count decreased［血小板数減少］	6 (8.5)	6 (8.2)
Leukopenia［白血球減少症］	5 (7.0)	2 (2.7)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	6 (8.5)	5 (6.8)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	3 (4.2)	5 (6.8)
Hypotension［低血圧］	0	4 (5.5)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	4 (5.6)	1 (1.4)
Sepsis［敗血症］	2 (2.8)	6 (8.2)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.4. Data cutoff date: 18 March 2021.

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: The table includes TEAEs that occurred in ≥5% of subjects in any column at the PT level; "Subjects with Any Grade ≥3 TEAE" are summarized for all TEAEs. Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events in any grade based on the frequencies observed for ivosidenib + azacitidine; The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; For subjects with multiple occurrences of an adverse event, the adverse event with the worst CTCAE grade is included in the summary; MedDRA Version 23.1 and CTCAE Version 4.03 are used.

5.3.3　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象

AG120-C-009 試験で、治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 59.2%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 49.3%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連する TEAE のうち、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上高い TEAE は、好中球減少症（本剤+アザシチジン群 14.1%、プラセボ+アザシチジン群 5.5%、以下同順）、悪心（23.9%、16.4%）、嘔吐（19.7%、11.0%）及び食欲減退（8.5%、2.7%）であった（【2.7.4_表 2.1:4】）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連する TEAE のうち、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上低い TEAE はなかった。

治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 38.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 24.7%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された TEAE のうち、本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の TEAE は、プラセボ+アザシチジン群でも発現したが、発現割合はプラセボ+アザシチジン群が低かった。該当する TEAE は、本剤+アザシチジン群（71 例）及びプラセボ+アザシチジン群（73 例）でそれぞれ、心電図 QT 延長（14.1%、2.7%）、白血球増加症（8.5%、1.4%）及び分化症候群（11.3%、6.8%）であった（【2.7.4_表 2.1:5】）。

AG120-C009 試験で、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群のすべての日本人被験者に、治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された TEAE が発現した。治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された TEAE が本剤+アザシチジン群の日本人被験者 3 例のうちの 1 例（33.3%）（悪心及び心電図 QT 延長）に発現したが、プラセボのみと関連すると判断された TEAE は発現しなかった（【2.7.4_表 5.1:5】）。本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群の各 2 例の日本人被験者（66.7%）に、治験責任医師によってアザシチジンのみと関連すると判断された TEAE が発現した。2 例以上の日本人被験者に発現した治験責任医師によってアザシチジンのみと関連すると判断された TEAE は、本剤+アザシチジン群では嘔吐［2 例（66.7%）］、プラセボ+アザシチジン群では注射部位紅斑［2 例（66.7%）］であった（【2.7.4_表 5.1:6】）。

5.3.4　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象

AG120-C-009 試験で、治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE が、本剤+アザシチジン群（71 例）で 45.1%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 30.1%に発現した（【2.7.4_表 2.1:1】）。治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE のうち、発現割合が 10%以上であったものは好中球減少症［本剤+アザシチジン群で 14.1%、プラセボ+アザシチジン群で 5.5%、以下同順］のみであった。治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE のうち、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上高い TEAE は、好中球減少症以外では、心電図 QT 延長（2.8%、0.0%）、好中球数減少（4.2%、1.4%）及び肺炎（4.2%、0.0%）であった。治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE のうち、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上低い TEAE はなかった（【2.7.4_表 2.1:7】）。

治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE が、本剤+アザシチジン群（71 例）で 15.5%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 11.0%に発現した（【2.7.4_表 2.1:1】）。治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE のうち、本剤+アザシチジン群とプラセボ+アザシチジン群で発現割合に 2%以上の差があったものは心電図 QT 延長（7.0%、1.4%）のみであった（【2.7.4_表 2.1:8】）。

AG120-C-009 試験で、治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE は、本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に発現した心電図 QT 延長のみであった（【2.7.4_表 5.1:7】）。治験責任医師によってアザシチジンのみと関連すると判断されたグレード 3 以上の TEAE が、本剤+アザシチジン群の日本人被験者の 2 例（66.7%）、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者の 1 例（33.3%）に発現した（【2.7.4_表 5.1:8】）。

5.3.5　死亡及び他の重篤な有害事象

5.3.5.1　治験薬投与期間中の死亡

AG120-C-009 試験で、死亡に至った TEAE は、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連しないと判断された（【2.7.4_表 2.1:8】）。

治験薬投与期間中に死亡した被験者は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 14 例（19.7%）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 29 例（39.7%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.2-1, Listing 16.3.2-1】）。死因は、TEAE［本剤+アザシチジン群 10 例（14.1%）、プラセボ+アザシチジン群 21 例（28.8%）、以下同順］（表 5.3:3）又は再発／疾患進行［5 例（7.0%）、8 例（11.0%）］であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.2-1】）。なお、本剤+アザシチジン群の 1 例に、死亡に至った TEAE（腺癌）が治験薬投与期間中（治験薬投与は終了）に発現し、治験薬投与期間後（治験薬投与終了後 28 日超）、当該事象によって被験者は死亡した。

本剤+アザシチジン群（71 例）で死亡に至った TEAE の大半は SOC レベルで「神経系障害」で、プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも発現割合は高く［4 例（5.6%）、0 例］、死亡に至った「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群［14 例（19.2%）］よりも本剤+アザシチジン群［3 例（4.2%）］が低かった（表 5.3:3）。

本剤+アザシチジン群（71 例）で死亡に至った TEAE は、頭蓋内出血［2 例（2.8%）］並びに腺癌、COVID-19、虚血性脳卒中、多臓器機能不全症候群、肺炎、肺塞栓症、痙攣発作及び敗血症性ショック［各 1 例（1.4%）］であった。プラセボ+アザシチジン群（73 例）で最もよくみられた死亡に至った TEAE は肺炎［5 例（6.8%）］であった。

AG120-C-009 試験で、日本人被験者に治験薬投与期間中の死亡はみられなかった。プラセボ+アザシチジン群の 3 例のすべての日本人被験者（100%）が治験薬投与期間終了後に死亡し、死因は AML の再発／疾患進行であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.2-1】）。

表 5.3:3　死亡に至った TEAE の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects With Any TEAE Leading to Death[1]	**10 (14.1)**	**21 (28.8)**
Nervous system disorders［神経系障害］	4 (5.6)	0
Haemorrhage intracranial［頭蓋内出血］	2 (2.8)	0
Ischaemic stroke［虚血性脳卒中］	1 (1.4)	0
Seizure［痙攣発作］	1 (1.4)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	3 (4.2)	14 (19.2)
COVID-19［COVID-19］	1 (1.4)	0
Pneumonia［肺炎］	1 (1.4)	5 (6.8)
Septic shock［敗血症性ショック］	1 (1.4)	2 (2.7)
Abdominal infection［腹部感染］	0	1 (1.4)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	0	1 (1.4)
COVID-19 pneumonia［COVID-19 肺炎］	0	1 (1.4)
Corynebacterium sepsis［コリネバクテリウム性敗血症］	0	1 (1.4)
Pneumonia bacterial［細菌性肺炎］	0	1 (1.4)
Sepsis［敗血症］	0	2 (2.7)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (1.4)	3 (4.1)
Multiple organ dysfunction syndrome［多臓器機能不全症候群］	1 (1.4)	1 (1.4)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	0	2 (2.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［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）］	1 (1.4)	0
Adenocarcinoma［腺癌］	1 (1.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (1.4)	2 (2.7)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	1 (1.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Lung disorder［肺障害］	0	1 (1.4)
Respiratory failure［呼吸不全］	0	1 (1.4)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	0	1 (1.4)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders［精神障害］	0	1 (1.4)
Delirium［譫妄］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-7.1. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed for ivosidenib + azacitidine; The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column; MedDRA Version 23.1 is used
1 One subject experienced a TEAE that resulted in post-treatment death. This death was counted as a post-treatment death.

