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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 7
1.1　物理化学的性質 11
1.2　製剤設計 12
1.2.1　非コーティング錠（50、200 及び 250 mg） 13
1.2.2　フィルムコーティング錠（250 mg） 13
1.2.3　[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液 13
1.3　生物薬剤学試験の概要 13
1.4　分析法 14
1.4.1　様々なマトリックス中のイボシデニブの分析法の要約 14
1.4.1.1　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（低濃度範囲、[redacted]社） 20
1.4.1.2　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（高濃度範囲、[redacted]社） 20
1.4.1.3　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（高濃度範囲、[redacted]社） 21
1.4.1.4　ヒト血漿中イボシデニブの分析法の移管及び同等性の確認 22
1.4.1.5　限外ろ過法を用いた LC-MS/MS 法によるヒト血漿中遊離型（非結合型）イボシデニブの分析法の適格性評価 22
1.4.1.6　LC-MS/MS 法によるヒト尿中イボシデニブの分析法バリデーション 23
1.4.1.7　ヒト血漿中イボシデニブの立体異性体検出のためのキラル LC-MS/MS 法 23
1.4.2　様々なマトリックス中の 2-HG の分析法 24
1.4.2.1　ヒト血漿 24
1.4.2.2　ヒト骨髄 25
1.4.2.3　ヒト腫瘍ホモジネート 25
1.4.2.4　ヒト尿 25

2.　個々の試験結果の要約 26
2.1　AG120-C-003 試験：[^{14}C]-イボシデニブの AME 試験 26
2.2　AG120-C-004 試験：本剤 250 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響 27
2.3　溶出試験データ 30
2.3.1　溶出試験法 30
2.3.2　溶出試験データの比較 31
2.3.2.1　非コーティング 250 mg 錠の導入 31
2.3.2.2　フィルムコーティングの導入 32
2.3.2.3　刻印の導入 33
2.3.2.4　非コーティング・刻印なし錠剤とフィルムコーティング・刻印あり市販用錠剤の比較 34
2.3.2.5　非コーティング・刻印なし 50 及び 200 mg 錠とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠の比較 35

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1　バイオアベイラビリティ 36
3.1.1　絶対的バイオアベイラビリティ 36
3.1.2　相対的バイオアベイラビリティ 36
3.1.3　臨床試験用錠剤及び市販用錠剤の生物学的同等性 38
3.1.4　被験者内及び被験者間変動 38
3.1.5　食事の影響 38

4.　結論 38
4.1　物理化学的データ及び *in vitro* 溶出試験データ 38

4.2　分析法.....39
4.3　薬物動態.....40
5.　付録.....41
6.　参考文献.....42

表目次

表 1:1　イボシデニブの生物薬剤学及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要、並びに各試験で使用した製剤及びロット番号 8
表 1:2　イボシデニブの化学名 11
表 1:3　臨床開発を通して使用した本剤の処方（含量 50、200 及び 250 mg） 12
表 1:4　LC-MS/MS 法を用いたイボシデニブの生物学的分析法の分析性能関連パラメータ 15
表 1:5　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーションに関する分析性能関連パラメータ（高濃度範囲） 17
表 1:6　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーションに関する分析性能関連パラメータ 19
表 2:1　健康被験者を対象に本剤 500 mg を摂食下及び絶食下で単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータ 28
表 2:2　イボシデニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計的要約 28
表 2:3　溶出試験結果の比較の要約 30
表 2:4　HPLC 操作条件の要約 31
表 2:5　溶出試験条件／実施パラメータの要約 31
表 3:1　健康被験者に懸濁液及び錠剤を投与したときのイボシデニブの吸収率の推定値 37
表 3:2　食事の影響試験で吸収率が 70%以上の被験者数 37

図目次

図 1:1　イボシデニブの構造 11
図 2:1　健康被験者を対象に本剤 500 mg を摂食下及び絶食下で単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（算術平均値±SD）－時間プロファイル 29
[redacted]
図 2:4　フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）の溶出プロファイルの比較 34
図 2:5　非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）の溶出プロファイルの比較 35
[redacted]

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
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
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-72}	AUC from time 0 to 72 hours	0 時間から 72 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	AUC extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿したときの AUC
$AUC_{0-tlast}$	AUC from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時点までの AUC
BCS	Biopharmaceutics Classification System	溶解性・膜透過性に基づく薬物の分類
CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate	3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	－
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	総括報告書
CV%	Coefficient of variation	変動係数%
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDH1	Isocitrate dehydrogenase-1	イソクエン酸脱水素酵素-1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
K_2EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
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
QC	Quality control	品質管理
QTc	Heart-rate corrected QT interval	心拍補正 QT 間隔
r^2	Coefficient of determination	決定係数
RE	Relative error	相対誤差
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間

1.　背景及び概観

イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）陽性の急性骨髄性白血病（AML）（以下、IDH1m AML）を効能又は効果とした 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）（アザシチジンとの併用）の製造販売承認申請（以下、本申請）を裏付ける生物薬剤学及び関連する分析法の概要を本 2.7.1 項に示す。

本剤は変異型 IDH1 の強力かつ選択的な経口活性低分子阻害剤であり、意味のあるオフターゲット効果は認められていない。IDH1m は、造血幹細胞から成熟血液細胞への分化に障害をもたらして腫瘍形成に関与する代謝物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を過剰に産生させる[1)-2)]。変異型 IDH1 を直接的に阻害することで 2-HG の産生が抑制され、造血幹細胞から腫瘍性細胞への異常な分化が正常化し、臨床転帰に直接的な影響がもたらされる。このように、本剤は、IDH1m を有する悪性腫瘍（IDH1m AML など）に対する標的治療薬の候補である。本剤の臨床推奨用量は、1 日 1 回 500 mg であり、食後又は空腹時のいずれも服用可能であるが、高脂肪食はイボシデニブの血漿中濃度を上昇させるため避ける必要がある。

イボシデニブの生物薬剤学及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要、並びに各試験で使用した製剤及びロット番号を表 1:1 に示す。イボシデニブの生物薬剤学的特徴を、*in vitro* 及び臨床試験（AG120-C-003 試験及び AG120-C-004 試験）で評価した。AG120-C-003 試験では、イボシデニブの吸収、代謝及び排泄（AME）を検討した。AG120-C-004 試験では、本剤の曝露に対する高脂肪食の影響を評価した。

臨床開発を通して、同一の素錠製剤処方及び製造工程を用いた。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）。なお、単回経口投与の第 I 相ヒト AME 試験（AG120-C-003 試験）では、放射性標識したイボシデニブの経口用懸濁液を使用した。

市販用錠剤は楕円形の青色フィルムコーティング錠であり、錠剤の片面に「IVO」、反対面に「250」と刻印されている。市販用錠剤に使用されている青色フィルムコーティングは、臨床試験で使用したフィルムコーティング錠のものと色及び処方が同一であるが、臨床試験で使用した錠剤はすべて刻印がない錠剤である。

臨床試験で使用した錠剤と市販用錠剤との同等性に関し、溶出プロファイルに基づく考察を 2.3 項に示す。

表 1:1　　イボシデニブの生物薬剤学及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要、並びに各試験で使用した製剤及びロット番号

Study	**Brief Description**	**Ivosidenib dosage Form/Tablet Presentation**	**Clinical Bulk Batch Number**	**Clinical Labeled Lot (Batch) Number**	**Clinical Summary**
Phase 1 Studies that Define PK Characteristics in Healthy Subjects					
Radiolabeled ivosidenib AME ([CSR AG120-C-003])	Phase 1 Study in healthy males Dose: Single oral dose of ~500 mg ivosidenib	Suspension containing [^{14}C]ivosidenib (~200 µCi)	[redacted]	NA[1]	Module 2.7.1 [Module 2.7.2]
Food effect ([CSR AG120-C-004])	Phase 1 Study in healthy males and females Dose: Part 1: Single oral dose of 500 mg ivosidenib Part 2: Single oral dose of 1000 mg ivosidenib	250 mg Blue film-coated tablet	[redacted]	[redacted]	Module 2.7.1 Module 2.7.2
PK in Japanese relative to Caucasians ([CSR AG120-C-006])	Phase 1 Study in healthy males Dose: Single oral dose of 250, 500, and 1000 mg ivosidenib	250 mg Blue film-coated tablet	[redacted]	[redacted]	Module 2.7.2
Clinical DDI study with itraconazole ([CSR AG120-C-007])	Phase 1 Study in healthy males and females Dose: Single oral dose of 250 mg ivosidenib; itraconazole 200 mg QD for 18 days	250 mg Blue film-coated tablet	[redacted]	[redacted]	Module 2.7.2
Hepatic impairment study ([CSR AG120-C-012])	Phase 1 Study in males and females with mild and moderate hepatic impairment versus healthy males and females with normal hepatic function Dose: Single oral dose of 500 mg ivosidenib.	250 mg Blue film-coated tablet	[redacted]	[redacted]	Module 2.7.2

表 1:1　　イボシデニブの生物薬剤学及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要、並びに各試験で使用した製剤及びロット番号（続き）

Study	**Brief Description**	**Ivosidenib dosage Form/Tablet Presentation**	**Clinical Bulk Batch Number**	**Clinical Labeled Lot (Batch) Number**	**Clinical Summary**
Key Phase 1 Studies in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies or Advanced Solid Tumors With an IDH1 Mutation					
Ivosidenib safety, PK, PD, and clinical activity ([CSR AG120-C-001])	Phase 1 Study in subjects with advanced hematologic malignancies Dose escalation: Dose: Single and multiple oral doses at daily dose from 100 mg BID to 1200 mg QD	50, 200, 250 mg Uncoated tablets	Numerous; see [Module 2.3.P.5.4]	Numerous; see Module 2.3.P.5.4	Module 2.7.2
	Expansion: Dose: Multiple oral doses at 500 mg QD				
Ivosidenib safety, PK, PD, and clinical activity ([CSR AG120-C-002])	Phase 1 Study in subjects with advanced solid tumors Dose escalation: Dose: Single and multiple oral doses at daily doses from 100 mg BID to 1200 mg QD	50, 200, 250 mg Uncoated tablets	Numerous; see Module 2.3.P.5.4	Numerous; see Module 2.3.P.5.4	Module 2.7.2
	Expansion: Dose: Multiple oral doses at 500 mg QD				

表 1:1　　イボシデニブの生物薬剤学及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要、並びに各試験で使用した製剤及びロット番号（続き）

Study	Brief Description	Ivosidenib dosage Form/Tablet Presentation	Clinical Bulk Batch Number	Clinical Labeled Lot (Batch) Number	Clinical Summary
Ivosidenib preliminary efficacy, safety, PK, and PD ([CSR AG-221-AML-005])	Phase 1b/2 study of 2 combinations of IDH mutant targeted therapies + Azacitidine: ivosidenib + azacitidine and enasidenib + azacitidine in subjects with newly diagnosed AML harboring an IDH1 or an IDH2 mutation, respectively, who are not candidates to receive intensive induction chemotherapy Dose: Oral ivosidenib (500 mg QD) or enasidenib (100 mg or 200 mg QD) in combination with azacitidine 75 mg/m^2/day SC for 7 days, every 28 days	[redacted]			Module 2.7.2
Phase 3 Study in Subjects with Newly Diagnosed AML					
Ivosidenib efficacy, safety, PK, and PD ([CSR AG120-C-009])	Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ivosidenib + azacitidine vs placebo + azacitidine in adult subjects with previously untreated IDH1 mutation-positive AML and who were considered appropriate candidates for non-intensive therapy Dose : Oral ivosidenib 500 mg QD or matched placebo QD Azacitidine SC or IV 75 mg/m^2/day for 1 week every 4 weeks	250 mg Blue film-coated tablet	Numerous; see Module 2.3.P.5.4	Numerous; see Module 2.3.P.5.4	Module 2.7.2

Abbreviations: AME = absorption, metabolism, excretion; AML = acute myeloid leukemia; BID = twice daily; DDI = drug-drug interaction; IDH = isocitrate dehydrogenase; IDH1 = isocitrate dehydrogenase-1; IDH2 = isocitrate dehydrogenase-2; IV = intravenous; NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SC = subcutaneous.

[1] The radioactive material was provided in bulk directly to the clinical site and was prepared on site; therefore, there is no labeled lot number.

1.1　物理化学的性質

イボシデニブの化学名を表 1:2 に示す。

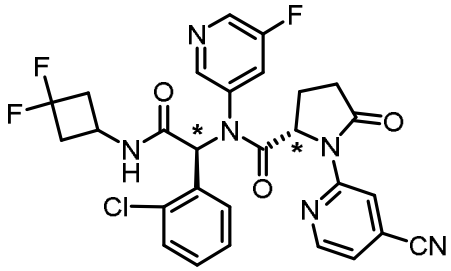
表 1:2　イボシデニブの化学名

Nomenclature	Chemical Name
CAS	Glycinamide, 1-(4-cyano-2-pyridinyl)-5-oxo-L-prolyl-2-(2-chlorophenyl)-N-(3,3-difluorocyclobutyl)-N^2-(5-fluoro-3-pyridinyl)-, (2S)-
IUPAC	(2S)-N-{(1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)amino]-2-oxoethyl}-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Abbreviations: CAS = Chemical Abstracts Service; IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry.

イボシデニブの分子式は $C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$ であり、分子量は 583.0 である。イボシデニブは白色から淡黄色の結晶性粉末であり、[redacted]。[redacted]。

イボシデニブは、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（図 1:1）。



*Denotes stereocenter.

図 1:1　イボシデニブの構造

医薬品規制調和国際会議（ICH）M9 ガイドライン「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン」[3]及び欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン「Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Appendix III)」[4]に従って、イボシデニブの溶解性、膜透過性及び溶出特性を評価した。イボシデニブの原薬は[redacted]イボシデニブは、Caco-2 細胞の膜透過性が高く（[redacted] cm/s [redacted]）、[redacted]。したがって、イボシデニブは BCS クラス II（低溶解性及び高膜透過性）に分類されると考える。

イボシデニブの一般特性の詳細を【2.3.S.1.3】項に、物理化学的特性データの詳細を【2.3.S.3.1】項に示す。

1.2　製剤設計

本剤の製剤設計に関する詳細情報を【2.3.P.2.2】項に示す。

臨床開発を通して使用した本剤の処方を表 1:3 に示す。臨床試験で使用した錠剤は、すべて刻印がない錠剤である。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）。

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。

表 1:3　臨床開発を通して使用した本剤の処方（含量 50、200 及び 250 mg）

Component	Function	Amount per Tablet Core by Strength (Label Claim)				Tablet Core Composition (Weight %)
		Uncoated			Coated	
		50 mg	200 mg	250 mg	250 mg	
[redacted]						
Ivosidenib drug substance[1]	[redacted]					
Hypromellose acetate succinate[1]						
Microcrystalline cellulose						
Croscarmellose sodium						
Sodium lauryl sulfate						
Colloidal silicon dioxide						
Magnesium stearate						
[redacted]						
Microcrystalline cellulose	[redacted]					
Croscarmellose sodium						
Colloidal silicon dioxide						
Magnesium stearate						
Film-coat						
Opadry® II Blue	[redacted]					
[redacted]						

1.2.1　非コーティング錠（50、200 及び 250 mg）

表 1:1 に示したとおり、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験では、非コーティング 50 及び 200 mg 錠を用いて試験を開始した。両錠剤は、共通の混合工程から製造され、異なる重量の錠剤へ打錠された。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験の拡大パート中に含量 250 mg の非コーティング錠を追加し、両試験の用量漸増パート及び拡大パートで使用した。この含量 250 mg の錠剤は、含量 50 及び 200 mg の錠剤で使用したものと同一混合工程から製造された。

1.2.2　フィルムコーティング錠（250 mg）

表 1:1 に示したとおり、第 III 相試験（AG120-C-009 試験）及び第 I 相臨床薬理試験（AG120-C-004 試験、AG120-C-006 試験、AG120-C-007 試験及び AG120-C-012 試験）では、青色フィルムコーティング錠（250 mg）を使用した。青色フィルムコーティング 250 mg 錠は、非コーティング 250 mg 錠とは表面的（非機能的）な青色フィルムコーティングの追加のみが異なり、それ以外は同一である。

市販用錠剤は刻印がある青色フィルムコーティング錠であり、刻印（片面に「IVO」、反対面に「250」）が識別コードとなっている。刻印の追加は、製剤の特性、曝露量又は安定性に影響を及ぼさない。

1.2.3　[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液

健康人を対象とした臨床薬理試験である AG120-C-003 試験では、[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液を使用し、イボシデニブ約 500 mg（約 200 µCi）を投与した。[redacted] 最終的な薬剤の用量（算術平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 491 ± 9.22 mg、最終的な放射能用量は 171 ± 3.33 µCi であった。投与液量は約 50 mL であった。臨床ロット番号は、[redacted] であった。

1.3　生物薬剤学試験の概要

AG120-C-003 試験で、健康人を対象としてイボシデニブの吸収を検討した。また、AG120-C-004 試験で、健康人を対象として本剤の薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討した。イボシデニブは、AG120-C-003 試験では[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液として投与され、AG120-C-004 試験ではフィルムコーティング錠として投与された（表 1:1）。これらの結果をそれぞれ 2.1 項及び 2.2 項に要約する。これらの試験で得られた、イボシデニブの生物薬剤学に関連しない臨床薬理データの要約を【2.7.2】項に示す。両試験とも、米国で、医薬品の臨床試験の実施の基準、ヘルシンキ宣言、関連する米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン及び該当する米国内規制に従って、Code of Federal Regulations、Title 21（21 CFR 320.25）のとおりに実施された。

市販用錠剤はフィルムコーティング・刻印あり 250 mg 錠で、AG120-C-009 試験で使用した錠剤とは刻印の有無のみが異なり、それ以外は同一である。また、最適化及びバリデートされた溶出試験方法を用いた *in vitro* 溶出プロファイルに基づき、臨床試験で使用した錠剤との比較を通して同等性が確認されたため、ヒトでの正式な生物学的同等性試験を実施しなかった。溶出試験データを 2.3 項に要約する。

1.4　分析法

1.4.1　様々なマトリックス中のイボシデニブの分析法の要約

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。

各分析法の分析性能関連パラメータを、関連する臨床試験ごとに表 1:4 に要約する。各試験の実試料分析で、実試料の測定値に対する再現性が示された。

本申請に含めたすべての臨床試験（AG120-C-009 試験及び AG120-C-012 試験を除く）で用いたヒト血漿中イボシデニブの生物学的分析法バリデーション（高濃度範囲）の詳細な分析性能関連パラメータを表 1:5 に要約する。AG120-C-009 試験及び AG120-C-012 試験に用いたヒト血漿中イボシデニブの生物学的分析法バリデーションの詳細な分析性能関連パラメータを表 1:6 に要約する。また、各分析法のバリデーション／適格性評価の概要を 1.4.1.1 項、1.4.1.2 項、1.4.1.3 項、1.4.1.4 項、1.4.1.5 項、1.4.1.6 項及び 1.4.1.7 項にも示す。

表 1:4　LC-MS/MS 法を用いたイボシデニブの生物学的分析法の分析性能関連パラメータ

Sponsor Method Number (CRO Method Number)	Sponsor Report Number (CRO Report Number)	Matrix (Anti-Coagulant /Additive)	Assay Performance[1]					Studies Supported
			Calibration Range (ng/mL)	Precision (CV%)		Accuracy (%RE)		
				Intra-assay	Inter-assay	Intra-assay	Inter-assay	Long-Term Storage Stability in Matrix
AG120-Q-001 ([redacted]13-100)	[AG120-Q-001 ([redacted]13-100)], [AG120-Q-001-R1-ADD1 ([redacted]13-100-ADD1)]	Human plasma (K_2EDTA)	1 to 1000 (total ivosidenib)	≤5.0	≤3.5	± 3.4	± 2.8	725 days (−20ºC/-80ºC)	AG120-C-001 AG120-C-002
AG120-Q-010 ([redacted]14-032)	[AG120-Q-010-R1 ([redacted]14-032)], [AG120-Q-010-R1-ADD1 ([redacted]14-032-ADD1)], [AG120-Q-010-R1-ADD2 ([redacted]14-032-ADD2)], [AG120-Q-010-R1-ADD3 ([redacted]14-032-ADD3)]	Human plasma (K_2EDTA)	50 to 50000 (total ivosidenib)	≤3.1	≤2.9	± 4.7	± 2.8	411 days (−20ºC) 838 days (−80ºC)	AG120-C-001 AG120-C-002 AG120-C-003 AG120-C-004 AG120-C-006 AG120-C-007 AG-221-AML-005
AG120-Q-010 (P1511)	[AG120-Q-010]	Human plasma (K_2EDTA)	50 to 50000 (total ivosidenib)	≤5.51	≤4.67	± 10.0	± 8.14	1660 days (-25ºC and -80ºC) in plasma from human subjects with normal hepatic function. 167 days (-20ºC and -70ºC) in plasma from human subjects with moderate hepatic impairment	AG120-C-009 AG120-C-012

表 1:4　LC-MS/MS 法を用いたイボシデニブの生物学的分析法の分析性能関連パラメータ（続き）

Sponsor Method Number (CRO Method Number)	Sponsor Report Number (CRO Report Number)	Matrix (Anti-Coagulant /Additive)	Assay Performance[1]					Studies Supported
			Calibration Range (ng/mL)	Precision (CV%)		Accuracy (%RE)		Long-Term Storage Stability in Matrix	
				Intra-assay	Inter-assay	Intra-assay	Inter-assay		
AG120-Q-014[2] ([redacted] 422N-1713)	[AG120-Q-014 ([redacted]422N-1713)]	Human plasma (K_2EDTA)/ Ultrafiltrate	0.5 to 1000 (total and unbound ivosidenib for plasma protein binding portion)	≤10.2	NA	± 8.7	NA	NA	AG120-C-012 (plasma protein binding portion)
AG120-Q-00 ([redacted]13-166)	[AG120-Q-00 ([redacted]13-166)], [AG120-Q-00-R1 ([redacted]13-166-ADD1)], [AG120-Q-00-R2 ([redacted]13-166-ADD2)]	Human urine (0.5% CHAPS)	1.00 to 1000	≤5.5	≤3.6	± 3.0	± 1.8	1,157 days (−80ºC) (with 0.5% CHAPS) 1,157 days (−80ºC) (without CHAPS)	AG120-C-001 AG120-C-003
AG120-Q-015[3] ([redacted]: AG6HHPP)	[AG120-Q-015 ([redacted] study number: 8378471)], [AG120-Q-015 Addendum No.1 (8378471 Addendum No. 1)]	Human plasma (K_2EDTA)	50 to 50000 (total ivosidenib)	≤4.8	NA	± 5.8	NA	See stability data established in report AG120-Q-010-R1-ADD2 ([redacted]14-032-ADD2)	AG120-C-001 AG120-C-002 ([redacted] 20[redacted] onwards)

Abbreviations: CHAPS = 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate; CRO = contract research organization; CV% = coefficient of variation; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC = quality control; RE = relative error.

1 The assay performance data were from the assay validation report based on 4 QC levels, except for AG120-Q-014 where values are from 3 QC levels.

2 A qualified assay for plasma protein binding experiment was done at [redacted] ([redacted]).

3 [redacted] (formerly known as [redacted]) was closed in 20[redacted] and the bioanalytical method (Assay ID: [redacted]14-032) was transferred to [redacted] (Assay ID: AG6HHPP) to continue supporting AG120-C-001 and AG120-C-002. All sample analysis from [redacted] 20[redacted] onwards for studies AG120-C-001 and AG120-C-002 was performed in [redacted] site. Both assays were successfully bridged with pooled incurred samples and quality control samples.

表 1:5　　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーションに関する分析性能関連パラメータ（高濃度範囲）

Analyte: Ivosidenib			
Report numbers: [AG120-Q-010-R1 ([redacted]14-032)], [AG120-Q-010-R1-ADD1 ([redacted]14-032-ADD1)], [AG120-Q-010-R1-ADD2 ([redacted]14-032-ADD2)], [AG120-Q-010-R1-ADD3 ([redacted]14-032-ADD3)]			
Method: Protein precipitation extraction, LC-MS/MS		**Regression model:** linear $1/X^2$ r^2 ≥0.9980	
Species: Human	**Anticoagulant:** K_2EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None
Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (CV%)	**Accuracy (%RE)**
Calibration range	50.0 to 50000	≤3.9	± 2.0
Intra-day QC	50.0 (LLOQ QC)	≤6.2	± 5.0
	150, 4000, 20000, 40000 (Analytical QC)	≤3.1	± 4.7
Inter-day QC	50.0 (LLOQ QC)	≤5.7	± 1.4
	150, 4000, 20000, 40000 (Analytical QC)	≤2.9	± 2.8
Benchtop stability in matrix: 25 hours 30 minutes at RT	150 and 40000	≤1.4	± 3.3
Freeze-thaw stability: 4 cycles; stored at −20ºC and thawed at RT	150 and 40000	≤1.6	± 3.3
Freeze-thaw stability: 7 cycles; stored at −80ºC and thawed at RT	150 and 40000	≤4.3	± 4.7
411 days long-term storage at −20ºC[1]	150 and 40000	≤4.8	± 2.7
838 days long-term storage at −80ºC[2]	150 and 40000	≤1.3	± 4.7
Whole blood stability 2 hours at RT	~20000	Diff% from control within ± 1.1%	
Whole blood stability 2 hours on ice	~20000	Diff% from control within ± 2.3%	

表 1:5　　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーションに関する分析性能関連パラメータ（高濃度範囲）（続き）

Analyte: Ivosidenib			
Analyte Solution Stability			
Identification of Sample	**Concentration (mg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (CV%)	**Accuracy (%RE)**
Solution stability in ACN/H_2O (50/50, v/v) for 180 days at −20ºC[1]	1.00	Diff% from control within ± 1.9%	
Solution stability in DMSO for 366 days at −20ºC[1]	5.00	Diff% from control within ± 0.3%	
Other Tests			
Hemolysis	No significant impact in samples evaluated with up to 2.0% hemolysis		
Hyperlipidemia	No significant impact in samples with hyperlipidemic human plasma		
Cross-validation between low-range and high-range assay	In Study [redacted]14-002, 16 samples were chosen from a total of 101 samples analyzed at the beginning of the study using a low range method ([redacted]13-100 at 1.00 ng/mL to 1000 ng/mL) and re-extracted as ISRs with exactly the same dilution factors, but using the high range method ([redacted]14-032 at 50.0 ng/mL to 50000 ng/mL). All of the samples met the acceptance criteria. It can therefore be concluded that both the low and high range methods were successfully cross-validated. The test was done in Run 168 under study [redacted]14-002 (Study AG120-C-001) and the results are presented in method validation report AG120-Q-010-R1-ADD1 ([redacted]14-032-ADD1), Appendix D.		

Abbreviations: ACN = acetonitrile; CV% = coefficient of variation; DMSO = dimethyl sulfoxide; ISR = incurred sample reanalysis; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; r^2 = coefficient of determination; RE = relative error; RT = room temperature.

1　5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1-ADD1 ([redacted]14-032-ADD1).

2　5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1-ADD2 ([redacted]14-032-ADD2).

表 1:6　　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーションに関する分析性能関連パラメータ

Analyte: Ivosidenib			
Report numbers: [AG120-Q-010 (P1511)]			
Method: Protein precipitation extraction, LC-MS/MS		**Regression model:** linear $1/X^2$ r^2 ≥0.9980	
Species: Human	**Anticoagulant:** K_2EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None
Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (CV%)	**Accuracy (%RE)**
Calibration range	50.0 to 50000	≤8.19	± 1.85
Intra-day QC	50.0 (LLOQ QC)	≤5.51	± 10.0
	150; 20000; 37500 (Analytical QC)	≤4.71	± 9.85
Inter-day QC	50.0 (LLOQ QC)	≤4.53	± 8.14
	150; 20000; 37500 (Analytical QC)	≤4.67	± 7.56
Intra-day QC (prepared using special plasma from people with moderate hepatic impairment)	50.0 (LLOQ QC)	≤3.77	± 0.724
	150; 20000; 37500 (Analytical QC)	≤4.61	± 7.81
167 days long-term storage stability in moderate hepatically-impaired human plasma at −20ºC	150 and 37500	≤3.30	± 2.16
167 days long-term storage stability in moderate hepatically-impaired human plasma at −70ºC	150 and 37500	≤5.69	± 2.00
1660 days long-term storage stability in regular human plasma at −25ºC	150 and 37500	≤5.00	± 2.83
1660 days long-term storage stability in regular human plasma at −80ºC	150 and 37500	≤3.13	± 4.53

Abbreviations: CV% = coefficient of variation; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; r^2 = coefficient of determination; RE = relative error.

キラル LC-MS/MS 法を用いて、*in vivo* でイボシデニブのキラル反転を評価した。LC-MS/MS 法及び試料分析の詳細を 1.4.1.7 項に要約する。

1.4.1.1　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（低濃度範囲、[redacted]社）

イボシデニブのヒト血漿中濃度を測定するため LC-MS/MS 法による生物学的分析法（定量範囲：1.00～1000 ng/mL）を [redacted] 社で開発し、バリデートした（【5.3.1.4.1_Report AG120-Q-001（[redacted]13-100)】）。ヒト血漿試料を安定同位体で標識した内部標準物質（D4-AGI-16678、別名 [redacted]）と混合し、蛋白質沈殿抽出による前処理後に、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び陽イオンモードのエレクトロスプレーイオン化（ESI）を利用したタンデム質量分析（MS/MS）法を用いて分析した。低濃度範囲の分析法を、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験のごく初期のみに用い、高濃度範囲の分析法に置き換え／クロスバリデートした（1.4.1.2 項）。

ヒト血漿中の定量下限値（LLOQ）は 1.00 ng/mL（アリコート量 100 µL）であり、直線性は 1000 ng/mL まで示された。$1/x^2$ で重み付けした線形回帰モデルを用いて検量線を作成した。検量線用標準試料の決定係数（r^2）は 0.9948 以上であった。品質管理（QC）試料の変動係数（CV%）に基づく日内精度は、LLOQ で 8.1%以下、その他すべての濃度の QC 試料で 5.0%以下であった。QC 試料の CV%に基づく日間精度は、LLOQ で 7.0%、その他すべての濃度の QC 試料で 3.5%以下であった。検量線用標準試料に基づく日間精度（CV%）は、定量範囲を通して 12.3%以下であった。相対誤差（RE）に基づく日間真度は、LLOQ を含むすべての濃度の QC 試料で± 6.0%の範囲内であった。

1.4.1.2　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（高濃度範囲、[redacted]社）

イボシデニブのヒト血漿中濃度を測定するために、もうひとつの LC-MS/MS 法による生物学的分析法（定量範囲：50.0～50000 ng/mL）を [redacted] 社で開発し、バリデートした（【5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1（[redacted]14-032)】）。ヒト血漿試料を安定同位体で標識した内部標準物質（D4-AGI-16678）と混合し、蛋白質沈殿抽出による前処理後に、陽イオンモード ESI を利用した逆相 HPLC による MS/MS 法を用いて分析した。

本分析法の LLOQ は 50.0 ng/mL（アリコート量 100 µL）であり、直線性は 50000 ng/mL まで示された。$1/x^2$ で重み付けした線形回帰モデルを用いて検量線を作成した。検量線用標準試料の r^2 は 0.9980 以上であった。QC 試料の CV%に基づく日内精度は、LLOQ で 6.2%以下、その他すべての濃度の QC 試料で 3.1%以下であった。QC 試料の CV%に基づく日間精度は、LLOQ で 5.7%、その他すべての濃度の QC 試料で 2.9%以下であった。検量線用標準試料に基づく日間精度（CV%）は、定量範囲を通して 3.9%以下であった。RE に基づく日間真度は、LLOQ を含むすべての濃度の QC 試料で± 2.8%の範囲内であった。

この高濃度範囲の分析法を、実試料の測定値に対する再現性評価によって低濃度範囲の分析法（【5.3.1.4.1_Report AG120-Q-001（[redacted]13-100）】）とクロスバリデートした。AG120-C-001 試験（[redacted]14-002）の初期に低濃度範囲の分析法（[redacted]13-100、1.00～1000 ng/mL）を用いて分析した合計 101 試料から 16 試料を選択し、同一の希釈係数を用いて、高濃度範囲の分析法（[redacted]14-032、50.0～50000 ng/mL）の実試料の測定値に対する再現性を評価した。すべて（100%）の試料が再現性基準を満たしており、低濃度範囲と高濃度範囲の分析法のクロスバリデーションが成立したと結論付けられた。本試験は、AG120-C-001 試験（[redacted]14-002）下の Run 168 で実施され、その結果を分析法バリデーション報告書（【5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1-ADD1（[redacted]14-032-ADD1）】）に示す。また、長期保存安定性の結果を【5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1-ADD2（[redacted]14-032-ADD2）】に示す。

1.4.1.3　ヒト血漿中イボシデニブの分析法バリデーション（高濃度範囲、[redacted]社）

イボシデニブのヒト血漿中濃度を測定するための LC-MS/MS 法（定量範囲：50.0～50000 ng/mL）を[redacted]社（米国[redacted]）でバリデートした（【5.3.1.4.5_Report AG120-Q-010（P1511）】）。ヒト血漿試料を安定同位体で標識した内部標準物質（D4-AGI-16678）と混合し、蛋白質沈殿抽出による前処理後に、陽イオンモード ESI を利用した逆相 HPLC による MS/MS 法を用いて分析した。

本分析法の LLOQ は 50.0 ng/mL（アリコート量 50 µL）であり、直線性は 50000 ng/mL まで示された。$1/x^2$ で重み付けした線形回帰モデルを用いて検量線を作成した。QC 試料の CV%に基づく日内精度は、すべての濃度の QC 試料で 5.51%以下であった。QC 試料の CV%に基づく日間精度は、すべての濃度の QC 試料で 4.67%以下であった。RE に基づく日内真度は、すべての濃度の QC 試料で± 10.0%の範囲内であった。RE に基づく日間真度は、すべての濃度の QC 試料で± 8.14%の範囲内であった。

中等度の肝機能障害を有する被験者の血漿を用いて、マトリックス効果、安定性及び特異性を試験した。6 名から得られた個別のマトリックスロットを評価した結果、イボシデニブ及びその内部標準物質のいずれでも、干渉又はマトリックス効果は認められなかった。イボシデニブは、中等度の肝機能障害を有する被験者から採取した血漿中で、-20ºC 及び-70ºC 保存下で 167 日間以上安定であることが確認された。

AG120-C-009 試験では被験者にアザシチジンを投与しているため、アザシチジン 4000 ng/mL を含む、ダブルマトリックスブランク試料、ゼロマトリックスブランク試料、低濃度 QC 試料及び高濃度 QC 試料を用いて、分析法の特異性を評価した。その結果、イボシデニブ及びその内部標準物質のいずれにおいても干渉は認められなかった。

1.4.1.4　ヒト血漿中イボシデニブの分析法の移管及び同等性の確認

[redacted]社（旧[redacted]社）[redacted]施設（米国[redacted]）が閉鎖されたことにより、20[redacted]年[redacted]月以降も AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験の分析を継続するため、LC-MS/MS 法による生物学的分析法（【5.3.1.4.3_Report AG120-Q-010-R1（[redacted]14-032）】）を[redacted]社[redacted]施設（米国[redacted]）に移管した（【5.3.1.4.13_Report AG120-Q-015（[redacted] 8378471）】）。プールした実試料及び QC 試料を用い、2 つの分析法の同等性が確認された。6 つのプールされた実試料を用いて移管元及び移管先の施設で測定した濃度の RE は 1.9%以内であった。詳細は【5.3.1.4.13_Report AG120-Q-015（[redacted] 8378471）】を参照のこと。

AG120-C-009 試験及び AG120-C-012 試験における分析のために、[redacted]社[redacted]施設（【5.3.1.4.13_Report AG120-Q-015（[redacted] 8378471）】）のイボシデニブの分析法を[redacted]社[redacted]施設（【5.3.1.4.5_Report AG120-Q-010（P1511）】）で実装する際に、両施設の分析法のクロスバリデーションを実施した。同一試料について[redacted]社及び[redacted]社によって得られた結果を比較したところ、[redacted]社及び[redacted]社のいずれの分析法を用いて得られたデータにもバイアスは認められなかった（【5.3.1.4.20_Report AG120-Q-018】）。

1.4.1.5　限外ろ過法を用いた LC-MS/MS 法によるヒト血漿中遊離型（非結合型）イボシデニブの分析法の適格性評価

血漿中蛋白結合実験で生成された試料中の総イボシデニブ及び遊離型（非結合型）イボシデニブを測定するため、ヒト血漿／限外ろ過液試料中のイボシデニブを測定するための LC-MS/MS 法（【5.3.1.4.4_Report AG120-Q-014（[redacted] 422N-1713）】）に対する適格性評価を[redacted]社（米国[redacted]）で実施した。

ヒト血漿／限外ろ過液試料を内部標準物質（D4-AGI-16678）と混合し、蛋白質沈殿抽出による前処理後に、LC-MS/MS 法を用いて分析した。イボシデニブ及び内部標準物質のプロトン付加分子イオン$[M+H]^+$を、多重反応モニタリング（MRM）モードでモニタリングした。内部標準物質に対する分析対象物質のピーク面積比を用い、$1/x^2$ で重み付けした最小二乗回帰分析を用いて直線の検量線を作成した。定量範囲は 0.5～1000 ng/mL（試料量 50 μL）であった。

AG120-C-012 試験で、肝機能障害者と正常な肝機能を有する者のイボシデニブの血漿蛋白結合率の比較（副次目的の 1 つ）を行うため、遊離型（非結合型）イボシデニブを測定した。その分析法は EMA ガイドライン「Guideline on Bioanalytical Method Validation」[5)]に従ってフルバリデートされなかったが、分析法の直線性、感度、精度及び真度、抽出回収率、並びにインジェクションキャリーオーバーを評価したところ、分析 QC に基づきフルバリデートされた分析法（【5.3.1.4.5_Report AG120-Q-010（P1511）】）と同様であった［日内精度（CV%）の範囲は 2.3%～10.2%、日内真度（%RE）の範囲は-1.1%～8.7%］。

また、適格性が評価された分析法を用いて[redacted]社が測定した総イボシデニブ濃度のデータを、バリデートされた分析法（【5.3.1.4.5_Report AG120-Q-010（P1511）】）を用いて[redacted]社が測定したデータと比較した。総イボシデニブ濃度を分析した 96 試料のうち、92 試料の濃度が両施設の濃度平均値の 20%以内であった。総イボシデニブ濃度の定量分析で一貫性が観察されたことにより、適格性が評価された分析法の性能特性はフルバリデートされた分析法と同様であるという結論が支持された。

適格性が評価された分析法とフルバリデートされた分析法で本質的に同様の結果が得られたことを考慮し、イボシデニブの血漿中蛋白結合の評価が副次目的であったことを踏まえ、適格性が評価された分析法は、AG120-C-012 試験でイボシデニブ血漿中蛋白結合の評価データを得るにあたり、信頼性があり有効な結果を導くのに適していると考える。

1.4.1.6　LC-MS/MS 法によるヒト尿中イボシデニブの分析法バリデーション

イボシデニブのヒト尿中濃度を測定するための LC-MS/MS 法による生物学的分析法（定量範囲：1.00～1000 ng/mL）を[redacted]社で開発し、バリデートした（【5.3.1.4.6_Report AG120-Q-00（[redacted]13-166）】）。0.5%の 3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート（CHAPS）を含有するヒト尿試料を、安定同位体で標識した内部標準物質（D4-AGI-16678）と混合し、蛋白質沈殿抽出による前処理後に、陽イオンモード ESI を利用した逆相 HPLC による MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト尿中を対象とした本分析法の LLOQ は 1.00 ng/mL（アリコート量 100 µL）であり、直線性は 1000 ng/mL まで示された。$1/x^2$ で重み付けした線形回帰モデルを用いて検量線を作成した。検量線用標準試料の r^2 は 0.9978 以上であった。QC 試料の CV%に基づく日内精度は、LLOQ で 4.9%以下、その他すべての濃度の QC 試料で 5.5%以下であった。QC 試料の CV%に基づく日間精度は、LLOQ で 4.1%、その他すべての濃度の QC 試料で 3.6%以下であった。検量線用標準試料に基づく日間精度（CV%）は、定量範囲を通して 7.0%以下であった。RE に基づく日間真度は、LLOQ を含むすべての濃度の QC 試料で± 1.8%の範囲内であった。

1.4.1.7　ヒト血漿中イボシデニブの立体異性体検出のためのキラル LC-MS/MS 法

液体クロマトグラフィーを LC-MS/MS 法と組み合わせて用いた、Good Laboratory Practice に準拠していないヒト血漿中キラル分析法を開発した。本分析法により、イボシデニブの 4 つの立体異性体を識別することができる（【5.3.1.4.2_Report AG120-Q-011】）。保存されているヒト血漿［エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を添加］を段階希釈して標準試料を調製した。調製は蛋白質沈殿法によって行った。CHIRALPAK® IB カラムを用いた逆相勾配法により、試料のスタッキング及び分離を行った。イボシデニブ及びその立体異性体を、陽イオンモード ESI を用いて分析し、MRM で検出した。各立体異性体の検出限界は 10 ng/mL と設定され、再現性及び選択性は良好であった。経口投与後にイボシデニブのキラル反転がないことを確認するために、選択した臨床試料を用いて評価した結果、イボシデニブのキラル反転の兆候は認められなかった。

1.4.2　様々なマトリックス中の 2-HG の分析法

2-HG を測定する目的は、イボシデニブの作用機序に関連する薬力学的評価項目の評価であった。したがって、2-HG は、標的への関与を評価する薬力学的バイオマーカーである。EMA ガイドライン「Guideline on Bioanalytical Method Validation」[5)]の「Scope」の項に「Methods used for determining quantitative concentrations of biomarkers used in assessing pharmacodynamic endpoints are out of the scope of this guideline.」と記載されている。また、本邦におけるガイドライン[6)]も薬理学的バイオマーカーの定量は適用外である。したがって、総 2-HG 定量化のため、この薬力学的バイオマーカー評価に対して目的適合性があると考えられる性能レベルの LC-MS/MS 法を開発した。以降の項に示す報告書に記載したとおりに、分析法の適格性評価を行った。試料分析は、関連する標準業務手順書及び事前に定義した判定基準に従っていた。総 2-HG 測定のための、目的適合性がある本分析法は、本薬力学的バイオマーカー評価の目的に適していると考えられた。

様々なマトリックス中の 2-HG ラセミ混合体の定量分析を行った。2-HG はキラル化合物であり、光学異性体 D-2-HG が、D-2-HG のみを産生する IDH1 機能変異獲得を評価するための、より特異的なバイオマーカーであることが知られている[2)]。しかし、変異型 IDH1 阻害剤の標的への関与を評価する目的においては、以下に基づき、総 2-HG が D-2-HG の代用評価指標として適切であると考えられる。

- IDH1m が存在すると、L-2-HG と比較して D-2-HG レベルが大幅に増加することが示されている[7)-8)]。
- 本剤投与後に D-2-HG レベルの大幅な減少が認められ、IDH1m を有する胆管癌被験者で総 2-HG 濃度は D-2-HG 濃度と相関があることが示されている[7)]。
- 完全寛解時点の総 2-HG によって AML の転帰が有意に予測された[8)]。

1.4.2.1　ヒト血漿

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験では、ヒト血漿中 2-HG ラセミ混合体の定量分析を、適格性が評価された LC-MS/MS 法を用いて [redacted] 社（旧 [redacted] 社）[redacted] 施設（米国[redacted]）で実施した。本分析法の詳細を分析法適格性評価報告書（【5.3.1.4.7_Report [redacted]13-005DISC】、【5.3.1.4.7_Report [redacted]13-005DISC-ADD1】）に示す。本施設が閉鎖されたため（20[redacted] 年末）、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験における分析を継続するために、本分析法を [redacted] 社[redacted] 施設に移管した（【5.3.1.4.18_Report 2-HG-BA-MQ-001】）。20[redacted] 年 [redacted] 月以降は、ヒト血漿中 2-HG のすべての試料分析を [redacted] 社[redacted] 施設（米国[redacted]）で実施した。

分析法の施設間再現性を示すために、[redacted] 社で被験者 3 例の臨床試料を研究グレードの方法を用いて再試験し、2 つの異なる研究所で同一試料の試験から得られた結果を比較した。試験した合計 81 試料のうち、67 試料（82.7%）は 2 つの測定結果の差が 2 つの測定結果の平均値の 20%以内であった（EMA ガイドライン「Guideline on Bioanalytical Method Validation」[5)]

及び本邦のガイドライン[6]の実試料の測定値に対する再現性評価基準を満たしていた)。これらの比較データから、適格性が評価された分析法から得られた結果に一貫性及び再現性があることが示され、信頼できる分析性能が示された。したがって、適格性が評価された本分析法は、有効な 2-HG 定量結果が得られる信頼性がある方法であり、標的への関与を検討する薬力学的評価項目である本バイオマーカー評価の目的に適していると考えられる。

AG120-C-009 試験では、ヒト血漿中 2-HG ラセミ混合体の定量分析を、適格性が評価された LC-MS/MS 法を用いて [redacted] 社で実施した。本分析法の詳細を分析法適格性評価報告書（【5.3.1.4.14_Report AGI0001196-Q-001】、【5.3.1.4.19_Report AGI0001196-Q-003-[redacted]-P1606】）に示す。

1.4.2.2　ヒト骨髄

ヒト骨髄（ヘパリン添加）中の 2-HG ラセミ混合体の定量分析を、適格性が評価された LC-MS/MS 法を用いて [redacted] 社で実施した。本分析法の詳細を分析法適格性評価報告書（【5.3.1.4.8_Report [redacted]13-007DISC】、【5.3.1.4.9_Report [redacted]13-007DISC HR】）に示す。

1.4.2.3　ヒト腫瘍ホモジネート

AG120-C-002 試験のために、腫瘍組織ホモジネート中の 2-HG ラセミ混合体の定量分析を、適格性が評価された LC-MS/MS 法を用いて [redacted] 社［米国[redacted]（旧[redacted]社)］で実施した。本分析法の詳細を分析法適格性評価報告書［【5.3.1.4.17_Report [redacted]13-058DISC】（ヒト肝ホモジネート）、【5.3.1.4.16_Report [redacted]14-037DISC】（ヒト脳ホモジネート)、【5.3.1.4.15_Report [redacted]13-059DISC】（ヒト軟骨ホモジネート)］に示す。

1.4.2.4　ヒト尿

定量範囲が異なる適格性が評価された 2 つの分析法（[redacted]13006.01LR 及び [redacted]13006 HR）を用いたヒト尿中 2-HG ラセミ混合体の定量分析を、[redacted] 社で実施した。定量範囲は、[redacted]13006.01LR 及び [redacted]13006 HR でそれぞれ 100～30000 及び 1000～2000000 ng/mL であった。これらの分析法の詳細を分析法適格性評価報告書（【5.3.1.4.21_Report [redacted]13-006DISC】及び【5.3.1.4.12_Report [redacted]13-006DISC-High Range】）に示す。

AG120-C-001 試験では、両分析法をヒト尿中 2-HG ラセミ混合体の定量に用いた。低濃度範囲の分析法（[redacted]13006.01LR）を AG120-C-001 試験のごく初期に用い、高濃度範囲の分析法（[redacted]13006 HR）に置き換えた。AG120-C-004 試験では、高濃度範囲の分析法（[redacted]13006 HR）のみをヒト尿中 2-HG ラセミ混合体の定量に用いた。

2.　個々の試験結果の要約

イボシデニブの生物薬剤学的情報に関する臨床試験は 2 試験（AG120-C-003 試験及び AG120-C-004 試験）であった。放射性標識したイボシデニブの AME 試験である AG120-C-003 試験の結果及び AG120-C-004 試験の食事の影響部分の結果を本項に要約し、【2.7.2】項にこれら 2 試験の PK 結果の詳細を記載する。

臨床開発中に使用した複数の種類の錠剤と市販用錠剤の放出プロファイルが同様であることを示す溶出試験データも本項に示す。錠剤中のイボシデニブは、[redacted]である。【2.3.P.2】項に記載したとおり、[redacted]の選択は経口曝露の改善に基づいている。

2.1　AG120-C-003 試験：[^{14}C]-イボシデニブの AME 試験

経口吸収に関する情報を単回経口投与 AME 試験（AG120-C-003 試験）から推定した。本試験は、健康男性 8 例に [^{14}C]-イボシデニブを絶食下で投与する、単一施設、非盲検、非無作為化試験であった（【5.3.3.1.1_総括報告書（CSR）AG120-C-003】）。本試験の試験デザイン及び目的を【2.7.2】項に記載する。[redacted] [^{14}C]-イボシデニブ約 500 mg（約 200 μCi）を経口用懸濁液として単回経口投与したとき、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た。最終の検体採取［投与後 360 時間（15 日間）］までに尿中及び糞中に排泄された総放射能の累積回収率の平均値は、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］。

イボシデニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）までの時間（t_{max}）の中央値（最小値～最大値）は 4.00（3.05～48.0）時間であった。C_{max} に到達した後、イボシデニブの血漿中濃度はおおむね多相性に低下し、最終相での見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の算術平均値（標準偏差）は 53.4（12.0）時間であった。C_{max} の幾何平均値（CV%）は 990（28.5）ng/mL であった。0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}72}$）及び 0 時間から無限大時間まで外挿したときの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 43500（45.4）及び 79300（54.0）hr·ng/mL であった。

以上のように、イボシデニブは良好で速やかな経口吸収を示し、緩やかに血漿中から消失して半減期は長かった。

2.2　AG120-C-004 試験：本剤 250 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響

AG120-C-004 試験は 2 つのパートから成る非盲検試験であり、Part 1 は、健康な男女 30 例に本剤 500 mg を経口投与する、無作為化 2 期クロスオーバーデザインを用いた食事の影響試験であり、Part 2 は、健康な男女 6 例に本剤 1000 mg を絶食下で経口投与する、1 期の安全性及び PK 試験であった（【5.3.1.1.1_CSR AG120-C-004】）。Part 1 の結果を本項に示し、Part 2 の結果を【2.7.2】項に示す。本剤 500 mg を投与したときのイボシデニブの PK に対する高脂肪食の影響を、FDA ガイダンス「Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies」に従って検討した [9)]。

Part 1 では、被験者に本剤 500 mg（フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠×2 錠）を、各期に無作為な順序で絶食下又は摂食下に単回経口投与した。各期の投与の間に 25 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。摂食下投与では、本剤投与前 30 分以内に、FDA 標準高脂肪食の朝食（約 900～1000 キロカロリーで総カロリーの 56%～60%が脂質）を摂取した。Part 1 に組み入れられた 30 例のうち、15 例が投与順序 1（絶食下投与／摂食下投与の順）に無作為化され、他の 15 例が投与順序 2（摂食下投与／絶食下投与の順）に無作為化された。イボシデニブの血漿中濃度解析用の血液検体を、投与前及び投与後 504 時間まで採取した。本剤の PK に対する食事の影響を検討するため、摂食下投与時（試験）及び絶食下投与時（対照）の血漿中 PK パラメータを、分散分析を用いて解析した。

摂食下投与時及び絶食下投与時のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2:1 に、血漿中濃度の算術平均値の推移を図 2:1 に示す。イボシデニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計的要約を表 2:2 に示す。t_{max} の中央値は、摂食下投与時及び絶食下投与時のいずれも約 3 時間であった。絶食下投与時に対して摂食下投与時では、0 時間から濃度測定可能最終時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}tlast}$）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が約 25%上昇し、C_{max} が約 98%上昇した。イボシデニブの t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値に対する食事の影響は認められなかった。

これらの結果から、高脂肪食によってイボシデニブのバイオアベイラビリティが上昇することが示唆された。IDH1m を有する未治療の AML 被験者（以下、未治療の IDH1m AML 被験者）における血漿中濃度と心拍補正 QT 間隔（QTc）の関係の解析から、濃度依存的な QTc の延長が予測されており（【2.7.2_3.4】項）、C_{max} の上昇が臨床的に重要な可能性がある。しかし、AUC の上昇の程度は小さく、AUC の上昇には臨床的な意義はないと考えられる。これは、曝露－反応解析で曝露と安全性評価項目との相関が認められず、得られた曝露量の範囲にわたって一貫した有効性ベネフィットが示されたことから支持される（【2.7.2_2.5】項）。

表 2:1　健康被験者を対象に本剤 500 mg を摂食下及び絶食下で単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータ

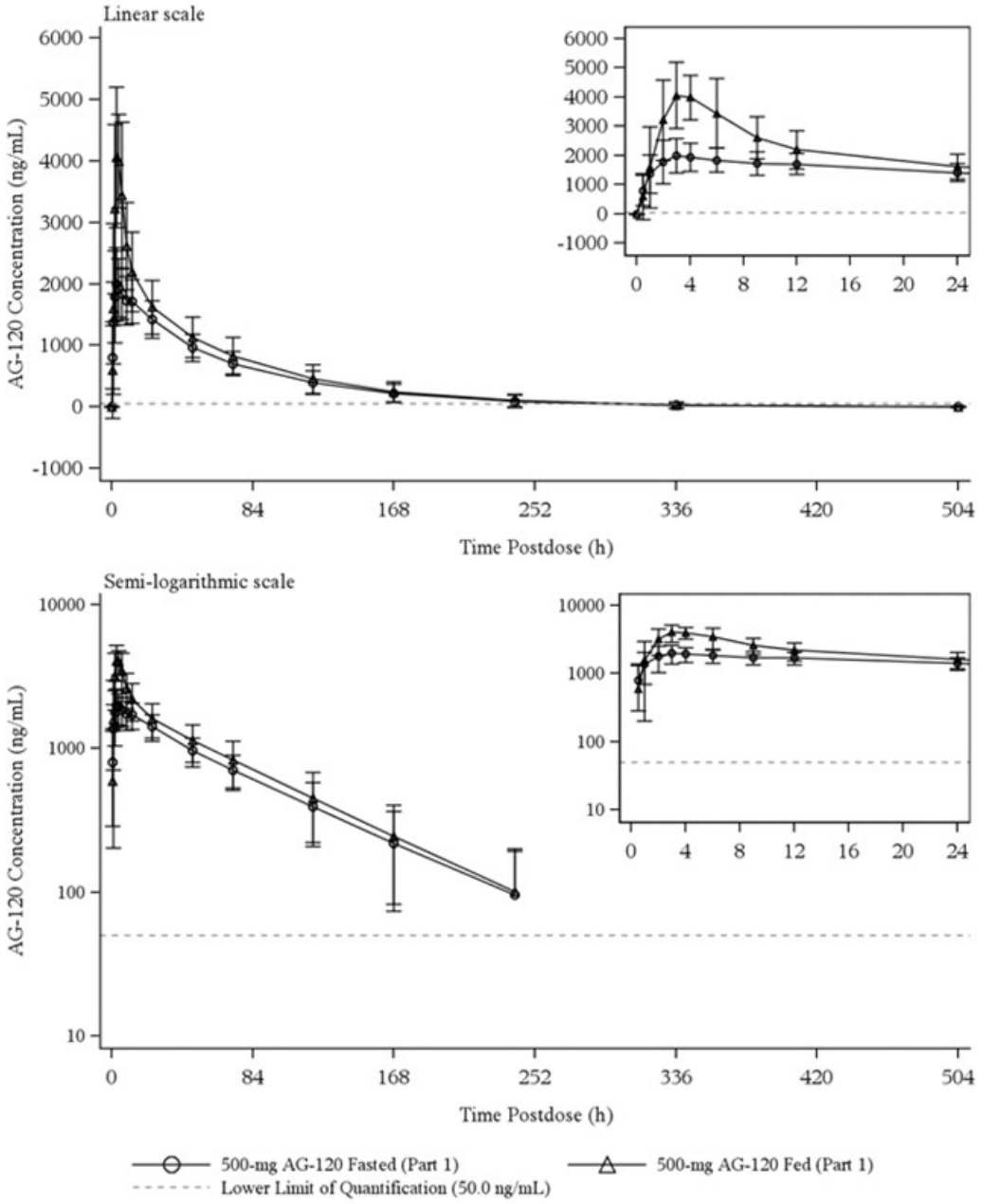
Parameter	500 mg Ivosidenib Fasted (N=29)	500 mg Ivosidenib Fed (N=27)
C_{max} (ng/mL)[1]	2270 (21.3)	4490 (24.3)
t_{max} (hr)[2]	3.03 (1.00-24.0)	3.00 (1.00-6.00)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr·ng/mL)[1]	136000 (31.6)	166000 (31.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)[1]	143000 (31.1)	174000 (31.2)
t_{lag} (hr)[2]	0 (0-0.500)	0 (0-1.02)
$t_{1/2}$ (hr)[3]	55.4 (20.5)	53.2 (18.3)

Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Table 11-2
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{lag} = time to the first quantifiable concentration; t_{max} = time to maximum concentration.
Note: For the Part 1 food effect assessment, 3 subjects were discontinued from the study following the 500 mg fasted treatment. Since these subjects did not complete both periods, they were excluded from the food effect analysis set. However, 2 out of 3 subjects had full PK profiles for the 500 mg fasted treatment and were included in PK parameter descriptive statistics for the fasted treatment. The third subject during 500 mg fasting treatment was excluded from PK parameter descriptive statistics because the PK profile was impacted.
[1] Geometric mean (coefficient of variation [CV%])
[2] Median (min-max)
[3] Arithmetic mean (standard deviation [SD])

表 2:2　イボシデニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計的要約

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
Ivosidenib administered in the fed state (test) versus ivosidenib administered in the fasted state (reference)	C_{max}	197.8	178.7, 218.9
	$AUC_{0\text{-}tlast}$	125.6	117.2, 134.6
	$AUC_{0\text{-}inf}$	124.3	116.3, 132.9

Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Table 11-2
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: N=27.



Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Figure 11-1
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; SD = standard deviation.
Notes: If the value of the arithmetic mean was below the lower limit of quantification, it was plotted as a zero.
Program location: /cvn/projects/prj/development/000000145657/dev/figures/f pkmeani.sas
Program run: [redacted]20[redacted] cvn dherbst; Program Status: FINAL

図 2:1　健康被験者を対象に本剤 500 mg を摂食下及び絶食下で単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（算術平均値±SD）－時間プロファイル

2.3　溶出試験データ

溶出試験データを用いて、臨床試験で使用した複数の種類の錠剤と市販用錠剤との同等性の確認を行った。EMA ガイドライン「Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Investigation of Bioequivalence」[4]及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ガイドライン「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」[10]に従って溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）を用い、モデルに依存しない統計手法によって *in vitro* 溶出試験の結果を比較した。イボシデニブは水溶性が低いものの、すべての含量の錠剤で、選択した溶媒への迅速（すなわち 30 分以下で 85%以上）かつ完全な *in vitro* 溶出が認められた。

溶出試験結果の比較の要約を表 2:3 に示す。溶出試験の結果は、錠剤の含量間及び製剤間で同様であった。

表 2:3　溶出試験結果の比較の要約

参照ロット	試験ロット	f_2 関数の結果[1]	結論
非コーティング・刻印なし 50 mg 錠（ロット：[redacted]）及び 200 mg 錠（ロット：[redacted]）	非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	81.5	類似性あり 図 2:2 参照
非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	73.3	類似性あり 図 2:3 参照
フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	フィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	66.4	類似性あり 図 2:4 参照
非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	フィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	63.8	類似性あり 図 2:5 参照
非コーティング・刻印なし 50 mg 錠（ロット：[redacted]）及び 200 mg 錠（ロット：[redacted]）	フィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）	66.0	類似性あり 図 2:6 参照

[1] f_2 関数：溶出挙動の類似性を示す因子と定義する。f_2 関数が 50 以上（50～100）であれば、2 つの溶出プロファイル曲線の同一性又は同等性を保証できる。

2.3.1　溶出試験法

市販用錠剤の溶出試験法（【2.3.P.5.2】項）を用いて溶出プロファイルデータを収集し、錠剤間の比較可能性を示すために溶出プロファイルの類似性（f_2 関数）を統計学的に解析した。

ガイドライン [4] [10]に基づくと、溶出試験は、特に正当な理由がない限り、異なる pH 値（通常 pH 1.2、4.5 及び 6.8）で検討する必要がある。本剤に最適な試験法を選択するため、広範な溶出試験法を開発した。【2.3.P.2】項に示すとおり、市販用錠剤の出荷試験に用いられる最適化された *in vitro* 溶出試験は、[redacted]を識別できる。[redacted]をもとに、[redacted]ことを考慮して溶出溶媒を選択した。また、[redacted]に基づいて、[redacted]を選択した。[redacted]の溶出溶媒は、[redacted]を理由に[redacted]した。したがって、市販用錠剤（出荷試験）の溶出試験法及び溶媒を、溶出プロファイルの比較に用いることは妥当と考える。

溶出試験の比較に用いた溶出試験法の HPLC 操作条件及び溶出試験条件に関するパラメータの要約を表 2:4 及び表 2:5 に示す。

表 2:4　HPLC 操作条件の要約

[redacted]

表 2:5　溶出試験条件／実施パラメータの要約

Apparatus:	USP 2 (Paddle)
Medium:	0.6% SDS in 50 mM phosphate buffer, pH 6.8
Volume:	900 mL
[redacted]	
Paddle speed:	50 rpm ±2 rpm
[redacted]	

Abbreviations: USP = United States Pharmacopeia.
[1] [redacted]

2.3.2　溶出試験データの比較

2.3.2.1　非コーティング 250 mg 錠の導入

表 1:1 に示したとおり、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験では、最初に含量 50 mg 及び 200 mg の非コーティング錠を使用した。これらの臨床試験の拡大パートで、含量 250 mg の非コーティング錠を導入した。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で使用した錠剤の含量間の同等性の確認に用いた溶出試験結果の比較の要約を表 2:3 に示した。

参照ロット [redacted]（非コーティング 50 mg 錠）及び [redacted]（非コーティング 200 mg 錠）並びに試験ロット [redacted]（非コーティング 250 mg 錠）はいずれも臨床用ロットであり、AG120-C-001

試験及び AG120-C-002 試験で使用した非コーティング錠剤の実ロットを完全に代表するものである。

参照条件として、非コーティング・刻印なし錠剤の 2 錠（50 mg 錠 1 錠 + 200 mg 錠 1 錠）を各溶出ベッセルに投入した。これと比較する試験条件では、非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（溶出ベッセルあたり 1 錠）を用いた。溶出プロファイルを図 2:2 に示す。これらの溶出プロファイルに、試験ロットと参照ロットの間で有意な差は認められなかった。また、溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）の値が 81.5 であったことから、溶出プロファイルが同様（すなわち f_2 関数が 50 以上）であることが示された。

[redacted]

2.3.2.2　フィルムコーティングの導入

フィルムコーティングの導入に関し、溶出試験結果の比較の要約を表 2:3 に示した。

非コーティング参照ロット [redacted] にコーティングを施し、試験ロット [redacted] とした。試験ロット [redacted] は、健康人を対象とした臨床薬理試験である AG120-C-004 試験及び AG120-C-007 試験で使用したロットであった。溶出プロファイルを図 2:3 に示す。これらの溶出プロファイルに、試験ロットと参照ロットの間で有意な差は認められず、非機能的フィルムコーティングの導入で予

想されたとおりであった。また、溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）の値が 73.3 であったことから、溶出プロファイルが同様（すなわち f_2 関数が 50 以上）であることが示された。



2.3.2.3　刻印の導入

フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（表 1:1 に示した臨床薬理試験で使用）とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠の同等性を確認するため、市販用錠剤の溶出試験法を用いて溶出プロファイルの比較を行った。溶出試験結果の比較の要約を表 2:3 に示した。

溶出試験の比較に用いた参照ロット [redacted] は、健康人を対象とした臨床薬理試験である AG120-C-004 試験及び AG120-C-007 試験で使用したロットと同一であった。溶出プロファイルを図 2:4 に示す。これらの溶出プロファイルに、試験ロットと参照ロットの間で有意な差は認められず、識別コードの刻印の導入で予想されたとおりであった。また、溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）の値が 66.4 であったことから、溶出プロファイルが同様（すなわち f_2 関数が 50 以上）であることが示された。

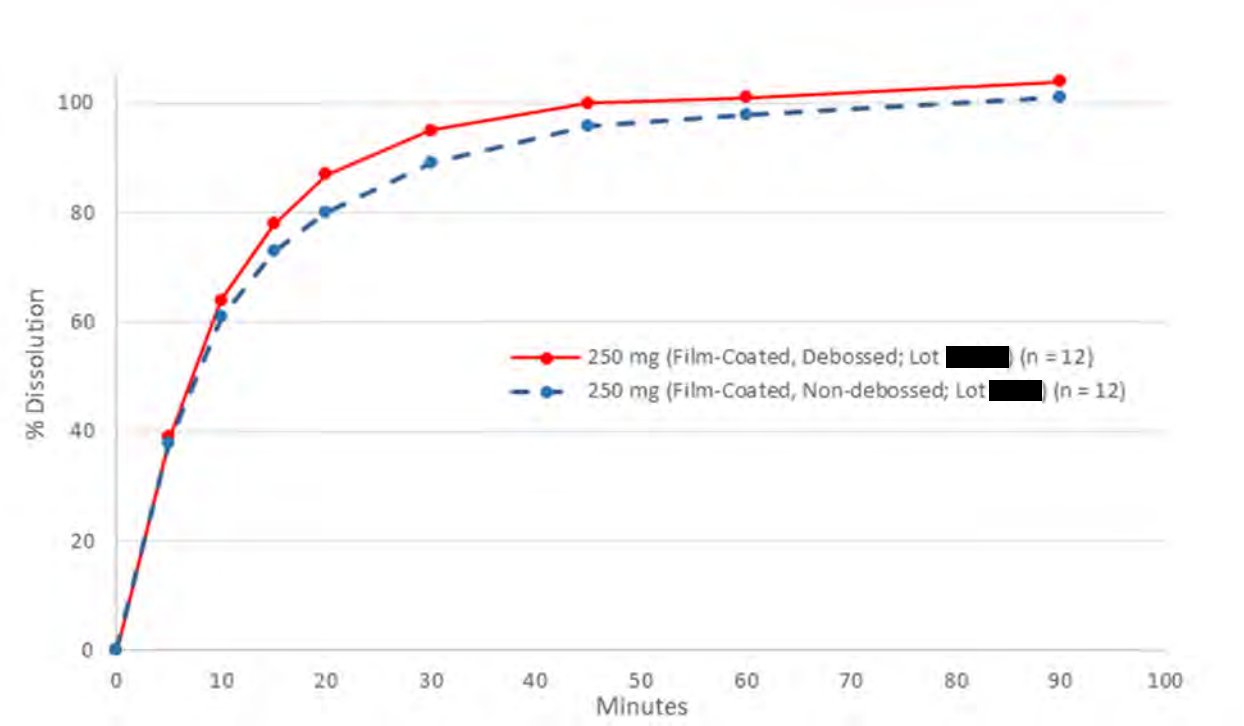


図 2:4　フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）の溶出プロファイルの比較

2.3.2.4　非コーティング・刻印なし錠剤とフィルムコーティング・刻印あり市販用錠剤の比較

非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（表 1:1 に示したとおり、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験の拡大パートで使用）と市販用錠剤（フィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠）の同等性を確認するため、市販用錠剤の溶出試験法を用いて溶出プロファイルの比較を行った。溶出試験結果の比較の要約を表 2:3 に示した。

溶出試験の比較に用いた参照ロット [redacted] は、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で使用したロットの 1 つであった。試験ロット [redacted] は、市販用錠剤として製造した安定性試験基準ロット（primary registration stability lots）の製剤の 1 つであった。

溶出プロファイルを図 2:5 に示す。これらの溶出プロファイルに、試験ロットと参照ロットの間で有意な差は認められなかった。また、溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）の値が 63.8 であったことから、溶出プロファイルが同様（すなわち f_2 関数が 50 以上）であることが示された。

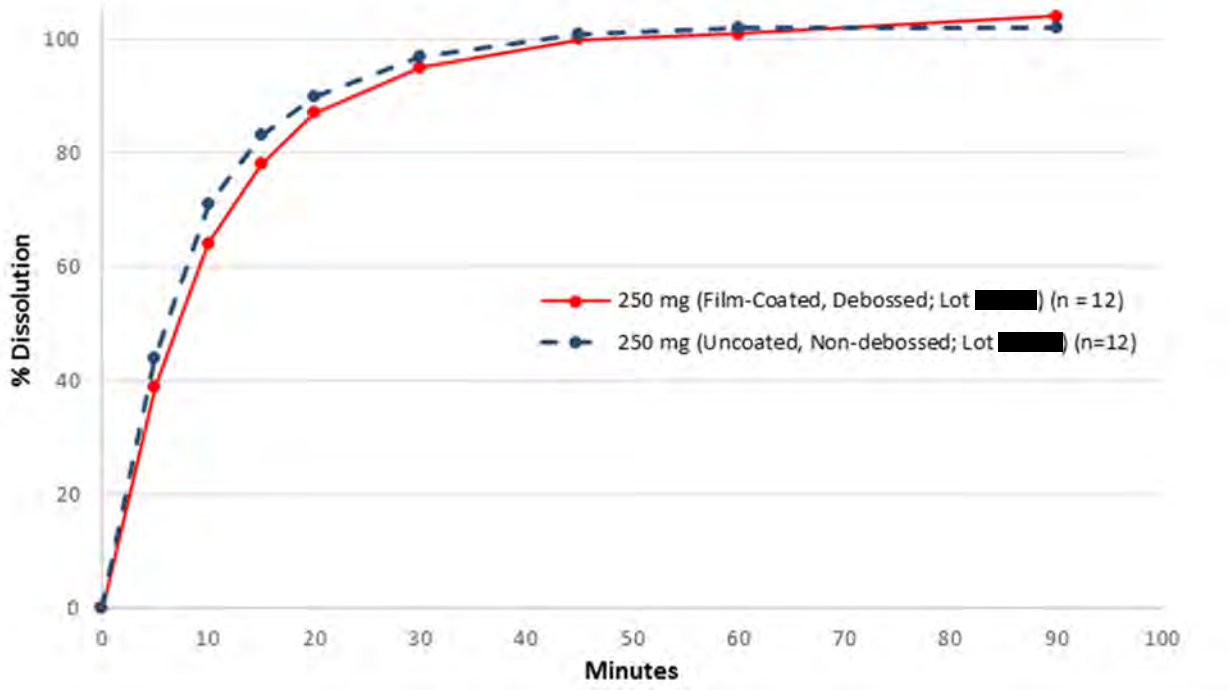


図 2:5　非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（ロット：[redacted]）とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（ロット：[redacted]）の溶出プロファイルの比較

2.3.2.5　非コーティング・刻印なし 50 及び 200 mg 錠とフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠の比較

非コーティング・刻印なし 50 及び 200 mg 錠（参照ロット[redacted]及び[redacted]）の溶出試験データをフィルムコーティング・刻印あり市販用 250 mg 錠（試験ロット[redacted]）と比較した。溶出プロファイルを図 2:6 に示す。これらの溶出プロファイルに、試験ロットと参照ロットの間で有意な差は認められなかった。溶出挙動の類似性を示す因子（f_2 関数）の値は 66.0 であった。



3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　バイオアベイラビリティ

3.1.1　絶対的バイオアベイラビリティ

イボシデニブの絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。

3.1.2　相対的バイオアベイラビリティ

経口用懸濁液として投与したときのイボシデニブの血漿中曝露量（AG120-C-003 試験、2.1 項）は、経口錠剤として投与（絶食下投与）したとき（AG120-C-004 試験、2.2 項）よりも低かった。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（表 3:1）。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。

表 3:1　健康被験者に懸濁液及び錠剤を投与したときのイボシデニブの吸収率の推定値

Study	Dose (mg)	Formulation	$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	Ivosidenib in Feces (%)	F (%)[1]	CSR Number
^{14}C-AME	~500	Powder suspension	79300	67.4	≥32.6	AG120-C-003
Food effect	500	Tablet (fasted)	143000	NA	≥58.8	AG120-C-004
Food effect	500	Tablet (fed)	174000	NA	≥71.5	AG120-C-004

Source: m5.3.3.1.1 CSR AG120-C-003, Section 11.3.4, Table 14.2.2-1.1 and m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004, Table 11-1.
Abbreviations: AME = absorption, metabolism, and excretion; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; F = bioavailability; NA = not applicable.
[1] The F with the powder suspension formulation (^{14}C-AME study) was estimated using the equation (100 − ivosidenib % in feces). The F with the tablet formulation (food effect study) was estimated using the equation (F powder × [$AUC_{0\text{-}inf}$ tablet / $AUC_{0\text{-}inf}$ powder]).

絶食下投与時又は摂食下投与時のフィルムコーティング錠の吸収率も被験者ごとに推定した（表 3:2）。食事の影響試験（AG120-C-004 試験）における各被験者の F（バイオアベイラビリティ）を、表 3:1 の脚注に示した式に各被験者の錠剤の $AUC_{0\text{-}inf}$（$AUC_{0\text{-}inf,\ individual}$ tablet）を当てはめた式［F powder × ($AUC_{0\text{-}inf,\ individual}$ tablet / $AUC_{0\text{-}inf}$ powder)］を用いて推定した。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。

表 3:2　食事の影響試験で吸収率が 70%以上の被験者数

F (%)	Fasted (n; %[1])	Fed (n; %[1])	Fasted & Fed (n; %[1])
70-85%	5 (17%)	8 (30%)	13 (23%)
≥85%	3 (10%)	7 (26%)	10 (18%)
Total (≥70%)	8 (28%)	15 (56%)	23 (41%)

Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004, Table 14.2.2-1.
Abbreviation: F = bioavailability.
[1] Percent of subjects for the fasted, fed or fasted and fed groups was calculated by dividing n by the total number of subjects in each group. Total number of subjects are 29 and 27 for fasted and fed groups, respectively.

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。また、フィルムコーティング・刻印なし 250 mg 錠（健康人を対象とした臨床薬理試験である AG120-C-004 試験、AG120-C-006 試験及び AG120-C-007 試験で使用）と非コーティング・刻印なし 250 mg 錠（IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍を対象とした AG120-C-001 試験及び IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍を対象とした AG120-C-002 試験で使用）との *in vivo* 類似性をカニクイザルを用いて評価し（【4.2.2.2.8_Report AG120-N-068-R1】）、その結果を【2.6.4】項に

要約する。カニクイザルにフィルムコーティング錠又は非コーティング錠を投与したとき、血漿中曝露量は製剤間で同程度であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。

3.1.3　臨床試験用錠剤及び市販用錠剤の生物学的同等性

市販用錠剤はフィルムコーティング・刻印あり 250 mg 錠のみである。1.2 項で記載したように、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。また、2.3.2.3 項で考察したとおり、最適化及びバリデートされた溶出試験方法を用いた *in vitro* 溶出プロファイルの比較を通して、臨床試験で使用した錠剤及び市販用錠剤の同等性が確認されたため、ヒトでの正式な生物学的同等性試験を実施していない。

3.1.4　被験者内及び被験者間変動

健康人を対象とした生物薬剤学的臨床薬理試験は、反復投与デザイン又は反復クロスオーバーデザインで実施しておらず、同一の投与を 2 回以上受けた被験者はいなかった。したがって、健康人を対象とした被験者内変動は評価しなかった。一方、被験者間変動は中程度に分類され、本剤 500 mg を絶食下で単回経口投与した健康被験者で、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} の CV%はそれぞれ 31.6%及び 21.3%であった（【5.3.1.1.1_CSR AG120-C-004】）。

IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍及び進行性悪性固形腫瘍を対象とした反復投与試験で、被験者内及び被験者間変動を評価した。その結果を【2.7.2】項に示す。

3.1.5　食事の影響

AG120-C-004 試験（健康被験者）で、イボシデニブの曝露に対する高脂肪食の影響が認められ、絶食下投与時に対して摂食下投与時では、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ が約 25%上昇し、C_{max} が約 98%上昇した。AG120-C-009 試験（未治療の IDH1m AML 被験者）では、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。

健康被験者及び未治療の IDH1m AML 被験者での知見に基づくと、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。

4.　結論

4.1　物理化学的データ及び *in vitro* 溶出試験データ

イボシデニブの原薬は [redacted] 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。したがって、イボシデニブは BCS クラス II の化合物に分類される。

In vitro 溶出試験法を錠剤製剤間の同等性を確認する主要な方法として用いた。臨床試験で使用した複数の種類の錠剤を臨床試験内及び臨床試験間で同等性を確認するとともに、市販用錠剤（フィルムコーティング・刻印あり）と同等性を確認するために、溶出試験の結果を比較した。臨床試験で使用した錠剤は、すべて刻印がない錠剤であった。溶出試験の結果を比較したところ、溶出プロファイルの類似性が示され、臨床開発プログラムで使用した錠剤と市販用錠剤の同等性が確認された。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ため、生物学的同等性試験は不要であった。

4.2　分析法

すべての臨床試験で、真度及び精度が良好なバリデートされた分析法を用いてイボシデニブの血漿中濃度を定量した。分析性能特性は、適切な規制に従って事前に規定した基準を満たしていた。分析対象物質の前処理中及び長期保存下での安定性が示された。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験のヒト血漿中イボシデニブを、LLOQ が 1.00 ng/mL（低濃度範囲）又は 50.0 ng/mL（高濃度範囲）の 2 つのバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて分析した。同一試験で 2 つの分析法を用いた際に、2 つの分析法のクロスバリデーションを実施し、基準内の同等の結果が得られることが確認された。AG120-C-009 試験では、定量範囲が 50.0～50000 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて [redacted] 社でイボシデニブを分析した。総イボシデニブ及び遊離型（非結合型）イボシデニブ濃度を測定するため、ヒト血漿／限外ろ過液中イボシデニブも、適格性が評価された LLOQ が 0.5 ng/mL である LC-MS/MS 法を用いて分析した。ヒト尿中イボシデニブも、LLOQ が 1.0 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて分析した。イボシデニブは、ヒト血漿中では-25ºC 及び-80ºC 保存下のいずれでも 1660 日間安定であり、ヒト尿中では CHAPS の有無にかかわらず-80ºC 保存下で約 1157 日間安定であった。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験の後期に [redacted] 社 [redacted] 施設が 20[redacted] 年に閉鎖されたことにより、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験における分析を 20[redacted] 年 [redacted] 月以降も継続するため、高濃度範囲の血漿分析法（LLOQ = 50 ng/mL）を [redacted] 社 [redacted] 施設に移管し、プールした実試料によって同等性を確認した。

AG120-C-009 試験及び AG120-C-012 試験における分析のために、[redacted] 社 [redacted] 施設のイボシデニブの分析法を [redacted] 社 [redacted] 施設で実装する際、両施設の分析法のクロスバリデーションを実施した。同一試料について [redacted] 社及び [redacted] 社によって得られた結果を比較したところ、[redacted] 社及び [redacted] 社のいずれの分析法を用いて得られたデータにもバイアスは認められなかった。

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。

4.3　薬物動態

フィルムコーティング錠の経口バイオアベイラビリティは良好で、吸収は速やかであった（t_{max} の中央値：約 3 時間）。

高脂肪食の摂取により、イボシデニブの C_{max} は約 98%上昇し、AUC は約 25%上昇した（AG120-C-004 試験）。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き、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。

5. 付録

なし

6. 参考文献

1) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, 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]
2) Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
3) Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）[PE0175961]
4) EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. [PE0068264]
5) EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011. [PE0074636]
6) 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号）[PE0176109]
7) Delahousse J, Verlingue L, Broutin S, Legoupil C, Touat M, Doucet L, et al. Circulating oncometabolite D-2-hydroxyglutarate enantiomer is a surrogate marker of isocitrate dehydrogenase-mutated intrahepatic cholangiocarcinomas. Eur J Cancer. 2018;90:83-91. [PE0163027]
8) Janin M, Mylonas E, Saada V, Micol JB, Renneville A, Quivoron C, et al. Serum 2 hydroxyglutarate production in IDH1- and IDH2-mutated de novo acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. J Clin Oncol. 2014;32(4):297-305. [PE0163194]
9) FDA. Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002. [PE0033011]
10) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）[PE0175932]

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 11
1.1　緒言 11
1.2　ヒト生体試料を用いた試験の概要 12
1.3　臨床試験の概観 13
1.4　本剤の臨床薬理プロファイルの概要 15
1.4.1　薬物動態の要約 15
1.4.2　薬力学（2-HG 抑制）の要約 16
1.4.3　内因性要因の影響の要約 16
1.4.4　外因性要因の影響の要約 17
1.4.4.1　他の薬剤による本剤の薬物動態への影響 17
1.4.4.2　本剤による他の薬剤への影響 18
1.4.4.3　食事の影響 19
1.4.5　母集団薬物動態解析の要約 19
1.4.6　曝露－反応解析の要約 19
1.4.7　血漿中濃度－QTc 解析の要約 20
2.　個々の試験結果の要約 20
2.1　ヒト生体試料を用いた試験 20
2.1.1　Caco-2 細胞、MDCKII-MDR1 細胞、及び MDCKII-BCRP 細胞での透過性 20
2.1.2　血漿蛋白結合 21
2.1.3　赤血球中への分布 21
2.1.4　ミクロソーム蛋白結合 21
2.1.5　*In vitro* 代謝 21
2.1.6　トランスポーターとの親和性 22
2.1.7　イボシデニブによる CYP 酵素阻害の可能性 22
2.1.8　イボシデニブによる CYP 酵素誘導の可能性 22
2.1.9　イボシデニブによるトランスポーター阻害の可能性 22
2.1.10　イボシデニブによるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素の阻害の可能性 23
2.1.11　心血管（hERG） 23
2.2　臨床試験 24
2.2.1　健康被験者 27
2.2.1.1　AG120-C-003 試験：[^{14}C]-イボシデニブの吸収、代謝及び排泄 27
2.2.1.2　AG120-C-004 試験：食事の影響 32
2.2.1.3　AG120-C-006 試験：日本人と白人の比較 34
2.2.1.4　AG120-C-007 試験：イトラコナゾールの DDI 37
2.2.2　特別な集団 40
2.2.2.1　AG120-C-012 試験：肝機能障害 40
2.2.3　悪性腫瘍を有する被験者 46
2.2.3.1　AG120-C-001 試験：IDH1m 血液腫瘍 46
2.2.3.2　AG120-C-002：IDH1m 固形腫瘍 56
2.2.3.3　AG120-C-009 試験：未治療の IDH1m AML 67
2.3　母集団薬物動態 76
2.3.1　IDH1m 血液腫瘍 76
2.3.2　未治療の IDH1m AML 80
2.4　PBPK モデリング 83
2.5　曝露－反応関係 87
2.5.1　結果 87

2.5.1.1　曝露－安全性解析 88
2.5.1.2　曝露－有効性解析 89
2.5.2　結論 91
2.5.2.1　曝露－安全性解析 91
2.5.2.2　曝露－有効性解析 91

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 92
3.1　薬物動態 92
3.1.1　吸収 94
3.1.2　分布 94
3.1.3　代謝 94
3.1.4　排泄 94
3.1.5　用量比例性 95
3.1.6　時間依存性 96
3.1.7　薬力学 96
3.2　内因性要因による薬物動態への影響 96
3.2.1　腎機能障害 96
3.2.2　肝機能障害 100
3.2.3　未治療の IDH1m AML 被験者と IDH1m R/R AML 被験者の比較 104
3.2.4　未治療の IDH1m AML 被験者と健康被験者の比較 104
3.2.5　民族的要因 105
3.2.5.1　日本人被験者の薬物動態 105
3.2.6　他の内因性要因 109
3.3　外因性要因による薬物動態への影響 109
3.3.1　他の薬剤による本剤への影響 109
3.3.1.1　CYP3A4 阻害剤 109
3.3.1.2　CYP3A4 誘導剤 111
3.3.1.3　UGT 阻害剤 111
3.3.1.4　トランスポーター阻害剤 111
3.3.1.5　胃酸抑制剤 111
3.3.2　本剤による他の薬剤への影響 112
3.3.2.1　CYP の基質 112
3.3.2.2　UGT の基質 113
3.3.2.3　トランスポーターの基質 113
3.3.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性 113
3.3.4　食事の影響 114
3.4　血漿中濃度－QTc 関係 114
3.4.1　IDH1m 血液腫瘍被験者及び健康被験者 114
3.4.1.1　方法 114
3.4.1.2　結果 115
3.4.1.3　結論 117
3.4.2　未治療の IDH1m AML 被験者 118
3.5　用量設定根拠及び用量調節の推奨 118
3.5.1　未治療の IDH1m AML に対する推奨用量の妥当性 118
3.5.2　有害事象に伴う用量調節 120
3.5.3　特別な試験 120

4.　参考文献 121

表目次

表 1.2:1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧 13
表 1.3:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧 14
表 1.3:2　モデリング解析の一覧 15
表 2.2:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 25
表 2.2:2　イボシデニブの血漿中 PK パラメータ並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約（AG120-C-003 試験） 28
表 2.2:3　尿中へ排泄されたイボシデニブ及び総放射能並びに糞中へ排泄された総放射能の要約（AG120-C-003 試験） 29
表 2.2:4　イボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-004 試験） 34
表 2.2:5　日本人被験者及び白人被験者のイボシデニブの PK パラメータの要約（AG120-C-006 試験） 36
表 2.2:6　イボシデニブの PK パラメータに及ぼす人種（日本人と白人）の影響の統計的要約（AG120-C-006 試験） 37
表 2.2:7　イトラコナゾールの併用下及び非併用下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-007 試験） 39
表 2.2:8　イボシデニブの PK パラメータに及ぼすイトラコナゾールの影響の統計的要約（AG120-C-007 試験） 40
表 2.2:9　総イボシデニブのコホート別の血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-012 試験） 43
表 2.2:10 総イボシデニブの Child-Pugh 分類別の血漿中 PK パラメータの分散分析（AG120-C-012 試験） 43
表 2.2:11 遊離型（非結合型）イボシデニブのコホート別の血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-012 試験） 46
表 2.2:12 遊離型（非結合型）イボシデニブの Child-Pugh 分類別の血漿中 PK パラメータの分散分析（AG120-C-012 試験） 46
表 2.2:13 本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中及び尿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート） 49
表 2.2:14 本剤の各用量を BID 反復経口投与又は QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート） 50
表 2.2:15 本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 51
表 2.2:16 IDH1m R/R AML 被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約（AG120-C-001 試験） 56
表 2.2:17 IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 60
表 2.2:18 IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を BID 反復経口投与又は QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 61
表 2.2:19 IDH1m 胆管癌被験者に本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート） 66
表 2.2:20 アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験） 69
表 2.2:21 アザシチジン併用下で本剤 500 mg 又はプラセボを QD 反復経口投与したときの来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率の要約（AG120-C-009 試験） 71

表 2.2:22本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）　72
表 2.2:23 アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験）　73
表 2.3:1　イボシデニブの AUC に対する共変量効果　79
表 2.3:2　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露関連パラメータの要約（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）　81
表 2.3:3　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露量の幾何平均比（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）　81
表 2.3:4　カテゴリカル共変量の基準層で予測した定常状態における AUC と、その他の層で予測した定常状態における AUC との相対差（%）（AG120-C-009 試験）　82
表 2.4:1　被相互作用についての PBPK：本剤を 500 mg 単回経口投与したときのイボシデニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）の CYP3A4 モジュレーター併用による変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）　85
表 2.4:2　被相互作用についての PBPK：本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露量（AUC_{ss} 及び C_{max}）の CYP3A4 モジュレーター併用による変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）　85
表 2.4:3　相互作用についての PBPK：本剤 500 mg QD 反復経口投与を併用したときの CYP 酵素又はトランスポーターの指標基質の曝露量（AUC 及び C_{max}）の変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）　86
表 2.5:1　曝露－安全性関係の評価：安全性評価項目に該当する事象の投与群別の発現割合（AG120-C-009 試験、曝露－反応解析データセット）　88
表 3.1:1本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験）　93
表 3.2:1　未治療の IDH1m AML 被験者及び IDH1m R/R AML 被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験及び AG120-C-001 試験）　104
表 3.2:2　未治療の IDH1m AML 被験者及び健康被験者に本剤を 500 mg QD 単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験及び AG120-C-004 試験）　105
表 3.2:3　日本人被験者及び白人被験者に絶食下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-006 試験及び AG120-C-004 試験）　108
表 3.3:1　イボシデニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する CYP3A4 阻害剤の影響の要約　110
表 3.4:1　異なる被験者集団に対して本剤を 500 mg QD 投与したときの ΔQTcF の平均値（90% CI）予測　117
表 3.4:2　AG120-C-001 試験での本剤の各用量における ΔQTcF の平均値（90% CI）予測（主要モデル）　117

図目次

図 2.2:1尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率（平均値±SD）（AG120-C-003 試験）.....29
図 2.2:2　イボシデニブのヒト生体内における代謝経路.....31
図 2.2:3　本剤 500 mg（Part 1）及び 1000 mg（Part 2）を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-004 試験）.....33
図 2.2:4　日本人被験者及び白人被験者のイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-006 試験）.....35
図 2.2:5　イトラコナゾールの併用下及び非併用下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-007 試験）.....39
図 2.2:6　総イボシデニブのコホート別の血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-012 試験）.....42
図 2.2:7　遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中濃度の測定時点別／コホート別の散布図（AG120-C-012 試験）.....45
図 2.2:8本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）－時間プロファイル（AG120-C-001 試験：用量漸増パート）.....48
図 2.2:9　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の用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....53
図 2.2:10 IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率のストリップチャート（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....54
図 2.2:11 本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのアーム／来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-001 試験：拡大パート）.....55
図 2.2:12 IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....58
図 2.2:13 IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....59
図 2.2:14 IDH1m 胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....63
図 2.2:15 IDH1m 胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の $AUEC_{0-8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率のストリップチャート（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....64
図 2.2:16 IDH1m 胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したときの用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....65
図 2.2:17 アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）－時間プロファイル（AG120-C-009 試験）.....68
図 2.2:18 アザシチジン併用下で本剤 500 mg 又はプラセボを QD 反復経口投与したときの来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の箱ひげ図（AG120-C-009 試験）.....70

図 2.2:19 アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの $AUC_{0\text{-}4}$ 及び C_{max} のストリップチャート（AG120-C-009 試験）.....74
図 2.2:20 アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの $AUC_{0\text{-}4}$ 及び C_{max} のストリップチャート（AG120-C-009 試験）.....75
図 2.3:1　イボシデニブの AUC に対する共変量効果.....78
図 2.5:1　ALT 増加（全グレード）及び AST 増加（全グレード）の発現確率の実測値と平均 1 日 AUC の分布関数としてモデル予測された予測値（AG120-C-009 試験）.....89
図 2.5:2　AUC_{ss} 分布の三分位分割群ごとの EFS の Kaplan-Meier 曲線（AG120-C-009 試験）.....91
図 3.2:1　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の腎機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....98
図 3.2:2　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の NCI-ODWG 基準に基づく肝機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）.....102
図 3.2:3　日本人被験者及び白人被験者の用量別のイボシデニブ曝露量の散布図（AG120-C-006 試験）.....106
図 3.4:1　試験ごとのイボシデニブの血漿中濃度に対して予測された ΔQTcF 及び実測値（連続 3 回測定 ECG データを用いた主要モデル）.....116

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）
%BAUEC$_{0\text{-}x}$	Percent inhibition for AUEC$_{0\text{-}x}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on AUEC$_{0\text{-}x}$)	AUEC$_{0\text{-}x}$に基づく抑制率（AUEC$_{0\text{-}xhr}$に基づく血漿中 2-HG 抑制率）
%BC$_{avg}$	Percent inhibition for C$_{avg}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on C$_{avg}$)	C$_{avg}$に基づく抑制率（C$_{avg}$に基づく血漿中 2-HG 抑制率）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
4β-OHC	4β-hydroxycholesterol	4β-ヒドロキシコレステロール
AAG	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白
AE	Adverse event	有害事象
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
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$_{0\text{-}inf}$	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$_{0\text{-}tau}$	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$_{0\text{-}tlast}$	AUC from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時点までの AUC
AUC$_{0\text{-}x}$	AUC from time 0 to x hours	0 時間から x 時間までの AUC
AUC$_{ss}$	AUC at steady-state	定常状態での AUC
AUEC$_{0\text{-}x}$	Area under the effect concentration-time curve from time 0 to x hours (Area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours)	0 時間から x 時間までの効果－時間曲線下面積（0 時間から x 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
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
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
BSV	Between-subject variability	被験者間変動
C$_{avg}$	Average concentration	平均濃度
CFR	Code of Federal Regulations	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL$_R$	Renal clearance	腎クリアランス
CL$_{ss}$/F	Apparent clearance at steady state	定常状態の見かけのクリアランス
C$_{max}$	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
C$_{max_free}$	C$_{max}$ for free (unbound) drug	遊離型（非結合型）薬物の C$_{max}$
CR	Complete remission	完全寛解
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRh	CR with partial hematologic recovery	血液学的回復が部分的な CR
CR$_{IDH1_MC}$	CR with IDH1 mutation clearance (MC)	IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR

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）
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
C_{xhr_free}	Free (unbound) concentration measured at 'x' hours postdose	投与後 x 時間の遊離型（非結合型）濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ΔQTc	Change from baseline QT interval corrected for heart rate	QTc のベースラインからの変化
ΔQTcF	Change from baseline QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method	QTcF のベースラインからの変化
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
EBE	Empirical Bayes estimates	経験ベイズ推定値
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）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
f_m	Fraction metabolized	当該酵素で代謝される割合
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
F_u	Fraction unbound in plasma	血漿中非結合率
F_{u-3}	F_u at 3 hours postdose	投与後 3 時間における F_u
GeoCV%	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数%
H2	Histamine 2	ヒスタミン 2
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HR	Hazard ratio	ハザード比
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{20}	Concentration of drug that achieves 20% inhibition	20%阻害濃度
IC_{50}	Half-maximal inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDH1m AML	IDH1-mutated AML (AML with an IDH1m)	IDH1m を有する AML
I_{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier cardiac potassium current	急速活性化遅延整流心臓カリウム電流
IV	Intravenous	静脈内
Ka	First-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MC	Mutation clearance	変異クリアランス
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓由来
MDR	Multi-drug resistance	多剤耐性
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所

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）
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	—
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
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）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PH	Proportional hazard	比例ハザード
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PS	Performance status	全身状態
QD	Once daily	1 日 1 回
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
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
R_{acc}(AUC)	R_{acc} based on AUC	AUC に基づく R_{acc}
R_{acc}(C_{max})	R_{acc} based on C_{max}	C_{max} に基づく R_{acc}
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
R/R	Relapsed or refractory	再発及び／又は難治性
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SC	Subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} 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
Vc/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	最終相での見かけの分布容積

1.　背景及び概観

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）の強力かつ選択的な経口活性低分子阻害剤であり、有意なオフターゲット効果は認められていない。IDH1 変異（IDH1m）は、造血幹細胞から成熟血液細胞への分化に障害をもたらして腫瘍形成に関与する代謝物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を過剰に産生させる[1)-2)]。変異型 IDH1 を直接阻害することで 2-HG の産生が抑制され、造血幹細胞から腫瘍性細胞への異常な分化が正常化し、臨床転帰に直接的な影響がもたらされる。このように、本剤は、IDH1m を有する悪性腫瘍［IDH1m を有する急性骨髄性白血病（AML）（以下、IDH1m AML）など］に対する標的治療薬の候補である。

本剤について、以下の効能又は効果並びに用法及び用量に係る医薬品製造販売承認申請（以下、本申請）を裏付ける臨床薬理の概要を本 2.7.2 項に示す。

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。

臨床薬理プログラムの目的は、IDH1m を有する進行性悪性腫瘍患者及び健康人における本剤の薬物動態（PK）及び薬力学（2-HG の抑制）を記述することであった。なお、標的への関与を検証する薬力学的評価項目として本剤の 2-HG 抑制効果を評価した。臨床薬理に影響を及ぼす可能性のある因子については、臨床試験を通してのプロスペクティブな評価又は母集団モデリングによる評価を行った。

最初に、IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍（以下、IDH1m 血液腫瘍）被験者（AG120-C-001 試験）のデータを用いて母集団モデリングを行った。その後、申請する効能又は効果（IDH1m AML に対するアザシチジンとの併用）に係る裏付けのため、主要評価項目を無イベント生存期間（EFS）とした AG120-C-009 試験のデータを用いてさらなるモデリングを行った。本 2.7.2 項に記載したモデリングの結果は、主に後者のモデリングに焦点を当てたものであり、必要に応じて最初のモデリングも参照している。母集団 PK モデルを用いて、未治療の IDH1m AML 被験者における本剤の PK 及び定常状態での曝露量の変動要因を評価した。また、主要な併用薬が本剤の PK に与える影響も評価した。

In vitro データ、並びに健康人及び IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした臨床試験データを用いて、2 つの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを開発した。これらのモデルを用い、チトクローム P450（CYP）誘導及び阻害並びにトランスポーター阻害について、被相互作用薬又は相互作用薬

としての本剤の薬物間相互作用（DDI）の可能性を評価した。本剤の DDI の可能性はこれらのモデルによって適切に記述されるため、未治療の IDH1m AML 被験者のデータによる更新はしなかった。

イボシデニブは、*in vitro* でヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）にコードされる急速活性化遅延整流心臓カリウム電流（I_{Kr}）を阻害し、サルの心拍補正 QT 間隔（QTc）を延長させることが示されている（【2.6.2】項）。QTc 延長は本剤の臨床試験でも認められており、イボシデニブの曝露量と QTc 延長との関係を明らかにするため、IDH1m を有する進行性悪性腫瘍被験者と健康被験者のデータを用いて血漿中濃度－QTc 解析を実施した。

最初に、IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）のデータを用いて曝露－反応解析を実施した。また、別途、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療法のプラセボ対照試験（AG120-C-009 試験）のデータを用いて曝露－反応関係の解析を実施した。曝露－反応解析の主要目的は、申請する効能又は効果の裏付けのために、イボシデニブ曝露量と特定の安全性及び有効性の評価項目との関係を評価することであった。本 2.7.2 項で示す曝露－反応の結果は、主にこれら 2 つのモデリングに焦点を当てたものであるが、必要に応じて最初のモデリングを参照としている。

1.2　ヒト生体試料を用いた試験の概要

イボシデニブの非臨床試験プログラムには、血漿蛋白結合率、細胞透過性、代謝、並びに DDI 及び QT 間隔延長の可能性を評価するための、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験が含まれる。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 1.2:1 に示し、結果を 2.1 項に簡潔に要約する。これらの試験の多くは異種間比較を行っているため【2.6.2】項及び【2.6.4】項で結果を詳述する。

表 1.2:1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

Report Number	Primary Objective
[AG120-N-026-R1]	Permeability of ivosidenib in Caco-2, MDCKII-MDR1, and MDCKII-BCRP cells and evaluation of ivosidenib as a substrate and an inhibitor of P-gp and BCRP
[AG120-N-028-R1]	Plasma protein binding of ivosidenib
[AG120-N-027-R1]	Distribution of ivosidenib in red blood cells
[AG120-N-078-R1]	Microsomal protein binding of ivosidenib
[AG120-N-030-R1]	Metabolic stability of ivosidenib in liver microsomes
[AG120-N-037]	Metabolite profiling of ivosidenib in liver microsomes
[AG120-N-036] [AG120-N-077]	Metabolism of ivosidenib in liver microsomes and recombinant human CYP enzymes
[AG120-N-033]	Evaluation of CYP enzyme inhibitory potential of ivosidenib in liver microsomes
[AG120-N-032-R] [AG120-N-092]	Evaluation of CYP enzyme induction potential of ivosidenib in cultured human hepatocytes
[AG120-N-034-R]	Evaluation of auto-induction potential of ivosidenib in cultured human hepatocytes
[AG120-N-080]	Evaluation of ivosidenib as an inhibitor of OATP, OAT, and OCT transporters, and a substrate of OATP transporters
[AG120-N-005-R1] [AG120-N-009-R1]	Evaluation of cardiac hERG activities for ivosidenib
[AG120-N-054-R1]	Potential inhibition of currents known to be associated with prolonged QTc
[AG120-N-095]	Protein binding in human serum albumin and α_1-acid glycoprotein using ultracentrifugation method
[AG120-N-099]	In vitro evaluation of ivosidenib as an inhibitor of UGT enzymes in human liver microsomes
[AG120-N-100]	In vitro evaluation of ivosidenib bidirectional permeability in Caco-2 cells

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; hERG = human ether-à-go-go–related gene; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR = multi-drug resistance; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QTc = heart rate-corrected QT interval; UGT = uridine diphosphate glucuronosyltransferase.

1.3　臨床試験の概観

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 1.3:1）。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 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 1.3:2 に示す。

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。本 2.7.2 項では、AG120-C-001 試験（IDH1m 血液腫瘍）のデータカットオフ日を 20■年■月 ■日、AG120-C-002 試験（IDH1m 固形腫瘍；ただし、胆管癌被験者のデータのみを示す）のデータカットオフ日を 20■年■月 ■日とし、AG120-C-009 試験（未治療の IDH1m AML）のデータカットオフ日を 2021 年 3 月 18 日としている。また、AG-221-AML-005 試験［治験依頼者は Celgene 社／Bristol Meyers Squib（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。

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた未治療の IDH1m AML 被験者についての母集団 PK 解析及び曝露－反応解析を、2021 年 3 月 18 日をデータカットオフ日とした AG120-C-009 試験データを用いて更新した。すべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準、ヘルシンキ宣言、関連ガイドライン及び適用される国内規制に則り、Code of Federal Regulations, Title 21（21 CFR 320.25）に準拠して実施された。

表 1.3:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	重要な臨床薬理の目的
第 I 相：IDH1m を有する進行性悪性腫瘍患者（単回及び反復経口投与）	
【AG120-C-001】	IDH1m 血液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 [1]。
【AG120-C-002】	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 [1]。
第 I 相：健康人（単回経口投与）	
【AG120-C-003】	[^{14}C]-イボシデニブの AME 試験：イボシデニブのマスバランス及び排泄経路の検討、イボシデニブ及び総放射能の PK の評価、並びに代謝物のプロファイリング及び同定を行う。
【AG120-C-004】	Part 1：本剤 500 mg を単回経口投与したときの PK に対する食事の影響を検討する。 Part 2：本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したときの PK を評価する。
【AG120-C-006】	日本人の健康男性におけるイボシデニブの PK を白人の健康男性と比較する。
【AG120-C-007】	本剤 250 mg 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反復経口投与の影響を検討する。
第 I 相：肝機能障害を有する者	
【AG120-C-012】	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 Ib/II 相：未治療の IDH1m AML 患者	
【AG-221-AML-005】	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。
第 III 相：未治療の IDH1m AML 患者	
【AG120-C-009】	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。

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; 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

[1] 当該目的に関連するデータは、本申請で要約していない。詳細は【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 1.3:2 に示す PBPK 報告書を参照。

表 1.3:2　モデリング解析の一覧

Report Number	Description
Primary Reports[1]	
[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[2]	
[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 Results from these analyses are presented in this Module.

2 Results from these analyses are not mainly presented in this Module but are available in the reports in module 5. Reports AG120-C-001-PPK, AG120-C-001-PPK-Addendum 1 and AG120-C-001-PPK-Untreated AML are available in module 5.3.3.5. Reports AG120-C-001-PKPD, and AG120-C-META-CQT are available in module 5.3.4.2.

1.4　本剤の臨床薬理プロファイルの概要

1.4.1　薬物動態の要約

健康被験者、未治療の IDH1m AML 被験者、及びその他の IDH1m 血液腫瘍又は IDH1m 固形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。

IDH1m 血液腫瘍被験者で、本剤を単回経口投与したときの最終相での消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値が 72～138 時間であったことから、1 日 1 回（QD）投与が適切と考えられた。定常状態は、1 日 2 回（BID）及び QD 反復経口投与の場合、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、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）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、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} に基づく蓄積率（R_{acc}）（R_{acc}(AUC)及び R_{acc}(C_{max})）の平均値はそれぞれ 1.90 及び 1.46 であった。イボシデニブの血漿蛋白結合率は 0.2～10 μM の濃度範囲で 91.6%～95.8%であり、赤血球への分布は小さい。

本剤を IDH1m 血液腫瘍被験者に反復経口投与したときの定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は、用量の増加に伴って上昇した［100 mg（BID）～1200 mg（QD）の用量範囲で反復経口投与した定常状態で 2.68～6.09 L/hr］。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。IDH1m 血液腫瘍被験者を対象とした母集団 PK 解析で、イボシデニブの CL_{ss}/F は 500 mg QD のとき 5.39 L/hr と推定され、見かけの経口クリアランス（CL/F）は単回投与から定常状態にかけて約 3 倍に上昇した。これらの結果から、CL/F の経時的な上昇に自己誘導が関与している可能性が示唆された。

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。

1.4.2　薬力学（2-HG 抑制）の要約

IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤 100 mg（BID）～1200 mg（QD）を単回及び反復経口投与したとき、血漿中及び骨髄中の 2-HG 濃度はベースラインから低下した。大半の被験者で、本剤の 2-HG 最大抑制効果が 500 mg QD 投与で認められ、それより高用量（800 及び 1200 mg QD）ではさらなる 2-HG 抑制効果は認められなかった。被験者の約 71%が、500 mg QD 反復経口投与後［Cycle 2 の Day 1（C2D1）（以下、「Cycle x の Day y」を「CxDy」と記載）］に血漿中 2-HG の 90%以上の低下を達成した。血漿中及び骨髄中で、2-HG のベースラインからの低下量は投与開始後 14 日以内にプラトーに達し、Day 15 以降は健康被験者と同程度に維持された。

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、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、アザシチジンは本剤の薬力学に影響を及ぼさなかった。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。

1.4.3　内因性要因の影響の要約

腎機能障害：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。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、中等度及び軽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（CrCL）を指標とする］による 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。

肝機能障害：軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者（以下、肝機能障害被験者）を、年齢、性、及び体格指数（BMI）に基づいて人口統計学的に対応させた正常な肝機能を有する健康被験者（以下、正常肝機能被験者）と比較した臨床試験（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。IDH1m 血液腫瘍被験者及び IDH1m 固形腫瘍被験者の本剤の PK に軽度肝機能障害は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。全般的に、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。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、肝機能指標［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン］及び軽度肝機能障害が CL/F に影響を及ぼさないことが示唆された。中等度及び重度の肝機能障害が CL/F に及ぼす影響は評価できなかった。

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。

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、本剤は既知の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。したがって、日本人の未治療の IDH1m AML 患者で本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

その他の内因性要因：IDH1m を有する再発及び／又は難治性（R/R）の AML（以下、IDH1m R/R AML）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（BSA）、CrCL、ビリルビン、ALT 及び 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、National Cancer Institute（NCI）カテゴリー及び米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）全身状態（PS）スコア］について特別の傾向は認められず、本剤の PK はアジア人被験者と非アジア人被験者で同様であった。

1.4.4　外因性要因の影響の要約

1.4.4.1　他の薬剤による本剤の薬物動態への影響

CYP3A4 阻害剤：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、QT 間隔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：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、フェノバルビタール、フェニトイン、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］は、本剤との併用を避けることが望ましい。

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-糖蛋白（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り、P-gp 阻害の最悪のシナリオとなる可能性が高い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 阻害剤の大半が CYP3A4 を阻害することから、本剤の添付文書（案）に記載されている中等度又は強力な 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：制酸剤、プロトンポンプ阻害剤（PPI）、及びヒスタミン 2（H2）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。

1.4.4.2　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。

ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）：本剤を推奨用量で投与したとき、UGT1A1 阻害を介した DDI の相互作用薬になるとは予測されない。

トランスポーター：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1（OAT1）及び有機カチオントランスポーター2（OCT2）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が、その影響は臨床的に重要ではないと考えられる。本剤は OAT3 の活性をやや阻害する。

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。

1.4.4.3　食事の影響

食事の影響試験（AG120-C-004 試験）で、高脂肪食は血漿中のイボシデニブの C_{max} までの時間（t_{max}）に影響を及ぼさなかったが、0 時間から無限大時間まで外挿したときの AUC（AUC_{0-inf}）を約 25%上昇させ、C_{max} を約 98%上昇させた。

1.4.5　母集団薬物動態解析の要約

IDH1m 血液腫瘍被験者でのイボシデニブの経口投与時の PK は、一次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで記述される。CL_{ss}/F は 500 mg QD 投与で 5.39 L/hr と推定された。Day 1 から定常状態までの変化は、相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）が 2 分の 1 に低下し、クリアランスが 1.66 倍上昇するものとしてモデル化された。CL_{ss}/F の上昇は、自己誘導に関連している可能性がある。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール、フルコナゾール及びポサコナゾール）の併用により、イボシデニブの AUC は約 60%上昇した。腎機能及び肝機能の指標とイボシデニブの CL_{ss}/F との間には、解析に利用可能であった値の範囲内での相関は認められなかった。

このモデル（【5.3.3.5.4_Report AG120-C-001-PPK】）と、その後に未治療の AML 用に開発したモデル（【5.3.3.5.5_Report AG120-C-001-PPK-UntreatedAML】）を用いて、AG120-C-009 試験の被験者の PK パラメータのベイズ事後推定値を求めた。モデルパラメータ値（固定効果及び変量効果の分散）は、先に開発した母集団 PK モデルから得られた最終推定値に固定し、個々の変量効果のみを解析データセットに基づいて推定した。AG120-C-009 試験でのイボシデニブの曝露量に対する共変量の影響は、確立された母集団 PK モデルに含まれる共変量と整合していた。また、アザシチジンの併用投与は、イボシデニブの PK に影響を及ぼさなかった。

1.4.6　曝露－反応解析の要約

曝露－安全性解析：選択した 12 項目の安全性評価項目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。

曝露－有効性解析：レスポンダーとノンレスポンダーの定常状態における AUC（AUC_{ss}）の分布は、3 つの 2 値有効性評価項目［完全寛解（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）］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。これまでの有効性の曝露－反応解析では、有効性評価項目に対する曝露量の影響は認められていなかった。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（PH）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）。

1.4.7　血漿中濃度－QTc 解析の要約

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（AG120-C-001 試験）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%信頼区間（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 QTcF 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。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の全詳細を【2.6.2】項及び【2.6.4】項に示し、本項に簡潔な要約を示す。

2.1.1　Caco-2 細胞、MDCKII-MDR1 細胞、及び MDCKII-BCRP 細胞での透過性

[^{14}C]で標識したイボシデニブ（以下、[^{14}C]-イボシデニブ）の双方向透過性を Caco-2 細胞 Transwell®システムで測定した。また、多剤耐性（MDR）蛋白 1 又は BCRP を発現した Madin-Darby イヌ腎臓由来（MDCK）細胞（MDCKII-MDR1 細胞、MDCKII-BCRP 細胞）（【2.6.4_3.1.1】項）でも[^{14}C]-イボシデニブの双方向透過性を測定した。

Caco-2 細胞アッセイでのイボシデニブの見かけの透過係数（Papp）は 10.2×10^{-6} cm/秒以上であった。[^{14}C]-イボシデニブの efflux ratio［基底膜側（B）から頂端膜側（A）の透過性と頂端膜

側（A）から基底膜側（B）透過性の比：(B→A) / (A→B)］は 2 超であり、イボシデニブが能動的に Caco-2 細胞を介して輸送されることが示された。MDCKII-MDR1 及び対照細胞での[^{14}C]-イボシデニブの双方向透過性は net efflux ratio 12.4 であったが、MDCKII-BCRP 細胞での[^{14}C]-イボシデニブの双方向透過性は対照細胞よりも低く、net efflux ratio 0.590 であった。これらの結果から、MDCKII-MDR1 細胞では[^{14}C]-イボシデニブが B→A へと能動的に輸送されたが、MDCKII-BCRP 細胞では能動的に輸送されなかったことが示され、イボシデニブは BCRP ではなく P-gp の基質であることが確認された。

また、Caco-2 細胞を用い、高透過性対照（プロプラノロール）、中透過性対照（フロセミド）及び低透過性対照（ルシファーイエロー）の存在下と非存在下、並びに参照排出阻害剤であるシクロスポリン A の存在下と非存在下で、イボシデニブの膜透過性を試験した。イボシデニブは 1 μM と 10 μM の濃度で efflux ratio 7.36～9.21 を示した。50 μM の濃度での efflux ratio は 1.49～1.58 で、排出は少なくとも部分的に飽和していた。シクロスポリン A の存在下で efflux ratio は 0.985～1.14 であった。透過性は、透過性対照の存在下と非存在下で同様であった。イボシデニブの透過性は、efflux ratio 0.758～1.17 の高透過性対照であるプロプラノロールと同程度である。イボシデニブは Caco-2 単層膜を通過する透過性が高く、P-gp の基質であると考えられる。

2.1.2　血漿蛋白結合

超遠心法を用いてヒト血漿中のイボシデニブ蛋白結合を測定した。本剤の血漿蛋白結合率は、0.2～10 μM の濃度範囲で 91.6%～95.8%であった（【2.6.4_4.2.1】項）。イボシデニブはヒト血清アルブミン（HSA）と α1-酸性糖蛋白（AAG）の両方に高い蛋白結合性を示したが、HSA よりも AAG への親和性が高かった。イボシデニブの AAG への結合は飽和的であったが、HSA への結合は濃度に依存しなかった。

2.1.3　赤血球中への分布

ヒト血液中の赤血球と血漿とのイボシデニブの分配を測定した。ヒト血液中でイボシデニブの赤血球への分布は低かった（$K_{RBC/PL}$：1 未満）（【2.6.4_4.3】項）。

2.1.4　ミクロソーム蛋白結合

イボシデニブとヒト肝ミクロソーム（HLM）中の蛋白との結合を、平衡透析法を用いて測定した（*in vitro*）。1～50 μM の濃度範囲でミクロソーム蛋白結合率の平均値は 11.9%～32.4%であった（【2.6.4_4.2.3】項）。

2.1.5　*In vitro* 代謝

HLM 及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた *in vitro* 代謝では、イボシデニブは主に CYP3A4 で代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の関与は小さいことが示唆された（【2.6.4_5.1.2】項）。

2.1.6　トランスポーターとの親和性

イボシデニブは P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではない（2.1.1 項）。

OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてのイボシデニブを評価するため、トランスポーター発現細胞及びモックトランスフェクションコントロール HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの化学阻害剤の存在下及び非存在下でイボシデニブの蓄積を測定した。

OATP1B1 発現細胞と OATP1B3 発現細胞でのイボシデニブの取り込み比は、1 例を除くすべてで 2 未満であり、時間依存性も濃度依存性も認められなかったことから、イボシデニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された（【2.6.4_7.8】項）。

2.1.7　イボシデニブによる CYP 酵素阻害の可能性

CYP 酵素に対するイボシデニブの直接的、時間依存的及び代謝依存的な阻害剤としての *in vitro* 評価を HLM で実施した（【2.6.4_7.1】項）。

In vitro CYP 阻害試験に基づき、イボシデニブは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）に対する弱い阻害剤であると考えられ、50%阻害濃度（IC_{50}）は 50 µM 超であった。イボシデニブによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 の直接阻害を示唆する結果はほとんど又は全く認められなかった。評価したいずれの CYP 酵素についても、イボシデニブによる時間依存的又は代謝依存的な阻害を示唆する結果はほとんど又は全く認められなかった。

2.1.8　イボシデニブによる CYP 酵素誘導の可能性

3 つの別々のヒトドナー肝に由来する培養ヒト肝細胞で、イボシデニブのヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 並びに CYP3A4 の活性誘導能及び／又は発現誘導能を評価した（【2.6.4_7.3】項及び【2.6.4_7.4】項）。

イボシデニブは、培養ヒト肝細胞で、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 をメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルで誘導した。イボシデニブは CYP1A2 の誘導をほとんど又は全く示さなかった。培養ヒト肝細胞でのイボシデニブによる CYP2C19 mRNA レベルへの影響は結論付けられなかった。ヒト肝細胞でイボシデニブの代謝の自己誘導は認められなかった。

2.1.9　イボシデニブによるトランスポーター阻害の可能性

イボシデニブの P-gp 又は BCRP に対する阻害能を、イボシデニブの存在下で、プローブ基質（それぞれジゴキシン又はプラゾシン）の Caco-2（P-gp）及び MDCKII-BCRP 細胞単層膜の双方向透過性をそれぞれ測定することによって評価した（【2.6.4_7.7】項）。

イボシデニブは P-gp の阻害剤と考えられ（IC_{50}：19.6 µM）、BCRP を阻害しなかった（IC_{50}：100 µM 超）。

OATP1B1 及び OATP1B3、OAT1 及び OAT3、並びに OCT2 の阻害剤としてのイボシデニブを評価するため、トランスポーター発現細胞及びモックトランスフェクションコントロール HEK293 細胞を用いて、イボシデニブの存在下でプローブ基質の蓄積を測定した（【2.6.4_7.8】項）。

検討した条件下で、イボシデニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い阻害剤と考えられ、IC_{50} はそれぞれ 9.56 μM 及び 22.8 μM であった。イボシデニブは、OAT1 及び OCT2 を介したそれぞれのプローブ基質の取り込みを阻害しなかったが（IC_{50}：65 μM 超）、OAT3 を阻害した（IC_{50}：0.322 μM）。

2.1.10　イボシデニブによるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素の阻害の可能性

イボシデニブの UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 に対する阻害能を、プールした個別の 200 検体からなる HLM 男女混合検体（男性：100 検体、女性：100 検体）を用いて *in vitro* で評価した（【2.6.4_7.2】項）。イボシデニブの阻害能を、イボシデニブの存在下及び非存在下で、HLM の各 UGT 酵素の活性を測定することによって決定した。HLM を UGT 分子種選択的なプローブ基質とともにインキュベートした。プローブ基質は、UGT1A1 に対しては 17β-エストラジオール、UGT1A3 に対してはケノデオキシコール酸、UGT1A4 に対してはトリフルオペラジン、UGT1A6 に対しては 1-ナフトール、UGT1A9 に対してはプロポフォール、UGT2B7 に対してはモルヒネ、UGT2B15 に対してはオキサゼパムを用いた。

イボシデニブは UGT1A1 の活性を阻害し、IC_{50} は 40.7 μM であった。50 μM（試験した最高濃度）での UGT1A1 活性阻害率は 55.4%であった。試験した最高濃度（50 μM）で、UGT1A9 及び UGT2B15 の活性のそれぞれ最大 23.5%及び 20.9%の阻害が認められたことから、これらの酵素の IC_{50} は 50 μM 超と評価した。評価した条件下では、イボシデニブ（最大 50 μM）による UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 及び UGT2B7 の活性の直接的な阻害は認められなかった。

2.1.11　心血管（hERG）

hERG によってコード化される急速活性化遅延整流心臓カリウム電流 I_{Kr} を本剤が阻害する可能性について、QPatch による自動パッチクランプ分析を 2 回実施し、評価した。自動パッチクランプ分析での hERG に対するイボシデニブの IC_{50} は 21000 nM 及び 10000 nM であった（【2.6.2_4.1.1】項）。

手動パッチクランプ分析で、QT 間隔延長と関連することが知られている 4 つの電流、すなわちナトリウムチャネル $hNa_V1.5$、カルシウムチャネル $hCa_V1.2$、並びにカリウムチャネル hKCNQ1/hminK 及び hERG をイボシデニブが阻害する可能性を評価した。手動パッチクランプ分析の結果、hERG に対して 20%及び 50%阻害を達成したイボシデニブの濃度（IC_{20}、IC_{50}）は、それぞれ 3100 nM 及び 12600 nM であった。$hCa_V1.2$、$hNa_V1.5$ 及び hKCNQ1/hminK に対する IC_{50} は 30000 nM 超であった（【2.6.2_4.1.2】項）。

2.2　臨床試験

本剤の臨床薬理評価に用いた 9 つの臨床試験の概要を表 2.2:1 に示す。健康人を対象とした 4 試験が実施され、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 試験が実施された。IDH1m を有する進行性悪性腫瘍を対象とした試験として、IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした 1 試験（AG120-C-001 試験）と IDH1m 固形腫瘍患者を対象とした 1 試験（AG120-C-002 試験）の 2 試験（いずれも本剤を単剤で投与）が実施された。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、いずれも本剤をアザシチジンと併用投与）が実施された。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（BID）～1200 mg（QD）であった。

本項では、本剤の PK と薬力学に関するデータを提示する。薬力学データは IDH1m を有する進行性悪性腫瘍被験者の 2-HG 濃度に基づくものである。なお、これらの試験から得られた有効性及び安全性データを、それぞれ【2.7.3】項及び【2.7.4】項に示す。

表 2.2:1　本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 試験の進行状況 （実施国・地域）	試験の説明	本剤の用量及びレジメン	被験者数 計画時（試験全体）/ 本剤投与例 [1] / PK 評価可能例 [2]
患者における臨床試験			
【AG120-C-001】 試験継続中 （米国、フランス）	IDH1 変異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	用量漸増パート： 100 mg BID 又は 300、500、800 若しくは 1200 mg QD 経口投与 拡大パート： 500 mg QD 経口投与	合計：236 / 258 /258 用量漸増パート：36 / 78 / 78 拡大パート：200 / 180 / 180
【AG120-C-002】 試験継続中 （米国、フランス）	IDH1 変異を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）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： 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： 500 mg QD 経口投与	合計：170 / 168 / 168 用量漸増パート：45 / 60 / 60 拡大パート：125 / 108 / 108
【AG120-C-009】 試験継続中 （オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、EU、イスラエル、日本、韓国、メキシコ、ロシア、台湾、イギリス、米国）	IDH1 変異を有する未治療の AML 成人患者を対象としたアザシチジン併用下のイボシデニブに関する第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	500 mg QD 経口投与 （+ アザシチジン 75 mg/m^2 SC/IV 投与）	200 / 71 / 65
【AG-221-AML-005】 試験継続中 （オーストラリア、カナダ、EU、韓国、スイス、イギリス、米国）	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［IDH1 変異を有する患者ではイボシデニブの経口投与とアザシチジン皮下投与の併用療法、及び IDH2 変異を有する患者では AG-221（エナシデニブ）の経口投与とアザシチジン皮下投与の併用療法］の第 Ib／II 相、多施設、非盲検、無作為化試験	500 mg QD 経口投与 （+ アザシチジン 75 mg/m^2 SC 投与）	24 / 23 / 15

試験番号 試験の進行状況 （実施国・地域）	試験の説明	本剤の用量及びレジメン	被験者数 計画時（試験全体）/ 本剤投与例 [1] / PK 評価可能例 [2]
健康被験者における臨床薬理試験			
【AG120-C-003】 完了 （米国）	健康男性を対象として、[^{14}C]-イボシデニブを単回経口投与した後の吸収、代謝及び排泄を検討する第 I 相、非盲検試験	500 mg 単回経口投与	8 / 8 / 8
【AG120-C-004】 完了 （米国）	健康人を対象として、単回経口投与時のイボシデニブの PK に対する食事の影響を検討する第 I 相、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験	500 及び 1000 mg 単回経口投与	36 / 36 / 36
【AG120-C-006】 完了 （米国）	日本人の健康男性におけるイボシデニブの PK 及び安全性を白人の健康男性と比較する第 I 相、単回投与、非盲検試験	250、500 及び 1000 mg 単回経口投与	60 / 60 / 60
【AG120-C-007】 完了 （米国）	健康成人を対象として、単回経口投与時のイボシデニブの 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非盲検、2 期、固定投与順序試験	250 mg 単回経口投与 + イトラコナゾール 200 mg QD 経口投与（Day −4～14）	22 / 22 / 21
特別な集団における臨床薬理試験			
【AG120-C-012】 完了 （米国）	軽度若しくは中等度の肝機能障害又は正常な肝機能を有する者を対象として、イボシデニブの PK、安全性及び忍容性を検討する第 I 相、非盲検、単回投与試験	500 mg 単回経口投与	32 / 33 / 32

略語・略号: AML = 急性骨髄性白血病; BID = 1 日 2 回; EU = 欧州連合; IDH = イソクエン酸脱水素酵素; IV = 静脈内; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; SC = 皮下

[1] AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点、AG120-C-009 試験は 2021 年 3 月 18 日時点での投与例

[2] 試験に組み入れられて本剤を 1 回以上投与され、PK パラメータを算出するために十分な血漿中濃度データを有するすべての被験者を、PK 評価可能例と定義した。

2.2.1　健康被験者

2.2.1.1　AG120-C-003 試験：[^{14}C]-イボシデニブの吸収、代謝及び排泄

AG120-C-003 試験は、健康男性を対象として、イボシデニブのマスバランスと吸収、代謝、及び排泄（AME）を検討する、第 I 相、単一施設、非盲検、非無作為化試験であった。被験者を CYP2D6 代謝能の状態に応じて遺伝子型を同定し、CYP2D6 の poor metabolizer（PM）遺伝子型がイボシデニブ及び総放射能の PK に及ぼす影響も評価した。

適格と判断された被験者に約 500 mg（約 200 μCi）の[^{14}C]-イボシデニブ経口用懸濁液を単回経口投与した。Day 1 の投与前～投与後 504 時間（Day 22）の間に一定の間隔を置いて連続的に血液検体を採取し、被験者の退院日にも血液検体を採取した。尿検体を、投与前の -12～0 時間に採取するとともに、被験者が退院するまで一定の間隔を置いて採取した。糞検体を、投与前の -24～0 時間に採取するとともに、被験者が退院するまで 24 時間間隔で採取した。

投与された放射能量の 90%以上が回収された被験者は Day 22 に試験実施施設から退院した。

液体シンチレーション計数法を用いて全血、血漿、尿及び糞中（必要に応じて検体を適切に調製後）の総放射能を測定した。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）法を用いてイボシデニブの血漿中及び尿中濃度を測定した。血漿中のイボシデニブ並びに全血中及び血漿中の総放射能について PK パラメータを算出した。

25～53 歳の被験者 8 例（CYP2D6 遺伝子型同定によって示された extensive metabolizer 5 例、intermediate metabolizer 1 例、PM 2 例）が登録され、全例が試験を完了した。約 500 mg の[^{14}C]-イボシデニブを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.2.1.1.1　本剤並びに血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態

イボシデニブの血漿中 PK パラメータ並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約を表 2.2:2 に示す。

経口用懸濁液として約 500 mg の[^{14}C]-イボシデニブを単回経口投与したところ、イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 4 時間であった。C_{max} に到達した後、血漿中のイボシデニブはおおむね多相性に消失し、$t_{1/2}$ の算術平均値は 53.4 時間であった。

総放射能は血漿中及び全血中で検出され、t_{max} の中央値は血漿中で 4 時間、全血中で 5 時間であった。C_{max} に到達した後、総放射能はおおむね多相性に徐々に消失し、$t_{1/2}$ の算術平均値は血漿中で 71.7 時間、全血中で 64.9 時間であった。

血漿中では、未変化体のイボシデニブの C_{max}、$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、総放射能の値よりもやや低かった。

$AUC_{0\text{-}72}$ の全血中 / 血漿中総放射能比の幾何平均値は 0.565 であり、赤血球由来の放射能が低いことが示唆された。投与後 240 時間までの全血中 / 血漿中放射能比の平均値が 0.514～0.667 であったことからも、赤血球への放射能の移行が低いことが示唆された。全血中の放射能はすべての被験者で投与後 336 時間（14 日間）までに定量限界未満となり、血漿中の放射能は投与後 504 時間（21 日間）までに定量限界未満となった。

血漿中のイボシデニブ並びに血漿中及び全血中の総放射能の C_{max} 及び AUC に中程度から大きな被験者間変動がみられ、変動係数%（CV%）は 23.6%～65.6%であった。

CYP2D6 遺伝子型が PM 型の被験者 2 例の PK データは、非 PM 型の被験者と同様であり、CYP2D6 代謝能の状態がイボシデニブの PK に影響を及ぼすことを示唆する結果は認められなかった。

表 2.2:2　イボシデニブの血漿中 PK パラメータ並びに血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約（AG120-C-003 試験）

Parameter	Summary Statistic[1]		
	Plasma Ivosidenib (N=8)	Plasma Total Radioactivity (N=8)	Whole Blood Total Radioactivity (N=8)
$AUC_{0\text{-}72}$ (hr·ng/mL)	43,500 (45.4)	53,800 (42.0)	30,400 (37.7)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr·ng/mL)	72,400 (56.9)	99,900 (56.2)	44,800 (65.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	79,300 (54.0)	108,000 (51.9)	79,200 (42.9) [2]
C_{max} (ng/mL)	990 (28.5)	1,160 (23.8)	635 (23.6)
t_{max} (hr) [3]	4.00 (3.05-48.00)	4.00 (3.00-48.00)	5.00 (3.00-72.00)
$t_{1/2}$ (hr) [4]	53.4 (12.0)	71.7 (16.6)	64.9 (26.1)
Blood/plasma total radioactivity $AUC_{0\text{-}72}$ ratio	—	—	0.565 (5.4)
Blood/plasma total radioactivity $AUC_{0\text{-}inf}$ ratio	—	—	0.556 (7.2) [2]

Source: m5.3.3.1.1 CSR AG120-C-003 Table 11-1.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}72}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hours; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{–}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life.
Note: Units for C_{max} and AUC parameters for plasma and whole blood total radioactivity are ng equiv/g and ng equiv·hr/g, respectively.
[1] Parameters are presented as geometric means (CV%) unless otherwise specified.
[2] N = 5.
[3] Median (minimum, maximum).
[4] Arithmetic mean (SD).

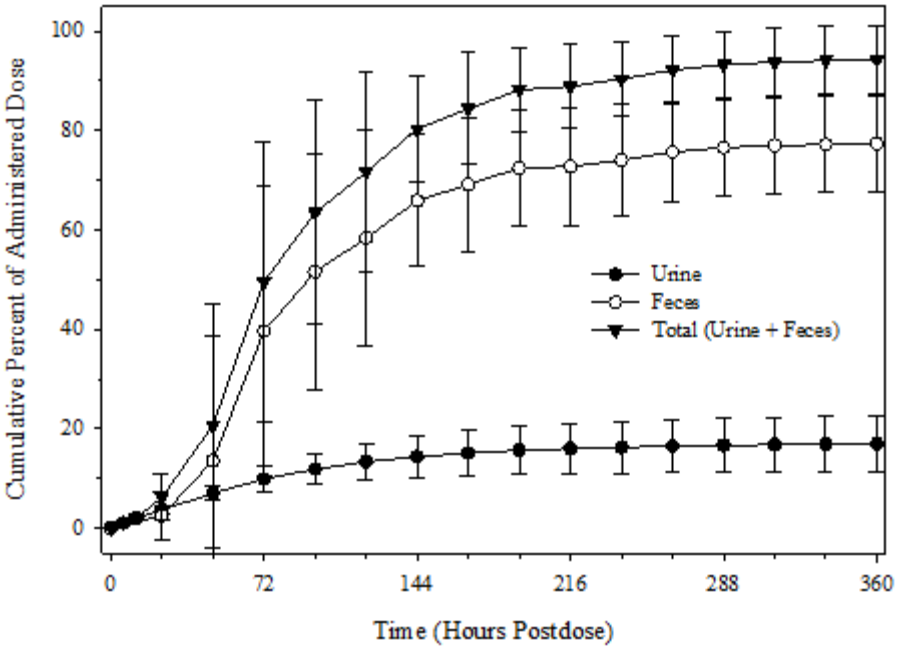
2.2.1.1.2　マスバランス及び排泄

投与後 360 時間（15 日間）までに尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率の平均値を図 2.2:1 に示す。尿中へ排泄されたイボシデニブ及び総放射能並びに糞中への排泄された総放射能の要約を表 2.2:3 に示す。

尿中及び糞中へ排泄された放射能を合わせた総回収率の平均値は、投与後 360 時間で 94.3%であり、個々の被験者の総回収率は 82.1%～106%であった。投与された放射能の大半（88.2%）が投与後 192 時間（8 日間）までに回収された。糞中への排泄が、投与された放射能の主な排泄経

路であると考えられた。最終の検体採取（投与後 360 時間）までに尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率の平均値はそれぞれ 16.9%及び 77.4%であった。

イボシデニブの腎クリアランス（CL_R）の算術平均値は 0.537 L/hr であり、典型的な糸球体濾過量の約 7.5 L/hr[3)]を下回っている。



Source: m5.3.3.1.1 CSR AG120-C-003 Figure 11-2.
Abbreviation: SD = standard deviation.

図 2.2:1　尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率（平均値±SD）（AG120-C-003 試験）

表 2.2:3　尿中へ排泄されたイボシデニブ及び総放射能並びに糞中へ排泄された総放射能の要約（AG120-C-003 試験）

Parameter	Summary Statistic[1]			
	Ivosidenib	Total Radioactivity		
	Urine (N=8)	Urine (N=8)	Feces (N=8)	Total Excreta (N=8)
A_e (mg)	42.2±14.1	83.3±28.1[2]	380±47.4[2]	463±35.3[2]
% Excreted (%)	8.44±2.83	16.9±5.62	77.4±9.62	94.3±6.80
CL_R (L/hr)	0.537±0.189	NC	NC	NC

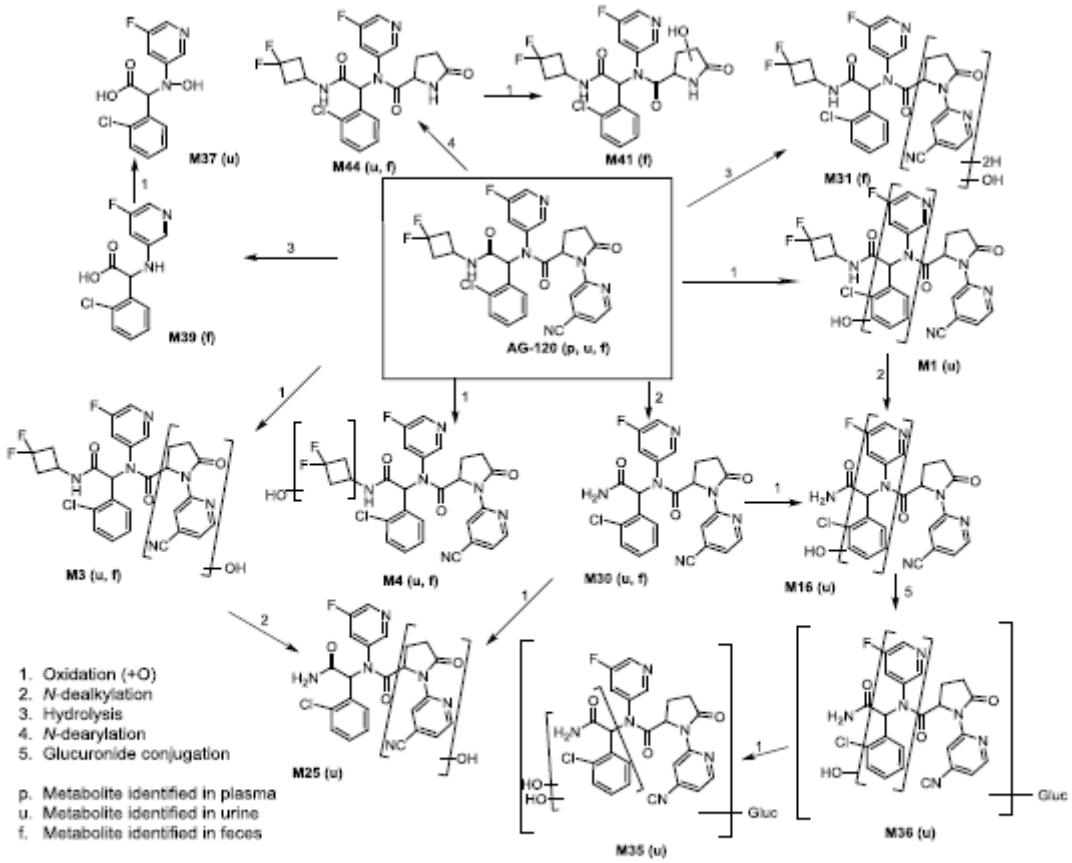
Source: m5.3.3.1.1 CSR AG120-C-003 Table 11-2.
Abbreviations: A_e = amount of drug excreted (in urine or feces over 0-360 hours); CL_R = renal clearance; NC = not calculated; % Excreted = percent excreted in urine/feces.
1　Parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation.
2　mg equivalents.

2.2.1.1.3　代謝物のプロファイリングと同定

被験者 8 例に[^{14}C]-イボシデニブを単回経口投与してその代謝を評価し、イボシデニブとその 13 種類の代謝物の構造を LC-MS/MS で同定した。[^{14}C]-イボシデニブの未変化体は尿中及び糞中でそれぞれ総投与量の約 9.96%及び 67.4%を占めていた。尿中では[^{14}C]-イボシデニブと 10 種類の代謝物が確認され、糞中では[^{14}C]-イボシデニブと 7 種類の代謝物が確認された。

血漿中では[^{14}C]-イボシデニブのみが検出され、被験者 8 例からプールした血漿検体による $AUC_{2\text{-}96}$ 中の総放射能に占める割合は平均で 92.4%であった。

[^{14}C]-イボシデニブの主要な代謝経路は、クロロベンジル-N-5-フルオロピリジニル部分の酸化（M1）、シアノピリジニル-ピロリドン部分の酸化（M3）及びジフルオロシクロブチル部分の酸化（M4）、ジフルオロシクロブチル部分の N-脱アルキル化（M30）、シアノピリジンの N-脱アリール化（M44）、並びにアミド加水分解（M39）であった。その他の代謝物は、これらの主要な代謝経路とグルクロン酸抱合の組み合わせによるものであった。イボシデニブのヒト生体内における代謝経路を図 2.2:2 に示す。



Note: Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.

Source: m5.3.3.1.1 CSR AG120-C-003 Appendix 16.2.5.4. Metabolite Profiling Report Figure 19.
Abbreviation: AG-120 = ivosidenib.

図 2.2:2　イボシデニブのヒト生体内における代謝経路

2.2.1.1.4　デザインの妥当性

定常状態における CL/F の実測値及び PBPK により予測された当該酵素で代謝される割合（f_m）はいずれも、反復投与時では CYP3A4 の代謝への寄与が単回投与時よりもわずかに増加する可能性が示唆されるものの、定常状態における代謝経路及び／又は排泄経路に意味のある影響を及ぼすものではないと考えられた。また、[^{14}C]-イボシデニブの単回経口投与後に血漿中に循環する代謝物が認められなかったことから、反復経口投与後の血漿中の代謝物の実質的な蓄積は 10%の基準に達しないと考えられた（【5.3.3.1.1_総括報告書（CSR）AG120-C-003_Appendix 16.2.5.4】）。したがって、単回投与マスバランス試験で得られた結果は、定常状態における本剤の代謝を反映したものと考えられる。

2.2.1.2　AG120-C-004 試験：食事の影響

AG120-C-004 試験は、健康男性及び女性を対象とした 2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から成る、第 I 相、非盲検試験であった。Part 1（無作為化、2 期クロスオーバーデザイン）では本剤 500 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討し、Part 2（絶食下の 1 期のみ）では本剤 1000 mg を単回経口投与したときの安全性及び PK を検討した。

Part 1 のデザインと食事の影響に関連する PK の結果を【2.7.1_2.2】項に示した。Part 1 では、高脂肪食によって C_{max} は約 98%上昇し、0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 25%上昇した。

Part 2 では、10 時間の絶食後に被験者に本剤（250 mg×4 錠）を投与した。本剤の PK 評価のために、投与前～投与後 504 時間の間に一定の間隔を置いて連続的に血液検体を採取した。23～37 歳の被験者 6 例が登録され、全例が試験を完了した。

本試験で検討した本剤の両用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

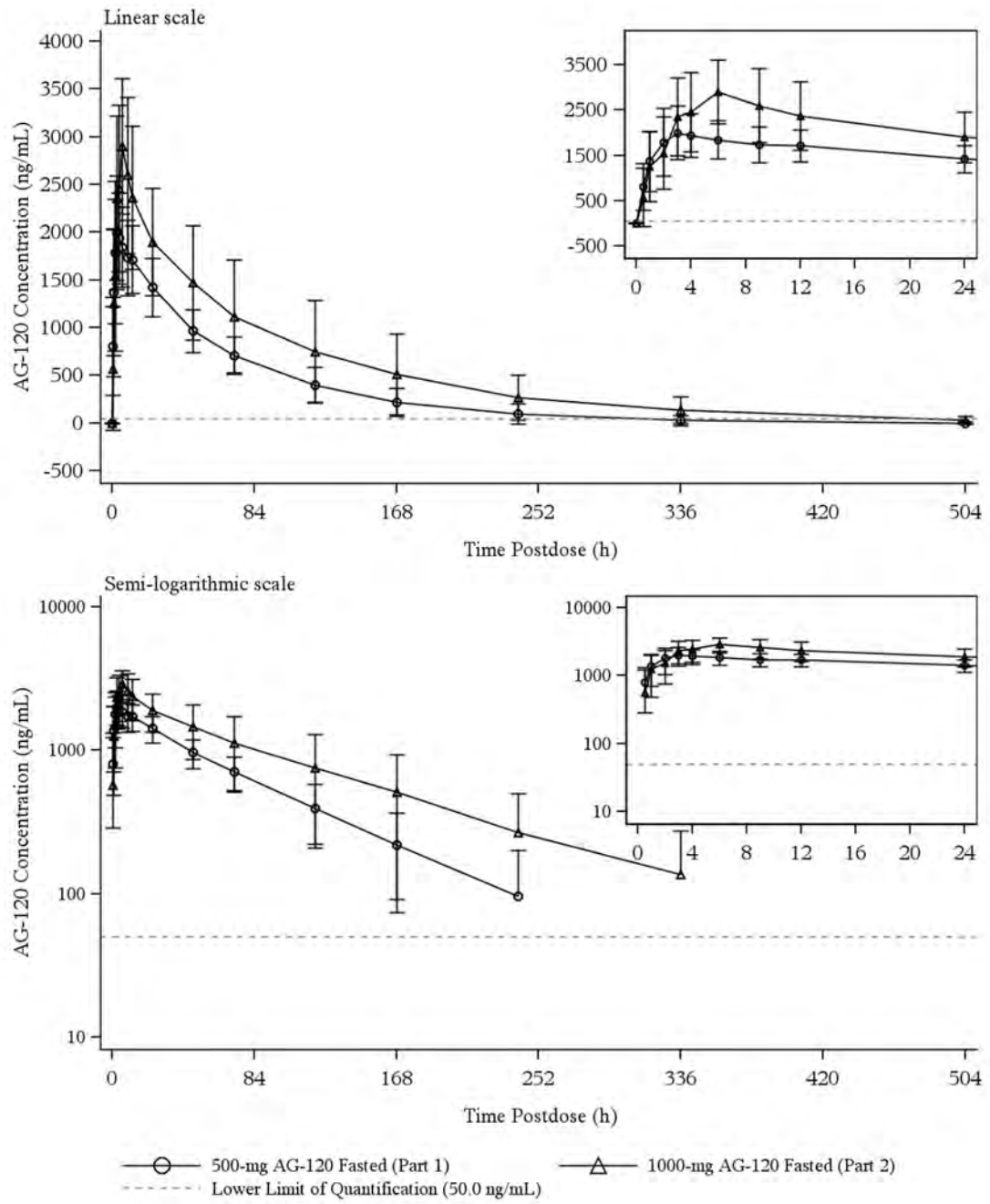
2.2.1.2.1　本剤の薬物動態

イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:3 に、PK パラメータの要約を表 2.2:4 に示す。

絶食下で本剤 1000 mg を単回経口投与した後、イボシデニブは徐々に吸収された。本剤 1000 mg を単回経口投与したときの t_{max} の中央値は 6 時間であり、500 mg を単回経口投与したときの t_{max} の中央値よりも約 3 時間遅かった。C_{max} に到達後、血漿中濃度は両用量とも多相性に緩やかに消失したが、$t_{1/2}$ の平均値は絶食下で本剤 500 mg を投与したとき（55.4 時間）よりも 1000 mg を投与したとき（76.8 時間）の方が長かった。

イボシデニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）の上昇は、500～1000 mg の用量範囲で用量に比例した上昇を下回るものであった。絶食下 1000 mg 投与での C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は、絶食下 500 mg 投与での平均値よりも、それぞれ約 36%、71%及び 81%大きかった。

本剤 500 mg 及び 1000 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC の CV%は約 19%～47%であり、被験者間変動は中程度であった。



Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Figure 11-2.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; SD = standard deviation.

図 2.2:3　本剤 500 mg（Part 1）及び 1000 mg（Part 2）を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-004 試験）

表 2.2:4　イボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-004 試験）

Parameter	Summary Statistic[1]	
	500 mg Ivosidenib Fasted (Study Part 1) (N=29)	1,000 mg Ivosidenib Fasted (Study Part 2) (N=6)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr·ng/mL)	136,000 (31.6)	232,000 (47.3)
$AUC_{0\text{–}inf}$ (hr·ng/mL)	143,000 (31.1)	259,000 (47.0)
C_{max} (ng/mL)	2,270 (21.3)	3,080 (19.3)
t_{max} (hr)[2]	3.03 (1.00-24.0)	6.00 (3.00-12.0)
$t_{1/2}$ (hr)[3]	55.4 (20.5)	76.8 (36.7)

Source: m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Table 11-1.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half- life.
1 Parameters are presented as geometric means (CV%) unless otherwise specified.
2 Median (minimum, maximum).
3 Arithmetic mean (standard deviation).

2.2.1.3　AG120-C-006 試験：日本人と白人の比較

AG120-C-006 試験は、日本人健康男性に本剤を単回経口投与したときの PK 及び安全性を白人健康男性と比較する第 I 相、非盲検試験であった。

被験者を 3 コホートのうちの 1 つ（各コホートに日本人 10 例、白人 10 例）に組み入れた。コホート A、B、C の被験者に、それぞれ 250、500、1000 mg の本剤を投与した。いずれの用量も一晩の絶食後に投与した。投与前～投与後 504 時間の間に一定の間隔を置いてイボシデニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

60 例の被験者が登録され、全例が試験を完了した。PK 解析にはすべての被験者が含まれた。日本人は白人よりも体重の平均値が低かったが、BMI は 2 つの集団で同程度であった。日本人及び白人ともに、本剤 250、500 及び 1000 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.2.1.3.1　本剤の薬物動態

イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:4 に、PK パラメータの要約を表 2.2:5 に示す。

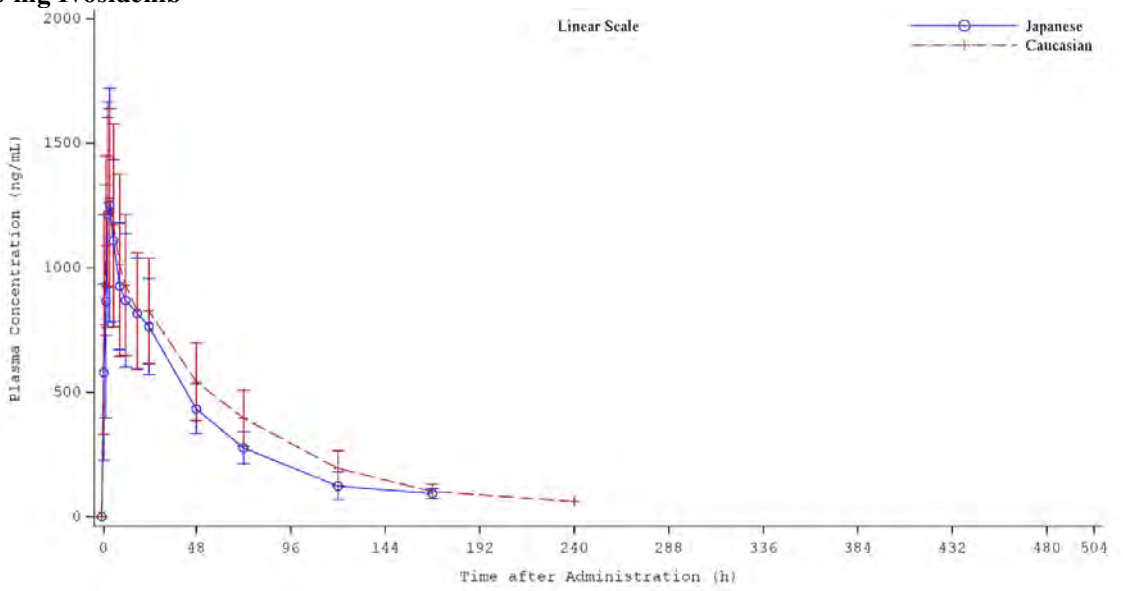
本剤の PK プロファイルは日本人と白人で同様であった。概して日本人の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は白人よりもやや低く、CL/F は白人よりもやや高かった。

絶食下で本剤を単回経口投与した後、イボシデニブは速やかに吸収され、日本人及び白人ともに t_{max} の中央値は 3～4 時間であった。C_{max} 到達後、血漿中濃度は緩やかに低下し、$t_{1/2}$ の平均値は日本人では 40.9～46.0 時間、白人では 45.8～64.0 時間であった。

イボシデニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）の上昇は、日本人及び白人のいずれでも、用量に比例した上昇を下回るものであった。例えば、用量が 250 mg から 1000 mg へと 4 倍に増加したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇は、それぞれの人種で 2 倍をやや上回る程度であった。

本剤 250～1000 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC の CV%は日本人で約 21%～46%、白人で 16%～46%であり、被験者間変動は中程度であった。

250 mg Ivosidenib



500 mg Ivosidenib

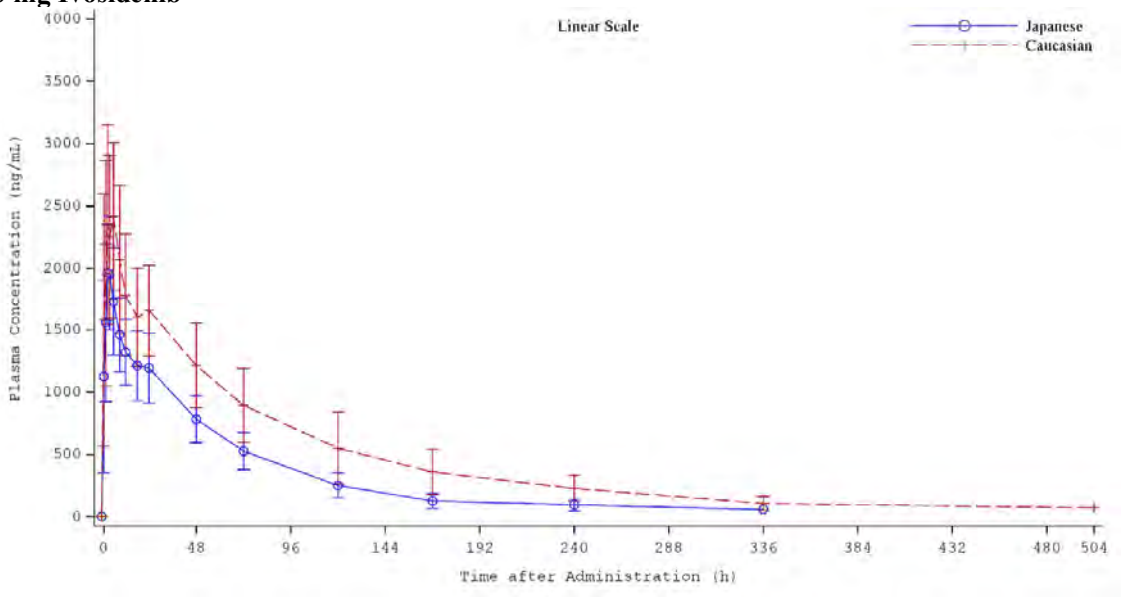
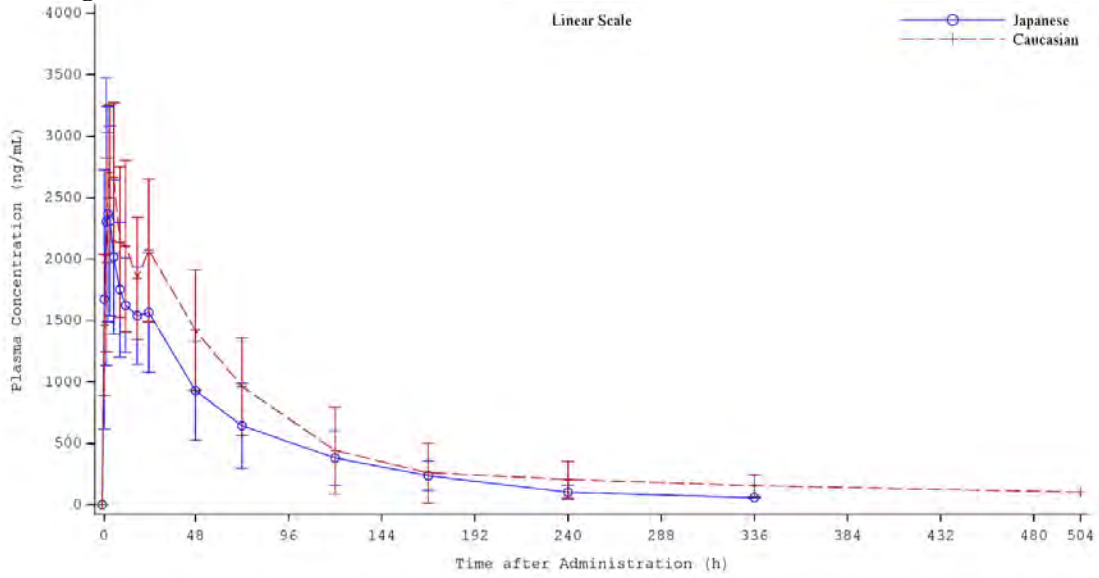


図 2.2:4　日本人被験者及び白人被験者のイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）－時間プロファイル（AG120-C-006 試験）

1000 mg Ivosidenib



Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Figure 14.2.1.1, 14.2.1.2, and 14.2.1.3.
Abbreviation: SD = standard deviation.

図 2.2:4　日本人被験者及び白人被験者のイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）ー時間プロファイル（AG120-C-006 試験）（続き）

表 2.2:5　日本人被験者及び白人被験者のイボシデニブの PK パラメータの要約（AG120-C-006 試験）

Parameter	Summary Statistic [1]					
	250 mg Ivosidenib		500 mg Ivosidenib		1000 mg Ivosidenib	
	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)	Japanese (N=10)	Caucasian (N=10)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (hr·ng/mL)	55,100 (23.9)	69,300 (31.5)	102,000 (24.0)	176,000 (43.4)	125,000 (46.0)	174,000 (46.0)
$AUC_{0\text{–inf}}$ (hr·ng/mL)	60,800 (21.4)	75,500 (29.4)	108,000 (22.9)	185,000 (42.4)	130,000 (44.9)	180,000 (46.4)
C_{max} (ng/mL)	1340 (34.3)	1390 (23.8)	2020 (22.1)	2850 (15.8)	2440 (35.1)	2930 (19.4)
t_{max} (hr)[2]	3.50 (3.00, 18.10)	3.00 (2.00, 12.00)	3.00 (2.00, 6.00)	3.02 (1.00, 9.00)	3.00 (2.00, 9.00)	4.00 (2.00, 24.18)
$t_{1/2}$ (hr)[3]	40.9 (11.6)	45.8 (7.02)	46.0 (15.9)	64.0 (22.5)	41.7 (15.2)	48.3 (26.2)
CL/F (L/hr)	4.12 (21.4)	3.31 (29.4)	4.65 (22.9)	2.71 (42.4)	7.68 (44.9)	5.55 (46.4)

Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Table 6.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half- life.
Note: Values have been presented to 3 significant figures, except for t_{max} which is reported to 2 decimal places.
[1] Geometric mean (GeoCV%) unless otherwise specified.
[2] Median (minimum, maximum).
[3] Arithmetic mean (standard deviation).

イボシデニブの PK パラメータに及ぼす人種（日本人と白人）の影響の統計的要約を表 2.2:6 に示す。3 コホート全体（overall）での $AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.69（0.59、0.81）、0.70（0.60、0.81）及び 0.83（0.74、0.93）であった。全般的に、これらの幾何平均比は、日本人の曝露量が白人よりも約 30%～31%（AUC）及び 17%（C_{max}）低いことを反映している。ただし、日本人の AUC 及び C_{max} の値は、おおむね白人の値の範囲内に分布していた。

表 2.2:6　イボシデニブの PK パラメータに及ぼす人種（日本人と白人）の影響の統計的要約（AG120-C-006 試験）

Parameter	Ivosidenib Dose	Geometric Mean Ratio	90% Confidence Intervals
$AUC_{0\text{-tlast}}$	250 mg	0.80	0.61, 1.04
	500 mg	0.58	0.44, 0.75
	1000 mg	0.72	0.55, 0.94
	Overall	0.69	0.59, 0.81
$AUC_{0\text{-inf}}$	250 mg	0.80	0.62, 1.04
	500 mg	0.58	0.45, 0.75
	1000 mg	0.72	0.56, 0.94
	Overall	0.70	0.60, 0.81
C_{max}	250 mg	0.97	0.80, 1.17
	500 mg	0.71	0.59, 0.86
	1000 mg	0.83	0.69, 1.01
	Overall	0.83	0.74, 0.93

Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Table 7.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic.
Note: All comparisons are PK parameters in Japanese (test) versus Caucasian (reference) subjects.

2.2.1.4　AG120-C-007 試験：イトラコナゾールの DDI

AG120-C-007 試験は、健康男性及び女性を対象に、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、固定投与順序試験であった。

被験者に、第 1 期及び第 2 期の Day 1 に、一晩絶食後に本剤 250 mg を単回経口投与した。第 2 期には、Day -4～14 にイトラコナゾールを 200 mg QD 反復経口投与した。Day 1 を除くすべての日に、標準食の朝食を摂取した後にイトラコナゾールを経口投与した。第 1 期の本剤投与から第 2 期のイトラコナゾール初回投与までに少なくとも 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた。第 1 期及び第 2 期とも、本剤の投与前～投与後 504 時間の間に一定の間隔を置いてイボシデニブ濃度測定用の血液検体を採取した。第 2 期の Day -2～Day 13 の間に一定の間隔を置いて、イトラコナゾールとその代謝物であるヒドロキシイトラコナゾールの濃度測定用の血液検体をイトラコナゾール投与前に採取した。

22 例の被験者が登録され、全例が試験を完了した。1 例が、重篤な有害事象（SAE）である無症候性クレアチンキナーゼ増加（グレード 4）と非重篤な有害事象である AST 増加（グレード 2）のため Day 8 の投与前にイトラコナゾール投与が中止されたことから、PK 解析から除外された。これらの事象はイトラコナゾールと因果関係ありと判定された。本剤を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

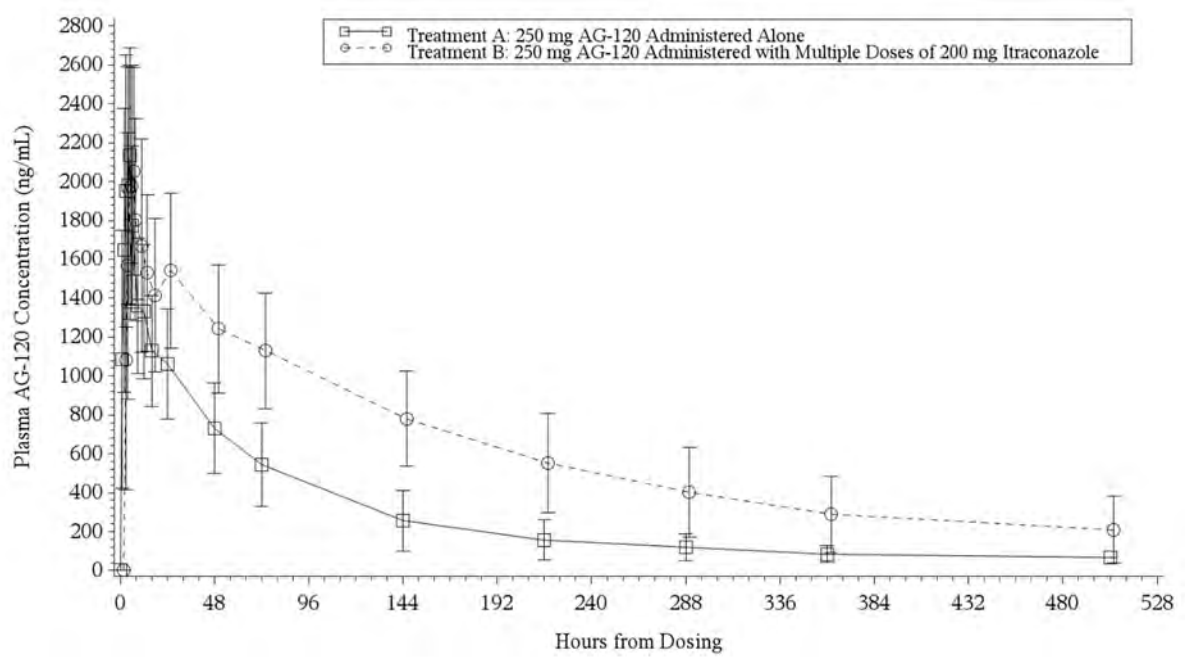
2.2.1.4.1　本剤の薬物動態

イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:5 に、PK パラメータの要約を表 2.2:7 に示す。

第 1 期及び第 2 期とも、本剤 250 mg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間からすべての被験者のイボシデニブの血漿中濃度が測定可能であった。第 1 期及び第 2 期とも、イボシデニブの血漿中濃度の平均値は速やかに上昇し、投与後 5 時間で C_{max} に到達した後、多次指数関数的に緩やかに消失した。大半の被験者で、本剤単剤投与後の 216 時間まで、本剤とイトラコナゾール併用投与後の 360 時間までイボシデニブの血漿中濃度は測定可能であった。本剤を単剤で投与した 1 例、及び本剤をイトラコナゾールと併用投与した 11 例で、投与後 504 時間（イボシデニブ投与 21 日後）までイボシデニブの血漿中濃度は測定可能であった。本剤を単剤で投与したときと比較すると、本剤をイトラコナゾールと併用投与したときのイボシデニブの血漿中濃度は投与後 9 時間からおおむね高値を示した。

本剤を単剤で投与したときと比較すると、本剤をイトラコナゾールと併用投与したときのイボシデニブの AUC は高値を、CL/F は低値を示し、$t_{1/2}$ の平均値は延長した。イボシデニブの C_{max} 及び t_{max} はイトラコナゾールの併用下と非併用下で同程度であった。

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度は、イトラコナゾール QD 投与開始後 Day 5（第 2 期の Day 1 に相当）に定常状態に達した（【5.3.3.4.1_CSR AG120-C-007_Table 14.2.3.1】）。



Source: m5.3.3.4.1 CSR AG120-C-007 Figure 14.2.2.1.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; SD = standard deviation.
Note: Treatment B is shifted to the right for ease of reading.

図 2.2:5　イトラコナゾールの併用下及び非併用下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中濃度（平均値±SD）ー時間プロファイル（AG120-C-007 試験）

表 2.2:7　イトラコナゾールの併用下及び非併用下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-007 試験）

Parameter	**Summary Statistic[1]**	
	250 mg Ivosidenib Alone (N=22)	**250 mg Ivosidenib + 200 mg QD Itraconazole (N=21)**
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr·ng/mL)	107,500 (40.9)	282,000 (33.5)
$AUC_{0\text{–}inf}$ (hr·ng/mL)	115,000 (38.6)	302,300 (31.4)[2]
C_{max} (ng/mL)	2,240 (25.1)	2,270 (25.0)
t_{max} (hr)[3]	4.00 (1.00, 5.02)	4.00 (1.00, 16.00)
$t_{1/2}$ (hr)[4]	60.7±22.5	140.2±65.2
CL/F (L/hr) [4]	2.31±0.778	0.863±0.247[2]

Source: m5.3.3.4.1 CSR AG120-C-007 Table 11-2.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; t_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half- life.
Note: Values have been presented to 3 significant figures.
1 Parameters are presented as geometric means (CV%) unless otherwise specified.
2 N = 20.
3 Median (minimum, maximum).
4 Arithmetic mean (standard deviation).

イボシデニブの PK パラメータの統計的要約を表 2.2:8 に示す。$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均比（268.69%）は、イトラコナゾールの併用下でイボシデニブの曝露量が約 169%上昇したことを意味するが、C_{max}に対するイトラコナゾールの明らかな影響は認められなかった（幾何平均比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった）。

表 2.2:8　イボシデニブの PK パラメータに及ぼすイトラコナゾールの影響の統計的要約（AG120-C-007 試験）

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals (%)
Ivosidenib + itraconazole (test) versus ivosidenib alone (reference)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[1]	256.30	234.81, 279.76
	$AUC_{0\text{–}inf}$[2]	268.69	244.90, 294.78
	C_{max}[1]	102.41	92.71, 113.13

Source: m5.3.3.4.1 CSR AG120-C-007 Table 11-3.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic.
[1] N = 21.
[2] N = 20.

2.2.2　特別な集団

2.2.2.1　AG120-C-012 試験：肝機能障害

AG120-C-012 試験は、軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する者に本剤 500 mg を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を、性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）に基づいて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、単回投与試験であった。

被験者に、一晩絶食後、Day 1 に本剤 500 mg を単回経口投与した。投与前～投与後 504 時間の間に一定の間隔を置いてイボシデニブアッセイ用の血液検体を採取した。

軽度の肝機能障害被験者 9 例（コホート 1a）、中等度の肝機能障害被験者 8 例（コホート 2a）、及び正常肝機能被験者 16 例［コホート 1b（コホート 1a の被験者と人口統計学的に対応させた被験者）及びコホート 2b（コホート 2a の被験者と人口統計学的に対応させた被験者）、各 8 例］の計 33 例が登録され、32 例が試験を完了した。軽度の肝機能障害被験者 1 例が Day 6 に同意を撤回し、データが不完全であったため PK 解析から除外された。本剤を単回経口投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

2.2.2.1.1　本剤の薬物動態

総イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:6 に、PK パラメータの要約を表 2.2:9 に示す。

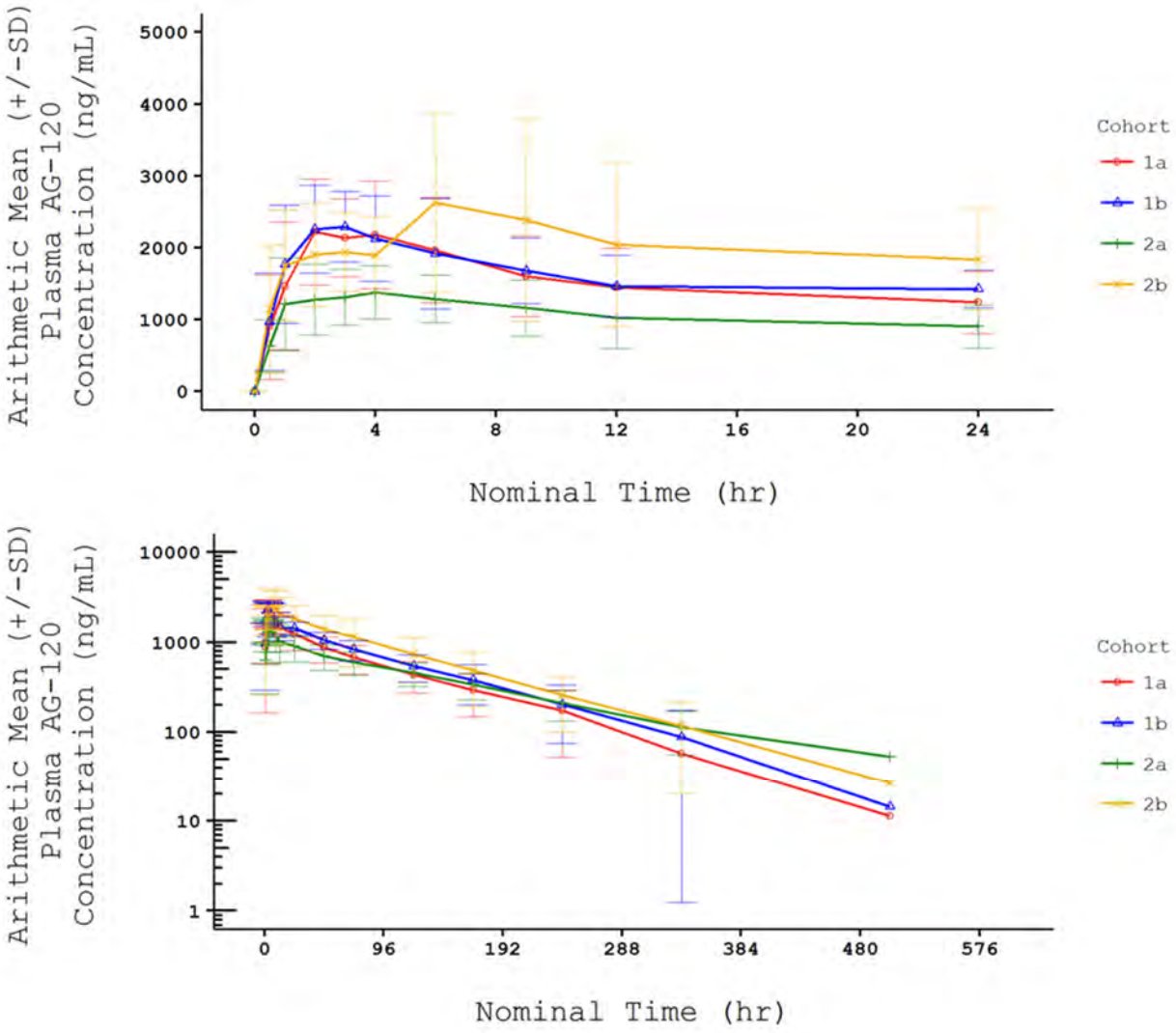
本剤 500 mg を単回投与したとき、イボシデニブの血漿中濃度は徐々に上昇した。全コホートの t_{max} の中央値は 2～3 時間であった。C_{max} 到達後、血漿中濃度は多相性に緩やかに消失した。血漿中濃度の平均値は、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）と人口統計学的に対応させた正常

肝機能被験者（コホート 1b）で同程度であった。中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）では、その他のすべてのコホートよりも血漿中濃度の平均値が低かった（図 2.2:6）。$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均値は、軽度の肝機能障害被験者と中等度の肝機能障害被験者で同程度であったが、いずれの被験者も正常肝機能被験者よりも低かった。C_{max} の幾何平均値は、軽度の肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で同程度であったが、中等度の肝機能障害被験者ではその他のコホートよりも低かった。イボシデニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）の被験者間変動 CV%は、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）と人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者（コホート 1b）及び中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）では約 30%～40%と中程度であったが、正常肝機能被験者（コホート 2b）では 39%～62%の範囲であり、変動性が高かった。総イボシデニブの $t_{1/2}$ は、軽度及び中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 80 時間及び 120 時間であったのに対し、正常肝機能被験者では約 74～76 時間であった。$t_{1/2}$ と Child-Pugh スコアとの間に統計学的に有意な正の相関（ピアソン）が認められた（$p<0.05$）。これは、特に C_{max} に近い高濃度で、肝機能障害被験者で認められた蛋白結合の低下［血漿中非結合率（F_u）の上昇］に起因すると考えられる分布容積の増加に対応していた。CL/F の幾何平均値は、軽度及び中等度の肝機能障害被験者で同程度であったが、正常肝機能被験者の両コホートよりも高かった（約 20%～40%上昇）。

血漿中 PK パラメータの統計解析の結果、人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者に対する軽度の肝機能障害被験者の総イボシデニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の推定値は 0.819～0.933 であり、90% CI に 1.00 が含まれ、軽度肝機能障害は総イボシデニブの曝露量にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。中等度の肝機能障害被験者では、人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者と比較して総イボシデニブの曝露量が約 28%～44%低下すると考えられるが、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI に 1.00 が含まれた（表 2.2:10）。

AUC の全体的な低下と、より顕著な C_{max} の全体的な低下の根本的な原因は明らかではないが、多因子性であると考えられる。中等度の肝機能障害被験者で、C_{max} の低下の程度は AUC の低下よりも大きいと考えられる。肝機能障害被験者でのイボシデニブの PK を変化させる要因は複数あり、消化管吸収の低下、蛋白結合の低下による全身クリアランスの上昇と組織分布の増加、肝硬変による腹水が挙げられる。

ピアソン相関分析では、総イボシデニブの C_{max} と Child-Pugh スコアとの間に負の相関があることが示唆された。肝機能障害被験者でみられる肝機能障害の重症度の上昇に伴う見かけの分布容積（V_z/F）の増加は、特に C_{max} に近い高濃度での蛋白結合の低下（すなわち、F_u の上昇）に起因すると考えられる。



Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Figure 1 and Figure 2.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; SD = standard deviation.
Cohort 1a: Mild Hepatic Impairment; Cohort 1b: Normal Hepatic Function; Cohort 2a: Moderate Hepatic Impairment; Cohort 2b: Normal Hepatic Function.
Error bars represent ± 1 standard deviation; negative error bars have been removed from this plot. Upper panel represents linear scale for Day 1; lower panel is semi-log for all time points.

図 2.2:6　総イボシデニブのコホート別の血漿中濃度（平均値±SD）ー時間プロファイル（AG120-C-012 試験）

表 2.2:9　総イボシデニブのコホート別の血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-012 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Summary Statistic[1]			
	Cohort 1a Mild Hepatic Impairment (N=8)	Cohort 1b Normal Hepatic Function (N=8)	Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Cohort 2b Normal Hepatic Function (N=8)
C_{max} (ng/mL)	2,420 (30.2)	2,590 (31.7)	1,590 (30.6)	2,820 (39.1)
t_{max} (hr)[2]	2.00 (2.00-4.00)	3.00 (1.00-6.00)	3.00 (1.00-12.0)	2.50 (1.00-9.00)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr·ng/mL)	142,000 (39.9)	174,000 (34.6)	140,000 (35.9)	213,000 (61.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)	155,000 (36.9)	183,000 (34.6)	159,000 (34.9)	222,000 (59.2)
$t_{1/2}$ (hr)	80.3 (30.0)	74.2 (33.8)	120 (38.5)	75.5 (28.9)
V_z/F (L)	374 (43.7)	293 (16.9)	545 (36.9)	245 (49.6)
CL/F (L/hr)	3.23 (36.9)	2.74 (34.6)	3.14 (34.9)	2.25 (59.2)

Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Table 8.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
1　Parameters are presented as geometric means (CV%) unless otherwise specified.
2　Median (minimum, maximum).

表 2.2:10　総イボシデニブの Child-Pugh 分類別の血漿中 PK パラメータの分散分析（AG120-C-012 試験）

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals (%)
Mild hepatic impairment (test) versus matched normal hepatic function (reference)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[1]	0.819	0.596, 1.12
	$AUC_{0\text{–}inf}$[1]	0.847	0.624, 1.15
	C_{max}[1]	0.933	0.715, 1.22
Moderate hepatic impairment (test) versus matched normal hepatic function (reference)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[1]	0.659	0.435, 0.998
	$AUC_{0\text{–}inf}$[1]	0.716	0.479, 1.07
	C_{max}[1]	0.565	0.419, 0.763

Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Table 10.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{–}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic.
1　N = 8.
Note: ANOVA performed on ln-transformed values using cohort as a fixed effect and subject as a random effect.

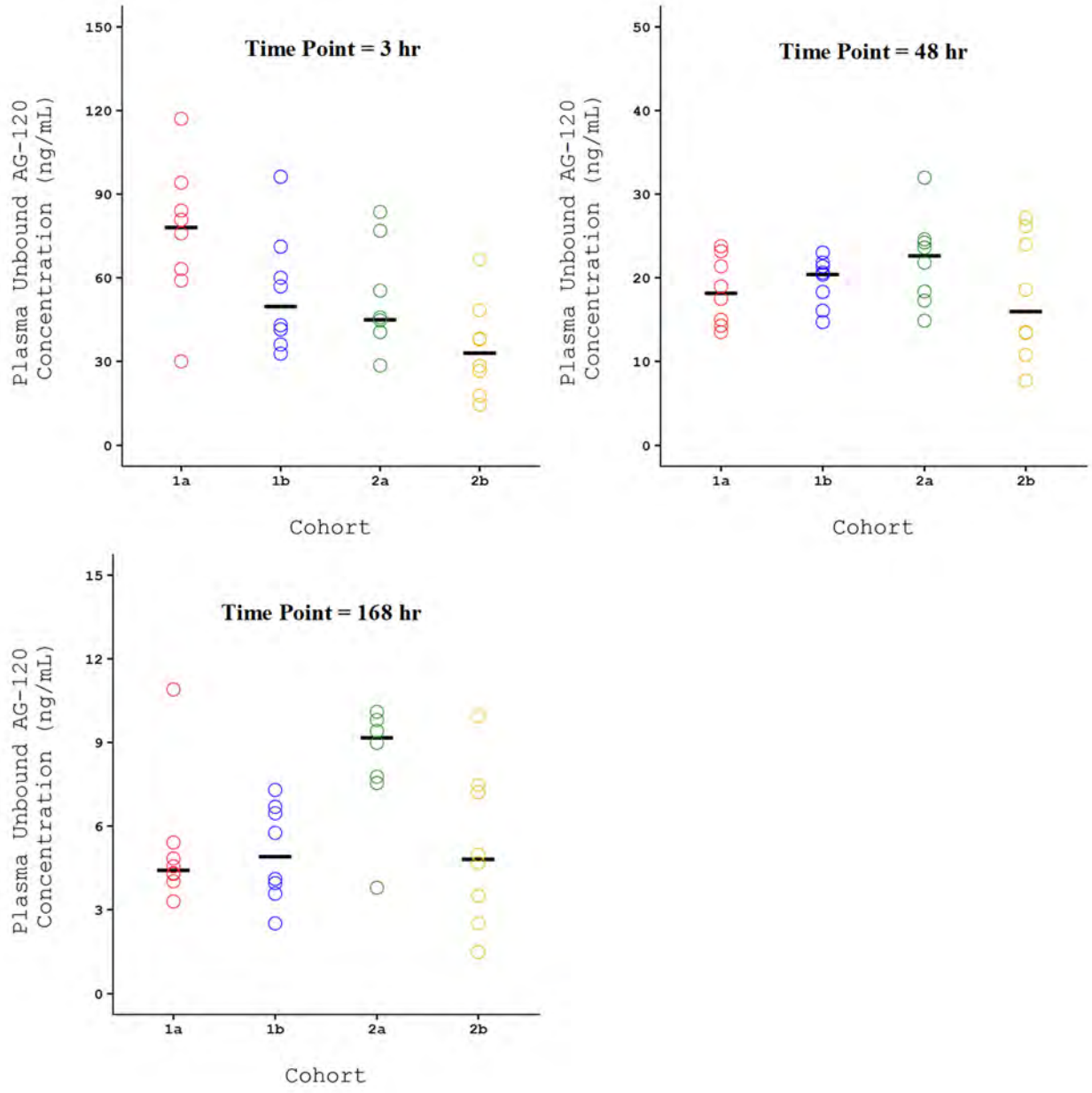
遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中濃度は、分析した全検体で定量可能（>0.5 ng/mL）であった。各時点での遊離型（非結合型）濃度は、軽度又は中等度の肝機能障害被験者と正常肝機能被験者でおおむね同程度であった（図 2.2:7）。投与後 168 時間における遊離型（非結合型）濃度のコホート間の差は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中 PK パラメータを表 2.2:11 に示す。投与後 3 時間の遊離型（非結合型）の血漿中濃度（C_{3hr_free}）を投与後 3 時間に直接測定し、投与後 3 時間の F_u（$F_{u\text{-}3}$）を総 C_{max} に乗じて、遊離型（非結合型）C_{max}（C_{max_free}）を算出した。4 コホートすべてで t_{max} の中央値は 2～3 時間であり、F_u は投与後 3 時間でのみ得られているため、C_{max_free} は遊離型

（非結合型）C_{max} の近似値として妥当である。さらに、C_{3hr_free} と C_{max_free} はおおむね同程度であるため、C_{max_free} の推定に $F_{u\text{-}3}$ を使用することが支持される。利用可能な F_u の測定時点が限られていることから、遊離型（非結合型）AUC の算出に頑健性があるとは考えられず、これ以上の考察を行わないこととした。

軽度又は中等度の肝機能障害被験者の C_{max_free} 及び C_{3hr_free} の幾何平均値は同程度であり、人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者よりも高い傾向（それぞれ約 29%～40%及び 38%～58%高値）を示したが、中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）と人口統計学的に対応させていない正常肝機能被験者（コホート 1b）を比較すると、両パラメータの幾何平均値は同程度であった。

C_{max_free} の幾何平均比の点推定値から、正常肝機能被験者よりも軽度又は中等度の肝機能障害被験者で C_{max_free} が 29%～40%上昇することが示唆されたが、いずれの比較でも幾何平均比の 90% CI は広く、1.00 が含まれていた（表 2.2:12）。肝機能障害の重症度が軽度から中等度に上昇したときに C_{max_free} が明らかに上昇する傾向は認められなかった。



Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Figure 3.
Abbreviation: AG-120 = ivosidenib.
Cohort 1a: Mild hepatic impairment; Cohort 1b: Normal Hepatic Function; Cohort 2a: Moderate hepatic impairment; Cohort 2b: Normal Hepatic Function.
Note that the Y-axes are different for each plot as they are scaled to the data at each time point. Solid lines indicate medians.

図 2.2:7　遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中濃度の測定時点別／コホート別の散布図（AG120-C-012 試験）

表 2.2:11　遊離型（非結合型）イボシデニブのコホート別の血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-012 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Summary Statistic[1]			
	Cohort 1a Mild Hepatic Impairment (N=8)	Cohort 1b Normal Hepatic Function (N=8)	Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Cohort 2b Normal Hepatic Function (N=8)
C_{max_free} (ng/mL)	87.5 (40.6)	62.7 (41.3)	61.1 (31.3)	47.2 (27.0)
C_{3hr_free} (ng/ml)	70.9 (42.6)	51.5 (37.8)	49.2 (36.6)	31.2 (54.0)
C_{48hr_free} (ng/mL)	18.1 (22.5)	19.3 (15.8)	21.5 (24.4)	16.2 (48.0)
C_{168hr_free} (ng/mL)	4.88 (36.7)	4.77 (38.6)	8.34 (36.7)	4.48 (69.5)
F_{u-3} (%)	3.61 (33.9)	2.42 (24.7)	3.83 (25.2)	1.68 (31.4)
F_{u-48} (%)	2.43 (23.4)	1.92 (17.5)	3.08 (28.0)	1.28 (31.8)
F_{u-168} (%)	1.84 (19.3)	1.45 (23.4)	2.55 (34.2)	1.14 (28.1)

Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Table 9 and Table 14.2.1.2.
Abbreviations: C_{xhr_free} = free (unbound) concentration measured at 'x' hours postdose; C_{max_free} = maximum observed concentration for free (unbound) ivosidenib; CV% = coefficient of variation; F_{u-x} = fraction unbound in plasma at 'x' hours postdose; PK = pharmacokinetic.
Note: C_{max_free} was calculated by multiplying total ivosidenib C_{max} by F_{u-3} for each individual.
[1] Parameters are presented as geometric means (CV%).

表 2.2:12　遊離型（非結合型）イボシデニブの Child-Pugh 分類別の血漿中 PK パラメータの分散分析（AG120-C-012 試験）

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals (%)
Mild hepatic impairment (test) versus matched normal hepatic function (reference)	C_{max_free}	1.40	0.987, 1.97
Moderate hepatic impairment (test) versus matched normal hepatic function (reference)		1.29	1.00, 1.66

Source: m5.3.3.3.2 CSR AG120-C-012 Table 12.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; C_{max_free} = maximum observed concentration for free (unbound) ivosidenib; F_{u-3} = fraction unbound in plasma at 3 hours postdose; PK = pharmacokinetic.
Note: C_{max_free} was calculated by correcting individual total ivosidenib C_{max} with the value for F_{u-3}.
ANOVA performed on ln-transformed values using Child-Pugh classification as a fixed effect.