5.3.5.2　重篤な有害事象

AG120-C-009 試験では、重篤な TEAE が本剤+アザシチジン群（71 例）で 69.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 82.2%に発現した（表 5.3:4）。報告された重篤な TEAE は、各薬剤の安全性プロファイル及び原疾患の合併症と一致していた。曝露期間が長くても、重篤な TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群の方がプラセボ+アザシチジン群よりも低かった。

プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 2%以上高い重篤な TEAE は、分化症候群（本剤+アザシチジン群 8.5%、プラセボ+アザシチジン群 1.4%、以下同順）、肺塞栓症（4.2%、1.4%）、並びに COVID-19、胸水及び頭蓋内出血（各 2.8%、0.0%）であった。プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 2%以上低い重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症（23.9%、27.4%）、肺炎（19.7%、21.9%）、敗血症（1.4%、4.1%）、並びに肛門膿瘍、憩室炎、耳下腺炎、全身健康状態悪化、鼻出血及び下痢（各 0.0%、2.7%）であった（表 5.3:4）。

治験責任医師によって本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された重篤な TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 22.5%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 12.3%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤と関連する重篤な TEAE の発現割合は本剤+アザシチジン群で高かったが、PT レベルでの発現割合に臨床的に重要な投与群間差はみられなかった（【2.7.4_表 2.1:12】）。

治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された重篤な TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 7.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 4.1%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された重篤な TEAE のうち、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上高いものは分化症候群（5.6%、0.0%）のみであった（【2.7.4_表 2.1:13】）。

AG120-C-009 試験では、本剤+アザシチジン群の日本人被験者及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者の各 1 例（33.3%）に、重篤な TEAE が発現した。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に重篤な発熱性好中球減少症及び分化症候群が発現し、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に重篤な発熱性好中球減少症及び C-反応性蛋白増加が発現した（【2.7.4_表 5.1:9】）。

いずれの投与群でも日本人被験者に、治験責任医師によって本剤のみ、プラセボのみ又はアザシチジンのみと関連すると判断された重篤な TEAE は発現しなかった。本剤+アザシチジン群の日本人被験者の 1 例に発現した重篤な TEAE（分化症候群）が治験責任医師によって本剤及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

表 5.3:4　2 例以上に発現した重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any SAE	**49 (69.0)**	**60 (82.2)**
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	28 (39.4)	39 (53.4)
Pneumonia［肺炎］	14 (19.7)	16 (21.9)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	2 (2.8)	2 (2.7)
COVID-19［COVID-19］	2 (2.8)	0
Sepsis［敗血症］	1 (1.4)	3 (4.1)
Septic shock［敗血症性ショック］	1 (1.4)	2 (2.7)
Anal abscess［肛門膿瘍］	0	2 (2.7)
Diverticulitis［憩室炎］	0	2 (2.7)
Parotitis［耳下腺炎］	0	2 (2.7)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	21 (29.6)	22 (30.1)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	17 (23.9)	20 (27.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	2 (2.8)	1 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［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）］	9 (12.7)	2 (2.7)
Differentiation syndrome［分化症候群］	6 (8.5)	1 (1.4)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	7 (9.9)	7 (9.6)
Pyrexia［発熱］	4 (5.6)	3 (4.1)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	0	2 (2.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	7 (9.9)	8 (11.0)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	3 (4.2)	1 (1.4)
Pleural effusion［胸水］	2 (2.8)	0
Epistaxis［鼻出血］	0	2 (2.7)
Nervous system disorders［神経系障害］	6 (8.5)	3 (4.1)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Haemorrhage intracranial［頭蓋内出血］	2 (2.8)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	4 (5.6)	7 (9.6)
Diarrhoea［下痢］	0	2 (2.7)
Cardiac disorders［心臓障害］	3 (4.2)	3 (4.1)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Renal failure［腎不全］	2 (2.8)	1 (1.4)
Investigations［臨床検査］	2 (2.8)	3 (4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	2 (2.8)	0
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	1 (1.4)	3 (4.1)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-3.1. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse events; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed for ivosidenib + azacitidine; The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column. MedDRA version 23.1 and CTCAE version 4.03 are used.

5.3.6　その他の重要な有害事象

AG120-C-009 試験で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）とプラセボ+アザシチジン群（73 例）で同程度であった。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群で 26.8%及びプラセボ+アザシチジン群で 26.0%であり（以下同順）、本剤又はプラセボのみの投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.2%及び 2.7%、アザシチジンのみの投与中止に至った TEAE の発現割合は 2.8%及び 1.4%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中止に至った TEAE のうち、発現割合の投与群間差が 5%以上であったものは肺炎（本剤+アザシチジン群では 0.0%、プラセボ+アザシチジン群では 5.5%）のみであった（【2.7.4_表 2.1:15】）。本剤又はプラセボのみの投与中止に至った TEAE（【2.7.4_表 2.1:16】）及びアザシチジンのみの投与中止に至った TEAE（【2.7.4_表 2.1:17】）の PT レベルでの発現割合に、臨床的に重要な投与群間差はみられなかった。

AG120-C-009 試験の日本人被験者に、本剤又はプラセボの投与中止に至った TEAE は発現しなかった（【5.3.5.3.2_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-4.1JP】）。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）にアザシチジンのみの投与中止に至った TEAE［発熱性好中球減少症（2 件）］が発現した（【2.7.4_表 5.1:10】、【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

AG120-C-009 試験で、本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中断に至った TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 52.1%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 38.4%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上高いものは、好中球減少症（本剤+アザシチジン群 22.5%、プラセボ+アザシチジ

ン群 4.1%、以下同順）及び血小板減少症（7.0%、1.4%）であった（【2.7.4_表 2.1:18】）。本剤又はプラセボのみの投与中断に至った TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 28.2%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 38.4%であり（【2.7.4_表 2.1:1】）、PT レベルでの発現割合に臨床的に重要な投与群間差はみられなかった（【2.7.4_表 2.1:19】）。アザシチジンのみの投与中断に至った TEAE が発現した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群で 26.8%、プラセボ+アザシチジン群で 23.3%であり（【2.7.4_表 2.1:1】）、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上高いものは好中球減少症（12.7%、4.1%）であった（【2.7.4_表 2.1:20】）。

AG120-C-009 試験で、本剤+アザシチジン群の日本人被験者の 2 例（66.7%）及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者の 1 例（33.3%）に、本剤又はプラセボのみの投与中断に至った TEAE が発現した。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 2 例に発現した本剤のみの投与中断に至った TEAE は、1 例は肺炎、他の 1 例は心電図 QT 延長及び分化症候群（各 2 件）並びに薬疹であった。プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）にプラセボのみの投与中断に至った発熱性好中球減少症が発現した（【2.7.4_表 5.1:11】、【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）にアザシチジンのみの投与中断に至った発熱性好中球減少症が 2 件発現した（【2.7.4_表 5.1:12】、【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

AG120-C-009 試験で治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で高かった。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の減量に至った TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群 5.6%及びプラセボ+アザシチジン群 0.0%（以下同順）、本剤又はプラセボのみの減量に至った TEAE の発現割合は 14.1%及び 8.2%、アザシチジンのみの減量に至った TEAE の発現割合は 12.7%及び 5.5%であった（【2.7.4_表 2.1:1】）。本剤の減量に至った心電図 QT 延長が本剤+アザシチジン群（71 例）の 8.5%、プラセボの減量に至った心電図 QT 延長がプラセボ+アザシチジン群（73 例）の 1.4%に発現したが、その他の本剤の減量に至った TEAE の発現割合に臨床的に重要な投与群間差はみられなかった（【2.7.4_表 2.1:22】）。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の減量に至った TEAE（【2.7.4_表 2.1:21】）並びにアザシチジンのみの減量に至った TEAE（【2.7.4_表 2.1:23】）の発現割合に、臨床的に重要な投与群間差はみられなかった。

AG120-C-009 試験で、本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に、本剤の減量に至った TEAE（心電図 QT 延長）が発現した（【2.7.4_表 5.1:13】）。いずれの投与群でも日本人被験者に、アザシチジンの減量に至った TEAE は発現しなかった（【5.3.5.3.2_CSR AG120-C-009_CSR_Table 14.3.1-6.2JP】）。

全般的に、これらの事象は本剤の安全性プロファイル又は原疾患の症状と一致している。

5.4　特に注目すべき有害事象

【2.7.4_2.1.10】項で以下の特に注目すべき有害事象（AESI）を検討した。

- 心電図 QT 延長（SAP 及び治験実施計画書の規定による QT 延長）
- 白血球増加症
- 分化症候群

5.4.1　心電図 QT 延長

AG120-C-009 試験では、治験実施計画書に従って、重篤性にかかわらず、グレード 3 以上と評価されたすべての QT 延長［2 回以上の ECG 検査で QTcF が 500 ms 超、又は QTcF が 500 ms 超若しくはベースラインからの QTcF の変化量が 60 ms 以上であり、トルサード　ド　ポアント、多形成心室性頻脈若しくは重篤な不整脈の徴候／症状を伴う場合］を、治験依頼者に AESI として報告することとした［治験実施計画書第 10.0 版（11.2.3.1 項）、2021 年 9 月 29 日付］（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.1】）。

AG120-C-009 試験では、MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE は、心電図 QT 延長及び失神であった。心電図 QT 延長（グレードを問わない）の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 19.7%であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 6.8%よりも高かった。グレード別の発現割合は、グレード 1 が本剤+アザシチジン群で 2.8%及びプラセボ+アザシチジン群で 1.4%（以下同順）、グレード 2 が 7.0%及び 2.7%、グレード 3 が 9.9%及び 4.1%であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.3, Table 14.3.1-2.4】）。プラセボ+アザシチジン群に発現した 1 件の失神は重篤な TEAE であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.1】）。グレード 4 又は 5 の TEAE の心電図 QT 延長、トルサード　ド　ポアント又は致死性不整脈は発現しなかった。本剤の投与中止及びアザシチジンの投与中断に至った AESI の心電図 QT 延長（グレード 3 以上）が 1 例で 1 件発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-3_revised, Table 14.3.1-8-4A】）。治験責任医師によって本剤又はプラセボのみと関連すると判断された AESI の心電図 QT 延長（グレード 3 以上）は、本剤+アザシチジン群の 5 例及びプラセボ+アザシチジン群の 1 例に発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.1-1】）。

AG120-C-009 試験で、心電図 QT 延長の初回発現までの日数の中央値は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 29 日（範囲：1～141 日）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 57 日（範囲：15～82 日）であった（【5.3.5.3.1_ADR AG120-C-009_Table 14.4.1-2.14】）。

AG120-C-009 試験では、本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に、AESI の心電図 QT 延長（グレード 3 以上）が 1 件発現し、治験責任医師によって本剤と関連すると判断され、本剤の投与中断に至った（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.4.2　白血球増加症

白血球増加症は AML の患者で予期される合併症である。AG120-C-009 試験では、グレード 3 以上の白血球増加症（PT の白血球増加症、白血球数増加及び著明な白血球増多）を AESI とした。

AESI の定義に合致するグレード 3 以上の白血球増加症はいずれの投与群でも発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.1-1, Table 14.3.1-8.3】）。

TEAE の白血球増加症（グレードを問わない）は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 11.3%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 1.4%に発現し、いずれも非重篤であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.1-1, Table 14.3.1-2.1】）。

TEAE の白血球増加症の初回発現までの日数の中央値は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 20 日（範囲：9～33 日）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 22 日（範囲：22～22 日）であった（【5.3.5.3.1_ADR AG120-C-009_Table 14.4.1-2.11】）。

白血球数増加（グレードを問わない）は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 1 例（1.4%）に発現し、プラセボ+アザシチジン群（73 例）では発現しなかった。本剤+アザシチジン群の被験者では白血球数が 2 倍に増加し、うち 1 件は重篤（グレード 2）、他の 1 件は非重篤（グレード 1）と判断された（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.1-1, Table 14.3.1-2.1】）。

著明な白血球増多の発現はなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.1】）。

AG120-C-009 試験の日本人被験者に、AESI の定義に合致するグレード 3 以上の白血球増加症は発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.4.3　分化症候群

分化症候群は、血液悪性腫瘍患者に本剤を投与したときにみられる既知の副作用であり、重要な特定されたリスクに設定されている。

AG120-C-009 試験では、グレード 2 以上の分化症候群（MedDRA version 23.1 の PT の分化症候群）を、重篤性にかかわらず、治験実施計画書の規定に従って、AESI として治験依頼者に報告することとした（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.9】）。

分化症候群（グレードを問わない）の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 14.1%（グレード 2 は 9.9%、グレード 3 は 4.2%）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 8.2%（グレード 2 は 4.1%、グレード 3 は 2.7%、グレード 4 は 1.4%）であり、すべて AESI の定義に合致する分化症候群であった。重篤な AESI の分化症候群は、本剤+アザシチジン群で 8.5%、プラセボ+アザシチジン群で 1.4%に発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.1】）。いずれの投与群でも死亡に至った分化症候群（グレード 5）は発現しなかった。プラセボ+アザシチジン群の 1 例に、治験薬の投与中断及び投与中止を含む複数の処置を必要とする分化症候群（グレード 4）が発現した。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された分化症候群は本剤+アザシチジン群で 10 例、プラセボと関連すると判断された分化症候群はプラセボ+アザシチジン群で 6 例に発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-5_revised】）。

AG120-C-009 試験では、PT の分化症候群の初回発現までの日数の中央値は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 19.5 日（範囲：3～33 日）、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 44 日（範囲：4～86 日）であった（【5.3.5.3.1_ADR AG120-C-009_Table 14.4.1-2.10】）。

AG120-C-009 試験では、本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例（33.3%）に、AESI の分化症候群（グレード 2 以上）が 2 件発現し、いずれも治験責任医師によって本剤及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断され、本剤の投与中断に至った。2 件目の分化症候群は重篤であり、その治療のための投薬及び処置が行われた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.5　臨床的に重要なその他の有害事象

5.5.1　ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群が、血液悪性腫瘍に対象とする本剤の臨床開発プログラムで潜在的リスクとして調査された。ギラン・バレー症候群は、中枢神経系（CNS）に影響を及ぼす希少で重篤な症候群であり、この重度かつ急性の麻痺性ニューロパチーは生命を脅かし、永久的な障害をもたらす可能性がある。この自己免疫疾患は、先行する細菌感染又はウイルス感染によって誘発されることがあり、免疫系が末梢神経を攻撃してミエリンの絶縁体を損傷する場合に生じる。血液悪性腫瘍被験者集団で PT のギラン・バレー症候群が報告されたことから、潜在的なギラン・バレー症候群事象を示す可能性のある医学的に同義の用語の包括的な検索を実施した。

AG120-C-001 試験で本剤 500 mg を投与した IDH1m 血液腫瘍被験者（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）228 例のうち 2 例に重篤な TEAE としてギラン・バレー症候群が報告され、いずれの被験者も本剤の投与を中止した。これらの重篤な TEAE は治験責任医師によって本剤と関連すると判断されたが、交絡因子がギラン・バレー症候群の発現に寄与した可能性がある（1 例は他疾患に対する骨盤部照射を受けており、他の 1 例は重篤な TEAE と判断された時点でビタミン B12 欠乏を併発していた）（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.1, Section 12.3.3.3.5】）。

上記以外には、本剤 500 mg を単剤又はアザシチジンとの併用で 1 日 1 回反復経口投与した血液悪性腫瘍の臨床試験でギラン・バレー症候群は報告されていない。

非臨床試験では CNS が本剤の毒性の標的臓器である可能性を示唆する根拠は認められず、これらの多発ニューロパチー事象の発現を説明できる作用機序は特定されていない。したがって、ギラン・バレー症候群は、本申請で申請する効能又は効果（*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病）において、本剤投与に伴う安全性上の懸念又は潜在的リスクではない。

AG120-C-009 試験の日本人被験者に、ギラン・バレー症候群は発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.5.2　白質脳症（進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群を含む）

進行性多巣性白質脳症（PML）及び可逆性後白質脳症症候群（PRES）が、本剤の臨床開発プログラムで潜在的リスクとして調査された。

PML は、脳白質の進行性の損傷や炎症が多発することを特徴とする、希少でしばしば致死的となるウイルス疾患である。PML は John Cunningham ウイルスによって引き起こされる。ほとんど