2.2.3　悪性腫瘍を有する被験者

2.2.3.1　AG120-C-001 試験：IDH1m 血液腫瘍

AG120-C-001 試験は、IDH1m 血液腫瘍患者を対象として、本剤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であり、継続中の試験である。本試験は、本剤の最大耐量（MTD）及び／又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増パートと、決定された本剤の MTD 及び／又は RP2D の安全性、忍容性及び臨床効果をさらに検討するための拡大パートで構成された。

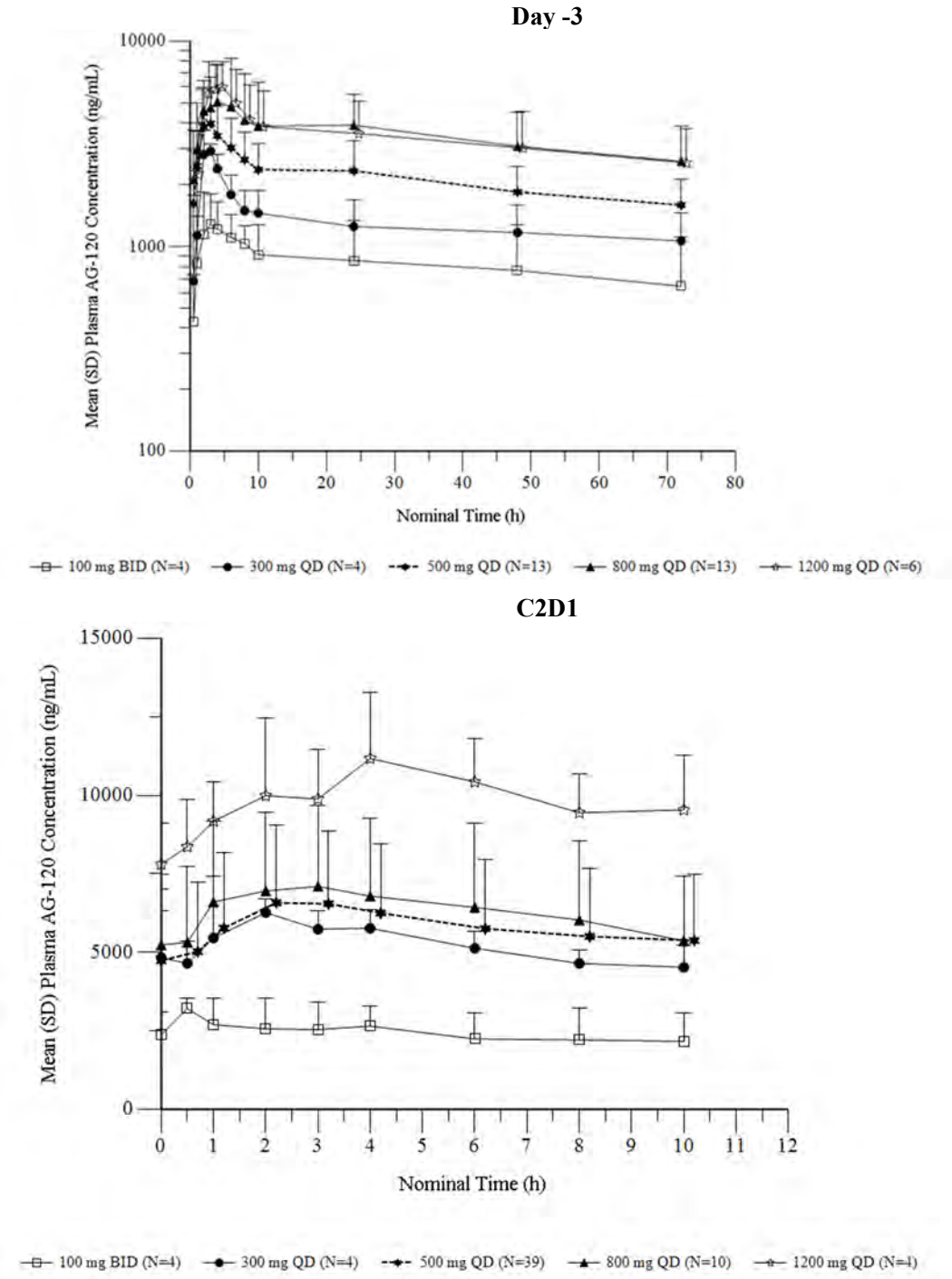
用量漸増パートでは被験者を連続したコホートに組み入れ、連続した 28 日サイクル（Day 1～28）で、本剤を 100 mg BID 反復経口投与、又は 300、500、800 若しくは 1200 mg QD 反復経口投

与した。各コホートで 3 例以上の被験者に、反復経口投与開始 3 日前（すなわち、Day -3）に本剤 100、300、500、800 又は 1200 mg を単回経口投与した。Day -3 の投与後 72 時間までと、C1D15 及び C2D1 の投与後 10 時間まで、PK 解析用にイボシデニブの血漿中濃度を測定するため及び薬力学解析用に血漿中 2-HG 濃度を測定するために、血液検体を採取した。さらに、C1D8、C1D22、C2D15、C3D1 及び C3D15 並びに以降の各サイクルの Day 1 の投与前（トラフ）に血液検体を採取した。また、一部の検体を、血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）と 4β-OHC/コレステロール比の探索的な評価にも使用した。この探索的評価項目の結果を【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】に示し、PBPK 解析に取り入れた（2.4 項）。各コホートの被験者 3 例以上で、Day -3 の投与後 0～10 時間に、イボシデニブの尿中濃度を測定するための尿検体も採取した。

拡大パートでは被験者を IDH1m 血液腫瘍の種類に応じた 4 つのアームに組み入れ、すべての被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与した。Arm 1 には R/R AML、Arm 2 には未治療の AML、Arm 3 には AML 以外の R/R 血液腫瘍（骨髄異形成症候群を含む）、Arm 4 には Arm 1 に適格ではない再発 AML の患者を組み入れた。C1D1 及び C2D1 の投与後 8 時間まで、イボシデニブの血漿中濃度及び血漿中 2-HG 濃度を測定するための血液検体を採取した。さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 並びに以降の各サイクルの Day 1 の投与前と、投与終了来院時に血液検体を採取した。用量漸増パートと拡大パートの両方で、一定の間隔を置いて骨髄穿刺液中の 2-HG も評価した。

2.2.3.1.1　薬物動態の結果

本剤を単回経口投与したとき（Day -3）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:8 に示す。用量漸増パートの各用量レベルで得られたイボシデニブの血漿中及び尿中 PK パラメータの要約を表 2.2:13（単回経口投与）及び表 2.2:14（反復経口投与）に示す。反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を、拡大パートのアーム別に表 2.2:15 に示す。



Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Figure 16 and Figure 17. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; BID = twice daily; C2D1 = Cycle 2, Day 1; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (postdose data shifted to the right) to improve data visualization. Plasma AG120-120 LLOQ = 50.0 ng/mL.

図 2.2:8　本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）ー時間プロファイル（AG120-C-001 試験：用量漸増パート）

表 2.2:13　本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中及び尿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート）

PK Parameters	Summary Statistic[1]				
	100 mg (n=4)	**300 mg (n=4)**	**500 mg (n=12)**	**800 mg (n=13)**	**1,200 mg (n=6)**
Plasma					
AUC_{0-8} (hr·ng/mL)	7,806 (47.8) n=4	15,270 (21.8) n=4	23,158 (37.7) n=12	29,082 (72.2) n=13	37,667 (33.8) n=6
AUC_{0-12} (hr·ng/mL)	11,442 (43.5) n=4	20,956 (23.4) n=4	33,252 (34.4) n=12	42,533 (68.5) n=13	53,468 (38.7) n=6
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	21,015 (50.7) n=4	36,450 (27.6) n=4	61,135 (33.2) n=12	84,430 (54.6) n=13	96,283 (41.7) n=6
AUC_{0-72} (hr·ng/mL)	51,347 (72.9) n=4	90,002 (33.1) n=4	147,226 (32.3) n=12	229,301 (51.5) n=11	234,166 (50.4) n=5
C_{max} (ng/mL)	1,377 (44.2) n=4	3,117 (14.7) n=4	4,481 (46.6) n=12	5,799 (43.1) n=13	6,611 (27.1) n=6
t_{max}[2] (hr)	5.54 (2.03, 48.00) n=4	3.02 (1.98, 3.08) n=4	2.37 (1.93, 5.87) n=12	3.08 (1.00, 47.08) n=13	2.44 (0.50, 4.00) n=6
$t_{1/2}$ (hr)	71.8 (31.1) n=3	138 (80.9) n=3	92.7 (67.2) n=10	105 (62.8) n=11	81.7 (26.5) n=5
Urine					
Ae_{0-10}[3] (mg)	2.96 (95.7) n=2	10.3 (41.3) n=2	14.1 (78.1) n=6	12.0 (62.5) n=8	29.3 (70.4) n=4
Fe_{0-10}[3] (%)	2.96 (95.7) n=2	3.42 (41.3) n=2	2.82 (78.1) n=6	1.50 (62.5) n=8	2.44 (70.4) n=4

Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Table 66. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: Ae_{0-10} = total cumulative amount excreted in urine over 10 hours; AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hour postdose; AUC_{0-12} = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hour postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-72} = area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hour postdose; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; Fe_{0-10} = urinary recovery rate over 10 hours postdose; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration.

Note: A subset of subjects enrolled in dose escalation received a single dose of study drug on Day -3 (ie, only 100 mg given once for the 100 mg BID dose level).

1 Geometric mean (GeoCV%), unless otherwise specified.

2 Median (minimum, maximum).

3 Arithmetic mean (CV%).

表 2.2:14　本剤の各用量を BID 反復経口投与又は QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート）

PK Parameters	Summary Statistic[1]				
	100 mg BID (n=4)	**300 mg QD (n=4)**	**500 mg QD (n=40)**	**800 mg QD (n=14)**	**1,200 mg QD (n=5)**
$AUC_{0\text{-}10}$ (hr·ng/mL)	22,761 (38.7) n=4	52,063 (11.6) n=4	56,212 (35.8) n=32	59,275 (38.8) n=10	96,865 (17.4) n=3
$AUC_{0\text{-}tau}$ (hr·ng/mL)	28,305 (45.3) n=4	111,888 (18.3) n=4	123,150 (39.2) n=38	131,344 (34.6) n=9	224,063 (19.2) n=3
C_{max} (ng/mL)	2,743 (29.2) n=4	6,633 (14.3) n=4	6,710 (36.2) n=39	7,280 (34.7) n=10	11,810 (15.2) n= 3
t_{max}[2] (hr)	2.48 (0.50, 4.00) n=4	1.92 (1.00, 2.98) n=4	2.95 (1.00, 6.00) n=39	2.53 (0.97, 4.03) n=10	4.00 (3.90, 4.00) n=3
CL_{ss}/F (L/hr)	3.53 (45.3) n=4	2.68 (18.3) n=4	4.06 (39.2) n=38	6.09 (34.6) n=9	5.36 (19.2) n=3
R_{acc}(AUC)	2.47 (35.2) n=4	3.07 (16.2) n=4	2.01 (48.7) n=12	1.73 (48.1) n=9	1.74 (36.8) n=3
$R_{acc}(C_{max})$	1.99 (31.5) n=4	2.13 (6.28) n=4	1.55 (47.5) n=12	1.37 (47.4) n=10	1.51 (26.0) n=3

Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Table 67. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}10}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 10 hours postdose; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; BID = twice daily; C2D1 = Cycle 2, Day 1; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as $AUC_{0\text{-}\tau au}$ (C2D1)/$AUC_{0\text{-}12}$ or $AUC_{0\text{-}24}$ (Day -3); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (Day -3); t_{max} = time to maximum observed concentration.

1 Geometric mean (GeoCV%), unless otherwise specified.

2 Median (minimum, maximum).

表 2.2:15　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

PK Parameters	Summary Statistic for Dose Expansion by Arm and Overall [1]					Summary Statistic for Escalation and Expansion Combined at 500 mg QD [1]
	Arm 1: R/R AML	Arm 2: Untreated AML	Arm 3: MDS	Arm 4: R/R AML Subjects not Eligible for Arm 1	Overall	
n	92	19	10	13	134	173
AUC_{0-8} (hr·ng/mL)	43,401 (51.0) n=88	43,950 (56.1) n=19	38,773 (48.9) n=10	44,047 (48.5) n=12	43,163 (50.8) n=129	43,486 (47.8) n=168
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	115,916 (52.8) n=91	118,259 (58.0) n=19	102,504 (52.5) n=10	122,229 (52.3) n=12	115,729 (53.0) n=132	117,348 (50.1) n=170
C_{max} (ng/mL)	6,572 (46.2) n=92	6,578 (52.4) n=19	5,716 (49.9) n=10	6,579 (40.6) n=13	6,505 (46.5) n=134	6,551 (44.2) n=173
t_{max}[2] (hr)	2.92 (1.07, 7.92) n=92	3.02 (1.97, 8.02) n=19	3.11 (2.00, 4.00) n=10	3.07 (1.88, 4.15) n=13	3.00 (1.07, 8.02) n=134	3.00 (1.00, 8.02) n=173
CL_{ss}/F (L/hr)	4.31 (52.8) n=91	4.23 (58.0) n=19	4.88 (52.5) n=10	4.09 (52.3) n=12	4.32 (53.0) n=132	4.26 (50.1) n=170
R_{acc}(AUC)	1.89 (52.2) n=82	1.80 (54.7) n=19	1.99 (78.9) n=10	1.89 (57.8) n=12	1.88 (54.6) n=123	1.90 (53.9) n=135
$R_{acc}(C_{max})$	1.48 (47.5) n=88	1.38 (50.5) n=19	1.37 (65.7) n=10	1.45 (42.3) n=13	1.45 (48.3) n=130	1.46 (48.1) n=142

Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Table 68 and m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Table 31. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C2D1 = Cycle 2, Day 1; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; MDS = myelodysplastic syndrome; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as $AUC_{0-\tau}$ (C2D1)/AUC_{0-12} or AUC_{0-24} (C1D1); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (C1D1); R/R AML = relapsed/refractory AML; t_{max} = time to maximum observed concentration.

1　Geometric mean (GeoCV%), unless otherwise specified.

2　Median (minimum, maximum).

本剤を単回経口投与したとき及び反復経口投与したときのいずれでも、検討した用量範囲でイボシデニブは速やかに吸収された（用量漸増パートの C2D1 における t_{max} の中央値は 1.92～4.00 時間）。C_{max} に到達した後、イボシデニブの血漿中濃度の平均値は双指数関数的に消失し、単回経口投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 71.8～138 時間であった。

被験者間変動はおおむね中程度で、用量レベル及び試験日を問わず同様であり、0 時間から次回投与前までの AUC（AUC_{0-tau}）及び C_{max} の幾何変動係数%（GeoCV%）は、用量漸増パートの C2D1 に 14.3%～45.3%であった。

反復経口投与後の CL_{ss}/F はおおむね用量の増加に伴って上昇し、用量漸増パートの C2D1 における CL_{ss}/F は 100 mg（BID）及び 300～1200 mg（QD）の用量範囲で 2.68～6.09 L/hr であった。

反復経口投与後に中等度の蓄積が認められ、用量漸増パートの C2D1 の R_{acc}(AUC)及び $R_{acc}(C_{max})$は、100 mg（BID）～1200 mg（QD）の用量範囲で 1.37～3.07 であった。イボシデニブ

の血漿中濃度及び曝露量（AUC 及び C_{max}）の平均値が C1D15 及び C2D1 でおおむね同程度であったことから、投与開始後 14 日以内に定常状態に達したことが示唆された。

単回経口投与後及び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。100 mg（BID）～1200 mg（QD）反復経口投与後の C2D1 における血漿中 $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 28305～224063 hr·ng/mL 及び 2743～11810 ng/mL であった。

本剤 500 mg QD 経口投与後の PK は用量漸増パートと拡大パートで同様と考えられ、拡大パートの全アームを通して、また IDH1m R/R AML 被験者の部分集団［Arm 1^{+}（拡大パートの Arm 1 の R/R AML 被験者と、用量漸増パートで開始用量が 500 mg QD であり、治験責任医師の判断によって Arm 1 に適格であった R/R AML 被験者を併合した集団と定義）を含む］を通しても同様と考えられた。拡大パートでは、本剤 500 mg QD を 28 日間投与したときの定常状態におけるイボシデニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の拡大パート全体での平均値は、それぞれ 115729 hr·ng/mL 及び 6505 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の拡大パート全体での被験者間変動は中程度で、GeoCV%はそれぞれ 53.0%及び 46.5%であった。QD 投与では定常状態で中等度の蓄積が認められ、R_{acc}(AUC)及び R_{acc}(C_{max})の拡大パート全体での平均値は、それぞれ 1.88 及び 1.45 であった。

本剤の PK に対する以下の内因性要因の明らかな影響は認められなかった：

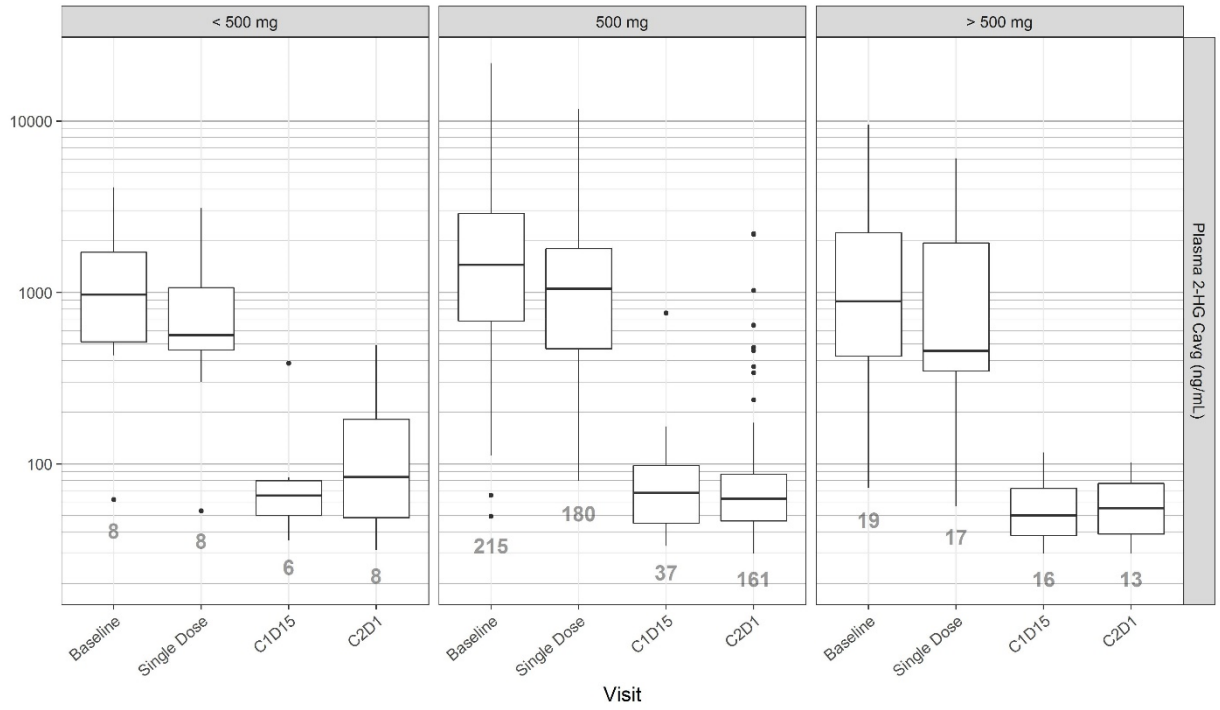
- 軽度又は中等度の腎機能障害［軽度：推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満、74 例；中等度：eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満、36 例］（腎機能障害の分類の定義に CrCL を用いた PK 解析の結論は、eGFR を用いた解析の結論と整合していた。）
- 軽度肝機能障害［National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）の基準：総ビリルビンが基準値上限（ULN）以内かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1 倍超 1.5 倍以下かつ AST の値を問わない、25 例］
- 年齢
- 体重
- BMI
- 肝機能指標（ALT、AST、総ビリルビン、総蛋白）
- ベースライン時のアルブミン値
- 性
- 民族
- 人種
- ECOG PS

本剤の PK に対する外因性要因の影響を検討した結果、弱い CYP3A4 阻害剤又は弱い CYP3A4 誘導剤の併用は、CYP3A4 阻害剤／誘導剤を併用しない場合と比較して、イボシデニブの CL_{ss}/F に影響を及ぼさなかった。

中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用は、CYP3A4 阻害剤を併用しない場合と比較して、イボシデニブの CL_{ss}/F を低下させた。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用によるイボシデニブの曝露量の上昇の程度は、AUC_{0-24} 及び C_{max} でそれぞれ約 54%～56%及び 46%～47%であった。

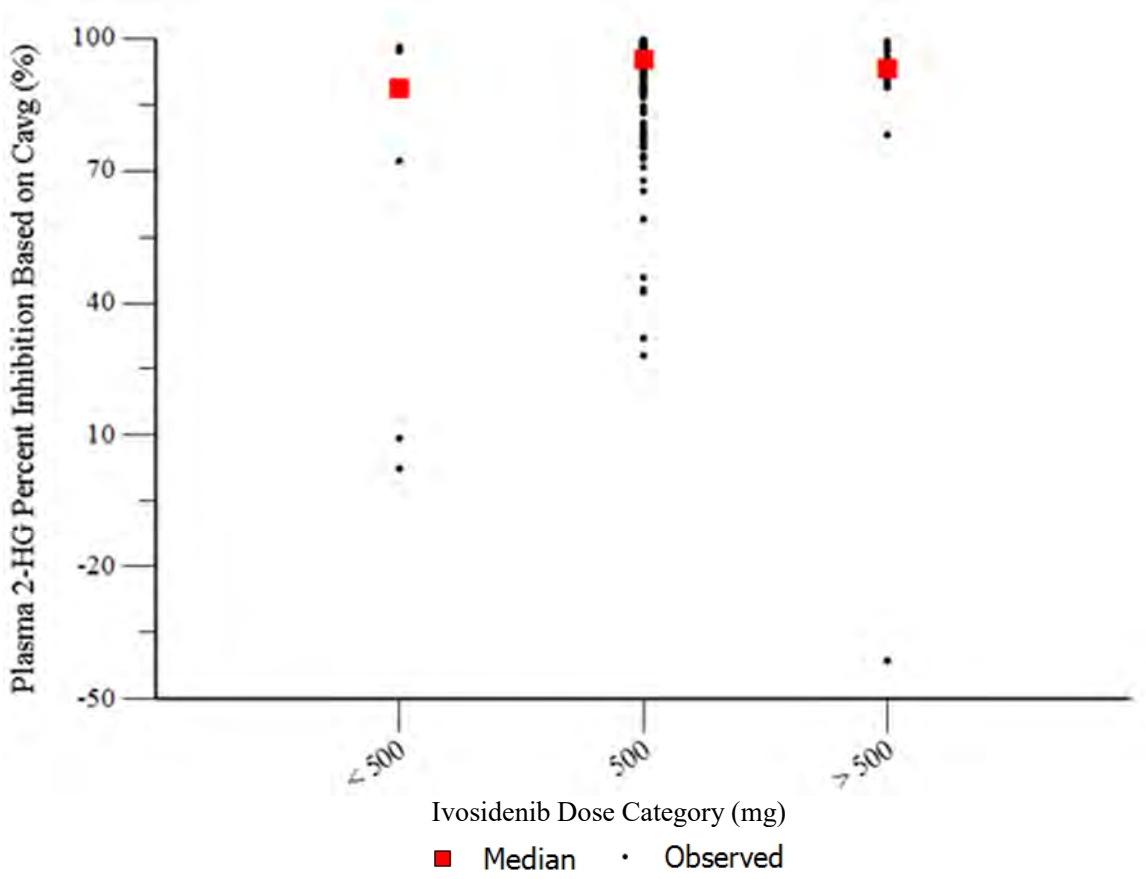
2.2.3.1.2　薬力学の結果

本剤の用量カテゴリー（500 mg 未満、500 mg、500 mg 超）／来院日別の血漿中 2-HG の平均濃度［C_{avg}：規定した評価期間である 10 時間（用量漸増パート）又は 8 時間（拡大パート）にわたって測定した血漿中 2-HG 濃度の平均値として算出］の箱ひげ図（用量漸増パートと拡大パートを併合）を図 2.2:9 に示す。本剤反復経口投与後（C2D1）の C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン値に対する抑制割合として算出）のストリップチャートを用量カテゴリー別に図 2.2:10 に示す。本剤投与前の血漿中 2-HG 濃度（以下、血漿中 2-HG トラフ濃度）の箱ひげ図を拡大パートのアーム別に図 2.2:11 に示す。IDH1m R/R AML 被験者における本剤反復経口投与後のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約を表 2.2:16 に示す。



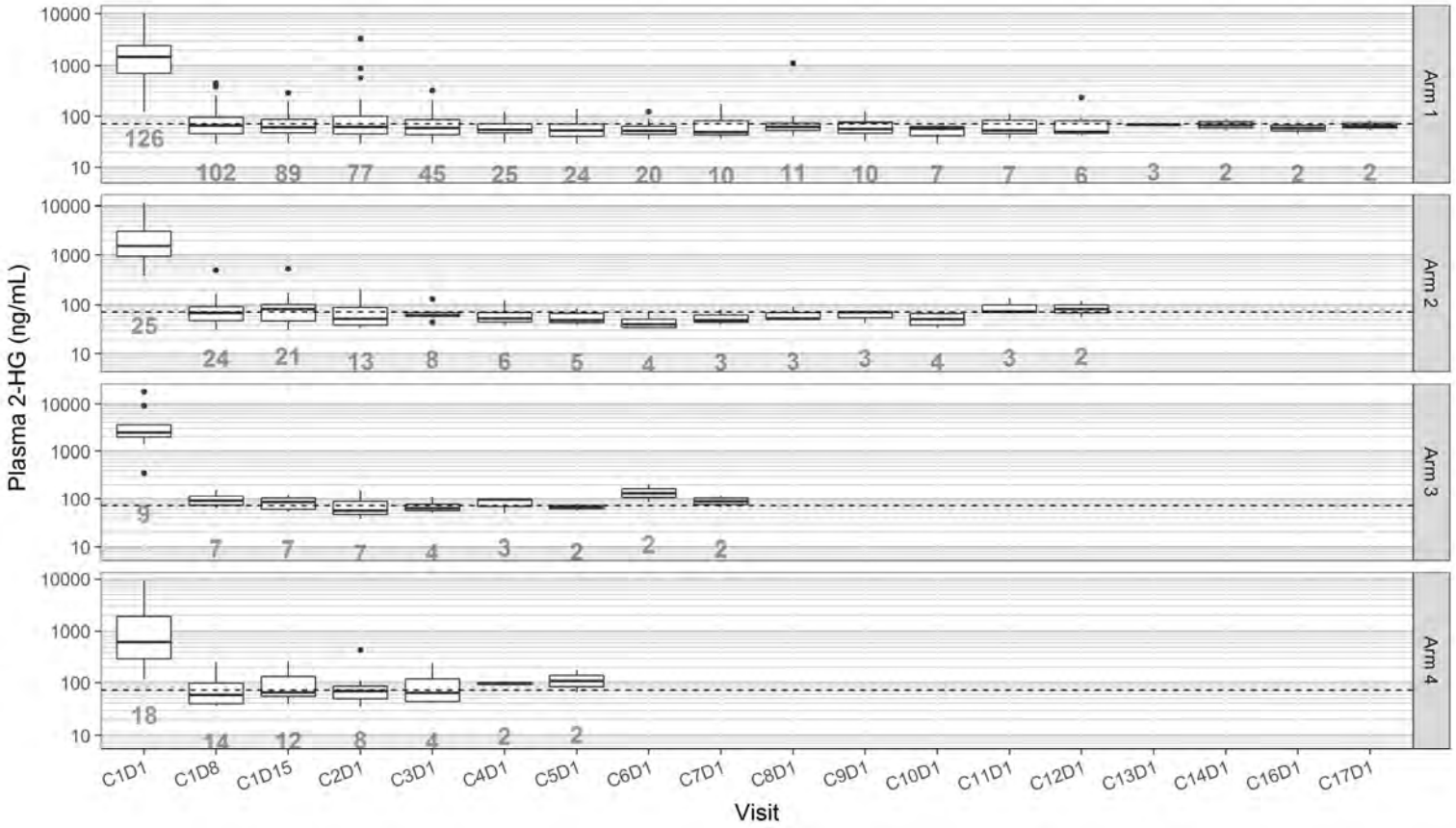
Source: m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Figure 16. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; CxDy = Cycle x Day y; C_{avg} = average 2-HG concentration over the observed postdose period; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Note: The solid black circles represent the data points beyond 1.5*Interquartile range. Gray numbers below the box plot presents data count at each visit. Visit data were not presented when n=1.

図 2.2:9　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の用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Figure 25. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; C2D1 = Cycle 2 Day 1; Cavg = average 2-HG concentration over the observed postdose period; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; QD = once daily.
Notes: 114 out of 160 subjects (71%) at 500 mg QD, with percent inhibition based on C_{avg} (%) ≥90%; 137 out of 160 subjects (86%) at 500 mg QD, with percent inhibition based on C_{avg} (%) ≥80%. The median percent inhibition values are 88.8%, 95.2% and 93.3% for <500 mg (N=8), 500 mg (N=160) and >500 mg (N=13) respectively.

図 2.2:10　IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率のストリップチャート（AG120-C-001 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.5.4.1 CSR AG120-C-001 Figure 26. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; AML = acute myeloid leukemia; CxDy = Cycle x, Day y; MDS = myelodysplastic syndrome; QD = once daily.
Note: Arm 1: Relapsed/Refractory AML; Arm 2: Untreated AML; Arm 3: MDS; Arm 4: Relapsed AML subjects not eligible for Arm 1.
The lower and upper edges of the box represent the 25th and the 75th percentiles, respectively. Whiskers above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles, respectively. The solid black circles (if any) represent the data points beyond the 10th and 90th percentiles. The solid line in the box represents the median. Grey numbers below the box plot presents data count at each visit. Visit data were not presented when n=1.

図 2.2:11　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのアーム／来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-001 試験：拡大パート）

表 2.2:16　IDH1m R/R AML 被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約（AG120-C-001 試験）

Pharmacodynamic Parameters	Mean (RSD%); n		
	Arm 1	Arm 1^+	R/R AML at 500 mg QD
n	87	113	127
Baseline (ng/mL)	1,998 (90.3); 87	2,128 (100.4); 112	2,115 (109.3); 126
$AUEC_{0\text{-}8}$ (hr·ng/mL)	898 (239.8); 87	1,036 (247.2); 113	997 (243.5); 127
$\%BAUEC_{0\text{-}8}$ (%)	91.9 (12.2); 87	90.4 (15.5); 112	89.7 (15.5); 126
C_{avg} (ng/mL)	110 (234.8); 87	129 (241.0); 109	124 (237.3); 123
$\%BC_{avg}$ (%)	91.9 (12.2); 87	91.0 (13.7); 108	90.2 (13.9); 122

Source: m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Table 33, Table 34, and Table 35. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; $AUEC_{0\text{-}8}$ = area under the effect concentration-time curve from time 0 (predose) through 8 hours; $\%BAUEC_{0\text{-}8}$ = percent inhibition for $AUEC_{0\text{-}8}$; $\%BC_{avg}$ = percent inhibition for C_{avg}; C2D1 = Cycle 2 Day 1; C_{avg} = average 2-HG concentration over the observed postdose period; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; R/R AML = relapsed/refractory acute myeloid leukemia; RSD% = relative standard deviation, which is equal to the absolute value of the coefficient of variation.
Note: Arm 1^+ combines R/R AML subjects in Arm 1 of the expansion and R/R AML subjects in the dose escalation whose starting dose was 500 mg QD and who were eligible for Arm 1 as determined by Investigators. R/R AML includes all subjects with R/R AML regardless in dose escalation and expansion arms 1 and 4.

本剤 500 mg QD 反復経口投与によって血漿中 2-HG 濃度のベースラインからの低下は、投与開始後 14 日以内にプラトーに達して、Day 15 以降は健康被験者と同程度に維持された。拡大パートのすべての被験者で、血漿中 2-HG 濃度の平均値は健康被験者の濃度に近い値まで低下した。全般的に、本剤による 2-HG の最大抑制は 500 mg QD 投与の被験者の大半で認められ、500 mg QD を上回る用量（800 又は 1200 mg QD）でさらなる 2-HG 抑制は認められなかった。C2D1 には、500 mg QD 投与の被験者の約 71%で、C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率（$\%BC_{avg}$）90%以上が達成された。Arm 1^+では、500 mg QD 投与の C2D1 における 0 時間から 8 時間までの血漿中 2-HG 濃度ー時間曲線下面積（$AUEC_{0\text{-}8}$）に基づく血漿中 2-HG 抑制率（$\%BAUEC_{0\text{-}8}$）の平均値は 90.4%であった。

2-HG 濃度の抑制は、拡大パートの各アーム、IDH1m R/R AML 部分集団、及び各 IDH1m サブタイプで同程度であった。さらに、500 mg QD 投与を受けた IDH1m R/R AML 被験者での本剤による 2-HG 抑制効果は強固であり、C1D8 から Cycle 13 まで持続して、2-HG 抑制効果が経時的に明らかに低下することは認められなかった。500 mg QD 投与の被験者で、骨髄中でも 2-HG 濃度の中央値に 90%超の低下が認められた。血漿中及び骨髄中の 2-HG 濃度は相関していた。

2.2.3.2　AG120-C-002：IDH1m 固形腫瘍

AG120-C-002 試験は、IDH1m 固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、本剤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であり、継続中の試験である。本 2.7.2 項には、IDH1m を有する胆管癌（以下、IDH1m 胆管癌）被験者のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のみが提示されている。すべ

ての IDH1m 固形腫瘍被験者のデータについては【5.3.5.4.6_CSR AG120-C-002】（データカットオフ日：20■年■月 ■日）で入手可能である。

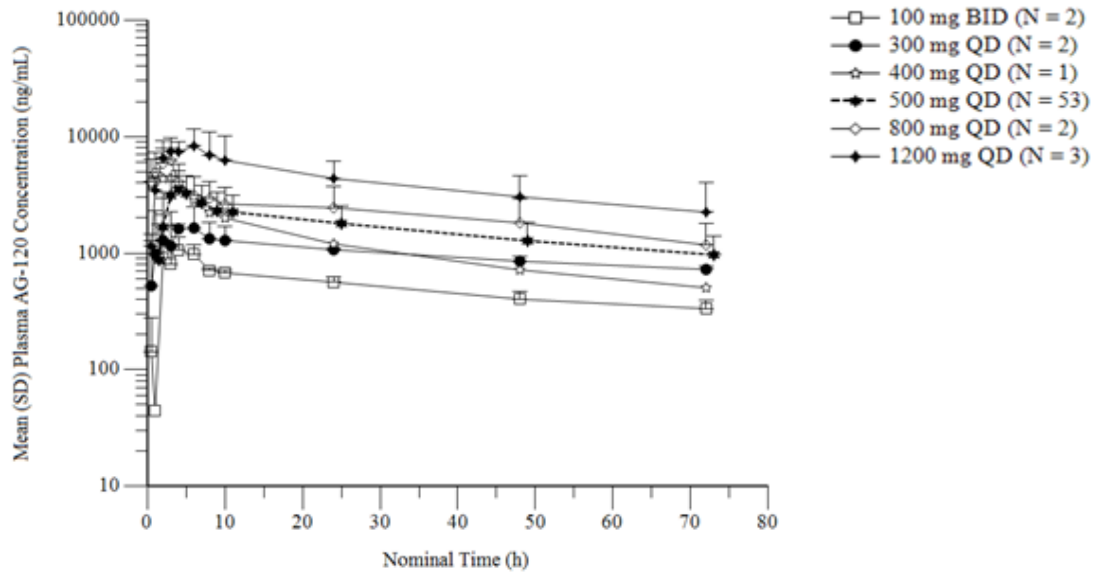
本試験は、本剤の MTD 及び／又は RP2D を決定するための用量漸増パートと、決定された本剤の MTD 及び／又は RP2D の安全性、忍容性及び臨床効果をさらに検討するための拡大パートで構成された。用量漸増パートの 24 例及び拡大パートの 49 例が IDH1m 胆管癌を有していた。

用量漸増パートでは被験者を連続したコホートに組み入れ、連続した 28 日サイクル（Day 1～28）で、本剤を 100 mg BID 反復経口投与、又は 300、400、500、800 若しくは 1200 mg QD 反復経口投与した。各コホートで 3 例以上の被験者に、反復経口投与開始 3 日前（すなわち、Day -3）に本剤 100、300、400、500、800 又は 1200 mg を単回経口投与した。Day -3 の投与後 72 時間までと、C1D15 及び C2D1 の投与後 10 時間まで、PK 解析用にイボシデニブの血漿中濃度を測定するため及び薬力学解析用に血漿中 2-HG 濃度を測定するために、血液検体を採取した。また、被験者の腫瘍タイプを問わず、一部の検体を血漿中 4β-OHC と 4β-OHC/コレステロール比の探索的な評価にも使用した。この探索的評価項目の結果を【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD】に示し、PBPK 解析に取り入れた（2.4 項）。

拡大パートではすべての被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与した。C1D1 及び C2D1 の投与後 8 時間まで、イボシデニブの血漿中濃度及び血漿中 2-HG 濃度を測定するための血液検体を採取した。さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 投与前と、投与終了来院時に血液検体を採取した。

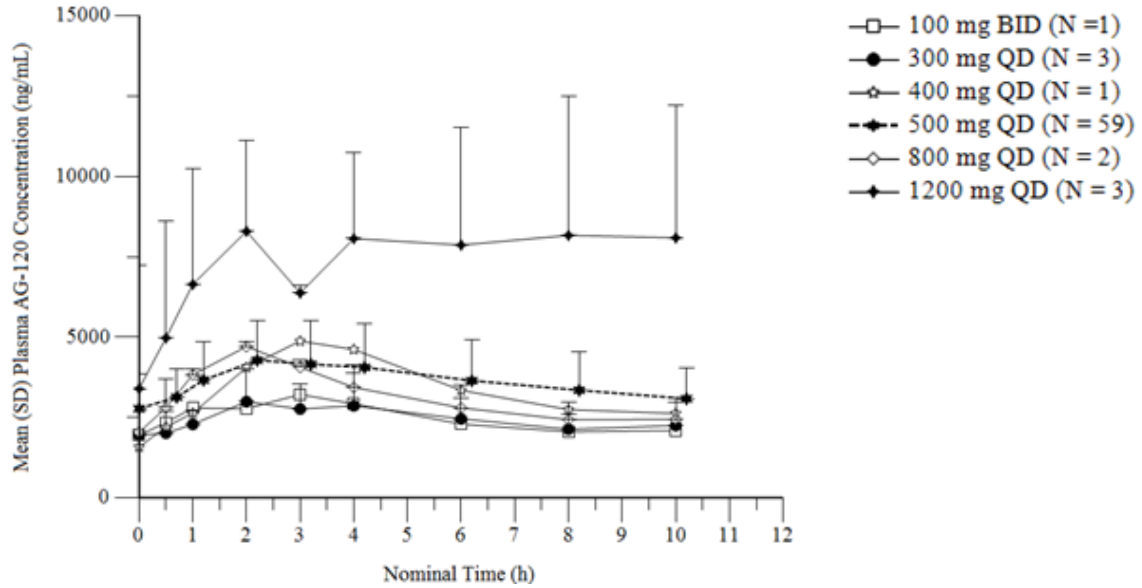
2.2.3.2.1　薬物動態の結果

IDH1m 胆管癌被験者に本剤を単回経口投与したとき（Day -3）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルをそれぞれ図 2.2:12 及び図 2.2:13 に示す。各用量レベルで得られたイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.2:17（単回経口投与）及び表 2.2:18（反復経口投与）に示す。



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Figure 1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; BID = twice daily; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (postdose data shifted to the right) to improve data visualization. Plasma ivosidenib lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 2.2:12　IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）ー時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Figure 3. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; BID = twice daily; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (postdose data shifted to the right) to improve data visualization. Ivosidenib plasma lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 2.2:13　IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）－時間プロファイル（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

表 2.2:17　IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を単回経口投与したとき（Day -3）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

PK Parameter	Summary Statistic[1]					
	100 mg (N=2)	300 mg (N=2)	400 mg (N=1)	500 mg (N=53)	800 mg (N=2)	1,200 mg (N=3)
AUC_{0-8} (hr·ng/mL)	6,343 (54.3); 2	10,683 (14.2); 2	27,697 (NA); 1	19,608 (42.2); 52	31,223 (54.5); 2	51,984 (18.9); 3
AUC_{0-12} (hr·ng/mL)	9,207 (35.8); 2	15,889 (1.2); 2	35,829 (NA); 1	27,841 (44.2); 8	41,674 (51.0); 2	78,813 (29.9); 3
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	16,722 (16.0); 2	29,680 (6.9); 2	54,600 (NA); 1	50,109 (46.4); 8	70,540 (50.4); 2	140,146 (39.3); 3
AUC_{0-72} (hr·ng/mL)	37,242 (0.8); 2	71,555 (1.4); 2	92,918 (NA); 1	114,079 (50.2); 7	150,712 (57.8); 2	281,085 (45.5); 3
C_{max} (ng/mL)	1,526 (46.0); 2	2,352 (6.9); 2	4,410 (NA); 1	3,666 (37.8); 53	5,781 (64.0); 2	9,260 (16.6); 3
t_{max}[2] (hr)	3.78 (1.50; 6.05); 2	4.17 (2.00; 6.33); 2	3.10 (3.10; 3.10); 1	3.00 (1.00; 6.00); 53	3.00 (3.00; 3.00); 2	6.00 (1.92; 6.08); 3
$t_{1/2}$ (hr)	60.2 (18.6); 2	77.9 (NA); 1	38.7 (NA); 1	60.3 (25.4); 7	49.4 (17.4); 2	48.6 (86.5); 3

Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Table 12. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time 0 to x hour postdose; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; NA = not available (n<2); PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration.

Note: A subset of subjects enrolled in dose escalation received a single dose of study drug on Day -3 (ie, only a single 100 mg dose for the 100 mg BID cohort).

Plasma ivosidenib lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

[1] Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified.

[2] Median (minimum, maximum); n.

表 2.2:18　IDH1m 胆管癌被験者に本剤の各用量を BID 反復経口投与又は QD 反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

	Summary Statistic[1]					
PK Parameter	**100 mg BID (N=1)**	**300 mg QD (N=3)**	**400 mg QD (N=1)**	**500 mg QD (N=59)**	**800 mg QD (N=2)**	**1,200 mg QD (N=3)**
$AUC_{0\text{-}8}$ (hr·ng/mL)	20,818 (NA); 1	19,840 (27.1); 3	28,862 (NA); 1	28,877 (31.1); 59	26,775 (14.5); 2	57,766 (43.5); 3
$AUC_{0\text{-}tau}$ (hr·ng/mL)	29,018 (NA); 1	53,211 (32.2); 3	63,396 (NA); 1	74,956 (33.4); 58	62,396 (22.1); 2	144,320 (56.4); 3
C_{max} (ng/mL)	3,220 (NA); 1	3,157 (24.2); 3	4,880 (NA); 1	4,547 (28.6); 59	4,709 (3.00); 2	9,310 (36.2); 3
t_{max}[2] (hr)	3.00 (3.00; 3.00); 1	2.05 (2.00; 4.00); 3	3.03 (3.03; 3.03); 1	2.15 (0.87; 6.17); 59	2.08 (2.00; 2.17); 2	2.02 (2.00; 8.15); 3
CL_{ss}/F (L/hr)	3.45 (NA); 1	5.64 (32.2); 3	6.31 (NA); 1	6.67 (33.4); 58	12.8 (22.1); 2	8.31 (56.4); 3
R_{acc}(AUC)	2.47 (NA); 1	2.13 (19.3); 2	1.16 (NA); 1	1.52 (32.3); 49	0.885 (78.6); 2	1.03 (20.3); 3
$R_{acc}(C_{max})$	1.55 (NA); 1	1.47 (18.9); 2	1.11 (NA); 1	1.28 (29.7); 50	0.814 (67.9); 2	1.01 (21.6); 3

Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Table 14. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}x}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to x hour postdose; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = steady-state apparent clearance after multiple doses; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as $AUC_{0\text{-}tau}$ (C2D1)/$AUC_{0\text{-}12}$ or $AUC_{0\text{-}24}$ (Day -3 or C1D1); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (Day -3 or C1D1); t_{max} = time to maximum observed concentration.

Note: Ivosidenib plasma lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.

[1] Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified.

[2] Median (minimum, maximum); n

IDH1m 胆管癌被験者に本剤を 100 mg BID 又は 300～1200 mg QD で単回及び反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK を評価した。

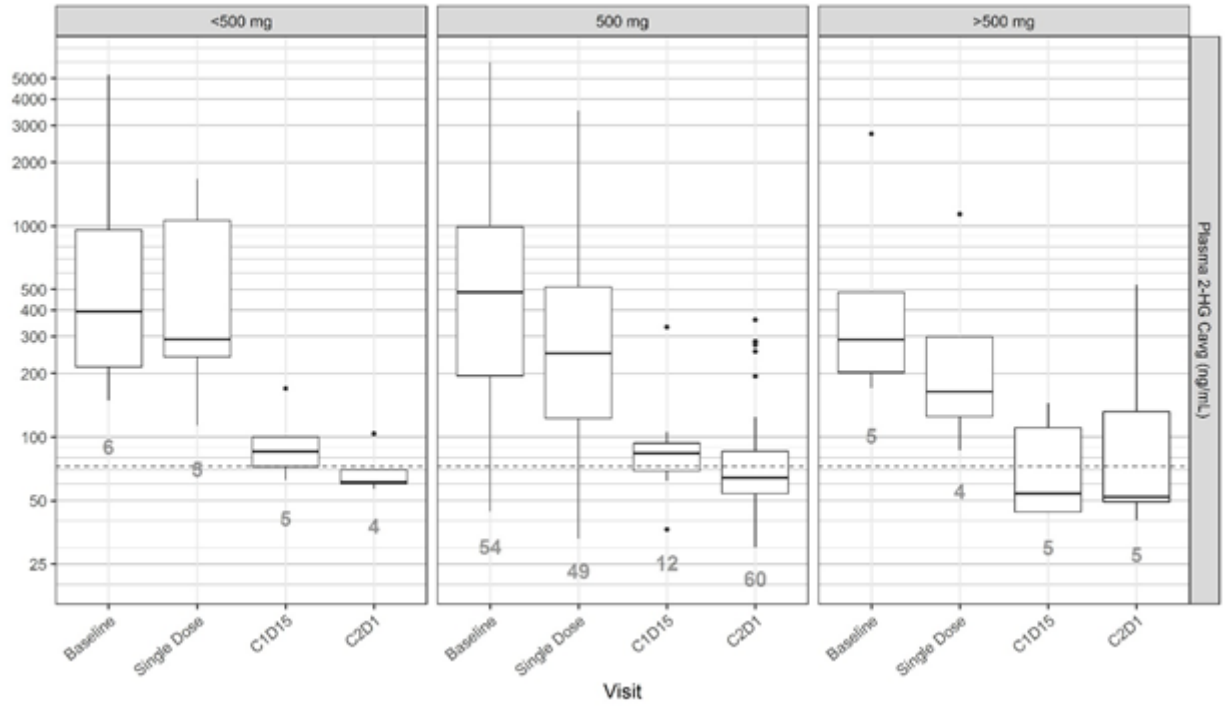
本剤を 100～1200 mg 単回経口投与したときイボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 3.00～6.00 時間であった。C_{max} に到達した後、イボシデニブの血漿中濃度の平均値は投与後 72 時間にわたって双指数関数的に低下した。イボシデニブの血漿中濃度の上昇は、おおむね用量に比例した上昇を下回るものであった。本剤 500 mg 投与の $t_{1/2}$ の平均値は 60.3 時間であった。被験者間変動は中程度であり、本剤 500 mg 投与の C_{max} 及び AUC の GeoCV%は 37.8%～50.2%であった。

本剤を 28 日サイクルで 100 mg（BID）～1200 mg（QD）反復経口投与したときの C2D1 での 1 回投与後に、イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2.02～3.03 時間であった。イボシデニブの血漿中濃度の上昇は、おおむね用量に比例した上昇を下回るものであった。被験者間変動は中程度であり、本剤 500 mg 投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の GeoCV%は、それぞれ 28.6%及び 33.4%であった。CL_{ss}/F の幾何平均値は、おおむね用量の増加に伴い上昇した（100 mg BID 投与で 3.45 L/hr 及び 800 mg QD 投与で 12.8 L/hr）。R_{acc} は、おおむね用量の増加に伴い低下し、500 mg QD 投与で軽度から中等度の蓄積が認められた（$R_{acc}(C_{max})$及び $R_{acc}(AUC)$はそれぞれ 1.28 及び 1.52）。

イボシデニブのトラフ濃度の経時的解析によって、本剤を継続投与したとき 14 日以内に定常状態に達することが示された（【5.3.4.2.4_Report AG120-C-002-PKPD-Addendum_Section 5.3.3.3】）。

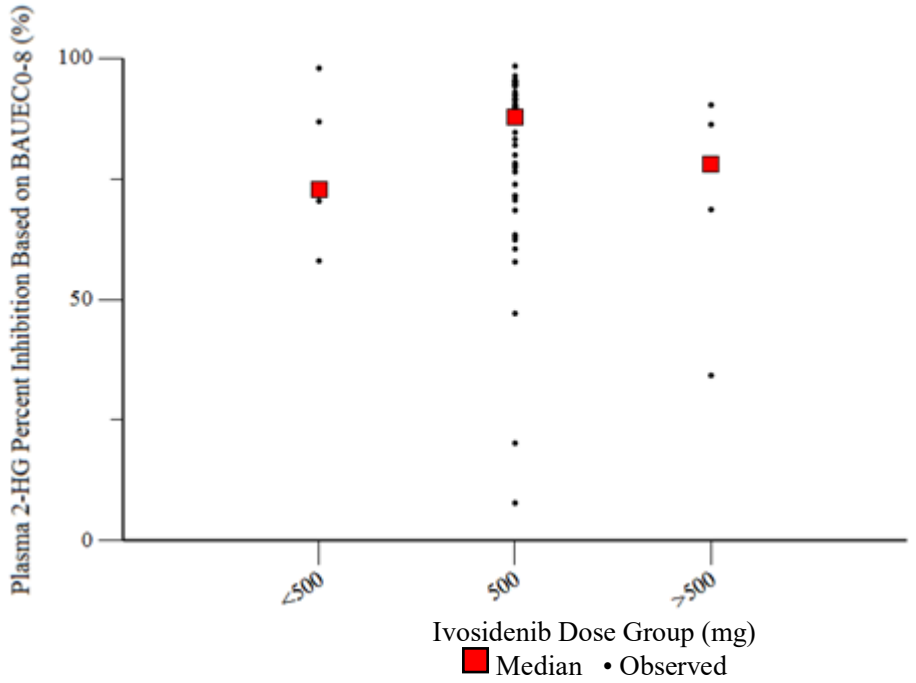
2.2.3.2.2　薬力学の結果

本剤の用量カテゴリー（500 mg 未満、500 mg、500 mg 超）／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（用量漸増パートと拡大パートを併合）を図 2.2:14 に示す。本剤反復経口投与後（C2D1）の $AUEC_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率（$\%BAUEC_{0\text{-}8}$）のストリップチャートを用量カテゴリー別に図 2.2:15 に示す。血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図を用量カテゴリー別に図 2.2:16 に示し、IDH1m 胆管癌被験者における本剤反復経口投与後のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約を表 2.2:19 に示す。



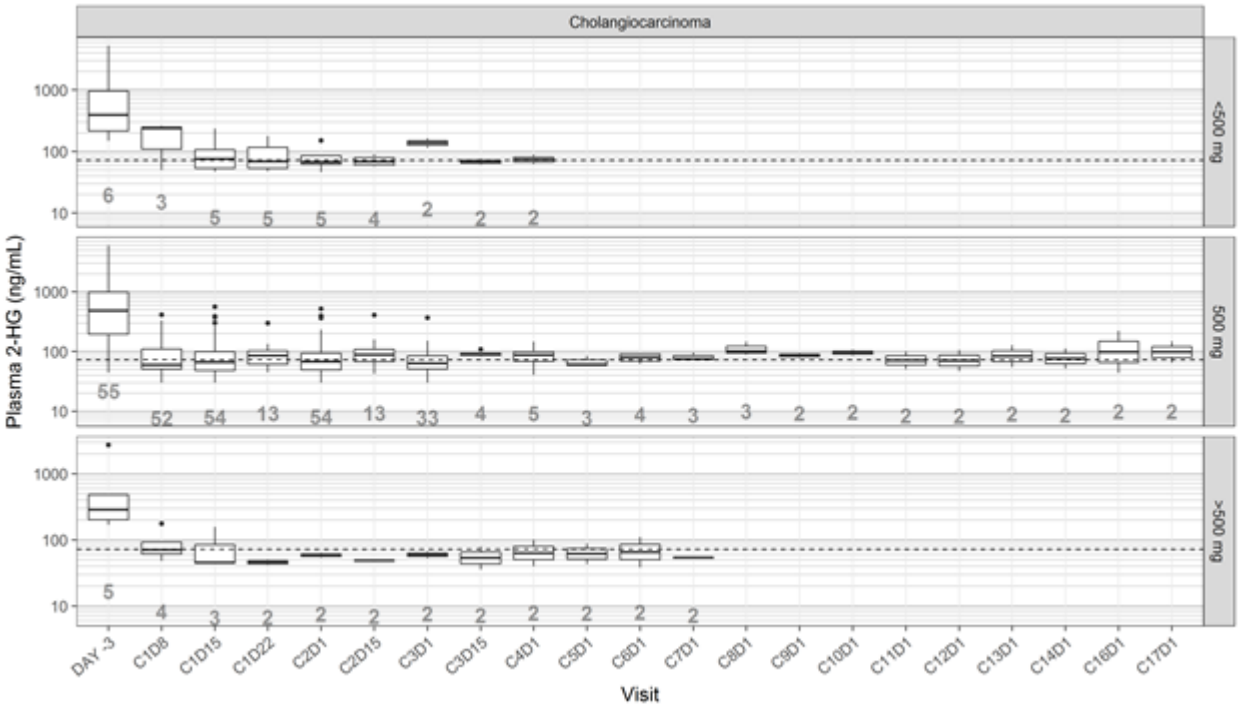
Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Figure 6. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; C_{avg} = average concentration; CxDy = Cycle x Day y; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Note: The solid black circles represent the data points beyond 1.5*interquartile range, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Gray numbers below the boxplot present data count at each Visit. Visit data were not presented when n=1. The dashed line represents plasma 2-HG levels in healthy subjects (72.6 ng/mL).

図 2.2:14　IDH1m 胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Figure 7. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; %BAUEC$_{0\text{-}8}$ = percent inhibition based on area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours; CxDy = Cycle x Day y; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; QD = once daily.
Note: <500 mg (n=5), 500 mg (n=53), and >500 mg (n=5)
Not presented on the plot: 2 subjects who received ivosidenib 500 mg QD showed an increase in 2-HG compared to baseline (ie, %BAUEC$_{0\text{-}8}$ of -23.7 and -6.5%).

図 2.2:15　IDH1m 胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したとき（C2D1）の用量カテゴリー別の AUEC$_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率のストリップチャート（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Figure 5. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; CxDy = Cycle x Day y; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; LLOQ = lower limit of quantification.
Plasma 2-HG LLOQ = 30.0 ng/mL.
Note: The solid black circles represent the data points beyond 1.5*interquartile range, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Gray numbers below the boxplot presents data count at each visit. Visit data were not presented when N =1. The dashed line represents plasma 2-HG levels in healthy subjects (72.6 ng/mL).

図 2.2:16　IDH1m 胆管癌被験者に本剤を反復経口投与したときの用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度の箱ひげ図（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

表 2.2:19　IDH1m 胆管癌被験者に本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（Day -3、C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの薬力学（血漿中 2-HG 抑制）パラメータの要約（AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

Pharmacodynamic Parameters	**Mean (RSD%); n**
Day -3 and C1D1	
N	50
Baseline (ng/mL)	976 (125.9); 50
$AUEC_{0-8}$ (hr·ng/mL)	4,129 (127.5); 50
$\%BAUEC_{0-8}$ (%)	41.5 (36.7); 50
C_{avg} (ng/mL)	508 (126.3); 49
$\%BC_{avg}$ (%)	42.5 (36.6); 49
C2D1	
N	60
Baseline (ng/mL)	948 (126.9); 53
$AUEC_{0-8}$ (hr·ng/mL)	692 (79.7); 60
$\%BAUEC_{0-8}$ (%)	77.5 (33.3); 53
C_{avg} (ng/mL)	86.6 (78.7); 60
$\%BC_{avg}$ (%)	77.4 (33.3); 53

Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Table 18. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; $AUEC_{0-8}$ = area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours; $\%BAUEC_{0-8}$ = percent inhibition based on area under the effect concentration time curve from time point zero (predose) up to 8 hours %; $\%BC_{avg}$ = percent inhibition based on C_{avg}; C_{avg} = average 2-HG concentration over the observed postdose period; CxDy = Cycle x Day y; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; QD = once daily; RSD% = relative standard deviation, which is equal to the absolute value of the coefficient of variation.
Mean (±SD) plasma 2-HG concentrations in healthy subjects is 72.6±21.8 ng/mL.

500 mg 未満の用量カテゴリーを除き、投与開始後の早くから 2-HG 抑制効果（血漿中 2-HG の $AUEC_{0-8}$ 及び C_{avg} に基づいて評価）が認められ、QD 反復経口投与開始 14 日後（C1D15）には、より大きな 2-HG 抑制効果が認められた。C_{avg} の中央値に基づくと、すべての用量カテゴリーで、C2D1 での 2-HG の抑制は C1D15 と同程度と考えられた（図 2.2:14）。IDH1m 胆管癌被験者で、500 mg QD の用量レベルでの $AUEC_{0-8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率（$\%BAUEC_{0-8}$）の平均値は 77.5%（最大値：98.4%）であった（表 2.2:19、図 2.2:15）。IDH1m 胆管癌被験者の約 62%が、C2D1 に 500 mg QD の用量レベルで 80%超の$\%BAUEC_{0-8}$を達成した（【5.3.4.2.4_Report AG120-C-002-PKPD-Addendum_Section 5.4.2】）。

IDH1m 胆管癌被験者のベースライン時の血漿中 2-HG 濃度の平均値は高値（範囲：222～5220 ng/mL）であったが、本剤投与後に健康被験者での血漿中 2-HG 濃度レベル（72.6±21.8 ng/mL）まで低下した。血漿中 2-HG 濃度は、本剤の反復経口投与開始の 1 週間後から健康被験者と同程度となり、投与期間（最大 17 サイクル）を通して維持された（図 2.2:16）。本剤 500 mg を単回経口投与したとき、$\%BC_{avg}$の平均値は 42.5%であった。本剤 500 mg QD の反復経口投与後（C2D1）の$\%BC_{avg}$の平均値は 77.4%と高値を示した（表 2.2:19）。

2.2.3.3　AG120-C-009 試験：未治療の IDH1m AML

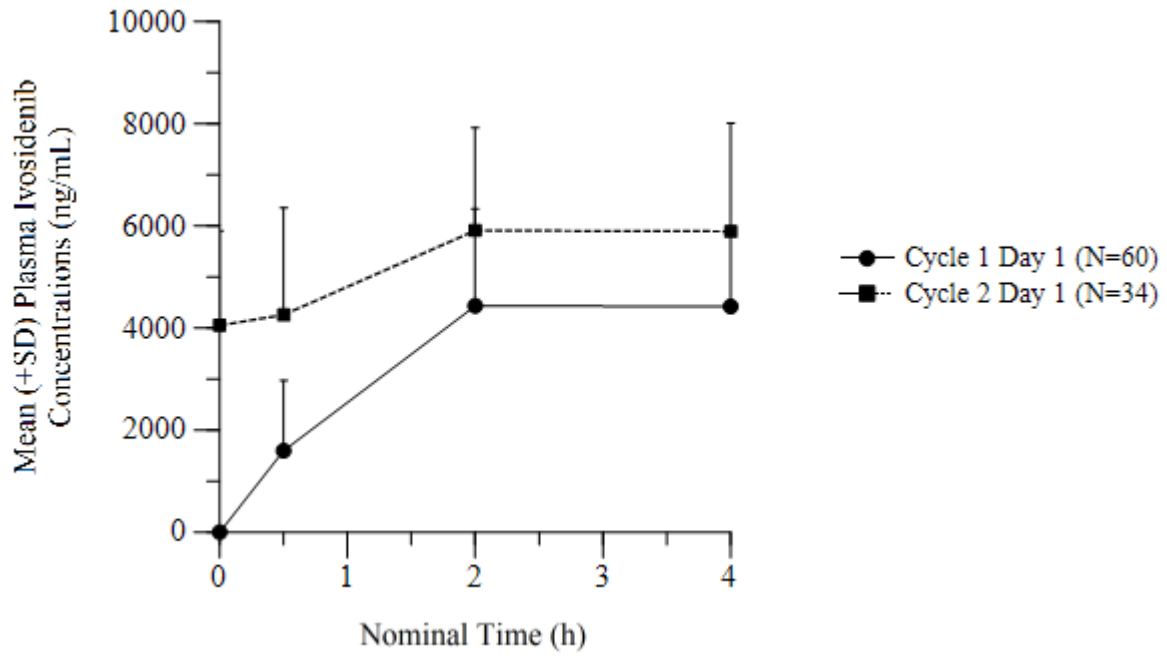
AG120-C-009 試験は、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者を対象として、本剤とアザシチジンの併用投与時の有効性及び安全性を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する、国際共同、第 III 相、多施設、プラセボ対照、二重盲検無作為化比較試験であり、継続中の試験である。

試験の適格性基準をすべて満たす被験者を、本剤（500 mg QD 反復経口投与）をアザシチジン［75 mg/m^2/day 皮下（SC）又は静脈内（IV）投与］と併用する群（本剤+アザシチジン群）、又は本剤のプラセボ（QD 反復経口投与）をアザシチジン（75 mg/m^2/day SC 又は IV 投与）と併用する群（プラセボ+アザシチジン群）のいずれかに、1：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化に際しては、AML の発症様式（de novo AML、二次性 AML）及び地理的地域（米国及びカナダ；西ヨーロッパ、イスラエル及びオーストラリア；日本；その他の地域）で層別化した。

本剤の PK／薬力学評価を、PK では連続した血液検体採取、薬力学ではスパースサンプリングによって実施した。PK 評価のため、イボシデニブの血漿中濃度測定用の血液検体を C1D1 及び C2D1 に投与後 4 時間まで採取した。さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 の投与前と、以降の投与サイクルの Day 1 の投与前に採取した。薬力学評価のため、血漿中 2-HG 濃度測定用の血液検体を C1D1 及び C1D15 の投与前に採取した。

2.2.3.3.1　薬物動態の結果

アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.2:17 に示す。イボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.2:20 に示す。



Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Figure 2.
Abbreviations: CxDy = Cycle x Day y; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: Plasma ivosidenib lower limit of quantification (LLOQ) = 50.0 ng/mL. Unscheduled Days 29 and 31 concentrations were summarized under Cycle 2, Day 1.

図 2.2:17　アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中濃度（平均値+SD）ー時間プロファイル（AG120-C-009 試験）

表 2.2:20　アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験）

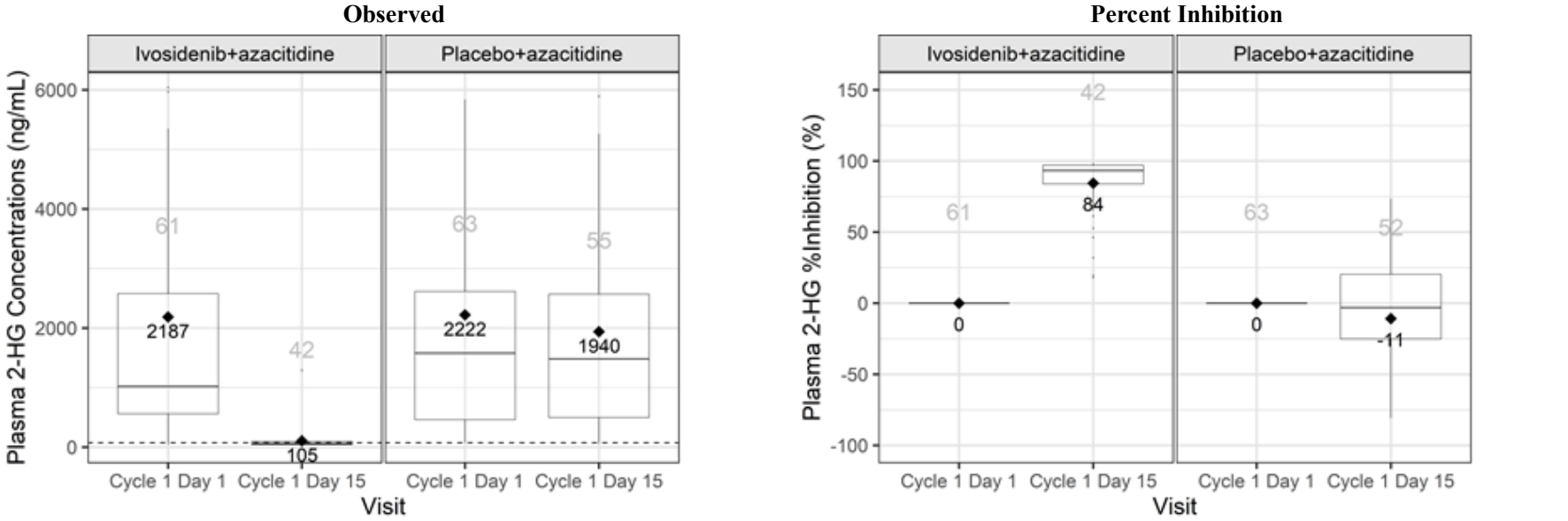
Visit	PK Parameters	500 mg QD Ivosidenib + Azacitidine	
		N	Summary Statistic[1]
C1D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	50	12,683 (54.9)
	C_{max} (ng/mL)	59	4,820 (38.7)
	t_{max} (hr)[2]	59	2.57 (0.50, 4.25)
C2D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	34	20,111 (36.9)
	AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	32	106,326 (40.9)
	C_{max} (ng/mL)	34	6,145 (33.8)
	t_{max} (hr)[2]	34	2.22 (0.52 - 4.67)
	$R_{acc}(AUC_{0-4})$	29	1.58 (86.4)
	$R_{acc}(C_{max})$	33	1.22 (57.4)

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 3.
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time zero to x hours; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $R_{acc}(AUC_{0-4})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-4}; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time to maximum observed concentration.
For the calculation of AUC_{0-24}, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 hours at C2D1 was imputed using the predose concentration at C2D1.
[1] Geometric mean (GeoCV%), unless otherwise specified.
[2] Median (minimum, maximum)

アザシチジン併用下で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、t_{max} の中央値はそれぞれ 2.57 時間及び 2.22 時間であった。イボシデニブの曝露量の平均値は C1D1 よりも C2D1 に高く、$R_{acc}(AUC_{0-4})$及び $R_{acc}(C_{max})$の平均値はそれぞれ 1.58 及び 1.22 であったことから、アザシチジン併用下で本剤を QD で 28 日間投与したときに軽度から中等度の蓄積が生じたことが示唆された。被験者間変動は中程度であった（C_{max} 及び AUC の GeoCV%は 33.8%～54.9%）。

2.2.3.3.2　薬力学の結果

アザシチジン併用下で本剤又はプラセボを反復経口投与したときの血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率の箱ひげ図を図 2.2:18 に、要約を表 2.2:21 に示す。



Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Figure 4.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxygluturate; CxDy = Cycle x, Day y; IQR = interquartile range; QD = once daily.
Box plots: The dotted horizontal line represents 2-HG concentrations in healthy subjects (72.6 ng/mL). The solid horizontal line in the box represents the median. The diamond and the text label in the box represent the mean. The solid gray circles represent the data points beyond 1.5*IQR, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Gray numbers at the top of each box plot present data count at each visit. Data not presented for an unscheduled visit where n=1.
Note: 4 outlier 2-HG concentrations at C1D1 for ivosidenib + azacitidine data are above the y-axis upper limit and were not presented. 2 and 1 outlier 2-HG concentrations at C1D1 and C1D15, respectively, for placebo + azacitidine are above the y-axis upper limit and were not presented. 2 outlier 2-HG percent inhibition at C1D15 for placebo + azacitidine data are below the y-axis lower limit and were not presented.

図 2.2:18　アザシチジン併用下で本剤 500 mg 又はプラセボを QD 反復経口投与したときの来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の箱ひげ図（AG120-C-009 試験）

表 2.2:21　アザシチジン併用下で本剤 500 mg 又はプラセボを QD 反復経口投与したときの来院日別の血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率の要約（AG120-C-009 試験）

	Ivosidenib + Azacitidine		Placebo + Azacitidine	
	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15
Observed 2-HG (ng/mL)				
N	61	42	63	55
Mean (CV%)	2,187 (126.8)	105 (183.8)	2,222 (171.4)	1,940 (105.0)
Median (Minimum, Maximum)	1,020 (46.50, 14,500)	58.65 (29.80, 1,290)	1,580 (69.30, 29,500)	1,480 (55.30, 12,400)
Change from Baseline 2-HG (%)				
N	61	42	63	52
Mean (CV%)	0.000 (NA)	84.43 (25.2)	0.000 (NA)	-10.86 (576.6)
Median (Minimum, Maximum)	0.000 (0.000, 0.000)	93.22 (18.06, 98.85)	0.000 (0.000, 0.000)	-3.04 (-305.2, 73.50)

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 4.
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxygluturate; CV% = coefficient of variation; NA = not applicable; QD = once daily.
Note: negative values represent increases from baseline.

プラセボ+アザシチジン群のベースライン時（C1D1）の血漿中 2-HG 濃度は高値を示し、アザシチジン併用下でのプラセボ反復経口投与後（C1D15）も血漿中 2-HG 濃度に変化は認められなかった。

本剤+アザシチジン群の血漿中 2-HG 濃度も（プラセボ+アザシチジン群の被験者と同様に）ベースライン時に高値を示したが、アザシチジン併用下での本剤反復経口投与後（C1D15）に血漿中 2-HG 濃度はベースライン値から低下した。

ベースライン時の血漿中 2-HG 濃度は被験者間で大きくばらついていた。

Cycle 1 でアザシチジン併用下で本剤を 15 日間反復経口投与した後（C1D15）の血漿中 2-HG トラフ濃度の平均値は、健康被験者での濃度に近い値まで低下した。血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の平均値は、C1D15 に 80%（中央値で 90%超）に達した。

未治療の IDH1m AML 被験者にアザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回及び反復経口投与したとき（AG120-C-009 試験）、及び IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を単剤で 500 mg QD 単回及び反復経口投与したとき（AG120-C-001 試験）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.2:22 に示す。

未治療の IDH1m AML 被験者に、アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回及び反復経口投与したとき（AG120-C-009 試験）、イボシデニブの曝露量並びに血漿中 2-HG トラフ濃度及び血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）は、IDH1m 血液腫瘍の被験者に本剤を単剤で投与したとき（AG120-C-001 試験）と同程度であった。PK 及び薬力学の結果から、アザシチジンは本剤の PK 及び薬力学に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.2:22　本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）

Plasma PK Parameters	Geometric Mean (GeoCV%); n			
	500 mg QD, Cycle 1, Day 1		500 mg QD, Cycle 2, Day 1	
	Study AG120-C-001	Study AG120-C-009	Study AG120-C-001	Study AG120-C-009
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	61,135 (33.2); 12	NC	117,348 (50.1); 170	106,326 (40.9); 32
C_{max} (ng/mL)	4,503 (37.9); 186	4,820 (38.7); 59	6,551 (44.2); 173	6,145 (33.8); 34
t_{max}[1](hr)	2.97 (1.83 - 8.12); 186	2.57 (0.50 - 4.25); 59	3.00 (1.00 - 8.02); 173	2.22 (0.52 - 4.67); 34
$R_{acc}(AUC)$[2]	NC	NC	1.90 (53.9); 135	1.58 (86.4); 29
$R_{acc}(C_{max})$	NC	NC	1.46 (48.1); 142	1.22 (57.4); 33

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 6.
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time zero to x hours; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; CV% = coefficient of variation; GeoCV% = geometric CV%; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; $R_{acc}(AUC)$ = accumulation ratio based on AUC; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time of maximum observed concentration.
For the calculation of AUC_{0-24} at C2D1, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 hour at C2D1 was imputed using the predose concentration at C2D1.
[1] Median (minimum, maximum); n
[2] Accumulation ratio (based on AUC), calculated as AUC_{0-24} (C2D1)/AUC_{0-24} (Day -3) for the dose escalation and AUC_{0-8} C2D1/AUC_{0-8} C1D1 for expansion for Study AG120-C-001 (Report AG120-C-001-PKPD) and calculated as AUC_{0-4} (C2D1)/AUC_{0-4} (C1D1) for Study AG120-C-009.

アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータ（体重での標準化なし・あり）の要約を、アジア人被験者及び非アジア人被験者別に表 2.2:23 に示す。C1D1 及び C2D1 の体重で標準化したイボシデニブの PK パラメータのストリップチャートを、アジア人被験者と非アジア人被験者についてそれぞれ図 2.2:19 及び図 2.2:20 に示す。

アジア人被験者では非アジア人被験者よりも C2D1 のイボシデニブの血漿中曝露量がやや高かったが、体重で標準化するとその傾向は認められなかった。全般的に、アジア人被験者のイボシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-4} の範囲は、非アジア人被験者の C_{max} 及び AUC_{0-4} の範囲とほぼ重なり合っていることから、本剤の PK 及び薬力学はアジア人と非アジア人の被験者で同様であることが示唆された。

本解析のデータカット時点で日本人被験者は 2 例のみであったため、台湾及び韓国の被験者とともにアジア人被験者として併合された。

被験者間の変動が大きいこと（AUC_{0-4} 及び C_{max} の GeoCV%は、アジア人被験者で 39.1%～65.2%、非アジア人被験者で 32.2%～53.2%）、及び非アジア人の被験者数（25～51 例）よりもアジア人の被験者数（4～8 例）が少ないことから、結果の解釈を慎重に行うべきである（表 2.2:23）。

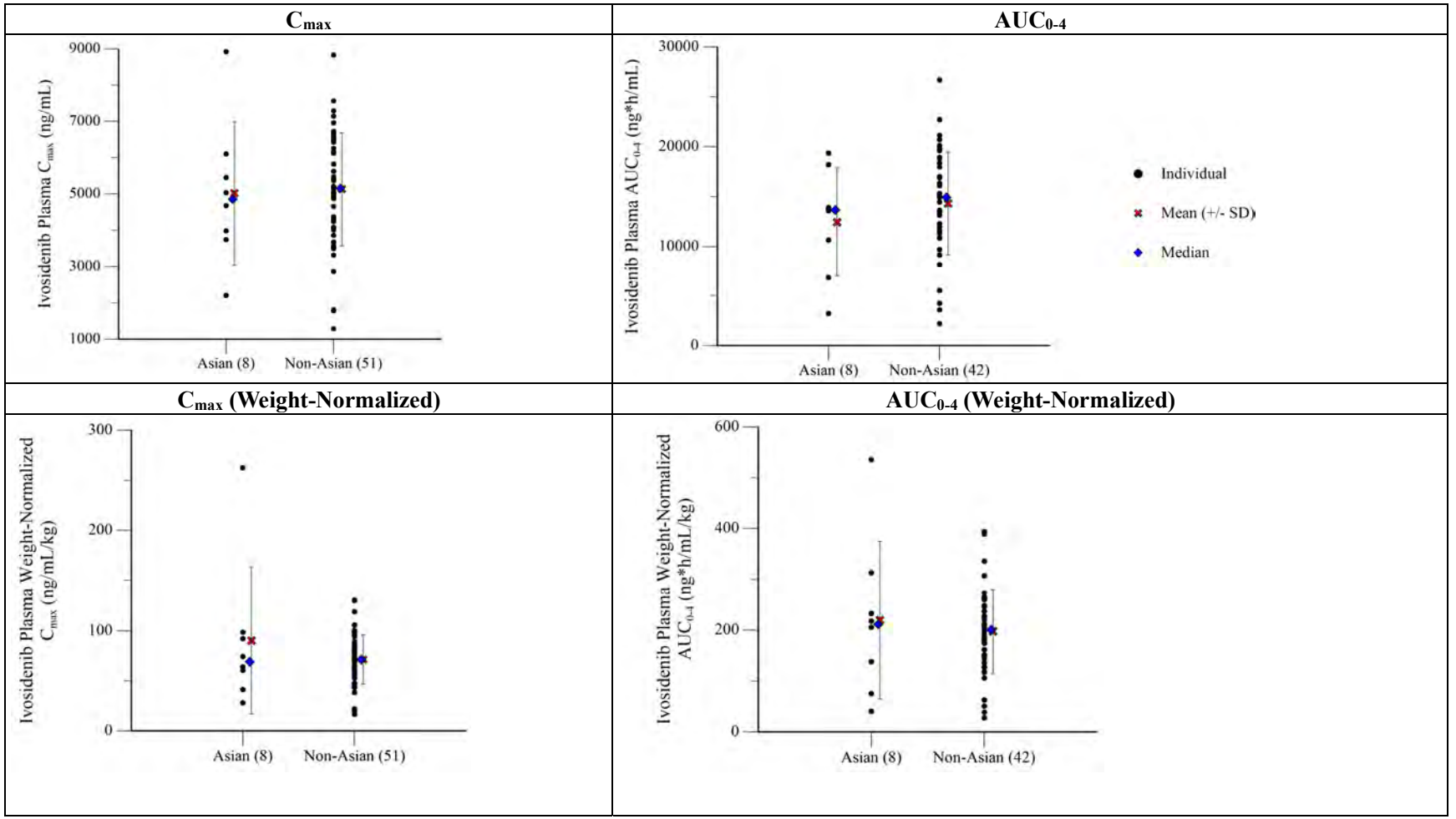
表 2.2:23　アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験）

Population	Visit	PK Parameters				Weight-Normalized		
			N	Geometric Mean	GeoCV%	N	Geometric Mean	GeoCV%
Asian	C1D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	8	10,987.9	65.2	8	170.9	97.1
		C_{max} (ng/mL) or (ng/mL)/(kg)	8	4,680.5	42.3	8	72.8	74.3
		t_{max} (hr)[1]	8	3.96	(1.80 - 4.08)	8	3.96	(1.80 - 4.08)
	C2D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	4	24,816.3	42.8	4	442.3	80.6
		AUC_{0-24} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	4	138,353.4	55.5	4	2,465.9	90.6
		C_{max} (ng/mL) or (ng/mL)/(kg)	4	7,871.3	39.1	4	140.3	78.4
		t_{max} (hr)[1]	4	2.12	(1.88 - 3.88)	4	2.12	(1.88 - 3.88)
		$R_{acc}(AUC_{0-4})$	4	2.432	88.4	4	2.43	88.4
		$R_{acc}(C_{max})$	4	1.730	37.8	4	1.730	37.8
Non-Asian	C1D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	42	13,034.8	53.2	42	175.4	60.5
		C_{max} (ng/mL) or (ng/mL)/(kg)	51	4,842.8	38.6	51	66.1	44.1
		t_{max} (hr)[1]	51	2.23	(0.50 - 4.25)	51	2.23	(0.50 - 4.25)
	C2D1	AUC_{0-4} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	30	19,554.9	35.3	30	268.6	42.6
		AUC_{0-24} (hr·ng/mL) or (hr·ng/mL)/(kg)	28	102,400.7	38.1	28	1,392.3	81.7
		C_{max} (ng/mL) or (ng/mL)/(kg)	30	5,945.4	32.2	30	81.7	39.4
		t_{max} (hr)[1]	30	2.23	(0.52 - 4.67)	30	2.23	(0.52 - 4.67)
		$R_{acc}(AUC_{0-4})$	25	1.475	84.9	29	1.475	84.9
		$R_{acc}(C_{max})$	29	1.158	58.2	25	1.158	58.2

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 5.

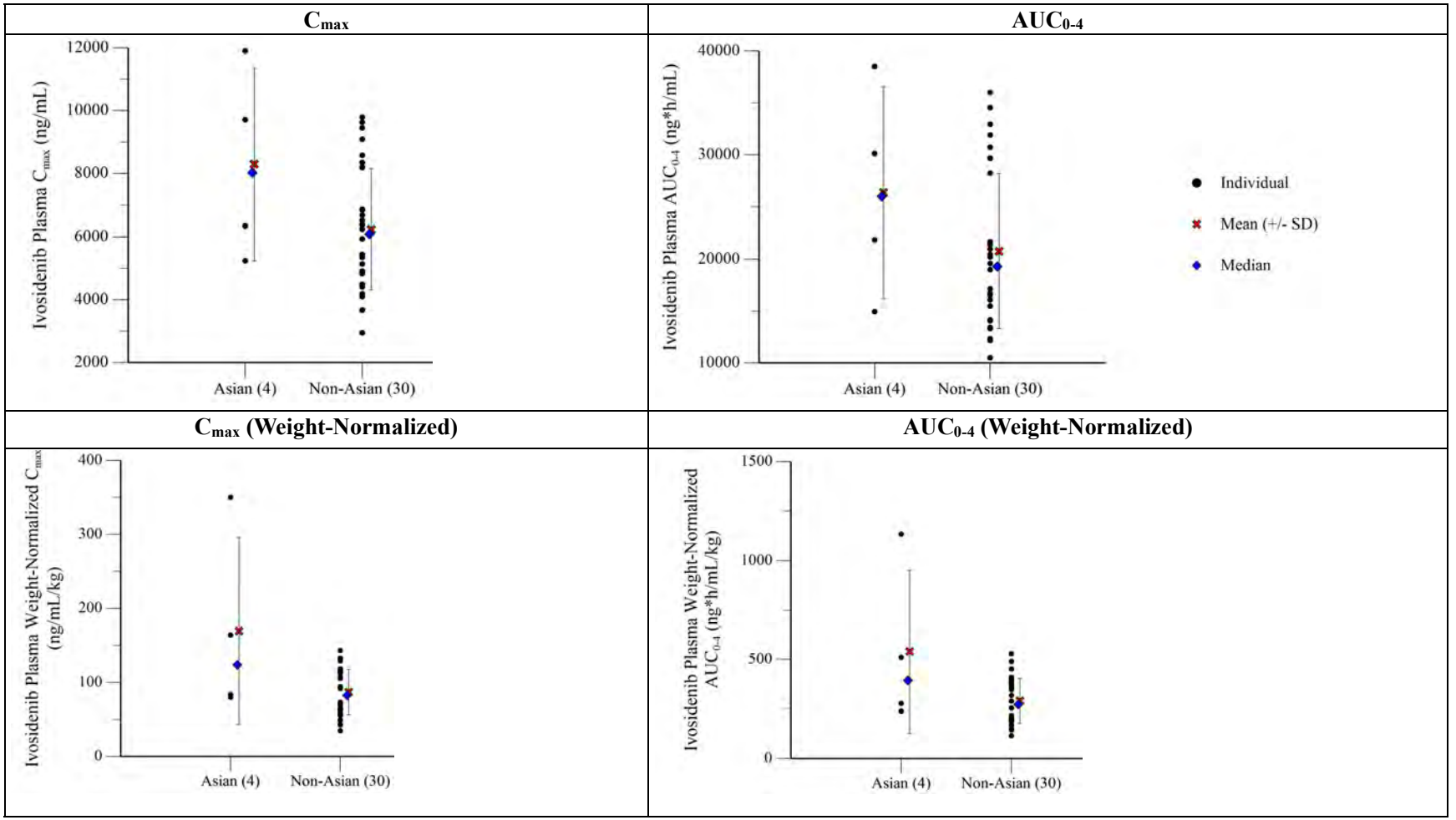
Abbreviations: AUC_{0-4} = area under the concentration-time curve from time zero to 4 hours postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; CV% = coefficient of variation; GeoCV% = geometric CV%; PK = pharmacokinetic; $R_{acc}(AUC_{0-4})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-4}; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[1] Median (minimum - maximum)



Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Figure 6.
Abbreviations: AUC_{0-4} = area under the concentration-time curve from time zero to 4 h postdose; CxDy = Cycle x, Day y; C_{max} = maximum observed concentration; QD = once daily.

図 2.2:19　アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの AUC_{0-4} 及び C_{max} のストリップチャート（AG120-C-009 試験）



Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Figure 7.
Abbreviations: AUC_{0-4} = area under the concentration-time curve from time zero to 4 h postdose; CxDy = Cycle x, Day y; C_{max} = maximum observed concentration; QD = once daily.

図 2.2:20　アザシチジン併用下で本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の民族（アジア人／非アジア人）別のイボシデニブの AUC_{0-4} 及び C_{max} のストリップチャート（AG120-C-009 試験）

2.2.3.3.3　薬物動態／薬力学に関する結論

- アザシチジン併用下で本剤 500 mg QD 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。C2D1 のイボシデニブの曝露量は C1D1 よりも大きく、蓄積は軽度から中等度であった。
- 未治療の IDH1m AML 被験者の血漿中 2-HG 濃度はベースライン時に高値を示した。アザシチジン併用下でのプラセボ反復経口投与後（C1D15）の血漿中 2-HG 濃度に、ベースラインからの変化は認められなかった。しかし、アザシチジン併用下での本剤反復経口投与後（C1D15）の血漿中 2-HG 濃度は健康被験者での濃度に近い値まで低下し、血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の平均値は 80%（中央値で 90%超）であった。
- 未治療の IDH1m AML 被験者に、アザシチジン併用下で本剤 500 mg QD を単回及び反復経口投与したときのイボシデニブの曝露量は、IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を単剤で単回及び反復経口投与したとき（AG120-C-001 試験）の曝露量と同程度であった。PK 及び薬力学の結果から、アザシチジンは本剤の PK 及び薬力学に影響を及ぼさないことが示された。
- 未治療の IDH1m AML 被験者における本剤の PK は、アジア人と非アジア人の被験者で同様であり、健康被験者で認められたこれまでの結果と整合している（3.2.5 項）。

2.3　母集団薬物動態

2.3.1　IDH1m 血液腫瘍

AG120-C-001 試験のイボシデニブの血漿中濃度データを用いて最初の母集団 PK モデリングを実施した（【5.3.3.5.4_Report AG120-C-001-PPK】）。モデルの共変量を、それぞれ有意水準 $p<0.01$ 及び $p<0.001$ に基づく変数増加法及び変数減少法を用いて選択した。AUC の変化量が 20%を超えた場合、共変量は臨床的に重要な可能性があるとみなした。

1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルを用いて、被験者 253 例、4656 検体から得られた PK データを記述した。PK モデルは、クリアランス、中央コンパートメントの容積（Vc）、分布クリアランス（Q）、末梢コンパートメントの容積（Vp）、1 次吸収速度定数（Ka）、絶対的バイオアベイラビリティ（F）、相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）、及び 0 次放出時間（ラグタイム）によってパラメータ化された。

クリアランス及び相対的バイオアベイラビリティに関する統計学的に有意な共変量関係は以下のとおりであった。なお、特定の中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール、フルコナゾール及びポサコナゾール）について個別に解析し、その他の CYP3A4 阻害剤については、選択した CYP3A4 阻害剤の影響をより正確に推定できるように、「その他の中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤」又は「弱い CYP3A4 阻害剤」のカテゴリーに分類した。

クリアランス

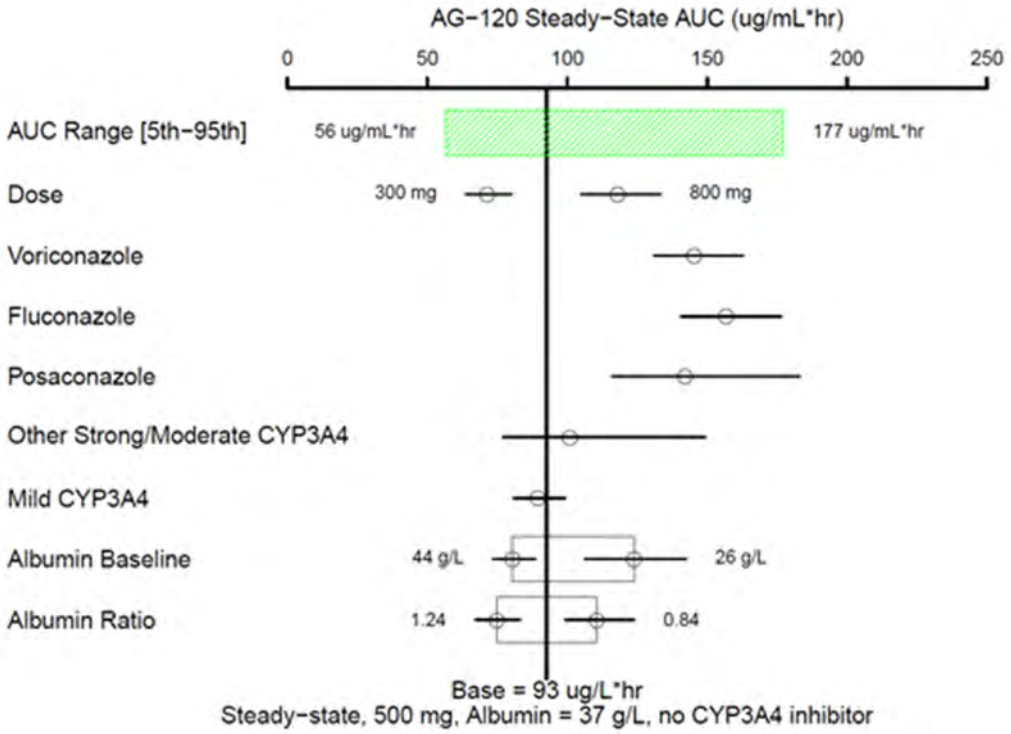
$CL/F = 5.39 \times (\text{Albumin Baseline}/37)^{0.82} \times (\text{Albumin}/\text{Albumin Baseline})^{0.99}$
(× 0.64 if voriconazole)
(× 0.59 if fluconazole)
(× 0.65 if posaconazole)
(× 0.92 if other moderate/strong CYP3A4 inhibitors)
(× 1.04 if mild CYP3A4 inhibitors)
(/ 1.66 if time after start of dosing < 96 hr) / F_{rel}

相対的バイオアベイラビリティ

$F_{rel} = (\text{Dose}/500\ \text{mg})^{-0.49}$
(/ 0.50 if time after start of dosing < 96 hr)

以上の式では、アルブミン値の増加はクリアランスの上昇と関連し、ボリコナゾール、フルコナゾール又はポサコナゾールの併用はクリアランスの低下と関連している。F_{rel} は用量に比例した上昇を下回っている。初回投与後（すなわち、Day 4 よりも前）の F_{rel} と見かけのクリアランスについては異なるようにモデル化した。

上述の要因について、イボシデニブの AUC に対する共変量効果を図 2.3:1 及び表 2.3:1 に示す。曝露量は、ベースライン時のアルブミン値の増加に伴って低下し、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール、フルコナゾール及びポサコナゾール）の併用下で上昇する可能性がある。アルブミンの被験者内変動（アルブミン比）の影響が臨床的に重要となる可能性は低いと考えられる。



Source: m5.3.3.5.4 Report AG120-C-001-PPK Figure 6-9. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; AUC = area under the curve; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
The vertical line represents the predicted steady-state AUC of 93 µg·hr/mL in the typical subject receiving 500 mg QD ivosidenib. This subject has albumin levels of 37 g/L, and is not taking a strong/moderate concomitant CYP3A4 inhibitor. The top hatched bar shows the 5th to 95th percentile of modeled AUCs across the subject population. The points show the variation in modeled AUC as covariates are changed one-at-a-time to indicated values. For continuous variables, the extreme values are 5th and 95th percentiles of the population. Horizontal lines represent 95th percentile confidence intervals of the estimate. Albumin baseline reflects intersubject variability. Albumin ratio reflects within-subject variability.

図 2.3:1　イボシデニブの AUC に対する共変量効果

表 2.3:1　イボシデニブの AUC に対する共変量効果

Covariate Values		AUC Estimate (μg/mL·hr)	Covariate Effect (% of Typical Value)
Typical subject receiving 500 mg QD with no concomitant CYP3A4 inhibitors and albumin of 37 g/L		93	--
Clearance (L/hr)	5th percentile (2.82 L/hr)	177	91%
	95th percentile (8.86 L/hr)	56	-39%
Dose	300 mg	71	-23%
	800 mg	118	27%
CYP3A4 inhibitor	Voriconazole	145	57%
	Fluconazole	157	69%
	Posaconazole	142	53%
Albumin Baseline (g/L)	5th percentile (26 g/L)	124	34%
	95th percentile (44 g/L)	80	-13%
Albumin Ratio	5th percentile (0.84)	111	19%
	95th percentile (1.24)	75	-19%

Source: m5.3.3.5.4 Report AG120-C-001-PPK Table 6-8. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AUC = area under the curve; CYP = cytochrome P450; QD = once-a-day dosing.
Albumin ratio = albumin at a given time / baseline albumin.

AG120-C-001 試験の母集団 PK 解析結果から以下が結論付けられた。

- 経口投与後の本剤の PK は、一次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで記述された。
- 本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの CL_{ss}/F は 5.39 L/hr と推定され、被験者間変動は 35%であった。
- 本剤 500 mg QD 反復経口投与の初回投与後の CL/F は 1.63 L/hr と推定された。しかし、初回投与後のウォッシュアウト期間が本剤の約 1 半減期であるため、この推定値は不確実である。
- Day 1 から定常状態までの変化は、F_{rel} が 2 分の 1 に低下し、クリアランスが 1.66 倍上昇するものとしてモデル化された。定常状態におけるクリアランスの上昇は、自己誘導に関連している可能性がある。
- F_{rel} に関する用量非線形性指数は-0.49 であるため、用量が 2 倍に増えることは曝露量の約 40%の上昇に相当する。
- ボリコナゾール、フルコナゾール及びポサコナゾールの併用により、イボシデニブの AUC は約 60%上昇した。弱い CYP3A4 阻害剤、PPI 及び H2 受容体拮抗薬は曝露量に影響を及ぼさなかった。
- ベースライン時のアルブミン値が 26 g/L の場合、ベースライン時のアルブミン値が 37 g/L の場合と比較して、AUC は 34%上昇した。アルブミンの時間変化の影響は 20%未満であった。
- イボシデニブの見かけのクリアランスに対する年齢、体重、BMI、性、人種、病型及び ECOG PS の影響は検出されなかった。

- 腎機能の指標（CrCL）及び腎機能障害区分とクリアランスとの相関は認められなかったが、重度腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 未満）の被験者は 2 例のみであったことから、結論の解釈は慎重に行うべきである。
- 肝機能指標（ALT、AST、ビリルビン）及び肝機能障害カテゴリー（NCI-ODWG 基準に基づく）とクリアランスとの相関は認められなかったが、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者が少数であったことから、結論の解釈は慎重に行うべきである。

2.3.2　未治療の IDH1m AML

2.3.1 項に記載した構造モデルと、その後に未治療の AML 用に開発した構造モデル（【5.3.3.5.5_Report AG120-C-001-PPK-UntreatedAML】）を用いて、AG120-C-009 試験の被験者の PK パラメータのベイズ事後推定値を求めた。パラメータ値（固定効果及び変量効果の分散）については、先に開発した母集団 PK モデルから得られた最終推定値に固定し、個々の変量効果のみを解析データセットに基づいて推定した。この手法の妥当性を、モデル予測値と条件付き加重残差の診断プロット、及び視覚的事後予測性能評価によって評価した。AG120-C-009 試験の事後予測 PK パラメータは、アザシチジン併用下での本剤の PK 評価及び、AG120-C-001 試験との PK の類似性の評価に利用された。

AG120-C-009 試験で本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 71 例のうち、7 例で PK 検体が得られず、64 例が母集団 PK 解析の評価対象となり 1061 検体が得られたが、不適当な PK 検体が除外された。除外された検体の大半は、初回投与前の検体か、対応する採取時点が欠落していたため無効となった検体であった。また、10 件の記録が重複のため除外された。除外後、被験者 64 例から得られた評価可能な 978 検体の濃度のうち 35 検体（全体の 3.6%）の濃度が定量下限未満であり、943 検体の濃度が解析対象となった。

CL_{ss}/F の平均値（CV%）は 4.56 L/hr（34.9%）で、範囲は 1.50～9.59 L/hr と推定された。見かけの中央コンパートメント分布容積（Vc/F）及び Ka の平均値（CV%）はそれぞれ 232 L（48.0%）及び 1.95 L/hr（90.6%）であった。これらの推定値は、以前に報告された CL/F、Vc/F 及び Ka のモデルベースの推定値と整合している（【5.3.3.5.1_Report AG120-C-009-PPK】）。

事後予測 PK パラメータを用いて、AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験の被験者に対して、本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの AUC_{ss}、C_{max}、定常状態における最低濃度（C_{min}）、及び $t_{1/2}$ を推定し、表 2.3:2 に示す。AG120-C-009 試験の被験者に対する AUC、C_{max}、C_{min}、及び $t_{1/2}$ の平均値（CV%）は、それぞれ 126000 hr·ng/mL（43.0%）、6310 ng/mL（37.4%）、4470 ng/mL（49.8%）、及び 97.8 時間（41.6%）であった。

表 2.3:2　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露関連パラメータの要約（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）

PK Parameters	AG120-C-001 (N=254)	AG120-C-009 (N=64)
AUC (hr·ng/mL)		
Mean (CV%)	133,000 (48.9)	126,000 (43.0)
Median (Min, Max)	118,000 (40,600, 587,000)	110,000 [52,100, 333,000]
Geometric Mean (GeoCV%)	120,000 (46.8)	117,000 (38.9)
C_{max} (ng/mL)		
Mean (CV%)	6,510 (44.9)	6,310 (37.4)
Median (Min, Max)	5,770 (2,350, 26,700)	5,740 [2,820, 14,900]
Geometric Mean (GeoCV%)	5,990 (41.7)	5,960 (33.8)
C_{min} (ng/mL)		-
Mean (CV%)	4,820 (53.9)	4,470 (49.8)
Median (Min, Max)	4,270 (1,160, 23,100)	3,730 [1,570, 13,100]
Geometric Mean (GeoCV%)	4,250 (53.7)	4,040 (46.5)
$t_{1/2}$ (hr)		
Mean (CV%)	107 (42.1)	97.8 (41.6)
Median (Min, Max)	98.7 (43.0, 371)	83.3 [48.6, 247]
Geometric Mean (GeoCV%)	99.6 (39.6)	91.2 (37.8)

Source: m5.3.3.5.1 Report AG120-C-009-PPK Table 5-9.
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve at steady state; C_{max} = maximum concentration at steady state; C_{min} = minimum concentration at steady state; CV% = coefficient of variation; GeoCV% = geometric CV%; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $t_{1/2}$ = elimination half-life at steady state.