の場合、このウイルスに感染しているが、正常状態では免疫系で制御されている。PRES は、脳症、痙攣発作及びその他の神経学的徴候を特徴とする臨床放射線学的な病態であり、神経画像で主に後頭葉白質に特徴的な病変が確認される [1)]。PRES は、神経画像上の典型的な病変を伴う神経症候群として特徴付けられ、悪性腫瘍患者で使用される化学療法剤及び免疫抑制剤の投与に伴って発現する可能性がある。PRES は、化学療法を含む広範な治療下で発現する可能性があり、原因が除去されると通常は可逆的である [2)]。PRES を有する患者では、これらの症状（高血圧、血管疾患及び自己免疫疾患）と併存した腎疾患及び腎障害がみられることが多い [3)]。血液悪性腫瘍被験者集団で PML 及び PRES が報告されたことから、PML 及び PRES を含む潜在的な白質脳症事象を示す可能性のある医学的に同義の用語を含む包括的な検索を実施した。

AG120-C-001 試験で本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した血液悪性腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）（228 例）のうち、IDH1m R/R AML 被験者 1 例（0.4%）に重篤な TEAE として進行性多巣性白質脳症が 2 件、未治療の IDH1m AML 被験者 1 例（0.4%）に可逆性後白質脳症症候群が発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.7.1, Listing 16.2.7.1】）。

上記以外に、本剤 500 mg を単剤又はアザシチジンとの併用で 1 日 1 回反復経口投与した血液悪性腫瘍の臨床試験で進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群は報告されていない。

全般的に、本剤投与による PML 又は PRES の発現を示唆する明らかな作用機序は特定されておらず、上記のデータを総合すると、PML 及び PRES は、本申請で申請する効能又は効果（*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病）において、本剤投与に伴う安全性上の懸念又は潜在的リスクではないとする申請者の判断を裏付けるものである。

AG120-C-009 試験の日本人被験者に、TEAE の進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群は発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.6　その他の注目すべき有害事象

その他の治験薬投与下で発現した注目すべき有害事象（TEAEI）には、血液悪性腫瘍における臨床的ベネフィットに関連するものとして、感染及び出血が含まれた。

5.6.1　感染

AG120-C-009 試験では、SMQ（広域）「日和見感染」の事象を TEAEI の感染と定義した。TEAEI の感染（グレードは問わない）の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 28.2%であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 49.3%よりも低かった。グレード 3 以上の TEAEI の感染の発現割合は、本剤+アザシチジン群で 21.1%及びプラセボ+アザシチジン群で 30.1%（以下同順）であり、重篤な TEAEI の感染は 16.9%及び 23.3%、死亡に至った TEAEI の感染は 2.8%及び 9.6%、本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中止に至った TEAEI の感染は 4.2%及び 9.6%であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.5, Table 14.3.1-8.7, Table 14.3.1-8.8】）。死亡に至った TEAEI の感染は、本剤+アザシチジン群では COVID-19 及び敗血

症性ショック［各 1 例（1.4%）］であり、プラセボ+アザシチジン群では敗血症及び敗血症性ショック［各 2 例（2.7%）］、並びに気管支肺アスペルギルス症、コリネバクテリウム性敗血症及び COVID-19 肺炎［各 1 例（1.4%）］であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.6, Table 14.3.1-8.7】）。本剤+アザシチジン群に発現した TEAEI の感染で本剤のみの投与中止に至ったものはなかった。プラセボ+アザシチジン群に発現した敗血症はプラセボのみの投与中止に至った（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.8A, Table 14.3.1-8.8B】）。

発現割合の投与群間差が 5%以上であった TEAEI の感染は敗血症（本剤+アザシチジン群 2.8%、プラセボ+アザシチジン群 8.2%、以下同順）及び口腔カンジダ症（1.4%、6.8%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.7】）。

AG120-C-009 試験の日本人被験者では、SMQ（広域）「日和見感染」に基づく TEAEI の感染が、本剤+アザシチジン群の 1 例（33.3%）、プラセボ+アザシチジン群の 2 例（66.7%）に発現した。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例に発現した TEAEI の感染は、帯状疱疹（グレード 1）及び真菌性肺炎（グレード 2）であり、いずれも非重篤で、治験責任医師によって本剤及びアザシチジンのいずれにも関連しないと判断された（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

5.6.2　出血

AG120-C-009 試験では、SMQ（狭域）「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」の事象を TEAEI の出血と定義した。TEAEI の出血（グレードを問わない）の発現割合は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 40.8%であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 28.8%よりも高かったが、大半が低グレードで非重篤であった。本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 3%以上の TEAEI の出血（グレードを問わない）は、血腫（12.7%）、鼻出血（9.9%）、点状出血（5.6%）及び挫傷（4.2%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.7】）。プラセボ+アザシチジン群（73 例）で発現割合が 3%以上の TEAEI の出血は鼻出血（6.8%）であった。プラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 5%以上高い TEAEI の出血は血腫のみであった。

グレード 3 以上の TEAEI の出血［本剤+アザシチジン群（71 例）で 5.6%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 6.8%、以下同順）］及び重篤な TEAEI の出血（4.2%、5.5%）の発現割合は両投与群で同程度であった。本剤+アザシチジン群に発現した重篤な TEAEI の出血は頭蓋内出血（2.8%）及び下部消化管出血（1.4%）であった。プラセボ+アザシチジン群に発現した重篤な TEAEI の出血は鼻出血（2.7%）、外傷性頭蓋内出血及び上部消化管出血（各 1.4%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.5】）。

死亡に至った TEAEI の出血は、本剤+アザシチジン群で 2.8%に発現し、プラセボ+アザシチジン群では発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.6】）。本剤+アザシチジン群で死亡に至った頭蓋内出血 2 例のうち 1 例（被験者 [redacted]）は自宅で死亡し、頭蓋内出血は客観的なエビデンスに基づき診断された事象ではなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section

14.3.3】)。他の 1 例（被験者[redacted]）は結核感染の病歴があり、本剤の最終投与 27 日後に血小板数及び白血球数低値、重度の貧血、腎不全及び重度の肺感染（結核感染の可能性あり）を背景として死亡した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 14.3.3】)。

本剤+アザシチジン群に発現した TEAEI の出血のうち、両薬剤の投与中止に至った TEAEI の出血は頭蓋内出血のみであり、いずれかの薬剤のみの投与中止に至った出血事象はなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.8, Table 14.3.1-8.8A, Table 14.3.1-8.8B】)。プラセボ+アザシチジン群では、いずれかの薬剤のみ又は両薬剤の投与中止に至った出血事象は発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.8】)。

AG120-C-009 試験の日本人被験者では、SMQ（狭域）「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」によって特定される TEAEI の出血が、本剤+アザシチジン群の 3 例全例（100%)、プラセボ+アザシチジン群の 2 例（66.7%）に発現した。本剤+アザシチジン群では、1 例（33.3%）で肛門出血（グレード 1)、結膜出血 2 件（いずれもグレード 1）及び挫傷（グレード 1）が発現し、別の 1 例（33.3%）では血便排泄 3 件（いずれもグレード 1)、さらに別の 1 例（33.3%）では挫傷（グレード 1）が発現した。いずれも非重篤で、治験責任医師によって本剤及びアザシチジンのいずれにも関連しないと判断された（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】)。

5.7　臨床検査値の評価

5.7.1　血液学的検査値

本剤の臨床開発プログラムで、本剤投与に伴う血液学的検査値の異常が臨床的安全性上の所見として認められた。AG120-C-009 試験では、いずれの投与群でもリンパ球、好中球、ヘモグロビン及び血小板数の経時的推移に関する血液学的評価は、本試験で対象とされた未治療の IDH1m AML 患者集団で予期されるものと一貫していた。本剤+アザシチジン群（71 例）及びプラセボ+アザシチジン群（73 例）で 10%以上に発現した新規又は悪化を含むグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数（低値）（本剤+アザシチジン群 42.3%、プラセボ+アザシチジン群 57.5%、以下同順)、ヘモグロビン（低値）（46.5%、57.5%)、白血球（低値）（54.9%、57.5%)、リンパ球（低値）（32.4%、34.7%）及び好中球（低値）（22.5%、31.9%）であった（【2.7.4_表 3.1:1】)。

AG120-C-009 試験で本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群に発現した新規又は悪化を含む血液学的検査値異常のグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症（本剤+アザシチジン群 26.8%、プラセボ+アザシチジン群 16.4%、以下同順)、貧血（25.4%、26.0%)、血小板減少症（23.9%、20.5%)、好中球数減少（8.5%、6.8%)、白血球数減少（2.8%、4.1%）及びリンパ球数減少（1.4%、0%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.2】)。