AG120-C-009 試験及び AG120-C-001 試験の評価可能な全被験者の個々の PK パラメータを用いて、本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露量（AUC、C_{max}、C_{min}）を算出した（表 2.3:2）。曝露量の幾何平均比を表 2.3:3 に示す。いずれの幾何平均比についても 1 に対して有意な差はなく、アザシチジンの併用は本剤の PK に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.3:3　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露量の幾何平均比（AG120-C-001 試験及び AG120-C-009 試験）

PK Parameter	Study	N	GMR	CI
AUC	AG120-C-001	254	1.00	(0.93, 1.08)
	AG120-C-009	64	0.97	(0.86, 1.09)
C_{max}	AG120-C-001	254	1	(0.93, 1.07)
	AG120-C-009	64	1	(0.89, 1.11)
C_{min}	AG120-C-001	254	1.00	(0.92, 1.09)
	AG120-C-009	64	0.95	(0.83, 1.09)

Source: m5.3.3.5.1 Report AG120-C-009-PPK Table 5-10.
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve (over 24 hours); CI = 95% confidence interval; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; GMR = geometric mean ratio;
PK = pharmacokinetic; QD = once daily.

以前に特定された共変量効果が確認された。母集団 PK モデルに含まれていない連続共変量については、個々の共変量の中央値に基づいて予測した AUC_{ss} を比較対照として、5 パーセンタイル又は 95 パーセンタイルの値に基づいて予測した AUC_{ss} の相対差はすべて 20%未満であった。カテゴリカル共変量については、ボリコナゾール、フルコナゾール及びポサコナゾールの非併用下で予測した AUC_{ss} を比較対照として、これらの併用下で予測した AUC_{ss} の相対差は、それぞれ+48.7%、+60.8%及び+58.8%であった（表 2.3:4）。これらの薬剤は確立された母集団 PK モデルにおけるクリアランスの予測因子であるため、予期したとおりの結果であった。弱い CYP3A4 阻害剤は、このモデルのクリアランスの予測因子ではないにもかかわらず、AUC_{ss} を 25.0%上昇させると考えられた。しかし、それぞれの被験者の半数は、クリアランスの予測因子としてモデルに含まれる CYP3A4 阻害剤の 1 つを同時に投与されていた。したがって、AUC_{ss} に対する弱い CYP3A4 阻害剤の見かけの影響は、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤が併用投与されたことによる可能性が最も高い。AG120-C-009 試験の被験者において、その他の中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤の投与は、このカテゴリーのその他の中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤を投与していないすべての被験者と比較して、AUC_{ss} の平均値の上昇には至らなかった。しかし、その比較対照群では、被験者の 27%にボリコナゾール、フルコナゾール又はポサコナゾールのいずれかが投与されていた。そのため、AUC_{ss} がさらに上昇する可能性は低いことが予期される。その他のカテゴリカル共変量のいずれについても特別な傾向は認められなかった。これらを総合すると、過去に特定された共変量との関係が確認されたほか、イボシデニブの定常状態の全身曝露量（AUC）に対して、関心のある共変量の臨床的に意義のある追加の影響は認められなかった。本剤の PK はアジア人被験者と非アジア人被験者で同様であった。

表 2.3:4　カテゴリカル共変量の基準層で予測した定常状態における AUC と、その他の層で予測した定常状態における AUC との相対差（%）（AG120-C-009 試験）

Categorical Covariate (Most Common Strata)	**Percent Change [95%CI] for the Given Strata Relative to the Most Common Strata**
Sex (male)	Female: -1.77 [-18.9, 15.4]
Race (White)	Asian: -16.2 [-40.3, 7.96]
Race (White)	Other: 31.7 [NA, NA]
Race (White)	Missing: -10.2 [-21.3, 0.963]
Baseline NCI hepatic category (normal)	Mild: 1.89 [-32.2, 35.9]
ECOG performance status (0)	1: -2.31 [-15.8, 11.1]
ECOG performance status (0)	2: 11.8 [-7.15, 30.8]
Voriconazole (no)	Yes: 48.7 [-67.6, 165]
Fluconazole (no)	Yes: 60.8 [14.3, 107]
Posaconazole (no)	Yes: 58.8 [5.41, 112]
Mild CYP3A4 inhibitors (no)	Yes: 25.0 [1.78, 48.3]
Other strong/moderate CYP3A4 inhibitors (no)	Yes: -6.61 [-19.1, 5.86]

Source: m5.3.3.5.1 Report AG120-C-009-PPK Table 5-8.
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; CYP3A4 = cytochrome P450 3A4 enzyme; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NA = not available (as only 1 subject in this category); NCI = National Cancer Institute.

母集団 PK に関する結論は以下のとおりであった。

- 先に開発したイボシデニブの母集団 PK モデルを用いたベイズ再推定法は、AG120-C-009 試験の被験者でのイボシデニブの PK パラメータの事後推定に有効な方法であることが確認された。
- 定常状態における CL/F、Vc/F 及び Ka の事後推定値は、AG120-C-001 試験と AG120-C-009 試験で同程度であった。
- イボシデニブの曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{min}）の幾何平均値について、AG120-C-009 試験の被験者と AG120-C-001 試験の被験者の間に、統計学的に有意な差は認められなかった。
- アザシチジンの併用投与は本剤の PK に影響を及ぼさない。
- 以前に特定された共変量効果が確認された。モデルに予測因子として含まれていない共変量については、個々の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、及びカテゴリカル共変量の層間で AUC を比較したとき、AUC の変化は 20%未満であった。
- CYP3A4 阻害剤の AUC への影響は、前回の評価と整合して有意であった。
- 全般的に、母集団 PK 解析結果から得られた結論から、評価したいずれの共変量についても、IDH1m 血液腫瘍被験者を対象とした以前の母集団 PK 解析結果と比較して本剤の用量を追加調節する必要はないことが示唆された。

2.4　PBPK モデリング

イトラコナゾールの臨床 DDI 試験（AG120-C-007 試験）、ヒト AME（マスバランス）試験（AG120-C-003 試験）及び食事の影響試験（AG120-C-004 試験）の結果、AG120-C-001 試験の臨床 PK データ、並びに *in vitro* DDI データを用いて、PBPK モデル（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【5.3.3.5.2_Report AG120-C-001-PBPK】）を開発した。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】、【5.3.3.5.3_Report AG120-C-001-PBPK-2】に示す。

開発した AML PBPK モデルは、100 mg（BID）～1200 mg（QD）の全用量レベルにわたって、イボシデニブの血漿中濃度（実測値）－時間プロファイルと自己誘導効果を合理的に予測した。このモデルを一連のシミュレーションに使用し、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）としてのイボシデニブの DDI を以下のように評価した。

被相互作用薬として：　強力（イトラコナゾール）、中等度（フルコナゾール）、及び弱い（フルボキサミン）CYP3A4 阻害剤、並びに強力（リファンピン）、及び中等度（エファビレンツ）CYP3A4 誘導剤との臨床 DDI

相互作用薬として：　CYP3A4（ミダゾラム）、CYP2B6（ブプロピオン）、CYP2C8（レパグリニド）、CYP2C9（S-ワルファリン）、P-gp（ジゴキシン）、OATP1B1 及び OATP1B3（ロスバスタチン）及び OAT3（メトトレキサート）に対する感受性基質との臨床 DDI

欧州医薬品庁のガイダンス [4]、及び医薬品医療機器総合機構のガイドライン [5]で概説されている静的モデルを用いて算出したイボシデニブによる CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害の AUC 比は、本剤 1200 mg 投与時のイボシデニブの C_{max}（実測値）で、いずれも 1.1 以下であった。これらの結果から、イボシデニブによる CYP 阻害は臨床的に重要である可能性が低いことが示された。

AML PBPK モデルを用いて、本剤を単回及び反復経口投与したときのイボシデニブに対する CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の DDI を予測した（表 2.4:1 及び表 2.4:2）。また、このモデルを、様々な CYP 酵素又はトランスポーターに対する本剤の DDI の予測にも適用した（表 2.4:3）。

AML PBPK モデルによる PBPK シミュレーションで、本剤を反復経口投与したときの PK に対するイトラコナゾールの DDI の影響（AUC 比：1.44）は、本剤を単回経口投与したとき（AUC 比：2.14）よりも小さかった。このことは CYP3A4 誘導による可能性が考えられる。イボシデニブの CYP3A4 誘導作用によって、併用したイトラコナゾールとその水酸化代謝物の曝露量は有意に低下し、イトラコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用は低下した。対照的に、フルコナゾールは主に腎経路を介して排泄されるため、イボシデニブの CYP3A4 誘導作用による影響を受けにくい。その結果、PBPK モデルでは、本剤を反復経口投与したときの PK に対するフルコナゾールの DDI の影響（AUC 比：1.90、C_{max} 比：1.52）は、本剤を単回経口投与したとき（AUC 比：1.73、C_{max} 比：1.02）と同様と予測された。レパグリニドの代謝は CYP2C8（f_m：61.3%）と CYP3A4（f_m：38.6%）の両方を介することから、レパグリニドに対して認められたイボシデニブの誘導作用は、CYP3A4 を介する誘導である可能性がある。

表 2.4:1　被相互作用についての PBPK：本剤を 500 mg 単回経口投与したときのイボシデニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）の CYP3A4 モジュレーター併用による変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）

CYP3A4 modulator	Dose regimen of CYP3A4 modulators	$AUC_{0–inf}$ geometric mean ratio	C_{max} geometric mean ratio
Fluconazole (moderate inhibitor)	400 mg on day 1 followed by 200 mg QD for 29 days	1.73	1.02
Fluvoxamine (weak inhibitor)	100 mg BID for 22 days	1.11	1.01
Rifampin (strong inducer)	600 mg QD for 30 days	0.35	0.91
Efavirenz (moderate inducer)	600 mg QD for 30 days	0.50	0.94

Source: m5.3.3.5.2 Report AG120-C-001-PBPK Table 32, Table 34, Table 36, and Table 38.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; CYP = cytochrome P450; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic; QD = once daily.

表 2.4:2　被相互作用についての PBPK：本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの定常状態におけるイボシデニブの曝露量（AUC_{ss} 及び C_{max}）の CYP3A4 モジュレーター併用による変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）

CYP3A4 modulator	Dose regimen of CYP3A4 modulators	AUC_{ss} geometric mean ratio	C_{max} geometric mean ratio
Itraconazole (strong inhibitor)	200 mg QD for 15 days	1.44	1.29
Fluconazole (moderate inhibitor)	400 mg on day 1 followed by 200 mg QD for 14 days	1.90	1.52
Fluvoxamine (weak inhibitor)	100 mg BID for 15 days	1.11	1.08
Rifampin (strong inducer)	600 mg QD for 15 days	0.67	0.81
Efavirenz (moderate inducer)	600 mg QD for 15 days	0.89	0.93

Source: m5.3.3.5.2 Report AG120-C-001-PBPK Table 31, Table 33, Table 35, Table 37, and Table 39.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady-state; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; CYP = cytochrome P450; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic; QD = once daily.

表 2.4:3　相互作用についての PBPK：本剤 500 mg QD 反復経口投与を併用したときの CYP 酵素又はトランスポーターの指標基質の曝露量（AUC 及び C_{max}）の変化－PBPK モデルによるシミュレーション（AG120-C-001 試験）

Index substrates	Responsible enzyme or transporter	Dose regimen of Ivosidenib	Dose regimen of index substrates	AUC geometric mean ratio	C_{max} geometric mean ratio
Midazolam	CYP3A4	500 mg QD for 19 days (All index substrates are given at Day 15)	5 mg oral	0.17	0.26
Bupropion	CYP2B6		150 mg oral	0.90	0.92
Repaglinide	CYP2C8		0.25 mg oral	0.52	0.61
Warfarin	CYP2C9		10 mg oral	0.84	0.99
Digoxin	P-gp		0.5 mg oral	1.01	1.02
Rosuvastatin	OATP1B1 and OATP1B3		20 mg oral	1.02	1.03
Methotrexate	OAT3		200 mg/m^2 IV	1.27	1.00

Source: m5.3.3.5.2 Report AG120-C-001-PBPK Table 17, Table 19, Table 21, Table 23, Table 25, Table 27, and Table 29.
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CYP = cytochrome P450; IV = intravenous; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic; P-gp = P-glycoprotein; QD = once daily.

PBPK モデルに関する結論は以下のとおりであった。

In vitro 及び健康被験者の臨床データに基づいて健康被験者 PBPK モデルを構築し、AG120-C-007 試験のイトラコナゾール DDI データに対する検証を行った。健康被験者 PBPK モデルで、強力な CYP3A4/5 阻害剤であるイトラコナゾールを健康被験者に投与したときの本剤に対する DDI が適切に予測された（イボシデニブの AUC の予測値が実測値の 1.26 倍以内、すなわちその差が 30%未満）。構築した AML PBPK モデルで、AG120-C-001 試験の全用量レベルにおけるイボシデニブの定常状態の曝露量及び自己誘導効果が合理的に予測された。この AML PBPK モデルを、CYP 酵素（2B6、2C8、2C9 及び 3A4）及びトランスポーター（P-gp、OATP1B1/1B3 及び OAT3）のプローブ基質に対する相互作用薬としてのイボシデニブの DDI を予測するため、プロスペクティブに適用した。

PBPK シミュレーションで、本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときに、CYP2B6、CYP2C8、及び CYP2C9 の弱い誘導、P-gp 活性及び OATP1B1/1B3 活性の弱い阻害、並びに OAT3 活性の中等度の阻害が示された。これらの結果から、本剤投与による P-gp、OATP1B1/1B3 及び OAT3 といったトランスポーターの阻害、又は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導は、治療域が狭い薬剤を除き、500 mg QD の用量レベルでは臨床的に重要ではないと考えられる。しかし、このモデルでは、CYP3A4/5 の感受性基質であるミダゾラムとの間に臨床的に重要な可能性のある DDI が予測された。

また、この PBPK モデルを、CYP3A4/5 の弱い、中等度及び強力な阻害剤並びに誘導剤の被相互作用薬としての本剤に対する DDI を予測するために用いた。中等度及び強力な CYP3A4 阻害剤並びに CYP3A4 誘導剤を本剤と併用すると、臨床的に重要な DDI の可能性が予測された。

2.5　曝露－反応関係

AG120-C-009 試験の未治療の 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】）。データカットオフ日は 2021 年 3 月 18 日であった。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（EBE）を求めた。本解析では、個々の共変量値及び投与歴を考慮して、EBE をもとに、AG120-C-009 試験で本剤及びアザシチジンを投与された被験者の曝露量推定値を算出した。この曝露量推定値を、関連する有効性及び安全性の評価項目に関する曝露－反応関係の評価に用いた。

安全性評価項目である、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）、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、曝露－安全性解析を実施した。イボシデニブの QT への影響を、血漿中濃度－QTc 反応解析に基づいて評価し、3.4 項に記載した。

曝露－有効性解析には、EFS、OR、CR 及び CR+CRh を有効性評価項目に含めた。

評価した共変量は、年齢、ベースライン時の体重、性、ベースライン時の ECOG PS、AML の発症様式（de novo、二次性）、ベースライン時の細胞遺伝学的リスク、及び地理的地域であった。

2.5.1　結果

安全性に関する曝露－反応解析に用いる曝露量の評価指標を、AE 発現時までの平均 1 日 AUC とした。なお、AE が発現しなかった場合には、投与終了時までの平均 1 日 AUC とした。有効性に関する曝露－反応解析では、曝露量の評価指標を、最初の投与サイクルにおける 1 日平均用量での AUC_{ss} とした。

選択された各 AE について発現有無別の予測曝露量分布の箱ひげ図を作成し、CR、CR+CRh、OR についてレスポンダーとノンレスポンダーの予測曝露量分布を示す箱ひげ図を作成した。

曝露量と AE の発現確率又は有効性反応の達成確率との関係を記述するため、選択された AE（12 種類）のそれぞれ、及び 2 値有効性評価項目（CR、CR+CRh、OR）のそれぞれについて、2 値ロジスティック回帰モデルを作成した。

AUC_{ss} 分布の三分位分割群ごとに EFS の Kaplan-Meier 推定値を作成した。EFS の曝露－反応関係は time-to-event Cox PH モデルで記述された。

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた本剤+アザシチジン群の 64 例を安全性及び有効性に関する曝露－反応解析対象とした。プラセボ+アザシチジン群に無作為に割り付けられた 74 例を曝露－反応解析に含めなかったが、比較のための参照群として曝露－反応解析データセットに含めた。両投与群のベースライン特性は均衡が取れていた。本剤+アザシチジン群の被験者が試験に

参加していた期間は、プラセボ+アザシチジン群よりも長かった（投与期間の中央値：204 日間対 84 日間）。

2.5.1.1　曝露－安全性解析

本剤+アザシチジン群について、臨床的に重要な安全性評価項目を 12 項目選択し、曝露－安全性関係を評価した（表 2.5:1）。プラセボ+アザシチジン群に無作為に割り付けられた 74 例のうち 1 例は投与が開始されなかったため、安全性評価から除外された。

表 2.5:1　曝露－安全性関係の評価：安全性評価項目に該当する事象の投与群別の発現割合（AG120-C-009 試験、曝露－反応解析データセット）

Safety Endpoint	Ivosidenib + azacitidine (N = 64)	Placebo + azacitidine (N = 73)
All Grade ALT Increase	12 (18.8%)	23 (31.5%)
All Grade AST Increase	23 (35.9%)	17 (23.3%)
All Grade Bilirubin Increase	15 (23.4%)	16 (21.9%)
Grade ≥2 Bilirubin Increase	5 (7.8%)	4 (5.5%)
All Grade Myalgia	7 (10.9%)	8 (11%)
All Grade Polyneuropathy	0 (0%)	0 (0%)
All Grade Rash	11 (17.2%)	16 (21.9%)
All Grade Renal Dysfunction	6 (9.4%)	8 (11.0%)
Grade ≥2 Gastrointestinal Symptoms	25 (39.1%)	38 (52.1%)
Grade ≥3 IDH Differentiation Syndrome	8 (12.5%)	6 (8.2%)
Grade ≥3 Leukocytosis	5 (7.8%)	1 (1.4%)
Grade ≥3 Tumor Lysis Syndrome	5 (7.8%)	6 (8.2%)

Source: m5.3.4.2.2 Report AG120-C-009-ER Table 5-2.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; IDH = isocitrate dehydrogenase.

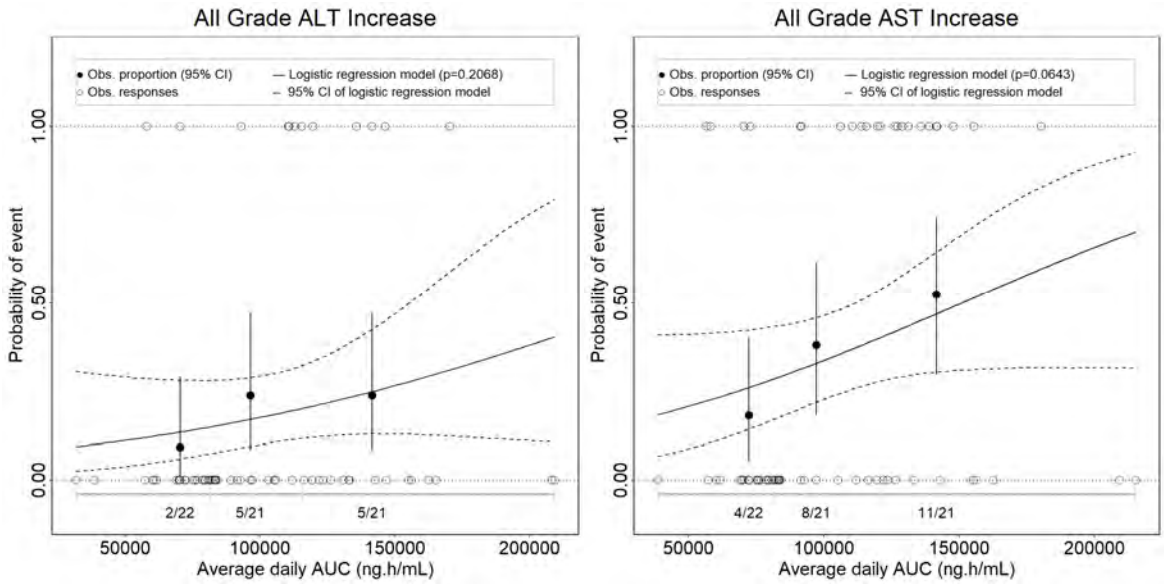
本剤+アザシチジン群では、プラセボ+アザシチジン群よりも、AST 増加（全グレード、35.9%対 23.3%）及び白血球増加症（グレード 3 以上、7.8%対 1.4%）の発現割合が高かった。なお、本解析では多発ニューロパチーを報告した被験者がいなかったため、曝露－反応評価から多発ニューロパチーを除外した。

共変量が曝露量範囲に均等に分布しているかどうかを検討するため、被験者の共変量を曝露量分布の三分位分割群ごとに要約した。事象発現までの累積曝露量を用いているため、各安全性評価項目の曝露量分布は特有である。AST 増加（全グレード）の発現割合に対する本剤投与の関与が最も大きかったことから、この安全性評価項目を共変量分布の探索のために選択した。共変量は、ベースライン時の ECOG PS がやや不均衡であったことを除き、曝露量分布の三分位分割群の間でおおむね均等に分布していた。ECOG PS が 2 の被験者の割合は、第 1 三分位分割群（T1：6/22 例、27%）及び第 2 三分位分割群（T2：7/21 例、33%）よりも第 3 三分位分割群（T3：12/21 例、57%）で高かった。

各安全性評価項目について、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分布を探索した。AE を発現した被験者と発現しなかった被験者の平均 1 日 AUC の分布はおおむね重

なり合っていた。AST 増加（全グレード）が発現した被験者では、発現しなかった被験者よりも、平均 1 日 AUC がやや高くなる傾向が認められ、比較的程度は低いものの ALT 増加（全グレード）、腎機能障害（全グレード）、白血球増加症（グレード 3 以上）及び筋肉痛（全グレード）を発現した被験者でも同様の傾向が認められたが、これらのうちいくつかの評価項目では発現件数が限られていた。

曝露効果を定量化するためにロジスティック回帰分析を適用した。選択した安全性評価項目のいずれにおいても、曝露量（平均 1 日 AUC）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。AST 増加（全グレード）について、平均 1 日 AUC の実測値及びモデル予測された事象発現確率を図 2.5:1 に示す。平均 1 日 AUC の上昇に伴い、AST 増加（全グレード）の発現確率が高くなることが示された。その他の肝機能指標［(ALT 増加（全グレード)、ビリルビン増加（全グレード)、ビリルビン増加（グレード 2 以上)］について、このような傾向はあまり顕著ではないか認められなかった。いずれの安全性評価項目でも統計学的に有意な曝露量関係は示されず、共変量も曝露量分布の三分位分割群の間でおおむね均衡していたため、追加の共変量解析を実施しなかった。



Source: adapted from m5.3.4.2.2 Report AG120-C-009-ER Figure 5-8.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval.

図 2.5:1　ALT 増加（全グレード）及び AST 増加（全グレード）の発現確率の実測値と平均 1 日 AUC の分布関数としてモデル予測された予測値（AG120-C-009 試験）

2.5.1.2　曝露－有効性解析

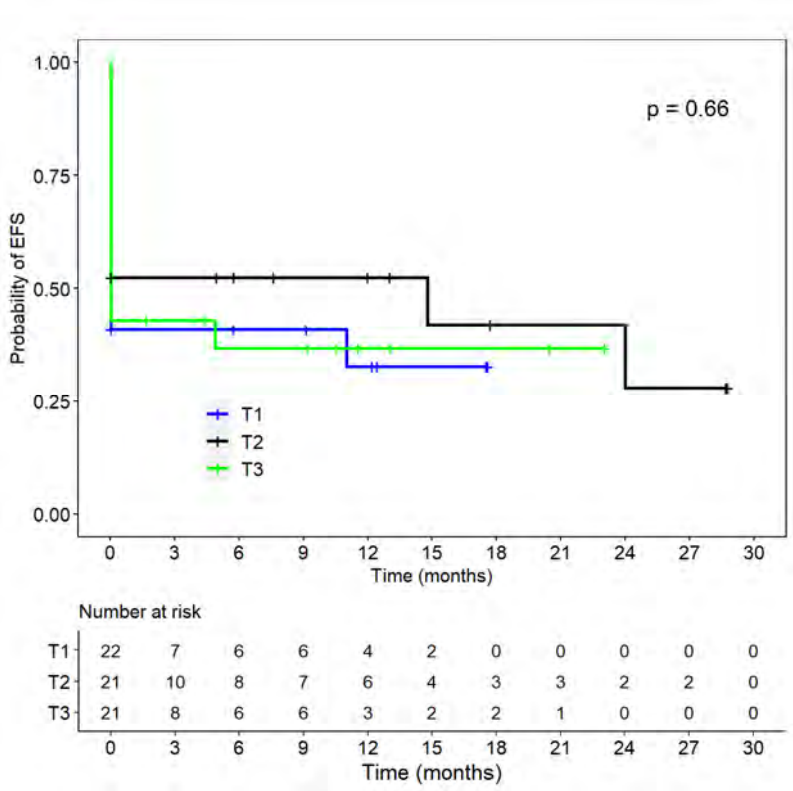
共変量が曝露量範囲に均等に分布しているかどうかを検討するため、被験者の共変量を曝露量（最初の投与サイクルにおける平均 1 日用量での AUC_{ss}）分布の三分位分割群ごとに要約した。共変量は、ベースライン時の ECOG PS がやや不均衡であったことを除き、曝露量分布の三分位

分割群の間でおおむね均等に分布していた。ECOG PS が 2 の被験者の割合は、T2（11/21 例、52%）及び T3（9/21 例、43%）よりも T1（5/22 例、23%）で低かった。

曝露量分布を、CR、CR+CRh 及び OR のレスポンダーとノンレスポンダーの予測曝露量分布を示す箱ひげ図によって探索した。レスポンダーとノンレスポンダーの分布はおおむね重なり合っていた。3 つの評価項目について、AUC_{ss} の分布はノンレスポンダーよりもレスポンダーで狭かった。CR 及び CR+CRh について、AUC_{ss} の中央値と分布はレスポンダーとノンレスポンダーで重なり合っていた。OR については、AUC_{ss} の中央値はノンレスポンダーよりもレスポンダーで低値であった。

ロジスティック回帰を適用して、曝露効果をさらに定量化した。3 つの評価項目すべてで、曝露量の上昇に伴い有効性が低下する逆相関が認められた。逆相関は OR で統計学的に有意となり（p=0.03）、曝露量の上昇は OR 達成確率の低下と関連していた。この曝露－反応の逆相関関係は、ベースラインの共変量（それぞれ、年齢、体重、性、AML の発症様式、ECOG PS、細胞遺伝学的リスク及び地理的地域）で調整しても認められた。他の 2 つの評価項目（CR 及び CR+CRh）については、曝露量と反応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。

Kaplan-Meier 曲線（図 2.5:2）から EFS に明らかな曝露－反応関係は認められなかった。Cox PH モデルから推定された AUC_{ss} が EFS に及ぼす影響は統計学的に有意ではなかった（p=0.44）。



Source: m5.3.4.2.2 Report AG120-C-009-ER Figure 5-11.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; EFS = event-free survival. T1-T3 = first (T1), second (T2) and third (T3) tertile of the AUC_{ss} distribution.
Notes: the p-value in the upper right corner in the plot represents the p-value of no difference between the exposure tertiles based on the log-rank test.

図 2.5:2　AUC_{ss} 分布の三分位分割群ごとの EFS の Kaplan-Meier 曲線（AG120-C-009 試験）

2.5.2　結論

2.5.2.1　曝露－安全性解析

- 選択された 12 種類の AE 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。本剤及びアザシチジンを投与した被験者数が 64 例と少なかったため、解析には限界があった。
- AST については、統計学的に有意ではなかったが、曝露量の上昇に伴い増加する傾向が認められた。この傾向は、その他の肝機能指標である ALT 増加（全グレード）については顕著ではなく、ビリルビン増加（グレード 2 以上）については認められなかった。また、ビリルビン増加（全グレード）については逆の傾向であった。

2.5.2.2　曝露－有効性解析

- レスポンダー（CR、CR+CRh 又は OR を達成）ではノンレスポンダー（CR、CR+CRh 及び OR を達成しなかった）よりも試験期間が長く、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。

- 曝露量分布の三分位分割群ごとの EFS の Kaplan-Meier 曲線は重なり合っており、Cox PH 解析では、曝露量が EFS に及ぼす影響は統計学的に有意ではないことが示された。
- 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（曝露量の上昇に伴い OR の達成確率が低下する）が認められた。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。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

AG120-C-001 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験の IDH1m AML 被験者に、本剤を 500 mg QD 単回及び反復経口投与したときの PK パラメータを表 3.1:1 に示す。イボシデニブの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、AG120-C-001 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験の IDH1m AML 被験者で同程度であったことから、アザシチジンは本剤の PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 3.1:1　本剤を 500 mg QD 単回経口投与したとき（C1D1）及び反復経口投与したとき（C2D1）のイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-001 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験）

Plasma PK Parameters	**Geometric Mean (GeoCV%); n**					
	500 mg QD, Cycle 1, Day 1			**500 mg QD, Cycle 2, Day 1**		
	Study AG120-C-001	**Study AG-221-AML-005**	**Study AG120-C-009**	**Study AG120-C-001**	**Study AG-221-AML-005**	**Study AG120-C-009**
AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	NC	27,844.8 (63.32); 12[1]	12,683 (54.9); 50	NC	41,029.8 (42.04); 12[1]	20,111 (36.9); 34
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	61,135 (33.2); 12	NC	NC	117,348 (50.1); 170	NC	106,326 (40.9); 32
C_{max} (ng/mL)	4,503 (37.9); 186	5,407.0 (56.19); 15	4,820 (38.7); 59	6,551 (44.2); 173	5,662.5 (52.82); 14	6,145 (33.8); 34
t_{max} [2] (hr)	2.97 (1.83-8.12); 186	3.0 (0.5-8.1); 15	2.57 (0.50-4.25); 59	3.00 (1.00-8.02); 173	2.5 (0.5-7.9); 14	2.22 (0.52-4.67); 34
$R_{acc}(C_{max})$	NC	NC	NC	1.90 (53.9); 135	1.0 (38.57); 14	1.58 (86.4); 29
$R_{acc}(AUC_{0-4})$	NC	NC	NC	1.46 (48.1); 142	1.2 (39.42); 9[1]	1.22 (57.4); 33

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 3 and Table 6 (Data cutoff date: 18 Mar 2021) and m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 22 (Data cutoff [redacted] 20[redacted]).
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration × time curve from time 0 to x hours; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x, Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $R_{acc}(AUC_{0-x})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-x}; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time of maximum observed concentration.
For the calculation of AUC_{0-24}, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 hour at C2D1 was imputed using the predose concentration at C2D1.
[1] AUC reported for AG-221-AML-005 is AUC_{0-8}.
[2] Median (minimum, maximum); n

3.1.1　吸収

イボシデニブは、健康被験者及び IDH1m 血液腫瘍被験者のいずれでも、単回及び反復経口投与後、速やかに吸収された。検討した用量範囲［100 mg（BID）～1200 mg（QD）］で t_{max} の中央値はおおむね投与後 2～4 時間であった。

高脂肪食の摂取後に本剤 500 mg を単回経口投与したとき（AG120-C-004 試験）、イボシデニブの曝露量は上昇（$AUC_{0\text{-}inf}$ で約 25%上昇、C_{max} で約 98%上昇）したが、t_{max} の中央値（摂食下投与及び絶食下投与のいずれの条件下でも 3 時間）に影響は認められなかった。

3.1.2　分布

イボシデニブは血漿蛋白に結合（91.6%～95.8%）する。また、ヒトでのイボシデニブの赤血球への分布は低かった。母集団 PK（2-コンパートメント）モデルでは、Vc/F の平均値 232 L が示唆され、これは 3.20 L/kg に相当する。

3.1.3　代謝

主な循環成分はイボシデニブであった（血漿中放射能の約 90.4%）。イボシデニブはヒトでは緩徐に代謝される。吸収されたイボシデニブの消失は主に酸化的代謝によるものであり、N-脱アルキル化及び加水分解的代謝の関与はわずかであった。CYP 選択的化学阻害剤と遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた HLM での *in vitro* 試験で、イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の関与はわずかであることが示唆された。

[^{14}C]-イボシデニブの主要な代謝経路は、クロロベンジル-N-5-フルオロピリジニル部分の酸化（M1）、シアノピリジニル-ピロリドン部分の酸化（M3）及びジフルオロシクロブチル部分の酸化（M4）、ジフルオロシクロブチル部分の N-脱アルキル化（M30）、シアノピリジンの N-脱アリール化（M44）、並びにアミド加水分解（M39）であった。その他の代謝物は、これらの主要な代謝経路とグルクロン酸抱合の組み合わせによるものであった。

3.1.4　排泄

健康被験者に[^{14}C]-イボシデニブ（約 500 mg）を単回経口投与したとき、尿中及び糞中を合わせた放射能の総回収率の平均値は投与後 360 時間で 94.3%であった。糞中への排泄が、投与された放射能の主な排泄経路であり、尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率の平均値はそれぞれ 16.9%及び 77.4%であった。

イボシデニブの CL_R の算術平均値は健康被験者で 0.537 L/hr であり、典型的な糸球体濾過量の約 7.5 L/hr を下回っている。イボシデニブの主な排泄経路は糞中（77.4%）であり、親化合物を排泄する腎経路の役割は小さいと考えられる（尿中の未変化体イボシデニブは 9.96%）。糞中への排泄は、胆汁中への排泄を介してというよりも、主に未吸収のイボシデニブによるものと考えられる。このことは、イボシデニブの錠剤のバイオアベイラビリティがヒト AME（マスバランス）

試験（AG120-C-003 試験）で使用された経口用懸濁液よりも 2 倍高かったこと、及びラットでのマスバランス試験（AG120-N-069 試験）で、胆汁中に親化合物の未変化体が検出されなかったことによって支持される。

健康被験者に本剤 250～1000 mg を単回経口投与したとき（AG120-C-003 試験、AG120-C-004 試験、AG120-C-006 試験及び AG120-C-007 試験）の $t_{1/2}$ の平均値は約 41～77 時間であった。IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）では、$t_{1/2}$ の平均値は健康被験者よりもおおむね長く、本剤 100～1200 mg の単回経口投与後に約 72～138 時間であった。なお、単回経口投与後の $t_{1/2}$ は時間依存性の PK であるため、定常状態とは異なる可能性がある（3.1.6 項）。IDH1m 血液腫瘍被験者では、本剤投与開始後 14 日以内に定常状態に達すると考えられる。

CL_{ss}/F を AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で評価した。CL_{ss}/F は、本剤反復経口投与後、用量の増加に伴いおおむね上昇した。AG120-C-001 試験の用量漸増パートの C2D1 での CL_{ss}/F は、100 mg BID 及び 300～1200 mg QD の用量範囲で 2.68～6.09 L/hr であり（表 2.2:14）、AG120-C-002 試験の用量漸増パートの C2D1 での CL_{ss}/F は、同様の用量範囲で 3.45～12.8 L/hr（表 2.2:18）であった（最高値は AG120-C-002 試験の 800 mg QD 投与で認められた）。AG120-C-001 試験の IDH1m 血液腫瘍被験者のデータを用いた母集団 PK モデリングに基づき、本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの CL_{ss}/F は 5.39 L/hr と推定された。AG120-C-009 試験の未治療の IDH1m AML 被験者の見かけのクリアランスの事後推定値は、AG120-C-001 試験の値と同様であった。

3.1.5　用量比例性

イボシデニブの曝露量は用量の増加に伴って上昇したが、単回及び反復経口投与後ともに、用量に比例した上昇を下回った。AG120-C-006 試験で、健康被験者に本剤 250、500 及び 1000 mg を単回経口投与したとき、用量の 4 倍の増加に対して $AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇は約 2 倍であった。AG120-C-001 試験での反復経口投与後（C2D1）の $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} の上昇は、用量が 12 倍に増加［100 mg（BID）～1200 mg（QD）］したにもかかわらず、それぞれ約 8 倍及び 4 倍であった。AG120-C-002 試験の IDH1m 胆管癌被験者で、反復経口投与後（C2D1）の $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} の上昇は、同一の用量範囲で、それぞれ約 5 倍及び 3 倍であった。AG120-C-001 試験データを用いた母集団 PK モデリングで用量非線形性が確認され、500 mg から 1000 mg へ用量が 2 倍に増加することによってイボシデニブの曝露量が約 40%上昇することが示された。

医薬品規制調和国際会議（ICH）M9 ガイドライン「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて」[6)]に従い、イボシデニブの溶解性、膜透過性及び溶出特性の特性評価を行った。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。

3.1.6　時間依存性

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た。母集団 PK モデルでは、AG120-C-001 試験の初日及び定常状態におけるイボシデニブの見かけのクリアランスはそれぞれ 1.63 L/hr 及び 5.39 L/hr と推定された。この変化は、F_{rel} が 2 分の 1 に低下し、クリアランスが 1.66 倍上昇したことに起因していた。イボシデニブは主に CYP3A4 で代謝され、かつ、CYP3A4 の誘導剤である。これらのデータは、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を示唆している。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（C2D1）で約 1.9 倍の蓄積（AUC に基づく）が認められた。

3.1.7　薬力学

AG120-C-009 試験の Cycle 1 で、アザシチジン併用下で本剤を 15 日間反復経口投与したとき（C1D15）、血漿中 2-HG トラフ濃度の平均値は健康被験者の濃度に近い値まで低下した（表 2.2:21）。C1D15 の血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の平均値は 80%（中央値で 90%超）に達した。時間を一致させた投与前の PK／薬力学評価の来院に基づくと、イボシデニブの血漿中トラフ濃度の上昇は血漿中 2-HG トラフ濃度の低下と関連しており、これは AG120-C-001 試験で認められた所見と同様であった。

全般的に、これらの所見から、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 PK 及び薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.2　内因性要因による薬物動態への影響

3.2.1　腎機能障害

ヒト AME（マスバランス）試験である AG120-C-003 試験で、腎排泄がイボシデニブの排泄に重要な役割を果たしていないことが示唆された。尿中への排泄は主要な排泄経路ではない（親化合物として投与量の約 9.9%）ため、腎機能障害が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。

AG120-C-009 試験の被験者から得られたイボシデニブの血漿中濃度－時間データに基づくと、以前の母集団 PK モデルに含まれなかった連続共変量（CrCL 26.9～174 mL/min）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（【5.3.3.5.1_Report AG120-C-009-PPK_Table 5-7】）。

さらに、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験では、腎機能が低下していた被験者（軽度又は中等度の腎機能障害）の組入れを許可した。ベースライン時の腎機能（2 つの基準、すなわちベースライン時の CrCL、又は Modification of Diet in Renal Disease 式による eGFR によって決定）[3)] が、イボシデニブの曝露量及び安全性に及ぼす影響を、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で得られたすべてのデータに基づいて評価した（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日、

【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】及び【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD】)。この集団には、本剤の 500 mg QD 投与を受け、評価可能な PK データを有し、ベースライン時の腎機能が評価可能であった被験者が含まれた。

eGFR に基づく正常腎機能被験者と軽度又は中等度の腎機能障害被験者の比較を行った。AG120-C-001 試験で、軽度（74 例）又は中等度（36 例）の腎機能障害被験者に本剤 500 mg を QD 投与したときのイボシデニブの CL_{ss}/F（したがって AUC_{ss}）は、正常腎機能被験者（60 例）と同程度であった（図 3.2:1)。AG120-C-002 試験の IDH1m 固形腫瘍被験者でも同様の結果が得られ、eGFR に基づく腎機能障害の重症度［IDH1m を有する神経膠腫（以下、IDH1m 神経膠腫）の被験者では正常腎機能被験者 20 例、軽度腎機能障害被験者 20 例；IDH1m 胆管癌又は IDH1m を有する軟骨肉腫（以下、IDH1m 軟骨肉腫）の被験者では正常腎機能被験者 35 例、軽度腎機能障害被験者 29 例、中等度腎機能障害被験者 8 例］による曝露量の違いは認められなかった。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で、AE（全グレード）又は AE（グレード 3 以上）の発現割合は、eGFR に基づく中等度腎機能障害被験者と、eGFR に基づく正常腎機能被験者又は軽度腎機能障害被験者で同程度であった。

CrCL を用いて腎機能分類を定義した解析の結論は、PK 及び安全性の両方について eGFR を用いて定義した解析の結論と整合していた。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に本剤の用量調節は必要ない。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験で、eGFR に基づく重度腎機能障害被験者は 1 例のみ（CrCL に基づく重度腎機能障害被験者は 3 例、データカットオフ日：20■年■月 ■日）であったことから、安全性及び PK データが限られているため、この集団で意味のある結論を導くことはできない。重度の腎機能障害を有する患者での臨床経験は限られている。

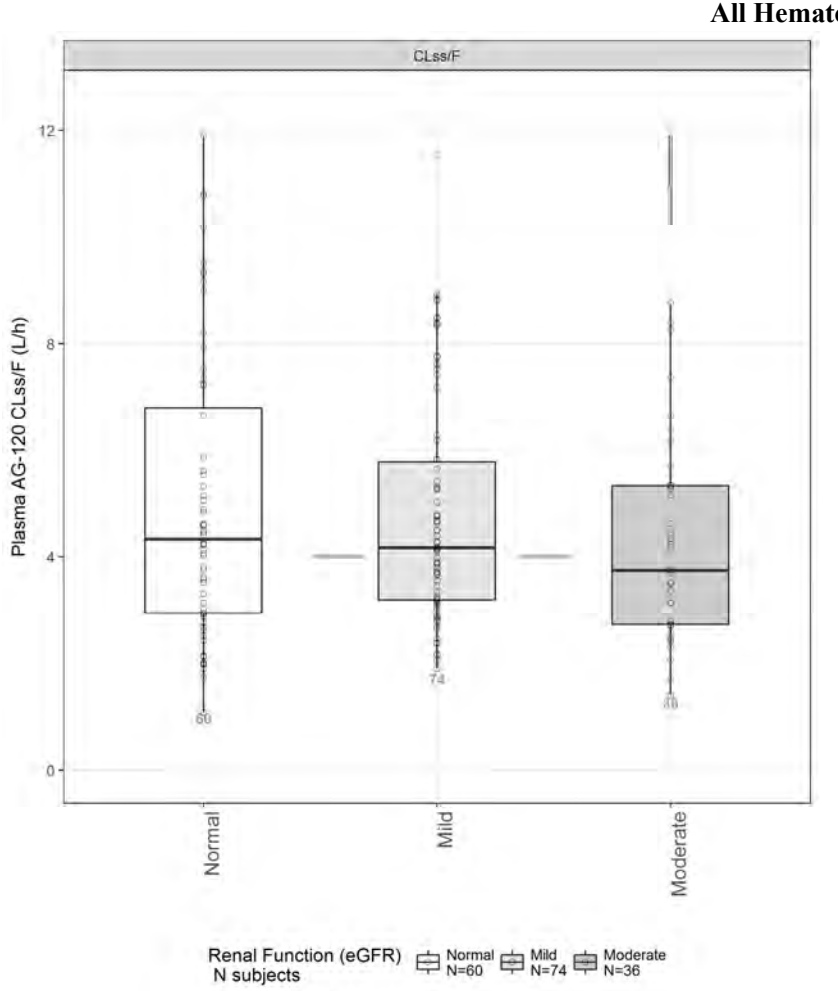
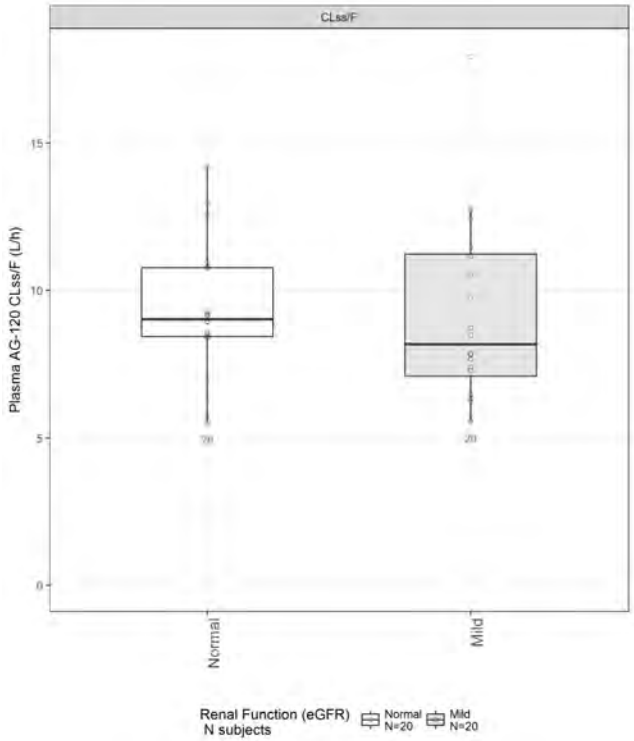
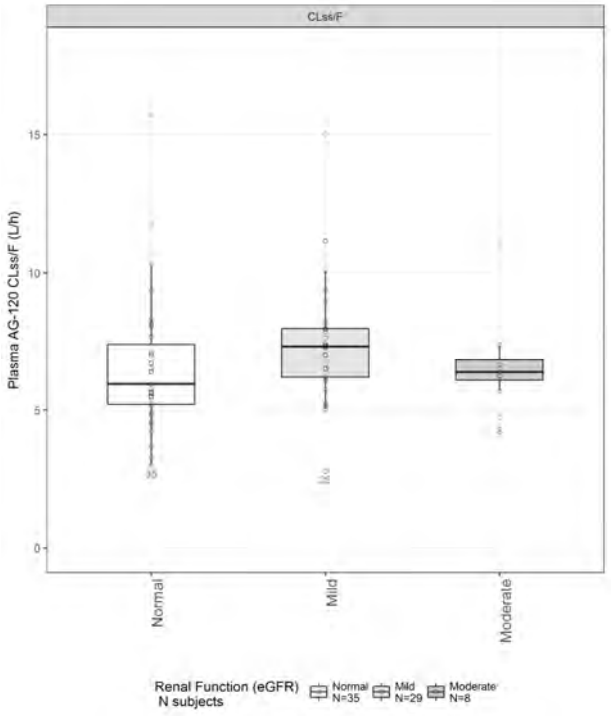


図 3.2:1　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の腎機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）

Glioma (Non-enhancing and Enhancing)



Cholangiocarcinoma, Chondrosarcoma, and Other Solid Tumors



Source: m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Figure 14.4.3.2 and m5.3.4.2.3 Report AG120-C-002-PKPD Figure 14.4.3.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; C2D1 = Cycle 2, Day 1; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; eGFR = estimated glomerular filtration rate.
Note: The lower and upper edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Whiskers above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles, respectively. The solid black circles (if any) represent the data points beyond the 10th and 90th percentiles. The solid line in the box represents the median. Grey numbers below the box plot presents data count for each factor category. Data not presented for factor categories where n=1.

図 3.2:1　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の腎機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）（続き）

3.2.2　肝機能障害

イボシデニブは主に肝代謝によって消失するため、肝機能障害がイボシデニブの曝露量に影響を及ぼす可能性がある。軽度及び中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく）が本剤の PK に及ぼす影響については、AG120-C-012 試験で正式に評価した。また、ベースライン時の肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく）がイボシデニブの曝露量及び安全性に及ぼす影響について、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験（データカットオフ日：20■年■月 ■日）の入手可能なすべてのデータに基づいて評価した。

AG120-C-012 試験データから、軽度肝機能障害は総イボシデニブの曝露量にほとんど影響を及ぼさないが、人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者に対する中等度の肝機能障害被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI が 1.00 を含むものの、中等度肝機能障害によってイボシデニブの曝露量がやや低下（C_{max} 及び AUC が約 28%～44%低下）することが示唆された。C_{max} と Child-Pugh スコアとの間に統計学的に有意な負の相関（ピアソン）が認められた（$p<0.01$）。総イボシデニブの C_{max} と Child-Pugh スコアとの間に負の相関が認められたのは、血清中蛋白濃度の変化によって遊離型（非結合型）イボシデニブの血漿中濃度が高くなり、組織分布が増大したためと考えられる。

遊離型（非結合型）イボシデニブの C_{max}（C_{max_free}）の解析では、人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者に対する幾何平均比の 90% CI が 1.00 を含むことから、軽度及び中等度肝機能障害の影響は限定的であることが示唆された。また、肝機能障害の重症度が軽度から中等度になっても C_{max_free} の上昇が認められなかったことから、軽度又は中等度の肝機能障害が C_{max_free} へ及ぼす影響は被験者間変動（約 40%）の範囲内である可能性が示唆された。

全般的に、AG120-C-012 試験で本剤は良好な忍容性を示し、軽度又は中等度の肝機能障害被験者でリスク増大のエビデンスは認められなかった。軽度又は中等度の肝機能障害被験者及び人口統計学的に対応させた正常肝機能被験者に、本剤 500 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。重篤又は重度の AE は認められず、投与中止に至った AE も認められなかった。安全性に関連する臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）パラメータに臨床的に重要な所見は認められず、肝機能障害の重症度の上昇に伴う傾向のエビデンスは認められなかった。

AG120-C-009 試験の被験者から得られたイボシデニブの血漿中濃度－時間データによって、以前の母集団 PK モデルに含まれなかったカテゴリカル共変量（NCI の肝機能分類が軽度の層）について、NCI の肝機能分類が正常の層と比較したとき、AUC の変化は 20%未満であることが示された（表 2.3:4）。

IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）、又は IDH1m 胆管癌被験者若しくは IDH1m 軟骨肉腫被験者（AG120-C-002 試験）（データカットオフ日：20■年■月 ■日）で、正常肝機能と軽度肝機能障害（NCI-ODWG 基準：総ビリルビンが ULN 以内かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1 倍超 1.5 倍以下かつ AST の値を問わない）の PK 比較を行った（図 3.2:2）。この PK 比較の集団には、本剤 500 mg QD 投与を受け、評価可能な PK データを有し、ベースライン時の肝機能が評価可能であった被験者が含まれた。

AG120-C-001 試験で、軽度肝機能障害被験者（25 例）に本剤を 500 mg QD 投与したときのイボシデニブの CL_{ss}/F（したがって AUC_{ss}）は、正常肝機能被験者（142 例）と同程度であった。AG120-C-002 試験の IDH1m 固形腫瘍被験者でも同様の結果であり、IDH1m 胆管癌又は IDH1m 軟骨肉腫の被験者のうち軽度肝機能障害被験者（32 例）と正常肝機能被験者（38 例）の間でイボシデニブの曝露量に差は認められなかった。IDH1m 神経膠腫の被験者については、軽度肝機能障害被験者の例数が少ないために、結論付けることはできなかった。

IDH1m 血液腫瘍の被験者（AG120-C-001 試験）のすべての用量で、AE（全グレード）又は AE（グレード 3 以上）の発現割合は、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で同程度であった。IDH1m 固形腫瘍の被験者（AG120-C-002 試験）のすべての用量で、AE（全グレード）の発現割合は、正常肝機能被験者（119 例）と軽度肝機能障害被験者（46 例）で同程度であったが、AE（グレード 3 以上）の発現割合は、正常肝機能被験者（28.6%）よりも、軽度肝機能障害被験者（43.5%）で高かった。しかし、治験薬と関連のある AE（全グレード又はグレード 3 以上）の発現割合は、正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者で同程度であり、治験薬と関連のある AE（グレード 3 以上）の発現割合はいずれの被験者でも低かった。SAE の発現割合は低かった（1 例）。軽度肝機能障害被験者で、投与の中断、用量の減量、及び投与の中止に至った AE は概して少なく、正常肝機能被験者と同様であった。

全般的に、AG120-C-012 試験、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験のデータから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して、本剤の用量調節は必要ないことが示唆された。

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験（データカットオフ日：20■ 年 ■月 ■ 日）で、重度肝機能障害（NCI-ODWG 基準：総ビリルビンが ULN の 3 倍超で AST の値を問わない）を有する被験者は 1 例のみであった。したがって、現時点ではデータが不十分であるため、重度肝機能障害がイボシデニブの曝露量に及ぼす影響について、意味のある結論を導くことはできない。

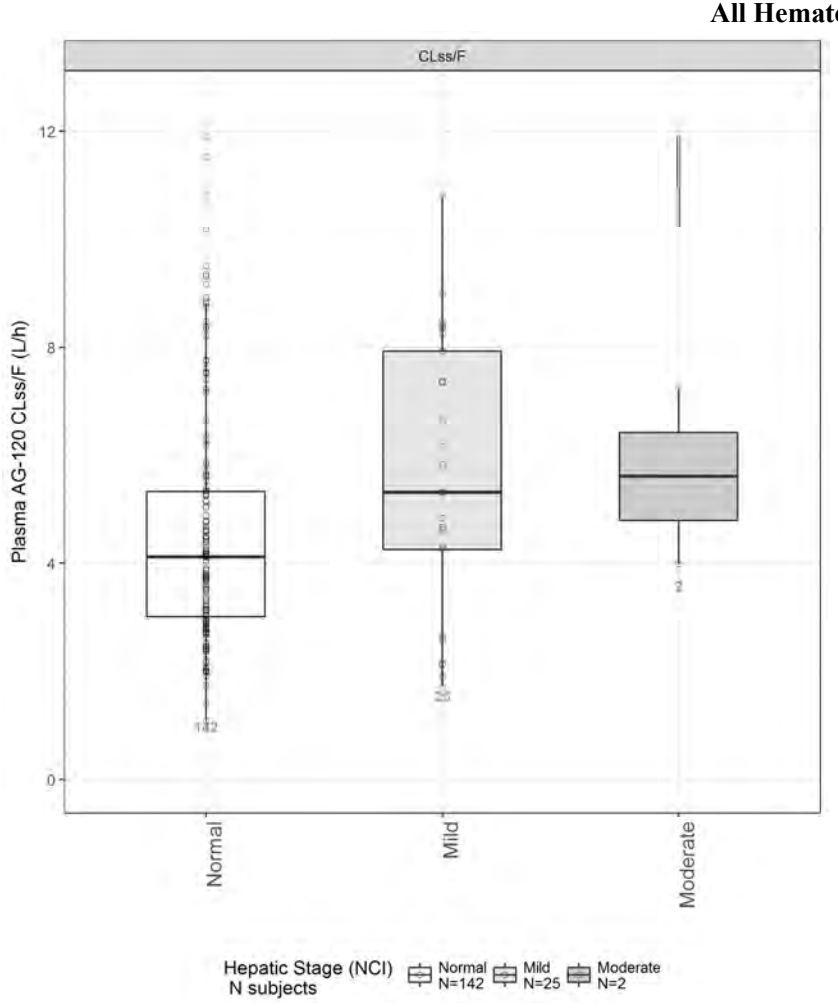
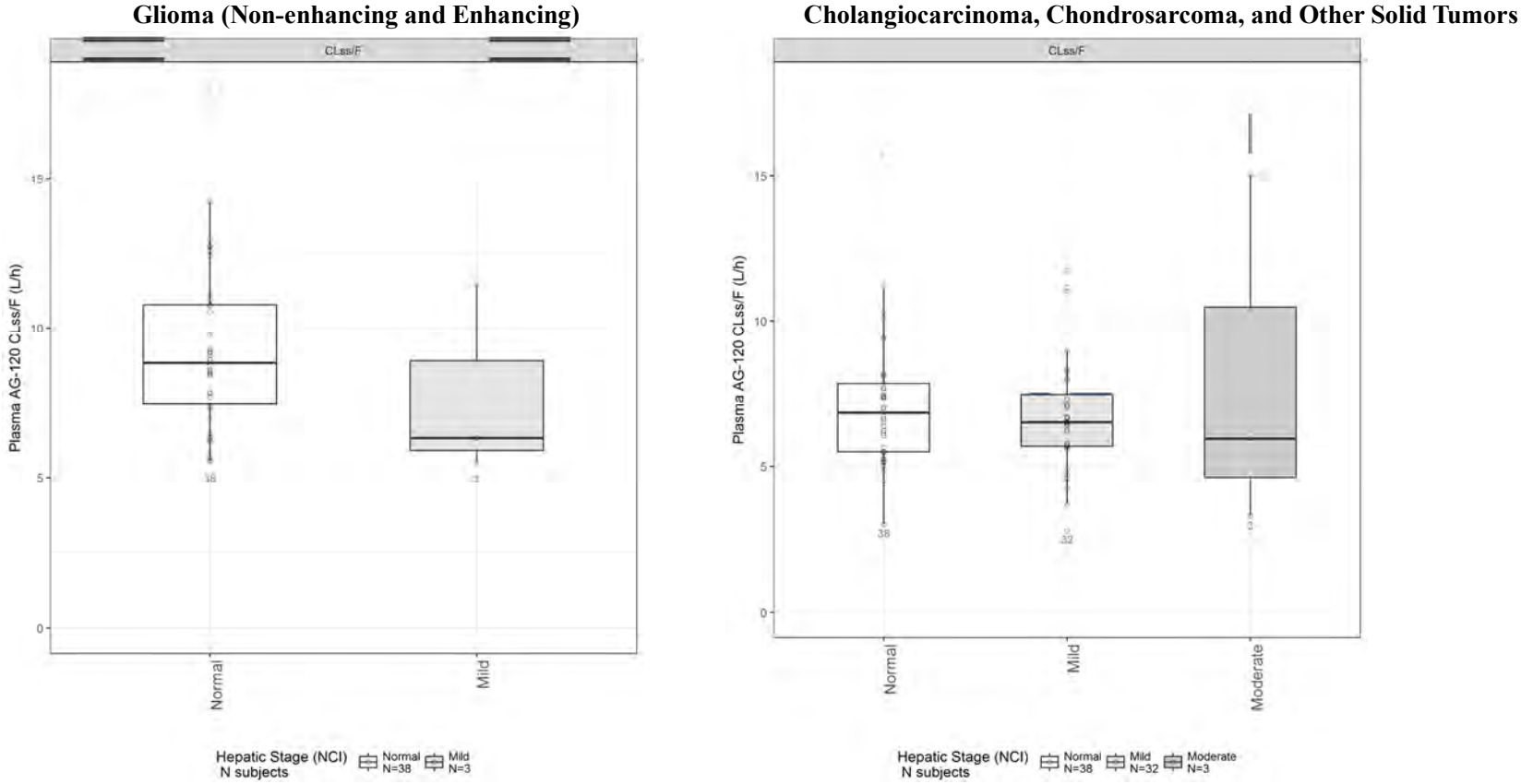


図 3.2:2　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の NCI-ODWG 基準に基づく肝機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）



Source: m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Figure 14.4.3.2 and m5.3.4.2.3 Report AG120-C-002-PKPD Figure 14.4.3.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; C2D1 = Cycle 2, Day 1; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; QD = once daily.
Note: The lower and upper edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Whiskers above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles, respectively. The solid black circles (if any) represent the data points beyond the 10th and 90th percentiles. The solid line in the box represents the median. Grey numbers below the box plot presents data count for each factor category. Data not presented for factor categories where n=1.

図 3.2:2　本剤を 500 mg QD 反復経口投与したとき（C2D1）の NCI-ODWG 基準に基づく肝機能分類別のイボシデニブの血漿中 CL_{ss}/F（AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験：用量漸増パート及び拡大パート）（続き）

3.2.3　未治療の IDH1m AML 被験者と IDH1m R/R AML 被験者の比較

未治療の IDH1m AML 被験者（AG120-C-009 試験）及び IDH1m R/R AML 被験者（AG120-C-001 試験）に、本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 3.2:1 に示す。

本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのイボシデニブの AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max} 及び R_{acc} は、未治療の IDH1m AML 被験者と IDH1m R/R AML 被験者で同程度であった。

表 3.2:1　未治療の IDH1m AML 被験者及び IDH1m R/R AML 被験者に本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験及び AG120-C-001 試験）

PK Parameter[1]	**500 mg QD, Cycle 2, Day 1**	
	Newly Diagnosed AML (ivosidenib + azacitidine)	**R/R AML**[2]
	AG120-C-009	**AG120-C-001**
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	106,326 (40.9); 32	119,405 (49.4); 130
C_{max} (ng/mL)	6,145 (33.8); 34	6,720 (42.7); 133
t_{max}[3] (hr)	2.22 (0.52; 4.67); 34	2.95 (1.00; 7.92); 133
R_{acc}(AUC)	1.58 (86.4); 29	1.91 (51.8); 103
R_{acc}(C_{max})	1.22 (57.4); 33	1.50 (46.5); 110

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 3 (Data cutoff date: 18 Mar 2021); m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Table 30 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]).
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC_{0-24} = area under the concentration × time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; CxDy = Cycle x Day y; GeoCV% = geometric coefficient of variation; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; PK = pharmacokinetic; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as AUC_{0-4} (C2D1)/AUC_{0-4} (C1D1) for AG120-C-009; R_{acc}(C_{max}) = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C2D1)/C_{max} (C1D1); R/R = relapsed and refractory; t_{max} = time to maximum observed concentration.
Note: Ivosidenib plasma lower limit of quantification (LLOQ) = 1.00 or 50.0 ng/mL.
1 Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified
2 Subjects who started the study on ivosidenib 500 mg QD that did not receive ivosidenib at C2D1 or received less than 70% of scheduled doses up to C2D1 were excluded.
3 Median (minimum, maximum); n.

3.2.4　未治療の IDH1m AML 被験者と健康被験者の比較

未治療の IDH1m AML 被験者（AG120-C-009 試験）及び健康被験者（AG120-C-004 試験）に本剤 500 mg を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 3.2:2 に示す。

本剤 500 mg を単回経口投与したときのイボシデニブの AUC、C_{max} 及び t_{max} は、未治療の IDH1m AML 被験者と健康被験者で同程度であった。

表 3.2:2　未治療の IDH1m AML 被験者及び健康被験者に本剤を 500 mg QD 単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-009 試験及び AG120-C-004 試験）

PK Parameters[1]	Newly Diagnosed AML (ivosidenib + azacitidine)	Healthy Subjects		
	Study AG120-C-009	Study AG120-C-004		
	Total	Total	Fasted	Fed
AUC[2] (hr·ng/mL)	12,683 (54.9); 50	17,700 (37.5); 56	13,300 (21.6); 29	24,000 (20.4); 27
C_{max} (ng/mL)	4,820 (38.7); 59	3,160 (42.8); 56	2,270 (21.3); 29	4,490 (24.3); 27
t_{max}[3](hr)	2.57 (0.50, 4.25); 59	3.00 (1.00, 24.00); 56	3.03 (1.00, 24.00); 29	3.00 (1.00, 6.00); 27

Source: m5.3.4.2.1 Report AG120-C-009-PKPD Table 3, Table 6. Data cutoff date: 18 Mar 2021; m5.3.4.2.4 Report AG120-C-002-PKPD-Addendum Table 16.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC_{0-x} = area under the concentration-time curve from time zero to x hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; t_{max}= time of maximum observed plasma concentration.
1 Geometric mean (GeoCV%); n, unless otherwise specified
2 AUC_{0-4} for AG120-C-009 and AUC_{0-8} for AG120-C-004
3 Median (minimum, maximum); n

3.2.5　民族的要因

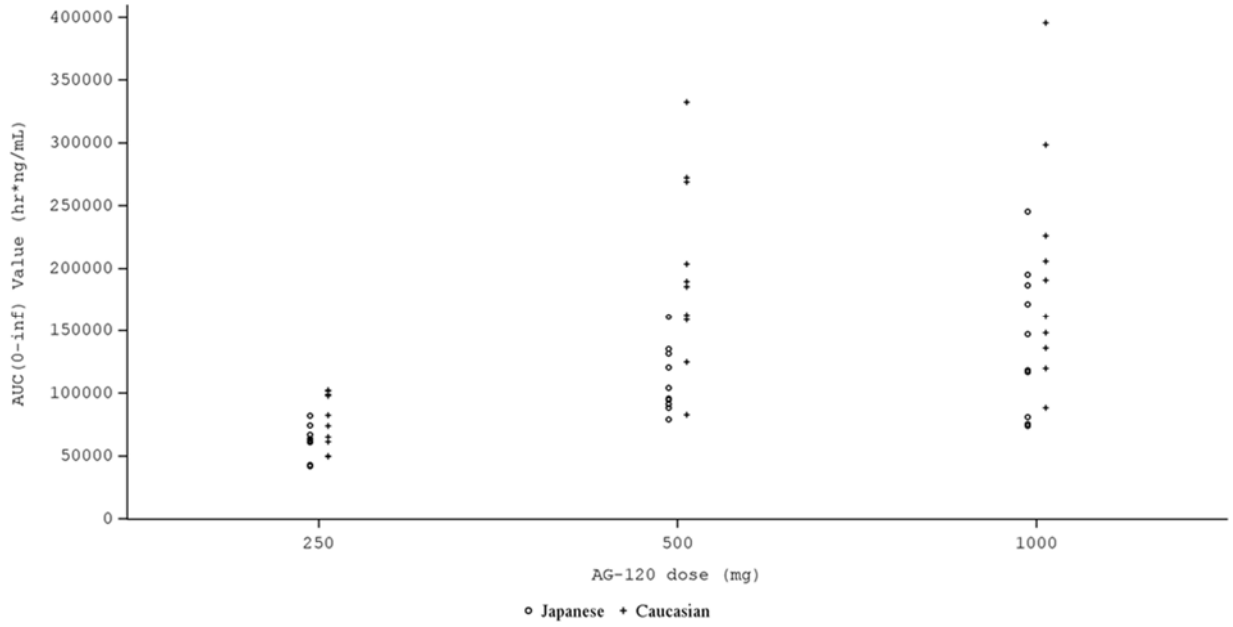
AG120-C-009 試験で、アジア人被験者の C_{max} 及び AUC の範囲は、非アジア人被験者の C_{max} 及び AUC の範囲と重なり合っていたことから、本剤の PK は、アジア人 AML 被験者と非アジア人 AML 被験者で同様であることが示唆された（図 2.2:19 及び図 2.2:20）。このことは、健康被験者で認められたこれまでの所見と整合している。

2-HG 抑制効果のデータ、曝露－有効性及び曝露－安全性データ（2.2.3 項及び 2.5 項）、並びに ICH ガイドライン E5[7)]に則った民族差の評価に基づき、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は生じないことが予期される。したがって、日本人の IDH1m AML 患者に本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

3.2.5.1　日本人被験者の薬物動態

日本人健康被験者は、白人健康被験者よりも曝露量がやや低く（AUC で約 30%）、CL/F がやや高かった（AG120-C-006 試験）。曝露量の差は 500 mg 投与例でやや大きかったが、これは AG120-C-006 試験に組み入れられた被験者数（各投与群で日本人被験者及び白人被験者とも各 10 例）が少なかったことに大きく起因するものと考えられた。250 mg 投与例と 1000 mg 投与例では、幾何平均比の 90% CI の上限が 1.0 を上回る又は 1.0 付近であることから、2 つの人種間で PK 曝露量が同程度であることが示されている（表 2.2:6）。散布図から、個々の被験者の曝露量の分布は、日本人被験者と白人被験者で顕著に重なり合っていることが示された（図 3.2:3）。

$AUC_{0\text{-}inf}$



$AUC_{0\text{-}tlast}$

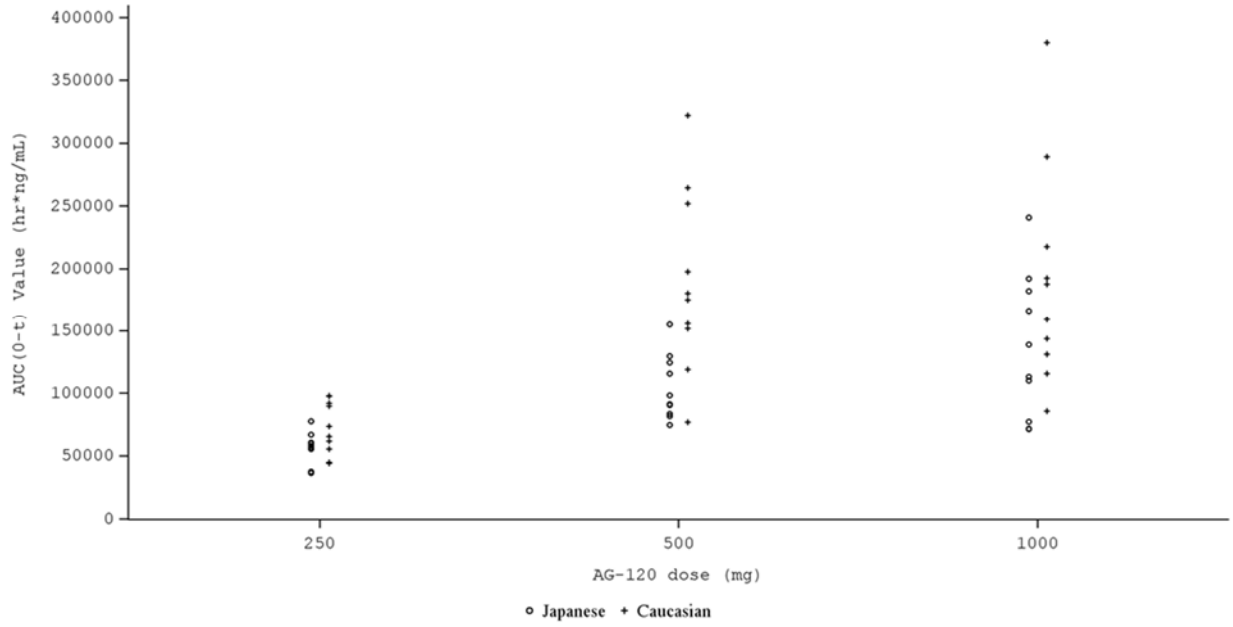
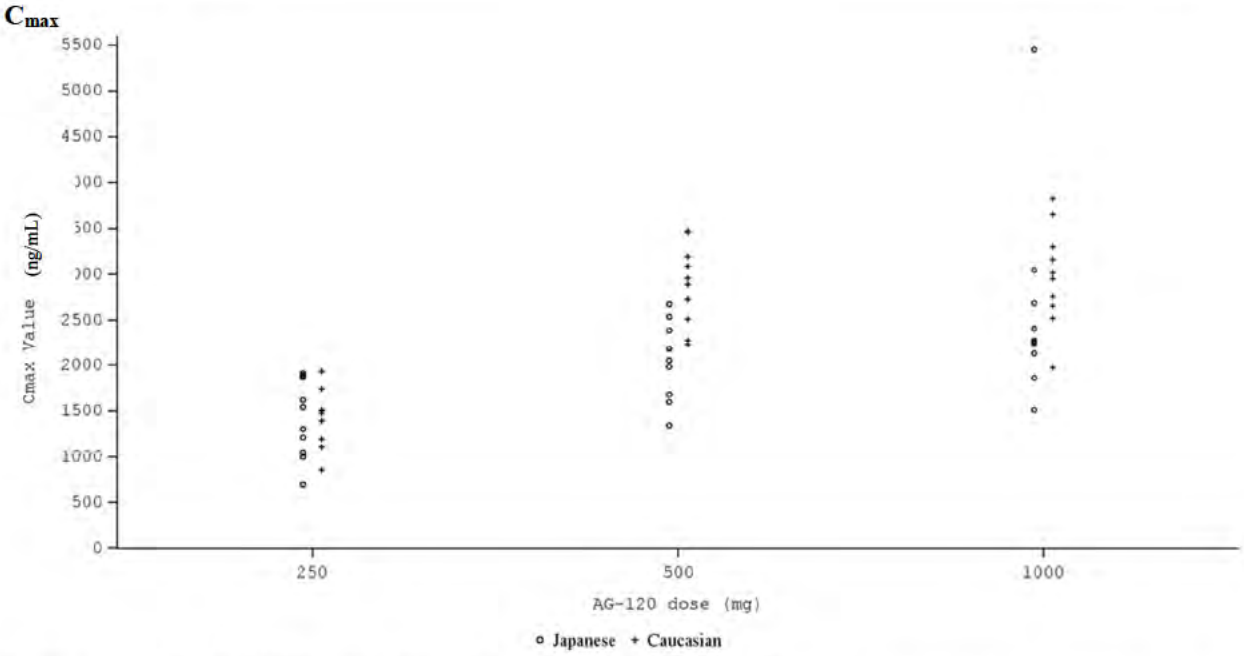


図 3.2:3　日本人被験者及び白人被験者の用量別のイボシデニブ曝露量の散布図（AG120-C-006 試験）



Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Figure 14.2.1.10, 14.2.1.11, and 14.2.1.12.
Abbreviation: AG-120 = ivosidenib; $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration.

図 3.2:3　日本人被験者及び白人被験者の用量別のイボシデニブ曝露量の散布図（AG120-C-006 試験）（続き）

各用量での被験者数が日本人及び白人ともに 10 例と少なく、$AUC_{0\text{-inf}}$ の被験者間変動が比較的大きいこと（日本人で約 21%～45%、白人で約 29%～46%）を考慮すると、AUC の差は、日本人被験者又は白人被験者の被験者間変動よりも小さく、各用量で個々のパラメータの範囲は同様である。t_{max} 及び $t_{1/2}$ については、各用量とも日本人被験者と白人被験者で同程度であった（表 3.2:3）。

表 3.2:3　日本人被験者及び白人被験者に絶食下で本剤を単回経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（AG120-C-006 試験及び AG120-C-004 試験）

Study	Dose (mg)	Race	$AUC_{0\text{-}tlast}$[1] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$[1] (ng·hr/mL)	C_{max}[1] (ng/mL)	t_{max}[2] (hr)	$t_{1/2}$[3] (hr)
AG120-C-006	250	Japanese (n=10)	55100 (23.9)	60800 (21.4)	1340 (34.3)	3.50 (3.00, 18.1)	40.9 (11.6)
		Caucasian (n=10)	69300 (31.5)	75500 (29.4)	1390 (23.8)	3.00 (2.00, 12.0)	45.8 (7.02)
	500	Japanese (n=10)	102000 (24.0)	108000 (22.9)	2020 (22.1)	3.00 (2.00, 6.00)	46.0 (15.9)
		Caucasian (n=10)	176000 (43.4)	185000 (42.4)	2850 (15.8)	3.02 (1.00, 9.00)	64.0 (22.5)
	1000	Japanese (n=10)	125000 (46.0)	130000 (44.9)	2440 (35.1)	3.00 (2.00, 9.00)	41.7 (15.2)
		Caucasian (n=10)	174000 (46.0)	180000 (46.4)	2930 (19.4)	4.00 (2.00, 24.2)	48.3 (26.2)
AG120-C-004	500[4]	Healthy subjects[5] (n=29)	136000 (31.6)	143000 (31.1)	2270 (21.3)	3.03 (1.00, 24.0)	55.4 (20.5)

Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Table 14.2.1.2 and m5.3.1.1.1 CSR AG120-C-004 Table 14.2.2-1.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half- life.

1　Geometric mean (GeoCV%).
2　Median (minimum, maximum).
3　Arithmetic mean (standard deviation).
4　Fasted cohort
5　white n=18 (60%), Asian n=4 (13.3%), black or African n=5 (16.7%).

イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の関与はわずかである。CYP3A4 は欧米人と日本人で多型がないことが知られている [8)]。AG120-C-006 試験では、日本人被験者の AUC が白人被験者よりも 30%低い結果となった。しかし、この結果は、根本的なイボシデニブの代謝活性や排泄経路の民族差に起因する可能性は低く、AG120-C-006 試験に組み入れられた被験者数が少なく、かつ 500 mg 投与例の白人被験者で想定よりも高い AUC が認められたことから説明できる可能性がある。

AG120-C-006 試験で認められたイボシデニブの曝露量は、IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）に臨床効果を有する曝露量であり、薬力学マーカーである 2-HG の有意な減少をもたらすことが示されている。本剤を 100 mg BID 及び 300～1200 mg QD 反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ の範囲を通して、血漿中及び骨髄中で 90%超の 2-HG 抑制効果が認められた。このことは 30%低いイボシデニブ曝露量でも臨床効果を有することを支持している（【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD】）。

さらに、AG120-C-009 試験の未治療の IDH1m AML 被験者 64 例のデータを用い、安全性及び有効性に関する曝露－反応解析を実施した（2.5.1 項を参照）。曝露－安全性解析では、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)、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）を安全性評価項目とした。曝露－有効性解析では、EFS、OR、CR、及び CR+CRh を有効性評価項目とした。曝露－反応解析の結果から、イボシデニブの曝露量と安全性及び有効性の各評価項目との間に、統計学的に有意な関係は示されなかった（2.5.1 項を参照)。

したがって、本剤が民族的要因による影響を受けやすい可能性は低く、未治療の日本人 IDH1m AML 患者で本剤の治療用量及び忍容性に臨床的に重要な違いは生じないことが予期される。

3.2.6　他の内因性要因

IDH1m 血液腫瘍被験者で、年齢、体重、BMI、肝機能指標（ALT、AST、総ビリルビン、総蛋白)、ベースライン時のアルブミン値、性、人種及び ECOG PS に対するイボシデニブの PK パラメータのプロットに傾向は認められなかった。したがって、これらの因子に基づく本剤の用量調節は必要ないと考えられた（【5.3.4.2.5_Report AG120-C-001-PKPD_Figure 14.4.3.2 及び Figure 14.4.3.3】、並びに【5.3.4.2.3_Report AG120-C-002-PKPD_Figure 14.4.3.2 及び Figure 14.4.3.3】)。

3.3　外因性要因による薬物動態への影響

3.3.1　他の薬剤による本剤への影響

アザシチジンの併用投与は本剤の PK に影響を及ぼさなかった。

3.3.1.1　CYP3A4 阻害剤

In vitro 試験により、イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の関与はわずかであることが示唆された（2.1.5 項)。したがって、強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与すると、イボシデニブの曝露量を上昇させる可能性がある。強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを用いた臨床試験（AG120-C-007 試験）で、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が、総曝露量（AUC）を 169%上昇（すなわち、幾何平均比で 269%）させた（2.2.1.4 項)。

PBPK シミュレーションで、本剤を反復経口投与したときの本剤の PK に対するイトラコナゾールの DDI の影響（AUC 比として 1.44）は、本剤を単回経口投与したとき（AUC 比として 2.14）よりも小さく、この違いは CYP3A4 の誘導による可能性があることが示された。イトラコナゾール及びその水酸化代謝物の曝露量は、イボシデニブの CYP3A4 誘導作用によって有意に低下し、結果的に CYP3A4 に対する阻害作用は低下した（【5.3.3.5.2_Report AG120-C-001-PBPK】)。一方、フルコナゾールは主に腎経路を介して排泄されるため、イボシデニブの CYP3A4 誘導作用による影響を受けにくい。そのため、PBPK モデルでは、本剤を反復経口投与したときの本剤の PK に

対するフルコナゾールの DDI の影響（AUC 比として 1.90）は、本剤を単回経口投与したとき（AUC 比として 1.73）と同程度であると予測された。

AG120-C-001 試験の IDH1m 血液腫瘍被験者から得られた利用可能な PK データ及び併用薬の記録を用いて、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤が本剤 500 mg QD 投与時のイボシデニブの曝露量に及ぼす影響を探索した。その結果の要約を表 3.3:1 に示す。本剤を反復経口投与したときの本剤の PK に対する強力な CYP3A4 阻害剤の DDI の影響は、おおむね AUC 又は C_{max} の 60%未満の上昇であった。中等度の CYP3A4 阻害剤では、AUC 又は C_{max} の 46%～90%の上昇が認められた。弱い CYP3A4 阻害剤に関しては、AG120-C-001 試験でイボシデニブの AUC 及び C_{max} に対する影響は認められず、PBPK モデルでも影響は予測されなかった。

トリアゾール系抗真菌剤やその他の中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤との DDI が予期されるが、その影響はイボシデニブの AUC 又は C_{max} の上昇が 100%以下（すなわち、2 倍以下）となる程度と予期される。イボシデニブの AUC 又は C_{max} の上昇によって 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、可能であれば中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤ではない適切な代替薬を検討すべきである。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、QT 間隔延長について綿密にモニタリングする必要がある。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。

表 3.3:1　イボシデニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する CYP3A4 阻害剤の影響の要約

Study/Analysis	Population	Ivosidenib Dose	CYP3A4 Inhibitor (Potency or Individual Drug)	C_{max} Increase	AUC Increase
DDI study AG120-C-007	Healthy subjects	250 mg single dose	Itraconazole	↔	↑ 169%
AG120-C-001 NCA PK	Subjects with advanced hematologic malignancies	500 mg multiple dose	Strong (N=53) Moderate (N=36)	↑ 47% ↑ 46%	↑ 54% ↑ 56%
AG120-C-001 Population PK	Subjects with advanced hematologic malignancies	500 mg multiple dose	Voriconazole (N=65) Posaconazole (N=33)	NC NC	↑ 57% ↑ 53%
			Fluconazole (N=65)	↑ 55%	↑ 69%
PBPK	Simulated subjects with AML	500 mg multiple dose	Itraconazole (strong)	↑ 29%	↑ 44%
			Fluconazole (moderate)	↑ 52%	↑ 90%
			Fluvoxamine (weak)	↔	↔

Source: m5.3.3.4.1 CSR AG120-C-007 Table 11-3; m5.3.3.5.2 Report AG120-C-001-PBPK Table 31, Table 37, Table 39; m5.3.4.2.5 Report AG120-C-001-PKPD Table 25; and m5.3.3.5.4 Report AG120-C-001-PPK Table 6-8 and Table 6-8a (20[redacted]-[redacted]-[redacted]-tfls-ag120-v5-table-6-8a.csv). Data cutoff date for AG120-C-001 was [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: AML = acute myeloid leukemia; AUC = area under the curve; C_{max} = maximum observed concentration; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interactions; NC = not calculated; NCA = noncompartmental analysis; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic (model); PK = pharmacokinetics.

3.3.1.2　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 誘導剤と本剤を併用する場合、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、フェノバルビタール、フェニトイン、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］は本剤との併用を避けることが望ましい。

3.3.1.3　UGT 阻害剤

ヒト AME（マスバランス）試験（AG120-C-003 試験）で、投与放射能の大半（投与放射能量の約 77%）が未変化体として回収された。イボシデニブは、酸化、N-脱アルキル化、N-脱アリール化、アミド加水分解、及びこれらの主要な代謝経路の組合せによる複数の経路で代謝された（【5.3.3.1.1_CSR AG120-C-003】）。2 種類のマイナー代謝物である M35 及び M36（N-脱アルキル化と、酸化及びグルクロン酸抱合の組み合わせによる代謝物）が投与放射能量に占める割合はそれぞれ 1%未満であった。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、欧州及び本邦の DDI に関するガイドライン [4)-5)]に基づき、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。

3.3.1.4　トランスポーター阻害剤

イボシデニブは、BCRP、OATP1B1、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（2.1.6 項）。

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（2.1.6 項）。CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害剤であり、P-gp 阻害の最悪のシナリオとなる可能性が高いイトラコナゾールがイボシデニブの 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。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。

3.3.1.5　胃酸抑制剤

イボシデニブは、生理的条件下ではイオン性基を有さず、水溶性は pH に依存しない。したがって、本剤を制酸剤、PPI、又は H2 受容体拮抗薬といった pH モジュレーターと併用投与した場合でも、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。

AG120-C-001 試験データに基づいて実施した母集団 PK 解析（【5.3.3.5.4_Report AG120-C-001-PPK】）で、本剤と胃酸抑制剤の併用投与が、相対的バイオアベイラビリティ及び／又はクリアランスに及ぼす影響を評価した。胃酸のモジュレーターを薬理学的クラス別（PPI、H2 受容体拮抗薬）に分類し、最も使用頻度の高い薬剤を選択した。PPI の中では、パントプラゾールが最も頻用されており（7%）、共変量解析のために選択した。また、H2 受容体拮抗薬の中では、ファモチジンが最も頻用されており（4%）、共変量解析のために選択した。パントプラゾール、ファモチジンといった pH モジュレーターとの併用は、イボシデニブ曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。

3.3.2　本剤による他の薬剤への影響

3.3.2.1　CYP の基質

In vitro 試験の結果から、イボシデニブは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の弱い阻害剤であり、IC_{50} は 50 μM 超であること、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 を直接阻害するという根拠はほとんどないか、全くないことが示唆された。イボシデニブは、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対して、時間依存的又は代謝依存的な阻害作用のいずれも示さない（2.1.7 項）。推奨用量である 500 mg QD で本剤を投与したときの遊離型（非結合型）イボシデニブの C_{max} に基づくと、イボシデニブがこれらの CYP 酵素を阻害して、臨床的に重要な DDI が生じる可能性は低い。

さらに、*In vitro* 試験の結果から、イボシデニブはヒト CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導剤であることが示唆され（2.1.8 項）、イボシデニブはこれらの酵素の基質の曝露量を低下させる可能性がある。PBPK シミュレーションで、本剤 500 mg QD 投与は、ブプロピオン、レパグリニド及びワルファリンをそれぞれ基質として CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 活性を弱く誘導すること、ミダゾラムを基質として CYP3A4 活性を強く誘導することが示された（2.4 項）。

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。このような薬剤の使用が避けられない場合には、基質の有効性の喪失について患者をモニタリングすべきである。

- 感受性が高い CYP3A4 の基質には、特定のアゾール系抗真菌薬（例：イトラコナゾール、ケトコナゾール）及びアルフェンタニル、シクロスポリン、エベロリムス、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムスなどの治療域が狭い CYP3A4 の基質が含まれる。
- 感受性が高く治療域が狭い CYP2C9 の基質には、フェニトイン、ワルファリンが含まれる。

3.3.2.2　UGT の基質

複数の UGT（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15）に対するイボシデニブの UGT 阻害能を *in vitro* で検討した（AG120-N-099 試験）。UGT1A1 を除き、検討したすべての UGT で IC_{50} は 50 µM 超であった。UGT1A1 に対する IC_{50} は 41 µM であった。本剤を 500 mg QD 反復経口投与したときの C_{max_free} は約 0.64 µM［(C_{max} 6551 ng/mL×F_u 0.057)/分子量 583 から計算］であったことから、イボシデニブによって *in vivo* で UGT1A1 が阻害される可能性は低いと考えられる。本剤を推奨用量で投与したとき、UGT1A1 阻害を介した DDI の相互作用薬になるとは予測されない。

3.3.2.3　トランスポーターの基質

In vitro 試験の結果から、イボシデニブは P-gp の阻害剤であり、IC_{50} は 19.6 µM であることが示唆された（2.1.9 項）。また、CYP3A4 誘導の共通メカニズム［すなわち、pregnane X receptor（PXR）の活性化］に基づくと、イボシデニブは P-gp を誘導する可能性もある。しかし、推奨用量である 500 mg QD で本剤を投与したときの C_{max_free} の平均値（約 1 µM）に基づくと、イボシデニブによる P-gp の阻害を介した DDI が臨床的に重要である可能性は低い。PBPK シミュレーションで、本剤 500 mg を投与したとき、ジゴキシン（P-gp の高感受性基質）の AUC 及び C_{max} の比は変化しないと予測された（2.4 項）。これらのシミュレーションの結果から、P-gp の高感受性基質を用いた臨床 DDI 試験の実施は不要と考えられた。

イボシデニブは、*in vitro* では OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であると考えられ、IC_{50} はそれぞれ 9.56 及び 22.8 µM であった。イボシデニブは、OAT1 及び OCT2 介在性のプローブ基質の取込みを阻害しなかったが（IC_{50}：65 µM 超）、OAT3 を阻害した（IC_{50}：0.322 µM）（2.1.9 項）。推奨用量である 500 mg QD で本剤を投与したときの C_{max_free} に基づくと、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT2 トランスポーターの阻害を介した DDI は臨床的に重要である可能性は低いと考えられるが、イボシデニブが OAT3 の高感受性基質との DDI を引き起こす可能性はある。PBPK シミュレーションで、本剤の 500 mg QD 投与は OAT3 の活性をやや（30%未満）阻害することが、メトトレキサートを基質として示された（2.4 項）。*In vitro* で観察された OAT3 阻害の臨床的な意義については臨床 DDI 試験で検討していない。

3.3.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性

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。

3.3.4　食事の影響

食事の影響を【2.7.1_2.2】項に記載する。要約すると、本剤を 500 mg 単回経口投与したときのイボシデニブの曝露量は高脂肪食によって上昇し、AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 25%及び 98%上昇した。食事の有無にかかわらず本剤を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、高脂肪食と一緒に服用すべきではない。

3.4　血漿中濃度－QTc 関係

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[9)-10)]に準じて評価した。

3.4.1　IDH1m 血液腫瘍被験者及び健康被験者

イボシデニブの血漿中濃度－QTc 関係を、AG120-C-001 試験、AG120-C-002 試験及び AG120-C-004 試験で、時間を一致させた評価可能な 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。

3.4.1.1　方法

AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験では投与前及び投与後 0.5～8 時間に、AG120-C-004 試験では投与後 1、2、4 及び 24 時間に 12 誘導 ECG の 1 回測定又は連続 2 若しくは 3 回測定を実施し、イボシデニブの血漿中濃度を評価するための検体を、名目上の同じ評価時点で採取した。ベースライン時の ECG データ、及びベースライン後の時間を一致させた血漿中濃度－QT 間隔データを含む完全な QT 解析データセットを作成した。主要解析では、最大限の精度を得るため、連続 3 回測定値のみのデータセット（連続 3 回測定データセット：ECG の 1 回測定及び連続 2 回測定値を除くデータセットで、全データセットの約 85%）を使用し、副次解析では、ECG の回数（1、2 又は 3）によって重み付けした全データセットを使用した。追加の副次解析では、各試験を個別にモデル化した。QT 間隔に与える心拍数の影響を取り除く補正法を選択するために、Fridericia 補正法と Bazett 補正法を比較した。

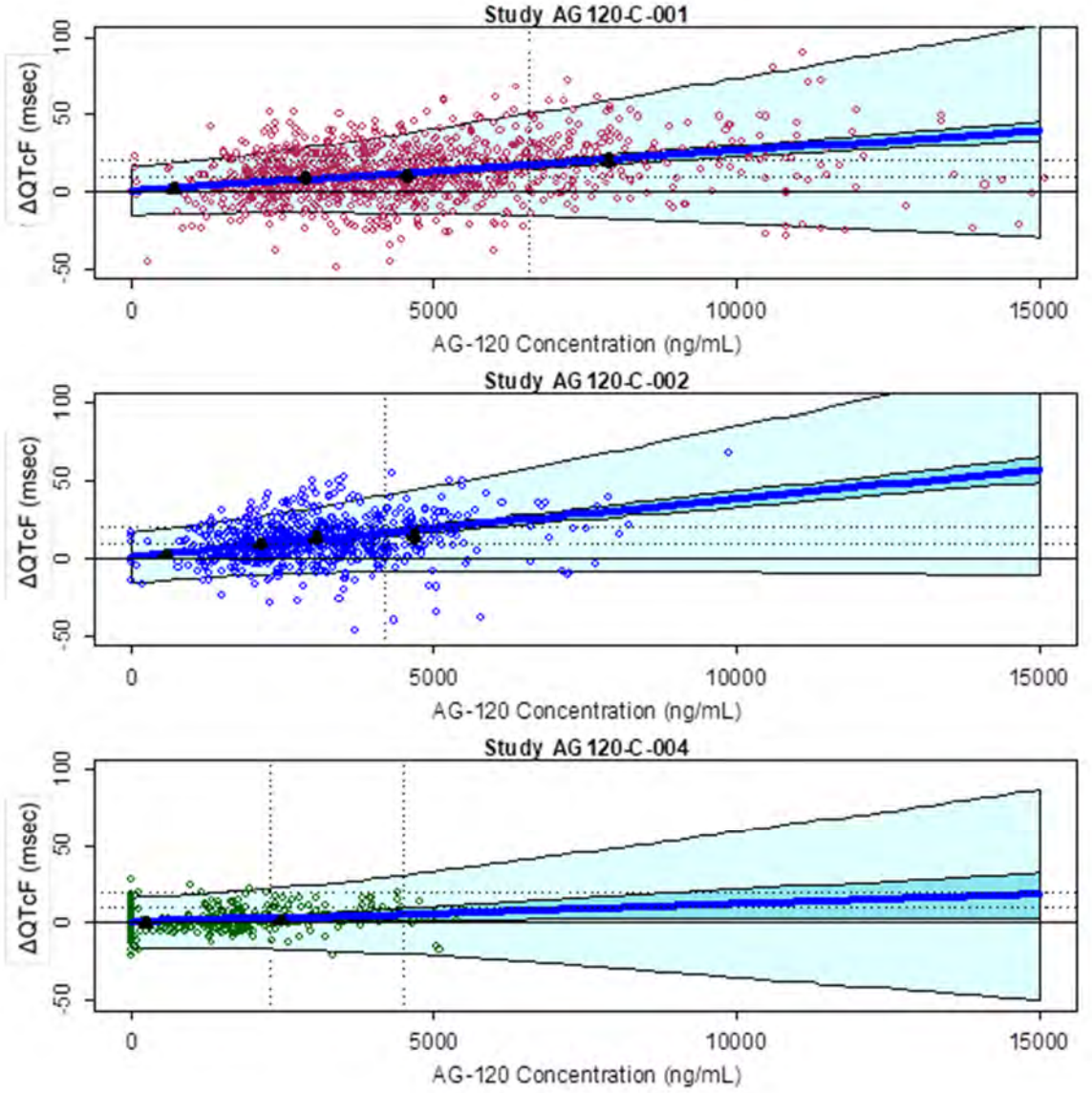
血漿中濃度と心拍補正 QT 間隔のベースラインからの変化（ΔQTc）の関係を定量化するために線形混合効果モデルを推定した。切片と傾きを、加法的ランダム被験者間変動（BSV）を伴う母平均値としてモデル化した。切片と傾きに対する BSV は二変量正規分布であると仮定した。傾きに対する試験効果を検定した。また、標準的なステップワイズ変数増加－変数減少探索法を用いて、切片に共変量を追加して検定した。検定した共変量には、ベースライン時の人口統計学的変数、ベースライン時の QTcF、電解質（連続変数として、及び平均値よりも大きい値を示す 2 値フラグとして）、試験効果、健康被験者－癌被験者効果、腫瘍タイプ、QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントのリスクが既知の薬剤のフラグ、並びにベースライン時の心障害のフラグ

が含まれた。モデルの相対的な性能を、有意水準 0.05 の尤度比検定のほか、パラメータ推定値の精度評価を用いて評価した。最終モデルを用いて、治療用量（500 mg QD）及び治療用量を超える高用量（800 及び 1200 mg）を含む様々な QD 用量での C_{max} の幾何平均値で、ΔQTcF の平均値及び 90% CI を予測した。

3.4.1.2　結果

被験者 314 例（うち 171 例は AG120-C-001 試験の被験者）の 2377 回（うち 1203 回は AG120-C-001 試験で実施）の連続 3 回測定の ECG データと時間を一致させた血漿中濃度データを、連続 3 回測定データセットに含めた。補正法については Fridericia 補正法（ΔQTcF）を選択した。血漿中濃度－ΔQTc 関係の傾きに有意な試験効果が認められたため、主要モデルでは試験ごとに別々の傾きを使用し、感度分析では比較のために単一の傾きを使用した。切片を除くすべての係数は有意であった（$p<0.05$）。共変量（切片の調整として）はモデル間で同様であった。主要モデルの共変量は、ベースライン時の QTc（ΔQTc に負の影響を及ぼす）、年齢（正）、補正カルシウム 5 日間平均値（負）、QT 間隔延長リスクを有する薬剤のフラグ（負）、平均値よりも大きいマグネシウム値のフラグ（負）であった。

最終モデル（共変量は標本平均値に設定）でイボシデニブの血漿中濃度に対して予測された ΔQTcF の平均値を、試験ごとの実測値とともに図 3.4:1 に示す。AG120-C-001 試験では、QTcF はイボシデニブの血漿中濃度に対して 0.00258 ms/(ng/mL)［相対標準誤差（RSE）：9.5%］で延長すると予測された。AG120-C-001 試験の本剤 500 mg QD 投与（173 例）での C2D1 における C_{max} の幾何平均値である 6551 ng/mL では、ΔQTcF は 17.2 ms（90% CI：14.7～19.7 ms）と予測された（表 3.4:1）。予測された ΔQTcF は、IDH1m R/R AML 部分集団のみを対象とした感度分析では 16.1 ms（90% CI：13.3～18.9 ms）に減少した（表 3.4:1）。本剤 1200 mg QD 投与で予測された ΔQTcF の平均値は 26.7 ms（90% CI：22.8～30.7 ms）であった（表 3.4:2）。AG120-C-002 試験では、AG120-C-001 試験よりもイボシデニブの C_{max} が低かったため、予測された ΔQTcF はやや小さかった（表 3.4:1）。副次解析及び感度分析では、本剤が ΔQTcF に及ぼす影響の傾向及び程度はこれらの結果とおおむね整合していた。



Source: m5.3.4.2.6 Report AG120-C-META-CQT Figure 6-5. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; ECG = electrocardiogram; ΔQTcF = change from baseline QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method.
Note: Results are shown by study, but projections come from the combined model ($\Delta QTcF = Intercept + Slope_{001} \times Conc_{001} + Slope_{002} \times Conc_{002} + Slope_{004} \times Conc_{004}$). Study populations: subjects with cancer (AG120-C-001, AG120-C-002), healthy subjects (AG120-C-004). Points: data; center blue line: projected mean ΔQTcF (with covariates set to sample means); dark blue shaded area: its 90% CI; heavy black vertical bars: mean ± 90% CI of ΔQTcF at the mean of each concentration quartile (for Study AG120-C-004, just the below-median and above-median means, because of a high proportion of zero concentrations); light blue shaded area: 90% Prediction Interval using between-subject and residual variability; dotted horizontal lines: ΔQTcF = 10 and 20 msec; dotted vertical lines: C_{max} values for each study. Separate lines are shown for fasted and fed in AG120-C-004. Not shown: Study AG120-C-001 outlier at (12,600 ng/mL, 186.7 msec).