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）にみられた血液学的検査値カテゴリーのベースライン時から治験薬投与中の最悪カテゴリーへのシフトは一貫しており、本試験で対象とされた未治療の IDH1m AML 患者集団で想定される範囲内であった（【2.7.4_表 3.1:2】)。

5.7.2　血液生化学検査値

AG120-C-009 試験のいずれの投与群でも、血液生化学検査値の結果は、根底にある複数の併存症を考慮すると、未治療の IDH1m AML 患者集団で想定される結果と一貫していた。本剤+アザシチジン群（71 例）及びプラセボ+アザシチジン群（73 例）で発現した、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の新規又は悪化を含むグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は、グルコース（高値）（本剤+アザシチジン群 12.7%、プラセボ+アザシチジン群 11.0%、以下同順）、リン（低値）（9.9%、12.3%）、ナトリウム（低値）（12.7%、16.4%）及びカリウム（低値）（4.2%、15.1%）であった（【2.7.4_表 3.2:1】）。本剤+アザシチジン群で、ベースライン時が低値／正常値であり、高値へシフトした検査項目（発現割合が 5%以上）は、尿素、尿素窒素及び乳酸脱水素酵素であった（【2.7.4_表 3.2:2】）。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超に上昇した被験者の割合は低く（本剤+アザシチジン群 9.9%、プラセボ+アザシチジン群 4.1%、以下同順）、臨床的に重要な投与群間差はみられなかった。本剤+アザシチジン群では ALT 又は AST が ULN の 5 倍超、10 倍超及び 20 倍超となった被験者はいなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.4-1.4】）。

本剤+アザシチジン群の 1 例（1.4%）で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満又は欠測を含む肝酵素増加が同時期に認められ、potential Hy's Law の基準に該当した。当該被験者（被験者[redacted]）は、起炎菌が特定された敗血症下で、昇圧剤を必要とする急速に進行する多臓器機能不全症候群を発症し、さらに acetaminophen 及び広域スペクトラム抗菌剤（clarithromycin 及び fluconazole、さらに caspofungin 併用の可能性あり）が投与されており、肝酵素増加はこれら複数の要因と交絡していた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.3.4-1.5, Section 14.3.3】）。

本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群に発現した、新たな又は悪化した血液生化学検査値異常の TEAE（グレード 3 以上）は、低ナトリウム血症（本剤+アザシチジン群 4.2%、プラセボ+アザシチジン群 6.8%、以下同順）、高カリウム血症（2.8%、0.0%）、低カリウム血症（2.8%、8.2%）、高血糖（1.4%、4.1%）及び血中ブドウ糖増加（1.4%、0.0%）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 0.0%、1.4%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.2】）。

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）にみられた血液生化学的検査値のベースライン時から治験薬投与中の最悪カテゴリーへのシフトは、根底にある複数の併存症を考慮すると本試験で対象とされた未治療の IDH1m AML 患者集団で想定される範囲内であった（【2.7.4_表 3.2:2】）。

5.8　安全性に関連する他の身体的所見

5.8.1　輸血

貧血及び血小板減少症は造血不良による AML の症状であり、そのため血小板や赤血球の輸血が標準治療の一部となっている。これらの患者で血液学的改善が達成されると、輸血依存度が低下する。

AG120-C-009 試験で治験薬投与中に輸血を受けた被験者の割合は、本剤+アザシチジン群で 93.0%、プラセボ+アザシチジン群で 89.0%であり、両投与群で同程度であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.7-1.1】）。最大の解析対象集団を対象としてベースライン時及びベースライン後の輸血依存又は輸血非依存を解析した。ベースライン時に輸血依存であった被験者（両群で約 54%）のうち、本剤+アザシチジン群（51.3%）ではプラセボ+アザシチジン群（30.0%）よりも多くの被験者が輸血非依存を達成した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.4.4-1.1, Table 14.4.4-1.3】）。これらのデータ及び追加解析を【2.7.3_3.2.5.1】項に示して考察する。

5.8.2　支持的試験 AG-221-AML-005 の安全性の概要

本剤について用量制限毒性の報告はなく、500 mg の 1 日 1 回経口投与がアザシチジン 75 mg/m^2 との併用で推奨される臨床用量であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 13】）。本剤及びアザシチジンの併用投与を受けた 23 例の被験者で最もよくみられた TEAE は、下痢、悪心、血小板減少症、便秘、嘔吐、発熱、貧血、発熱性好中球減少症及び疲労であり、既知の本剤のプロファイル又は併存症と関連していた。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者のうち 7 例（30.4%）が、用量探索パート及び拡大パート中に死亡した。いずれの死亡も治験薬とは関連しないと判断された（【5.3.5.2.1_CSR AG221-AML-005_Section 12.1.3.2】）。治験薬と関連する重篤な TEAE が 6 例に 11 件発現した。分化症候群、菌血症、医療機器関連感染、発熱性好中球減少症、著明な白血球増多、白血球増加症、発熱、敗血症及び血小板減少症であった。事前に規定した AESI（心電図 QT 延長、分化症候群、ビリルビン血症及び肝臓の安全性）、臨床検査値及び他の安全性の所見は、治験薬の安全性プロファイルと一貫していた。

5.9　内因性要因及び外因性要因

5.9.1　内因性要因

5.9.1.1　人種別の有害事象

AG120-C-009 試験でランダム化され本剤+アザシチジン（71 例）及びプラセボ+アザシチジン（73 例）に曝露された被験者の TEAE 発現割合は、日本人被験者では両投与群で同じであり［本剤+アザシチジン群で 100%（3/3 例）、プラセボ+アザシチジン群で 100%（3/3 例）］、非日本人被験者でも両投与群で同程度であった［本剤+アザシチジン群で 98.5%（67/68 例）、プラセボ+アザシチジン群で 100%（70/70 例）］（【2.7.4_表 5.2:1】）。日本人被験者数は極めて少なく明確な比較は

できないが、TEAE の発現（種類及び発現割合）に、日本人被験者と非日本人被験者との間に臨床的に重要な違いを示す傾向はないと考えられた。

5.9.2　外因性要因

5.9.2.1　食事の本剤曝露への影響

食事の本剤曝露への影響を【2.7.2_3.3.4】項に要約する。本剤は食事の有無にかかわらず投与することができるが、イボシデニブの血漿中濃度の上昇につながるため高脂肪食と一緒に投与すべきではないことが支持される。

5.10　他の安全性のトピック

他の安全性に関する情報（薬物相互作用、妊婦及び授乳時の使用、医療過誤、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象並びに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害）を以下に要約する。

薬物間相互作用

本剤と他の薬剤との間の臨床的に重要な DDI の可能性を 3.4 項及び【2.7.2_3.3】項に要約する。

妊婦及び授乳時の使用

AG120-221-C-001 試験で、妊娠中に本剤を曝露した 1 例の女性被験者の詳細を【2.7.4_5.5】項に示す。

イボシデニブ及びその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物でイボシデニブ及びその代謝物の乳汁中への移行を評価する試験は実施されていない。新生児／乳児へのリスクは除外できない。本剤による治療中及び最終投与後少なくとも 1 カ月間は授乳を中止すべきである。

ヒトの妊孕性に対するイボシデニブの影響についてのデータは得られていない。動物を用いた妊孕性に対するイボシデニブの影響を評価する試験は実施されていない。28 日間反復投与毒性試験で、生殖器に対する好ましくない影響が認められた。これらの影響が臨床的に重要かどうかは不明である。

医療過誤

血液悪性腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-009 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-001 試験）で、医療過誤に関連する TEAE は発現しなかった。

過量投与

AG120-C-009 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-001 試験で、本剤の過量投与に関連する TEAE は発現しなかった。

本剤の過量投与の情報は得られていない。過量に投与された場合には、経過観察及び一般的な適切な処置を実施すべきである。過量に投与された場合には、過量投与による毒性が本剤と関連する副作用の悪化として現れる可能性がある。患者を綿密にモニタリングし、適切な処置を実施すべきである。本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。