図 3.4:1　試験ごとのイボシデニブの血漿中濃度に対して予測されたΔQTcF 及び実測値（連続 3 回測定 ECG データを用いた主要モデル）

表 3.4:1 異なる被験者集団に対して本剤を 500 mg QD 投与したときのΔQTcF の平均値（90% CI）予測

Population	Scenario	500 mg GM C_{max} (ng/mL)	ΔQTcF (msec)	
			Mean	90% CI
Advanced hematologic malignancies	Study AG120-C-001 in triplicate-data combined (primary) model	6551 (N=173)	17.2	(14.7, 19.7)
	Same without highest ΔQTcF outlier	6551 (N=173)	16.8	(14.4, 19.3)
	Study AG120-C-001 in full-data combined model	6551 (N=173)	16.2	(14.0, 18.3)
	Study AG120-C-001 modeled alone, triplicate data	6551 (N=173)	17.0	(14.6, 19.4)
	R/R AML subjects modeled alone, triplicate data	6551 (N=173)	16.1	(13.3, 18.9)
	Study AG120-C-001 in triplicate-data, no-study-effect model	6551 (N=173)	18.7	(16.8, 20.7)
Solid tumors	Study AG120-C-002 in triplicate-data combined (primary) model	4186 (N=116)	16.1	(14.0, 18.3)
	Study AG120-C-002 in full-data combined model	4186 (N=116)	16.3	(14.5, 18.2)
	Study AG120-C-002 modeled alone, triplicate data	4186 (N=116)	16.5	(14.1, 18.9)
	Study AG120-C-002 in triplicate-data, no-study-effect model	4186 (N=116)	12.1	(10.9, 13.3)
Healthy subjects	Study AG120-C-004 in triplicate-data combined model, fasted	2270 (N=29)	3.0	(0.8, 5.2)
	Study AG120-C-004 in (triplicate-data) combined model, fed	4493 (N=27)	5.7	(1.4, 9.9)

Source: m5.3.4.2.6 Report AG120-C-META-CQT Table 6-7. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; ΔQTcF = change from baseline QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method; GM = geometric mean; QD = once daily; R/R AML = relapsed/refractory acute myeloid leukemia.

表 3.4:2 AG120-C-001 試験での本剤の各用量におけるΔQTcF の平均値（90% CI）予測（主要モデル）

Dose	C_{max} (ng/mL)	ΔQTcF Mean (90% CI)			
		Model: Primary	Full-Data Combined	Study AG120-C-001 Alone	R/R AML Alone
250 mg QD	4,600	12.1 (10.4, 13.9)	11.5 (9.9, 13.0)	12.0 (10.4, 13.7)	11.5 (9.5, 13.4)
300 mg QD	5,048	13.3 (11.4, 15.2)	12.5 (10.9, 14.2)	13.2 (11.4, 15.0)	12.5 (10.4, 14.6)
500 mg QD	6,551	17.2 (14.7, 19.7)	16.2 (14.0, 18.3)	17.0 (14.6, 19.4)	16.1 (13.3, 18.9)
800 mg QD	8,325	21.8 (18.6, 25.0)	20.5 (17.7, 23.3)	21.5 (18.4, 24.6)	20.4 (16.8, 24.0)
1,200 mg QD	10,238	26.7 (22.8, 30.7)	25.1 (21.7, 28.6)	26.4 (22.5, 30.2)	25.0 (20.4, 29.5)

Source: m5.3.4.2.6 Report AG120-C-META-CQT Table 6-9. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; ΔQTcF = change from baseline QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method; QD = once daily; R/R AML = relapsed/refractory acute myeloid leukemia.

3.4.1.3 結論

- イボシデニブの血漿中濃度とΔQTcF との関係の主要解析で有意な正の傾きが示され、AG120-C-001 試験で推奨用量である 500 mg QD で本剤を投与したときの C_{max} の幾何平均

値で、ΔQTcF に対する影響の予測値の平均値は 17.2 ms、90% CI の上限値は 19.7 ms であった。

- IDH1m R/R AML 部分集団のみを対象とした感度分析では、ΔQTcF の 90% CI の上限値は 18.9 ms に減少した。
- 治療用量を超える高用量（800 及び 1200 mg）での ΔQTcF の予測値の平均値は 20 ms を上回った。
- 副次解析でも、有意な正の傾きと、おおむね同程度の ΔQTcF に対する影響が示され、90% CI の上限値は、IDH1m 血液腫瘍被験者（AG120-C-001 試験）で 18.3～19.4 ms、IDH1m 固形腫瘍被験者（AG120-C-002 試験）で 18.2～18.9 ms であり、いずれも 20 ms をやや下回った。
- ΔQTcF の予測値は、IDH1m 血液腫瘍被験者よりも IDH1m 固形腫瘍被験者で低かった。
- これらの解析結果から、治療用量及び治療用量を超える高用量の本剤が QT 間隔延長に及ぼす影響の頑健性のある評価が提供される。

3.4.2　未治療の IDH1m AML 被験者

イボシデニブの曝露量と QT 間隔延長の関係を解析した結果、血漿中 C_{max} の上昇に伴い QT 間隔延長のリスクは上昇することが示された。定常状態（C2D1）におけるイボシデニブの C_{max} の幾何平均値は、未治療の IDH1m AML 被験者（34 例）（AG120-C-009 試験）で 6145 ng/mL であり、これは、AG120-C-001 試験で本剤 500 mg QD を投与したとき（C2D1）の全体集団［173 例（用量漸増パートと拡大パートの被験者を併合）］の C_{max} の幾何平均値（6551 ng/mL）と同程度であった。したがって、AG120-C-001 試験でのイボシデニブによる ΔQTcF への影響の程度が C_{max} によって決まると仮定すると、AG120-C-009 試験の未治療の IDH1m AML 被験者集団での ΔQTcF 予測値（影響の平均値及び 90% CI の上限値）は、AG120-C-001 試験の IDH1m R/R AML 被験者集団及び全体集団と同程度であることが予期される。

3.5　用量設定根拠及び用量調節の推奨

用量設定根拠の詳細を【2.7.3_4】項に示し、本項ではその概要を示す。

3.5.1　未治療の IDH1m AML に対する推奨用量の妥当性

AG120-C-001 試験（IDH1m 血液腫瘍被験者に本剤を単剤で投与）の拡大パートの本剤の臨床用量を、用量漸増パートの薬力学（2-HG の抑制）、PK、安全性及び予備的有効性成績に基づいて決定した。用量漸増パート及び拡大パートの成績から、本剤を単剤で投与する場合、本剤 500 mg QD 反復経口投与が、IDH1m 血液腫瘍の治療に適切であることが確認された。さらに、AG120-C-009 試験（未治療の IDH1m AML 被験者に本剤をアザシチジンと併用投与）の成績から、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤をアザシチジンと併用する場合、本剤の推奨用量を 500 mg QD として反復経口投与することが支持される。

薬力学的バイオマーカーである 2-HG の最大抑制は 500 mg QD 反復経口投与で認められ、500 mg 超の QD 反復経口投与では 2-HG のさらなる抑制は認められず、500 mg 未満の QD 反復経口投与では抑制の程度が低かった。これらの結果と整合して、PK データから、イボシデニブの血漿中曝露量の上昇は用量に比例した上昇を下回り、500 mg QD を超える用量で曝露量がプラトーに達することが示された。イボシデニブは濃度依存的に QTc を延長させることから、500 mg QD を超える用量での本剤の投与は QT 間隔の延長に関連すると予測された。イボシデニブの半減期は長いことから、QD 投与が支持された。

さらに、AG120-C-009 試験成績が、未治療の IDH1m AML 患者を対象とする本剤の推奨用量を支持している。

AG120-C-009 試験で、アザシチジン併用下で本剤 500 mg QD 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、蓄積は軽度から中等度であり、アザシチジンは本剤の PK に影響を及ぼさず、反復経口投与後（C1D15）の血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の平均値は 80%（中央値では 90%超）であった。これらの結果は、IDH1m R/R AML 被験者（AG120-C-001 試験）における本剤単剤投与後の結果と同様であり、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された。

本剤をアザシチジンと併用するときの本剤の推奨用量である 500 mg QD の有効性は、未治療の IDH1m AML 患者を対象とした AG120-C-009 試験で示された（【2.7.3】項）。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て、EFS が有意に改善し［片側 p=0.0011、ハザード比（HR）：0.33、95% CI：0.16～0.69］、CR、CR+CRh、客観的奏効率（ORR）も有意に改善した。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て、IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR（CR_{IDH1_MC}）の割合（CR_{IDH1_MC}率）も高かった。本剤+アザシチジン群では、骨髄単核細胞及び末梢血単核細胞のいずれを対象とした CR_{IDH1_MC} 率も 14/43 例（32.6%）であり、プラセボ+アザシチジン群では、骨髄単核細胞を対象とした CR_{IDH1_MC} 率は 2/34 例（5.9%）、末梢血単核細胞を対象とした CR_{IDH1_MC} 率は 4/34 例（11.8%）であった。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て、全生存期間（OS）が有意に改善した（片側 p=0.0005、HR：0.44、95% CI：0.27～0.73）。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。

選択された 12 種類の AE、並びに EFS、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（2.5 項）。

アザシチジン併用下での本剤 500 mg QD 投与の全体的な臨床データ（特に本剤の投与が EFS 及び OS の持続的改善に寄与していること）、並びに PK 及び薬力学データに基づき、申請する効能又は効果における本剤の推奨用量は 500 mg QD であることが支持される。

3.5.2　有害事象に伴う用量調節

年齢、性及び人種に基づく本剤の用量調節は必要ない。PK、有効性及び AE について、年齢別、性別及び人種別の解析結果の要約を、2.2 項及び 2.3 項（PK）、【2.7.3_3.3】項（有効性）、【2.7.4_5.1】項及び【2.7.4_5.2】項（AE）に示す。

AG120-C-009 試験で、本剤+アザシチジン群の 17/71 例（23.9%）、プラセボ+アザシチジン群の 8/73 例（11.0%）が、イボシデニブ又はプラセボの減量を必要とした。最も多かった減量の理由は、本剤+アザシチジン群［10 例（14.1%）］及びプラセボ+アザシチジン群［6 例（8.2%）］ともに AE であった。イボシデニブを減量した日数の中央値は 20.0 日であった（【2.7.4_1.2.2】項）。イボシデニブ又はプラセボの投与を中断した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群［53 例（74.6%）］とプラセボ+アザシチジン群［54 例（74.0%）］で同程度であった。最も多かった投与中断の理由は、本剤+アザシチジン群［20 例（28.2%）］及びプラセボ+アザシチジン群［28 例（38.4%）］ともに AE であった。イボシデニブの投与中断日数の中央値は 7.0 日であった（【2.7.4_1.2.2】項）。

3.5.3　特別な試験

該当する試験はない。

4. 参考文献

1) Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
2) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, 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]
3) Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):820-34. [PE0163338]
4) EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. [PE0078267]
5) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号）[PE0175933]
6) Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）[PE0175961]
7) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）[PE0176110]
8) Kurose K, Sugiyama E, and Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. [PE0163273]
9) 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]
10) 「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]

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 8
1.1　IDH1m AML に対する本剤とアザシチジンの併用投与の科学的根拠 8
1.2　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試験の概略 8
1.2.1　AG120-C-009 試験 12
1.2.1.1　全般的な試験デザイン 12
1.2.1.2　主要評価項目の変更 12
1.2.1.3　IDMC による計画外の解析及び試験登録中止勧告 13
1.2.1.4　被験者集団 14
1.2.1.5　*IDH1* 遺伝子変異陽性の中央一括測定 14
1.2.1.6　解析方法 14
1.2.2　AG-221-AML-005 試験 21
1.2.2.1　全般的な試験デザイン 21
1.2.2.2　被験者集団 22
1.2.2.3　解析方法 23

2.　個々の試験結果の要約 23
2.1　AG120-C-009 試験 23
2.2　AG-221-AML-005 試験 26

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1　試験対象集団 27
3.1.1　被験者の内訳 27
3.1.1.1　AG120-C-009 試験 27
3.1.1.2　AG-221-AML-005 試験 28
3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 29
3.1.2.1　AG120-C-009 試験 29
3.1.2.2　AG-221-AML-005 試験 33
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 34
3.2.1　EFS 35
3.2.1.1　AG120-C-009 試験 35
3.2.1.2　AG-221-AML-005 試験 39
3.2.2　OS 39
3.2.2.1　Study AG120-C-009 試験 39
3.2.2.2　AG-221-AML-005 試験 43
3.2.3　客観的抗腫瘍効果 45
3.2.3.1　CR 率 45
3.2.3.2　CR+CRh 率 46
3.2.3.3　CR+CRi 率 47
3.2.3.4　ORR 47
3.2.3.5　効果持続期間 48
3.2.3.6　効果到達時間 49
3.2.4　CR_{IDH1_MC} 率 50
3.2.5　その他の臨床的ベネフィット 51
3.2.5.1　輸血依存 51
3.2.5.2　HRQoL 52
3.3　部分集団での比較 56
3.3.1　EFS 56
3.3.2　OS 57
3.4　日本人集団の有効性 58

3.4.1　試験対象集団 58
3.4.1.1　被験者の内訳 58
3.4.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 59
3.4.2　有効性の結果 61
3.4.2.1　EFS 61
3.4.2.2　OS 62
3.4.2.3　客観的抗腫瘍効果 64
3.4.2.4　CR_{IDH1_MC} 率 64

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
4.1　用法及び用量の選択 64
4.2　用法及び用量の選択を裏付けるデータ 65
4.2.1　薬物動態 65
4.2.2　薬力学 65
4.2.3　有効性 66
4.3　曝露－反応関係 66
4.4　用量変更 66
4.5　要約 66
4.6　用量についての検討事項 67
4.6.1　年齢、性及び人種 67
4.6.2　腎機能障害 67
4.6.3　肝機能障害 67

5.　効果の持続、耐薬性 67

6.　参考文献 70

7.　付録 71
7.1　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の有効性試験の結果 71

表目次

表 1.2:1　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の有効性試験 10
表 1.2:2　EFS の主要解析で考慮したアウトカム、イベントの種類、及びイベント発生又は打切り日 16
表 3.1:1　被験者の組入れ及び内訳－AG120-C-009 試験（FAS） 28
表 3.1:2　被験者の内訳－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS） 29
表 3.1:3　ベースライン時の疾患特性－AG120-C-009 試験（FAS） 30
表 3.1:4　人口統計学的特性－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS） 34
表 3.2:1本剤の有効性－AG120-C-009 試験（FAS）及び AG-221-AML-005 試験（第 Ib 相、FAS） 35
表 3.2:2　EFS の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 36
表 3.2:3EFS の概要－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS） 39
表 3.2:4　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） 40
表 3.2:5　OS の追跡調査期間の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）（FAS） 41
表 3.2:6　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） 42
表 3.2:7　OS の追跡調査期間の概要－AG120-C-009 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）（FAS） 43
表 3.2:8OS の概要－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS） 44
表 3.2:9　CR 率の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 46
表 3.2:10 CR+CRh 率の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 47
表 3.2:11 ORR の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 48
表 3.2:12 CR_{IDH1_MC} 率の概要－AG120-C-009 試験（バイオマーカー解析対象集団） 51
表 3.2:13 EORTC QLQ-30 Global Health Status/QoL 及び Fatigue スコアのベースライン時からの変化の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 54
表 3.4:1　日本人被験者の組入れ及び内訳－AG120-C-009 試験（FAS） 59
表 3.4:2　日本人被験者のベースライン時の疾患特性－AG120-C-009 試験（FAS） 60
表 3.4:3　日本人被験者の EFS の概要－AG120-C-009 試験（FAS） 62
表 3.4:4　日本人被験者の 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） 63
表 3.4:5　日本人被験者の 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） 63

図目次

図 3.2:1　EFS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（FAS）.....37
図 3.2:2　EFS の感度分析#5 の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（FAS）.....38
図 3.2:3　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）.....41
図 3.2:4　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）.....43
図 3.2:5　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）.....45
図 3.2:6　Global Health Status/QoL スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS）..55
図 3.2:7　Fatigue スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS）.....55
図 3.3:1　EFS の部分集団別フォレストプロット－AG120-C-009 試験（FAS）.....57
図 3.3:2　OS の部分集団別フォレストプロット－AG120-C-009 試験（FAS）.....58

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
α-KG	α-ketoglutarate	アルファケトグルタル酸
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	Absolute neutrophil count	絶対好中球数
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-4}	AUC from time 0 to 4 hours	0 時間から 4 時間までの AUC
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス
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
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
DNA	Deoxyribonucleic acid	―
DOCR	Duration of CR	CR 期間
DOCRh	Duration of CR + CRh	CR+CRh 期間
DOCRi	Duration of CR + CRi (including CRp)	CR+CRi（CRp を含む）期間
DOR	Duration of response	奏効期間
DRT	Dose review team	用量検討チーム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EFS	Event-free survival	無イベント生存（期間）
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	―
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	―
EOT	End of treatment	投与終了時
EQ-5D-5L	5-level EuroQol Five Dimensions Questionnaire	―
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
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

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）
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
IRT	Interactive response technology	自動応答技術
IV	Intravenous	静脈内
IWG	International Working Group	―
IWRS	Interactive web response system	web 登録システム
MC	Mutation clearance	変異クリアランス
MLFS	Morphologic leukemia-free state	形態学的無白血病状態
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®	―
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存（期間）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	Per Protocol 解析対象集団
PR	Partial remission	部分寛解
PS	Performance status	全身状態
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Heart-rate corrected QT interval	心拍補正 QT 間隔
RBC	Red blood cell	赤血球
RCD	Recommended combination dose	推奨併用量
RMST	Restricted mean survival time	境界内平均生存時間
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous	皮下
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
US value set	United States value set	―
US index value	United States index value	―
VAS	Visual analog scale	―
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.　背景及び概観

イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）を有する急性骨髄性白血病（AML）（すなわち *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML）を効能又は効果とした 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）の製造販売承認申請を裏付ける有効性の概要を本 2.7.3 項に示す。

申請する効能又は効果を裏付ける主要な有効性の評価は、アザシチジンの併用下で本剤とプラセボを比較する、第 III 相、無作為化、プラセボ対照試験（AG120-C-009 試験）に基づいている。また、第 Ib／II 相試験（AG-221-AML-005 試験）によっても本剤の有効性が裏付けられている。これらの 2 試験によって、IDH1m を有する AML（以下、IDH1m AML）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。

1.1　IDH1m AML に対する本剤とアザシチジンの併用投与の科学的根拠

本剤は、IDH1m 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、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。

IDH1m によってアルファケトグルタル酸（α-KG）が 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）に変換され、2-HG によって骨髄細胞分化の障害、骨髄芽球増殖の亢進及び細胞分化の阻害が生じる。IDH1m AML 異種移植マウスを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験では、変異した IDH1 を本剤が阻害することによって 2-HG 濃度が低下し、骨髄細胞の分化が誘導された。IDH1m AML 患者の末梢血で、本剤投与による 2-HG 濃度の低下、芽球数の減少及び成熟骨髄細胞の割合の上昇が認められた。また、骨髄及び末梢血で、本剤投与によって IDH1m の変異型アレルの頻度の低下が認められた。

アザシチジンは AML 治療において標準的な強度の低い化学療法であり、その作用機序は DNA の低メチル化及び直接的な細胞毒性をもたらすことである。IDH1m AML 細胞株に本剤とアザシチジンを作用させると、本剤又はアザシチジンを単独で作用させたときよりも、細胞分化及び細胞死が増加した [1)]。

1.2　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試験の概略

未治療の IDH1m AML 患者を対象として本剤とアザシチジンの併用投与の有効性を評価した 2 試験（AG120-C-009 試験及び AG-221-AML-005 試験）の概略を表 1.2:1 に示す。

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 患者を対象に、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（割付け比 1：1）であった。試験デザイン、有効性の評価項目及び解析方法の概略を 1.2.1 項に、解析結果を 2.1 項に示す。主要評価項目である無イベント生存（期間）（EFS）及び他の全評価項目の解析のデー

タカットオフ日は 2021 年 3 月 18 日であった。なお、全生存（期間）（OS）については、2022 年 6 月 30 日のデータカットオフに基づく更新データも示す。

AG-221-AML-005 試験の第 Ib 相で、本剤又は変異型イソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）阻害剤である AG-221（エナシデニブ）をアザシチジンと併用して経口投与したときの安全性及び臨床効果を評価した。本剤とアザシチジンの併用投与の安全性をさらに評価し、また、薬物動態（PK）用検体を採取するため、用量検討チーム（DRT）による推奨併用量（RCD）の宣言後、本剤の拡大パート（RCD 投与）に最大 15 例を組み入れることとした。試験デザイン、有効性の評価項目及び解析方法の概略を 1.2.2 項に、解析結果を 2.2 項に示す。本試験のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、本 2.7.3 項では、第 Ib 相の用量探索パート及び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のデータを示す。

表 1.2:1　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の有効性試験

試験番号 被験者を組み入れた試験実施施設 実施国・地域 試験期間	試験 デザイン 目的	治験薬の投与	被験者数	期間	男性 / 女性 平均年齢 （範囲）	主な診断 選択基準	有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-009 89 施設 オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、EU、イスラエル、日本、韓国、メキシコ、ロシア、台湾、イギリス、米国 20[redacted]～継続中	第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 有効性、安全性、 PK、PD	イボシデニブ 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回反復経口投与 プラセボ 28 日サイクルで連日、1 日 1 回反復経口投与 アザシチジン 28 日サイクルで 7 日間（Day 1～7）、75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与	組入れ目標被験者数：200 例 2021/3/18 データカットオフ時点 無作為化例：146 例（イボシデニブ+アザシチジン群 72 例、プラセボ+アザシチジン群 74 例）	3 年間	男性 55% / 女性 45% 76 歳（45～94 歳）	強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者	主要評価項目：EFS 重要な副次的評価項目：OS、CR 率、CR+CRh 率、ORR その他の副次的評価項目：CR+CRi 率、CR_{IDH1_MC} 率、DOCR/DOR、TTCR/TTR、HRQoL	組入れ完了、試験継続中 完全な Primary CSR（データカットオフ日：2021/3/18） 【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009】 CSR Addendum（データカットオフ日：2022/6/30） 【5.3.5.1.2_CSR Addendum AG120-C-009】

試験番号 被験者を組み入れた試験実施施設 実施国・地域 試験期間	試験 デザイン 目的	治験薬の投与	被験者数	期間	男性 / 女性 平均年齢 （範囲）	主な診断 選択基準	有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日） 報告書の添付場所
AG-221-AML-005 （治験依頼者：Celgene 社 / BMS 社） 64 施設 オーストラリア、カナダ、EU、韓国、スイス、イギリス、米国 2016/6/3～継続中	第 Ib／II 相、多施設、無作為化、非盲検、用量探索及び拡大試験 第 Ib 相：安全性、忍容性、RCD、予備的有効性、PK、PD	イボシデニブ 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回反復経口投与 アザシチジン 28 日サイクルで 7 日間（Day 1～7）、75 mg/m^2/日を SC 投与 エナシデニブ 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与	第 Ib 相：用量探索パート（イボシデニブ）及び拡大パート（イボシデニブ） 組入れ目標被験者数：24 例 20[redacted]データカットオフ時点 投与例：23 例	3 年間	男性 48% / 女性 52% 76 歳（61～88 歳）	第 Ib 相：用量探索パート（イボシデニブ）及び拡大パート（イボシデニブ） 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者 第 Ib 相：用量探索パート（エナシデニブ） 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH2m AML 患者	副次的評価項目：CR+CRh 率、ORR その他の有効性評価指標：EFS、OS、DOCR/DOR、TTCR/TTR	組入れ完了、試験継続中 中間 CSR（データカットオフ日：20[redacted]） 【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005】

略語・略号: AML = 急性骨髄性白血病; BMS = Bristol Myers Squibb; CR = 完全寛解; CRh = 血液学的回復が部分的な CR; CRi = 血液学的回復が不完全な CR; CR_{IDH1_MC} = IDH1 変異クリアランス（MC）を伴う CR; CSR= 総括報告書; DOCR = CR 期間; DOR = 奏効期間; EFS = 無イベント生存（期間）; EU = 欧州連合; HRQoL = 健康関連生活の質; IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1; IDH1m = IDH1 変異; IDH1m AML= IDH1m を有する AML; IDH2 =イソクエン酸脱水素酵素 2; IDH2m = IDH2 変異; IDH2m AML = IDH2m を有する AML; IV = 静脈内; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存（期間）; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; RCD =推奨併用量; SC = 皮下; TTCR = CR に到達するまでの時間; TTR = 奏効に到達するまでの時間

1.2.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の主要な試験デザインを以下の項に記述する。治験実施計画書は総括報告書（CSR）の付録に含まれている（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.1】）。

1.2.1.1　全般的な試験デザイン

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。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。

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。EFS を、無作為化日を始点とし、治療不成功［Week 24 までに完全寛解（CR）が達成できない場合］、CR 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。重要な副次目的は、本剤+アザシチジン群の OS、CR 率、CR 又は血液学的回復が部分的な CR（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）を、プラセボ+アザシチジン群と比較することであった。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性データをレビューした。IDMC による安全性レビューを、最初の 6、12、24 及び 36 例の被験者が 1 サイクルの投与を完了した後又は投与を中止した後（いずれか早い時点）に実施した。その後の安全性レビューを、主要評価項目の解析のために試験の盲検化が解除されるまで、約 6 カ月ごとに実施した。治験実施計画書で有効性の中間解析を計画しなかった。IDMC の委員は治験依頼者の外部の者であり、その役割及び責任の概要を示した要綱に従った。IDMC レビュー用の投与群別データのすべての要約及び解析結果を、独立したデータ調整センターが準備した。IDMC は、データのレビューに基づき、試験継続、治験実施計画書の変更又は試験中止の勧告を提出した。最終的な決定は治験依頼者に委ねられた。

1.2.1.2　主要評価項目の変更

治験実施計画書の第 5 改訂（治験実施計画書第 6.0 版、2020 年 1 月 9 日付け）で、主要評価項目を OS から、臨床的ベネフィットを直接評価する EFS に変更した。この改訂によって、必要な被験者数は、OS を主要評価項目とする試験デザインでの被験者数（392 例）の約半数（200 例）となり、試験実施可能性が高くなり、試験完了が確実となった。93%のスクリーニング脱落率で示される対象患者集団の希少性が被験者の組入れに影響を及ぼすため、本改訂は重要であった。また、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者に対して新しく承認された治療が実施可能となり、アザシチジン単剤投与群（対照群）に無作為に割り当てられることの妥当性が低

下していた。さらに、治療不成功をイベントとして捉えることによって、EFS は後続の抗悪性腫瘍療法の交絡効果の可能性を排除し、試験治療の臨床的ベネフィットをより正確に示す評価項目である。以上を踏まえると、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者の治療において、臨床的ベネフィットを直接的に示す意義のある指標として、EFS を主要評価項目とする治験実施計画書の改訂は支持される。OS は重要な副次的評価項目とし、最終解析で OS についての確実なベネフィットが確認された。

治験実施計画書の改訂前に有効性の解析は実施されなかったため、α 消費関数は使用されず、全体的な第 1 種過誤率への影響はなかった。安全性データは、IDMC が治験実施計画書のスケジュールに従って定期的にレビューした。

1.2.1.3　IDMC による計画外の解析及び試験登録中止勧告

20■年 ■月 ■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■年 ■月 ■日、非公開セッションの安全性データレビューで、20■年 ■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■年 ■月 ■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■年 ■月 ■日、本試験のデータベースが固定された。

20■年 ■月 ■日、治験責任医師に、本試験の主要評価項目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（治験実施計画書第 9.0 版、2021 年 7 月 1 日付け）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.1】）。主要評価項目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。EFS、CR 率、OS、CR+CRh 率及び 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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 9.8.2】）。最終解析時に、主要評価項目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）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。

1.2.1.4　被験者集団

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）分類（2016 年）[2)]に基づく］と診断され、スクリーニング時に米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態（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。

主要評価項目の解析のデータカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で、組入れ目標被験者数 200 例に対して 146 例が無作為化されていた。

1.2.1.5　*IDH1* 遺伝子変異陽性の中央一括測定

AG120-C-009 試験の被験者登録には、骨髄穿刺液又は末梢血検体の検査で *IDH1* 遺伝子変異陽性であることが必要とされた。そのためのコンパニオン診断薬が、Abbott Molecular Inc.によって、申請者と協同して開発された。すべての被験者の検体は、Abbott RealTime IDH1 によるポリメラーゼ連鎖反応アッセイを用いて中央一括測定された。

1.2.1.6　解析方法

1.2.1.6.1　症例数設計

本試験の主要目的は、本剤+アザシチジン群における EFS を、プラセボ+アザシチジン群と比較することであった。Week 24 までの CR 率を本剤+アザシチジン群で 40%、プラセボ+アザシチジン群で 20%と仮定した。また、Week 24 までに CR を達成した被験者における EFS のハザード比（HR）を 0.76 と仮定した。これらの仮定の下、層別化したログランク検定を用い、片側有意水準を 0.025 としたときに検出力 80%で帰無仮説を棄却するためには 173 件のイベントが必要であった。被験者登録期間を約 44 カ月、最初の 10 カ月間は 1 カ月あたりの登録を 3 例、その後は 5 例、また、全体的な脱落率を 5%と仮定し、約 200 例の被験者を 2 つの投与群に 1：1 の割合で無作為化することを計画した。

1.2.1.6.2　解析対象集団

データの提示にあたって以下の解析対象集団を設定した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者を含む集団とし、無作為化された投与群に基づいて被験者を区分した（注：治験実施計画書では、本集団を Intent-to-Treat 解析対象集団と記載している）。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含む集団とし、投与された治験薬に基づいて被験者を区分した。投与された治験薬を以下のとおり定義した。
  - 無作為化された治験薬を 1 回以上投与された場合は、無作為化された治験薬。
  - 無作為化された治験薬を投与されなかった場合は、最初に投与された治験薬。
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：FAS のサブセットとし、以下のいずれかの基準に該当した被験者を除外した集団とした。
  - 無作為化された治験薬を 1 回も投与されていない。
  - 強力な寛解導入療法が適応となる。
  - 中央検査機関の検査で *IDH1* 遺伝子変異が起きていないと判断された。
  - ECOG PS スコアが 2 超。
  - AML の治療歴がある（hydroxyurea 又は白血球除去などによる、疾患の安定を目的とした非腫瘍溶解療法を除く）。
  - メチル化阻害剤を投与されたことがある。
  - IDH1 阻害剤による治療歴がある。

1.2.1.6.3　有効性の評価項目

全体的な第 1 種過誤率をコントロールするために、固定順序手順 [3)]を用いて主要評価項目及び重要な副次的評価項目の多重統計学的検定を調整した。検定を、EFS、CR 率、OS、CR+CRh 率、ORR の順に実施した。

試験デザインを変更したことから、計画外の解析及びそれに続く被験者募集中止の勧告を考慮するために、SAP で事前に規定した順序を固定した検定手順に加え、個々の一連の群逐次検定の棄却限界値を、主要評価項目及び重要な副次的評価項目のそれぞれにも個別に適用した。また、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets 法）を主要評価項目及び重要な副次的評価項目のそれぞれに適用した [4), 5)]。解析時に、主要評価項目及び重要な副次的評価項目のそれぞれについて、SAP で事前に規定した方法に基づいて算出した p 値を、α 消費関数から算出した p 値の棄却限界値とそれぞれ比較した。p 値の算出には、EAST version 6.5 及び R version 4.0.5 を用いた。EFS、CR 率、OS、CR+CRh 率及び 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 値の算出についての詳細を【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.9】に示す。

1.2.1.6.3.1　主要評価項目

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。Week 24 までに CR が達成されなかった被験者は、無作為化の Day 1 にイベントが発生したとみなされた。Week 24 までに CR を達成した被験者では、疾患の再発又は死亡の各イベントのうち、最初に発生したイベントの記録日までの期間とした。

EFS を、層別化したログランク検定（片側）を用い、本剤+アザシチジン投与に無作為化された被験者とプラセボ+アザシチジン投与に無作為化された被験者との間で比較した。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%信頼区間（CI）とともに示した。HR 及びその両側 95% CI を、層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。これらの解析では無作為化層別因子として AML の発症様式（de novo AML、二次性 AML）及び地理的地域を用いた。

EFS は複合的な評価項目であるため、各要素に関する推定値を以下のように要約した。

- Week 24 までの CR 率（1.2.1.6.3.3.1 項の方法に従う。ただし、p 値を示さない。）
- Week 24 までに CR を達成した被験者の EFS（上述の方法に従う。ただし、対象は Week 24 までに CR を達成した被験者に限定し、p 値を示さない）。EFS の中央値とその両側 95% CI も算出した。

EFS の主要解析で考慮したアウトカム（イベントあり、打切りあり）、イベントの種類、及びイベント発生日又は打切り日を表 1.2:2 に示す。

表 1.2:2　EFS の主要解析で考慮したアウトカム、イベントの種類、及びイベント発生又は打切り日

Scenario	Date of Event/Censoring	Event (event type) /Censored
CR by 24 weeks[1] then relapse	Date of relapse	Event (relapse)
CR by 24 weeks[1] then death (no relapse)	Date of death	Event (death)
CR by 24 weeks[1]then start subsequent anticancer therapy (prior to relapse or no relapse)	Date of the last adequate disease assessment documenting no relapse prior to start of subsequent anticancer therapy or missed response assessments	Censored
CR by 24 weeks[1] then relapse or death after 2 or more missing or inadequate disease assessments		
CR by 24 weeks[1] and neither relapse nor death		
On treatment ≥24 weeks without CR by 24 weeks[1]	Date of randomization	Event (TF, on treatment ≥24 weeks without CR)
Treatment discontinuation prior to 24 weeks, without CR by 24 weeks[1]		Event (TF, treatment discontinuation prior to 24 weeks without CR)
On treatment ≤ 24 weeks, ongoing, have not achieved CR yet	Date of randomization	Censored

Abbreviations: CR = complete response; TF = treatment failure.

[1]　Based on the protocol schedule of assessments, “+1 week window” is allowed.

感度分析

EFS の主要解析の頑健性を評価するため、以下の感度分析を実施した。

1. FAS を対象にして、自動応答技術（IRT）に基づく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 を検定した。再発又は死亡までの期間を、疾患評価が 2 回以上実施されなかった後に再発又は死亡が認められた場合や、後続の抗悪性腫瘍療法の開始日よりも後に再発又は死亡が認められた場合でも、再発又は死亡が実際に発生した日に基づき決定した。
2. FAS を対象にして、非層別ログランク検定を用い、EFS を検定した。
3. PPS を対象にして、IRT に基づく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 を検定した。
4. FAS を対象にして、治験責任医師が電子症例報告書（eCRF）で提供したデータに基づく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 を検定した。
5. FAS を対象にして、IRT に基づく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 を検定した。Week 24 までに CR が達成されなかった被験者では、無作為化の Day 1 にイベントが発生したものとはみなさず、イベント発生時点を Week 24 又は投与終了時（EOT）のうち早い方とした。

部分集団解析

FAS を対象にして、EFS に関する以下の部分集団解析を実施した。

- IRT による AML の発症様式（de novo AML、二次性 AML）
- 治験責任医師によって eCRF で提供された AML の発症様式（de novo AML、二次性 AML）
- 地理的地域
- 年齢
- ベースライン時の ECOG PS
- 性
- 人種
- ベースライン時の細胞遺伝学的リスク
- WHO による AML 分類
- ベースライン時の白血球数
- ベースライン時の骨髄中の芽球比率

EFS に関して、カテゴリーごとに、両側非層別ログランク検定を用いて投与群間比較を実施し、非層別 HR 及びその 95% CI を算出して、フォレストプロットに示した。

各カテゴリーの被験者数が少ない場合（FAS の被験者数の 5%未満）、それらのカテゴリーを併合するか（事前に規定した部分集団が 3 カテゴリー以上の場合）、又はその部分集団では解析し

ない（事前に規定した部分集団が 2 カテゴリーの場合）こととした。部分集団における有効性の解析は純粋に探索的なものであり、治療効果の一貫性を評価することであった。

境界内平均生存時間（RMST）

境界内平均生存時間（RMST）は、特に比例ハザード性が成り立たない場合及び／又は打切りが多い場合の生存時間分布における確実かつ臨床的解釈が可能な要約指標である [6)-8)]。前述した解析の頑健性を探索するため、及び生存時間中央値とその HR に対して有効性の補助的評価指標とするため、RMST の推定を事前に規定した。

評価するすべての投与群の RMST が十分に推定でき、かつ投与群間の比較が可能であるためには、RMST を評価するための境界時間（τ）は、各投与群で観察された最大の生存時間の最小値を超えてはならない。また、生存アウトカムの大半が τ 内に含まれるためには、τ を臨床的に意義のある時点（試験の追跡終了時に近似する時点）で設定すべきであり、τ = min（治療群で観察された最大の生存時間、対照群で観察された最大の生存時間）とした。

τ までの RMST は、すべての被験者に共通の追跡期間内で予期される生存時間として解釈できる。なお、本項で用いている「生存」という語は EFS を意味している。

治療群と対照群の治療効果を RMST の差に基づいて比較するため、RMST の投与群間差の 95% CI 及び片側 p 値を算出した。

1.2.1.6.3.2　重要な副次的評価項目

重要な副次的評価項目は、CR 率、OS、CR+CRh 率及び ORR であり、定義を以下の表に示す（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 9.5.1.4.1】参照）。

評価項目	定義
CR 率 [1]	CR の定義：骨髄中の芽球比率が 5%未満かつアウエル小体なし、髄外疾患なし、ANC が 1.0×10^9/L（1000/μL）以上、血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）以上、及び RBC 輸血に非依存
OS	無作為化日から死亡日（死因を問わない）までの期間
CR+CRh 率 [1]	CRh の定義：末梢血球数の回復が部分的（骨髄中の芽球比率が 5%未満、血小板数が 50000/μL 超、及び ANC が 500/μL 超）である CR
ORR [1]	CR、CRi（CRp を含む）、PR 又は MLFS を達成した被験者の割合

略語・略号: ANC = 絶対好中球数; CR = 完全寛解; CRh = 血液学的回復が部分的な CR; CRi = 血液学的回復が不完全な CR; CRp = 血小板数回復が不完全な CR; MLFS = 形態学的無白血病状態; OR = 客観的奏効; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存（期間）; PR = 部分寛解; RBC = 赤血球

[1]　CR、CR+CRh 及び OR を再発の判定が確定された日まで評価した。これらの客観的抗腫瘍効果に関する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。

1.2.1.6.3.2.1　CR 率

EFS の主要解析の検定結果が有意であった場合は、無作為化層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で CR 率を比較し、オッズ比及びその 95% CI を示した。

1.2.1.6.3.2.2　OS

EFS 及び CR 率の主要解析の検定結果が有意であった場合は、無作為化層別因子で層別化したログランク検定を OS に対して実施することとした。

層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて HR 及びその 95% CI を推定した。これらの解析では無作為化層別因子として AML の発症様式（de novo AML、二次性 AML）及び地理的地域を用いた。

Kaplan-Meier（product-limit）推定値を、関連する統計量（中央値及び両側 95% CI を含む）の要約とともに投与群別に示し、3、6、9、12、18、24 及び 36 カ月時点の OS 率を、両側 95% CI とともに推定した。

1.2.1.6.3.2.3　CR+CRh 率

CRh は、International Working Group（IWG）の修正版 AML 効果判定基準に含まれていなかったため、CR に該当しない個々の評価に対して、以下の基準に基づき治験依頼者が判定した。

- 骨髄中の芽球比率が 5%未満、かつ
- 直近± 8 日以内の絶対好中球数（ANC）が 0.5×10^9/L 超、かつ
- 直近± 8 日以内の血小板数が 50×10^9/L 超、かつ
- アウエル小体の報告がない（陰性と仮定）、かつ
- 髄外疾患の報告がない（陰性と仮定）

骨髄中の芽球を、骨髄穿刺液を一次検体として検査した。骨髄穿刺液が使用できない場合には、骨髄生検による検体を用いて検査した。

ANC と血小板数については、骨髄評価日からの時間が前後の同一時点にそれぞれ 2 つの測定値が得られた場合（例えば、骨髄評価日の 1 日前と 1 日後）、早い方の測定値を採用した。

EFS、CR 率及び OS の主要解析の検定結果が有意であった場合は、無作為化層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で CR+CRh 率を比較し、オッズ比及びその 95% CI を示した。

1.2.1.6.3.2.4　客観的奏効（OR）

最良総合効果として CR、血液学的回復が不完全な CR（CRi）［血小板数回復が不完全な CR（CRp）を伴う CR を含む］、部分寛解（PR）又は形態学的無白血病状態（MLFS）を達成した被験者の割合を投与群別に表で示した。

EFS、CR 率、OS 及び CR+CRh 率の主要解析の検定結果が有意であった場合は、無作為化層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて ORR を投与群間で比較し、オッズ比及びその 95% CI を示した。

1.2.1.6.3.3　その他の副次的評価項目

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。

1.2.1.6.3.3.1　CR+CRi 率

CR 又は CRi（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］を、無作為化層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で比較し、オッズ比及びその 95% CI、並びに名目片側 p 値を示した。

1.2.1.6.3.3.2　効果持続期間

CR 期間（DOCR）、CR+CRh 期間（DOCRh）、奏効期間（DOR）及び CR+CRi（CRp を含む）期間（DOCRi）の Kaplan-Meier（product-limit）推定値を、関連する統計量（中央値及び両側 95% CI を含む）の要約とともに投与群別に示し、3、6、9、12、18、24 及び 36 カ月時点の DOCR 率（CR が継続している被験者の割合）、DOCRh 率（CRh が継続している被験者の割合）、DOR 率（奏効が継続している被験者の割合）及び DOCRi 率（CRi が継続している被験者の割合）を両側 95% CI とともに推定した。

DOCR、DOCRh、DOR 及び DOCRi を図示し、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

1.2.1.6.3.3.3　効果到達時間

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）、奏効に到達するまでの時間（TTR）及び CR+CRi（CRp を含む）に到達するまでの時間（TTCRi）を、記述統計量を用いて投与群別に要約した。

1.2.1.6.3.3.4　健康関連生活の質（HRQoL）

FAS を対象にして、健康関連生活の質（HRQoL）の要約を投与群別に示した。質問票及びスコアの詳細を【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 9.7.9.3.4.1】に示す。

European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の Core Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）は、5 つの機能スケール、3 つの症状スケール、6 つの単一項目及び 1 つの Global Health Status/quality of life（QoL）スケールで構成されている。各スケールは、EORTC ガイドラインに従って 0～100 のスコアに換算された。5-level EuroQol Five Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L）は、5 項目の健康状態をそれぞれ 5 件法（例：問題なし、少し問題がある、中程度の問題がある、かなり問題がある、及び極度の問題がある）で評価する記述的評価、及び 0（最悪の健康状態）～100（最良の健康状態）の範囲の visual analog scale（VAS）スコアによる評価に大別される。EQ-5D-5L の各健康状態で選択された数値は、米国の換算表［United States value set（US value set）］によって EQ-5D-5L Index に換算された。

それぞれの評価来院日で各質問票の記入完了率（当該評価来院日に生存し、かつ記入済みの質問票を持って評価来院した被験者の割合）を算出した。

各評価来院日の EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L のスコア、並びにそれらのベースライン時からの変化量及び変化率を投与群別に要約した。また、EQ-5D-5L の各健康状態については、各評価来院日の 5 件法（問題なし、少し問題がある、中程度の問題がある、かなり問題がある、及び極度の問題がある）に基づく被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

EORTC QLQ-C30 の解析では混合モデルも適用し、各被験者で入手可能なすべてのデータを使用した。各スケールで、評価来院を通じてのベースライン時からの変化量を、ベースライン時のスコア、投与群、時間、無作為化層別因子、及び投与群と時間の相互作用を固定効果とし、被験者を変量効果として、混合モデルを用いて解析した。

1.2.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験の主要な試験デザインを以下の項に記述する。なお、本試験の第 II 相では本剤は投与されていないことから、本 2.7.3 項では、第 Ib 相の用量探索パート及び拡大パートで本剤を投与された被験者のデータのみを提示する。試験の完全な詳細については【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005】に示す。

1.2.2.1　全般的な試験デザイン

AG-221-AML-005 試験は、未治療の IDH1m AML 患者又は未治療の 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。

本試験は、以下のパートから構成された。

- 第 Ib 相－用量探索パート：被験者は、本剤とアザシチジンの併用投与、又はエナシデニブとアザシチジンの併用投与を受けた。
- 第 Ib 相－拡大パート：被験者は、本剤の RCD とアザシチジンの併用投与を受けた。
- 第 II 相－無作為化パート：被験者は、エナシデニブとアザシチジンの併用投与、又はアザシチジン単剤投与を受けた。

本試験の第 Ib 相の主要目的は以下のとおりであった。

- 第 Ib 相：用量探索パート
  - 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。また、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療 IDH2m AML 患者にエナシデニブ（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
  - 本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの本剤の RCD、及びエナシデニブ（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときのエナシデニブの RCD を決定する。

- 第 Ib 相：拡大パート
  - 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

本試験の第 Ib 相の副次目的は以下のとおりであった。

- 第 Ib 相：用量探索パート
  - 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの有効性を予備的に評価する。また、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH2m AML 患者にエナシデニブ（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの有効性を予備的に評価する。
- 第 Ib 相：拡大パート
  - 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの有効性を予備的に評価する。
  - 本剤（経口投与）とアザシチジン（SC 投与）を併用したときの本剤の PK を評価する。

第 Ib 相の用量探索パートでは、標準的な「3+3」デザインを採用し、それぞれの用量に少なくとも 3 例を組み入れた。Cycle 1 の Day 1（C1D1）（以下、「Cycle x の Day y」を「CxDy」と記載）に本剤の投与を開始し、28 日サイクル（Day 1～28）で投与した。アザシチジンは、C1D1 に投与開始し、28 日サイクルのうち最初の 7 日間（Day 1～7）に SC 投与した。各パートの安全性データを DRT が評価した。

本剤とアザシチジンの併用投与の安全性をさらに評価し、また、PK 用検体を採取するために、DRT による RCD の宣言後、本剤の拡大パート（RCD 投与）に最大 15 例を組み入れることとした。

併用投与開始後、本剤、エナシデニブ又はアザシチジンの投与を中止することが可能であった。また、治験責任医師が被験者に臨床的ベネフィットが持続して認められていると評価し、かつ被験者が治験実施計画書で事前に規定した治験薬継続のすべての基準を満たしている場合には、被験者は本剤、エナシデニブ又はアザシチジンの投与を単剤で継続することが可能であった。すべての被験者は、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、治験薬の投与を継続した。RCD よりも低い用量に組み入れられた被験者は、試験参加中はその用量を継続することとし、RCD への増量は不可とされた。

学際的分野の代表者から成る外部の IDMC が組織され、試験の安全性データを評価し、試験進行中の被験者の安全性を担保した。IDMC による会議が、十分な被験者データが収集された後、年に最低 1 回開催された。

1.2.2.2　被験者集団

AG-221-AML-005 試験に組み入れられて本剤投与を受ける患者は、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 [2)]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。

第 Ib 相の用量探索パートでは、本剤とアザシチジンの併用投与に 7 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。第 Ib 相の拡大パートでは、本剤とアザシチジンの併用投与に 17 例が組み入れられ、うち 16 例が治験薬の投与を受けた。

1.2.2.3　解析方法

FAS[1]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た。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。ORR［CR、好中球回復が不完全な CR（CRi）、CRp、MLFS 又は PR を達成した被験者の割合］及び CR+CRh 率（臨床検査値に基づき治験依頼者が判定）は副次的有効性評価項目であり、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 を対象にして要約した。EFS は、AG120-C-009 試験で用いた定義とは異なり、より制限が少ない方法で定義された。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。

すべての統計学的検定では、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、点推定値の p 値及び 95% CI を示した。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。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　AG120-C-009 試験

申請する効能又は効果についての主要な有効性のエビデンスは、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者を対象に、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 AG120-C-009 試験のデータに基づいている。主要評価項目である EFS 及び他の全評価項目の解析にあたってのデータカットオフ日は 2021 年 3 月 18 日であった。なお、OS については、2022 年 6 月 30 日のデータカットオフに基づく更新データも示す。

2021 年 3 月 18 日のデータカットオフ日時点で 146 例が無作為化され（本剤+アザシチジン群 72 例、プラセボ+アザシチジン群 74 例）、27 例が本剤+アザシチジン群で投与を継続しており（本剤

[1] 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。

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】）。男性（55%）と女性（45%）の割合は同程度であり、大半（56%）が 75 歳以上であった。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。大半（73%、治験責任医師判定による）が de novo AML であった。ECOG PS スコアは、被験者の 66%で 0 又は 1 であり、34%で 2 であった。治験責任医師が National Comprehensive Cancer Network®（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、大半の被験者で中間リスク（63%）又は低リスク（25%）であった。大半（85%）の被験者が髄外疾患を有していなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.1-5.1, Table 14.1-6.1】）。

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［ハザード比（HR）：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011］。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。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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.1】）。

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、評価項目ごとに推定値を要約した。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。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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.2】）。

EFS の 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】）。

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。EFS で認められた治療効果は、PPS を用いた解析で維持されており、事前に規定したすべての部分集団で同様に認められた。

すべての重要な副次的評価項目の結果は、以下のとおり、本剤+アザシチジン群の臨床的ベネフィットを裏付けるものであった。

- 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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.3a】）。

- OS 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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.1】）。
- 2022 年 6 月 30 日のデータカットオフに基づく OS の更新データでも、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で有意な改善が認められ（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（【5.3.5.1.2_CSR Addendum AG120-C-009_Table 22.5.1】）。
- 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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.3a】）。
- ORR 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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-2.3a】）。

本剤とアザシチジンの併用投与で認められた効果は持続性があり、2021 年 3 月 18 日のデータカットオフ日時点の DOR の中央値は、本剤+アザシチジン群で 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 9.2 カ月（95% CI：6.6～14.1 カ月）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.3a】）。

CR を達成した被験者では、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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.1a】）。

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、骨髄単核細胞及び末梢血単核細胞のいずれにおいてもプラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で有意に高く、骨髄単核細胞のオッズ比は 7.97（95% CI：1.60～39.65；片側 p=0.0027）及び末梢血単核細胞のオッズ比は 3.73（95% CI：1.08～12.85；片側 p=0.0171）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-5.1】）。

さらに、本剤とアザシチジンの併用投与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/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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.2, Table 14.2.1-4.4, Table 14.2.1-4.5】）。

AG120-C-009 試験の最後は新型コロナウイルス（COVID-19）パンデミック下で実施された。本剤+アザシチジン群の 2 例（2.8%）及びプラセボ+アザシチジン群の 5 例（6.8%）に、COVID-19、COVID-19 肺炎、又は COVID-19 の疑いが認められた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.1】）。COVID-19 感染に伴う有害事象によって治験薬の投与を中断した被験者は、本剤+アザシチジン群で 2 例（2.8%）及びプラセボ+アザシチジン群で 4 例（5.5%）であった

（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.5】）。また、COVID-19 感染に伴う有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者は各投与群で 1 例（計 2 例）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.4】）。

未治療の IDH1m AML 患者に本剤をアザシチジンと併用投与したとき、プラセボをアザシチジンの併用投与したときと比較して、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）。EFS の確実な改善は、事前に規定した部分集団解析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、CR 率、OS、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に改善した。さらに、本剤の有効性は、DOCR、DOR、CR_{IDH1_MC} 率及び HRQoL データによって裏付けられた。以上の結果から、未治療の IDH1m AML 患者に対する非細胞毒性治療として、本剤とアザシチジンの併用投与の臨床的ベネフィットが総合的に確立された。

2.2　AG-221-AML-005 試験

本剤又は変異型 IDH2 阻害剤であるエナシデニブの経口投与をアザシチジンと併用したときの安全性及び臨床効果を評価する第 Ib／II 相試験である AG-221-AML-005 試験が、申請する効能又は効果についての有効性を裏付けるエビデンスを提供している。本剤とアザシチジンの併用投与の安全性をさらに評価するとともに PK 用検体を採取するため、DRT による RCD の宣言後、本剤の拡大パート（RCD 投与）に最大 15 例を組み入れることとした。本試験のデータカットオフ日は 20■年■月 ■日であり、本項では、第 Ib 相の用量探索パート及び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のデータを提示する。

23 例（第 Ib 相用量探索パート 7 例、第 Ib 相拡大パート 16 例）が本剤とアザシチジンの併用投与を受けた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.2.1】）。データカットオフ日時点で 16 例（69.6%）が本剤とアザシチジンの併用投与を中止しており、7 例（30.4%）が本剤とアザシチジンの併用投与を継続していた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.3.1】）。全体の年齢の中央値は 76.0 歳であり、大半（87%）が白人で、約半数（52%）は女性であった。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 14.1.6.1, Table 14.1.9.1】）。

用量探索パート及び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全体の CR 率は 56.5%（95% CI：34.5%～76.8%）、CR+CRh 率は 65.2%（95% CI：42.7%～83.6%）、ORR は 78.3%（95% CI：56.3%～92.5%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1】）。CR を達成した被験者の 81.8%で寛解が 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】）。

データカットオフ日時点で 23 例中 16 例（69.6%）に再発、疾患進行又は死亡が認められず、用量探索パート及び拡大パートともに本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者の EFS の中央値は評価不能であり、12 カ月時点の EFS 率は 68.7%であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-

005_Table 14.2.2.1.1】)。同様に、データカットオフ日時点で 23 例中 16 例（69.6%）が生存していたため OS の中央値は評価不能であり、12 カ月時点の OS 率は 81.5%であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.4.1.1】)。

AG-221-AML-005 試験の結果は、CR 率、ORR、EFS 及び OS を含め、未治療の IDH1m AML 患者を対象とした AG120-C-009 試験の結果を全般的に裏付けるものであった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

試験デザインが異なること、特に AG120-C-009 試験のみがプラセボ対照試験であったことから、AG120-C-009 試験と AG-221-AML-005 試験の有効性データを併合することは統計学的解析に適切ではないと考えた。したがって、有効性データを試験別に提示する。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

3.1.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験（FAS）での被験者の組入れ及び内訳を表 3.1:1 に示す。

データカットオフ日時点で 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）（表 3.1:1)。各投与群で 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】)。

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（表 3.1:1)。

表 3.1:1　被験者の組入れ及び内訳－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Randomization Status			
Discontinued (Not treated)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Death	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Completed (Treated)	71 (98.6)	73 (98.6)	144 (98.6)
Treatment status			
Discontinued Ivosidenib /Placebo	45 (62.5)	61 (82.4)	106 (72.6)
Adverse Event	20 (27.8)	20 (27.0)	40 (27.4)
COVID-19	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Progressive Disease/Relapse	11 (15.3)	14 (18.9)	25 (17.1)
Withdrawal by Subject	5 (6.9)	10 (13.5)	15 (10.3)
Clinical Progression (within 24 wks) not confirmed by IWG Assessment	3 (4.2)	6 (8.1)	9 (6.2)
Lack of Treatment Benefit after > 24 wk	2 (2.8)	7 (9.5)	9 (6.2)
Death	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other	4 (5.6)	3 (4.1)	7 (4.8)
Ongoing with Ivosidenib /Placebo	26 (36.1)	12 (16.2)	38 (26.0)
Discontinued Azacitidine	45 (62.5)	61 (82.4)	106 (72.6)
Adverse Event	20 (27.8)	20 (27.0)	40 (27.4)
COVID-19	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Progressive Disease/Relapse	10 (13.9)	14 (18.9)	24 (16.4)
Withdrawal by Subject	5 (6.9)	10 (13.5)	15 (10.3)
Clinical Progression (within 24 wks) not confirmed by IWG Assessment	4 (5.6)	6 (8.1)	10 (6.8)
Lack of Treatment Benefit after > 24 wk	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)
Death	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other	3 (4.2)	3 (4.1)	6 (4.1)
Ongoing with Azacitidine	26 (36.1)	12 (16.2)	38 (26.0)
Study status			
Discontinued study	34 (47.2)	51 (68.9)	85 (58.2)
Death	28 (38.9)	46 (62.2)	74 (50.7)
COVID-19	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Lost To Follow-Up	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Withdrawal by Subject	6 (8.3)	4 (5.4)	10 (6.8)
On study	38 (52.8)	23 (31.1)	61 (41.8)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.1-2.2; Listing 16.1-2.1t; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; FAS = full analysis set; IWG = International Working Group; wk = week.
The denominator used to calculate percentages was the number of subjects in the FAS within each column.

3.1.1.2　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へ組み入れた被験者（第 Ib 相、FAS）の内訳を表 3.1:2 に示す。

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。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%）が投与を中止しており、7 例（30.4%）が投与を継続していた（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。

表 3.1:2　被験者の内訳－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）

Parameter	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
	Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N=7)	Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N=16)[1]	Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N=23)
Treatment phase			
Ongoing	4 (57.1)	3 (18.8)	7 (30.4)
Discontinued	3 (42.9)	13 (81.3)	16 (69.6)
Reasons subjects discontinued from treatment			
Adverse event	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (17.4)
Progressive disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Withdrawal by subject	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (17.4)
Transition to commercially available treatment	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (8.7)
Disease relapse	0	3 (18.8)	3 (13.0)
Allogeneic HSCT	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Other	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Continued in the follow-up phase			
Yes	1 (14.3)	12 (75.0)	13 (56.5)
No	2 (28.6)	1 (6.3)	3 (13.0)
Subjects entered into follow-up phase and discontinued from study	0	6 (37.5)	6 (26.1)
Death	0	6 (37.5)	6 (26.1)
Subjects discontinued from study	2 (28.6)	7 (43.8)	9 (39.1)
Death	1 (14.3)	6 (37.5)	7 (30.4)
Withdrawal by subject	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (8.7)

Source: m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 14.1.3.1; Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AZA = azacitidine; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplant.
[1] additional subject was enrolled in ivosidenib + azacitidine Expansion arm but was never treated; therefore, this subject was not included in FAS (m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 14.1.2.1).

3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

3.1.2.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験（FAS）のベースライン時の疾患特性を表 3.1:3 に示す。

被験者全体では、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 25.3 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。

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（表 3.1:3）。大半［治験責任医師による判定で 73.3%、インターネットによる web 登録システム（IWRS）上では 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[9]と整合していた。ECOG PS スコアは、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 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、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。

表 3.1:3　ベースライン時の疾患特性－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**	**Total (N=146)**
Disease Type, n (%)			
Nature of AML per Investigator			
De Novo	54 (75.0)	53 (71.6)	107 (73.3)
Secondary	18 (25.0)	21 (28.4)	39 (26.7)
Treatment-Related AML	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
History of MDS	10 (13.9)	12 (16.2)	22 (15.1)
History of MPD	4 (5.6)	8 (10.8)	12 (8.2)
Other	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Nature of AML per IWRS			
De Novo	56 (77.8)	55 (74.3)	111 (76.0)
Secondary	16 (22.2)	19 (25.7)	35 (24.0)
WHO classification of AML, n(%)			
AML with Genetic Abnormalities	16 (22.2)	24 (32.4)	40 (27.4)
AML with Myelodysplasia-related Changes	28 (38.9)	26 (35.1)	54 (37.0)
Therapy-Related Myeloid Neoplasms	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
AML Not Otherwise Specified	27 (37.5)	23 (31.1)	50 (34.2)
ECOG performance status, n (%)			
0	14 (19.4)	10 (13.5)	24 (16.4)
1	32 (44.4)	40 (54.1)	72 (49.3)
2	26 (36.1)	24 (32.4)	50 (34.2)
***IDH1* mutation type based on central testing, n(%)**			
R132C	45 (62.5)	51 (68.9)	96 (65.8)
R132G	6 (8.3)	4 (5.4)	10 (6.8)
R132H	14 (19.4)	12 (16.2)	26 (17.8)
R132L	3 (4.2)	0	3 (2.1)
R132S	2 (2.8)	6 (8.1)	8 (5.5)
Wild type	1 (1.4)	0	1 (0.7) [5]

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Missing	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4) [5]
***IDH1* mutation status based on local testing, n(%)**			
Positive	39 (54.2)	40 (54.1)	79 (54.1)
Negative	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1) [6]
Missing	32 (44.4)	32 (43.2)	64 (43.8) [6]
Cytogenetic results based on local testing, n(%)			
Normal karyotype	32 (44.4)	31 (41.9)	63 (43.2)
Abnormal karyotype	26 (36.1)	30 (40.5)	56 (38.4)
Missing	14 (19.4)	13 (17.6)	27 (18.5)
Cytogenetic risk status by Investigator, n(%)			
Favorable	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)
Intermediate	48 (66.7)	44 (59.5)	92 (63.0)
Poor	16 (22.2)	20 (27.0)	36 (24.7)
Other	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.7)
Missing	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.7)
Bone marrow blasts (%) [1]			
n	71	73	144
Mean (SD)	55.2 (23.30)	53.3 (23.45)	54.2 (23.31)
Median (Q1, Q3)	54.0 (32.0, 75.0)	48.0 (33.0, 70.0)	52.5 (32.5, 74.5)
Min, Max	20, 95	17, 100	17, 100
Bone marrow aspirate blasts (%)			
n	71	72	143
Mean (SD)	55.2 (23.30)	53.7 (23.37)	54.4 (23.27)
Median (Q1, Q3)	54.0 (32.0, 75.0)	48.5 (33.5, 71.0)	53.0 (33.0, 75.0)
Min, Max	20, 95	17, 100	17, 100
Bone marrow biopsy blasts (%)			
n	7	13	20
Mean (SD)	56.9 (22.97)	50.8 (24.14)	53.0 (23.31)
Median (Q1, Q3)	60.0 (40.0, 80.0)	50.0 (30.0, 59.0)	50.0 (32.5, 72.5)
Min, Max	25, 88	20, 90	20, 90
Peripheral blood blasts (%)			
n	57	59	116
Mean (SD)	33.49 (31.344)	28.14 (30.970)	30.77 (31.135)
Median (Q1, Q3)	23.00 (4.00, 61.40)	15.00 (0.50, 50.00)	20.00 (2.00, 54.85)
Min, Max	0.0, 94.0	0.0, 98.0	0.0, 98.0
WBC (10^9/L) [2]			
n	72	74	146
Mean (SD)	6.971 (15.1384)	9.421 (15.9593)	8.213 (15.5548)
Median (Q1, Q3)	2.055 (1.300, 7.165)	2.315 (1.340, 7.260)	2.245 (1.300, 7.260)
Min, Max	0.42, 118.40	0.50, 83.58	0.42, 118.40
WBC category (10^9/L), n(%)			
< 15	65 (90.3)	60 (81.1)	125 (85.6)
15 - < 30	4 (5.6)	5 (6.8)	9 (6.2)
≥ 30	3 (4.2)	9 (12.2)	12 (8.2)
ANC (10^9/L) [3]			
n	70	71	141

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Mean (SD)	0.983 (2.2419)	1.491 (3.6897)	1.239 (3.0576)
Median (Q1, Q3)	0.210 (0.060, 0.630)	0.224 (0.090, 0.970)	0.210 (0.090, 0.780)
Min, Max	0.00, 12.90	0.00, 23.73	0.00, 23.73
ANC category (10^9/L), n(%)			
< 0.5	49 (68.1)	44 (59.5)	93 (63.7)
0.5 - < 1	8 (11.1)	10 (13.5)	18 (12.3)
≥ 1	13 (18.1)	17 (23.0)	30 (20.5)
Missing	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
Hemoglobin (g/L)			
n	72	74	146
Mean (SD)	88.63 (14.924)	91.96 (15.419)	90.32 (15.216)
Median (Q1, Q3)	87.00 (79.10, 99.50)	90.00 (82.00, 101.00)	89.00 (80.00, 100.00)
Min, Max	59.0, 131.0	63.0, 143.0	59.0, 143.0
Hemoglobin category (g/L), n(%)			
< 80	19 (26.4)	14 (18.9)	33 (22.6)
≥ 80	53 (73.6)	60 (81.1)	113 (77.4)
Platelet count (10^9/L)			
n	72	74	146
Mean (SD)	71.511 (86.4417)	92.656 (100.7111)	82.228 (94.2213)
Median (Q1, Q3)	39.000 (21.000, 95.500)	68.000 (32.000, 129.000)	56.800 (22.000, 108.000)
Min, Max	2.00, 583.00	9.00, 646.00	2.00, 646.00
Platelet count category (10^9/L), n(%)			
< 50	42 (58.3)	27 (36.5)	69 (47.3)
50 - < 100	14 (19.4)	20 (27.0)	34 (23.3)
≥ 100	16 (22.2)	27 (36.5)	43 (29.5)
Lactate dehydrogenase (U/L)			
n	72	73	145
Mean (SD)	328.67 (214.486)	356.15 (239.976)	342.50 (227.303)
Median (Q1, Q3)	264.50 (203.00, 405.50)	301.00 (188.00, 421.00)	272.00 (189.00, 416.00)
Min, Max	116.0, 1320.0	65.0, 1397.0	65.0, 1397.0
Creatinine clearance (mL/min) [4]			
n	71	74	145
Mean (SD)	75.91 (27.424)	69.45 (23.807)	72.61 (25.757)
Median (Q1, Q3)	71.84 (58.39, 91.11)	67.17 (54.05, 80.81)	69.92 (55.57, 85.09)
Min, Max	26.9, 174.1	24.8, 140.4	24.8, 174.1
Creatinine clearance category I (mL/min), n(%)			
15 - < 40	4 (5.6)	7 (9.5)	11 (7.5)
40 - < 60	18 (25.0)	20 (27.0)	38 (26.0)
60 - < 90	30 (41.7)	34 (45.9)	64 (43.8)
≥ 90	19 (26.4)	13 (17.6)	32 (21.9)
Missing	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Creatinine clearance category II (mL/min), n(%)			
<30	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
30 - < 45	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)
≥ 45	66 (91.7)	64 (86.5)	130 (89.0)
Missing	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Extramedullary disease, n(%)			
Yes	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
No	59 (81.9)	65 (87.8)	124 (84.9)
Unknown	5 (6.9)	6 (8.1)	11 (7.5)
Not Assessed	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.1-6.1; Listing 16.1-6.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; ANC = absolute neutrophil count; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; IWRS = interactive web response system; MDS = myelodysplastic syndrome; MPD = myeloproliferative disorder; max = maximum; min = minimum; Q = quartile; SD = standard deviation; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organization.
The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Full Analysis Set within each column.
[1] For bone marrow blasts, bone marrow aspirate is used as the primary source. If a bone marrow aspirate assessment is not available, a bone marrow biopsy assessment is used.
[2] WBC: White blood cell.
[3] ANC: Absolute neutrophil count.
[4] Creatinine Clearance (mL/min) = (140 - age) × baseline weight (kg) × (0.85 if female)/ (72 × baseline serum creatinine [mg/dL]).
[5] *IDH1* mutation for these subjects was confirmed with local testing.
[6] *IDH1* mutation for these subjects was confirmed with central testing.

3.1.2.2　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へ組み入れた被験者（第 Ib 相、FAS）の人口統計学的特性を表 3.1:4 に示す。

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 歳であった（表 3.1:4）。人種は大半が白人であった。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。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 AML であった。WHO 分類では、23 例中 8 例（34.8%）が「分類不能の AML」、6 例（26.1%）が「治療関連骨髄性腫瘍」、5 例（21.7%）が「反復性遺伝子異常を有する AML」、4 例（17.4%）が「骨髄異形成関連の変化を有する 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。

表 3.1:4　人口統計学的特性－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）

Parameter	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
	Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N=7)	Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N=16)	Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N=23)
Age (years)			
Median (min, max)	81.0 (72, 88)	74.0 (61, 79)	76.0 (61,88)
Age categories (years), n (%)			
<65	0	3 (18.8)	3 (13.0)
≥65 to <75	2 (28.6)	6 (37.5)	8 (34.8)
≥75	5 (71.4)	7 (43.8)	12 (52.2)
Sex, n (%)			
Male	4 (57.1)	7 (43.8)	11 (47.8)
Female	3 (42.9)	9 (56.3)	12 (52.2)
Race, n (%)			
Asian	0	1 (6.3)	1 (4.3)
White	7 (100.0)	13 (81.3)	20 (87.0)
Not collected or reported	0	2 (12.5)	2 (8.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (14.3)	0	1 (4.3)
Not Hispanic or Latino	6 (85.7)	14 (87.5)	20 (87.0)
Not reported	0	2 (12.5)	2 (8.7)

Source: m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 14.1.6.1; Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AZA = azacitidine; FAS = full analysis set; Max = maximum; Min = minimum.
Percentages were based on the number of subjects enrolled in each dose cohort group.

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本剤は、アザシチジンとの併用で、EFS 及び OS などの重要な有効性評価項目を含め、臨床的に意義のある効果を示すことが AG120-C-009 試験で確認された。AG120-C-009 試験の有効性の結果は、AG-221-AML-005 試験で未治療の IDH1m AML 患者に本剤とアザシチジンを併用投与したときの有効性結果によって裏付けられる。これらの 2 試験で認められた本剤の有効性の結果を表 3.2:1 に示す。

表 3.2:1　本剤の有効性－AG120-C-009 試験（FAS）及び AG-221-AML-005 試験（第 Ib 相、FAS）

Efficacy Analysis	AG120-C-009 (Ivosidenib + Azacitidine) (N=72)	AG-221-AML-005 (Ivosidenib + Azacitidine) Total Phase 1b (N=23)
Median EFS (months) (95% CI)	0.03 (0.03 to 11.01)（表 3.2:2）	NA (9.9, NA)（表 3.2:3）
EFS rate (%) at 12 months (95% CI)	37.4 (25.9, 48.9)（表 3.2:2）	68.7 (NA, NA)（表 3.2:3）
CR rate by 24 weeks (%) (95% CI)	37.5% (26.4, 49.7)（CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-1.2）	--
Median OS (months) (95% CI)	24.0 (11.3, 34.1) [1]（表 3.2:4） 29.3 (13.2, NE) [2]（表 3.2:6）	NA (17.0, NA)（表 3.2:8）
CR rate (%) (95% CI)	47.2 (35.3, 59.3)（表 3.2:9）	56.5 (34.5, 76.8)（3.2.3.1.2 項）
CR + CRh rate (%) (95% CI)	52.8 (40.7, 64.7)（表 3.2:10）	65.2 (42.7, 83.6)（CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.1.2.1）
ORR (%) (95% CI)	62.5 (50.3, 73.6)（表 3.2:11）	78.3 (56.3, 92.5)（CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.1.1.1）
CR + CRi (including CRp) rate (%) (95% CI)	54.2 (42.0, 66.0)（CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.3a）	65.2（CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.1.1.1）
Median DOR (months) (95% CI)	22.1 (13.0, NE)（CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-3.3a）	NA (10.3, NA)（CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.3.1.1）
Median TTR (months) (min, max)	2.07 (1.7, 7.5)（CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-3.5a）	1.83 (0.7, 3.8)（CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.6.1）

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery (AG120-C-009), complete remission with incomplete neutrophil recovery (AG-221-AML-005); CRp =complete remission with incomplete platelet recovery; DOR = duration of response; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; NA = not available; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; TTR = time to response.
[1]　Data cutoff date: 18 March 2021.
[2]　Data cutoff date: 30 June 2022.
注：EFS の定義は AG120-C-009 試験と AG-221-AML-005 試験で異なっている（定義についてはそれぞれ 1.2.1.6.3.1 項及び 1.2.2.3 項を参照のこと）。

3.2.1　EFS

3.2.1.1　AG120-C-009 試験

3.2.1.1.1　EFS（主要評価項目）

AG120-C-009 試験（FAS）の EFS の概要を表 3.2:2 に、Kaplan-Meier 曲線を図 3.2:1 に示す。

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 3.2:2）。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。

表 3.2:2　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: CI = confidence interval; CR = complete remission; 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.

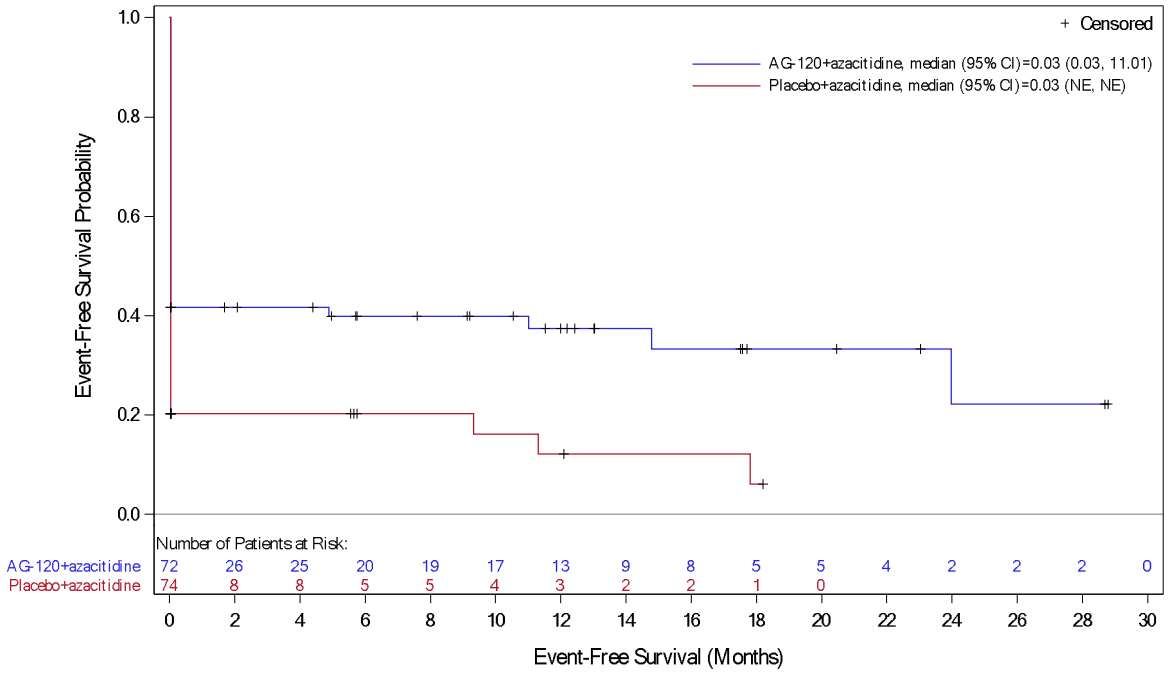
[2] For "On treatment for less than 24 weeks, ongoing, have not achieved CR yet," the subject is censored at date of randomization. For other scenarios, the subject is censored at date of the last adequate disease assessment documenting no relapse prior to start of subsequent anticancer therapy or missed 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 3.2:1　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、評価項目ごとに推定値を要約した。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。

3.2.1.1.2　RMST

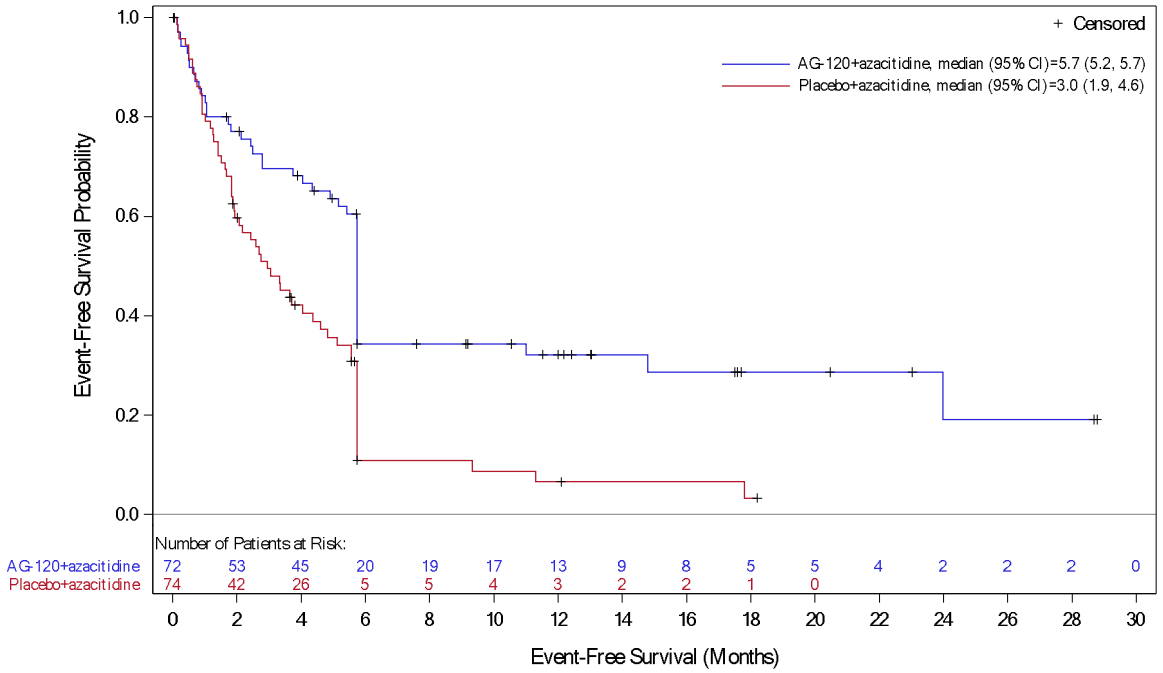
RMST（18.2 カ月時点までで算出）は、本剤+アザシチジン群で 7.1 カ月、プラセボ+アザシチジン群で 3.1 カ月であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.3】）。RMST の投与群間差（本剤+アザシチジン群の RMST – プラセボ+アザシチジン群の RMST）は、4.0 カ月（95% CI：1.5～6.5 カ月；片側 p=0.0009）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-1.3】）。

3.2.1.1.3　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 14.2.1-1.5, Table 14.2.1-1.6, Table 14.2.1-1.7, Table 14.2.1-1.8a】）。

感度分析#5 では、Week 24 までに CR が達成されなかった被験者について、無作為化の Day 1 にイベントが発生したものとはみなさず、イベント発生時点を Week 24 又は EOT のうち早い方として解析した。感度分析#5 の Kaplan-Meier 曲線を図 3.2:2 に示す。感度分析#5 では、本剤+アザシチジン群の統計学的に有意な EFS ベネフィットが維持されていた（図 3.2:2）。EFS の中央値は、本剤+アザシチジン群で 5.7 カ月（95% CI：5.2～5.7 カ月）、プラセボ+アザシチジン群で 3.0 カ月（95% CI：1.9～4.6 カ月）であった（HR：0.45、95% CI：0.29～0.71；片側 p=0.0002）。

EFS 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 14.2.1-1.6】）。



Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-1.8a; Listing 16.2.1-1.5; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; CI = confidence interval; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set.

図 3.2:2　EFS の感度分析#5 の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-009 試験（FAS）

3.2.1.2　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へ組み入れた被験者（第 Ib 相、FAS）の EFS の概要を表 3.2:3 に示す。

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（表 3.2:3）。また、用量探索パート（7 例）及び拡大パート（16 例）ともに EFS の中央値は評価不能であった。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 カ月時点の EFS 率は 68.7%であった。

表 3.2:3　EFS の概要－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）

Parameter	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
	Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N=7)	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N=16)**	**Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N=23)**
Number of events, n (%)	1 (14.3)	6 (37.5)	7 (30.4)
Relapsed/progressed	0	5 (31.3)	5 (21.7)
Died without relapse/progression	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (8.7)
Censored[1]	6 (85.7)	10 (62.5)	16 (69.6)
Duration of EFS[2] months)			
Median (95% CI)	NA (2.3, NA)	NA (5.7, NA)	NA (9.9, NA)
Kaplan-Meier EFS (%)			
3 months	83.3	85.7	85.4
6 months	83.3	77.9	80.1
9 months	83.3	77.9	80.1
12 months	83.3	60.6	68.7

Source: m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.2.1.1; Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; NA = not available.
[1] Subjects who had no postbaseline response were censored at date of the first dose.
[2] Event-free survival was calculated as the interval from the date of the first dose to the date of documented relapse, progression, or death due to any cause, whichever occurred first. Median percentile estimate of EFS was from an unstratified Kaplan-Meier analysis.
Response was evaluated by the investigator according to the 2003 revised International Working Group (IWG) criteria for AML or the 2006 modified IWG criteria for myelodysplastic syndrome.

3.2.2　OS

3.2.2.1　Study AG120-C-009 試験

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

Primary CSR での AG120-C-009 試験（FAS）の OS の概要を表 3.2:4 に、OS の追跡調査期間の概要を表 3.2:5 に、Kaplan-Meier 曲線を図 3.2:3 に示す。

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 3.2:4）。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（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】）。

表 3.2:4　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.

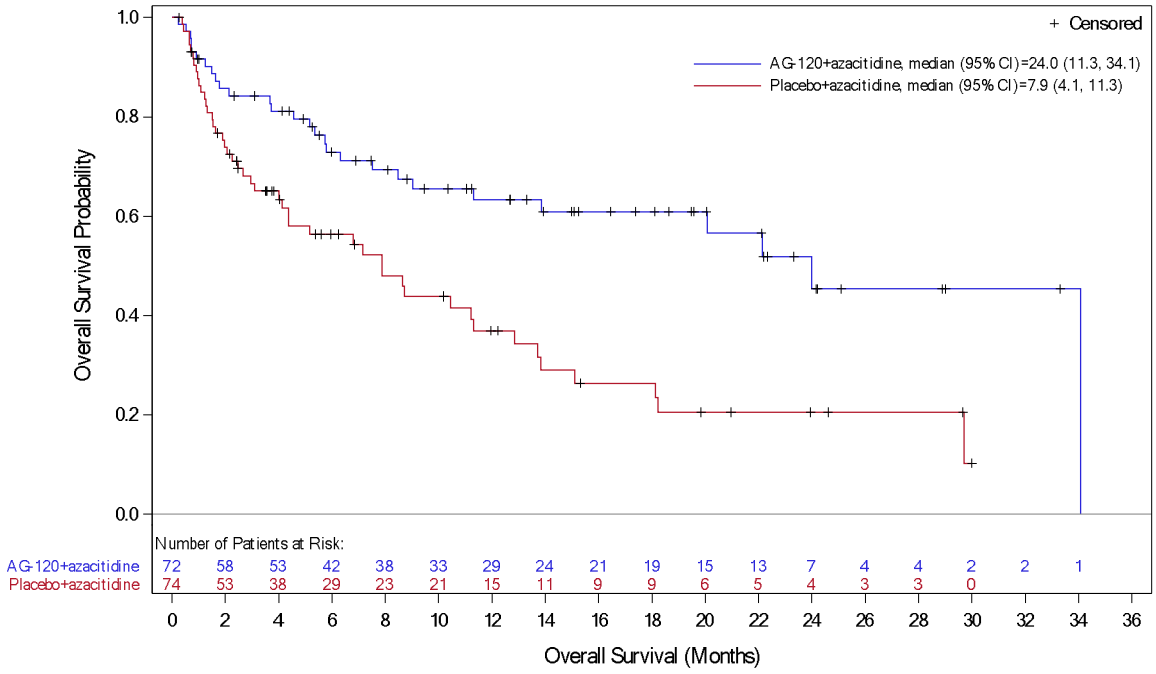
[3] If the primary analyses of EFS and CR rate were significant, OS was to be tested using the log-rank test. P-value is calculated from the 1-sided log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

[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.

表 3.2:5　OS の追跡調査期間の概要－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 follow-up time (months) [1]		
25th percentile (95% CI) [2]	8.1 (4.9, 11.2)	5.4 (3.5, 10.2)
Median (95% CI)	15.2 (11.2, 19.6)	15.3 (6.8, 24.0)
75th percentile (95% CI)	22.3 (19.5, 25.1)	24.6 (19.8, 30.0)
Min, max	0.2, 34.1	0.3, 30.0

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.2; Listing 16.2.1-2.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; OS = overall survival.
[1] Overall survival follow-up time is estimated based on reverse Kaplan-Meier method.
[2] Percentiles are estimated from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals are calculated from Brookmeyer and Crowley method with 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 3.2:3　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）

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

CSR Addendum での AG120-C-009 試験（FAS）の OS の概要を表 3.2:6 に、OS の追跡調査期間の概要を表 3.2:7 に、Kaplan-Meier 曲線を図 3.2:4 に示す。

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 3.2:6）。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（表 3.2:7）。OS の Kaplan-Meier 曲線から、本剤+アザシチジン群の良好な OS は、3、6、9、12、18、24 及び 36 カ月時点において継続して認められた（図 3.2:4）。

なお、プラセボ+アザシチジン群の 5 例の被験者が 2021 年 3 月以降に本剤+アザシチジン群にクロスオーバーされたが、解析にあたってクロスオーバーによる調整は行わなかった。

表 3.2:6　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.

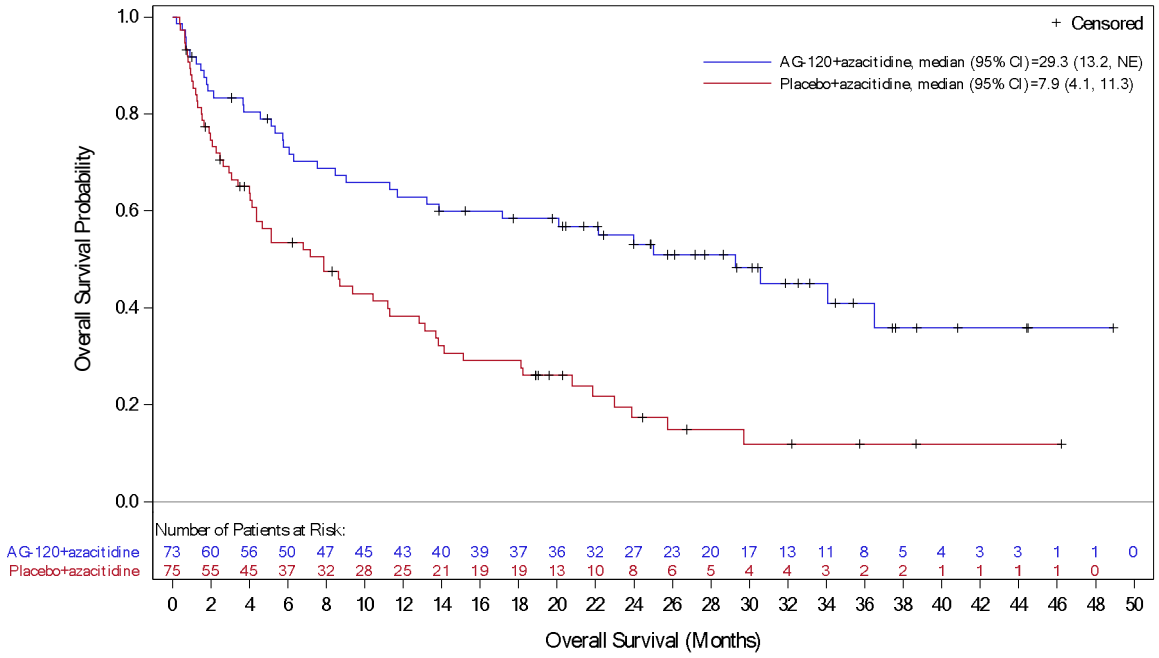
[3] P-value is calculated from the one-sided log-rank test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

[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.