薬物乱用

本剤を用いたいずれの試験でも、本剤の単剤療法及びアザシチジンとの併用療法で、薬物依存の可能性及び薬物乱用は認められていない。

離脱症状及び反跳現象

本剤の単剤療法及びアザシチジンとの併用療法を突然に中止した後の安全性に関する懸念は特定されていない。また、本剤の単剤療法及びアザシチジンとの併用療法の中止に関連した離脱症状も認められていない。薬剤離脱症候群（MedDRA PT）の TEAE は発現していない。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響はない又は考慮する必要がない程度である。本剤を投与した患者の一部に疲労及び浮動性めまいが報告されている。患者の自動車運転又は機械操作の能力を評価する場合には、疲労及び浮動性めまいを考慮すべきである。

他の試験データ

安全性データ（【2.7.4_2.1.7.3】項）のレビューでは、未治療の AML と診断された集団に特有の追加の重要な安全性所見はなかった。

5.11　市販後データ

本剤は、米国では、IDH1m R/R AML に対する単剤療法として 2018 年 7 月 20 日に販売承認を取得しており、75 歳以上又は強力な寛解導入療法の施行を妨げる併存症を有する未治療の IDH1m AML に対する単剤療法として 2019 年 5 月 2 日に、アザシチジンとの併用療法としては 2022 年 5 月 25 日に販売承認を取得している。また、IDH1m を有する局所進行性又は転移性胆管癌に対する単剤療法としては 2021 年 8 月 25 日に、再発又は難治性の骨髄異形成症候群に対しては 2023 年 10 月 24 日に販売承認を取得している。

本剤は、欧州では、2023 年 5 月 4 日に、IDH1 R132 変異を有する未治療の急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンとの併用療法として、及び局所進行性又は転移性胆管癌に対して販売承認を取得している。

2018 年 7 月 20 日に米国で承認を取得して以降、市販後の使用を通して新たな安全性情報は特定されていない（【5.3.6.1_[redacted]PBRER】）。

5.12　安全性のまとめ

未治療の IDH1m AML 患者を対象とした AG-120-C-009 試験で、本剤とアザシチジンの併用投与の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは管理可能なものであった。よく使用されていた併用薬は、対象患者集団及び背景にある疾患と整合していた。報告された重篤な有害事象は、本剤及び／又はアザシチジンの安全性プロファイル及び原疾患の合併症と一致していた。曝露期間が長いにもかかわらず重篤な有害事象の発現割合は、本剤＋アザシチジン群でプラセボ＋アザシチジン群よりも低かった。

心電図 QT 延長、分化症候群及び白血球増加症は、血液悪性腫瘍の患者に対する本剤投与の既知のリスクである。AG-120-C-009 試験では、心電図 QT 延長及び白血球増加症（グレード 3 以上）又は分化症候群（グレード 2 以上）を AESI とした。心電図 QT 延長（19.7%）、分化症候群（14.1%）及び白血球増加症［白血球数増加（1.4%）及び白血球増加症（11.3%）］が、本剤+アザシチジンを投与された被験者でよく報告された TEAE（グレードを問わない）であった。これらの大半は低グレードであり、用量変更なしに回復した。本剤の投与中止に至った AESI（グレード 3 の心電図 QT 延長）は 1 例のみに発現した。心室性頻拍又は心室性不整脈を発現した被験者はいなかった。いずれの被験者でも心電図 QT 延長、分化症候群又は白血球増加症の PT でグレード 4 又は 5 の TEAE の発現はなかった。ギラン・バレー症候群、PML 及び PRES の各事象は、本剤を単剤投与された AML の被験者で報告された。しかし、各症例とも他の要因による交絡があり、因果関係や潜在的リスクの可能性があるとは結論付けることはできない。したがって、これらの事象はアザシチジンとの併用で本剤の投与を受ける未治療の IDH1m AML 患者の安全性への懸念及び潜在的なリスクとは考えられない。

AG120-C-009 試験では、イベント固有の SMQ に基づいて、出血と感染が TEAEI として特徴付けられた。出血の事象［SMQ（狭域）「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」と定義］の発現割合は、本剤+アザシチジン群（40.8%）でプラセボ+アザシチジン群（28.8%）よりも高かった。本剤+アザシチジン群で発現した当該事象は主に低グレードであり、血腫、鼻出血、点状出血及び挫傷が含まれた。大半の症例では、用量変更はされず、データカットオフ時点で回復又は軽快であった。グレード 4 の出血はなかった。2 例に死亡に至った頭蓋内出血が発現した。1 例は自宅で死亡し、頭蓋内出血は記録されたエビデンスに基づく事象ではなかった。他の 1 例の頭蓋内出血の背景には複数の交絡因子（重度の肺感染症、血小板数と白血球数の減少、重度の貧血及び腎不全）があった。

全般的に、感染の事象［SMQ（広域）「日和見感染」と定義］の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群（49.3%）で本剤+アザシチジン群（28.2%）よりも高かった。グレード 3 の感染の発現割合は本剤+アザシチジン群 14.1%及びプラセボ+アザシチジン群 16.4%（以下同順）、グレード 4 の感染の発現割合は 4.2%及び 4.1%であり、両投与群で同程度であった。しかし、死亡に至った感染の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群（9.6%）で本剤+アザシチジン群（2.8%）よりも高かった。本剤+アザシチジン群では死亡に至った COVID-19 及び敗血症性ショックが各 1 例に発現した。プラセボ+アザシチジン群では死亡に至った敗血症及び敗血症性ショックが各 2 例、

並びに気管支肺アスペルギルス症、COVID-19 肺炎及びコリネバクテリウム性敗血症が各 1 例に発現した。発熱性好中球減少症は、プラセボ+アザシチジン群［25 例（34.2%）］で本剤+アザシチジン群［20 例（28.2%）］よりも高い発現割合であった。

全般的に、本剤+アザシチジン群における治験薬の曝露期間の中央値は、プラセボ+アザシチジン群よりも 2 倍超長かった。両投与群で 98%超の被験者で TEAE が発現し、最もよくみられた（10%以上）TEAE の SOC は両投与群で同様であり、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT レベルで発現割合の差が 5%以上（プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上高い）の TEAE は、嘔吐、好中球減少症、血小板減少症、心電図 QT 延長、不眠症、分化症候群、四肢痛、血腫、関節痛、頭痛、白血球増加症及び白血球減少症であった。発現割合が 5%以上でグレード 3 以上の好中球減少症、血小板減少症、心電図 QT 延長及び白血球減少症を除けば、TEAE は主に低グレードであり、本剤とアザシチジンの両薬剤の投与中止には至らなかった。

治験責任医師によって本剤と関連すると判断されたよくみられた TEAE（発現割合が 5%以上）は、心電図 QT 延長、白血球増加症及び分化症候群であった。これらはプラセボ+アザシチジン群でもプラセボのみと関連すると判断された TEAE であったが発現割合は低かった。治験責任医師によって本剤と関連すると判断されたグレード 3 以上 TEAE のうち、プラセボと関連する TEAE との発現割合の差が 5%以上のものは心電図 QT 延長（本剤+アザシチジン群 7.0%、プラセボ+アザシチジン群 1.4%）のみであった。

重篤な TEAE の発現割合は、本剤+アザシチジン群で 69.0%、プラセボ+アザシチジン群で 82.2%であった。プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上高い重篤な TEAE は、COVID-19、分化症候群、肺塞栓症、胸水及び頭蓋内出血であった。逆に、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上低い重篤な TEAE は、肺炎、発熱性好中球減少症、敗血症、肛門膿瘍、憩室炎、耳下腺炎、全身健康状態悪化、鼻出血及び下痢であった。全般的に、本剤+アザシチジン群で両薬剤と関連する重篤な TEAE の発現割合（22.5%）は、プラセボ+アザシチジン群で両薬剤と関連する重篤な TEAE の発現割合（12.3%）よりも高かった。しかし、PT レベルでの発現割合に臨床的に重要な投与群間差は認められなかった。