表 3.2:7　OS の追跡調査期間の概要－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 follow-up time (months) [1]		
25th percentile (95% CI) [2]	22.1 (17.7, 25.8)	19.0 (8.3, 24.4)
Median (95% CI)	29.3 (24.9, 33.1)	26.7 (19.0, 35.7)
75th percentile (95% CI)	37.4 (31.9, 44.4)	35.7 (26.7, 46.2)
Min, max	0.2, 48.9	0.4, 46.2

Source: m5.3.5.1.2 CSR Addendum AG120-C-009 Table 22.5.2; Data cutoff date: 30 June 2022.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set.
[1] Overall survival follow-up time was estimated based on reverse Kaplan-Meier method.
[2] Percentiles were estimated from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals were calculated from Brookmeyer and Crowley method with 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 3.2:4　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）

3.2.2.2　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へ組み入れた被験者（第 Ib 相、FAS）の OS の概要を表 3.2:8 に、Kaplan-Meier 曲線を図 3.2:5 に示す。

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

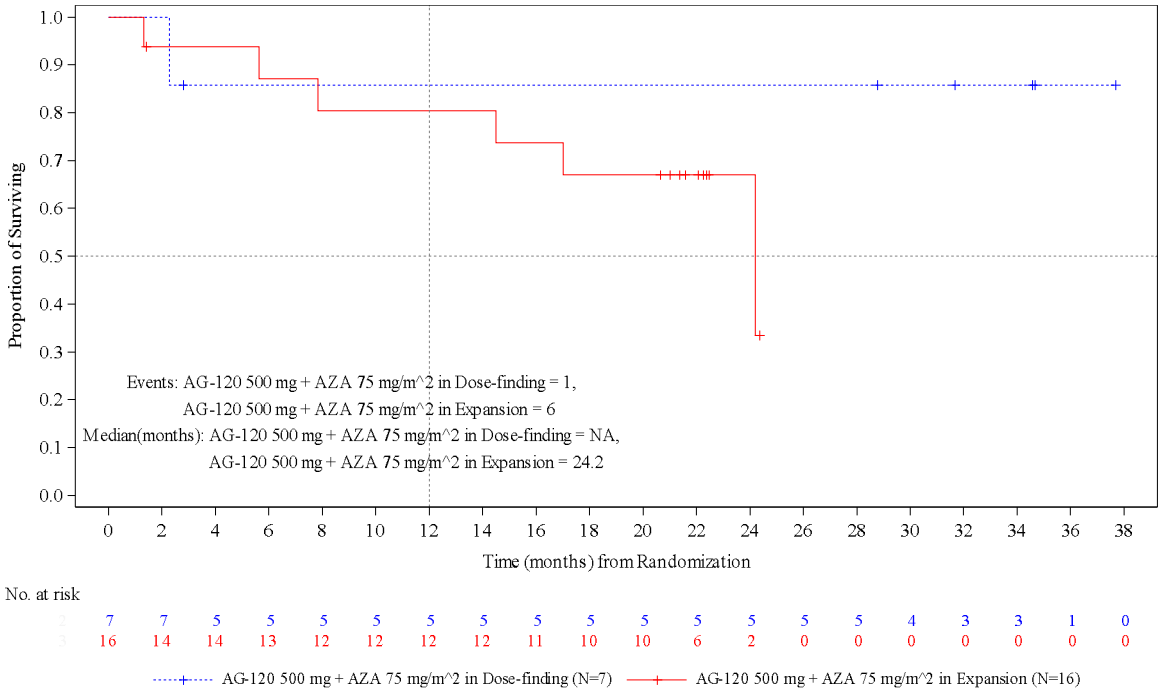
値は評価不能であった（表 3.2:8）。用量探索パート（7 例）の OS の中央値は評価不能であったが、拡大パート（16 例）の OS の中央値は 24.2 カ月であった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体（23 例）の 12 カ月生存率（Kaplan-Meier 推定値）は 81.5%であった。

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】）。

表 3.2:8　OS の概要－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）

Parameter	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
	Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N=7)	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N=16)**	**Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N=23)**
Number of subjects with events, n (%)	1 (14.3)	6 (37.5)	7 (30.4)
Number of subjects censored [1], n (%)	6 (85.7)	10 (62.5)	16 (69.6)
Duration of OS (months) [2]			
Median (95% CI)	NA (2.3, NA)	24.2 (14.5, NA)	NA (17.0, NA)
Kaplan-Meier OS (%)			
1 month	100	100	100
3 months	85.7	93.8	91.1
6 months	85.7	87.1	86.3
9 months	85.7	80.4	81.5
12 months	85.7	80.4	81.5

Source: m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Table 14.2.4.1.1; Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AZA = azacitidine; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NA = not available; OS = overall survival.
[1] Subjects alive were censored at the last date known to be alive or a prespecified data cutoff date. Subjects who only had a baseline record were censored at the first dose date.
[2] Overall survival was calculated as the time from the first dose to the date of death due to any cause. Median percentile estimate of OS was from an unstratified Kaplan-Meier analysis.
If a value was unable to be computed, it is presented as “NA.”



Source: m5.3.5.2.1 CSR AG-221-AML-005 Figure 14.2.4.1; Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AZA = azacitidine; FAS = full analysis set; NA = not available; OS = overall survival.

図 3.2:5　OS の Kaplan-Meier 曲線－AG-221-AML-005 試験：本剤とアザシチジンの併用投与（第 Ib 相、FAS）

3.2.3　客観的抗腫瘍効果

3.2.3.1　CR 率

3.2.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験（FAS）での CR 率の概要を表 3.2:9 に示す。

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（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】）。

表 3.2:9　CR 率の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**
CR Rate, n (%)	34 (47.2)	11 (14.9)
95% CI [1]	(35.3, 59.3)	(7.7, 25.0)
Odds Ratio (95% CI) [2]		4.76 (2.15, 10.50)
1-sided p-value [3]		<.0001

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.3a; Listing 16.2.1-2.3; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML= acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete remission; FAS = full analysis set.
[1] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact Binomial) method.
[2] CMH estimate for odds ratio is calculated with placebo + azacitidine as the control (denominator).
[3] If the primary analysis of EFS is significant, a stratified CMH test will be used to compare CR between the 2 treatment arms. 1-sided p-value is calculated from CMH test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

3.2.3.1.2　AG-221-AML-005 試験

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（20■ 年 ■月 ■ 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】）。

3.2.3.2　CR+CRh 率

3.2.3.2.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験（FAS）で CR+CRh 率の概要を表 3.2:10 に示す。

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（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】）。

表 3.2:10　CR+CRh 率の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**
CR + CRh rate, n (%) [1]	38 (52.8)	13 (17.6)
95% CI [2]	(40.7, 64.7)	(9.7, 28.2)
Odds ratio (95% CI) [3]		5.01 (2.32, 10.81)
1-sided p-value [4]		<.0001

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.3a; Listing 16.2.1-2.3; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; OS = overall survival.
[1] CRh is defined as a CR with partial hematologic recovery and is derived.
[2] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact Binomial) method.
[3] CMH estimate for odds ratio is calculated with placebo + azacitidine as the control (denominator).
[4] If the primary analyses of EFS, CR and OS were significant, a stratified CMH test was to be used to compare CR + CRh between the 2 treatment arms. 1-sided p-value is calculated from CMH test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

3.2.3.2.2　AG-221-AML-005 試験

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】）。

3.2.3.3　CR+CRi 率

3.2.3.3.1　Study AG120-C-009 試験

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】）。

3.2.3.3.2　AG-221-AML-005 試験

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+CRi（CRp を含む）率は 65.2%であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.1.1】）。

3.2.3.4　ORR

3.2.3.4.1　Study AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験（FAS）の ORR の概要を表 3.2:11 に示す。

ORR［CR、CRi（CRp を含む）、PR 又は MLFS を達成した被験者の割合］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、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、オッズ比は 7.15（95% CI：3.31～15.44；片側 p<0.0001）であった（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】）。

表 3.2:11　ORR の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**
OR rate, n (%)	45 (62.5)	14 (18.9)
95% CI [1]	(50.3, 73.6)	(10.7, 29.7)
Odds ratio (95% CI) [2]		7.15 (3.31, 15.44)
1-sided p-value [3]		<.0001

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-2.3a; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; EFS = event free survival; FAS = full analysis set; OR = objective response; ORR = objective response rate; OS = overall survival.
[1] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact Binomial) method.
[2] CMH estimate for odds ratio is calculated with placebo + azacitidine as the control (denominator).
[3] If the primary analyses of EFS, CR, OS and CR + CRh were significant, a stratified CMH test was to be used to compare ORR between the 2 treatment arms. 1-sided p-value is calculated from CMH test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

3.2.3.4.2　AG-221-AML-005 試験

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（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.2.1.1.1】）。

3.2.3.5　効果持続期間

3.2.3.5.1　AG120-C-009 試験

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、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）であり（いずれもデータカットオフ日時点）、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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.1a, Figure 14.2.1-3.1】）。

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、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）であり（いずれもデータカットオフ日時点）、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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.2a, Figure 14.2.1-3.2】）。

DOR

客観的奏効（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）であり（いずれもデータカットオフ日時点）、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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-3.3a, Figure 14.2.1-3.3】）。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。

3.2.3.5.2　AG-221-AML-005 試験

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。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】）。

3.2.3.6　効果到達時間

3.2.3.6.1　AG120-C-009 試験

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】）。

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】）。

3.2.3.6.2　AG-221-AML-005

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、3 例が Cycle 5、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】）。

3.2.4　CR_{IDH1_MC} 率

AG120-C-009 試験（バイオマーカー解析対象集団）の CR_{IDH1_MC} 率の概要を表 3.2:12 に示す。

IDH1 MC は AG120-C-009 試験でのみ評価された。骨髄単核細胞を対象とした CR_{IDH1_MC} 率は、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で有意に高く、オッズ比は 7.97（95% CI：1.60～39.65；片側 p=0.0027）であった（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+アザシチジン群で有意に高く、オッズ比は 3.73（95% CI：1.08～12.85；片側 p=0.0171）であった。

表 3.2:12　CR_{IDH1_MC} 率の概要－AG120-C-009 試験（バイオマーカー解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=43)	**Placebo + azacitidine (N=34)**
CR with IDH1 MC [1] (BMMC) rate, n (%)	14 (32.6)	2 (5.9)
95% CI [2]	(19.1, 48.5)	(0.7, 19.7)
Odds ratio (95% CI) [3]		7.97 (1.60, 39.65)
1-sided p-value [4]		0.0027
CR with IDH1 MC [1] (PBMC) rate, n (%)	14 (32.6)	4 (11.8)
95% CI [2]	(19.1, 48.5)	(3.3, 27.5)
Odds ratio (95% CI) [3]		3.73 (1.08, 12.85)
1-sided p-value [4]		0.0171

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-5.1; Listing 16.2.1-2.3; Listing 16.2.1-5.2;
Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; BMMC = bone marrow mononuclear cell; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete remission; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; PBMC = peripheral blood mononuclear cell; MC = mutation clearance.
Percentages are calculated with the number of subjects in the biomarker analysis set within each column as the denominator.
IDH1 mutation clearance is defined as a reduction in mIDH1 variant allele frequency to levels below the limit of detection of 0.02% to 0.04% for at least 1 on-study time point.
[1] Assay limit of detection 0.02% to 0.04%.
[2] CI of percentage is calculated with the Clopper and Pearson (exact binomial) method.
[3] Odds ratio is calculated with placebo +azacitidine as the control (denominator).
[4] 1-sided nominal p-value is calculated from CMH test stratified by the randomization stratification factors (AML status and geographic region).

3.2.5　その他の臨床的ベネフィット

その他の臨床的ベネフィット（輸血依存、HRQoL 及び入院）を、AG120-C-009 試験で前向きに評価した。入院についての結果を【2.7.4_4.6】項に記載し、本項では輸血依存及び HRQoL の結果を要約する。

3.2.5.1　輸血依存

FAS を対象にして、ベースライン時の輸血依存又は非依存、及びベースライン後の輸血依存又は非依存を解析した。治験薬投与開始前又は無作為化前の 8 週間（56 日）以内に輸血がある場合を、ベースライン時の輸血依存と定義した。治験薬投与開始後から EOT+28 日、疾患進行、再発、死亡又はデータカットオフ日のうちのいずれか早い日までに輸血がない期間が 56 日間以上の場合を輸血非依存と定義した。なお、治験薬の投与を受けなかった被験者を輸血依存とみなした。

全被験者の半数超がベースライン時に輸血依存であった。ベースライン時に赤血球（RBC）及び／又は血小板の輸血依存であった被験者の割合は、本剤+アザシチジン群（72 例）で 54.2%、プラセボ+アザシチジン群（74 例）で 54.1%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 14.4.4-1.1】）。

ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち、ベースライン後に RBC 及び／又は血小板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（30.0%）よりも本剤+アザシチ

ジン群（51.3%）で高かった（片側 p=0.0289）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.4.4-1.3, Table 14.4.4-1.4】）。

ベースライン時の輸血依存状況に関係なく、ベースライン後に RBC 及び血小板輸血非依存であった被験者の割合は、プラセボ+アザシチジン群（37.8%）よりも本剤+アザシチジン群（56.9%）で高かったが、統計学的に有意ではなかった（片側 p=0.0182）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.4.4-1.2】）。

3.2.5.2　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/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】）。

また、ベースライン時の EQ-5D-5L 評価は、本剤+アザシチジン群の 68 例（94%）、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 14.2.1-4.3】）。

HRQoL 解析用のデータを入手できた被験者数は、両投与群とも経時的に減少した。被験者数の経時的減少はプラセボ+アザシチジン群で速く、プラセボ+アザシチジン群における疾患進行の速さに起因するものと考えられた。ベースライン後に HRQoL 解析用のデータを入手できた被験者数がベースライン時に入手できた被験者数の 50%未満となった時期は、本剤+アザシチジン群では Cycle 7、プラセボ+アザシチジン群では Cycle 5 であった。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 5 までのすべての評価来院日で両投与群ともに 80%以上であり、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、C19D1 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】）。

EORTC QLQ-C30

サブスケールスコアの臨床的に意義のある投与群間差及び経時変化を解釈するための閾値を 10 ポイントとした [10]。全体及び機能サブスケールではスコアが高いほど HRQoL が良好であり、症状及び単一項目サブスケールではスコアが低いほど HRQoL が良好であることを示す。

AG120-C-009 試験における EORTC QLQ-30 Global Health Status/QoL 及び Fatigue スコアのベースライン時からの変化の概要を表 3.2:13 に、Global Health Status/QoL スコア（最小二乗平均）の推移を図 3.2:6 に、Fatigue スコア（最小二乗平均）の推移を図 3.2:7 に示す。

ベースライン時の EORTC QLQ-C30 サブスケールのスコアの平均値は両投与群で同程度であり、10 ポイント超の差はなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.1】）。ベースライン後

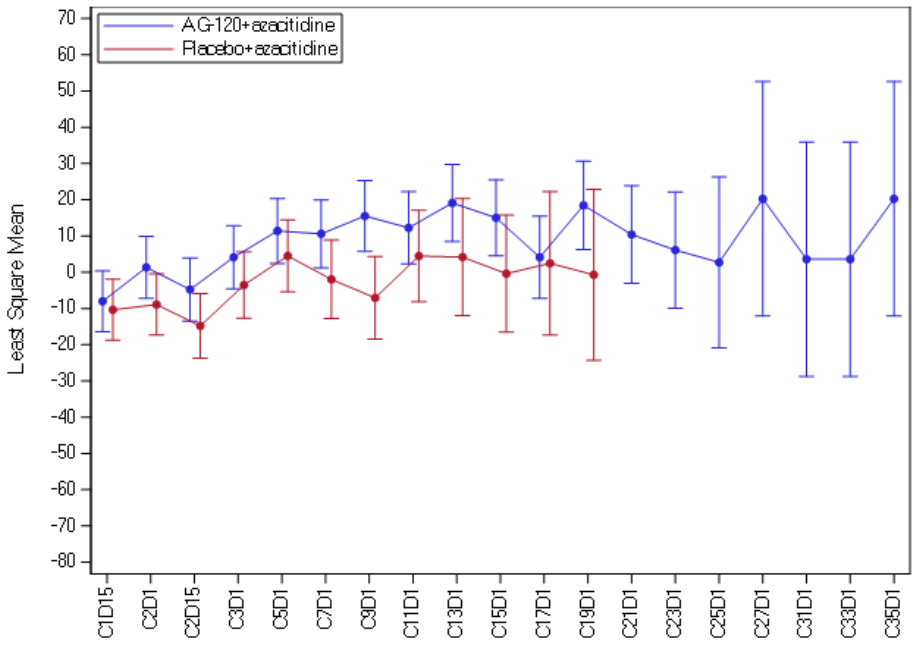
は、EORTC QLQ-C30 のすべてのサブスケールで本剤+アザシチジン群の方が良好な結果であり、プラセボ+アザシチジン群の方が良好であることを示す統計学的に有意又は臨床的に意義のある投与群間差（サブスケールスコアの変化量の投与群間差が 10 ポイント超）は、いずれの評価来院日でも認められなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.2, Figure 14.2.1-4.1】）。

両投与群ともベースライン時から C3D1 までのスコアの減少は同程度であった。その後、本剤+アザシチジン群では、C5D1 から C19D1 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。C3D1 までのスコアの減少は約 4 カ月の TTR と整合している。本剤+アザシチジン群では、C5D1 から C19D1 まで、C17D1 以外のすべての評価来院日に、Global Health Status/QoL サブスケールの臨床的に意義のある改善（閾値である 10 ポイントを超える改善）が認められた。しかし、プラセボ+アザシチジン群では、ベースライン時に対して臨床的に意義のある変化は認められなかった。ベースライン時から C19D1 までで、Global Health Status/QoL スコアの変化量の投与群間差が有意であったのは、Cycle 2［D1（p=0.0126）及び D15（p=0.0225）］、Cycle 7（p=0.0261）及び Cycle 9（p=0.0002）であり、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認められたのは Cycle 2（D1 及び D15）、Cycle 7、Cycle 9、Cycle 13、Cycle 15 及び Cycle 19 であった。Fatigue サブスケールでも同様の傾向が認められ、本剤+アザシチジン群では C5D1 から C19D1 まで、C5D1 以外のすべての評価来院日に臨床的に意義のある改善が認められたが、プラセボ+アザシチジン群の Fatigue スコアはベースライン時と同程度であった。投与群間差が有意であったのは、Cycle 7（p=0.0482）、Cycle 9（p=0.0309）及び Cycle 13（p=0.0147）であり、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認められたのは Cycle 7、Cycle 9、Cycle 11、Cycle 13、Cycle 15 及び Cycle 19 であった（表 3.2:13、図 3.2:6、図 3.2:7）。

表 3.2:13　EORTC QLQ-30 Global Health Status/QoL 及び Fatigue スコアのベースライン時からの変化の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

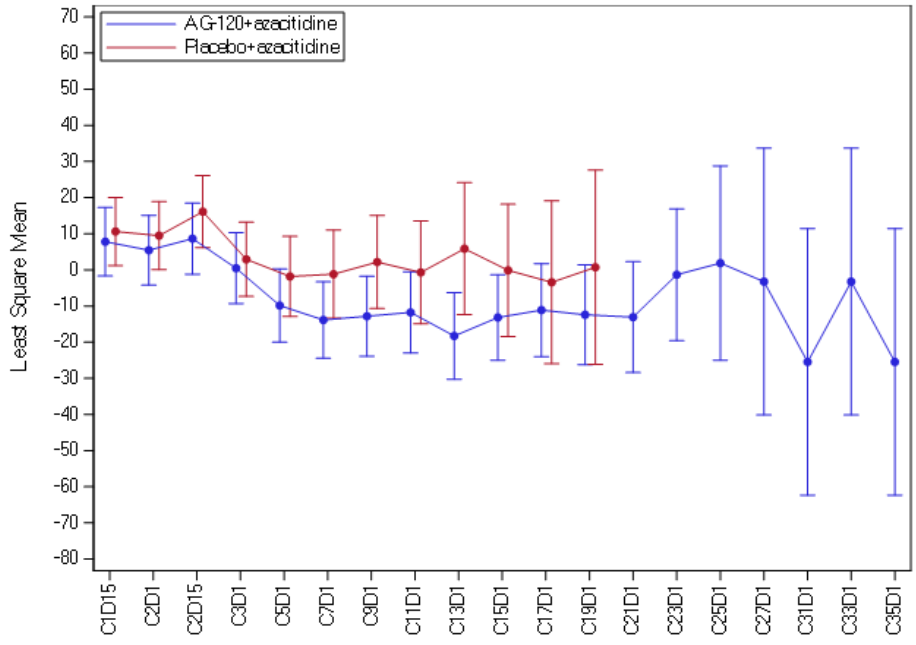
Visit	Ivosidenib + Azacitidine Arm Least Square Mean (95% CI)	Placebo + Azacitidine Arm Least Square Mean (95% CI)	Difference of Least Square Mean (95% CI)	p-value [1]
Global Health Status/QoL (Higher score indicates better status/HRQoL)				
C1D15	-8.0 (-16.41, 0.37)	-10.4 (-18.78, -1.93)	2.3 (-5.50, 10.18)	0.5580
C2D1	1.3 (-7.24, 9.90)	-8.9 (-17.37, -0.46)	10.2 (2.21, 18.27)	0.0126
C2D15	-4.8 (-13.50, 3.97)	-14.8 (-23.75, -5.89)	10.1 (1.43, 18.69)	0.0225
C3D1	4.1 (-4.55, 12.80)	-3.5 (-12.72, 5.66)	7.7 (-1.14, 16.45)	0.0879
C5D1	11.4 (2.43, 20.36)	4.5 (-5.38, 14.41)	6.9 (-2.88, 16.64)	0.1664
C7D1	10.6 (1.23, 19.97)	-2.0 (-12.80, 8.84)	12.6 (1.51, 23.65)	0.0261
C9D1	15.5 (5.71, 25.32)	-7.1 (-18.48, 4.36)	22.6 (10.59, 34.57)	0.0002
C11D1	12.3 (2.29, 22.22)	4.5 (-8.14, 17.08)	7.8 (-5.51, 21.09)	0.2505
C13D1	19.1 (8.51, 29.72)	4.2 (-11.94, 20.28)	14.9 (-2.09, 31.97)	0.0854
C15D1	15.0 (4.53, 25.48)	-0.4 (-16.53, 15.72)	15.4 (-1.52, 32.34)	0.0744
C17D1	4.1 (-7.24, 15.45)	2.5 (-17.34, 22.26)	1.6 (-19.27, 22.57)	0.8772
C19D1	18.5 (6.29, 30.64)	-0.7 (-24.31, 22.89)	19.2 (-5.77, 44.12)	0.1316
Fatigue (Higher score indicates worse symptoms/HRQoL)				
C1D15	7.8 (-1.66, 17.26)	10.6 (1.21, 20.03)	-2.8 (-11.68, 6.04)	0.5319
C2D1	5.4 (-4.21, 15.11)	9.5 (0.06, 18.92)	-4.0 (-13.11, 5.04)	0.3824
C2D15	8.6 (-1.20, 18.49)	16.1 (6.13, 26.10)	-7.5 (-17.23, 2.29)	0.1332
C3D1	0.5 (-9.31, 10.26)	2.9 (-7.36, 13.19)	-2.4 (-12.40, 7.52)	0.6301
C5D1	-9.9 (-19.97, 0.27)	-1.8 (-12.92, 9.28)	-8.0 (-19.09, 3.03)	0.1543
C7D1	-13.9 (-24.45, -3.28)	-1.2 (-13.38, 11.00)	-12.7 (-25.24, -0.10)	0.0482
C9D1	-12.8 (-23.91, -1.75)	2.2 (-10.69, 15.04)	-15.0 (-28.63, -1.38)	0.0309
C11D1	-11.8 (-23.04, -0.50)	-0.7 (-14.94, 13.55)	-11.1 (-26.19, 4.04)	0.1506
C13D1	-18.3 (-30.29, -6.28)	5.9 (-12.40, 24.13)	-24.1 (-43.54, -4.76)	0.0147
C15D1	-13.2 (-25.03, -1.32)	-0.1 (-18.41, 18.17)	-13.1 (-32.33, 6.23)	0.1842
C17D1	-11.1 (-23.98, 1.73)	-3.4 (-25.93, 19.08)	-7.7 (-31.54, 16.15)	0.5264
C19D1	-12.4 (-26.22, 1.40)	0.7 (-26.13, 27.58)	-13.1 (-41.57, 15.29)	0.3646

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.2.1-4.2; Listing 16.2.1-4.1; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: C = cycle; CI = confidence interval; D = day; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FAS = full analysis set; HRQoL = health-related quality of life; QoL = quality of life.
The least square mean and 95% CI are estimated from the mixed effect model on the change from baseline across visits for all scales with baseline score, treatment arm, time, randomization stratification factors (acute myeloid leukemia status and geographic region) and an interaction between treatment arm and time as fixed effect, and subject as random effects. The unstructured covariance structure is used to define covariance between random effects. Unscheduled visits are excluded from the analysis.
[1]　2-sided nominal p-value is reported. P-values were not adjusted for multiplicity.



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 3.2:6　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 3.2:7　Fatigue スコア（最小二乗平均）の推移－AG120-C-009 試験（FAS）

さらに、「食欲不振」及び「悪心及び嘔吐」の症状サブスケールスコアは、C5D1 から C19D1 までの大半の評価来院日で、本剤+アザシチジン群の方が良好な結果であり、臨床的に意義のある投与群間差が認められた。「不眠」及び「便秘」の症状サブスケールスコアは、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群ともに、ベースライン時よりも悪化し、意義のある悪化が複数の評価来院日で認められた。

プラセボ+アザシチジン群では、EORTC QLQ-C30 スコアはおおむねベースライン時と同程度か、又はベースライン時よりも悪化した。評価来院日を通じて 10 ポイントの閾値を適用すると、プラセボ+アザシチジン群では、ベースライン時から改善されたサブスケールはなかった。いくつかのサブスケール（「社会的機能」、「悪心及び嘔吐」、「不眠」及び「便秘」など）では、C5D1 から C19D1 までの大半の評価来院日で、臨床的に意義のある悪化が認められた。

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L VAS スコアについてはベースライン時に対して 7 ポイント以上の差、US value set による換算値［United States index value（US index value）］についてはベースライン時に対して 0.06 ポイント以上の差を臨床的に意義のある差とした [11]。

EQ-5D-5L VAS スコア及び US index value のいずれにおいても、本剤+アザシチジン群に経時的な HRQoL の改善が認められた（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.2.1-4.4, Table 14.2.1-4.5】）。本剤+アザシチジン群では、C5D1 と C19D1 の間の大半の評価来院日にベースライン時からの臨床的に意義のある改善が認められた。一方、プラセボ+アザシチジン群では、C11D1 の VAS スコアの臨床的に意義のある改善、C17D1 の VAS スコアの臨床的に意義のある悪化、並びに C11D1、C13D1 及び C19D1 の US index value の臨床的に意義のある改善を除いて、ベースライン時からの臨床的に意義のある変化は認められなかった。

生活の質の結論

複数のドメインで、本剤+アザシチジン群で HRQoL の安定化が認められた。また、プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、Global Health Status/QoL 及び Fatigue などで、臨床的に意義のある改善が C19D1 まで認められた。

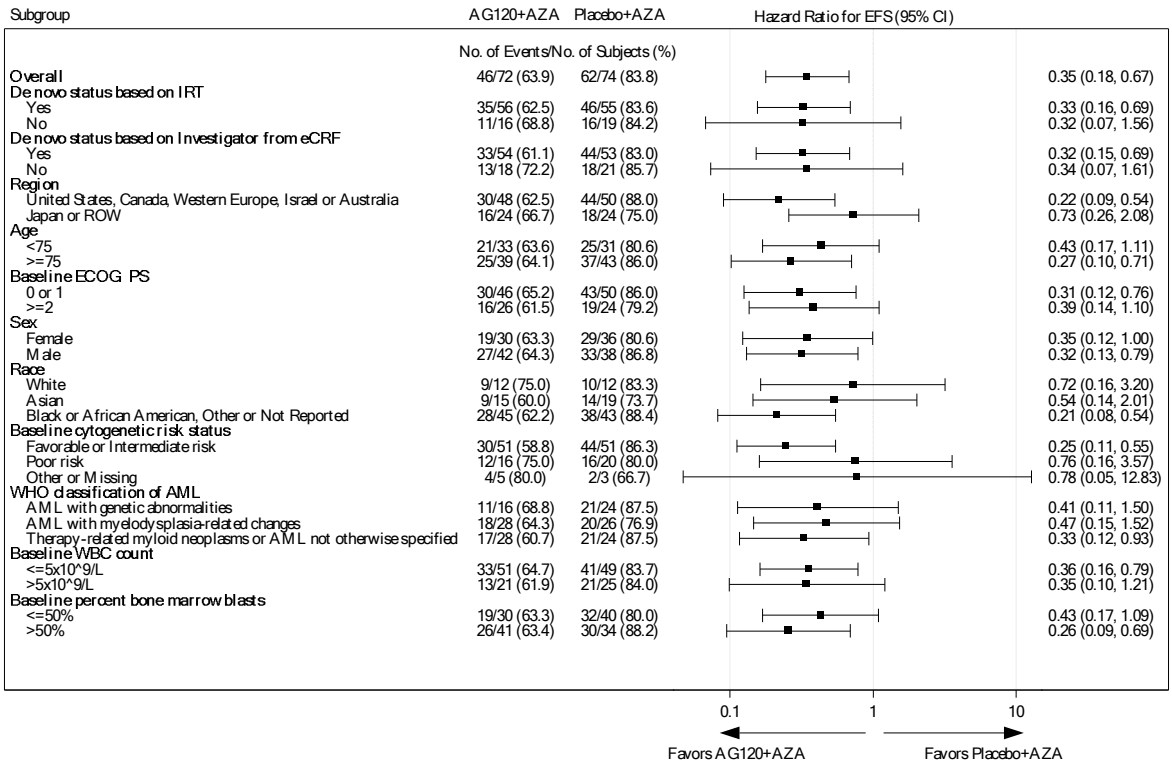
評価来院日を通して HRQoL 質問票の記入率は高かったが、HRQoL 解析用のデータを入手できた被験者数に、疾患進行及び投与中止に起因すると考えられる経時的な減少があった。したがって、HRQoL データの解釈は限定的である。

3.3　部分集団での比較

3.3.1　EFS

AG120-C-009 試験（FAS）における EFS の部分集団別のフォレストプロットを図 3.3:1 に示す。

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 3.3:1）。

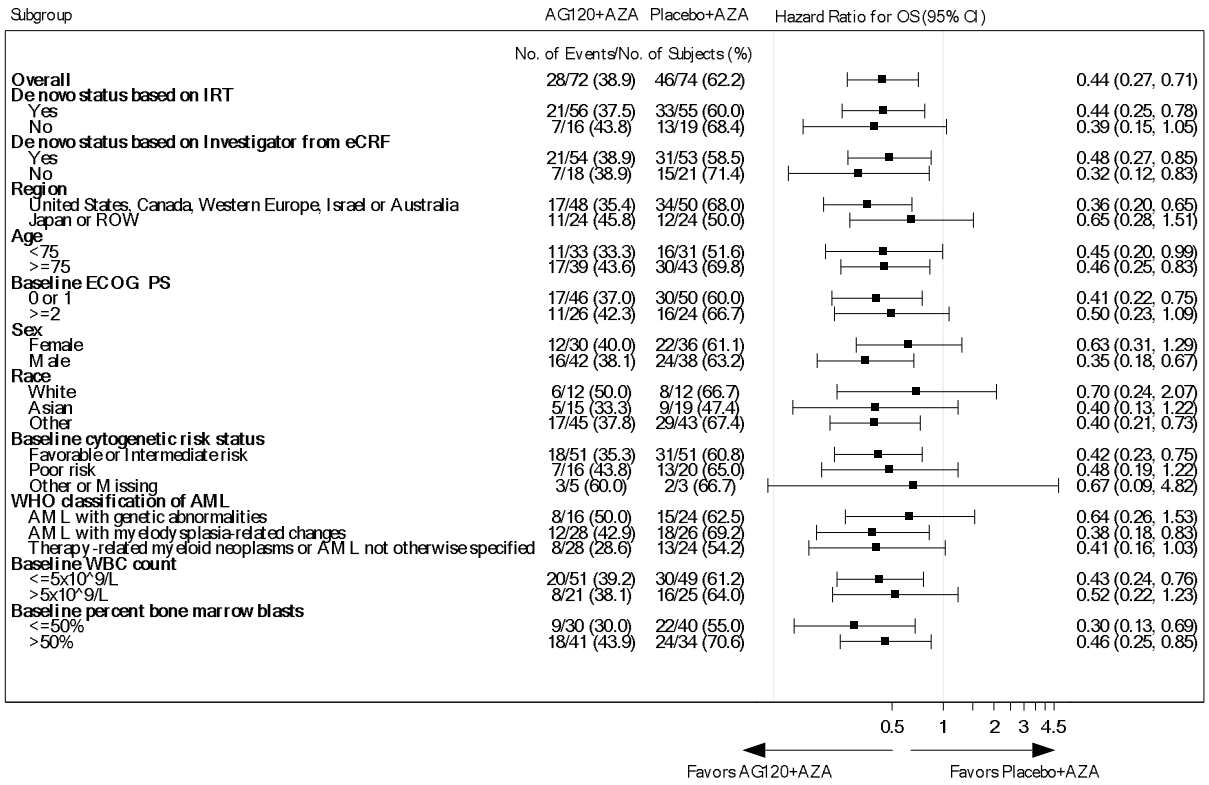


Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Figure 14.2.1-1.3; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; EFS = event-free survival; 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 3.3:1　EFS の部分集団別フォレストプロットーAG120-C-009 試験（FAS）

3.3.2　OS

AG120-C-009 試験（FAS）における OS の部分集団別のフォレストプロットを図 3.3:2 に示す。事前に規定したすべての部分集団で、OS に対する一貫した治療効果が認められた（図 3.3:2）。



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 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 3.3:2　OS の部分集団別フォレストプロットーAG120-C-009 試験（FAS）

3.4　日本人集団の有効性

本項では、AG120-C-009 試験（FAS）の日本人被験者の有効性の結果を要約する。日本人被験者の有効性の結果は、被験者全体の結果とおおむね整合しており、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+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。

3.4.1　試験対象集団

3.4.1.1　被験者の内訳

AG120-C-009 試験（FAS）の日本人被験者の組入れ及び内訳を表 3.4:1 に示す。

AG120-C-009 試験で、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 例が日本人であった（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）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.1-2.4, Listing 16.1-3.5】）。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 3 例のうち 2 例が投与を継続しており、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者 3 例では投与を継続している被験者はいなかった（表 3.4:1）。

本剤+アザシチジン群では、1 例が治験薬の投与を中止し、中止理由は「その他」（同種造血幹細胞移植）であった。プラセボ+アザシチジン群では、3 例全例が治験薬の投与を中止し、中止理由は、臨床的進行、「その他」（治療無効及び安全性の理由）又は治療ベネフィットの欠如（各 1 例）であった。

表 3.4:1　日本人被験者の組入れ及び内訳－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=3)	Placebo + azacitidine (N=3)	Total (N=6)
Randomization Status			
Completed (Treated)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
Treatment Status			
Discontinued Ivosidenib /Placebo	1 (33.3)	3 (100)	4 (66.7)
Clinical Progression (within 24 wks) not confirmed by IWG Assessment	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Lack of Treatment Benefit after >24 wk	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Other	1 (33.3) [1]	1 (33.3) [2]	2 (33.3)
Ongoing with Ivosidenib /Placebo	2 (66.7)	0	2 (33.3)
Discontinued Azacitidine	1 (33.3)	3 (100)	4 (66.7)
Clinical Progression (within 24 wks) not confirmed by IWG Assessment	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Lack of Treatment Benefit after >24 wk	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Other	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
Ongoing with Azacitidine	2 (66.7)	0	2 (33.3)
Study Status			
Discontinued study	0	3 (100)	3 (50.0)
Death	0	3 (100)	3 (50.0)
On study	3 (100)	0	3 (50.0)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Listing 16.1-2.1t; m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects, Table 14.1-2.2JP; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; FAS = full analysis set; IWG = International Working Group; wk = week.
The denominator used to calculate percentages was the number of subjects in the FAS within each column.
[1] Allogeneic hematopoietic cell transplantation
[2] Because the treatment was ineffective and the safety of subjects with leukocytosis associated with progression of AML was considered. It did not correspond to clinical progression.

3.4.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

全体で、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 16.1-5.1t】）。

約 3 分の 2（66.7%、治験責任医師判定による）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 スコアが 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（表 3.4:2）。

表 3.4:2　日本人被験者のベースライン時の疾患特性－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=3)	**Placebo + azacitidine (N=3)**	**Total (N=6)**
Disease Type, n (%)			
Nature of AML per Investigator			
De Novo	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
Treatment-Related AML	1 (33.3)	0	1 (16.7)
History of MDS	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Nature of AML per IWRS			
De Novo	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)
Secondary	0	1 (33.3)	1 (16.7)
WHO classification of AML, n (%)			
AML with Genetic Abnormalities	0	2 (66.7)	2 (33.3)
AML with Myelodysplasia-related Changes	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
AML Not Otherwise Specified	2 (66.7)	0	2 (33.3)
ECOG performance status, n (%)			
0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
1	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
2	0	1 (33.3)	1 (16.7)
***IDH1* mutation type based on central testing, n (%)**			
R132C	1 (33.3)	0	1 (16.7)
R132G	0	1 (33.3)	1 (16.7)
R132H	1 (33.3)	0	1 (16.7)
R132S	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
***IDH1* mutation status based on local testing, n (%)**			
Positive	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Missing	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)
Cytogenetic results based on local testing, n (%)			
Normal karyotype	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
Abnormal karyotype	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
Cytogenetic risk status by Investigator, n (%)			
Intermediate	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
Poor	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
Bone marrow aspirate blasts (%)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	44, 58 [44, 53 and 58]	46, 94 [46, 67 and 94]	44, 94

	Ivosidenib + azacitidine (N=3)	Placebo + azacitidine (N=3)	Total (N=6)
Peripheral blood blasts (%)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	4.0, 29.0 [4.0, 26.0 and 29.0]	8.0, 96.5 [8.0, 34.0 and 96.5]	4.0, 96.5
WBC (10^9/L)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	1.00, 1.50 [1.00, 1.10 and 1.50]	1.40, 24.00 [1.40, 2.00 and 24.00]	1.00, 24.00
ANC (10^9/L)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	0.11, 0.21 [0.11, 0.21 and 0.21]	0.00, 0.10 [0.00, 0.08 and 0.10]	0.00, 0.21
Hemoglobin (g/L)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	61.0, 82.0 [61.0, 82.0 and 82.0]	77.0, 94.0 [77.0, 83.0 and 94.0]	61.0, 94.0
Platelet count (10^9/L)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	25.00, 157.00 [25.00, 34.00 and 157.00]	33.00, 147.00 [33.00, 60.00 and 147.00]	25.00, 157.00
Lactate dehydrogenase (U/L)			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	148.0, 307.0 [148.0, 247.0 and 307.0]	149.0, 944.0 [149.0, 259.0 and 944.0]	148.0, 944.0
Creatinine clearance (mL/min) [2]			
n	3	3	6
Min, max [individual values] [1]	30.2, 117.2 [30.2, 36.3 and 117.2]	66.0, 88.0 [66.0, 78.9 and 88.0]	30.2, 117.2
Extramedullary disease, n (%)			
No	3 (100)	3 (100)	6 (100)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects, Table 14.1-6.1JP; Data cutoff date: 18 March 2021.

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; ANC = absolute neutrophil count; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; IWRS = interactive web response system; MDS = myelodysplastic syndrome; max = maximum; min = minimum; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organization.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the FAS within each column.

[1] Individual values will be presented only once for each group, not for the total group.

[2] Creatinine Clearance (mL/min) = (140 - age) × baseline weight (kg) × (0.85 if female)/ (72 × baseline serum creatinine [mg/dL]).

3.4.2　有効性の結果

3.4.2.1　EFS

AG120-C-009 試験（FAS）における日本人被験者の EFS の概要を表 3.4:3 に示す。

本剤+アザシチジン群（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（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全例（100%）に認められ、治療不成功の被験者は無作為化の Day 1（すなわち 0.03 カ月）にイベントが発生したとみなされた（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。

表 3.4:3　日本人被験者の EFS の概要－AG120-C-009 試験（FAS）

	Ivosidenib + azacitidine (N=3)	**Placebo + azacitidine (N=3)**
Event-free survival		
Number (%) of events	1 (33.3)	3 (100)
TF	1 (33.3)	3 (100)
TF, on treatment >24 weeks without CR	0	1 (33.3)
TF, treatment discontinuation ≤ 24 weeks without CR	1 (33.3)	2 (66.7)
Number (%) censored [1]	2 (66.7)	0
CR by 24 weeks, ongoing without relapse or death	2 (66.7)	0
Event-free survival (months)[2]		
Min, max [individual values]	0.03, 9.20 [0.03, 9.13 and 9.20]	0.03, 0.03 [0.03, 0.03 and 0.03]

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects, Table 14.2.1-1.1JP; Data cutoff date: 18 March 2021.

Abbreviations: CR = complete remission; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; TF = treatment failure.

[1] 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.

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

3.4.2.2　OS

AG120-C-009 試験（FAS）における日本人被験者の OS の概要（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）を表 3.4:4 に示す。

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時点で、本剤+アザシチジン群（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（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（表 3.4:4）。

表 3.4:4　日本人被験者の 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=3)	Placebo + azacitidine (N=3)
Overall survival		
Number (%) of events	0	3 (100)
Number (%) censored	3 (100)	0
Alive	3 (100)	0
Overall survival (months)		
Min, max [individual values]	9.5, 25.1 [9.5, 11.0 and 25.1]	4.4, 12.8 [4.4, 7.9 and 12.8]

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects, Table 14.2.1-2.1JP; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; OS = overall survival.
Percentages are calculated within each column as the denominator.

AG120-C-009 試験（FAS）における日本人被験者の OS の概要（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）を表 3.4:5 に示す。

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（表 3.4:5）。

表 3.4:5　日本人被験者の 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=3)	Placebo + azacitidine (N=3)
Overall survival		
Number (%) of events	1 (33.3)	3 (100)
Number (%) censored	2 (66.7)	0
Alive	2 (66.7)	0
Overall survival (months)		
Min, max [individual values]	24.8, 36.5 [24.8, 25.8 and 36.5]	4.4, 12.8 [4.4, 7.9 and 12.8]

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Additional Tables for Japanese Subjects, Table 14.2.1-2.1JPa; Data cutoff date: 30 June 2022.
Abbreviations: FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; OS = overall survival.
Percentages are calculated within each column as the denominator.

3.4.2.3　客観的抗腫瘍効果

3.4.2.3.1　CR 率

本剤+アザシチジン群では 3 例中 2 例（66.7%）の日本人被験者が CR を達成した。一方、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】）。

3.4.2.3.2　DOCR

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】）。

3.4.2.3.3　TTCR

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】）。

3.4.2.4　CR_{IDH1_MC} 率

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.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用法及び用量の選択

本剤をアザシチジンの標準用量と併用投与するときの安全性及び忍容性を、第 Ib／II 相試験（AG-221-AML-005 試験）で評価し、第 III 相試験（AG120-C-009 試験）の用法及び用量選択の根拠とした。AG120-C-009 試験で使用した本剤の用法及び用量（500 mg を 1 日 1 回反復経口投与）は、IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍患者［AG120-C-001 試験（【5.3.5.4.1_CSR AG120-C-001】）］、及び IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍患者［AG120-C-002 試験（【5.3.5.4.6_CSR AG120-C-002】）］に本剤を単剤で投与したときの用法及び用量と同一である。

- 薬力学バイオマーカーである 2-HG に対する最大抑制は 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与で認められたが、500 mg 超の 1 日 1 回反復経口投与ではさらなる 2-HG 抑制効果は得られず、500 mg 未満の 1 日 1 回反復経口投与では抑制効果が低かった。
- 上記の結果と整合して、PK データから、本剤の血漿中曝露量の上昇は用量に比例した上昇を下回り、1 日 1 回 500 mg を超える用量でプラトーに近づくことが示された。本剤

は心拍補正 QT 間隔（QTc）を濃度依存的に延長させることから、1 日 1 回 500 mg を超える用量では QTc 延長が発現することが予測された。
- 本剤の半減期は長いことから、1 日 1 回の投与レジメンが支持された。
- AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験のデータから、本剤の曝露量はアザシチジンの併用の影響を受けないことが確認された。

さらに、AG120-C-009 試験のデータが、申請する効能又は効果における本剤の用法及び用量を支持している。

AG120-C-009 試験で用いたアザシチジンの用量については、アザシチジンの米国添付文書[12)]に基づき、アザシチジンと本剤の間で薬物相互作用が生じる可能性が低いことを考慮して選択した。

4.2　用法及び用量の選択を裏付けるデータ

IDH1m AML 患者における薬力学、PK、安全性及び有効性の結果から、アザシチジン［28 日サイクルで 7 日間（Day 1～7）、75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与］と併用する場合の本剤の推奨用法及び用量として、1 日 1 回 500 mg の反復経口投与を選択することが裏付けられた。その根拠を以下の項で要約する。

4.2.1　薬物動態

AG120-C-009 試験で、アザシチジン併用下で本剤 500 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき、イボシデニブは速やかに吸収された。0 時間から 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-4}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）に基づく蓄積率の平均値はそれぞれ 1.58 及び 1.22 であり、アザシチジン併用下で本剤を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの蓄積は低～中等度であることが示唆された。アザシチジンは本剤の PK に影響を及ぼさなかった。

また、【2.7.2_3.2.5.1】項で考察したとおり、本剤は民族的要因の影響を受けにくく、IDH1m AML と診断された日本人患者と非日本人患者の間で、本剤の治療用量及び忍容性に臨床的に重要な違いは生じないと考えられた。

AG120-C-009 試験でアザシチジンと併用して本剤を単回及び反復経口投与したときの PK の詳細を【2.7.2_2.2.3.3】項に示す。

4.2.2　薬力学

プラセボとアザシチジンの併用投与を受けた未治療の IDH1m AML 患者の血漿中 2-HG 濃度はベースライン時に高値で、反復経口投与後（C1D15）でもベースライン値からの変化は認められなかった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者の血漿中 2-HG 濃度もベースライン時に高値であったが、反復経口投与後にベースライン値から低下した。本剤とアザシチジンの併用投与開始 15 日後（C1D15）には、血漿中 2-HG トラフ濃度の平均値は健康被験者での濃度に近い値まで低下した。反復経口投与後（C1D15）の血漿中 2-HG 抑制率（ベースライン時濃度からの低下割合）の平均値は 80%（中央値は 90%超）であった。アザシチジン存在下でも本剤の 2-HG

に対する一貫した効果が認められたことから、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。

AG120-C-009 試験でアザシチジンと併用して本剤を単回及び反復経口投与したときの薬力学の詳細を【2.7.2_2.2.3.3】項に示す。

4.2.3　有効性

3.2 項で要約したとおり、未治療の IDH1m AML 患者に本剤の推奨用量 500 mg をアザシチジンと併用して 1 日 1 回反復経口投与したときの有効性が確立された。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 EFS の有意な改善が確認され（HR：0.33、95% CI：0.16～0.69；片側 p=0.0011）、重要な副次的評価項目（CR 率、OS、CR+CRh 率、ORR）でも同様の結果が得られた。OS の中央値（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）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+アザシチジン群で有意な改善が認められた（HR：0.44、95% CI：0.27～0.73；片側 p=0.0005）。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、同様の結果が得られた。さらに、CR_{IDH1_MC} 率は、本剤+アザシチジン群がプラセボ+アザシチジン群よりも高く、骨髄単核細胞ではそれぞれ 32.6%及び 5.9%、オッズ比は 7.97（95% CI：1.60～39.65；片側 p=0.0027）であり、末梢血単核細胞ではそれぞれ 32.6%及び 11.8%、オッズ比は 3.73（95% CI：1.08～12.85；片側 p=0.0171）であった。

また、3.4 項で示したとおり、日本人被験者の有効性の結果は被験者全体の結果と整合しており、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を示した。

4.3　曝露－反応関係

AG120-C-009 試験で実施した安全性及び有効性に関する曝露－反応解析の詳細を【2.7.2_2.5】項に示す。

4.4　用量変更

AG120-C-009 試験で行われた用量変更の詳細を【2.7.4_1.2.2.1.1】項に示す。

4.5　要約

本剤 500 mg をアザシチジンと併用して 1 日 1 回反復経口投与したときの全般的な臨床データ（特に本剤の投与が EFS 及び OS の持続的な改善に寄与していること）、並びに PK 及び薬力学データに基づき、申請する効能又は効果における本剤の用法及び用量として、以下のとおり 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。

4.6　用量についての検討事項

4.6.1　年齢、性及び人種

年齢、性又は人種による用量調整は不要である。PK、有効性及び安全性についての年齢、性及び人種別の解析結果を、それぞれ【2.7.2_2.2】項及び【2.7.2_2.3】項（PK）、3.3 項（有効性）、【2.7.4_5.1】項及び【2.7.4_5.2】項（安全性）に示す。

4.6.2　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者では本剤の用量調整は不要である（【5.3.3.5.1_Report AG120-C-009-PPK】）。重度又は末期の腎機能障害患者における PK 及び安全性は不明である。重度の腎機能障害患者に対する本剤の使用には注意が必要である。

4.6.3　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者では本剤の用量調整は不要である［【5.3.3.5.1_Report AG120-C-009-PPK】並びに AG120-C-012 試験、AG120-C-001 試験及び AG120-C-002 試験（【2.7.2_3.2.2】項）］。重度の肝機能障害患者における PK 及び安全性は不明である。重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用には注意が必要である。

5.　効果の持続、耐薬性

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裏付ける臨床的エビデンスを 3.2 項に示した。

本剤とアザシチジンの併用投与は、AG120-C-009 試験の大部分の有効性評価項目において有意な臨床効果を示すことが以下のとおり確認された。

- プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある EFS の改善が本剤+アザシチジン群で認められ（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。
- すべての重要な副次的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、統計学的に有意な CR 率、OS、CR+CRh 率及び ORR の改善が本剤+アザシチジン群

で認められた。DOR の中央値は、本剤+アザシチジン群で 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 9.2 カ月（95% CI：6.6～14.1 カ月）であり、12 カ月時点の DOR 率は、本剤+アザシチジン群で 76.2%、プラセボ+アザシチジン群で 47.5%であった。

- プラセボ+アザシチジン群と比較したとき、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）の改善が本剤+アザシチジン群で認められた（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。
- 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。DOCR の中央値は本剤+アザシチジン群で推定不能（95% CI：13.0 カ月～推定不能）、プラセボ+アザシチジン群で 11.2 カ月（95% CI：3.2 カ月～推定不能）であり、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。
- 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。DOCRh の中央値は本剤+アザシチジン群で推定不能（95% CI：13.0 カ月～推定不能）、プラセボ+アザシチジン群で 9.2 カ月（95% CI：5.8 カ月～推定不能）であり、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。

AG-221-AML-005 試験のデータは、以下のとおり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。

- 用量探索パート及び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。
- 用量探索パート及び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 12 カ月以上持続していた。

- 用量探索パート及び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 カ月であり、OR を達成した被験者の大半（75.6%）で OR が 12 カ月以上持続していた。
- 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。

以上のデータに基づき、本剤とアザシチジンの併用投与は、IDH1m AML に対する有効な併用療法であることが確認された。

6. 参考文献

1) 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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. [PE0131287]

3) Westfall PH, Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence, and gatekeeping multiple testing procedures. J Stat Plan Inference. 2001;99(1):25-40. [PE0163002]

4) O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 1979;35(3):549-56. [PE0164946]

5) Lan KKG, DeMets DL. Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials. Biometrika. 1983;70(3):659-63. [PE0161044]

6) Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. Stat Med. 2011;30(19):2409-21. [PE0164948]

7) Zhang X. Comparison of restricted mean survival times between treatments based on a stratified Cox model. Bio-Algorithms and Med-Systems. 2013;9(4). [PE0164956]

8) Uno H, Claggett B, Tian L, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. J Clin Oncol. 2014;32(22):2380-5. [PE0164953]

9) 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]

10) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44. [PE0149335]

11) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70. [PE0164947]

12) Vidaza (azacitidine) Prescribing Information. Celgene; 2020. [PE0167090]

7.　付録

7.1　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の有効性試験の結果

試験 試験の進行状況（データカットオフ日）	治験薬の投与	被験者数	主要評価項目	片側 p 値	その他の評価項目	片側 p 値
第 III 相試験 AG120-C-009 組入れ完了、試験継続中（データカットオフ日：2021/3/18）	イボシデニブ（500 mg を 1 日 1 回反復経口投与）+アザシチジン（28 日サイクルで 7 日間、75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与）	72 例	EFS： HR：0.33 （95% CI：0.16～0.69） 12 カ月時点の EFS 率： 37.4%	p=0.0011	重要な副次的評価項目： CR 率： 47.2%（95% CI：35.3%～59.3%）、 オッズ比：4.76（95% CI：2.15～10.50） OS： 中央値 24.0 カ月（95% CI, 11.3～34.1 カ月）、 HR：0.44（95% CI：0.27～0.73） CR+CRh 率： 52.8%（95% CI：40.7%～64.7%）、 オッズ比：5.01（95% CI：2.32～10.81） ORR： 62.5%（95% CI：50.3%～73.6%）、 オッズ比：7.15（95% CI：3.31～15.44）	 CR 率： p<0.0001 OS： p=0.0005 CR+CRh 率： p<0.0001 ORR： p<0.0001
	プラセボ（1 日 1 回反復経口投与）+アザシチジン（28 日サイクルで 7 日間、75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与）	74 例	12 カ月時点の EFS 率： 12.2%	NA	重要な副次的評価項目： CR 率：14.9%（95% CI：7.7%～25.0%） OS：中央値 7.9 カ月（95% CI：4.1～11.3 カ月） CR+CRh 率：17.6%（95% CI：9.7%～28.2%） ORR：18.9%（95% CI：10.7%～29.7%）	NA
非盲検第 Ib／II 相試験 AG-221-AML-005 組入れ完了、試験継続中（データカットオフ日：20[redacted]）	イボシデニブ（500 mg を 1 日 1 回経口投与）+アザシチジン（28 日サイクルで 7 日間、75 mg/m^2/日を SC 投与）	23 例	第 Ib 相では有効性の主要評価項目を設定しなかった。	NA	副次的評価項目： 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指標： EFS：中央値は NE 12 カ月時点の EFS 率：68.7%. OS：中央値は NE 12 カ月時点の OS 率：81.5%.	NA

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; IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1; IDH1m = IDH1 変異; IDH1m AML= IDH1m を有する AML; IV = 静脈内; NA = 入手不能; NE = 評価不能; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存（期間）; SC = 皮下

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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　医薬品への曝露 12
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1　安全性解析に含めた患者を対象とした試験の叙述 13
1.1.2　データの併合 19
1.1.3　解析対象集団 20
1.1.4　安全性評価の概略 20
1.1.5　全般的な統計方法 20
1.2　全般的な曝露状況 21
1.2.1　治験薬の曝露状況 21
1.2.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 21
1.2.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 23
1.2.2　用量変更 23
1.2.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 23
1.2.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 24
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
1.3.1　被験者の内訳 25
1.3.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 25
1.3.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 27
1.3.2　人口統計学的特性 27
1.3.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 27
1.3.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 29
1.3.3　ベースラインの疾患特性及び治療歴 29
1.3.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 29
1.3.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 34
1.3.4　併用薬 34
1.3.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 34
1.3.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 35

2.　有害事象 35
2.1　有害事象の解析 35
2.1.1　有害事象の概要 35
2.1.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 35
2.1.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 37
2.1.2　比較的よくみられる有害事象 37
2.1.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 37
2.1.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 40
2.1.3　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象 40
2.1.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 40
2.1.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 42
2.1.4　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象 42
2.1.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 42
2.1.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 46
2.1.5　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象 46
2.1.5.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 46
2.1.5.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 50
2.1.6　治験薬投与期間中の死亡 50
2.1.6.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 50

2.1.6.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....53
2.1.7　重篤な有害事象.....53
2.1.7.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....53
2.1.7.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....59
2.1.7.3　安全性データベースの重篤な有害事象データに寄与するその他の試験.....59
2.1.8　その他の重要な有害事象.....63
2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象.....63
2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象.....66
2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象.....69
2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析.....72
2.1.9.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....72
2.1.9.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....74
2.1.10　特に注目すべき有害事象.....75
2.1.10.1　心電図 QT 延長.....75
2.1.10.2　白血球増加症.....79
2.1.10.3　分化症候群.....81
2.1.11　臨床的に重要なその他の有害事象.....83
2.1.11.1　ギラン・バレー症候群.....83
2.1.11.2　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）.....84
2.1.12　その他の注目すべき有害事象.....86
2.1.12.1　感染.....86
2.1.12.2　出血.....87
2.1.12.3　新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）と関連する有害事象.....88
2.2　個別有害事象の文章による説明.....89

3.　臨床検査値の評価.....89
3.1　血液学的検査値.....89
3.1.1　新たな又は悪化した血液学的検査値異常.....89
3.1.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....89
3.1.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....91
3.1.2　血液学的検査値カテゴリー又はグレードのシフト.....91
3.1.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....91
3.1.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....94
3.1.3　血液学的検査値の推移.....94
3.1.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....94
3.1.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....94
3.2　血液生化学検査値.....95
3.2.1　新たな又は悪化した血液生化学検査値異常.....95
3.2.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....95
3.2.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....98
3.2.2　血液生化学検査値カテゴリー又はグレードのシフト.....98
3.2.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....98
3.2.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....100
3.2.3　血液生化学検査値の推移.....100
3.2.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....100
3.2.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）.....101

4.　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.....101
4.1　バイタルサイン.....101
4.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験.....101

4.1.1.1　AG120-C-009 試験 101
4.1.1.2　AG-221-AML-005 試験 101
4.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2[+]） 102
4.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 102
4.2　身体的所見 102
4.3　心電図 102
4.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 102
4.3.1.1　AG120-C-009 試験 102
4.3.1.2　AG-221-AML-005 試験 103
4.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2[+]） 103
4.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 104
4.4　ECOG PS 104
4.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験 104
4.4.1.1　AG120-C-009 試験 104
4.4.1.2　AG-221-AML-005 試験 104
4.4.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2[+]） 104
4.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験） 105
4.5　輸血 105
4.5.1　AG120-C-009 試験 105
4.5.2　AG-221-AML-005 試験 105
4.6　TEAE による入院 105
4.6.1　AG120-C-009 試験 105

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 106
5.1　日本人集団の安全性 106
5.1.1　全般的な曝露状況（AG120-C-009 試験） 106
5.1.2　有害事象の概要（AG120-C-009 試験） 107
5.1.3　比較的よくみられる有害事象（AG120-C-009 試験） 108
5.1.4　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） 109
5.1.5　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） 110
5.1.6　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） 112
5.1.7　治験薬投与期間中の死亡（AG120-C-009 試験） 113
5.1.8　重篤な有害事象（AG120-C-009 試験） 113
5.1.9　その他の重要な有害事象（AG120-C-009 試験） 114
5.1.9.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 114
5.1.9.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 115
5.1.9.3　治験薬の減量に至った有害事象 116
5.1.10　器官別又は症候群別有害事象の解析（AG120-C-009 試験） 116
5.1.11　特に注目すべき有害事象 116
5.1.11.1　心電図 QT 延長 117
5.1.11.2　白血球増加症 117
5.1.11.3　分化症候群 117
5.1.12　臨床的に重要なその他の有害事象（AG120-C-009 試験） 117
5.1.12.1　ギラン・バレー症候群 117
5.1.12.2　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） 117
5.1.13　その他の注目すべき有害事象（AG120-C-009 試験） 117
5.1.13.1　感染 117
5.1.13.2　出血 118
5.1.13.3　COVID-19 と関連する有害事象 118
5.1.14　日本人健康被験者の安全性の結果（AG120-C-006 試験） 118

5.2　内因性要因 119
5.2.1　人種別の有害事象 119
5.3　外因性要因 123
5.3.1　食事の本剤曝露への影響 123
5.4　薬物間相互作用 123
5.4.1　他の薬剤による本剤への影響及びガイダンス 123
5.4.1.1　CYP3A4 阻害剤 123
5.4.1.2　CYP3A4 誘導剤 123
5.4.1.3　ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害剤 124
5.4.1.4　トランスポーター阻害剤 124
5.4.1.5　胃酸抑制剤 124
5.4.1.6　QT 間隔を延長させることが知られている薬剤 124
5.4.2　本剤による他の薬剤への影響及びガイダンス 125
5.5　妊娠及び授乳時の使用 126
5.6　医療過誤 126
5.7　過量投与 126
5.8　薬物乱用 126
5.9　離脱症状及び反跳現象 127
5.10　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 127

6.　市販後データ 127

7.　参考文献 128

8.　付録 129
8.1　患者を対象とした安全性データに寄与する本剤の臨床試験の概要 129
8.2　健康人及び特別な集団を対象とした本剤の臨床試験における安全性の概要 133
8.3　血液悪性腫瘍患者を対象とした AG120-C-001 試験の要約表 137

表目次

表 1.1:1　申請する効能又は効果における本剤投与の安全性を裏付ける主たる試験.....15
表 1.1:2　申請者主導試験及び他社との共同試験で本剤の曝露を受けた被験者数（累積）.....17
表 1.2:1　本剤又はプラセボの曝露期間の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....21
表 1.2:2　用量変更及び投与中断の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....23
表 1.3:1　被験者の内訳の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）.....25
表 1.3:2人口統計学的特性－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）.....27
表 1.3:3　ベースライン時の疾患特性－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）.....30
表 2.1:1　TEAE の概要－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....36
表 2.1:2　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）.....39
表 2.1:3　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）.....41
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）.....43
表 2.1:5　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のみと関連する 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）.....44
表 2.1:6　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のアザシチジンのみと関連する 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）.....45
表 2.1:7　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）.....46
表 2.1:8　本剤又はプラセボのみと関連するグレード 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）.....48
表 2.1:9　アザシチジンのみと関連するグレード 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）.....49
表 2.1:10 死亡に至った 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）.....52
表 2.1:11 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）.....54
表 2.1:12 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）.....55
表 2.1:13 本剤又はプラセボのみと関連する重篤な 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）.....57
表 2.1:14 アザシチジンのみと関連する重篤な 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）.....58
表 2.1:15 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 2.1:16 本剤又はプラセボのみの投与中止に至った 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）.....64

表 2.1:17 アザシチジンのみの投与中止に至った 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）.....65
表 2.1:18 2 例以上に発現し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断に至った 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 2.1:19 2 例以上に発現した本剤又はプラセボのみの投与中断に至った 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）.....67
表 2.1:20 2 例以上に発現したアザシチジンのみの投与中断に至った 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）.....68
表 2.1:21 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 の要約（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....70
表 2.1:22 本剤又はプラセボのみの減量に至った 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）.....70
表 2.1:23 アザシチジンのみの減量に至った 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）.....71
表 2.1:24 いずれかの投与群で SOC 別の発現割合が 30%以上又は PT 別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられる TEAE の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 2.1:25 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）.....77
表 2.1:26 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の初回発現までの時間－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）.....79
表 2.1:27 TEAE の IDH 分化症候群（PT）の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）.....83
表 2.2:1　本剤の臨床開発プログラムでの個別症例の叙述.....89
表 3.1:1　治験薬投与期間中の新たな又は悪化した血液学的検査値異常－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....90
表 3.1:2　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期間中の最悪カテゴリーへのシフト－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....92
表 3.2:1　治験薬投与期間中の新たな又は悪化した血液生化学検査値異常－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....96
表 3.2:2　血液生化学検査値カテゴリーのベースライン時から治験薬投与期間中の最悪カテゴリーへのシフト－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....99
表 4.3:1　治験薬投与期間中の注目すべき心電図の値－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....102
表 5.1:1　日本人被験者の本剤又はプラセボの曝露期間の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....106
表 5.1:2　日本人被験者の TEAE の概要－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....107
表 5.1:3　いずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者に発現した 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）.....109
表 5.1:4　日本人被験者のグレード 3 以上の TEAE の概要（PT 別）－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）.....110
表 5.1:5　日本人被験者の本剤又はプラセボのみと関連する 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）.....111
表 5.1:6　日本人被験者のアザシチジンのみと関連する 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）.....111

表 5.1:7　日本人被験者の本剤又はプラセボのみと関連するグレード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）..... 112
表 5.1:8日本人被験者のアザシチジンのみと関連するグレード 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）..... 113
表 5.1:9　日本人被験者の重篤な 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）..... 114
表 5.1:10 日本人被験者でアザシチジンのみの投与中止に至った 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）..... 114
表 5.1:11 日本人被験者で本剤又はプラセボのみの投与中断に至った 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）..... 115
表 5.1:12 日本人被験者でアザシチジンのみの投与中断に至った 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）..... 115
表 5.1:13 日本人被験者で本剤又はプラセボのみの減量に至った 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）..... 116
表 5.1:14 有害事象発現例（SOC 及び PT 別）－健康被験者（AG120-C-006 試験、安全性解析対象集団）..... 118
表 5.2:1　日本人被験者又は非日本人被験者で、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の 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）..... 119
表 8.3:1　全般的な曝露状況（本剤 500 mg 1 日 1 回反復経口投与）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 137
表 8.3:2　被験者の内訳の要約－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）..... 137
表 8.3:3　人口統計学的特性－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）..... 138
表 8.3:4　ベースライン疾患特性－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）..139
表 8.3:5　TEAE の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 140
表 8.3:6　発現割合が 10%以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 141
表 8.3:7　発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 142
表 8.3:8　発現割合が 5%以上の本剤と関連する TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 142
表 8.3:9　2 例以上に発現した本剤と関連するグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 143
表 8.3:10 治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 144
表 8.3:11 発現割合が 5%以上の重篤な TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 145
表 8.3:12 2 例以上に発現した本剤と関連する重篤な TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 145
表 8.3:13本剤の投与中止に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 146
表 8.3:14 2 例以上に発現した本剤の投与中断に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 147
表 8.3:15 本剤の減量に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 148
表 8.3:16 SOC 別での発現割合が 30%以上又は PT 別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられる TEAE の要約－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 149
表 8.3:17 血液学的検査項目のベースライン時のグレードから治験薬投与期間中の最悪グレードへのシフト－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）..... 151

表 8.3:18 血液生化学検査項目におけるベースラインから治験薬投与期間中の最悪グレードへのシフト－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）.....152
表 8.3:19 バイタルサインの異常に関連する TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）.....153

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
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
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
BMS	Bristol Myers Squibb	—
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
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの全身状態
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HLT	High level term	高位語
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland	オランダ血液腫瘍学会
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICSRs	Individual case safery reports	個別症例安全性報告
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
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDH1m AML	IDH1-mutated AML (AML with an IDH1m)	IDH1m を有する AML
IDH2	Isocitrate dehydrogenase 2	イソクエン酸脱水素酵素 2
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
ISS	Integrated summary of safety	—
IV	Intravenous	静脈内

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）
IWRS	Interactive web response systems	web 登録システム
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LVEF	Left ventricle ejection fraction	左室駆出率
Max	Maximum	最大値
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当なし
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
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
Q1	First quartile	第一四分位
Q3	Third quartile	第三四分位
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
RCD	Recommended combination dose	推奨併用量
R/R	Relapsed or refractory	再発及び／又は難治性
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
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
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.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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、イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）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ある。本剤の臨床的安全性データの概要を本 2.7.4 項に示す。

悪性腫瘍に関連する IDH1m は、細胞分化に障害をもたらして腫瘍（血液悪性腫瘍及び非血液悪性腫瘍）の形成を促進する代謝物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の過剰産生を引き起こす[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、細胞の分化が正常化し、腫瘍性細胞の増殖が減弱する結果、臨床転帰に直接的な影響がもたらされる。本剤は、未治療の IDH1m を有する急性骨髄性白血病（AML）（以下、IDH1m AML）患者を含め、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。

本邦における今回の医薬品製造販売承認申請で申請するティブソボ錠 250 mg 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、1 日 1 回 500mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

なお、米国では、米国食品医薬品局（FDA）が承認した検査によって検出される IDH1m を有する以下の患者（成人）の治療を効能又は効果として承認を既に取得している。

- 再発又は難治性（R/R）の AML（以下、R/R AML）患者（単剤療法として 2018 年 7 月 20 日承認）
- 75 歳以上又は強力な寛解導入療法が施行不能となる併存症を有する未治療の AML 患者（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患者（単剤療法として 2021 年 8 月 25 日承認）
- R/R の骨髄異形成症候群（MDS）（以下、R/R MDS）（2023 年 10 月 24 日承認）

米国での効能又は効果は、本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与した患者での主要な有効性及び安全性データに基づき承認されている。

これらの効能又は効果に加えて、本剤の臨床開発プログラムでは、[redacted]。

本剤の安全性上の懸念として、心電図 QT 延長及び胚・胎児毒性が認められている。心電図 QT 延長は、心突然死に至るような生命を脅かす心室性不整脈を引き起こす可能性があることから、本剤の重要な特定されたリスクである。重要な特定されたリスクは、本剤の非臨床試験での所見及び臨床開発プログラムのデータに基づき設定されている。AML 患者で通常使用され QT 間隔を延長させることが知られている薬剤、又は中等度若しくは強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤を本剤と併用投与すると QT 間隔延長リスクが高くなる可能性がある。胚・胎児毒性は、動物を用いた胚・胎児毒性試験に基づき重要な潜在的リスクとして設定されており、妊婦に本剤を投与したデータは限られている。

イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝される。重度の肝機能障害を有する患者への本剤の曝露は確認されていないことから、安全性の評価には限界がある。また、重度の腎機能障害を有する患者及び妊婦への本剤の曝露は非常に少なく（各 1 例のみ）、臨床開発プログラム全体における安全性データは限られている。

臨床開発プログラム全体を通して本剤の安全性を裏付けるデータを提供する試験を 1.1.1 項に示し、データの併合について 1.1.2 項に記載する。

1.1.1　安全性解析に含めた患者を対象とした試験の叙述

セルヴィエグループは、2021 年 4 月 1 日付で Agios Pharmaceuticals 社のオンコロジービジネスを取得した。したがって、安全性解析に含めた大半の試験について、試験開始及び総括報告書（CSR）作成時点では Agios Pharmaceuticals 社が治験依頼者であった。

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安全性の根拠は、第 III 相試験である AG120-C-009 試験（主要な安全性評価試験）及び第 Ib／II 相試験である AG-221-AML-005 試験（補強的な安全性評価試験）の結果から構成されている。これらの試験の結果から、未治療の IDH1m AML 患者の一次治療におけ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及び認容可能な安全性プロファイルが確認された。

AG120-C-009 試験は、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評価する、第 III 相、二重盲検、無作為化試験であり、146 例が無作為化され、そのうち 144 例に治験薬が投与された。申請する効能又は効果を裏付ける主要な安全性評価は AG120-C-009 試験のデータに基づくものである。

AG-221-AML-005 試験は非盲検の第 Ib／II 相試験［治験依頼者は Celgene 社／Bristol Myers Squibb（BMS）社］であり、第 Ib 相で本剤とアザシチジンの併用投与の安全性及び予備的な有効性が評価され、23 例が本剤とアザシチジンの併用投与を受けた。本試験から本剤とアザシチジンの併用投与の安全性に関する補強的データが提供される。

また、AG120-C-001 試験からは、未治療の IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍（以下、IDH1m 血液腫瘍）被験者、及び IDH1m を有する R/R の進行性血液悪性腫瘍（以下、IDH1m R/R 血液腫瘍）被験者に本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性に関する追加データ（228 例）が提供される。

さらに、CStone Pharmaceuticals 社と共同で実施した CS3010-101 試験[1]からは、中国人の IDH1m を有する R/R の AML（以下、IDH1m R/R AML）被験者での追加の安全性データが得られ、AG120-221-C-001 試験[2]からは、IDH1m 及び／又はイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異（IDH2m）を有する未治療の AML 被験者に本剤を導入／強化療法と併用して投与したときの安全性データが得られている。

本 2.7.4 項では、上記 3 試験（AG120-C-009 試験、AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-001 試験）を、申請する効能又は効果における本剤投与の安全性を裏付ける主たる試験（表 1.1:1）とし、これらの試験の安全性データを中心に示す。

[1] 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。
[2] 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。

表 1.1:1　申請する効能又は効果における本剤投与の安全性を裏付ける主たる試験

試験番号 [資料区分]	試験デザイン	被験者数	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 患者対象の併用療法に関する主要な試験 試験継続中	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	全体（無作為化／安全性解析対象集団）：146 例/144 例 [1] 本剤+アザシチジン群：72 例/71 例 プラセボ+アザシチジン群：74 例/73 例	[5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009] 安全性解析：2021 年 3 月 18 日 [5.3.6.1_[redacted]PBRER] SAE 追跡：2022 年 6 月 30 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	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 例 [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	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	228 例（うち未治療の AML 34 例）[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; 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。

[3] 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。

その他の継続中の試験：

IDH1m 及び／又は IDH2m を有する未治療の AML 患者に本剤を導入／強化療法と併用して投与したときの安全性及び忍容性、並びに薬物動態（PK）、薬力学、第 II 相試験の推奨用量（RP2D）及び臨床効果を評価する非盲検の第 I 相試験（AG120-221-C-001 試験[3]）が継続中である。

臨床薬理及び PK 試験：

安全性データは、健康人を対象とした 4 つの臨床薬理及び PK 試験（AG120-C-003 試験、AG120-C-004 試験、AG120-C-006 試験及び AG120-C-007 試験、いずれも完了）、並びに軽度若しくは中等度の肝機能障害を有する者又は正常な肝機能を有する健康人を対象とした臨床薬理及び PK 試験（AG120-C-012 試験、完了）からも得られる。健康被験者で実施した嗜好性試験（AG120-C-014 試験）[4]では、本剤は投与されなかったため、本剤の全身的な安全性データは得られず、本 2.7.4 項には含めなかった。臨床薬理及び PK 試験では本剤の投与は単回経口投与のみであり、臨床薬理及び PK 試験で重篤な有害事象を検討するには限界がある。

なお、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、第 I 相から第 III 相までの 9 つの臨床試験（申請者主導試験及び他社との共同試験であり、完了又は継続中）で本剤を単剤又は他剤と併用して 1 回以上経口投与された被験者数（累積）は 589 例である（表 1.1:2）。589 例のうち 457 例は本剤の単剤投与［本剤を 100 mg（1 日 2 回反復経口投与）から 1200 mg（1 日 1 回反復経口投与）の範囲で 1 回以上投与］、72 例はアザシチジンとの併用投与（本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与）、60 例は導入／強化療法との併用投与（本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与）であった。

2018 年 7 月 20 日に米国で承認を取得以降、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、市販後の本剤の推定投与患者数[5]は 9881 例である。

[3] 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。
[4] AG120-C-014 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。
[5] 本剤の平均 1 日用量を 250 mg 錠×2、1 カ月を 30.4 日として、販売量に基づき推定。

表 1.1:2　申請者主導試験及び他社との共同試験で本剤の曝露を受けた被験者数（累積）

Population	Ivosidenib	Placebo
Ivosidenib Hematologic Malignancies		
Ivosidenib monotherapy (advanced hematologic malignancies) (AG120-C-001 [including hematologic malignancy with organ impairment subset], CS3010-101 [cosponsored with CStone]*)	298	NA
Ivosidenib + azacitidine vs placebo + azacitidine (newly diagnosed AML) (AG120-C-009)	72 (with azacitidine)	74 (with azacitidine)
Ivosidenib + induction/consolidation/maintenance therapy (newly diagnosed AML with an IDH1 or IDH2 mutation) (AG120-221-C-001*)	60	NA
Ivosidenib Healthy Volunteers		
Ivosidenib monotherapy (healthy volunteers and special populations) (AG120-C-003, AG120-C-004, AG120-C-006, AG120-C-007, AG120-C-012)	159	NA

Source: m5.3.6.1 [redacted] PBRER
Data cutoff: cumulative to [redacted] 20[redacted] except for AG120-C-009 (cumulative to 30 June 2022).
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH = isocitrate dehydrogenase; MAA = marketing authorization application; NA = not applicable.
*: not included in the clinical data package for this MAA in Japan.

申請者主導試験及び他社との共同試験に加えて、拡大アクセスプログラム及び個別症例の拡大アクセス／コンパッショネート・ユースプログラム、医師主導試験並びに外部スポンサーによる試験［ライセンス・パートナーである Celgene 社／BMS 社との共同で実施中の AG-221-AML-005 試験及びオランダ血液腫瘍学会（HOVON）が実施中の第 III 相試験である 150 AML/AMLSG 29-18 試験を含む］に本剤を提供している。これらの試験で得られた重要な所見は、本 2.7.4 項の該当項で適宜考察する。なお、これら試験の被験者での安全性は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫している。

様々な患者集団に本剤を単剤療法又は併用療法として投与したときの安全性データが得られるすべての臨床試験（対照試験、非対照試験及び拡大アクセス試験）の一覧表を 8.1 項に示す。主要な試験及び補強的な試験の試験方法の叙述を以下に示し、その安全性データを本 2.7.4 項に要約する。

健康人及び特別な集団を対象として本剤を単剤投与した試験の一覧表を、個別 CSR に基づく安全性の結論の要約を含めて、8.2 項に示す。

臨床試験の叙述：

AML を対象とした本剤とアザシチジンの併用投与試験

第 III 相試験（主要な試験）

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 患者を対象に、本剤とアザシチジンの併用投与を評価する第 III 相、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、継続中の試験である。被験者を本剤 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与（本剤+アザシチジン群）又は本剤と外観が同一のプラセボの 1 日 1 回反復経口投与（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た。いずれの群の被験者も、アザシチジンを 75 mg/m^2/日の用量で各 4 週間の第 1 週に皮下（SC）又は静脈内（IV）投与された。

CSR を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で作成し（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）、その安全性データを本 2.7.4 項で要約する。2021 年 3 月 18 日時点で 146 例が無作為化され、うち 144 例（本剤+アザシチジン群 71 例、プラセボ+アザシチジン群 73 例）が安全性解析対象集団に含まれた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、独立データモニタリング委員会（IDMC）が実施した非公開セッションで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みられたため、有効性の解析が盲検解除下で実施され、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、治験依頼者は本試験の被験者募集を中止した。その時点で、被験者 148 例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] 日に、本試験のデータベースが固定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験責任医師に対して、本試験の主要評価項目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（治験実施計画書第 9.0 版、2021 年 7 月 1 日付）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Appendix 16.1.1】）。

第 Ib 相試験（補強的な試験）

AG-221-AML-005 試験は、変異型 IDH を標的とする 2 種類の治療薬（本剤及びエナシデニブ）をそれぞれアザシチジンと併用する 2 つの療法（強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 患者のうち、IDH1m 患者には本剤経口投与とアザシチジン SC 投与の併用、及び IDH2m 患者にはエナシデニブ経口投与とアザシチジン SC 投与の併用）に関する、第 Ib／II 相、非盲検、無作為化試験であり、継続中の試験である。本試験は Celgene 社／BMS 社が実施した。

第 Ib 相は、IDH1m 患者に対する本剤とアザシチジンの併用投与での本剤の推奨併用量（RCD）、及び IDH2m 患者に対するエナシデニブとアザシチジンの併用投与の RCD を決定するための用量探索試験であった。RCD の宣言後に、本剤の拡大パートでの併用投与に IDH1m 被験者約 15 例を組み入れることとした。第 Ib 相の本剤の拡大パートに組み入れられた被験者は、本剤の RCD とアザシチジンの併用投与を受けた。第 II 相はエナシデニブとアザシチジンの併用投与の有効性及び安全性を評価する非盲検、無作為化、2 群比較試験であった。

中間 CSR を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で作成した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。本 2.7.4 項では、中間 CSR の安全性データのうち、第 Ib 相で本剤とアザシチジンの併用投与を受けた IDH1m 被験者のデータのみを要約する。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、本剤とアザシチジンの併用投与への組入れは完了していたが、被験者に対する本剤とアザシチジンの併用投与は継続している。第 Ib 相では、23 例が本剤 500 mg/日とアザシチジンの併用投与を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で本試験は継続中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに集積された重篤な有害事象データを定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）【5.3.6.1_[redacted]PBRER】に含めた。

IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍（以下、IDH1m 血液腫瘍）に対する単剤療法試験

AG120-C-001 試験は、IDH1m 血液腫瘍患者を対象として、本剤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である。本試験は、本剤の最大耐量（MTD）及び／又は RP2D を決定するための用量漸増パートと、本剤の安全性、忍容性及び臨床効果をさらに検討するための拡大パートで構成された。用量漸増パートに組み入れられる被験者は、年齢 60 歳以上かつ、治験責任医師の判断及びメディカルモニターの承認に基づき、年齢、米国東海岸癌臨床試験グループの全身状態（ECOG PS）及び／又は他のリスクファクターのために標準治療（強力及び強度の低い治療を含む）の適応にならない患者とされ、78 例が組み入れられた。拡大パートに組み入れられる被験者は、治験責任医師の判断及びメディカルモニターの承認に基づき、併存症、ECOG PS 及び／又は他のリスクファクターのために標準治療（強力及び強度の低い治療を含む）の適応にならない患者とされ、180 例が組み入れられた。

投与は 28 日サイクル（Day 1～28）とし、用量漸増パートには、標準的な「3 + 3」デザインを用いた。用量漸増パートでは開始用法・用量として本剤 100 mg を 1 日 2 回経口投与した。最初のコホート（100 mg 1 日 2 回投与）実施後、1 日 2 回投与は中止され、1 日 1 回投与が良好な PK プロファイルに基づき採用された。用量漸増パートで得られた安全性、PK、薬力学及び臨床効果のデータに基づき、拡大パートの開始用法・用量として本剤 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与を選択した。

AG120-C-001 試験の original CSR のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日、CSR addendum のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日であった。本 2.7.4 項に含まれるデータのデータカットオフ日は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日であった。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点で、被験者の組入れは完了しており、258 例が組み入れられ、うち 228 例が本剤 500 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた。AG120-C-001 試験では、Arm 2[+6]の未治療の IDH1m AML 被験者 34 例が本剤投与を受けた。本試験は、本剤の安全性及び忍容性、臨床効果、PK 並びに薬力学を評価する 2 つのサブスタディを含めるように改訂された。1 つは IDH1m R/R MDS 被験者 23 例を対象とするサブスタディ、他の 1 つは IDH1m 血液悪性腫瘍被験者約 36 例（中等度の肝機能障害を有する被験者 12 例、重度の肝機能障害を有する被験者 12 例、重度の腎機能障害を有する被験者 12 例）を対象とするサブスタディであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で本試験は継続中であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに集積された重篤な有害事象データを【5.3.6.1_[redacted]PBRER】に含めた。

1.1.2　データの併合

AML 治療で本剤とアザシチジンを併用投与した試験のデータの併合は行わなかった。

[6] 拡大パート Arm 2 の未治療の IDH1m AML 被験者及び用量漸増パートで本剤の開始用法・用量が 500 mg の 1 日 1 回投与であった未治療の IDH1m AML 被験者を Arm 2[+]の被験者と定義した。

1.1.3　解析対象集団

安全性解析対象集団を用いて安全性を解析した。AG-221-AML-005 試験及び AG120-C-009 試験では、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。投与された治験薬に基づいて被験者を区分した。投与された治験薬の定義は、無作為化された治験薬を 1 回以上投与された場合は無作為化された治験薬とし、無作為化された治験薬を投与されなかった場合は最初に投与された治験薬とした。

1.1.4　安全性評価の概略

標準的なベースライン特性及び安全性の評価に、被験者の内訳、曝露期間、人口統計学的特性及びベースライン特性、有害事象の要約（部分集団解析を含む）、身体的所見、ECOG PS、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）並びに左室駆出率（LVEF）を含めた。

解析方法の詳細を、AG120-C-009 試験については統計解析計画書（SAP）第 1.0 版（2020 年 6 月 22 日付）、AG-221-AML-005 試験については SAP 第 1.0 版（2020 年 3 月 25 日付）、AG120-C-001 試験については SAP Integrated summary of safety（ISS）第[redacted]版 addendum（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に記載している。

1.1.5　全般的な統計方法

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。安全性の解析では、治験責任医師によって「関連する可能性あり」又は「おそらく関連する」と判断された TEAE を「治験薬と関連する TEAE」として評価した。

すべての試験で、TEAE の重症度グレードを米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 に従って分類した。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象のコード化に用いた MedDRA version は、AG120-C-009 試験で version 23.1、AG-221-AML-005 試験で version 22.0、AG120-C-001 試験で version 20.0、AG120-C-007 試験で version 19.0 であった。したがって、本 2.7.4 項でコード化された用語にはわずかな差異がある（例えば、「IDH 分化症候群」と「分化症候群」）。1 つの SOC 内で同一の PT の TEAE が複数回発現した場合は、当該 SOC の PT として 1 回のみカウントした。異なる強度又は重症度で同一の TEAE が複数回発現した場合は、重症度別の要約表では最悪グレードの TEAE のみを示した。

各被験者は、それぞれの SOC 又は PT で 1 回のみカウントされた。1 つの SOC 内で同一の PT の TEAE が複数回発現した場合は、治験薬との関連性別の要約表及び重症度別の要約表に、それぞれ治験薬と関連する TEAE 及び最悪グレードの TEAE のみを示した。同一の被験者に発現した TEAE に重症度グレード評価がある場合とない場合には、最悪グレードの TEAE を示した。重症度グレード評価がない TEAE に対する補完は行わなかった。

AG120-C-009 試験の安全性解析では、TEAE に対して治験責任医師が判断する治験薬との関連性の評価は、本剤又はプラセボのみとの関連性、アザシチジンのみとの関連性、本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤との関連性に分けて要約した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　治験薬の曝露状況

1.2.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.2.1.1.1　AG120-C-009 試験

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［第一四分位（Q1）：1.74 カ月、第三四分位（Q3）：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（Q1：1.38 カ月、Q3：5.59 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（Q1：53.0 日、Q3：459.0 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（Q1：42.0 日、Q3：170.0 日）よりも 2 倍超長かった（表 1.2:1）。本剤又はプ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（表 1.2:1）。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】）。

表 1.2:1　本剤又はプラセボの曝露期間の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	**Placebo + azacitidine (N=73)**
Duration of Exposure (days)		
n	71	73
Mean (SD)	264.7 (245.93)	143.6 (150.40)
Median (Q1, Q3)	180.0 (53.0, 459.0)	84.0 (42.0, 170.0)
Min, Max	4, 1019	3, 588
Duration of Exposure Category (weeks), n (%)		
>0 - ≤4	12 (16.9)	15 (20.5)
>4 - ≤8	6 (8.5)	13 (17.8)
>8 - ≤12	5 (7.0)	9 (12.3)
>12 - ≤16	1 (1.4)	7 (9.6)
>16 - ≤20	4 (5.6)	4 (5.5)
>20 - ≤24	6 (8.5)	6 (8.2)
>24	37 (52.1)	19 (26.0)

	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	Placebo + azacitidine (N=73)
Cumulative Dose (mg)		
n	71	73
Mean (SD)	112394.4 (107966.45)	66054.8 (71715.64)
Median (Q1, Q3)	78250.0 (25500.0, 175750.0)	36500.0 (17500.0, 83500.0)
Min, Max	2000, 509500	1500, 284500
Actual Dose Intensity (mg/day)		
n	71	73
Mean (SD)	446.05 (81.411)	457.18 (68.862)
Median (Q1, Q3)	491.80 (427.54, 500.00)	488.31 (446.43, 500.00)
Min, Max	230.3, 501.2	137.3, 500.0
Relative Dose Intensity (%)		
n	71	73
Mean (SD)	89.21 (16.282)	91.44 (13.772)
Median (Q1, Q3)	98.36 (85.51, 100.00)	97.66 (89.29, 100.00)
Min, Max	46.1, 100.2	27.5, 100.0

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3-1.1a. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; Max = maximum; Min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Notes: Duration of Exposure (days) = (date of last dose - date of first dose + 1); Cumulative dose (mg) = sum of the actual doses; Planned Dose Intensity (mg/day) = 500; Actual Dose Intensity (mg/day) = Cumulative dose (mg)/ Duration of Exposure (day);Relative Dose Intensity (%) = 100 × Actual Dose Intensity (mg/day)/Planned Dose Intensity (mg/day).

1.2.1.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では、本剤とアザシチジンの併用投与を開始した 23 例（第 Ib 相の用量探索パート 7 例及び拡大パート 16 例）を安全性解析対象集団とした。曝露期間の中央値は、本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体では 16.3 カ月であり、用量探索パートで 31.7 カ月、拡大パートで 15.0 カ月であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.1.2】）。用量探索パートにおける本剤及びアザシチジンの 1 日平均用量の中央値は、本剤が 500 mg、アザシチジンが 119.3 mg であった。拡大パートにおける本剤及びアザシチジンの 1 日平均用量の中央値は、本剤が 500 mg、アザシチジンが 130.2 mg であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.1.3】）。

1.2.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

AG120-C-001 試験の Arm 2^+の安全性解析対象集団（本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した未治療の IDH1m AML 被験者 34 例）における曝露期間の中央値は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で 4.3 カ月であり、被験者の 23.5%は曝露期間が 12 カ月以上であった。本剤の相対用量強度の中央値は 98.8%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.9.2】）。

1.2.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（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）患者を対象とした AG120-C-001 試験では、本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した 228 例の曝露期間の最大値は 50.7 カ月（中央値は 4.1 カ月）であり、被験者の 16.7%は曝露期間が 12 カ月以上であった。本剤の相対用量強度の中央値は 99.1%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.9.3】）（表 8.3:1）。

1.2.2　用量変更

1.2.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.2.2.1.1　AG120-C-009 試験

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（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（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%）で同程度であった（表 1.2:2）。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（表 1.2:2）。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（71 例）で 5.98 カ月（Q1：1.74 カ月、Q3：15.08 カ月）であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 2.76 カ月（Q1：1.38 カ月、Q3：5.59 カ月）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（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3-1.3】）。

表 1.2:2　用量変更及び投与中断の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	**Placebo + azacitidine (N=73)**
Ivosidenib/Placebo		
Subjects with dose reductions, n (%)	17 (23.9)	8 (11.0)
Number of days with dose reductions		
N1	23	10
Mean (SD)	25.5 (22.2)	29.6 (21.7)
Median (Q1, Q3)	20.0 (12.0, 29.0)	29.5 (6.0, 45.0)
Min, Max	1, 84	1, 60
Subjects with dose interruptions, n (%)	53 (74.6)	54 (74.0)
Number of days with dose interruptions		
N1	147	127
Mean (SD)	11.2 (11.9)	7.4 (10.1)
Median (Q1, Q3)	7.0 (3.0, 14.0)	3.0 (1.0, 10.0)
Min, Max	0, 74	0, 62

	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	Placebo + azacitidine (N=73)
Azacitidine		
Subjects with dose reductions, n (%)	13 (18.3)	4 (5.5)
Number of days with dose reductions		
N1	18	7
Mean (SD)	5.3 (1.6)	4.3 (1.3)
Median (Q1, Q3)	5.0 (5.0, 7.0)	5.0 (3.0, 5.0)
Min, Max	2, 7	2, 5
Subjects with dose interruptions, n (%)	47 (66.2)	39 (53.4)
Number of days with dose interruptions		
N1	124	80
Mean (SD)	12.4 (12.8)	10.4 (10.6)
Median (Q1, Q3)	7.0 (6.0, 14.5)	7.0 (4.0, 14.0)
Min, Max	1, 88	1, 57

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3-1.4. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column; N1 is the number of occurrences of dose reductions or dose interruptions within each column.