本剤+アザシチジン群の 1 例（1.4%）が potential Hy's Law の基準（AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した。しかし、当該被験者には、これらの肝酵素増加を説明できる複数の寄与要素と交絡要素があった。当該被験者は、肝酵素増加が認められ始めた時点で、本剤とアザシチジンの併用投与はわずか 4 日であった。当該被験者は敗血症の状況下で急速に進行する多臓器不全症候群を合併しており、昇圧剤（低血圧及び低灌流を意味する）による治療と、単独又は組み合わせて肝臓に悪影響を与える可能性のある複数の併用薬の使用を必要としていた。遅発性薬物誘発性肝障害が存在する可能性はあるが、臨床像は、肝酵素増加が治験薬に関連したものではなく、被験者が有する併存症及び併用薬による症状であることを示唆していた。

本剤とアザシチジンの併用療法は、投与された用法及び用量において忍容性があり、副作用は管理可能であった。このことは、投与中止に至った TEAE の発現割合が本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群で同程度であることからも示される。

本剤とアザシチジン又はプラセボとアザシチジンの最終併用投与から 28 日以内に死亡に至った TEAE はすべて治験責任医師によって治験薬と関連しないと判断され、併存症及び／又は原疾患と交絡していた。これらの死亡と本剤とアザシチジンの併用投与を関連付ける懸念すべきパターンや傾向はなかった。本剤+アザシチジン群における治験薬の曝露期間の中央値はプラセボ+アザシチジン群よりも 2 倍超長かった。本剤とアザシチジンの併用投与の忍容性は相対用量強度にも反映され、相対用量強度の中央値は本剤投与でほぼ 100%、アザシチジン投与で 90%超であり、いずれも良好なコンプライアンスであることを示唆している。未治療の IDH1m AML 患者での本剤とアザシチジンの併用投与の安全性プロファイルは予測されたものであり、血液悪性腫瘍患者への本剤及びアザシチジンの単剤投与の既知の安全性プロファイルと一致していた。本剤とアザシチジンの併用療法は、本剤の単剤療法の既知の情報に追加となる明らかな毒性は認められなかった。

本剤とアザシチジンの併用投与をプラセボとアザシチジンの併用投与と比較したプラセボ対照二重盲検試験である AG120-C-009 試験の結果から、未治療の IDH1m AML 患者における本剤とアザシチジンの併用投与の忍容性は良好であり、管理可能な安全性のプロファイルであることが示された。

AG-120-009 試験で、未治療の IDH1m AML の日本人被験者における本剤とアザシチジンの併用投与の忍容性は良好であり、安全性のプロファイルは管理可能であった。日本人被験者の数は限られているものの、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者で、TEAE の発現割合及び種類は同様であった。いずれの投与群でも各 1 例（33.3%）に重篤な TEAE が発現し、本剤+アザシチジン群の日本人被験者の 1 例に発現した重篤な TEAE（分化症候群）が治験責任医師によって本剤及びアザシチジンの両薬剤と関連すると判断された。日本人被験者に死亡に至った TEAE の発現はなく、本剤又はプラセボの投与中止に至った TEAE の発現もなかった。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

AML は一般的に無治療では致死的な疾患であり、治療がなされない場合の生存期間の中央値は約 2 カ月である[1)]。近年、新たな治療法が使用可能となっているが、AML は依然として予後不良の重篤な疾患であり、その治療には相当な毒性が伴う。成人の AML 患者の約 6%～10%では *IDH1* 遺伝子に変異が生じており、統計学的に有意ではないものの、わずかに予後不良となることが示唆されている（1.4.2 項）。

強力な治療法は、高齢の患者、重大な併存症を有する患者及び全身状態が不良な患者に対して推奨されない[2)-4)]。このような患者集団では治療選択肢は限られており、また、重要なこととして、IDH1 の変異に特異的な既承認の標的療法はない。強力な標準的寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者に対する治療選択肢には、HMA 若しくは LDAC 又は使用可能な場合にはそのいずれかとベネトクラクスの併用がある[3)]。未治療の AML 患者にベネトクラクスとアザシチジンを併用したときの CR 率は 36.7%、OS の中央値は 14.7 カ月であった[5)]。

要約すると、未治療の IDH1m AML は、IDH1 の変異に対する特異的な標的療法の選択肢がない、予後不良な希少疾患の小さなサブセットである。

6.2　ベネフィット・リスク評価

強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML の成人患者の治療を目的としたアザシチジンとの併用療法における本剤のベネフィット・リスク評価の要約を表 6.2:1 に示す。

本剤とアザシチジンの併用投与は、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者において、臨床的に意義のある持続的な有効性を示した。本剤とアザシチジンの併用投与では、プラセボとアザシチジンの併用投与と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が EFS に認められた（HR：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011）。

さらに、本剤とアザシチジンの併用投与は、重要な副次評価項目である OS、CR 率、CR+CRh 率及び ORR において、プラセボとアザシチジンの併用投与と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。CR_{IDH1_MC} 率も、プラセボとアザシチジンの併用投与よりも本剤とアザシチジンの併用投与で有意に高かった。HRQoL データから、本剤とアザシチジンの併用投与が Global Health Status/QoL 及び Fatigue に臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。さらに、本剤とアザシチジンの併用投与では、プラセボとアザシチジンの併用投与と比較して、投与開始後早期かつ速やかな好中球数の回復、芽球数の速やかな減少並びにヘモグロビン値及び血小板数の改善が認められた。これらの結果から、本剤とアザシチジンの併用投与に骨髄細胞の分化を誘導して造血を回復させる抗白血病効果があることが裏付けられた。赤血球輸血及び／又は血小板輸血に非依存となった被験者の割合が、プラセボとアザシチジンの併用投与よりも本剤とアザシチジンの併用投与で高かったことからも、本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットが裏付けられた。

全体として、EFS 並びに OS 及びその他の重要な副次評価項目の確実な改善が示されたことに加え、その結果を裏付ける HRQoL データ並びに血液学的改善及び輸血非依存性に関するデータは、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者の治療を目的とした本剤とアザシチジンの併用投与の長期的な臨床的ベネフィットに対して、直接的かつ説得力のある根拠となる。

安全性評価のために収集したデータは、対象とする希少な患者集団に関して適切であり、悪性腫瘍患者集団での広範な知見がさらなる裏付けとなる。

未治療の IDH1m AML 患者を対象とした本剤とアザシチジンの併用投与は忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能であることが示された。この許容可能な安全性プロファイルは曝露期間によって裏付けられており、本剤+アザシチジン群の曝露期間の中央値はプラセボ+アザシチジン群よりも 2 倍超長かった。本剤とアザシチジンの併用投与の忍容性は相対用量強度にも反映され、相対用量強度の中央値は本剤投与でほぼ 100%、アザシチジン投与で 90%超であり、いずれも良好なコンプライアンスであることを示唆している。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた未治療の IDH1m AML 被験者に発現した有害事象の多くは、その傾向、発現割合及び重症度について、AML 患者に対する本剤投与のこれまでの使用経験で発現した事象又は AML の併存症とみられる事象と整合していた。心電図 QT 延長及び分化症候群を重要な特定されたリスクに設定しており、添付文書に適切に反映して推奨する対処方法を記載する。投与中止に至った TEAE の発現割合（本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤の投与中止、本剤又はプラセボのみの投与中止、アザシチジンのみの投与中止のそれぞれについて算出）は、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群の両投与群で同程度であった。本剤+アザシチジン群の 1 例が potential Hy's Law の基準に該当した。このとき当該被験者は敗血症に起因する多臓器機能不全の状態にあった。肝酵素増加は、当該被験者の併存症及び複数薬剤の併用投与と交絡していた。本剤と他の薬剤の DDI について、強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの相互作用によってイボシデニブの曝露量の上昇が認められた（【2.7.2_2.2.1.4】項）。また、その他の薬剤では、強力な CYP3A4 誘導剤（【2.7.2_3.3.1.2】項）、CYP3A4 及び CYP2C9 の基質（【2.7.2_3.3.2.1】項）並びにホルモン避妊薬（【2.7.2_3.3.3】項）との相互作用が予測される。さらに、本剤とアザシチジンの併用療法では、重要な特定されたリスクだけでなく重要な潜在的リスクも確認されている（【1.11】項）。リスクやリスクに対する措置に関する情報を添付文書やその他の資材などの適切な媒体を通して医療従事者及び／又は患者へ提供するなど、これらのリスクに対する十分な措置を講じている。