1.2.2.1.2　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 23 例のうち、82.6%が本剤を減量又は投与中断し、87.0%がアザシチジンを減量又は投与中断した。最も多かった減量理由は有害事象（本剤投与例の 66.7%、アザシチジン投与例の 55.6%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.1.4】）。

1.2.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML 被験者 34 例（Arm 2^+）では、5.9%が減量し、47.1%が投与中断した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.10.2】）。

1.2.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例のうち減量した被験者はわずか（4.4%）であり、約 1/3（38.6%）が投与中断した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.10.3】）。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　被験者の内訳

1.3.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.3.1.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の最大の解析対象集団（146 例）では、試験を中止した被験者及び治験薬を投与中止した被験者の割合は、本剤+アザシチジン群でそれぞれ 47.2%及び 62.5%（本剤を投与中止）であり、プラセボ+アザシチジン群のそれぞれ 68.9%及び 82.4%（プラセボを投与中止）よりも低かった（表 1.3:1）。

本剤又はプラセボの投与中止理由及びアザシチジンの投与中止理由は同様であり、主に有害事象（両投与群とも約 27%～28%）であった（表 1.3:1）。疾患進行又は再発、被験者による同意撤回、臨床的進行（治験薬投与開始後 24 週まで）及び治療ベネフィットの欠如（治験薬投与開始後 25 週以降）によって治験薬（本剤又はプラセボ及びアザシチジン）を投与中止した被験者数は、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で少なかった（表 1.3:1）。データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で、25 例が本剤とアザシチジンの併用投与を継続しており、12 例が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】）。

試験の中止理由が死亡であった被験者の割合は、本剤+アザシチジン群で 38.9%、プラセボ+アザシチジン群で 62.2%であった。その他の試験の中止理由は、被験者による同意撤回（本剤+アザシチジン群 8.3%、プラセボ+アザシチジン群 5.4%、以下同順）及び追跡不能（0.0%[7]、1.4%）であった。

表 1.3:1　被験者の内訳の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**	**Total (N=146)**
Randomization status			
Discontinued (Not treated)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Death	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Completed (Treated)	71 (98.6)	73 (98.6)	144 (98.6)
Treatment status			
Discontinued Ivosidenib/Placebo	45 (62.5)	61 (82.4)	106 (72.6)
Adverse Event	20 (27.8)	20 (27.0)	40 (27.4)
Progressive Disease/Relapse	11 (15.3)	14 (18.9)	25 (17.1)
Withdrawal by Subject	5 (6.9)	10 (13.5)	15 (10.3)
Clinical Progression (within 24 weeks) not confirmed by IWG	3 (4.2)	6 (8.1)	9 (6.2)

[7] 該当する症例又は事象等がない場合「0.0%」と記載することとした。

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Assessment			
Lack of Treatment Benefit after >24 week	2 (2.8)	7 (9.5)	9 (6.2)
Death	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other	4 (5.6)	3 (4.1)	7 (4.8)
Ongoing with Ivosidenib/Placebo	26 (36.1)	12 (16.2)	38 (26.0)
Discontinued Azacitidine	45 (62.5)	61 (82.4)	106 (72.6)
Adverse Event	20 (27.8)	20 (27.0)	40 (27.4)
Progressive Disease/Relapse	10 (13.9)	14 (18.9)	24 (16.4)
Withdrawal by Subject	5 (6.9)	10 (13.5)	15 (10.3)
Clinical Progression (within 24 weeks) not confirmed by IWG Assessment	4 (5.6)	6 (8.1)	10 (6.8)
Lack of Treatment Benefit after >24 week	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)
Death	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other	3 (4.2)	3 (4.1)	6 (4.1)
Ongoing with Azacitidine	26 (36.1)	12 (16.2)	38 (26.0)
Study status			
Discontinued study	34 (47.2)	51 (68.9)	85 (58.2)
Death	28 (38.9)	46 (62.2)	74 (50.7)
Lost To Follow-Up	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Withdrawal by Subject	6 (8.3)	4 (5.4)	10 (6.8)
On study	38 (52.8)	23 (31.1)	61 (41.8)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.1-2.2. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; IWG = international working group.
Notes: The denominator used to calculate percentages is the number of subjects in the full analysis set within each column.

1.3.1.1.2　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 23 例のうち、69.6%が治験薬を投与中止し、30.4%はデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）時点で投与を継続していた。投与中止理由で多かったのは有害事象（4 例）、被験者による同意撤回（4 例）及び再発（3 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 10.1.1】）。

1.3.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML 被験者 34 例（Arm 2^{+}）のうち、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 20.6%が治験薬投与中であった。本剤の投与中止理由は、疾患進行（38.2%）が最も多く、次いで有害事象（14.7%）及び被験者による同意撤回（11.8%）であった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、

2.9%の被験者が生存追跡調査期間中、5.9%が移植後追跡期間中であった。試験の中止理由は、死亡（52.9%）が最も多かった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.1.2】）。

1.3.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の大半（91.7%）が本剤を投与中止した。投与中止理由は疾患進行（52.6%）が最も多く、有害事象によって本剤を投与中止した被験者の割合は 14.9%であった（表 8.3:2）。

1.3.2　人口統計学的特性

1.3.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.3.2.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の最大の解析対象集団（146 例）の人口統計学的特性は、本剤+アザシチジン群（72 例）及びプラセボ+アザシチジン群（74 例）で同様であった。65 歳以上は両投与群とも約 95%、75 歳以上は全体で 56%であった。性別は男性 54.8%及び女性 45.2%であった。大半で人種（57.5%）及び民族（58.9%）の記録がなかった（表 1.3:2）。

表 1.3:2　人口統計学的特性ー未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**	**Total (N=146)**
Age (years)			
n	72	74	146
Mean (SD)	74.5 (6.18)	75.2 (7.39)	74.8 (6.81)
Median (Q1, Q3)	76.0 (70.5, 79.5)	75.5 (70.0, 80.0)	76.0 (70.0, 80.0)
Min, Max	58, 84	45, 94	45, 94
Age Category I (years), n (%)			
<65	4 (5.6)	4 (5.4)	8 (5.5)
≥65	68 (94.4)	70 (94.6)	138 (94.5)
Age Category II (years), n (%)			
<75	33 (45.8)	31 (41.9)	64 (43.8)
≥75	39 (54.2)	43 (58.1)	82 (56.2)
Sex, n (%)			
Male	42 (58.3)	38 (51.4)	80 (54.8)
Female	30 (41.7)	36 (48.6)	66 (45.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	6 (8.3)	1 (1.4)	7 (4.8)
Not Hispanic or Latino	21 (29.2)	32 (43.2)	53 (36.3)
Not Reported	45 (62.5)	41 (55.4)	86 (58.9)

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Race, n (%)			
Asian	15 (20.8)	19 (25.7)	34 (23.3)
White	12 (16.7)	12 (16.2)	24 (16.4)
Black or African American	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Other	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Not Reported	44 (61.1)	40 (54.1)	84 (57.5)
Height (cm)			
n	71	74	145
Mean (SD)	166.84 (10.103)	163.50 (9.422)	165.14 (9.870)
Median (Q1, Q3)	167.00 (158.00, 176.00)	162.40 (156.00, 170.00)	163.00 (158.00, 173.00)
Min, Max	143.0, 188.0	145.0, 184.0	143.0, 188.0
Weight (kg)			
n	71	74	145
Mean (SD)	73.22 (12.005)	69.20 (16.170)	71.17 (14.376)
Median (Q1, Q3)	73.00 (65.00, 78.90)	65.35 (56.00, 81.40)	69.00 (61.00, 80.00)
Min, Max	34.0, 105.0	38.0, 116.0	34.0, 116.0
BMI (kg/m^2)			
n	71	74	145
Mean (SD)	26.36 (4.418)	25.77 (5.034)	26.06 (4.735)
Median (Q1, Q3)	25.39 (23.41, 28.99)	25.28 (22.44, 28.40)	25.32 (23.07, 28.40)
Min, Max	16.6, 42.0	16.4, 41.1	16.4, 42.0
BSA (m^2)			
n	71	73	144
Mean (SD)	1.824 (0.1738)	1.745 (0.2210)	1.784 (0.2023)
Median (Q1, Q3)	1.830 (1.720, 1.940)	1.710 (1.580, 1.880)	1.770 (1.635, 1.930)
Min, Max	1.17, 2.20	1.27, 2.36	1.17, 2.36

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.1-5.1. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; BMI = body mass index; BSA = body surface area; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each column; BMI = Weight (kg)/[(Height (m))^2]; Age (years) = (date of informed consent-date of birth + 1)/365.25. If only day of birth is missing: Age (years) = (year/month of informed consent-year/month of birth); If day and month of birth are missing: Age (years) = (year of informed consent-year of birth). The integer part of the calculated age is used for reporting purposes.

1.3.2.1.2　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被験者全体（23 例）の年齢の中央値は 76.0 歳であった。大半は白人であった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者の人口統計学的特性は、用量探索パートと拡大パートでおおむね同様であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.6.1】）。

1.3.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例の年齢の中央値は 76.5 歳（範囲：64～87 歳）であり、75 歳超は 56%であった。44.1%が女性で、白人は 85.3%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.2.2】）。

1.3.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例のほぼ半数（47.4%）が女性であった。大半が高齢者（65 歳以上は 68.4%）であり、白人が 67.1%、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 58.8%であった（表 8.3:3）。

1.3.3　ベースラインの疾患特性及び治療歴

1.3.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.3.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の最大の解析対象集団（146 例）では、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（表 1.3:3）。

ECOG PS スコアが「2」の割合は両投与群で同程度（本剤+アザシチジン群 36.1%、プラセボ+アザシチジン群 32.4%、以下同順）であった。ECOG PS スコアが「1」の割合は、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（44.4%、54.1%）。他の ECOG PS スコアは「0」であった（19.4%、13.5%）。

初回診断で、大半［治験責任医師による判定で 73.3%、web 登録システム（IWRS）上では 76.0%］が de novo AML と診断され、他は二次性 AML と診断された。無作為化されたすべての被験者を世界保健機関（WHO）の AML 分類[4)]に従って分類すると、「骨髄異形成関連の変化を有する AML」が 37.0%、「遺伝子異常を有する AML」が 27.4%であった。最もよくみられた遺伝子多型は R132C IDH1（65.8%）であった。

治験責任医師が National Comprehensive Cancer Network®（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、大半（63.0%）が中間リスクであった。ベースライン時の骨髄芽球比率、末梢血芽球比率及び関連する臨床検査値は AML の診断と一致していた。大半（84.9%）は髄外疾患を有していなかった。

IDH1m は、治験実施計画書に従って、実施医療機関での検査によって確認された。

表 1.3:3　ベースライン時の疾患特性－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、最大の解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	**Placebo + azacitidine (N=74)**	**Total (N=146)**
Disease Type, n (%)			
Nature of AML per Investigator			
De Novo	54 (75.0)	53 (71.6)	107 (73.3)
Secondary	18 (25.0)	21 (28.4)	39 (26.7)
Treatment-Related AML	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
History of MDS	10 (13.9)	12 (16.2)	22 (15.1)
History of MPD	4 (5.6)	8 (10.8)	12 (8.2)
Other	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Nature of AML per IWRS			
De Novo	56 (77.8)	55 (74.3)	111 (76.0)
Secondary	16 (22.2)	19 (25.7)	35 (24.0)
WHO classification of AML, n (%)			
AML with Genetic Abnormalities	16 (22.2)	24 (32.4)	40 (27.4)
AML with Myelodysplasia-related Changes	28 (38.9)	26 (35.1)	54 (37.0)
Therapy-Related Myeloid Neoplasms	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
AML Not Otherwise Specified	27 (37.5)	23 (31.1)	50 (34.2)
ECOG performance status, n (%)			
0	14 (19.4)	10 (13.5)	24 (16.4)
1	32 (44.4)	40 (54.1)	72 (49.3)
2	26 (36.1)	24 (32.4)	50 (34.2)
***IDH1* mutation type based on central testing, n (%)**			
R132C	45 (62.5)	51 (68.9)	96 (65.8)
R132G	6 (8.3)	4 (5.4)	10 (6.8)
R132H	14 (19.4)	12 (16.2)	26 (17.8)
R132L	3 (4.2)	0	3 (2.1)
R132S	2 (2.8)	6 (8.1)	8 (5.5)
Wild type	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Missing	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
***IDH1* mutation status based on local testing, n (%)**			
Positive	39 (54.2)	40 (54.1)	79 (54.1)
Negative	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Missing	32 (44.4)	32 (43.2)	64 (43.8)
Cytogenetic results based on local testing, n (%)			
Normal karyotype	32 (44.4)	31 (41.9)	63 (43.2)
Abnormal karyotype	26 (36.1)	30 (40.5)	56 (38.4)
Missing	14 (19.4)	13 (17.6)	27 (18.5)
Cytogenetic risk status by Investigator, n (%)			
Favorable	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Intermediate	48 (66.7)	44 (59.5)	92 (63.0)
Poor	16 (22.2)	20 (27.0)	36 (24.7)
Other	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.7)
Missing	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.7)
Bone marrow blasts[1] (%)			
n	71	73	144
Mean (SD)	55.2 (23.30)	53.3 (23.45)	54.2 (23.31)
Median (Q1, Q3)	54.0 (32.0, 75.0)	48.0 (33.0, 70.0)	52.5 (32.5, 74.5)
Min, Max	20, 95	17, 100	17, 100
Bone marrow aspirate blasts[1] (%)			
n	71	72	143
Mean (SD)	55.2 (23.30)	53.7 (23.37)	54.4 (23.27)
Median (Q1, Q3)	54.0 (32.0, 75.0)	48.5 (33.5, 71.0)	53.0 (33.0, 75.0)
Min, Max	20, 95	17, 100	17, 100
Bone marrow biopsy blasts[1] (%)			
n	7	13	20
Mean (SD)	56.9 (22.97)	50.8 (24.14)	53.0 (23.31)
Median (Q1, Q3)	60.0 (40.0, 80.0)	50.0 (30.0, 59.0)	50.0 (32.5, 72.5)
Min, Max	25, 88	20, 90	20, 90
Peripheral blood blasts (%)			
n	57	59	116
Mean (SD)	33.49 (31.344)	28.14 (30.970)	30.77 (31.135)
Median (Q1, Q3)	23.00 (4.00, 61.40)	15.00 (0.50, 50.00)	20.00 (2.00, 54.85)
Min, Max	0.0, 94.0	0.0, 98.0	0.0, 98.0
WBC (10^9/L)			
n	72	74	146
Mean (SD)	6.971 (15.1384)	9.421 (15.9593)	8.213 (15.5548)
Median (Q1, Q3)	2.055 (1.300, 7.165)	2.315 (1.340, 7.260)	2.245 (1.300, 7.260)
Min, Max	0.42, 118.40	0.50, 83.58	0.42, 118.40
WBC category (10^9/L), n (%)			
<15	65 (90.3)	60 (81.1)	125 (85.6)
15 - <30	4 (5.6)	5 (6.8)	9 (6.2)
≥30	3 (4.2)	9 (12.2)	12 (8.2)
ANC (10^9/L)			
n	70	71	141
Mean (SD)	0.983 (2.2419)	1.491 (3.6897)	1.239 (3.0576)
Median (Q1, Q3)	0.210 (0.060, 0.630)	0.224 (0.090, 0.970)	0.210 (0.090, 0.780)
Min, Max	0.00, 12.90	0.00, 23.73	0.00, 23.73
ANC category (10^9/L), n (%)			
<0.5	49 (68.1)	44 (59.5)	93 (63.7)
0.5 - <1	8 (11.1)	10 (13.5)	18 (12.3)
≥1	13 (18.1)	17 (23.0)	30 (20.5)
Missing	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
Hemoglobin (g/L)			
n	72	74	146

	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
Mean (SD)	88.63 (14.924)	91.96 (15.419)	90.32 (15.216)
Median (Q1, Q3)	87.00 (79.10, 99.50)	90.00 (82.00, 101.00)	89.00 (80.00, 100.00)
Min, Max	59.0, 131.0	63.0, 143.0	59.0, 143.0
Hemoglobin category (g/L), n (%)			
<80	19 (26.4)	14 (18.9)	33 (22.6)
≥80	53 (73.6)	60 (81.1)	113 (77.4)
Platelet count (10^9/L)			
n	72	74	146
Mean (SD)	71.511 (86.4417)	92.656 (100.7111)	82.228 (94.2213)
Median (Q1, Q3)	39.000 (21.000, 95.500)	68.000 (32.000, 129.000)	56.800 (22.000, 108.000)
Min, Max	2.00, 583.00	9.00, 646.00	2.00, 646.00
Platelet count category (10^9/L), n(%)			
<50	42 (58.3)	27 (36.5)	69 (47.3)
50 - <100	14 (19.4)	20 (27.0)	34 (23.3)
≥100	16 (22.2)	27 (36.5)	43 (29.5)
Lactate dehydrogenase (U/L)			
n	72	73	145
Mean (SD)	328.67 (214.486)	356.15 (239.976)	342.50 (227.303)
Median (Q1, Q3)	264.50 (203.00, 405.50)	301.00 (188.00, 421.00)	272.00 (189.00, 416.00)
Min, Max	116.0, 1320.0	65.0, 1397.0	65.0, 1397.0
Creatinine clearance[2] (mL/min)			
n	71	74	145
Mean (SD)	75.91 (27.424)	69.45 (23.807)	72.61 (25.757)
Median (Q1, Q3)	71.84 (58.39, 91.11)	67.17 (54.05, 80.81)	69.92 (55.57, 85.09)
Min, Max	26.9, 174.1	24.8, 140.4	24.8, 174.1
Creatinine clearance[1] category I (mL/min), n(%)			
15 - <40	4 (5.6)	7 (9.5)	11 (7.5)
40 - <60	18 (25.0)	20 (27.0)	38 (26.0)
60 - <90	30 (41.7)	34 (45.9)	64 (43.8)
≥90	19 (26.4)	13 (17.6)	32 (21.9)
Missing	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Creatinine clearance[2] category II (mL/min), n(%)			
<30	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
30 - <45	3 (4.2)	7 (9.5)	10 (6.8)
≥45	66 (91.7)	64 (86.5)	130 (89.0)
Missing	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Extramedullary disease, n (%)			
Yes	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
No	59 (81.9)	65 (87.8)	124 (84.9)
Unknown	5 (6.9)	6 (8.1)	11 (7.5)
Not Assessed	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.1-6.1. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; ANC = absolute neutrophil count; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; IWRS = interactive web response systems; Max = maximum; MDS = myelodysplastic syndrome; Min = minimum; MPD = myeloproliferative disorder; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organization.
The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each column.
[1] For bone marrow blasts, bone marrow aspirate was used as the primary source. If a bone marrow aspirate assessment was not available, a bone marrow biopsy assessment was used.
[2] Creatinine Clearance (mL/min) = (140 - age) × baseline weight (kg) × (0.85 if female)/(72 × baseline serum creatinine [mg/dL]).

1.3.3.1.2　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 23 例のうち、15 例（65.2%）が de novo AML、8 例（34.8%）が二次性 AML であった。二次性 AML の 8 例のうち 2 例が MDS、2 例が骨髄増殖性腫瘍、4 例が悪性固形腫瘍の病歴を有していた。AML の WHO 分類では、23 例中 8 例（34.8%）が「分類不能の AML」、6 例（26.1%）が「治療関連骨髄性腫瘍」、5 例（21.7%）が「反復性遺伝子異常を有する AML」、4 例（17.4%）が「骨髄異形成関連の変化を有する AML」であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.9.1】）。

すべての被験者（23/23 例、100%）が IDH1m であった。寛解導入療法が施行不能な理由で最も多かったのは年齢であった（18/23 例、78.3%）。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた被験者全体で、ベースライン時の骨髄穿刺吸引に基づく骨髄芽球比率の中央値は 60.0%であり、末梢血芽球比率の中央値は 15.5%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では、治験薬投与開始前 8 週以内の、赤血球輸血回数の中央値は 1.0 回（範囲：0～4 回、平均値：1.6 回）、血小板輸血回数の中央値は 0 回（範囲：0～10 回、平均値：1.0 回）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のベースライン時の疾患特性は、用量探索パートと拡大パートでおおむね同様であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.7.1】）。

本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例全例（23/23 例、100%）が 1 つ以上の治療歴を有していた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.11.1】）。本試験前に AML に対する全身抗悪性腫瘍療法、造血幹細胞移植（HSCT）又は放射線療法を受けたことがある患者を除外した。また、過去に 2 サイクル以上のアザシチジン治療を受けたことがある患者、又は過去に MDS に対して decitabine を含む治療を受けたことがある患者も除外した。ただし、アザシチジンの最初の投与サイクル（7 日間）を実施中の未治療 AML 患者が、本試験のスクリーニングを受ける可能性が考えられたことから、本試験の Cycle 1 を本試験前のアザシチジン投与開始後 28 日（± 3 日）に開始することとした。

1.3.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例の多くが先行する血液疾患［MDS（52.9%）など］を有しており、76.5%が二次性 AML であった。Arm 2^+の被験者 34 例の 64.7%に細胞遺伝学的異常が認められ、ベース

ライン時の細胞遺伝学的リスクは 70.6%が中間リスクであった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.3.2】）。

1.3.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

AG120-C-001 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与した 228 例のベースライン時の疾患特性データを、アーム別に解析し、被験者全体としては要約しなかった。本試験の最大の解析対象集団におけるベースライン時の疾患特性を表 8.3:4 に示す。

1.3.4　併用薬

1.3.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

1.3.4.1.1　AG120-C-009 試験

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）で多く（20 例以上で）使用された併用薬は、ondansetron（本剤+アザシチジン群 49.3%、プラセボ+アザシチジン群 37.0%、以下同順）、paracetamol（49.3%、65.8%）、piperacillin sodium/tazobactam sodium（33.8%、37.0%）、furosemide（33.8%、60.3%）、potassium chloride（29.6%、30.1%）及び meropenem（28.2%、31.5%）であった。また、本剤+アザシチジン群では hydroxycarbamide（31.0%）及び fluconazole（28.2%）も多く使用され、プラセボ+アザシチジン群では levofloxacin（37.0%）、allopurinol 及び metoclopramide（各 34.2%）、lactulose（31.5%）、metoclopramide hydrochloride（28.8%）並びに sodium chloride（27.4%）が多く使用された（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3-2.1】）。

1.3.4.1.2　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 23 例全例（100%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。65%以上で使用された併用薬は、解剖治療化学（ATC）分類で「鎮吐薬と制嘔吐薬」（78.3%）、「全身用抗真菌薬」（73.9%）、「直接作用型抗ウイルス薬」（69.6%）及び「その他の鎮痛薬と解熱薬」（69.6%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.1.11.2】）。

1.3.4.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML 被験者 34 例（Arm 2^{+}）全例（100%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。65%以上で使用された併用薬は、ATC 分類で「グルココルチコイド」（76.5%）、「アニリド」（67.6%）及び「ヌクレオシドとヌクレオチド、逆転写酵素阻害薬を除く」（67.6%）であった【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.7.1】。

1.3.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

AG120-C-001 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与した IDH1m 血液腫瘍被験者 228 例の併用薬データの要約表を作成しなかった。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の概要

2.1.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.1.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）の 69.0%に重篤な TEAE が発現した。治験責任医師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（表 2.1:1）。プラセボ+アザシチジン群（73 例）の 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（表 2.1:1）。

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（表 2.1:1）。

表 2.1:1　TEAE の概要－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Number of Subjects with	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Any TEAE	**70 (98.6)**	**73 (100.0)**
Treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	27 (38.0)	18 (24.7)
Related to Azacitidine only	40 (56.3)	37 (50.7)
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	42 (59.2)	36 (49.3)
Grade ≥3 TEAE	**66 (93.0)**	**69 (94.5)**
Grade ≥3 treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	11 (15.5)	8 (11.0)
Related to Azacitidine only	22 (31.0)	22 (30.1)
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	32 (45.1)	22 (30.1)
Serious TEAE	**49 (69.0)**	**60 (82.2)**
Serious treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	5 (7.0)	3 (4.1)
Related to Azacitidine only	5 (7.0)	5 (6.8)
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	16 (22.5)	9 (12.3)
TEAE leading to discontinuation of study drug		
Discontinuation of Ivosidenib or Placebo only	3 (4.2)	2 (2.7)
Discontinuation of Azacitidine only	2 (2.8)	1 (1.4)
Discontinuation of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	19 (26.8)	19 (26.0)
TEAE leading to dose reduction of study drug		
Dose reduction of Ivosidenib or Placebo only	10 (14.1)	6 (8.2)
Dose reduction of Azacitidine only	9 (12.7)	4 (5.5)
Dose reduction of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	4 (5.6)	0
TEAE leading to interruption of study drug		
Interruption of Ivosidenib or Placebo only	20 (28.2)	28 (38.4)
Interruption of Azacitidine only	19 (26.8)	17 (23.3)
Interruption of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	37 (52.1)	28 (38.4)
TEAE leading to death	**10 (14.1)**	**21 (28.8)**
Treatment-related TEAE leading to death		
Related to Ivosidenib or Placebo only	0	0
Related to Azacitidine only	0	0
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	0	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-1.1. 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes: The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column; For Brazilian subjects, the relatedness to Azacitidine was not assessed; MedDRA Version 23.1 and CTCAE Version 4.03 are used.

2.1.1.1.2　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 23 例全例（100%）に TEAE が 1 件以上発現し、治験責任医師によって本剤又はアザシチジンのいずれかと関連すると判断された TEAE が全例（100%）に 1 件以上発現した。グレード 3 又は 4 の TEAE が 22 例（95.7%）、治験薬と関連すると判断されたグレード 3 又は 4 の TEAE が 14 例（60.9%）、重篤な TEAE が 15 例（65.2%）、治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例（21.7%）、死亡に至った（グレード 5 の）TEAE が 3 例（13.0%）に発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.1.1】）。

2.1.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML 被験者 34 例（Arm 2⁺）全例（100%）に TEAE（グレードを問わない）が 1 件以上発現した。グレード 3 以上の TEAE が 27 例（79.4%）、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 以上の TEAE が 13 例（38.2%）に発現した。重篤な TEAE が 21 例（61.8%）に発現し、そのうち 9 例（26.5%）に治験責任医師によって本剤と関連すると判断された重篤な TEAE が発現した。治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE が 5 例（14.7%）、本剤の投与中止に至った TEAE が 4 例（11.8%）に発現した。本剤の減量に至った TEAE はわずかしか発現せず（6%未満）、本剤の投与中断に至った TEAE が 16 例（47.1%）に発現した【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.1.2】。

2.1.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例全例（100%）に TEAE（グレードを問わない）が 1 件以上発現した。グレード 3 以上の TEAE が 83.3%、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 以上の TEAE が 24.1%に発現した。重篤な TEAE が 72.8%、治験責任医師によって本剤と関連すると判断された重篤な TEAE が 21.1%に発現した。本剤の投与中止に至った TEAE が 12.7%、本剤の投与中断に至った TEAE が 38.6%に発現し、本剤の減量に至った TEAE はわずかしか発現しなかった（5%未満）。死亡に至った TEAE は 15.4%に発現したが、いずれも治験責任医師によって本剤と関連すると判断されなかった（表 8.3:5）（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.2.4】）。

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.2.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験でみられた TEAE 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（表 2.1:24）。PT レベルで発現割合が 20%以上のものは、本剤+アザシチジン群（71 例）では、悪心、嘔吐、下痢、発熱、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、便秘及び肺炎であり、プラセボ+アザシチジン群（73 例）では、便秘、発熱、悪心、下痢、発熱性好中球減少症、無力症、肺炎、貧血、低カリウム血症、嘔吐、食欲減退、末梢性浮腫及び血小板減少症であった（表 2.1:2）。

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（以下、特段の言及がない限り、TEAE 等の有害事象名を PT 名として記載する）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。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】）。

表 2.1:2　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.

2.1.2.1.2　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 23 例全例（100%）に TEAE が 1 件以上発現した。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例で発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢及び悪心（各 60.9%）、血小板減少症（52.2%）、便秘（47.8%）、貧血、発熱及び嘔吐（各 43.5%）、疲労及び発熱性好中球減少症（各 39.1%）、低カリウム血症（34.8%）並びに背部痛及び心電図 QT 延長（各 30.4%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.3.1】）。

2.1.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢、疲労、悪心及び食欲減退であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.3.2】）。

2.1.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢、疲労、悪心及び白血球増加症であった。発現割合が 10%以上の TEAE を表 8.3:6 に示す。

2.1.3　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象

2.1.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.3.1.1　AG120-C-009 試験

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。両投与群とも、発現割合が 20%超のグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症、貧血、血小板減少症及び肺炎であった。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 2.1:3 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】）。

表 2.1:3　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.

2.1.3.1.2　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 23 例のうち、グレード 3 又は 4 の TEAE が 22 例（95.7%）に発現した。最も多く報告されたグレード 3 又は 4 の SOC は「血液およびリンパ系障害」［17 例（73.9%）］であり、これには発現割合が 20%超の TEAE である血小板減少症［11 例（47.8%）］、貧血［10 例（43.5%）］、発熱性好中球減少症［9 例（39.1%）］及び好中球減少症［5 例（21.7%）］が含まれた。「血液およびリンパ系障害」以外で、発現割合が 20%超のグレード 3 又は 4 の TEAE を含む SOC は「感染症および寄生虫症」［9 例（39.1%）］のみであり、これには発現割合が 20%超の TEAE である敗血症［5 例（21.7%）］が含まれた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.5.1】）。

最悪グレード別の TEAE を【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.5.3】に要約する。グレード 5 の TEAE としてエンテロバクター性菌血症、腸球菌感染及び敗血症が各 1 例に発現し、いずれも治験責任医師によって本剤及びアザシチジンと関連しないと判断された（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.11.4】）。これらのグレード 5 の TEAE に関する詳細を【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.3.2】に示す。

2.1.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症及び血小板減少症（各 14.7%）、並びに貧血及び疲労（各 11.8%）であった。グレード 3 以上のすべての TEAE を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.4.2】に示す。

2.1.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症（25.9%）、貧血（18.4%）、血小板減少症（14.0%）及び肺炎（12.3%）であった。発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE を表 8.3:7 に示す。

2.1.4　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象

2.1.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.4.1.1　AG120-C-009 試験

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 1 件以上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（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（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 は発現しなかった。

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 Related TEAE (to both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine)	**42 (59.2)**	**36 (49.3)**
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	26 (36.6)	18 (24.7)
Nausea［悪心］	17 (23.9)	12 (16.4)
Vomiting［嘔吐］	14 (19.7)	8 (11.0)
Constipation［便秘］	6 (8.5)	4 (5.5)
Diarrhoea［下痢］	6 (8.5)	5 (6.8)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	20 (28.2)	13 (17.8)
Neutropenia［好中球減少症］	10 (14.1)	4 (5.5)
Anaemia［貧血］	7 (9.9)	5 (6.8)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	6 (8.5)	5 (6.8)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	6 (8.5)	5 (6.8)
Investigations［臨床検査］	12 (16.9)	8 (11.0)
Platelet count decreased［血小板数減少］	4 (5.6)	2 (2.7)
Weight decreased［体重減少］	1 (1.4)	4 (5.5)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	11 (15.5)	12 (16.4)
Asthenia［無力症］	4 (5.6)	5 (6.8)
Fatigue［疲労］	4 (5.6)	2 (2.7)
Pyrexia［発熱］	4 (5.6)	5 (6.8)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	11 (15.5)	7 (9.6)
Decreased appetite［食欲減退］	6 (8.5)	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.5. 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; SOC = system organ class; 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 Related TEAE" are summarized for all TEAEs. Adverse events related to study treatment are those related to both study drugs that are part of the combination treatment; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1 is used.

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（71 例）で 38.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 24.7%に発現した（表 2.1:1）。

本剤又はプラセボのみと関連する TEAE のうち、本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 5%以上の TEAE は、プラセボ+アザシチジン群（73 例）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、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（表 2.1:5）。

表 2.1:5　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のみと関連する 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 Related TEAE (to Ivosidenib/Placebo only)	**27 (38.0)**	**18 (24.7)**
Investigations［臨床検査］	12 (16.9)	3 (4.1)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	10 (14.1)	2 (2.7)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	8 (11.3)	3 (4.1)
Leukocytosis［白血球増加症］	6 (8.5)	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）］	8 (11.3)	5 (6.8)
Differentiation syndrome［分化症候群］	8 (11.3)	5 (6.8)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.5A. 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; SOC = system organ class; 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 Related TEAE" are summarized for all TEAEs. 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1 is used.

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、本剤+アザシチジン群（71 例）で 56.3%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 50.7%に発現した（表 2.1:1）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のアザシチジンのみと関連する TEAE のうち、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 TEAE は、好中球減少症（15.5%、6.8%）、悪心（16.9%、9.6%）、貧血（11.3%、5.5%）、血小板減少症（9.9%、4.1%）及び嘔吐（15.5%、9.6%）であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のアザシチジンのみと関連する TEAE のうち、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%以上低い TEAE は、便秘（1.4%、11.0%）及び下痢（1.4%、6.8%）であった（表 2.1:6）。

表 2.1:6　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上のアザシチジンのみと関連する 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 Related TEAE (to Azacitidine only)	**40 (56.3)**	**37 (50.7)**
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	21 (29.6)	12 (16.4)
Neutropenia［好中球減少症］	11 (15.5)	5 (6.8)
Anaemia［貧血］	8 (11.3)	4 (5.5)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	7 (9.9)	3 (4.1)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	5 (7.0)	2 (2.7)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	21 (29.6)	23 (31.5)
Nausea［悪心］	12 (16.9)	7 (9.6)
Vomiting［嘔吐］	11 (15.5)	7 (9.6)
Constipation［便秘］	1 (1.4)	8 (11.0)
Diarrhoea［下痢］	1 (1.4)	5 (6.8)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	12 (16.9)	15 (20.5)
Injection site reaction［注射部位反応］	4 (5.6)	4 (5.5)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.5B. 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; SOC = system organ class; 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 Related TEAE" are summarized for all TEAEs. 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1 is used.

2.1.4.1.2　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 23 例全例（100%）で、治験責任医師によって本剤又はアザシチジンと関連すると判断された TEAE が 1 件以上発現した。発現割合が 20%超の本剤又はアザシチジンと関連する TEAE は、悪心（56.5%）、下痢、嘔吐及び心電図 QT 延長（各 30.4%）、疲労（26.1%）並びに注射部位紅斑（21.7%）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での治験薬と関連する TEAE を【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.4.1】に示す。

2.1.4.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^{+}）被験者 34 例で、治験責任医師によって本剤と関連すると判断された TEAE が 76.5%に

発現した。Arm 2+で発現割合が 10%以上の本剤と関連する TEAE は、下痢（26.5%）、疲労（20.6%）、並びに IDH 分化症候群、悪心及び食欲減退（各 17.6%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.5.2】）。

2.1.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、治験責任医師によって本剤と関連すると判断された TEAE のうち発現割合が 10%超であったものは、疲労及び悪心（各 14.0%）、心電図 QT 延長（13.2%）、下痢（12.7%）、IDH 分化症候群（11.0%）並びに食欲減退（10.5%）であった。発現割合が 5%以上の本剤と関連する TEAE を表 8.3:8 に示す。

2.1.5　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象

2.1.5.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.5.1.1　AG120-C-009 試験

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（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%超であったものは、好中球減少症［本剤+アザシチジン群（71 例）で 14.1%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）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（表 2.1:7）。

表 2.1:7　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 Related TEAE (to both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine)	**32 (45.1)**	**22 (30.1)**
Neutropenia［好中球減少症］	10 (14.1)	4 (5.5)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	6 (8.5)	5 (6.8)

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Anaemia［貧血］	5 (7.0)	4 (5.5)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	4 (5.6)	4 (5.5)
Pneumonia［肺炎］	3 (4.2)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	3 (4.2)	1 (1.4)
Platelet count decreased［血小板数減少］	3 (4.2)	2 (2.7)
Leukopenia［白血球減少症］	2 (2.8)	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	2 (2.8)	0
Fatigue［疲労］	2 (2.8)	1 (1.4)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	1 (1.4)	2 (2.7)
Nausea［悪心］	1 (1.4)	1 (1.4)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (1.4)	1 (1.4)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	1 (1.4)	0
Enterococcal infection［腸球菌感染］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal infection［消化管感染］	1 (1.4)	0
Pneumonia pseudomonal［シュードモナス性肺炎］	1 (1.4)	0
Pneumonia respiratory syncytial viral［RS ウイルス肺炎］	1 (1.4)	0
Sepsis［敗血症］	1 (1.4)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage［下部消化管出血］	1 (1.4)	0
Cerebral infarction［脳梗塞］	1 (1.4)	0
Dizziness［浮動性めまい］	1 (1.4)	0
Confusional state［錯乱状態］	1 (1.4)	0
Pneumonitis［肺臓炎］	1 (1.4)	0
Pancytopenia［汎血球減少症］	1 (1.4)	0
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	1 (1.4)	0
Bone marrow failure［骨髄機能不全］	0	1 (1.4)
Enterococcal sepsis［腸球菌性敗血症］	0	1 (1.4)
Escherichia sepsis［大腸菌性敗血症］	0	1 (1.4)
Influenza［インフルエンザ］	0	1 (1.4)
Lower respiratory tract infection［下気道感染］	0	1 (1.4)
Pleural infection［胸膜感染］	0	1 (1.4)
Pneumonia staphylococcal［ブドウ球菌性肺炎］	0	1 (1.4)
Suspected COVID-19［COVID-19 の疑い］	0	1 (1.4)
Weight decreased［体重減少］	0	1 (1.4)
Asthenia［無力症］	0	1 (1.4)
Diverticular perforation［憩室穿孔］	0	1 (1.4)
Vomiting［嘔吐］	0	1 (1.4)
Dementia［認知症］	0	1 (1.4)
Decreased appetite［食欲減退］	0	1 (1.4)
Pleural effusion［胸水］	0	1 (1.4)
Renal failure［腎不全］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.6. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA Version 23.1 is used.

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（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（表 2.1:8）。

表 2.1:8　本剤又はプラセボのみと関連するグレード 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 Related TEAE (to Ivosidenib/Placebo only)	**11 (15.5)**	**8 (11.0)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	5 (7.0)	1 (1.4)
Neutropenia［好中球減少症］	2 (2.8)	2 (2.7)
Differentiation syndrome［分化症候群］	2 (2.8)	2 (2.7)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0
Bone pain［骨痛］	1 (1.4)	0
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Decreased appetite［食欲減退］	0	1 (1.4)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (1.4)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.6A. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA Version 23.1 is used.

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（71 例）で 31.0%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 30.1%に発現した（表 2.1:1）。

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 のうち、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 TEAE は、好中球減少症（12.7%、6.8%）、血小板減少症（8.5%、4.1%）、発熱性好中球減少症（7.0%、2.7%）及び貧血（8.5%、5.5%）であった。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、好中球数減少［0 例、2 例（2.7%）］のみであった（表 2.1:9）。

表 2.1:9　アザシチジンのみと関連するグレード 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 Related TEAE (to Azacitidine only)	**22 (31.0)**	**22 (30.1)**
Neutropenia［好中球減少症］	9 (12.7)	5 (6.8)
Anaemia［貧血］	6 (8.5)	4 (5.5)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	6 (8.5)	3 (4.1)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	5 (7.0)	2 (2.7)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (1.4)	1 (1.4)
Nausea［悪心］	1 (1.4)	1 (1.4)
Anal abscess［肛門膿瘍］	1 (1.4)	1 (1.4)
Platelet count decreased［血小板数減少］	1 (1.4)	1 (1.4)
Respiratory syncytial virus infection［RS ウイルス感染］	1 (1.4)	0
Febrile bone marrow aplasia［有熱性骨髄無形成］	1 (1.4)	0
Leukopenia［白血球減少症］	1 (1.4)	0
Diverticular perforation［憩室穿孔］	1 (1.4)	0
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	1 (1.4)	0
Pyrexia［発熱］	1 (1.4)	0
Toxicity to various agents［各種物質毒性］	1 (1.4)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	2 (2.7)
Constipation［便秘］	0	1 (1.4)
Diarrhoea［下痢］	0	1 (1.4)
Dysphagia［嚥下障害］	0	1 (1.4)
Aspergillus infection［アスペルギルス感染］	0	1 (1.4)
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (1.4)
Mucormycosis［ムコール症］	0	1 (1.4)
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Pseudomonal sepsis［シュードモナス性敗血症］	0	1 (1.4)
Presyncope［失神寸前の状態］	0	1 (1.4)
Epistaxis［鼻出血］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.6B. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA Version 23.1 is used.

2.1.5.1.2　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 23 例のうち、治験責任医師によって本剤及び／又はアザシチジンと関連すると判断されたグレード 3 又は 4 の TEAE が 14 例（60.9%）に発現し（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.6.1】）、その内訳は、好中球減少症及び心電図 QT 延長（各 4 例、心電図 QT 延長の追加情報は【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.3.4.1.4】に示す）、貧血及び血小板減少症（各 3 例）、分化症候群（2 例）、並びに発熱性好中球減少症、著明な白血球増多、白血球増加症、好中球数減少、血小板数減少、便秘、下痢、悪心、嘔吐、無力症、菌血症、医療機器関連感染、敗血症、腫瘍崩壊症候群及び口腔咽頭痛（各 1 例）であった。

2.1.5.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、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 以上の TEAE のうち 2 例（5.9%）以上に発現したものは、IDH 分化症候群［3 例（8.8%）］、並びに心電図 QT 延長、発熱性好中球減少症及び下痢［各 2 例（5.9%）］であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.6.2】）。

2.1.5.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、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 以上の TEAE のうち発現割合が 1%超であったものは、心電図 QT 延長（7.0%）、IDH 分化症候群（4.8%）、貧血及び血小板減少症（各 1.8%）、並びに白血球増加症、発熱性好中球減少症、下痢、疲労及び血小板数減少（各 1.3%）であった（表 8.3:9）。

2.1.6　治験薬投与期間中の死亡

治験薬投与期間中の死亡は、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの死亡と定義した（死亡例の叙述については 2.2 項を参照）。

2.1.6.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.6.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験で、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）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（表 2.1:1）。

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 2.1:10）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（治験薬投与終了後）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」及び「感染症および寄生虫症」の事象であった。死亡に至った「神経系障害」（SOC）の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群（0 例）よりも本剤+アザシチジン群［4 例（5.6%)］が高く、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 2.1:10)。

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。

表 2.1:10　死亡に至った 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 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
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.

2.1.6.1.2　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 23 例のうち 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（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.2.1.1】）。死因は、本試験の対象疾患である悪性腫瘍又はその合併症［3 例（13.0%）］、TEAE［2 例（8.7%）］及び原因不明［2 例（8.7%）］であった。治験薬投与期間中の死亡は 3 例（13.0%、死因はエンテロバクター性菌血症、腸球菌感染及び敗血症が各 1 例）（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.2.2.1】）、治験薬投与期間後の死亡は 4 例（17.4%、死因は原因不明が 2 例、本試験の対象疾患の合併症が 1 例、AML の進行が 1 例）（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.2.2】）であった。いずれの死亡も、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（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.11.4】）。

2.1.6.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例のうち 5 例（14.7%）に治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE が発現し、その内訳は、肺炎、発熱性好中球減少症、心肺停止、感染及び後腹膜出血が各 1 例であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.12.2】）。治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE はいずれも、治験責任医師によって本剤と関連しないと判断された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.2.4】）。

2.1.6.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、2 例以上に発現した治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE は、敗血症（5 例、2.2%）、肺炎（4 例、1.8%）並びに呼吸不全、発熱性好中球減少症及び誤嚥性肺炎（各 2 例、0.9%）であった（表 8.3:10）。いずれも治験責任医師によって本剤と関連しないと判断された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.2.4】）。

2.1.7　重篤な有害事象

2.1.7.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.7.1.1　AG120-C-009 試験

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 2.1:1）。

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 2.1:11）。

表 2.1:11　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)
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)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
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 event; 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.

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、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%に発現した（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（表 2.1:12）。

表 2.1:12　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 Related SAE (to both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine)	**16 (22.5)**	**9 (12.3)**
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	7 (9.9)	5 (6.8)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	5 (7.0)	5 (6.8)
Neutropenia［好中球減少症］	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	5 (7.0)	4 (5.5)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	1 (1.4)	0
Enterococcal infection［腸球菌感染］	1 (1.4)	0
Pneumonia［肺炎］	1 (1.4)	0
Pneumonia pseudomonal［シュードモナス性肺炎］	1 (1.4)	0
Pneumonia respiratory syncytial viral［RS ウイルス肺炎］	1 (1.4)	0
Sepsis［敗血症］	1 (1.4)	0
Enterococcal sepsis［腸球菌性敗血症］	0	1 (1.4)
Escherichia sepsis［大腸菌性敗血症］	0	1 (1.4)
Influenza［インフルエンザ］	0	1 (1.4)
Lower respiratory tract infection［下気道感染］	0	1 (1.4)
Pneumonia staphylococcal［ブドウ球菌性肺炎］	0	1 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	2 (2.8)	0
Fatigue［疲労］	1 (1.4)	0
Pyrexia［発熱］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Lower gastrointestinal haemorrhage［下部消化管出血］	1 (1.4)	0
Diverticular perforation［憩室穿孔］	0	1 (1.4)
Investigations［臨床検査］	1 (1.4)	0
Blast cell count increased［芽球細胞数増加］	1 (1.4)	0
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)	1 (1.4)
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (1.4)	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Cerebral infarction［脳梗塞］	1 (1.4)	0
Dementia［認知症］	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (1.4)	0
Pneumonitis［肺臓炎］	1 (1.4)	0
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	0	1 (1.4)
Renal failure［腎不全］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-3.2. 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; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Adverse events related to study treatment are those related to both study drugs that are part of the combination treatment; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1.

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 が、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%に発現した（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（表 2.1:13）。

表 2.1:13　本剤又はプラセボのみと関連する重篤な 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 Related SAE (to Ivosidenib/Placebo only)	**5 (7.0)**	**3 (4.1)**
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）］	4 (5.6)	0
Differentiation syndrome ［分化症候群］	4 (5.6)	0
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)	0
Pyrexia［発熱］	1 (1.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	1 (1.4)	0
Rash［発疹］	1 (1.4)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	0	1 (1.4)
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	0	1 (1.4)
Decreased appetite［食欲減退］	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	1 (1.4)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-3.2A. 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; SAE = serious adverse event; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1.

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重篤な TEAE が、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 6.8%に発現した（表 2.1:1）。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%以上高いものは発熱性好中球減少症（4.2%、0.0%）のみであった（表 2.1:14）。

表 2.1:14　アザシチジンのみと関連する重篤な 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 Related SAE (to Azacitidine only)	**5 (7.0)**	**5 (6.8)**
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	4 (5.6)	0
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	3 (4.2)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	1 (1.4)	0
Diverticular perforation［憩室穿孔］	1 (1.4)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (1.4)	4 (5.5)
Respiratory syncytial virus infection［RS ウイルス感染］	1 (1.4)	0
Anal abscess［肛門膿瘍］	0	1 (1.4)
Aspergillus infection［アスペルギルス感染］	0	1 (1.4)
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Pseudomonal sepsis［シュードモナス性敗血症］	0	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］	0	1 (1.4)
Pyrexia［発熱］	0	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	0	1 (1.4)
Presyncope［失神寸前の状態］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-3.2B. 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; SAE = serious adverse event; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1.

2.1.7.1.2　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 23 例のうち 15 例（65.2%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.7.1】）。よくみられた重篤な TEAE は、SOC レベルで「血液およびリンパ系障害」（39.1%）及び「感染症および寄生虫症」（34.8%）であった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例でよくみられた重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症（8 例）、並びに敗血症、発熱及び分化症候群（各 3 例）であり、その他の重篤な TEAE はすべて 2 例以下の発現であった。

治験薬と関連する重篤な TEAE が 6 例に 11 件発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Listing 16.2.7.2.1】）。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された重篤な TEAE は、分化症候群（3 例）、並びに著明な白血球増多、白血球増加症及び発熱（各 1 例）であった。治験責任医師によってアザシチジンと関連すると判断された重篤な TEAE は、菌血症、医療機器関連感

染、発熱性好中球減少症、白血球増加症、発熱、敗血症及び血小板減少症（各 1 例）であった。治験責任医師によって本剤及び／又はアザシチジンと関連すると判断された重篤な TEAE は、分化症候群（3 例）、並びに菌血症、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（各 1 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.7.2】）。

2.1.7.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、発現割合が 10%超の重篤な TEAE は IDH 分化症候群（14.7%）のみであった。すべての重篤な TEAE を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.7.2】に示す。

2.1.7.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、発現割合が 10%超の重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症（20.2%）、肺炎（11.8%）及び IDH 分化症候群（11.4%）であった。発現割合が 5%以上の重篤な TEAE を表 8.3:11 に示す。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された重篤な TEAE でよくみられたものは、IDH 分化症候群（10.1%）及び心電図 QT 延長（5.3%）であった（表 8.3:12）。

これらの重篤な TEAE の叙述については 2.2 項を参照のこと。

2.1.7.3　安全性データベースの重篤な有害事象データに寄与するその他の試験

中国人の IDH1m 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 IDH1m 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[8]、完了）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの重篤な有害事象データが提供され、限定的ではあるものの、患者での安全性評価を裏付けるものである。

また、本項では、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も要約する。さらに、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。

[8] 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。

2.1.7.3.1　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

AG120-C-003 試験、AG120-C-004 試験、AG120-C-006 試験及び AG120-C-012 試験では、重篤な TEAE は発現しなかった（【5.3.3.1.1_CSR AG120-C-003_Table 14.3.2-1, 5.3.1.1.1_CSR AG120-C-004_Table 14.3.2-1, 5.3.3.3.1_CSR AG120-C-006_Section 12.3, 5.3.3.3.2_CSR AG120-C-012_Section 12.3】）。

AG120-C-007 試験では、本剤とイトラコナゾールの併用投与期間中、重篤な TEAE としてグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に発現した（本事象は血清クレアチニン増加を伴っていなかった）（【5.3.3.4.1_CSR AG120-C-007_Section 12.4.2.3】）。当該被験者は[redacted]歳の男性で、関連する病歴及び手術歴、並びに併用薬の報告はなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、TEAE としてグレード 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を伴い、イトラコナゾールの中止に至った。その他の症状はなかった。血中クレアチンホスホキナーゼは、最大で基準値上限（ULN）の 60 倍超まで上昇し、発現から 2 週間以内に消失した。本事象は、治験責任医師によって本剤と関連しないと判断された（【5.3.3.4.1_CSR AG120-C-007_Table 14.3.2.1, Appendix 16.2.7.2】）。

2.1.7.3.2　導入／強化療法との併用療法試験

AG120-221-C-001 試験は、IDH1m 又は IDH2m を有する未治療の AML 患者を対象として、本剤又はエナシデニブを導入／強化療法と併用したときの安全性及び忍容性、PK、薬力学、RP2D 並びに臨床効果を評価する第 I 相、多施設、非盲検試験である（継続中）。IDH1m 被験者は本剤 500 mg 1 日 1 回反復経口投与を受け、IDH2m 被験者はエナシデニブの投与を受けた。本剤投与を受けた IDH1m 被験者で得られた予備的な安全性データは、未治療の IDH1m AML 被験者に本剤を投与したときの安全性プロファイル、及び併用した導入／強化療法で確立されている安全性プロファイルとおおむね一致していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の中間 CSR（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、グレード 3 以上の TEAE の発現割合、死亡に至った TEAE、並びに 30 及び 60 日間死亡率に基づき、本剤と標準的な導入／強化療法の併用が安全でおおむね忍容性が良好であることが示された。有害事象は、本剤を単剤療法として投与したときの安全性プロファイル、及び併用した導入／強化療法の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で被験者の組入れは完了しており、未治療の IDH1m AML 被験者 60 例が導入／強化療法と併用して本剤 500 mg の投与を受けた。本試験は継続中であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに集積された重篤な有害事象データを【5.3.6.1_[redacted]PBRER】に含めた。

今回の医薬品製造販売承認申請のためのデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、妊娠が 1 例に報告され、被験者は健康児を出産した。妊娠及び授乳時の本剤の使用については 5.5 項を参照のこと。

2.1.7.3.3　CS3010-101 試験[9]

CS3010-101 試験は、IDH1m R/R AML 中国人患者を対象として、本剤を経口投与したときの PK、薬力学、安全性及び臨床的有効性を評価する、第 I 相、非盲検、多施設、単群試験であり、CStone Pharmaceuticals 社との共同で実施した。主要目的は試験対象集団での本剤の PK を特徴付けることであり、副次目的は安全性及び有効性の評価、中国人患者での本剤の PK と薬力学の関連性及び 2-HG の評価、並びにポリメラーゼ連鎖反応検査を用いた *IDH1* 遺伝子変異の検出であった。

試験は完了しており、30 例が本剤の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で集積された重篤な有害事象データを【5.3.6.1_[redacted] PBRER】に含めた。本試験で新たな又は重要な安全性所見は認められていない。

2.1.7.3.4　拡大アクセスプログラム

2.1.7.3.4.1　AG120-C-010 試験[10]

AG120-C-010 試験は、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験者の初回来院日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から最後の被験者の最終来院日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までであった。簡略版 CSR を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で作成した。

安全性評価は、実施医療機関での標準治療に合わせた間隔で実施し、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を評価に含めた。AG120-C-010 試験で認められた IDH1m R/R AML 被験者の安全性プロファイルは、R/R AML で過去に得られていたデータと一致していた。

2.1.7.3.4.2　拡大アクセス／コンパッショネート・ユースプログラムで集積された重篤な有害事象

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、未治療の AML、R/R AML、MDS、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／コンパッショネート・ユースプログラムが、54 カ国の 277 例で継続中である（【5.3.6.1_[redacted]PBRER】）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の報告期間で、個別症例安全性報告（ICSRs）がコンパッショネート・ユースプログラムから 6 例 10 件報告された。よくみられた副作用は、SOC レベルで「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 件）、並びに「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」（各 2 件）であった。転帰が死亡であった ICSRs は 2 例 4 件（PT レベルで疾患進行 2 件、薬効欠如 2 件）報告された。

---

[9] 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。

[10] 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。

報告期間での副作用プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。報告された TEAE は、本剤の既知の安全性プロファイルと大きく異なる新たな傾向を示していない。

2.1.7.3.5　継続中の試験で追加報告された重篤な有害事象

個別 CSR 及び本 2.7.4 項で要約する解析のデータカットオフ日を 1.1.1 項に示す。これらのデータカットオフ日後は、各試験で継続中の被験者に対して医薬品安全性監視活動として観察を継続し、集積された重篤な有害事象データを直近の PBRER に要約している【5.3.6.1_[redacted]PBRER】。

2.1.7.3.5.1　単剤療法試験

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、本剤の安全性、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である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、168 例が本剤の投与を受けた。今回の医薬品製造販売承認申請のためのデータカットオフ日（1.1.1 項）以降、本試験で新たな又は重要な安全性所見は認められていない。

AG120-C-001 試験は、IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした第 I 相、多施設、非盲検、用量漸増試験であり、本剤を用量漸増パートで決定した MTD 及び／又は RP2D を投与する拡大パートを含む。本試験には、R/R MDS 患者を対象とするサブスタディ及び臓器機能障害を有する IDH1m 血液腫瘍患者を対象とするサブスタディが含まれる。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 268 例が本剤の投与を受けた。今回の医薬品製造販売承認申請のための本試験のデータカットオフ日（1.1.1 項）以降、本試験で新たな又は重要な安全性所見は認められていない。

2.1.7.3.5.2　本剤とアザシチジンの併用療法試験

AG-221-AML-005 試験は、変異型 IDH を標的とする 2 種類の治療薬（本剤及びエナシデニブ）をそれぞれアザシチジンと併用する 2 つの療法（強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の AML 被験者のうち、IDH1m 患者には本剤経口投与とアザシチジン SC 投与の併用、及び IDH2m 患者にはエナシデニブ経口投与とアザシチジン SC 投与の併用）に関する、第 Ib／II 相、非盲検、無作為化試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、23 例が本剤の投与を受け、CSR のデータカットオフ日（1.1.1 項）以降、本試験で新たな又は重要な安全性所見は認められていない。

2.1.8　その他の重要な有害事象

2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.8.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.8.1.1.1　AG120-C-009 試験

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（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（表 2.1:15）。本剤又はプラセボのみの投与中止に至った TEAE（表 2.1:16）及びアザシチジンのみの投与中止に至った TEAE（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。

表 2.1:15　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 Leading to Study Treatment Discontinuation of Both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine	**19 (26.8)**	**19 (26.0)**
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	2 (2.8)	0
Acute respiratory failure［急性呼吸不全］	1 (1.4)	1 (1.4)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	1 (1.4)	1 (1.4)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	1 (1.4)	1 (1.4)
Cerebral ischaemia［脳虚血］	1 (1.4)	0
Haemorrhage intracranial［頭蓋内出血］	1 (1.4)	0
Ischaemic stroke［虚血性脳卒中］	1 (1.4)	0
Seizure［痙攣発作］	1 (1.4)	0
Pleural effusion［胸水］	1 (1.4)	0
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (1.4)	0
Neutropenia［好中球減少症］	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0
COVID-19［COVID-19］	1 (1.4)	0
Enterococcal infection［腸球菌感染］	1 (1.4)	0
Pneumonia respiratory syncytial viral［RS ウイルス肺炎］	1 (1.4)	0
Adenocarcinoma［腺癌］	1 (1.4)	0

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Lung adenocarcinoma［肺腺癌］	1 (1.4)	0
Lung neoplasm malignant［肺の悪性新生物］	1 (1.4)	0
Diverticular perforation［憩室穿孔］	1 (1.4)	0
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	1 (1.4)	0
Pneumonia［肺炎］	0	4 (5.5)
Sepsis［敗血症］	0	2 (2.7)
Septic shock［敗血症性ショック］	0	2 (2.7)
Respiratory failure［呼吸不全］	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)
Pneumocystis jirovecii pneumonia［ニューモシスチス・イロベチイ肺炎］	0	1 (1.4)
Pneumonia bacterial［細菌性肺炎］	0	1 (1.4)
Differentiation syndrome［分化症候群］	0	1 (1.4)
Neutropenic colitis［好中球減少性大腸炎］	0	1 (1.4)
Asthenia［無力症］	0	1 (1.4)
Multiple organ dysfunction syndrome［多臓器機能不全症候群］	0	1 (1.4)
Delirium［譫妄］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-4.1. 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: Adverse events leading to discontinuation of study treatment are those leading to discontinuation of both study drugs that are part of the combination treatment; 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

表 2.1:16 本剤又はプラセボのみの投与中止に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation of Ivosidenib or Placebo only	**3 (4.2)**	**2 (2.7)**
Anaemia［貧血］	1 (1.4)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (1.4)	0
Insomnia［不眠症］	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	1 (1.4)
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Sepsis［敗血症］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-4.1A. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

表 2.1:17　アザシチジンのみの投与中止に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation of Azacitidine only	**2 (2.8)**	**1 (1.4)**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-4.1B. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

2.1.8.1.1.2　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 23 例で、治験薬（本剤若しくはアザシチジンのいずれか、又は両薬剤）の投与中止に至った TEAE が 5 例（アザシチジンのみの投与中止 1 例、本剤及びアザシチジンの両薬剤の投与中止 4 例）に発現した。アザシチジンのみの投与中止に至った TEAE は疲労であった。本剤及びアザシチジンの両薬剤の投与中止に至った TEAE は、エンテロバクター性菌血症、腸球菌感染、肺炎及び再発乳癌（各 1 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.8.1】）。アザシチジンのみの投与中止に至った TEAE の疲労は、治験責任医師によってアザシチジンと関連すると判断された（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.8.2】）。

2.1.8.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例のうち 4 例（11.8%）に本剤の投与中止に至った TEAE（下痢、可逆性後白質脳症症候群、うつ病及び喀血）が発現し（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.9.2】）、1 例に発現した重篤な TEAE である可逆性後白質脳症症候群は治験責任医師によって本剤と関連すると判断された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.2.1】）。

2.1.8.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、2 例以上に発現した本剤の投与中止に至った TEAE は、肺炎、真菌性肺炎、敗血症、ギラン・バレー症候群及び急性腎障害であった（表 8.3:13）。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された本剤の投与中止に至った TEAE は、ギラン・バレー症候群、発疹、可逆性後白質脳症症候群、下痢及び発熱性好中球減少症であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.1】）。

本剤の投与中止に至った TEAE の叙述については 2.2 項を参照のこと。

2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.1.8.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.8.2.1.1　AG120-C-009 試験

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（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（表 2.1:18）。

表 2.1:18　2 例以上に発現し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断に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption of Both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine	**37 (52.1)**	**28 (38.4)**
Neutropenia［好中球減少症］	16 (22.5)	3 (4.1)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	7 (9.9)	6 (8.2)
Pneumonia［肺炎］	6 (8.5)	5 (6.8)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	5 (7.0)	1 (1.4)
Leukopenia［白血球減少症］	3 (4.2)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	2 (2.8)	1 (1.4)
COVID-19［COVID-19］	2 (2.8)	0
Diarrhoea［下痢］	0	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-5.1. 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: Adverse events leading to interruption of study treatment are those leading to interruption of both study drugs that are part of the combination treatment; 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

本剤又はプラセボのみ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 28.2%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 38.4%であり（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（表 2.1:19）。

表 2.1:19　2 例以上に発現した本剤又はプラセボのみの投与中断に至った 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）

Preferred Term	**Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)**	**Placebo + azacitidine (N=73) n (%)**
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption of Ivosidenib or Placebo only	**20 (28.2)**	**28 (38.4)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	4 (5.6)	1 (1.4)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	3 (4.2)	3 (4.1)
Pneumonia［肺炎］	3 (4.2)	2 (2.7)
Differentiation syndrome［分化症候群］	2 (2.8)	4 (5.5)
Anaemia［貧血］	2 (2.8)	2 (2.7)
Neutropenia［好中球減少症］	2 (2.8)	2 (2.7)
Diarrhoea［下痢］	2 (2.8)	0
Vomiting［嘔吐］	1 (1.4)	2 (2.7)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	3 (4.1)
Pyrexia［発熱］	0	3 (4.1)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	2 (2.7)
Atrial fibrillation［心房細動］	0	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-5.1A. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

アザシチジンのみ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 26.8%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 23.3%であり（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（表 2.1:20）。

表 2.1:20　2 例以上に発現したアザシチジンのみの投与中断に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption of Azacitidine only	**19 (26.8)**	**17 (23.3)**
Neutropenia［好中球減少症］	9 (12.7)	3 (4.1)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	4 (5.6)	3 (4.1)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	2 (2.8)	0
Platelet count decreased［血小板数減少］	0	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-5.1B. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

2.1.8.2.1.2　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 23 例で、本剤の投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長（4 例）、発熱性好中球減少症（3 例）、嘔吐（2 例）、並びに心房細動、上腹部痛、痔瘻、菌血症、血中クレアチニン増加、胆嚢炎、医療機器関連感染、消化管感染、著明な白血球増多、高リパーゼ血症、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、敗血症及び失神（各 1 例）であった。アザシチジンの投与中断に至った TEAE は、好中球減少症（2 例）、並びに貧血、骨髄機能不全、無力症、胸部不快感、発熱性好中球減少症、聴力低下、悪心、過敏性血管炎、白血球減少症、発熱、敗血症、血小板減少症及び嘔吐（各 1 例）であった。本剤及びアザシチジンの両薬剤の投与中断に至った TEAE は、分化症候群、股関節部骨折、高血糖、好中球減少症、発熱及び敗血症（各 1 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.10.1】）。

本剤の投与中断に至った TEAE のうち、治験責任医師によって本剤と関連すると判断されたものは、心電図 QT 延長（3 例）、並びに著明な白血球増多、そう痒症及び嘔吐（各 1 例）であった。アザシチジンの投与中断に至った TEAE のうち、治験責任医師によってアザシチジンと関連すると判断されたものは、好中球減少症（2 例）、並びに無力症、骨髄機能不全、過敏性血管炎及び血小板減少症（各 1 例）であった。本剤及びアザシチジンの両薬剤の投与中断に至った TEAE のうち、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ものは、分化症候群、好中球減少症及び敗血症（各 1 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.10.2】）。

2.1.8.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、発現割合が 3%超の本剤の投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長（11.8%）及び IDH 分化症候群（8.8%）であった。本剤の投与中断に至ったすべての TEAE を（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.11.2】）に示す。

2.1.8.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、発現割合が 3%超の本剤の投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長（7.5%）、IDH 分化症候群（4.8%）、敗血症（3.9%）、発熱性好中球減少症（3.1%）及び肺炎（3.1%）であった。2 例以上で発現した本剤の投与中断に至った TEAE を表 8.3:14 に示す。

2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象

2.1.8.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.8.3.1.1　AG120-C-009 試験

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（表 2.1:1）。

本剤のみ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%、プラセボのみ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、その他の本剤又はプラセボのみの減量に至った TEAE 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（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（表 2.1:21）並びにアザシチジンのみの減量に至った TEAE（表 2.1:23）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。

表 2.1:21　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 Leading to Study Treatment Reduction of Both Ivosidenib/Placebo and Azacitidine	**4 (5.6)**	**0**
Neutropenia［好中球減少症］	3 (4.2)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-6.1. 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: Adverse events leading to interruption of study treatment are those leading to dose reduction of both study drugs that are part of the combination treatment; 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

表 2.1:22　本剤又はプラセボのみの減量に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Reduction of Ivosidenib/Placebo only	**10 (14.1)**	**6 (8.2)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	6 (8.5)	1 (1.4)
Neutropenia［好中球減少症］	3 (4.2)	0
Gastrointestinal infection［消化管感染］	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	2 (2.7)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	1 (1.4)
Weight decreased［体重減少］	0	1 (1.4)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	1 (1.4)
Hypotension［低血圧］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-6.1A. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

表 2.1:23　アザシチジンのみの減量に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Reduction of Azacitidine only	**9 (12.7)**	**4 (5.5)**
Neutropenia［好中球減少症］	4 (5.6)	1 (1.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	2 (2.8)	1 (1.4)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (2.8)	0
Platelet count decreased［血小板数減少］	1 (1.4)	1 (1.4)
Anaemia［貧血］	1 (1.4)	0
Pancytopenia［汎血球減少症］	1 (1.4)	0
Weight decreased［体重減少］	0	1 (1.4)
Aspergillus infection［アスペルギルス感染］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-6.1B; 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

2.1.8.3.1.2　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 23 例で、治験薬（本剤若しくはアザシチジンのいずれか、又は両薬剤）の減量に至った TEAE の発現例は、心電図 QT 延長によって本剤を減量した 2 例（治験実施計画書の QT 間隔延長管理指針の推奨に従う減量）、並びに好中球減少症（3 例）、血小板減少症（1 例）及び血中クレアチニン増加（1 例）によってアザシチジンを減量した 5 例であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.9.1】）。本剤の減量に至った TEAE のうち、治験責任医師によって本剤と関連すると判断されたものは心電図 QT 延長（2 例）であった。アザシチジンの減量に至った TEAE のうち、治験責任医師によってアザシチジンと関連すると判断されたものは、好中球減少症（3 例）及び血小板減少症（1 例）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.9.2】）。

2.1.8.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、本剤の減量に至った TEAE は心電図 QT 延長（5.9%）のみであった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.10.2】）。

2.1.8.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、発現割合が 1.0%超の本剤の減量に至った TEAE は心電図 QT 延長のみであった（表 8.3:15）。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された本剤の減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長、疲労、下痢、悪心、血小板数減少、発疹、血小板減少症及び好中球減少症であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.1】）。

2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.9.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.9.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験のいずれかの投与群で発現割合が 60%超であった SOC は、「胃腸障害」［本剤+アザシチジン群（71 例）で 81.7%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 86.3%、以下同順］、「血液およびリンパ系障害」（77.5%、65.8%）、「感染症および寄生虫症」（70.4%、79.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（63.4%、78.1%）及び「代謝および栄養障害」（46.5%、65.8%）であった（表 2.1:24）。

いずれかの投与群で発現割合が 30%以上で、かつ本剤+アザシチジン群（71 例）でプラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも発現割合が 10%超高い SOC は、「血液およびリンパ系障害」（77.5%、65.8%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（42.3%、20.5%）であった。本剤+アザシチジン群（71 例）で発現割合が 30%以上で、かつプラセボ+アザシチジン群（73 例）よりも発現割合が 10%超低い SOC は、「代謝および栄養障害」（46.5%、65.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（63.4%、78.1%）であった（表 2.1:24）。

表 2.1:24　いずれかの投与群で SOC 別の発現割合が 30%以上又は PT 別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられる TEAE の要約－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	70 (98.6)	73 (100.0)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	58 (81.7)	63 (86.3)
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)
Constipation［便秘］	19 (26.8)	38 (52.1)
Haemorrhoids［痔核］	5 (7.0)	8 (11.0)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	55 (77.5)	48 (65.8)
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)
Leukocytosis［白血球増加症］	8 (11.3)	1 (1.4)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	50 (70.4)	58 (79.5)
Pneumonia［肺炎］	17 (23.9)	23 (31.5)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	45 (63.4)	57 (78.1)
Pyrexia［発熱］	24 (33.8)	29 (39.7)
Asthenia［無力症］	11 (15.5)	24 (32.9)
Fatigue［疲労］	9 (12.7)	10 (13.7)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	8 (11.3)	16 (21.9)
Investigations［臨床検査］	35 (49.3)	29 (39.7)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	14 (19.7)	5 (6.8)
Platelet count decreased［血小板数減少］	8 (11.3)	6 (8.2)
Weight decreased［体重減少］	4 (5.6)	12 (16.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	35 (49.3)	39 (53.4)
Dyspnoea［呼吸困難］	11 (15.5)	9 (12.3)
Cough［咳嗽］	6 (8.5)	11 (15.1)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	33 (46.5)	48 (65.8)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (15.5)	19 (26.0)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	11 (15.5)	21 (28.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	32 (45.1)	28 (38.4)
Rash［発疹］	7 (9.9)	9 (12.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	30 (42.3)	15 (20.5)
Pain in extremity［四肢痛］	10 (14.1)	3 (4.1)
Arthralgia［関節痛］	8 (11.3)	3 (4.1)
Nervous system disorders［神経系障害］	25 (35.2)	20 (27.4)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine N=71 n (%)	Placebo + azacitidine N=73 n (%)
Headache［頭痛］	8 (11.3)	2 (2.7)
Vascular disorders［血管障害］	22 (31.0)	19 (26.0)
Haematoma［血腫］	9 (12.7)	1 (1.4)
Psychiatric disorders［精神障害］	20 (28.2)	19 (26.0)
Insomnia［不眠症］	13 (18.3)	9 (12.3)
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）］	13 (18.3)	7 (9.6)
Differentiation syndrome［分化症候群］	10 (14.1)	6 (8.2)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.1-2.1. 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; 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC.

2.1.9.1.2　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 23 例で、発現割合が 70%以上であった SOC は、「胃腸障害」（95.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（82.6%）、「感染症および寄生虫症」（78.3%）、「代謝および栄養障害」（78.3%）及び「血液およびリンパ系障害」（73.9%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.9.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、発現割合が 70%以上であった SOC は、「胃腸障害」（97.1%）、「代謝および栄養障害」（70.6%）及び「血液およびリンパ系障害」（70.6%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.2】）。

2.1.9.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、最もよくみられた TEAE は SOC レベルでは「胃腸障害」であった（表 8.3:16）。

グレード 3 以上の TEAE、本剤と関連する TEAE、本剤と関連するグレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE 及び本剤と関連する重篤な TEAE について、SOC 及び PT 別の要約表（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.4.1, Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.1.6.1, Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.8.1】に示す。

2.1.10　特に注目すべき有害事象

AESI として、心電図 QT 延長、白血球増加症及び分化症候群を要約する。

2.1.10.1 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は、心突然死に至るような生命を脅かす心室性不整脈を引き起こす可能性があり、本剤の非臨床試験での所見及び臨床開発プログラムのデータに基づき、本剤の重要な特定されたリスクとして設定している。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤及び／又は QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との薬物間相互作用（DDI）によって QT 間隔が延長するリスクがある（5.4.1.1 項）。AESI として定義される潜在的な QT 延長を示す可能性のある医学的に同義の用語を特定するための包括的な検索を AG120-C-009 試験（未治療の IDH1m AML を対象とした試験）で実施した。

AESI の QT 延長を、PT の心電図 QT 延長と定義した。今回の医薬品製造販売承認申請のための安全性評価では、すべての QT 延長事象を特定できるよう感受性を高めるために、MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて AESI の QT 延長を解析した。以下の基準を満たす場合に QT 延長を AESI として報告することとした。

- AML を対象とした AG120-C-009 試験及び AG120-C-001 試験：
  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 Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 500 ms 超（グレード 3）、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 超であり、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（グレード 4）］
- AML を対象とした AG-221-AML-005 試験：
  SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」によって特定されたすべての QT 延長事象

2.1.10.1.1 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の概要

2.1.10.1.1.1 未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.10.1.1.1.1 AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験では、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 14.3.1-2.4】）。グレード 3 以上の TEAE が AESI の基準に合致した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-8.3】）。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】）。

2.1.10.1.1.1.2 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 23 例のうち 7 例（30.4%）に心電図 QT 延長が発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.1】）。グレード別の発現例数は、グレード 1 が 4 例、グレード 2 が 3 例、グレード 3 が 4 例であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.9】）。重篤な TEAE の心電図 QT 延長（グレード 4 又はグレード 5 の事象を含む）は発現しなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.5】）。

2.1.10.1.1.1.3 AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE が 9 例（26.5%）、グレード 3 以上の SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE が 4 例（11.8%）に発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.15.2】）。

2.1.10.1.1.2 IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の 26.8%に SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE（グレードを問わない）が 1 件以上発現し、13.2%が治験責任医師によって本剤と関連すると判断された。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（23.7%）、失神（2.6%）、心停止（0.9%）、心室性頻脈（0.9%）、心肺停止（0.4%）及び心室性不整脈（0.4%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.15.1】）。

グレード 3 以上の SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE が 11.4%に発現し、7.0%が治験責任医師によって本剤と関連すると判断された。

SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の重篤な TEAE が 8.8%に発現し、5.3%が治験責任医師によって本剤と関連すると判断された。本剤の投与中止に至った TEAE は発現しなかった。死亡に至った TEAE（0.9%）及び減量に至った TEAE（1.8%）の発現割合は低かった。本剤の投与中断に至った TEAE が 8.3%に発現した（表 2.1:25）。

表 2.1:25　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Any TEAE	61 (26.8)
Any Grade ≥3 TEAE	26 (11.4)
Any Treatment-Related TEAE	30 (13.2)
Any Treatment-Related Grade ≥3 TEAE	16 (7.0)
Any SAE	20 (8.8)
Any Treatment-Related SAE	12 (5.3)
Any TEAE Leading to Study Treatment Permanently Discontinued	0
Any TEAE Leading to Study Treatment Reduced	4 (1.8)
Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption	19 (8.3)
Any TEAE Leading to Death	2 (0.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD= once daily; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.1.10.1.2 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の要約（CYP3A4 阻害剤の強度別）

In vitro 試験で本剤が主に CYP3A4 によって代謝されることが示唆された。したがって、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤を本剤と併用投与すると、本剤の曝露量が上昇して、QT 間隔延長リスクが高くなる可能性がある。CYP3A4 阻害剤との併用が QT 間隔延長リスクに及ぼす潜在的な影響を検討するために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE を、被験者別及び本剤投与期間中に併用された CYP3A4 阻害剤の強度別に【5.3.5.3.3_ISS AG120-C-001_Listing 19.2.16.1 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])】に示す。

2.1.10.1.2.1 未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.10.1.2.1.1 AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験では、心電図 QT 延長事象を、併用した CYP3A4 阻害剤別に解析しなかった。

2.1.10.1.2.1.2 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 23 例では、心電図 QT 延長事象を、併用した CYP3A4 阻害剤別に解析しなかった。

2.1.10.1.2.1.3 AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、ATC 分類による「フルオロキノロン」、「トリアゾール誘導体」及び「セロトニン拮抗薬」（いずれも既知の CYP 阻害剤）の各クラスに該当する併用薬の種類数別に

QT 延長事象を解析した。QT 延長が発現した 9 例の 11.1%は選択したクラスの薬剤を併用しておらず、44.4%は 1 種類、22.2%は 2 種類、22.2%は 3 種類の併用薬を使用していた（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.17.2】）。

2.1.10.1.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

AG120-C-001 試験で、併用した CYP3A4 阻害剤の強度別の追加解析を実施した。CYP3A4 阻害剤の強度別に SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE のグレード別発現割合を比較したとき、いずれの強度でも全グレードの発現割合とグレード 2 及び 3 の発現割合との間に、臨床的に重要な違いは認められなかった（【5.3.5.3.3_ISS AG120-C-001_Table 18.3.21.1.1 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])】）。

2.1.10.1.3　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の初回発現までの時間の要約

2.1.10.1.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.10.1.3.1.1　AG120-C-009 試験

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】）。

2.1.10.1.3.1.2　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 23 例で、心電図 QT 延長の初回発現までの日数の中央値は 28.5 日（範囲：5.0～201.0 日）、事象が回復するまでの日数の中央値は 8.5 日（範囲：1.0～29.0 日）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.23】）。

2.1.10.1.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）の初回発現までの日数の中央値は 29 日（範囲：1～122 日、9 例）であった。55.6%の被験者で初回発現までの日数は 30 日以下であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.16.2】）。

2.1.10.1.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例のうち 61 例に QT 延長が認められた。

そのうち 59.0%で初回の事象は Cycle 1 中（30 日以内）に発現し、初回発現までの日数の中央値は 29 日（範囲：1～505 日）であった（表 2.1:26）。グレード 2、3 又は 4 の事象でもデータは同様であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.16.1】）。

表 2.1:26　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の初回発現までの時間－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	Ivosidenib 500 mg QD (N=228)
	Any Grade
Time to first event (days)	
N	61
Mean (SD)	69.1 (113.9)
Median	29.0
Min, Max	1, 505
≤15 days, n (%)	25 (41.0)
16-30 days, n (%)	11 (18.0)
31-45 days, n (%)	4 (6.6)
46-60 days, n (%)	3 (4.9)
>60 days, n (%)	18 (29.5)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.16.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: Max = maximum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation; SMQ = Standardised MedDRA Query.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

2.1.10.2　白血球増加症

白血球増加症は AML 患者で予期される合併症である。AG120-C-009 試験及び AG120-C-001 試験では、グレード 3 以上の白血球増加症を、重篤性にかかわらず、AESI として治験依頼者に報告することとした。AG-221-AML-005 試験では、白血球増加症を AESI として定義しなかった。

2.1.10.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.10.2.1.1　AG120-C-009 試験

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。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】）。

TEAE の白血球数増加（グレードを問わない）は、本剤+アザシチジン群（71 例）で 1.4%（1 例）に発現した。当該被験者は白血球数増加を 2 件発現し、1 件は重篤（グレード 2）であり、もう 1 件は非重篤（グレード 1）であった。プラセボ+アザシチジン群（73 例）では発現しなかった。

TEAE の著明な白血球増多は発現しなかった。

2.1.10.2.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では、白血球増加症を AESI として解析しなかった。用量探索パート及び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全体では、TEAE の白血球増加症が 13.0%、白血球数増加が 8.7%、著明な白血球増多が 4.3%に発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.10.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

AG120-C-001 試験の Arm 2⁺の被験者では、白血球増加症を AESI として解析しなかった。TEAE の白血球増加症が 9 例（26.5%）に発現し、1 例（2.9%）はグレード 3 以上であった。TEAE の著明な白血球増多が 1 例（2.9%）に発現し、グレード 3 以上であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.4.2】）。

2.1.10.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

AG120-C-001 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。

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、白血球増加症（グレードを問わない）の発現割合は、白血球増加症が 30.3%、白血球数増加が 5.7%、著明な白血球増多が 1.3%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.4.1】）。AESI のグレード 3 以上の白血球増加症の発現割合は、PT レベルでは白血球増加症が 7.0%、白血球数増加が 0.4%、著明な白血球増多が 0.4%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.4.1】）。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された白血球増加症（グレードを問わない）の発現割合は、PT レベルでは白血球増加症が 6.6%、白血球数増加が 2.2%、著明な白血球増多が 0.9%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.6.1】）。治験責任医師によって本剤と関連すると判断された、AESI のグレード 3 以上の白血球増加症の発現割合は、PT レベルでは白血球増加症が 1.3%、著明な白血球増多が 0.4%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.6.1】）。

これらの PT を併合した追加解析の要約表を【5.3.5.3.3_ISS AG120-C-001_Table 18.3.1.1 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])】に示す。

2.1.10.3　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 試験及び AG120-C-001 試験では、グレード 2 以上の分化症候群（ただし、AG120-C-009 試験では PT の分化症候群、AG120-C-001 試験では PT の IDH 分化症候群及び急性前骨髄球性白血病分化症候群）を、重篤性にかかわらず、AESI として治験依頼者に報告することとした。AG-221-AML-005 試験では、報告された PT の分化症候群（グレードを問わない）を、AESI の分化症候群と定義し、特定のグレードの分化症候群に限定しなかった。

2.1.10.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.10.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験では、グレード 2 以上の分化症候群（PT の分化症候群と定義）を AESI とした。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（71 例）で 8.5%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）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（73 例）の 1 例で、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（71 例）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（73 例）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】）。

2.1.10.3.1.2　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 23 例のうち 4 例（17.4%）に分化症候群（グレードを問わない）が発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.1】）。グレード別では、グレード 2 の事象が 2 例、グレード 3 の事象が 2 例であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.9, Table 14.3.1.20.11】）。拡大パートで、重篤な分化症候群が 3 例に発現し（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.5】）、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連すると判断された（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table

14.3.1.20.7】)。分化症候群の初回発現までの日数の中央値は29.5日（範囲：15.0～46.0日）であった。発現日は2例がDay 15とDay 28の間であり、他の2例はDay 29とDay 56の間であった。

事象が回復するまでの日数の中央値は 8.5 日（範囲：2.0～19.0 日）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.3】)。分化症候群に対する治療として、分化症候群を発現した 4 例中 3 例で全身性ステロイドが使用され（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.11】)、投与期間の中央値は 10.0 日（範囲：6～19 日）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.13】)。治験薬（本剤及びアザシチジンの両薬剤）の投与中断に至った分化症候群が 1 例に発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.15】)。

分化症候群の症状及び所見は、呼吸困難及び／又は低酸素症、並びに発熱又は悪寒であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.5】)。分化症候群事象での血液学的及び血液生化学の異常所見を【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.7, Table 14.3.1.14.9】に示す。

2.1.10.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^{+}）被験者 34 例で、検索式で定義した分化症候群（グレードを問わない）の発現割合は17.6%であり、グレード 3 以上は 8.8%であった。分化症候群はすべて回復し、8.8%の被験者が本事象によって本剤の投与を中断した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.4, Table 14.3.1.1.4】)。

2.1.10.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

AG120-C-001 試験では、PT の IDH 分化症候群及び急性前骨髄球性白血病分化症候群を AESI の分化症候群と定義した。本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の 12.3%に IDH 分化症候群が発現し、11.0%が本剤と関連すると判断された。急性前骨髄球性白血病分化症候群は発現しなかった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.4】)。

本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の 6.1%にグレード 3 以上の TEAE である IDH 分化症候群が発現し、4.8%が本剤と関連すると判断された。重篤な TEAE の IDH 分化症候群が 11.4%に発現し、10.1%が本剤と関連すると判断された。本剤の投与中断に至った TEAE の IDH 分化症候群が 4.8%に発現した。本剤の投与中止、減量又は死亡に至った TEAE の IDH 分化症候群は発現しなかった（表 2.1:27)。

表 2.1:27　TEAE の IDH 分化症候群（PT）の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Any TEAE	28 (12.3)
Any Grade ≥3 TEAE	14 (6.1)
Any Treatment-Related TEAE	25 (11.0)
Any Treatment-Related Grade ≥3 TEAE	11 (4.8)
Any SAE	26 (11.4)
Any Treatment-Related SAE	23 (10.1)
Any TEAE Leading to Study Treatment Permanently Discontinued	0
Any TEAE Leading to Study Treatment Reduced	0
Any TEAE Leading to Study Treatment Held	11 (4.8)
Any TEAE Leading to Death	0

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1, Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.1.6.1, Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.8.1, Table 14.3.1.9.1, Table 14.3.1.10.1, Table 14.3.1.11.1, Table 14.3.1.12.1.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: IDH = isocitrate dehydrogenase; PT = preferred term; QD= once daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.1.11　臨床的に重要なその他の有害事象

2.1.11.1 ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群が、血液悪性腫瘍を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 試験では、MedDRA 高位語（HLT）の「急性多発ニューロパチー」、「慢性多発ニューロパチー」、「単ニューロパチー」及び「末梢性ニューロパチーNEC」に含まれるすべての有害事象を用いて、ギラン・バレー症候群の医学的概念に該当する臨床的に重要な有害事象を特定した。AG120-C-009 試験及び AG-221-AML-005 試験では同様な検索は実施せず、参照元の表を用いて PT のギラン・バレー症候群をマニュアルレビューした。

報告された PT のギラン・バレー症候群の概要を以下に示す。前述の検索で特定したその他の PT は、ギラン・バレー症候群とはみなさなかった。

ギラン・バレー症候群の概要

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）228 例のうち、Arm 1^{+}で本剤 500 mg を投与した

IDH1m R/R AML 被験者 2 例に重篤な TEAE としてギラン・バレー症候群が報告され、いずれの症例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, 5.3.5.4.1_CSR AG120-C-001_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。

結論

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、今回の医薬品製造販売承認申請の効能又は効果（*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病）での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。

2.1.11.2 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、通常多くの健常者が感染しているものの、正常状態では免疫系で制御されている John Cunningham ウイルスによって引き起こされる。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 [5)]。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ており、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 [6)]。PRES を有する患者では、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 [7)]。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、潜在的な白質脳症事象（PML 及び PRES を含む）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 試験では、MedDRA HLT の「脳症 NEC」及び「脱髄障害 NEC」に含まれるすべての有害事象を用いて、白質脳症（PML 及び PRES を含む）の医学的概念に該当する臨床的に重要な有害事象を特定した。AG120-C-009 試験及び AG-221-AML-005 試験では同様な検索を実施せず、PT の進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群をマニュアルレビューした。

報告された PT の進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群の概要を以下に示す。前述の検索で特定したその他の PT は、PML 及び PRES とはみなさなかった。

白質脳症（PML 及び PRES を含む）の概要

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 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%）に重篤な TEAE として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】）。

重篤な TEAE として進行性多巣性白質脳症を 2 件発現した被験者は、治験責任医師及び治験依頼者によって、被験者の cladribine 投与歴及び原疾患に基づき、2 件とも本剤と関連しないと判断された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.1, 5.3.5.4.1_CSR AG120-C-001_Section 12.3.3.3.5】）。PML は AML 患者[8)-10)]及びプリンヌクレオシド類似体である cladribine の投与歴がある血液悪性腫瘍患者[11)-12)]で報告されている。cladribine は、免疫抑制及び骨髄抑制、並びに数カ月持続するようなリンパ球減少症を引き起こす可能性があることから、その投与によって PML の発現リスクが高くなることは生物学的にあり得ると考える。cladribine 投与と持続性リンパ球減少症の関連性が報告されている[13)]。可逆性後白質脳症症候群を発現した被験者は、MDS 及び乳癌の病歴、並びに本態性血小板血症を有しており、重篤な TEAE である可逆性後白質脳症症候群及び心筋梗塞によって入院した。治験責任医師によって、重篤な TEAE の可逆性後白質脳症症候群は本剤と関連する可能性ありと判断され（【5.3.5.3.3_ISS AG120-C-001_Listing 19.2.2.1 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])】）、重篤な TEAE の心筋梗塞は本剤と関連しないと判断された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Listing 16.2.7.1】）。この 1 件の事象からは、本剤と関連する可能性及び潜在的なリスクを確定することはできない。PRES は、主に悪性高血圧及び子癇を含む多くの原因によって、また、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 事象の発現に関与する因子として、原疾患、並びに以前から併存する高血圧、MDS、乳癌及び本態性血小板血症がある【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Section 12.3.3.3.5】。報告された 1 件の可逆性後白質脳症症候群を調査した結果、今回申請する効能又は効果で、本剤と関連する可能性及び潜在的なリスクを結論付けるには根拠又は妥当性は不十分である。

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。

結論

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、今回の医薬品製造販売承認申請の効能又は効果（*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。

2.1.12　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）で、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は、感染及び出血であった。

2.1.12.1　感染

2.1.12.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.12.1.1.1　AG120-C-009 試験

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（グレードを問わない）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】）。

2.1.12.1.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では TEAEI の感染を解析しなかった。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例で、用量探索パート及び拡大パートを通して、SOC の「感染症および寄生虫症」（グレードを問わない）が 78.3%に発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.12.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

AG120-C-001 試験では TEAEI の感染を解析しなかった。本剤 500 mg を単剤で 1 日 1 回反復経口投与した未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で SOC の「感染症および寄生虫症」をレビューした結果、SOC の「感染症および寄生虫症」（グレードを問わない）が 47.1%、グレー

ド 3 以上の SOC の「感染症および寄生虫症」が 14.7%に発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.2.12.3B, Table 14.2.12.1B】）。

2.1.12.1.2 IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例では TEAEI の感染を解析しなかった。SOC の「感染症および寄生虫症」が 66.7%に発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.12.2 出血

2.1.12.2.1 未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

2.1.12.2.1.1 AG120-C-009 試験

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。

TEAEI の出血の発現割合は、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%）で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】）。

2.1.12.2.1.2　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 23 例では TEAEI の出血を解析しなかった。用量探索パート及び拡大パートを通して、SOC の「血液およびリンパ系障害」が 73.9%に発現した（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.12.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^{+}）被験者 34 例で、出血（SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」）（グレードを問わない）が 41.2%、グレード 3 以上の出血（SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」）が 2.9%に発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.2.12.3B, Table 14.2.12.1B】）。

2.1.12.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例では TEAEI の出血を解析しなかった。SOC の「血液およびリンパ系障害」が 69.7%に発現した（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1】）。

2.1.12.3　新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）と関連する有害事象

2.1.12.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

AG120-C-009 試験では、新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）と関連する TEAE が本剤+アザシチジン群（71 例）で 2.8%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 6.8%に発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.1】）。本剤+アザシチジン群の 2 例で重篤な TEAE の COVID-19、プラセボ+アザシチジン群の 1 例で重篤な TEAE の COVID-19 肺炎が発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.3】）。

両投与群の各 1 例で、本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中止に至った COVID-19 と関連する TEAE が発現した。本剤又はプラセボ及びアザシチジンの両薬剤の投与中断に至った COVID-19 と関連する TEAE が、本剤+アザシチジン群（71 例）で 2.8%、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 5.5%に発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.4,

Table 14.3.1-9.4A, Table 14.3.1-9.4B, Table 14.3.1-9.5, Table 14.3.1-9.5A, Table 14.3.1-9.5B】)。両投与群の各 1 例が、COVID-19 と関連する TEAE によって死亡した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-9.7】)。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI（すべての試験での QT 延長及び肝機能障害、AML を対象とした試験での分化症候群及び白血球増加症）を含むその他の臨床的に重要な TEAE について、個別症例の叙述を作成した（表 2.2:1)。個別症例の叙述を作成するカテゴリー及び基準を、各試験の CSR 又は CSR Addendum である【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 12.3.2】、【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.3.5】、【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Section 12.3.2】及び【5.3.5.4.7_CSR Addendum AG120-C-002_Section 12.5.2】に示す。

表 2.2:1　本剤の臨床開発プログラムでの個別症例の叙述

Study	Location of Narratives
AG120-C-009	【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Section 14.3.3】
AG-221-AML-005	【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 14.3.3】
AG120-C-001	【5.3.5.4.1_CSR AG120-C-001_Section 14.3.3】 【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Section 14.3.3】
AG120-C-002	【5.3.5.4.6_CSR AG120-C-002_Section 14.3.3】 【5.3.5.4.7_CSR Addendum AG120-C-002_Section 14.3.3】

3.　臨床検査値の評価

3.1　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。

3.1.1　新たな又は悪化した血液学的検査値異常

3.1.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.1.1.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の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%以上に認められたグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4 へ悪化した血液学的検査値異常を含む）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（表 3.1:1）。

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）に発現した、新たな又は悪化した血液学的検査値異常の TEAE（グレード 3 以上）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】）。

表 3.1:1　治験薬投与期間中の新たな又は悪化した血液学的検査値異常－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Hemoglobin (g/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	0/71	0/71
	Placebo + azacitidine (N=73)	2/73 (2.7)	0/73
	Total (N=144)	2/144 (1.4)	0/144
Hemoglobin (g/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	40/71 (56.3)	33/71 (46.5)
	Placebo + azacitidine (N=73)	48/73 (65.8)	42/73 (57.5)
	Total (N=144)	88/144 (61.1)	75/144 (52.1)
Leukocytes (10^9/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	46/71 (64.8)	39/71 (54.9)
	Placebo + azacitidine (N=73)	47/73 (64.4)	42/73 (57.5)
	Total (N=144)	93/144 (64.6)	81/144 (56.3)
Lymphocytes (10^9/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	17/71 (23.9)	1/71 (1.4)
	Placebo + azacitidine (N=73)	7/72 (9.7)	1/72 (1.4)
	Total (N=144)	24/143 (16.8)	2/143 (1.4)
Lymphocytes (10^9/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	40/71 (56.3)	23/71 (32.4)
	Placebo + azacitidine (N=73)	47/72 (65.3)	25/72 (34.7)
	Total (N=144)	87/143 (60.8)	48/143 (33.6)
Neutrophils (10^9/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	18/71 (25.4)	16/71 (22.5)
	Placebo + azacitidine (N=73)	25/72 (34.7)	23/72 (31.9)
	Total (N=144)	43/143 (30.1)	39/143 (27.3)
Platelets (10^9/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	41/71 (57.7)	30/71 (42.3)
	Placebo + azacitidine (N=73)	52/73 (71.2)	42/73 (57.5)
	Total (N=144)	93/144 (64.6)	72/144 (50.0)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.4-2.2; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group. Baseline is defined as the last assessment before start of study treatment. Subjects are counted only once based on the worst on-treatment grade, in each of the 'Any Grade' and 'Grade 3-4' categories. CTCAE criteria version 4.03 is used. Source: Listing 16.3.4-1.2

3.1.1.1.2　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 23 例に発現した、新たな又は悪化した血液学的検査値異常の TEAE（グレード 3 以上）は、血小板減少症（47.8%）、貧血

（43.5%）、好中球減少症（21.7%）、好中球数減少（8.7%）並びに著明な白血球増多、白血球増加症、血小板数減少及び白血球数減少（各 4.3%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.5.1】）。

3.1.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例に発現した、新たな又は悪化した血液学的検査値異常の TEAE（グレード 3 以上）は、血小板減少症（14.7%）、貧血（11.8%）、好中球減少症（5.9%）、血小板数減少（5.9%）、白血球数減少（5.9%）、白血球増加症（2.9%）及び好中球数減少（2.9%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.13.2】）。

3.1.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例に発現した、新たな又は悪化した血液学的検査値異常の TEAE（グレード 3 以上）は、血小板減少症（14.0%）、貧血（18.4%）、好中球減少症（7.9%）、白血球増加症（7.0%）、白血球減少症（0.9%）、著明な白血球増多（0.4%）、血小板数減少（4.8%）、白血球数減少（0.9%）、白血球数増加（0.4%）及び好中球数減少（1.3%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.13.1】）。

3.1.2　血液学的検査値カテゴリー又はグレードのシフト

3.1.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.1.2.1.1　AG120-C-009 試験

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期間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。全般的に、5%以上に認められた Low から High にシフトした検査項目は、好中球／白血球（40.9%）、単球／白血球（21.2%）、単球（20.0%）、好酸球／白血球及びリンパ球／白血球（各 9.1%）、好塩基球及び好酸球（各 5.8%）並びに赤血球（5.6%）であった。5%以上に認められた Normal から High にシフトした検査項目は、好塩基球／白血球（60.6%）、好塩基球（31.9%）、単球／白血球（25.8%）、好酸球／白血球（19.7%）、単球（18.6%）、リンパ球／白血球（18.2%）及び好酸球（5.8%）であった。5%以上に認められた High から Low にシフトした検査項目はわずかしかなく、該当する検査項目は、リンパ球／白血球（28.8%）、単球／白血球（7.6%）、単球（5.7%）のみであった。5%以上に認められた High から Normal にシフトした検査項目はなかった（表 3.1:2）。

表 3.1:2　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期間中の最悪カテゴリーへのシフトー未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Hematology Parameter	Baseline Category	Ivosidenib + azacitidine (N=71)		
		Worst On-Treatment Assessment		
		Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)
Basophils (10^9/L) N1=69	Low	5 (7.2)	0	4 (5.8)
	Normal	0	31 (44.9)	22 (31.9)
	High	0	0	1 (1.4)
	Missing	0	5 (7.2)	3 (4.3)
	Total	5 (7.2)	36 (52.2)	30 (43.5)
Basophils/Leukocytes (%) N1=66	Low	3 (4.5)	0	0
	Normal	2 (3.0)	17 (25.8)	40 (60.6)
	High	0	0	2 (3.0)
	Missing	0	0	2 (3.0)
	Total	5 (7.6)	17 (25.8)	44 (66.7)
Blasts (10^9/L) N1=51	Low	0	0	0
	Normal	0	0	2 (3.9)
	High	0	1 (2.0)	1 (2.0)
	Missing	0	1 (2.0)	2 (3.9)
	Total	0	2 (3.9)	5 (9.8)
Blasts/Leukocytes (%) N1=64	Low	0	0	0
	Normal	0	0	1 (1.6)
	High	0	1 (1.6)	3 (4.7)
	Missing	0	2 (3.1)	1 (1.6)
	Total	0	3 (4.7)	5 (7.8)
Eosinophils (10^9/L) N1=69	Low	28 (40.6)	1 (1.4)	4 (5.8)
	Normal	6 (8.7)	23 (33.3)	4 (5.8)
	High	1 (1.4)	0	1 (1.4)
	Missing	1 (1.4)	3 (4.3)	0
	Total	36 (52.2)	27 (39.1)	9 (13.0)
Eosinophils/Leukocytes (%) N1=66	Low	26 (39.4)	0	6 (9.1)
	Normal	5 (7.6)	19 (28.8)	13 (19.7)
	High	0	1 (1.5)	2 (3.0)
	Missing	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
	Total	32 (48.5)	21 (31.8)	22 (33.3)
Erythrocytes (10^{12}/L) N1=71	Low	67 (94.4)	1 (1.4)	4 (5.6)
	Normal	1 (1.4)	1 (1.4)	0
	High	0	0	0
	Missing	0	0	0
	Total	68 (95.8)	2 (2.8)	4 (5.6)
Lymphocytes/Leukocytes (%) N1=66	Low	9 (13.6)	1 (1.5)	6 (9.1)
	Normal	12 (18.2)	0	12 (18.2)
	High	19 (28.8)	1 (1.5)	32 (48.5)
	Missing	2 (3.0)	0	2 (3.0)
	Total	42 (63.6)	2 (3.0)	52 (78.8)

Hematology Parameter	Baseline Category	Ivosidenib + azacitidine (N=71)		
		Worst On-Treatment Assessment		
		Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)
Monocytes (10^9/L) N1=70	Low	34 (48.6)	0	14 (20.0)
	Normal	13 (18.6)	6 (8.6)	13 (18.6)
	High	4 (5.7)	0	7 (10.0)
	Missing	2 (2.9)	0	2 (2.9)
	Total	53 (75.7)	6 (8.6)	36 (51.4)
Monocytes/Leukocytes (%) N1=66	Low	19 (28.8)	1 (1.5)	14 (21.2)
	Normal	18 (27.3)	1 (1.5)	17 (25.8)
	High	5 (7.6)	0	19 (28.8)
	Missing	3 (4.5)	0	3 (4.5)
	Total	45 (68.2)	2 (3.0)	53 (80.3)
Neutrophils/Leukocytes (%) N1=66	Low	60 (90.9)	0	27 (40.9)
	Normal	2 (3.0)	0	1 (1.5)
	High	0	0	0
	Missing	2 (3.0)	0	2 (3.0)
	Total	64 (97.0)	0	30 (45.5)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Erratum 2 Table 14.3.4-2.3_revised; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set with at least 1 on-treatment assessment for each parameter in each treatment group; Baseline is defined as the last assessment before the start of study treatment; If a subject experiences both low and high abnormalities during the on-treatment period, the subject is counted twice, once in the low and once in the high category; Low = below lower limit of normal range; Normal = within the normal range; High = above upper limit of normal range.