要約すると、未治療の IDH1m AML は予後不良な希少疾患であり、IDH1 の変異に特異的な標的療法の治療選択肢はなく、主要な試験である AG120-C-009 試験において総合的に良好で臨床的に意義のある結果が得られたことから、申請する効能又は効果に対して本剤とアザシチジンの併用投与を使用することの妥当性が裏付けられ、本剤が IDH1m AML の新たな治療選択肢となることが期待される。

表 6.2:1　未治療の IDH1m AML に対する本剤のベネフィット及びリスクの要約

ベネフィット		
AG120-C-009 試験		
	Ivosidenib + Azacitidine (N=72)	**Placebo + Azacitidine (N=74)**
主要評価項目		
EFS	Median EFS = 0.03 months (95% CI: 0.03, 11.01) EFS rate at 12 months: 37.4%	Median EFS = 0.03 months (95% CI: NE, NE) EFS rate at 12 months: 12.2%
	HR = 0.33 (95% CI: 0.16, 0.69) 1 sided p-value: 0.0011	
重要な副次評価項目		
OS（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）	Median OS = 24.0 months (95% CI, 11.3, 34.1)	Median OS = 7.9 months (95% CI, 4.1, 11.3)
	HR = 0.44 (95% CI: 0.27, 0.73) 1 sided p-value: 0.0005	
OS（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）	Median OS = 29.3 months (95% CI, 13.2, NE)	Median OS = 7.9 months (95% CI, 4.1, 11.3)
	HR = 0.42 (95% CI: 0.27, 0.65) 1 sided p-value: < 0.0001	
CR 率	47.2% (95% CI, 35.3, 59.3)	14.9% (95% CI, 7.7, 25.0)
	Odds ratio = 4.76 (95% CI, 2.15, 10.50) 1 sided p-value: <0.0001	
CR+CRh 率	52.8% (95% CI, 40.7, 64.7)	17.6% (95% CI, 9.7, 28.2)
	Odds ratio = 5.01 (95% CI, 2.32 to 10.81) 1 sided p-value: <0.0001	
ORR	62.5% (95% CI, 50.3, 73.6)	18.9% (95% CI, 10.7, 29.7)
	Odds ratio = 7.15 (95% CI, 3.31, 15.44) 1 sided p-value: <0.0001	
AG-221-AML-005 試験		
	Ivosidenib + Azacitidine N = 23	
主要評価項目：第 Ib 相では有効性の主要評価項目を設定せず		
副次評価項目		
CR 率	56.5% (95% CI, 34.5, 76.8)	
CR+CRh 率	65.2% (95% CI, 42.7, 83.6)	
ORR	78.3% (95% CI, 56.3, 92.5)	
その他の有効性評価項目		
EFS	median NE; 12-month EFS rate = 68.7%	
OS	median NE; 12-month OS rate = 81.5%	

リスク	
AG120-C-009 試験	
比較的よくみられる TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 20%以上の TEAE は、悪心（42.3%）、嘔吐（40.8%）、下痢（35.2%）、発熱（33.8%）、貧血（31.0%）、発熱性好中球減少症（28.2%）、好中球減少症（28.2%）、血小板減少症（28.2%）、便秘（26.8%）及び肺炎（23.9%）であった。
比較的よくみられる本剤と関連する TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の本剤のみに関連すると判断された TEAE は、心電図 QT 延長（14.1%）、分化症候群（11.3%）及び白血球増加症（8.5%）であった。
重篤な TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症（23.9%）、肺炎（19.7%）、分化症候群（8.5%）及び発熱（5.6%）であった。
本剤と関連する重篤な TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の本剤のみに関連すると判断された重篤な TEAE は、分化症候群（5.6%）のみであった。
本剤の投与中止に至った TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の本剤のみの投与中止に至った TEAE は認められなかった。
本剤の投与中断に至った TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の本剤のみの投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長（5.6%）のみであった。
本剤の減量に至った TEAE	本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上の本剤のみの減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長（8.5%）のみであった。

略語・略号: AML = 急性骨髄性白血病; CI = 信頼区間; CR = 完全寛解; CRh = 血液学的回復が部分的な CR; EFS = 無イベント生存（期間）; HR = ハザード比; IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異; IDH1m AML = IDH1m を有する AML; NE = 推定不能; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存（期間）; TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象.
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与期間中に初めて発現した有害事象又はベースライン時から悪化した有害事象と定義した。なお、治験薬投与期間を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までと定義した。

7. 参考文献

「1. 製品開発の根拠」の参考文献

1) Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature. 2012;483(7390):474-8. [PE0163350]
2) Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4 alpha to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. Nature. 2014;513(7516):110-4. [PE0163621]
3) Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. Cancer Cell. 2011;19(1):17-30. [PE0162978]
4) Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006;368(9550):1894-907. [PE0163093]
5) Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:137-42. [PE0163341]
6) Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. Exp Hematol. 2009;37(6):649-58. [PE0072083]
7) Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, et al. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2003;3(5):695-710. [PE0163528]
8) 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」[Internet].
Available at: 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
9) Yamaguchi S, Iwanaga E, Tokunaga K, et al. IDH1 and IDH2 mutations confer an adverse effect in patients with acute myeloid leukemia lacking the NPM1 mutation. Eur J Haematol. 2014;92(6):471-7. [PE0175964]
10) Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol. 2017;35(9):934-46. [PE0162867]
11) Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. 2010;28(14):2348-55. [PE0163396]
12) Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. N Engl J Med. 2009;361(11):1058-66. [PE0163397]
13) NCI. SEER Cancer stat facts: Leukemia — acute myeloid leukemia (AML) [Internet]; 2023. [PE0176008]
Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html
14) Feng JH, Guo XP, Chen YY, et al. Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Am J Blood Res. 2012;2(4):254-64. [PE0163102]
15) Xu Q, Li Y, Lv N, et al. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Cancer Res. 2017;23(15):4511-22. [PE0162977]
16) Zhou KG, Jiang LJ, Shang Z, et al. Potential application of IDH1 and IDH2 mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2012;53(12):2423-9. [PE0162964]
17) Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712. [PE0163168]
18) Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52. [PE0122841]
19) Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87. [PE0163195]

20) Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. Blood. 2012;119(17):3890-9. [PE0163196]
21) NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myelogenous Leukemia; 2021. [PE0166134]
22) Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. Ann Hematol. 2015;94(7):1127-38. [PE0163407]
23) Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. 2012;97(12):1916-24. [PE0163449]
24) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-9. [PE0163039]
25) Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. 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. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7. [PE0162718]
26) Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. Oncotarget. 2017;8(45):79126-36. [PE0163042]
27) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. [PE0175963]
28) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29. [PE0161125]
29) Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33(2):379-89. [PE0166327]
30) Yen K, Chopra V, Tobin E. Functional characterization of the ivosidenib (AG-120) and azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model [Abstract 4956]. Cancer Res. 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 4956. [PE0163677]

「2. 生物薬剤学に関する概括評価」の参考文献

該当なし。

「3. 臨床薬理に関する概括評価」の参考文献

1) 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]
2) 「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]

「4. 有効性の概括評価」の参考文献

1) Vidaza (azacitidine) Prescribing Information. Celgene; 2020. [PE0167090]
2) Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol. 2017;35(9):934-46. [PE0162867]
3) Feng JH, Guo XP, Chen YY, et al. Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Am J Blood Res. 2012;2(4):254-64. [PE0163102]

4) Xu Q, Li Y, Lv N, et al. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Cancer Res. 2017;23(15):4511-22. [PE0162977]

5) Zhou KG, Jiang LJ, Shang Z, et al. Potential application of IDH1 and IDH2 mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2012;53(12):2423-9. [PE0162964]

6) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell. 2010;18(6):553-67. [PE0162695]

7) Dang L, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. Trends Mol Med. 2010;16(9):387-97. [PE0162942]

「5. 安全性の概括評価」の参考文献

1) Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Cancer. Oncologist. 2015;20(7):806-11. [PE0166324]

2) Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. In: Vincent JL. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011, vol 1. Springer, Berlin, Heidelberg. [PE0166325]

3) Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012;32:590-4. [PE0163172]

「6. ベネフィットとリスクに関する結論」の参考文献

1) Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. 2012;97(12):1916-24. [PE0163449]

2) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47. [PE0137871]

3) Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712. [PE0163168]

4) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. [PE0175963]

5) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29. [PE0161125]