3.1.2.1.2　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 23 例に、ヘモグロビン、白血球、リンパ球、好中球及び血小板のすべての血液学的検査項目で、ベースライン時から悪化（低値）方向へのグレードのシフトが治験薬投与期間中にみられた。グレード 0、1 又は 2 からグレード 3 又は 4 への悪化（低値）方向へのシフトは、ヘモグロビンで 10 例、白血球で 8 例、リンパ球で 6 例、好中球で 3 例及び血小板で 6 例であった。グレード 4 への悪化（低値）方向へのシフトは白血球、好中球及び血小板でみられた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.1.1】）。リンパ球では、ベースライン時から悪化（増加）方向へのグレードのシフト（グレード 2 から 3）が 1 例にみられた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.1.2】）。

3.1.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例で、ベースライン時にグレード 3 未満であり、治験薬投与期間中にグレード 3 以上にシフトした検査項目は、ヘモグロビン（低値）及びリンパ球（低値）（各 38.2%）、白血球数（低値）（29.4%）、血小板（26.5%）、好中球及び白血球数（高値）（各 8.8%）並びにリン

パ球（高値）（5.9%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.3B】）。

3.1.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、ベースライン時にグレード 3 未満であり、治験薬投与期間中にグレード 3 にシフトした検査項目は、ヘモグロビン（低値）（44.3%）、血小板（低値）（10.1%）及び好中球（低値）（2.2%）であった。治験薬投与期間中にグレード 4 にシフトした検査項目は、血小板（低値）（45.2%）及び好中球（低値）（15.8%）であった（表 8.3:17）。

3.1.3　血液学的検査値の推移

3.1.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.1.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験での治験薬投与期間中及び評価継続中の被験者について、試験来院ごとの絶対好中球数、血小板数及びヘモグロビン、並びに疾患評価時点ごとの骨髄芽球比率の平均値を【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Figure 14.3.4-1.2】に示す。

3.1.3.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では、臨床検査値（代表値）の推移を解析しなかった。

3.1.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例での血液学的検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.1B】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.2B】に要約する。

3.1.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の血液学的検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.1A】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.2A】に要約する。

3.2　血液生化学検査値

肝機能障害を、ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加を伴う ALT 又は AST の ULN の 3 倍以上の増加（ただし、ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加は、ALT 又は AST の ULN の 3 倍以上の増加の前後 10 日以内）と定義した。

3.2.1　新たな又は悪化した血液生化学検査値異常

3.2.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.2.1.1.1　AG120-C-009 試験

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、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）で認められた、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上のグレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（グレード 3 又は 4 へ悪化した血液生化学検査値異常を含む）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（表 3.2:1）。本剤+アザシチジン群（71 例）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。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍超に増加した被験者の割合（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）は低く、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（71 例）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、同定された病原菌による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】）。

表 3.2:1　治験薬投与期間中の新たな又は悪化した血液生化学検査値異常－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Alanine Aminotransferase (U/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	13/71 (18.3)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	23/73 (31.5)	0/0
	Total (N=144)	36/144 (25.0)	0/0
Albumin (g/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	31/71 (43.7)	3/71 (4.2)
	Placebo + azacitidine (N=73)	42/73 (57.5)	6/73 (8.2)
	Total (N=144)	73/144 (50.7)	9/144 (6.3)
Alkaline Phosphatase (U/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	23/71 (32.4)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	21/73 (28.8)	0/0
	Total (N=144)	44/144 (30.6)	0/0
Aspartate Aminotransferase (U/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	26/71 (36.6)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	17/73 (23.3)	0/0
	Total (N=144)	43/144 (29.9)	0/0
Bicarbonate (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	19/69 (27.5)	1/69 (1.4)
	Placebo + azacitidine (N=73)	19/72 (26.4)	0/0
	Total (N=144)	38/141 (27.0)	1/141 (0.7)
Bilirubin (µmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	16/71 (22.5)	3/71 (4.2)
	Placebo + azacitidine (N=73)	16/73 (21.9)	0/0
	Total (N=144)	32/144 (22.2)	3/144 (2.1)
Calcium (mmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	7/71 (9.9)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	5/73 (6.8)	2/73 (2.7)
	Total (N=144)	12/144 (8.3)	2/144 (1.4)
Calcium (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	27/71 (38.0)	4/71 (5.6)
	Placebo + azacitidine (N=73)	31/73 (42.5)	4/73 (5.5)
	Total (N=144)	58/144 (40.3)	8/144 (5.6)
Creatinine (µmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	22/71 (31.0)	1/71 (1.4)
	Placebo + azacitidine (N=73)	30/73 (41.1)	1/73 (1.4)
	Total (N=144)	52/144 (36.1)	2/144 (1.4)
Glucose (mmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	40/71 (56.3)	9/71 (12.7)
	Placebo + azacitidine (N=73)	34/73 (46.6)	8/73 (11.0)
	Total (N=144)	74/144 (51.4)	17/144 (11.8)
Glucose (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	2/71 (2.8)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	5/73 (6.8)	0/0
	Total (N=144)	7/144 (4.9)	0/0
Magnesium (mmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	6/71 (8.5)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	8/73 (11.0)	1/73 (1.4)
	Total (N=144)	14/144 (9.7)	1/144 (0.7)
Magnesium (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	25/71 (35.2)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	19/73 (26.0)	0/0
	Total (N=144)	44/144 (30.6)	0/0
Phosphate (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	29/71 (40.8)	7/71 (9.9)
	Placebo + azacitidine (N=73)	25/73 (34.2)	9/73 (12.3)
	Total (N=144)	54/144 (37.5)	16/144 (11.1)

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Potassium (mmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	17/71 (23.9)	2/71 (2.8)
	Placebo + azacitidine (N=73)	9/73 (12.3)	1/73 (1.4)
	Total (N=144)	26/144 (18.1)	3/144 (2.1)
Potassium (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	23/71 (32.4)	3/71 (4.2)
	Placebo + azacitidine (N=73)	30/73 (41.1)	11/73 (15.1)
	Total (N=144)	53/144 (36.8)	14/144 (9.7)
Sodium (mmol/L), High	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	4/71 (5.6)	0/0
	Placebo + azacitidine (N=73)	9/73 (12.3)	0/0
	Total (N=144)	13/144 (9.0)	0/0
Sodium (mmol/L), Low	Ivosidenib + azacitidine (N=71)	33/71 (46.5)	9/71 (12.7)
	Placebo + azacitidine (N=73)	33/73 (45.2)	12/73 (16.4)
	Total (N=144)	66/144 (45.8)	21/144 (14.6)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Table 14.3.4-1.2; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group; Baseline is defined as the last assessment before start of study treatment; Subjects are counted only once based on the worst on-treatment grade, in each of the 'Any Grade' and 'Grade 3-4' categories; CTCAE criteria version 4.03 is used.

3.2.1.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では、事前に規定した AESI に、ビリルビン血症及び肝臓の安全性が含まれた。本剤とアザシチジンの併用投与を受けた 23 例で、高ビリルビン血症又は血中ビリルビン増加を発現した被験者は 3 例（13.0%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.1】）。グレード 1 が 2 例、グレード 2 が 1 例、グレード 3 が 1 例であり、グレード 4 及び 5（死亡に至った）の事象は発現しなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.9】）。重篤なビリルビン血症は発現しなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.20.5】）。初回発現までの日数の中央値は 13.0 日（範囲：5.0～53.0 日）であり、消失までの日数の中央値は 8.0 日（範囲：2.0～11.0 日）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.19】）。ビリルビン血症による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.1.14.25】）。

3.2.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^{+}）被験者 34 例で、グレード 3 又は 4 以上の血液生化学検査値異常（グレード 3 又は 4 以上へ悪化した血液生化学検査値異常を含む）を反映した TEAE は、低ナトリウム血症（5.9%）、高カリウム血症（2.9%）、低リン酸血症（5.9%）、低カリウム血症（2.9%）及び低カルシウム血症（2.9%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.13.2】）。

3.2.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例に発現した、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、低リン酸血症（5.3%）、低カリウム血症（3.9%）、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低カルシウム血症（各 2.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.3%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇及び高リン酸塩血症（各 0.4%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.13.1】）。

3.2.2　血液生化学検査値カテゴリー又はグレードのシフト

3.2.2.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.2.2.1.1　AG120-C-009 試験

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検査値カテゴリーのベースライン時から治験薬投与期間中の最悪カテゴリーへのシフトは、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。全般的に、5%以上に認められた Low から High にシフトした検査項目は尿素（5.2%）であった。5%以上に認められた Normal から High にシフトした検査項目は、乳酸脱水素酵素（32.4%）、尿素窒素（31.8%）及び尿素（29.3%）であった。5%以上に認められた High から Low にシフトした検査項目は乳酸脱水素酵素（5.6%）であった。5%以上に認められた High から Normal にシフトした検査項目はなかった（表 3.2:2）。

表 3.2:2　血液生化学検査値カテゴリーのベースライン時から治験薬投与期間中の最悪カテゴリーへのシフト－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Hematology Parameter	Baseline Category	Ivosidenib + azacitidine (N=71)		
		Worst On-Treatment Assessment		
		Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) N1=71	Low	3 (4.2)	0	0
	Normal	7 (9.9)	1 (1.4)	23 (32.4)
	High	4 (5.6)	1 (1.4)	35 (49.3)
	Missing	0	0	0
	Total	14 (19.7)	2 (2.8)	58 (81.7)
Urea (mmol/L) N1=58	Low	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.2)
	Normal	7 (12.1)	19 (32.8)	17 (29.3)
	High	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (12.1)
	Missing	0	1 (1.7)	1 (1.7)
	Total	9 (15.5)	22 (37.9)	28 (48.3)
Urea Nitrogen (mmol/L) N1=22	Low	0	0	1 (4.5)
	Normal	5 (22.7)	6 (27.3)	7 (31.8)
	High	0	0	2 (9.1)
	Missing	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)
	Total	7 (31.8)	7 (31.8)	11 (50.0)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Erratum 2 Table 14.3.4-1.3_revised; Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set with at least 1 on-treatment assessment for each parameter in each treatment group. Baseline is defined as the last assessment before the start of study treatment. If a subject experiences both low and high abnormalities during the on-treatment period, the subject is counted twice, once in the low and once in the high category. Low = below lower limit of normal range; Normal = within the normal range; High = above upper limit of normal range.

3.2.2.1.2　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 23 例については以下のとおりであった。

- ALT、AST、総ビリルビン、総ビリルビン及び ALT、総ビリルビン及び AST、カリウム、カリウム及び尿酸、リン及び尿酸、カルシウム及び尿酸、並びにマグネシウムに注目すべき変化が認められた被験者はいなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.2.3】）。
- 試験期間中のいずれかの時点で低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が ULN 超で、かつベースラインからの変化量が 10%超であった被験者は 5 例（21.7%）であり、試験期間中のいずれかの時点で LDL-C が ULN 超で、かつベースラインから最終測定値の変化量が 10%超であった被験者は 4 例（17.4%）であった。試験期間中のいずれかの時点で LDL-C／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比が 3.5 超で、かつベースラインからの変化量が 10%超の被験者は 3 例（13.0%）であり、試験期間中のいずれかの時点で LDL-C／HDL-C 比が 3.5 超で、かつベースラインから最終測定値の変化量が 10%

超の被験者は 1 例（4.3%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.3.1】）。

- カルシウム、リン及びナトリウムについて、ベースライン時からベースライン後にかけてグレードの悪化（低値）方向へのシフトが認められた。グレード 3 への悪化（低値）方向へのシフトは、これらの血液生化学検査項目で各 1 例に認められた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.2.1】）。
- グルコース、リパーゼ及びトリグリセリドについて、ベースライン時からベースライン後にかけてグレードの悪化（高値）方向へのシフトが認められた。グレード 3 への悪化（高値）方向へのシフトは、これらの血液生化学検査項目で各 1 例に認められた（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.4.2.2】）。

3.2.2.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、ベースライン時にグレード 3 未満であり、治験薬投与期間中にグレード 3 以上にシフトした検査項目は、リン及びカリウム（低値）（各 8.8%）、ナトリウム（低値）（5.9%）並びに ALT、AST、カルシウム（高値）、カルシウム（低値）及びカリウム（高値）（各 2.9%）であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.3B】）。

3.2.2.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、ベースライン時にグレード 0 であり、治験薬投与期間中にグレード 3 にシフトした検査項目は、リン（7.0%）、カリウム（低値）（3.5%）、ナトリウム（低値）（3.1%）、ALT（1.3%）、AST（0.9%）及びビリルビン（0.4%）であった。ベースライン時にグレード 4 未満であり、治験薬投与期間中にグレード 4 にシフトした検査項目はわずかであり、該当する検査項目は、カリウム（低値）（1.8%）並びに ALP 及びリン（各 0.4%）であった（表 8.3:18）。

3.2.3　血液生化学検査値の推移

3.2.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

3.2.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験での血液生化学検査値の推移及びベースラインからの変化を【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.4-1.5】に要約する。

3.2.3.1.2　AG-221-AML-005 試験

AG-221-AML-005 試験では、臨床検査値（代表値）の推移を解析しなかった。

3.2.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2+）被験者 34 例での血液生化学検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.1B】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.2B】に要約する。

3.2.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の血液生化学検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.1A】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.2A】に要約する。

4.　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

4.1　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの異常は TEAE として報告された。

4.1.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

4.1.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験で、臨床的に重要なバイタルサインの異常は、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）で同様であった。TEAE として報告されたバイタルサインの異常は、発熱（本剤+アザシチジン群 33.8%、プラセボ+アザシチジン群 39.7%、以下同順）、呼吸困難（15.5%、12.3%）、高血圧（9.9%、6.8%）、低血圧（5.6%、6.8%）、頻脈（2.8%、2.7%）、血圧上昇（いずれも 1.4%）、体重増加（1.4%、0%）、頻呼吸（1.4%、0%）本態性高血圧症（1.4%、0%）、処置による低血圧（1.4%、0%）、徐脈（1.4%、4.1%）及び血圧低下（0%、1.4%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.1-2.1】）。体重減少の発現割合は、本剤+アザシチジン群で低かった［4 例（5.6%）、12 例（16.4%）］。ベースラインからの変化を含むバイタルサインのデータを【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.5-1.1, Listing 16.3.5-1.1】に試験来院ごとに要約する。

4.1.1.2　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 23 例で、体重、体温、血圧、心拍数及び呼吸数などのバイタルサインの変化は全般的に臨床的に重要なものではなく、想定される範囲内であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.5.1】）。

4.1.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2⁺）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2⁺）被験者 34 例で、バイタルサインの異常は、呼吸困難（23.5%）等のよくみられる TEAE として報告された（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.3.2】）。

4.1.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例で、バイタルサインの異常に関連してよくみられた（15%超）TEAE は、発熱であった（表 8.3:19）。発熱症例の大半は、白血病を背景とした発熱性好中球減少症を伴っていた。

4.2　身体的所見

身体的所見の異常は TEAE として報告され、電子症例報告書での情報収集は身体的所見評価の実施の有無のみに限定されており、身体的所見データを一覧表として示していない。

4.3　心電図

4.3.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

4.3.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験で、治験薬投与期間中、QTcF が 450 ms 超（本剤+アザシチジン群 53.5%、プラセボ+アザシチジン群 32.4%、以下同順）、480 ms 超（25.4%、8.5%）及び 500 ms 超（14.1%、2.8%）となった被験者の割合は、プラセボ+アザシチジン群（71 例）よりも本剤+アザシチジン群（71 例）で高かった。QTcF がベースラインから 60 ms 超増加した被験者は、本剤+アザシチジン群で 21.7%（15/69 例）、プラセボ+アザシチジン群で 14.1%（10/71 例）であった（表 4.3:1）。

表 4.3:1　治験薬投与期間中の注目すべき心電図の値－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

ECG Parameter Criteria	Ivosidenib + azacitidine N=71 n/N1 (%)	Placebo + azacitidine N=73 n/N1 (%)	Total N=144 n/N1 (%)
QT (ms)			
>30 increase from baseline	47/69 (68.1)	32/71 (45.1)	79/140 (56.4)
>60 increase from baseline	27/69 (39.1)	14/71 (19.7)	41/140 (29.3)
>450	27/71 (38.0)	12/71 (16.9)	39/142 (27.5)
>480	11/71 (15.5)	1/71 (1.4)	12/142 (8.5)
>500	7/71 (9.9)	0/71	7/142 (4.9)

ECG Parameter Criteria	Ivosidenib + azacitidine N=71 n/N1 (%)	Placebo + azacitidine N=73 n/N1 (%)	Total N=144 n/N1 (%)
QTcF (ms)			
>30 increase from baseline	42/69 (60.9)	26/71 (36.6)	68/140 (48.6)
>60 increase from baseline	15/69 (21.7)	10/71 (14.1)	25/140 (17.9)
>450	38/71 (53.5)	23/71 (32.4)	61/142 (43.0)
>480	18/71 (25.4)	6/71 (8.5)	24/142 (16.9)
>500	10/71 (14.1)	2/71 (2.8)	12/142 (8.5)

Source: m5.3.5.1.1 CSR AG120-C-009 Erratum 1 Table 14.3.5-2.1a; Cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group with at least 1 postbaseline assessment during the on-treatment period or (for changes from baseline only) both baseline and at least 1 postbaseline assessment during the on-treatment period. Baseline is defined as the last assessment before start of study treatment; Zero or 'ND' (not done) values for the ECG parameters are not included in the summary statistics.

4.3.1.2　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 23 例で、ベースラインの QTcF が 480 ms 以下は 22 例（95.7%）、480 ms 超 500 ms 以下は 1 例（4.3%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Section 12.1.5.2】）。ベースライン後の最大 QTcF が 480 ms 以下は 18 例（78.3%）、500 ms 超は 5 例（21.7%）であった。ベースラインからの QTcF の増加が 30 ms 以下は 10 例（43.5%）、30 ms 超 60 ms 以下は 10 例（43.5%）、60 ms 超は 2 例（8.7%）であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.5.1】）。ベースライン後の最悪カテゴリーが臨床的に重要な異常へシフトした被験者は 4 例（17.4%）であった。その内訳は、正常から臨床的に重要な異常へのシフトが 1 例、臨床的に重要でない異常から臨床的に重要な異常へのシフトが 3 例であった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.5.2】）。これらの臨床的に重要な異常へのシフトに関連した不整脈及び心臓イベントの TEAE の報告はなかった。ECG の結果及びそのシフトに想定外の傾向及び臨床的に重要なベースライン後の所見はなかった。QT 延長の AESI の更なる情報を 2.1.10.1.1 項に示した。

4.3.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^{+}）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^{+}）被験者 34 例の ECG 検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.3.1B】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.3.2B】に要約する。ベースラインからの QTcF の増加が 30 ms 超 60 ms 以下は 52.9%、60 ms 超は 5.9%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.5.1B】）。試験期間中、QTcF が 450 ms 以下は 41.2%、450 ms 超 480 ms 以下は 35.3%、480 ms 超 500 ms 以下は 14.7%、500 ms 超は 8.8%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.4.1B】）。

4.3.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例の ECG 検査値の推移を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.3.1A】に、ベースラインからの変化を【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.3.2A】に要約する。ベースラインからの QTcF の増加が 30 ms 超 60 ms 以下は 44.3%、60 ms 超は 12.7%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.5.1A】）。試験期間中、QTcF が 450 ms 超 480 ms 以下は 42.1%、480 ms 超 500 ms 以下は 12.7%、500 ms 超は 8.8%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.4.1A】）。

4.4　ECOG PS

4.4.1　未治療の IDH1m AML 患者を対象とした試験

4.4.1.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の本剤+アザシチジン群（71 例）で、ECOG PS スコアのベースライン時から治験薬投与期間中の最悪スコアへのシフトは、0 から 4 が 1 例（1.4%）、1 から 3 が 3 例（4.2%）、2 から 3 が 4 例（5.6%）、2 から 4 が 1 例（1.4%）であった。プラセボ+アザシチジン群（73 例）では、0 から 3 が 3 例（4.1%）、1 から 3 が 6 例（8.2%）、2 から 3 が 2 例（2.7%）、1 から 4 が 2 例（2.7%）、2 から 4 が 2 例（2.7%）であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.6-1.1】）。

4.4.1.2　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 23 例のベースライン時の ECOG PS スコアは 0、1 又は 2 であった。ベースライン後に最悪スコアとして 3 又は 4 にシフトした被験者は 1 例のみであった（1 から 4 にシフト）。ベースライン時に 2 であった被験者 4 例のうち、ベースライン後の最悪スコアとして 1 にシフトした被験者は 2 例（50.0%）であった。ベースライン時に 1 であった被験者のうち、ベースライン後の最悪スコアとして 0 にシフトした被験者はいなかった。本剤+アザシチジン群で ECOG PS の臨床的に重要な変化は認められなかった（【5.3.5.2.1_CSR AG-221-AML-005_Table 14.3.6.1】）。

4.4.1.3　AG120-C-001 試験（未治療の IDH1m AML：Arm 2^+）

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未治療の IDH1m AML（Arm 2^+）被験者 34 例では、ECOG PS を解析しなかった。

4.4.2　IDH1m 血液腫瘍患者を対象とした試験（AG120-C-001 試験）

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 IDH1m 血液腫瘍（未治療の IDH1m AML 及び IDH1m R/R AML を含む）被験者 228 例のベースライン時の ECOG PS スコアは 0、1、2 又は 3 であった。0 又は 1 から 2 にシフトした被験者は 22.8%、0、1 又は 2 から 3 は 10.5%、0、1、2 又は 3 から 4 は 2.6%であった（【5.3.5.4.2_CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.6.2】）。

4.5　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。

4.5.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験で治験薬投与期間中に輸血を受けた被験者割合は、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 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、評価結果を【2.7.3】項に示して考察する。

4.5.2　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 23 例では、輸血依存を解析しなかった。

4.6　TEAE による入院

TEAE による入院を AG120-C-009 試験のみで収集した。

4.6.1　AG120-C-009 試験

AG120-C-009 試験の TEAE による入院率は、本剤+アザシチジン群とプラセボ+アザシチジン群で同程度であった。治験薬投与を受けた 1 人年あたりの入院日数は本剤+アザシチジン群（71 例）で 0.5、プラセボ+アザシチジン群（73 例）で 0.8 であった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Table 14.3.7-1.2】）。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　日本人集団の安全性

5.1.1～5.1.13 項に、AG120-C-009 試験の日本人被験者（本剤+アザシチジン群 3 例、プラセボ＋アザシチジン群 3 例）の安全性プロファイルを要約する。日本人被験者数は極めて少ないものの、全般的には、日本人被験者と被験者全体で本剤の安全性プロファイルに臨床的に重要な違いはみられず、日本人被験者に特異的な安全性上の懸念は示唆されなかった。

さらに、5.1.14 項に、日本人と白人の PK を比較検討する AG120-C-006 試験の日本人健康被験者の安全性の結果を要約する。

5.1.1　全般的な曝露状況（AG120-C-009 試験）

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の本剤曝露期間（113.0、290.0 及び 333.0 日）は、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）のプラセボ曝露期間（19.0、55.0 及び 327.0 日）よりもおおむね長かった（表 5.1:1）。

表 5.1:1　日本人被験者の本剤又はプラセボの曝露期間の要約－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

	Ivosidenib + azacitidine (N=3)	**Placebo + azacitidine (N=3)**
Duration of Exposure (days)		
n	3	3
Min, Max [individual values]	113.0, 333.0 [113.0, 290.0 and 333.0]	19.0, 327.0 [19.0, 55.0 and 327.0]
Cumulative Dose (mg)		
n	3	3
Min, Max [individual values]	52500.0, 144000.0 [52500.0, 78250.0 and 144000.0]	9500.0, 151500.0 [9500.0, 27500.0 and 151500.0]
Actual Dose Intensity (mg/day)		
n	3	3
Min, Max [individual values]	235.0, 496.6 [235.0, 464.6 and 496.6]	463.3, 500.0 [463.3, 500.0 and 500.0]
Relative Dose Intensity (%)		
n	3	3
Min, Max [individual values]	47.0, 99.3 [47.0, 92.9 and 99.3]	92.7, 100.0 [92.7, 100.0 and 100.0]

Source: m5.3.5.3.2 CSR AG120-C-009 Table 14.3-1.1JP. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; Max = maximum; Min = minimum.
Notes: Duration of Exposure (days) = (date of last dose - date of first dose + 1); Cumulative dose (mg) = sum of the actual doses; Planned Dose Intensity (mg/day) = 500; Actual Dose Intensity (mg/day) = Cumulative dose (mg) / Duration of Exposure (day); Relative Dose Intensity (%) = 100 × Actual Dose Intensity (mg/day) / Planned Dose Intensity (mg/day).

5.1.2　有害事象の概要（AG120-C-009 試験）

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の全例（100%）で TEAE が 1 件以上発現した。重篤な TEAE が各投与群で 1 例発現し、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。いずれの投与群でも日本人被験者に、死亡に至った TEAE は発現しなかった（表 5.1:2）。

表 5.1:2　日本人被験者の TEAE の概要－未治療の IDH1m AML（AG120-C-009 試験、安全性解析対象集団）

Number of Subjects with	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Any TEAE	**3 (100)**	**3 (100)**
Treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	1 (33.3)	0
Related to Azacitidine only	2 (66.7)	2 (66.7)
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	3 (100)	3 (100)
Grade ≥3 TEAE	**3 (100)**	**3 (100)**
Grade ≥3 treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	1 (33.3)	0
Related to Azacitidine only	2 (66.7)	1 (33.3)
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	2 (66.7)	0
Serious TEAE	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**
Serious treatment-related TEAE		
Related to Ivosidenib or Placebo only	0	0
Related to Azacitidine only	0	0
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	1 (33.3)	0
TEAE leading to discontinuation of study drug		
Discontinuation of Ivosidenib or Placebo only	0	0
Discontinuation of Azacitidine only	1 (33.3)	0
Discontinuation of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	0	0
TEAE leading to dose reduction of study drug		
Dose reduction of Ivosidenib or Placebo only	1 (33.3)	0
Dose reduction of Azacitidine only	0	0
Dose reduction of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	0	0
TEAE leading to interruption of study drug		
Interruption of Ivosidenib or Placebo only	2 (66.7)	1 (33.3)
Interruption of Azacitidine only	1 (33.3)	0
Interruption of both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	0	0
TEAE leading to death	**0**	**0**

Number of Subjects with	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Treatment-related TEAE leading to death		
Related to Ivosidenib or Placebo only	0	0
Related to Azacitidine only	0	0
Related to both Ivosidenib or Placebo and Azacitidine	0	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-1.1JP. Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation;
TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each column.

5.1.3　比較的よくみられる有害事象（AG120-C-009 試験）

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（表 5.2:1）。

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）で 2 例以上に発現した TEAE は、PT レベルで下痢［3 例（100%）］、発熱性好中球減少症、不眠症、悪心、発疹、便秘、挫傷、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（3 例）で 2 例（66.7%）に発現し、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）で発現しなかった 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（表 5.1:3）。

いずれの投与群でも日本人被験者に、TEAE のギラン・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発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

表 5.1:3　いずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者に発現した 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any TEAE	**3 (100)**	**3 (100)**
Diarrhoea［下痢］	3 (100)	2 (66.7)
Constipation［便秘］	2 (66.7)	0
Contusion［挫傷］	2 (66.7)	0
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (66.7)	1 (33.3)
Infusion site extravasation［注入部位血管外漏出］	2 (66.7)	0
Insomnia［不眠症］	2 (66.7)	1 (33.3)
Nausea［悪心］	2 (66.7)	1 (33.3)
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	2 (66.7)	0
Pain in extremity［四肢痛］	2 (66.7)	0
Rash［発疹］	2 (66.7)	1 (33.3)
Vomiting［嘔吐］	2 (66.7)	0
Anaemia［貧血］	1 (33.3)	3 (100)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	1 (33.3)	2 (66.7)
Haemorrhoids［痔核］	0	2 (66.7)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.4JP. 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 ≥2 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.

5.1.4　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）

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の全例（100%）でグレード 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した。2 例以上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（表 5.1:4）。

表 5.1:4　日本人被験者のグレード 3 以上の TEAE の概要（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=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any Grade ≥3 TEAE	**3 (100)**	**3 (100)**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (66.7)	1 (33.3)
Anaemia［貧血］	1 (33.3)	3 (100)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (33.3)	1 (33.3)
Pneumonia［肺炎］	1 (33.3)	1 (33.3)
Anaphylactic reaction［アナフィラキシー反応］	1 (33.3)	0
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (33.3)	0
Drug eruption［薬疹］	1 (33.3)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (33.3)
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	0	1 (33.3)
Disseminated intravascular coagulation［播種性血管内凝固］	0	1 (33.3)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	0	1 (33.3)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	1 (33.3)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.2JP. 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: "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.

5.1.5　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）

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 1 件以上発現した。

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 1 例（33.3%）（悪心及び心電図 QT 延長）に発現した（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 1 件以上発現した。2 例以上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+アザシチジン群の日本人被験者では嘔吐［2 例（66.7%）］、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者では注射部位紅斑［2 例（66.7%）］であった（表 5.1:6）。

表 5.1:5　日本人被験者の本剤又はプラセボのみと関連する 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=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any Related TEAE (to Ivosidenib/Placebo only)	**1 (33.3)**	**0**
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	1 (33.3)	0
Nausea［悪心］	1 (33.3)	0
Investigations［臨床検査］	1 (33.3)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.5JP. 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; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: "Subjects with Any Related TEAE" are summarized for all TEAEs; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1 is used.

表 5.1:6　日本人被験者のアザシチジンのみと関連する 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=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any Related TEAE (to Azacitidine only)	**2 (66.7)**	**2 (66.7)**
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	2 (66.7)	2 (66.7)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	1 (33.3)	2 (66.7)
Injection site reaction［注射部位反応］	1 (33.3)	0
Injection site induration［注射部位硬結］	0	1 (33.3)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	2 (66.7)	1 (33.3)
Anaemia［貧血］	1 (33.3)	1 (33.3)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (33.3)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	2 (66.7)	1 (33.3)
Vomiting［嘔吐］	2 (66.7)	0
Nausea［悪心］	1 (33.3)	0
Haemorrhoids［痔核］	0	1 (33.3)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	1 (33.3)	0
Decreased appetite［食欲減退］	1 (33.3)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	0	1 (33.3)
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (33.3)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.6JP. 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; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: "Subjects with Any Related TEAE" are summarized for all TEAEs; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA Version 23.1 is used.

5.1.6　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）

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（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（3 例）の 2 例、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の 1 例に発現した（表 5.1:8）。

表 5.1:7　日本人被験者の本剤又はプラセボのみと関連するグレード 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=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any Grade ≥3 Related TEAE (to Ivosidenib/Placebo only)	**1 (33.3)**	**0**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.7JP. 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: 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 and CTCAE version 4.03 are used.

表 5.1:8　日本人被験者のアザシチジンのみと関連するグレード 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=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any Grade ≥3 Related TEAE (to Azacitidine only)	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**
Anaemia［貧血］	1 (33.3)	1 (33.3)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (33.3)	0
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (33.3)	0
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (33.3)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-2.8JP. 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: 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 and CTCAE version 4.03 are used.

5.1.7　治験薬投与期間中の死亡（AG120-C-009 試験）

いずれの投与群でも日本人被験者に、治験薬投与期間中の死亡はみられなかった。プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の全例（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】）。

5.1.8　重篤な有害事象（AG120-C-009 試験）

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）及びプラセボ+アザシチジン群（3 例）の日本人被験者の各 1 例に、重篤な TEAE が 1 件以上発現した。本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例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（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、プラセボ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 1 例に、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重篤な TEAE（分化症候群）が 1 件発現した（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

表 5.1:9　日本人被験者の重篤な 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=3)	Placebo + azacitidine (N=3)
Subjects with Any SAE	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	1 (33.3)	1 (33.3)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (33.3)	1 (33.3)
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 (33.3)	0
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (33.3)	0
Investigations［臨床検査］	0	1 (33.3)
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	0	1 (33.3)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-3.1JP. 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; SAE = serious adverse event; 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; Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA version 23.1 is used.

5.1.9　その他の重要な有害事象（AG120-C-009 試験）

5.1.9.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれの投与群でも日本人被験者に、本剤又はプラセボのみの投与中止に至った TEAE は発現しなかった（【5.3.5.3.2_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）が発現した（表 5.1:10）。

表 5.1:10　日本人被験者でアザシチジンのみの投与中止に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation of Azacitidine Only	**1 (33.3)**	**0**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (33.3)	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-4.2JP. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

5.1.9.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の 2 例及びプラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の 1 例に、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（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（表 5.1:12）（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009 Erratum 2_Listing 16.3.1-8_revised】）。

表 5.1:11　日本人被験者で本剤又はプラセボのみの投与中断に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption of Ivosidenib/Placebo Only	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (33.3)	0
Drug eruption［薬疹］	1 (33.3)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0
Pneumonia［肺炎］	1 (33.3)	0
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	0	1 (33.3)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-5.1JP. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

表 5.1:12　日本人被験者でアザシチジンのみの投与中断に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption of Azacitidine Only	**1 (33.3)**	**0**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (33.3)	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-5.2JP. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

5.1.9.3　治験薬の減量に至った有害事象

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（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_AG120-C-009_Table 14.3.1-6.2JP】）。

表 5.1:13　日本人被験者で本剤又はプラセボのみの減量に至った 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）

Preferred Term	Ivosidenib + azacitidine (N=3) n (%)	Placebo + azacitidine (N=3) n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Reduction of Ivosidenib/Placebo Only	**1 (33.3)**	**0**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-6.1JP. 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; Subjects with multiple adverse events within a preferred term are counted only once in that preferred term; MedDRA version 23.1 is used.

5.1.10　器官別又は症候群別有害事象の解析（AG120-C-009 試験）

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（表 5.2:1）。

5.1.11　特に注目すべき有害事象

AESI として、心電図 QT 延長（グレード 3 以上）、白血球増加症（グレード 3 以上）及び分化症候群（グレード 2 以上）を以下に要約する。

5.1.11.1　心電図 QT 延長

本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例に、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】）。

5.1.11.2　白血球増加症

いずれの投与群でも日本人被験者に、AESI の定義に合致する白血球増加症（グレード 3 以上）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】）。

5.1.11.3　分化症候群

本剤+アザシチジン群の日本人被験者 1 例に、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たが、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】）。

5.1.12　臨床的に重要なその他の有害事象（AG120-C-009 試験）

5.1.12.1　ギラン・バレー症候群

いずれの投与群でも日本人被験者に、TEAE のギラン・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】）。

5.1.12.2　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）

いずれの投与群でも日本人被験者に、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】）。

5.1.13　その他の注目すべき有害事象（AG120-C-009 試験）

5.1.13.1　感染

SMQ（広域）「日和見感染」に基づく TEAEI の感染が、本剤+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の 1 例（33.3%）、プラセボ+アザシチジン群（3 例）の日本人被験者 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 例では帯状疱疹（グレード 1）及び真菌性肺炎（グレード 2）が発現し、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】）。

5.1.13.2　出血

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+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）の全例（100%）、プラセボ+アザシチジン群の日本人被験者（3 例）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では、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 1 例、血便排泄 3 件（いずれもグレード 1）が 1 例、挫傷（グレード 1）が 1 例に発現した。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】）。

5.1.13.3　COVID-19 と関連する有害事象

いずれの投与群でも日本人被験者に、COVID-19 感染は発現しなかった（【5.3.5.1.1_CSR AG120-C-009_Listing 16.1-4.2】）。

5.1.14　日本人健康被験者の安全性の結果（AG120-C-006 試験）

AG120-C-006 試験では、健康被験者 60 例（日本人被験者 30 例、白人被験者 30 例）に本剤 250 mg、500 mg 又は 1000 mg を単回経口投与した。

治験薬の投与を受けた日本人被験者 30 例のうち、本剤 250 mg を投与した 1 例にグレード 2 の上気道感染が発現した。当該被験者は処置を行うことなく回復した（表 5.1:14）（【5.3.3.3.1_CSR AG120-C-006_Appendix 16.2.7.1】）。本剤と関連する TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE は発現しなかった。TEAE によって本剤を投与中止した日本人被験者はいなかった。

表 5.1:14　有害事象発現例（SOC 及び PT 別）ー健康被験者（AG120-C-006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 250 mg		Ivosidenib 500 mg		Ivosidenib 1000 mg		Total	
	Japanese (N=10) n (%)	Caucasian (N=10) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Caucasian (N=10) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Caucasian (N=10) n (%)	Japanese (N=30) n (%)	Caucasian (N=30) n (%)
Subjects with at least one AE	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Nervous system disorders［神経系障害］	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Migraine［片頭痛］	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)

Source: m5.3.3.3.1 CSR AG120-C-006 Table 14.3.1.2.
Abbreviations: AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

Note: AEs were recorded in the source documentation and database from the time of dosing through Day 28; A subject with more than 1 AE within a preferred term was counted once; Similarly, a subject with more than 1 AE within a system organ class was counted once; Calculation of percentages based on N; Coded according to MedDRA, version 20.0.

5.2　内因性要因

5.2.1　人種別の有害事象

AG120-C-009 試験でランダム化され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）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）］（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。

表 5.2:1　日本人被験者又は非日本人被験者で、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の 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	Japanese		Non-Japanese		All	
	Ivosidenib +AZA N=3 n (%)	Placebo +AZA N=3 n (%)	Ivosidenib +AZA N=68 n (%)	Placebo +AZA N=70 n (%)	Ivosidenib +AZA N=71 n (%)	Placebo +AZA N=73 n (%)
Subjects with Any TEAE	**3 (100)**	**3 (100)**	**67 (98.5)**	**70 (100)**	**70 (98.6)**	**73 (100)**
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	3 (100)	3 (100)	48 (70.6)	43 (61.4)	51 (71.8)	46 (63.0)
Anaemia［貧血］	1 (33.3)	3 (100)	21 (30.9)	18 (25.7)	22 (31.0)	21 (28.8)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (66.7)	1 (33.3)	18 (26.5)	24 (34.3)	20 (28.2)	25 (34.2)
Neutropenia［好中球減少症］	0	0	20 (29.4)	12 (17.1)	20 (28.2)	12 (16.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	1 (33.3)	20 (29.4)	14 (20.0)	20 (28.2)	15 (20.5)
Leukocytosis［白血球増加症］	0	0	8 (11.8)	1 (1.4)	8 (11.3)	1 (1.4)
Lymphadenitis［リンパ節炎］	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Disseminated intravascular coagulation［播種性血管内凝固］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Splenic infarction［脾臓梗塞］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	3 (100)	3 (100)	48 (70.6)	55 (78.6)	51 (71.8)	58 (79.5)
Nausea［悪心］	2 (66.7)	1 (33.3)	28 (41.2)	27 (38.6)	30 (42.3)	28 (38.4)
Vomiting［嘔吐］	2 (66.7)	0	27 (39.7)	19 (27.1)	29 (40.8)	19 (26.0)
Diarrhoea［下痢］	3 (100)	2 (66.7)	22 (32.4)	24 (34.3)	25 (35.2)	26 (35.6)
Constipation［便秘］	2 (66.7)	0	17 (25.0)	38 (54.3)	19 (26.8)	38 (52.1)
Abdominal pain［腹痛］	0	0	6 (8.8)	7 (10.0)	6 (8.5)	7 (9.6)
Haemorrhoids［痔核］	0	2 (66.7)	5 (7.4)	6 (8.6)	5 (7.0)	8 (11.0)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	0	1 (33.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.8)	3 (4.1)
Dry mouth［口内乾燥］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
Anal haemorrhage［肛門出血］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Japanese		Non-Japanese		All	
	Ivosidenib +AZA N=3 n (%)	Placebo +AZA N=3 n (%)	Ivosidenib +AZA N=68 n (%)	Placebo +AZA N=70 n (%)	Ivosidenib +AZA N=71 n (%)	Placebo +AZA N=73 n (%)
Haematochezia［血便排泄］	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Proctalgia［肛門周囲痛］	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (6.8)
Tongue coated［舌苔］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	3 (100)	3 (100)	38 (55.9)	51 (72.9)	41 (57.7)	54 (74.0)
Pyrexia［発熱］	1 (33.3)	1 (33.3)	23 (33.8)	28 (40.0)	24 (33.8)	29 (39.7)
Asthenia［無力症］	0	0	11 (16.2)	24 (34.3)	11 (15.5)	24 (32.9)
Fatigue［疲労］	0	0	9 (13.2)	10 (14.3)	9 (12.7)	10 (13.7)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	1 (33.3)	8 (11.8)	15 (21.4)	8 (11.3)	16 (21.9)
Injection site reaction［注射部位反応］	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (4.4)	4 (5.7)	4 (5.6)	5 (6.8)
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	1 (33.3)	0	3 (4.4)	2 (2.9)	4 (5.6)	2 (2.7)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.2)	3 (4.1)
Chills［悪寒］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	3 (4.3)	2 (2.8)	3 (4.1)
Infusion site extravasation［注入部位血管外漏出］	2 (66.7)	0	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
Chest pain［胸痛］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Injection site dermatitis［注射部位皮膚炎］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Injection site induration［注射部位硬結］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Oedema［浮腫］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Investigations［臨床検査］	3 (100)	2 (66.7)	27 (39.7)	22 (31.4)	30 (42.3)	24 (32.9)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (33.3)	0	13 (19.1)	5 (7.1)	14 (19.7)	5 (6.8)
Platelet count decreased［血小板数減少］	0	0	8 (11.8)	6 (8.6)	8 (11.3)	6 (8.2)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	0	1 (33.3)	4 (5.9)	2 (2.9)	4 (5.6)	3 (4.1)
Weight decreased［体重減少］	1 (33.3)	0	3 (4.4)	12 (17.1)	4 (5.6)	12 (16.4)
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (2.9)	3 (4.3)	3 (4.2)	4 (5.5)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (5.5)
Blood pressure increased［血圧上昇］	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased［γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)
Blood potassium increased［血中カリウム増加］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	2 (66.7)	3 (100)	27 (39.7)	38 (54.3)	29 (40.8)	41 (56.2)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (33.3)	1 (33.3)	10 (14.7)	18 (25.7)	11 (15.5)	19 (26.0)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	1 (33.3)	11 (16.2)	20 (28.6)	11 (15.5)	21 (28.8)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	0	5 (7.4)	7 (10.0)	5 (7.0)	7 (9.6)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	1 (33.3)	0	3 (4.4)	2 (2.9)	4 (5.6)	2 (2.7)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	0	1 (33.3)	2 (2.9)	6 (8.6)	2 (2.8)	7 (9.6)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	0	1 (33.3)	2 (2.9)	4 (5.7)	2 (2.8)	5 (6.8)
Hypoglycaemia［低血糖］	1 (33.3)	0	0	4 (5.7)	1 (1.4)	4 (5.5)

System Organ Class Preferred Term	Japanese		Non-Japanese		All	
	Ivosidenib +AZA N=3 n (%)	Placebo +AZA N=3 n (%)	Ivosidenib +AZA N=68 n (%)	Placebo +AZA N=70 n (%)	Ivosidenib +AZA N=71 n (%)	Placebo +AZA N=73 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	3 (100)	3 (100)	24 (35.3)	27 (38.6)	27 (38.0)	30 (41.1)
Pneumonia［肺炎］	1 (33.3)	1 (33.3)	16 (23.5)	22 (31.4)	17 (23.9)	23 (31.5)
Urinary tract infection［尿路感染］	0	0	4 (5.9)	7 (10.0)	4 (5.6)	7 (9.6)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	0	1 (33.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.8)	3 (4.1)
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
Pneumonia fungal［真菌性肺炎］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
Herpes zoster［帯状疱疹］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Paronychia［爪囲炎］	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (33.3)	0	1 (1.4)	0	2 (2.7)
Bacterial infection［細菌感染］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Fungal infection［真菌感染］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Infected dermal cyst［感染性皮膚嚢腫］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (66.7)	2 (66.7)	23 (33.8)	25 (35.7)	25 (35.2)	27 (37.0)
Dyspnoea［呼吸困難］	0	0	11 (16.2)	9 (12.9)	11 (15.5)	9 (12.3)
Epistaxis［鼻出血］	0	1 (33.3)	7 (10.3)	4 (5.7)	7 (9.9)	5 (6.8)
Cough［咳嗽］	1 (33.3)	0	5 (7.4)	11 (15.7)	6 (8.5)	11 (15.1)
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	2 (66.7)	0	4 (5.9)	1 (1.4)	6 (8.5)	1 (1.4)
Pleural effusion［胸水］	0	1 (33.3)	2 (2.9)	5 (7.1)	2 (2.8)	6 (8.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	3 (100)	1 (33.3)	20 (29.4)	5 (7.1)	23 (32.4)	6 (8.2)
Pain in extremity［四肢痛］	2 (66.7)	0	8 (11.8)	3 (4.3)	10 (14.1)	3 (4.1)
Arthralgia［関節痛］	0	0	8 (11.8)	3 (4.3)	8 (11.3)	3 (4.1)
Back pain［背部痛］	0	1 (33.3)	6 (8.8)	1 (1.4)	6 (8.5)	2 (2.7)
Musculoskeletal stiffness［筋骨格硬直］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.8)	0
Osteoarthritis［変形性関節症］	1 (33.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	3 (100)	3 (100)	16 (23.5)	17 (24.3)	19 (26.8)	20 (27.4)
Pruritus［そう痒症］	1 (33.3)	0	6 (8.8)	4 (5.7)	7 (9.9)	4 (5.5)
Rash［発疹］	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (7.4)	8 (11.4)	7 (9.9)	9 (12.3)
Erythema［紅斑］	1 (33.3)	0	5 (7.4)	3 (4.3)	6 (8.5)	3 (4.1)
Dry skin［皮膚乾燥］	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (4.4)	1 (1.4)	4 (5.6)	2 (2.7)
Drug eruption［薬疹］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Eczema［湿疹］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Urticaria［蕁麻疹］	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Papule［丘疹］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	0	1 (33.3)	0	3 (4.3)	0	4 (5.5)
Vascular disorders［血管障害］	1 (33.3)	0	13 (19.1)	6 (8.6)	14 (19.7)	6 (8.2)
Haematoma［血腫］	0	0	9 (13.2)	1 (1.4)	9 (12.7)	1 (1.4)
Hypertension［高血圧］	1 (33.3)	0	6 (8.8)	5 (7.1)	7 (9.9)	5 (6.8)
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (33.3)	0	12 (17.6)	5 (7.1)	13 (18.3)	5 (6.8)
Headache［頭痛］	1 (33.3)	0	7 (10.3)	2 (2.9)	8 (11.3)	2 (2.7)
Dizziness［浮動性めまい］	0	0	7 (10.3)	3 (4.3)	7 (9.9)	3 (4.1)

System Organ Class Preferred Term	Japanese		Non-Japanese		All	
	Ivosidenib +AZA N=3 n (%)	Placebo +AZA N=3 n (%)	Ivosidenib +AZA N=68 n (%)	Placebo +AZA N=70 n (%)	Ivosidenib +AZA N=71 n (%)	Placebo +AZA N=73 n (%)
Psychiatric disorders［精神障害］	2 (66.7)	1 (33.3)	11 (16.2)	8 (11.4)	13 (18.3)	9 (12.3)
Insomnia［不眠症］	2 (66.7)	1 (33.3)	11 (16.2)	8 (11.4)	13 (18.3)	9 (12.3)
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 (33.3)	0	9 (13.2)	6 (8.6)	10 (14.1)	6 (8.2)
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (33.3)	0	9 (13.2)	6 (8.6)	10 (14.1)	6 (8.2)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	3 (100)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	4 (5.6)	2 (2.7)
Contusion［挫傷］	2 (66.7)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.2)	2 (2.7)
Infusion related reaction［注入に伴う反応］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Eye disorders［眼障害］	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.2)	3 (4.1)
Conjunctival haemorrhage［結膜出血］	1 (33.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Dry eye［ドライアイ］	0	1 (33.3)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)
Eyelid oedema［眼瞼浮腫］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Immune system disorders［免疫系障害］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Anaphylactic reaction［アナフィラキシー反応］	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (6.8)
Urinary retention［尿閉］	1 (33.3)	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.7)
Dysuria［排尿困難］	0	1 (33.3)	0	2 (2.9)	0	3 (4.1)
Cardiac disorders［心臓障害］	0	2 (66.7)	0	0	0	2 (2.7)
Supraventricular extrasystoles［上室性期外収縮］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Supraventricular tachycardia［上室性頻脈］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Congenital, familial and genetic disorders［先天性、家族性および遺伝性障害］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Colour blindness［色覚異常］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)
Cholelithiasis［胆石症］	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-009 Table 14.3.1-7.1JP. Data cutoff date: 18 March 2021.

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; IDH1m = isocitrate dehydrogenase 1 mutation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed in the overall population 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 SOC are counted only once in that SOC; Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT; MedDRA version 23.1 is used.

5.3　外因性要因

5.3.1　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。

5.4　薬物間相互作用

本剤と併用薬剤との間の臨床的に重要な DDI の可能性を【2.7.2_3.3】項に要約し、申請する効能又は効果について、臨床的に重要な DDI のリスクに基づき推奨される用法及び用量を以下の項で要約する。

5.4.1　他の薬剤による本剤への影響及びガイダンス

臨床 DDI 試験（AG120-C-007 試験）、母集団 PK、生理学的薬物動態（PBPK）モデル予測及びヒトマスバランス試験（AG120-C-003 試験）の結果を【2.7.2_3.3.1】項に要約し、重要なデータ及び推奨される用法及び用量を以下に要約する。

5.4.1.1　CYP3A4 阻害剤

臨床 DDI 試験（AG120-C-007 試験）、母集団 PK 及び PBPK モデリングの結果を総合し、本剤と CYP3A4 阻害剤の併用投与に関するガイドラインの根拠とした。弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤と本剤の併用投与では、本剤の減量は必要ないと考えられる。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール、ポサコナゾール、イトラコナゾール、isavuconazole 及びフルコナゾール等の抗真菌薬）と本剤の併用投与は、イボシデニブの血漿中濃度を上昇させ、QT 間隔延長のリスクを高める可能性がある。本剤による治療中は、中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤以外の代替治療を考慮すべきである。中等度又は強力な CYP3A4 阻害剤の使用を避けられない場合には、患者の治療を注意深く行い、QT 間隔延長を綿密にモニタリングすべきである。強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与せざるを得ない場合には、本剤の用量を 250 mg 1 日 1 回に減量することが推奨され、減量した場合でも患者の QT 間隔延長のリスク上昇をモニタリングすべきである。

5.4.1.2　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血漿中濃度－時間曲線下面積（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 誘導剤と本剤を併用する場合には、本剤の用量調節は必要ないと考えられる。本剤と強力な CYP3A4 誘導剤［リファンピン、カルバ

マゼピン、フェニトイン、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］の併用は避けることが望ましい。

5.4.1.3　ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害剤

ヒトマスバランス試験（AG120-C-003 試験）で、投与放射能の大半（投与放射能量の約 77%）が未変化体として回収された。イボシデニブは、酸化、N-脱アルキル化、N-脱アリール化、アミド加水分解及びこれらの主要な代謝経路の組合せによる複数の経路で代謝された。2 種類のマイナー代謝物である M35 及び M36（N-脱アルキル化と、酸化及びグルクロン酸抱合の組み合わせによる代謝物）が投与放射能量に占める割合はそれぞれ 1%未満であった。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、欧州及び本邦の DDI に関するガイドライン [14)-15)]に基づき、イボシデニブはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害剤の被相互作用薬にならないことが予期される。

5.4.1.4　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併用してもイボシデニブの体内動態が変化しないことが予期される。イボシデニブは P-糖蛋白質（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。イトラコナゾールは、CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害剤であり、P-gp 阻害の最悪のシナリオを示すと考えられる。イトラコナゾールの DDI 試験（AG120-C-007 試験）でイトラコナゾールはイボシデニブの最高血漿中濃度（C_{max}）に影響を及ぼさなかったことから、本剤の *in vivo* 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。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（5.4.1.1 項）。

5.4.1.5　胃酸抑制剤

イボシデニブは、生理的条件下ではイオン性基を有さず、水溶性は pH に依存しない。したがって、本剤を制酸剤、プロトンポンプ阻害剤又はヒスタミン2受容体拮抗薬といったpHモジュレーターと併用投与した場合でも、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。

5.4.1.6　QT 間隔を延長させることが知られている薬剤

QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との相互作用が予期される（【2.7.2_3.3.1】項）。QT 間隔を延長させることが知られている薬剤（例：抗不整脈薬、フルオロキノロン系薬剤、トリアゾール系抗真菌薬、セロトニン）と本剤を併用投与した場合には、QT 間隔延長の発現リス

クが上昇する。したがって、QT 間隔を延長させる薬剤との併用投与を避け、代替治療を考慮すべきである。QT 間隔を延長させる薬剤との併用投与が避けられない場合には、患者の QT 間隔延長のリスク上昇をモニタリングすべきである。

5.4.2　本剤による他の薬剤への影響及びガイダンス

イボシデニブは、*in vitro* では OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であると考えられる。イボシデニブは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 介在性のプローブ基質の取込みを阻害しなかったが、OAT3 を阻害した。推奨される用法及び用量である 500 mg 1 日 1 回反復経口投与での遊離型（非結合型）C_{max} に基づき、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT2 トランスポーターの阻害を介した DDI は臨床的に重要である可能性は低いと考えられるが、イボシデニブが高感受性基質である OAT3 との DDI を引き起こす可能性がある。PBPK シミュレーションで、本剤 500 mg 1 日 1 回反復経口投与は、メトトレキサートの基質として OAT3 の活性をわずかに（30%未満）阻害することが予測された。*In vitro* での OAT3 阻害の臨床的な意義は臨床 DDI 試験で検討していない。*In vitro* 試験の結果から、イボシデニブは P-gp の阻害剤であり、50%阻害濃度（IC_{50}）は 19.6 μM であることが示唆された。また、CYP3A4 誘導の共通メカニズムに基づくと、イボシデニブは P-gp を誘導する可能性もある。しかし、推奨される用法及び用量である 500 mg 1 日 1 回反復経口投与での遊離型（非結合型）イボシデニブの C_{max} の平均値に基づくと、イボシデニブによる P-gp の阻害を介した DDI が臨床的に重要である可能性は低い。PBPK シミュレーションで、本剤 500 mg を経口投与したとき、ジゴキシン（P-gp の高感受性基質）の AUC 及び C_{max} の比は変化しないと予測された。これらのシミュレーションの結果から、P-gp の高感受性基質を用いた臨床 DDI 試験の実施は不要と考えられる。

イボシデニブはヒト CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 を誘導する。そのため、これらの酵素の基質の全身曝露量を減少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 の基質と本剤を併用投与する場合には注意が必要である。これらのような基質薬の併用を避けられない場合には、基質薬の有効性の欠如について患者をモニタリングすべきである。

複数の UGT（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15）に対するイボシデニブの UGT 阻害能を *in vitro* で検討した（AG120-N-099 試験）。UGT1A1 を除き、検討したすべての UGT で IC_{50} は 50 μM 超であった。UGT1A1 に対する IC_{50} は 41 μM であった。本剤を 500 mg 1 日 1 回反復経口投与したときの遊離型（非結合型）イボシデニブの C_{max} は約 0.64 μM［（C_{max} 6551 ng/mL×F_u 0.057）/分子量 583 から計算］であったことから、イボシデニブによって *in vivo* で UGT1A1 が阻害される可能性は低いと考えられる。本剤を推奨用量で投与したとき、UGT1A1 阻害を介した DDI の相互作用薬になるとは予測されない。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等の代替避妊法の使用が推奨される。

5.5　妊娠及び授乳時の使用

イボシデニブの生殖毒性試験を 2 種の動物種で実施した。胚・胎児発生に対する毒性の評価結果を、【2.6.6_6】項に要約する。ラットでは、胎仔の体重減少が認められた。ウサギでは、胎仔の体重減少及び脾臓萎縮、並びに流産が認められた。

妊婦及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性に本剤を投与すべきではない。AG120-221-C-001 試験で、1 例の女性被験者が妊娠中に本剤に曝露した。当該被験者は完全寛解の状態にあり、維持療法として本剤の投与を受けていた。維持療法期に妊娠し、最終月経周期から妊娠確認まで約 26 日間にわたり本剤の投与を受けた。妊娠を確認次第、本剤を自ら中止したが、試験を継続した。妊娠[redacted]週目に帝王切開で健康な[redacted]児（[redacted]）を満期出産した。妊娠中に発現した非重篤な合併症として、泌尿生殖器感染及び膣炎があった。また、超音波検査でグレード 1 の骨盤位の発現が確認された。

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。

5.6　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。

5.7　過量投与

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、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。過量投与がされた場合には、経過観察及び一般的な適切な処置を実施すべきである。過量投与がされた場合には、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。

5.8　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。

5.9　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発的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。

5.10　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単剤療法及びアザシチジンとの併用療法の影響は評価されていない。本剤を用いたいずれの試験中でも、自動車運転及び機械操作の能力に対する本剤の影響は報告されていない。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ため、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。

6.　市販後データ

本剤は、米国で、2018 年 7 月 20 日に IDH1m を有する R/R AML に対する単剤療法としての販売承認を取得しており、2019 年 5 月 2 日には 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の販売承認、2021 年 8 月 25 日には 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の販売承認、2022 年 5 月 25 日には 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 に対するアザシチジンとの併用療法としての販売承認、2023 年 10 月 24 日には IDH1m を有する R/R MDS に対する単剤療法としての販売承認を取得している。また、欧州では、2023 年 5 月 4 日に、標準的な寛解導入化学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、及び少なくとも 1 ライン以上の全身療法の治療歴があり、IDH1 R132 変異陽性の局所進行性又は転移性の胆管癌の成人患者に対する単剤投与としての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、本剤は 35 カ国以上で承認されているが、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】）。

7. 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-4alpha 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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. [PE0131287]
5) Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Cancer. Oncologist. 2015;20:806-11. [PE0166324]
6) Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2011;631. [PE0166325]
7) Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012;32:590-4. [PE0163172]
8) Kesari S, Akar S, Saad A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 2008;26:3804-7. [PE0163256]
9) Lee HC, Mulanovich V, Nieto Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:1660-4; quiz 1664. [PE0163334]
10) Neil EC, DeAngelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review. Blood Adv. 2017;1:2041-5. [PE0163434]
11) Aletti M, Faivre A, Wybrecht D, et al. P01.024: Progressive multifocal leukoencephalopathy after cladribine treatment for hairy cell leukemia. 2011. [PE0162797]
12) Berghoff M, Schanzer A, Hildebrandt GC, et al. Development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma 13 years after treatment with cladribine. Leuk Lymphoma. 2013;54:1340-2. [PE0162849]
13) MHRA. Cladribine (Litak, Leustat) for leukaemia: reports of progressive multifocal encephalopathy (PML); stop treatment if PML suspected. Drug Safety Update. 2017;11(5):2. [PE0166323]
14) EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. [PE0078267]
15) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号）[PE0175933]
16) Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(3):283-99. [PE0165130]
17) Leinoe EB, Hoffmann MH, Kjaersgaard E, et al. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function. Br J Haematol. 2005;128(4):526-32. [PE0165127]

8.　付録

8.1　患者を対象とした安全性データに寄与する本剤の臨床試験の概要

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
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（アザシチジンとの併用療法）							
未治療の IDH1m AML を対象としたアザシチジンとの併用療法の安全性エビデンスを提供する主要な試験							
AG120-C-009 試験継続中	199 施設 オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、中国、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、イギリス、米国	第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照［AG-120（イボシデニブ）とアザシチジンの併用投与（I+A 群） 対 プラセボとアザシチジンの併用投与（P+A 群）（1：1）］ 【主要目的】EFS の比較 【重要な副次目的】CR 率、OS、CR+CRh 率及び ORR の比較	イボシデニブ 経口用錠剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボ 28 日サイクルで連日、1 日 1 回経口投与 アザシチジン 28 日サイクルで 7 日間（Day 1～7）、75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与	疾患再発、疾患進行、許容できない毒性（有害事象）の発現、妊娠の確認、被験者による同意撤回、治験実施計画書違反、死亡又は試験終了まで	強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者	200 例	イボシデニブ投与例（2021/3/18 データカットオフ時点）：71 例
未治療の IDH1m AML を対象としたアザシチジンとの併用療法の安全性エビデンスを支持する試験							
AG-221-AML-005 試験継続中 [1, 2]	64 施設 米国、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スイス、イギリス、オーストラリア、韓国	第 Ib／II 相、多施設、非盲検 第 Ib 相：用量探索パート（イボシデニブ） 非無作為化、非対照［イボシデニブとアザシチジンの併用投与（1 コホート）］ 第 Ib 相：拡大パート（イボシデニブ）	イボシデニブ 経口用錠剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与 アザシチジン 28 日サイクルで 7 日間（Day 1～7）、75 mg/m^2/日を SC 投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、被験者による同意撤回又は試験終了まで	第 Ib 相：用量探索パート（イボシデニブ）及び拡大パート（イボシデニブ） 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者 第 Ib 相：用量探	第 Ib 相：用量探索パート（イボシデニブ）及び拡大パート（イボシデニブ） 24 例	イボシデニブ投与例（20[redacted]/[redacted]/[redacted] データカットオフ時点）：23 例

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
		非無作為化、非対照（RCD でのイボシデニブとアザシチジンの併用投与） 第 Ib 相：用量探索パート（エナシデニブ） 非無作為化、非対照［エナシデニブとアザシチジンの併用投与（2 コホート）］ 第 II 相：無作為化パート（エナシデニブ） 無作為化［RCD でのエナシデニブとアザシチジンの併用投与（E+A 群）又はアザシチジン単独投与（A 群）（2：1）］ 【主要目的】 第 Ib 相：安全性、忍容性、RCD 第 II 相：有効性の比較 【副次目的】 第 Ib 相：予備的有効性、PK 第 II 相：安全性、PK、HRQoL の比較	エナシデニブ 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、100 mg［用量探索パート（エナシデニブ）のコホート 1 及び無作為化パート（エナシデニブ）］又は 200 mg［用量探索パート（エナシデニブ）のコホート 2］を 1 日 1 回経口投与		索パート（エナシデニブ）及び第 II 相：無作為化パート（エナシデニブ） 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH2m AML 患者		
AML を対象とした安全性エビデンスを支持するその他の試験							
AG120-C-001 試験継続中[1]	25 施設 米国、フランス	第 I 相、多施設、非盲検、2 パート（用量漸増パート及び拡大パート） 【主要目的】IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍	イボシデニブ 経口用錠剤 用量漸増パート： 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、100 mg を 1 日 2 回	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、HSCT の実施、死亡、同意撤回、追跡不能、治験依頼	IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍患者	236 例（用量漸増パート 36 例、拡大パート 200 例）	イボシデニブ投与例（20[redacted]/[redacted]/[redacted] データカットオフ時点）：258 例（用量漸増パート 78 例、拡大パー

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
		患者を対象としたイボシデニブの反復投与時の安全性及び忍容性並びにMTD及び／又はRP2D；IDH1mを有するR/R AML患者（拡大パート）を対象としたイボシデニブの臨床効果 【副次目的】イボシデニブのDLT、PK、PK/薬力学関係及び予備的臨床効果	又は300、500、800若しくは1200 mgを1日1回経口投与 拡大パート： 500 mgを1日1回経口投与	者による試験終了、又は中止基準に該当のいずれかが最初に認められるまで。最後の被験者の初回投与から3年間が経過するまで投与を継続することが可能とした。			ト180例）
AG120-221-C-001 * 試験継続中[1]	20施設 米国、ドイツ、オランダ	第I相、多施設、非盲検（導入／強化療法との併用投与） 【主要目的】安全性及び忍容性 【副次目的】PK/薬力学、RP2D及び臨床効果	<u>イボシデニブ</u> 導入療法のCycle 1のDay 1から連日、500 mgを1日1回経口投与（IDH1mを有する被験者） <u>エナシデニブ</u> 導入療法のCycle 1のDay 1又はDay 8から連日、100 mgを1日1回経口投与（IDH2mを有する被験者） <u>導入療法（最大2サイクルまで）</u> シタラビン（Day 1～7に200 mg/m^2）、及びダウノルビシン（Day 1～3に60 mg/m^2）又はイダルビシン（Day 1～3に12 mg/m^2） <u>強化療法（28日間を1サイクルとして最大4サイクル</u>	試験終了（最後の被験者の組入れから2年間）、疾患再発、許容できない毒性の発現又はHSCTの実施まで	IDH1m及び／又はIDH2mを有する未治療のAML患者	未治療のIDH1m AML患者：60例	イボシデニブ投与例（20[redacted]/[redacted]/[redacted]時点）：60例

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
			まで） シタラビン［Day 1～3 又は Day 1、3 及び 5 に 1 g/m^2～1.5 g/m^2 を 1 日 2 回静脈内投与。ただし、細胞遺伝学的リスクが低い被験者及び 60 歳未満の被験者の場合は 2～3 g/m^2 を 1 日 2 回静脈内投与も可能とする］、又はミトキサントロン（Day 1～5 に 10 mg/m^2）及びエトポシド（Day 1～5 に 100 mg/m^2）				
CS3010-101* 完了 （CStone Pharmaceuticals 社と共同で実施）	中国	第 I 相、多施設、単群 【主要目的】PK 【副次目的】安全性、有効性、PK/薬力学関係及び 2-HG、並びに PCR を用いた *IDH1* 遺伝子変異の検出	イボシデニブ 500 mg を 1 日 1 回経口投与	-	IDH1m R/R AML 患者	30 例	イボシデニブ投与例（20[redacted]/[redacted]/[redacted]時点）：30 例
AG120-C-010* 完了	13 施設 米国	拡大アクセスプログラム 【主要目的】イボシデニブ単剤療法の提供	イボシデニブ 500 mg を 1 日 1 回経口投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、医師又は被験者による中止の決定、HSCT の実施、死亡又は試験終了まで	12 歳以上の IDH1m R/R AML 患者	60 例	イボシデニブ投与例：34 例

略語・略号: 2-HG = 2-ヒドロキシグルタル酸; AML = 急性骨髄性白血病; CR = 完全寛解; CRh = 血液学的回復が部分的な CR; DLT = 用量制限毒性; EFS = 無イベント生存（期間）; HRQoL = 健康関連生活の質; HSCT = 造血幹細胞移植; 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; IV = 静脈内; MTD = 最大耐量; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存（期間）; PK = 薬物動態; RCD = 推奨併用量; RP2D = 第 II 相試験の推奨用量; R/R = 再発又は難治性; SC = 皮下.

[1] 被験者組入れは完了しているが、被験者は本剤の投与を継続中である。

[2] AG-221-AML-005 試験は Celgene 社／BMS 社が実施した。

*: 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。

8.2　健康人及び特別な集団を対象とした本剤の臨床試験における安全性の概要

試験番号 試験の種類	試験実施施設数 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	健康被験者又は 患者の診断名 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	安全性の結論の要約
AG120-C-004 バイオアベイラビリティ、食事の影響	1 施設 米国 2015/[redacted]～ 20[redacted]	第 I 相、非盲検、2 パート Part 1：無作為化、2 期クロスオーバー（摂食下及び絶食下） Part 2：非無作為化、1 期（絶食下のみ） 【主要目的】500 mg 単回投与時の PK に対する食事の影響 【副次目的】500 mg 単回投与時の安全性及び忍容性、並びに 1000 mg 単回投与時の安全性、忍容性及び PK	イボシデニブ 経口用錠剤 Part 1： 摂食下（高脂肪食摂取後）及び絶食下で 500 mg を単回経口投与 Part 2： 絶食下で 1000 mg を単回投与	健康被験者（男性及び女性） 計画時：36 例 投与例：36 例 （Part 1：30 例、Part 2：6 例） 完了例：36 例	完了 完全な CSR	Part 1 では、30 例のうち 3 例（10.0%）が絶食下投与時に発現した TEAE によって試験を中止した。Part 2 では 6 例全例が計画どおり試験を完了した。被験者の年齢は 20 歳から 53 歳であり、男性が 52.8%、白人が 58.3%であった。Part 1 では、TEAE を発現した被験者は 20 例（66.7%）であった。このうち 4 例で治験責任医師によって本剤と関連すると判断された（PT では頭痛、浮動性めまい、悪心及び嘔吐）。Part 2 では、TEAE を発現した被験者は 2 例（33.3%）であり、いずれの被験者でも治験責任医師によって本剤と関連すると判断された（PT ではいずれも頭痛）。本試験ではグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の報告はなかった。いずれの血液学的検査項目及び血液生化学検査項目でも、ベースライン時と投与後の値に臨床的に重要な違いは認められなかった。バイタルサインでは、臨床的に重要な所見は認められなかった。

試験番号 試験の種類	試験実施施設数 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	健康被験者又は 患者の診断名 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	安全性の結論の要約
AG120-C-003 PK、 吸収、代謝及び排泄（AME）	1 施設 米国 2015/6[redacted]～ 2015/[redacted]	第 I 相、非盲検、非無作為化 【主要目的】マスバランス、排泄経路及び PK 【副次目的】代謝物の特徴の明確化及び同定、安全性及び忍容性、CYP2D6 遺伝子型が PM 型であることの影響	[^{14}C]-イボシデニブ 経口懸濁液 500 mg を単回経口投与	健康被験者（男性） 計画時：8 例 投与例：8 例 完了例：8 例	完了 完全な CSR	TEAE は 2 例（25.0%）に報告された。いずれの被験者でも治験責任医師によって治験薬と関連すると判断された（PT では勃起増強、筋痙縮、異常な夢及び下痢）。本試験ではグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の報告はなかった。いずれの血液学的検査項目及び血液生化学検査項目でも、ベースライン時と投与後の値に臨床的に重要な違いは認められなかった。バイタルサインでは、臨床的に重要な所見は認められなかった。
AG120-C-006 PK、 日本人と白人の比較	1 施設 米国 2017/3/[redacted]～ 2017/5/9	第 I 相、非盲検、非無作為化 【主要目的】日本人及び白人の健康成人男性におけるイボシデニブ単回経口投与後の PK 【副次目的】安全性	イボシデニブ 経口用錠剤 250、500 又は 1000 mg を単回経口投与	健康被験者（男性） 計画時：60 例 投与例：60 例 完了例：60 例 投与例のうち 日本人 30 例 （各用量 10 例）	完了 完全な CSR	TEAE は 2 例（3.3%）に報告された。いずれの被験者でも治験責任医師によって本剤と関連すると判断されなかった。本試験ではグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の報告はなかった。いずれの血液学的検査項目でも、ベースライン時と投与後の値に臨床的に重要な違いは認められなかった。大半の血液生化学検査項目で、ベースライン時と投与後の値に臨床的に重要な違いは認められなかった。日本人被験者 2 例で、試験中にクレアチンキナーゼの異常値が認められた。バイタルサインでは、臨床的に重要な所見は認められなかった。

試験番号 試験の種類	試験実施施設数 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	健康被験者又は 患者の診断名 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	安全性の結論の要約
AG120-C-012 PK、 肝機能障害	2 施設 米国 2017/9/26～ 2018/3/31	第 I 相、非盲検、非無作為化 【主要目的】軽度又は中等度の肝機能障害を有する者と正常な肝機能を有する者との PK 比較 【副次目的】安全性及び忍容性	イボシデニブ 経口用錠剤 500 mg を単回経口投与	健康被験者又は肝機能障害を有するがその他は健康な被験者（男性及び女性） 計画時：32 例 投与例：33 例 完了例：32 例	完了 完全な CSR	TEAE は全体で 17 例（51.5%）に発現し、軽度の肝機能障害被験者で 6 例（66.7%）、中等度の肝機能障害被験者で 5 例（62.5%）、正常肝機能被験者で 6 例（37.5%）に発現した。軽度の肝機能障害被験者 3 例で治験責任医師によって本剤と関連すると判断された（PT では鼓腸、頭痛及び味覚異常）。本試験ではグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の報告はなかった。臨床安全性検査の検査項目では、臨床的に重要な変化は認められず、肝障害の重症度が悪化する傾向のエビデンスも得られなかった。バイタルサイン及び心電図検査項目では、臨床的に重要な所見は認められなかった。全般的に、軽度及び中等度の肝機能障害被験者と正常肝機能被験者を比べて、本剤と関連するリスク増加のエビデンスは得られなかった。

試験番号 試験の種類	試験実施施設数 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	健康被験者又は 患者の診断名 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	安全性の結論の要約
AG120-C-007 薬物間相互作用（イトラコナゾール）	1 施設 米国 2016/[redacted]～ 2016/9/[redacted]	第 I 相、非盲検、非無作為化、2 期、固定投与順序 【主要目的】イボシデニブ単回投与時の PK に対するイトラコナゾール反復投与の影響 【副次目的】安全性及び忍容性	第 1 期： イボシデニブ 経口用錠剤 Day 1 に、250 mg を単回経口投与 第 2 期： イボシデニブ 経口用錠剤 Day 1 に、250 mg を単回経口投与 イトラコナゾール Day -4～14 に、200 mg を 1 日 1 回反復経口投与	健康被験者（男性及び女性） 計画時：22 例 投与例：22 例 完了例：22 例	完了 完全な CSR	TEAE は 4 例（18%）に報告された。1 例では重篤な TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加（グレード 4）を発現し、本剤ではなくイトラコナゾールとのみ関連すると判断された。いずれの血液学的検査項目及び大半の血液生化学検査項目で、ベースライン時と投与後の値に臨床的に重要な違いは認められなかった。バイタルサインでは、臨床的に重要な所見は認められなかった。

略語・略号: CSR = 総括報告書; CYP = チトクローム P450; PK = 薬物動態; PM = poor metabolizer; PT = 基本語; TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象.

8.3　血液悪性腫瘍患者を対象とした AG120-C-001 試験の要約表

表 8.3:1　全般的な曝露状況（本剤 500 mg 1 日 1 回反復経口投与）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Extent of Exposure	Ivosidenib 500 mg QD (N=228)
Treatment Duration (Months)[1]	
Mean (SD)	7.4 (8.7)
Median	4.1
Min, Max	0.1, 50.7
Relative Dose Intensity (%)[2]	
Mean (SD)	93.0 (14.2)
Median	99.1
Min, Max	28.6, 133.3
Subjects by Treatment Duration, n (%)[1]	
≥1 Month	192 (84.2)
≥3 Months	154 (67.5)
≥6 Months	88 (38.6)
≥12 Months	38 (16.7)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.9.3. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation.

1 Treatment duration (months) = (date of last dose - date of first dose + 1) / 30.4375. For subjects who are still on treatment at data cutoff, the date of the last dose was the last dosing date or a pre-specified data cutoff date, whichever was earlier.

2 Relative Dose Intensity (%) = [Actual Dose Intensity] / [Planned Dose Intensity]. Planned Dose Intensity (mg/day) = [Planned Total Dose] / (date of last dose - date of first dose + 1), equivalent to prescribed total daily dose.

表 8.3:2　被験者の内訳の要約－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
On treatment	**19 (8.3)**
Discontinued treatment	**209 (91.7)**
Adverse Events	34 (14.9)
Bone Marrow Transplant	21 (9.2)
Death	11 (4.8)
Other	2 (0.9)
Physician Decision	7 (3.1)
Progressive Disease	120 (52.6)
Withdrawal of Consent[1]	14 (6.1)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.1.3. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: FAS = full analysis set; QD = once daily.
Note: FAS included all subjects who received at least 1 dose of ivosidenib. Subjects in FAS were classified by the assigned treatment. The FAS was identical to the Safety Analysis Set in the group of ivosidenib 500 mg QD in Study AG120-C-001.

1 Withdrawal of Consent includes withdrew consent and subject decision.

表 8.3:3　人口統計学的特性－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD	
	Escalation Phase N=48	**Expansion Phase N=180**
Age (years)[1]		
Mean (SD)	66.6 (12.0)	67 (12.8)
Median	67	69
Min, Max	36, 87	18, 87
Age Category (years) n (%)		
<60	13 (27.1)	36 (20.0)
60 - <65	5 (10.4)	18 (10.0)
65 - <75	16 (33.3)	76 (42.2)
75 - <85	11 (22.9)	46 (25.6)
≥85	3 (6.3)	4 (2.2)
Gender, n (%)		
Male	24 (50.0)	96 (53.3)
Female	24 (50.0)	84 (46.7)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	4 (8.3)	6 (3.3)
Not Hispanic or Latino	19 (39.6)	115 (63.9)
Not Reported	25 (52.1)	59 (32.8)
Race, n (%)		
White	37 (77.1)	116 (64.4)
Black or African American	2 (4.2)	11 (6.1)
Asian	0	6 (3.3)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.6)
Other	4 (8.3)	3 (1.7)
Not Reported	5 (10.4)	42 (23.3)
BMI (kg/m^2)[2]		
n	47	175
Mean (SD)	25.7 (4.9)	26.5 (6.1)
Median	25	25.4
Min, Max	15, 44	14, 57

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.2.3. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: Full Analysis Set (FAS) included all subjects who received at least 1 dose of ivosidenib. Subjects in FAS were classified by the assigned treatment. The FAS was identical to the Safety Analysis Set in the group of ivosidenib 500 mg QD in Study AG120-C-001.
Unless otherwise specified, the baseline value was defined as the most recent value before the first study treatment administration.
In accordance with local regulations, race and ethnicity were not captured at study sites in France.
[1] Age (years) = the integer portion of [(informed consent date – birth date + 1) / 365.25].
[2] BMI (kg/m^2) = weight in kg / (height in m)^2.

表 8.3:4　ベースライン疾患特性－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、最大の解析対象集団）

Parameter	Arm 1+ (N=159) n (%)	Arm 2+ (N=34) n (%)	Arm 3+ (N=12) n (%)	Arm 4+ (N=20) n (%)
Disease Type				
R/R AML	159 (100.0)	0	0	20 (100.0)
Newly diagnosed AML	0	34 (100.0)	0	0
MDS	0	0	12 (100.0)	0
Nature of AML				
De Novo	110 (69.2)	8 (23.5)	NA	10 (50.0)
Secondary	49 (30.8)	26 (76.5)	NA	10 (50.0)
Prior History of MDS				
Yes	23 (14.5)	18 (52.9)	NA	6 (30.0)
No	136 (85.5)	16 (47.1)	NA	14 (70.0)
WHO Classification				
AML with myelodysplasia-related changes	22 (13.8)	12 (35.3)	NA	7 (35.0)
AML with recurrent genetic abnormalities	18 (11.3)	0	NA	2 (10.0)
Therapy-related myeloid neoplasms	13 (8.2)	4 (11.8)	NA	2 (10.0)
AML not otherwise specified	103 (64.8)	18 (52.9)	NA	9 (45.0)
Missing	3 (1.9)	0	NA	0
Baseline ECOG Performance Status				
0	31 (19.5)	8 (23.5)	4 (33.3)	5 (25.0)
1	84 (52.8)	20 (58.8)	6 (50.0)	15 (75.0)
2	42 (26.4)	5 (14.7)	2 (16.7)	0
3	2 (1.3)	1 (2.9)	0	0

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.1.3.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = Full Analysis Set; MDS = myelodysplastic syndrome; NA = not applicable; QD = once daily; R/R = relapsed/refractory; WHO = World Health Organization.
Arm 1+: R/R AML subjects in expansion Arm 1 and R/R AML subjects in escalation whose starting dose was 500 mg QD and who are eligible for Arm 1 as determined by Investigators.
Arm 2+: Newly diagnosed AML subjects in dose expansion Arm 2 and newly diagnosed AML subjects in dose escalation whose starting dose was 500 mg QD.
Arm 3+: MDS subjects in dose expansion Arm 3 and MDS subjects in dose escalation whose starting dose was 500 mg QD.
Arm 4+: All other R/R AML subjects in dose escalation and expansion who are not eligible for Arm 1 and whose starting dose was 500 mg QD.
Note: Full Analysis Set (FAS) included all subjects who received at least 1 dose of ivosidenib. Subjects in FAS were classified by the assigned treatment. The FAS was identical to the Safety Analysis Set in the group of ivosidenib 500 mg QD in study AG120-C-001.
Unless otherwise specified, the baseline value was defined as the most recent value before the first study treatment administration.
Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).

表 8.3:5　TEAE の概要－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event	**Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)**
Any TEAE	228 (100.0)
Any Grade ≥3 TEAE	190 (83.3)
Any Treatment-Related TEAE	144 (63.2)
Any Treatment-Related Grade ≥3 TEAE	55 (24.1)
Any SAE	166 (72.8)
Any Treatment-Related SAE	48 (21.1)
Any TEAE Leading to Study Treatment Permanently Discontinued	29 (12.7)
Any TEAE Leading to Study Treatment Reduced	10 (4.4)
Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption	88 (38.6)
Any TEAE Leading to Death	35 (15.4)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.1.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Events with missing relationship were considered related to study treatment.

表 8.3:6　発現割合が 10%以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Diarrhoea［下痢］	85 (37.3)
Fatigue［疲労］	77 (33.8)
Nausea［悪心］	73 (32.0)
Leukocytosis［白血球増加症］	69 (30.3)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	60 (26.3)
Dyspnoea［呼吸困難］	56 (24.6)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	54 (23.7)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	54 (23.7)
Anaemia［貧血］	53 (23.2)
Cough［咳嗽］	50 (21.9)
Decreased appetite［食欲減退］	49 (21.5)
Arthralgia［関節痛］	45 (19.7)
Constipation［便秘］	44 (19.3)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	44 (19.3)
Pyrexia［発熱］	44 (19.3)
Dizziness［浮動性めまい］	42 (18.4)
Vomiting［嘔吐］	40 (17.5)
Back pain［背部痛］	40 (17.5)
Epistaxis［鼻出血］	39 (17.1)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	39 (17.1)
Pneumonia［肺炎］	37 (16.2)
Headache［頭痛］	35 (15.4)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	32 (14.0)
Abdominal pain［腹痛］	30 (13.2)
Rash［発疹］	29 (12.7)
Asthenia［無力症］	28 (12.3)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	28 (12.3)
Hypotension［低血圧］	26 (11.4)
Pain in extremity［四肢痛］	26 (11.4)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	25 (11.0)
Insomnia［不眠症］	24 (10.5)
Pruritus［そう痒症］	24 (10.5)
Chest pain［胸痛］	23 (10.1)
Pleural effusion［胸水］	23 (10.1)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.3.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category.

表 8.3:7　発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Subjects With Any Grade ≥3 TEAE	**190 (83.3)**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	59 (25.9)
Anaemia［貧血］	42 (18.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	32 (14.0)
Pneumonia［肺炎］	28 (12.3)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	21 (9.2)
Sepsis［敗血症］	19 (8.3)
Neutropenia［好中球減少症］	18 (7.9)
Leukocytosis［白血球増加症］	16 (7.0)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	14 (6.1)
Tumour lysis syndrome［腫瘍崩壊症候群］	13 (5.7)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	12 (5.3)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.4.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:8　発現割合が 5%以上の本剤と関連する TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Subjects With Any Related TEAE	**144 (63.2)**
Fatigue［疲労］	32 (14.0)
Nausea［悪心］	32 (14.0)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	30 (13.2)
Diarrhoea［下痢］	29 (12.7)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	25 (11.0)
Decreased appetite［食欲減退］	24 (10.5)
Vomiting［嘔吐］	16 (7.0)
Leukocytosis［白血球増加症］	15 (6.6)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.5.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator). Events with missing relationship were considered related to study treatment.

表 8.3:9　２例以上に発現した本剤と関連するグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Subjects with Any Grade ≥3 Related TEAE	**55 (24.1)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	16 (7.0)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	11 (4.8)
Anaemia［貧血］	4 (1.8)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	4 (1.8)
Leukocytosis［白血球増加症］	3 (1.3)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	3 (1.3)
Diarrhoea［下痢］	3 (1.3)
Fatigue［疲労］	3 (1.3)
Platelet count decreased［血小板数減少］	3 (1.3)
Neutropenia［好中球減少症］	2 (0.9)
Back pain［背部痛］	2 (0.9)
Hypoxia［低酸素症］	2 (0.9)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	2 (0.9)
Hypertension［高血圧］	2 (0.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.6.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator). Events with missing relationship were considered related to study treatment.

表 8.3:10　治験薬投与期間中の死亡に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍
（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
At Least 1 TEAE Leading to Death	**35 (15.4)**
Sepsis［敗血症］	5 (2.2)
Pneumonia［肺炎］	4 (1.8)
Respiratory failure［呼吸不全］	2 (0.9)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (0.9)
Pneumonia aspiration［誤嚥性肺炎］	2 (0.9)
Multiple organ dysfunction syndrome［多臓器機能不全症候群］	1 (0.4)
Acute respiratory distress syndrome［急性呼吸窮迫症候群］	1 (0.4)
Bacterial sepsis［細菌性敗血症］	1 (0.4)
Cardio-respiratory arrest［心肺停止］	1 (0.4)
Central nervous system haemorrhage［中枢神経系出血］	1 (0.4)
Cerebral haemorrhage［脳出血］	1 (0.4)
Cerebrovascular accident［脳血管発作］	1 (0.4)
Depressed level of consciousness［意識レベルの低下］	1 (0.4)
Device related sepsis［医療機器関連敗血症］	1 (0.4)
Infection［感染］	1 (0.4)
Lung infection［肺感染］	1 (0.4)
Myocardial infarction［心筋梗塞］	1 (0.4)
Pneumonia fungal［真菌性肺炎］	1 (0.4)
Renal failure［腎不全］	1 (0.4)
Respiratory syncytial virus infection［RS ウイルス感染］	1 (0.4)
Retroperitoneal haemorrhage［後腹膜出血］	1 (0.4)
Septic shock［敗血症性ショック］	1 (0.4)
Subarachnoid haemorrhage［くも膜下出血］	1 (0.4)
Thrombotic stroke［血栓性脳卒中］	1 (0.4)
Ventricular arrhythmia［心室性不整脈］	1 (0.4)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.12.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:11　発現割合が 5%以上の重篤な TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Subjects With Any SAE	**166 (72.8)**
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	46 (20.2)
Pneumonia［肺炎］	27 (11.8)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	26 (11.4)
Leukocytosis［白血球増加症］	18 (7.9)
Sepsis［敗血症］	17 (7.5)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	14 (6.1)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.7.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of an SAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the SAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:12　２例以上に発現した本剤と関連する重篤な TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD (N=228) n (%)
Subjects With Any Related SAE	**48 (21.1)**
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	23 (10.1)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	12 (5.3)
Leukocytosis［白血球増加症］	5 (2.2)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (0.9)
Pyrexia［発熱］	2 (0.9)
Guillain-Barre syndrome［ギラン・バレー症候群］	2 (0.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.8.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of an SAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the SAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator). Events with missing relationship were considered related to study treatment.

表 8.3:13　本剤の投与中止に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
At Least 1 TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	**29 (12.7)**
Pneumonia［肺炎］	2 (0.9)
Pneumonia fungal［真菌性肺炎］	2 (0.9)
Sepsis［敗血症］	2 (0.9)
Guillain-Barre syndrome［ギラン・バレー症候群］	2 (0.9)
Acute kidney injury［急性腎障害］	2 (0.9)
Cytopenia［血球減少症］	1 (0.4)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	1 (0.4)
Atrial fibrillation［心房細動］	1 (0.4)
Pericarditis［心膜炎］	1 (0.4)
Diarrhoea［下痢］	1 (0.4)
Stomatitis［口内炎］	1 (0.4)
General physical health deterioration［全身健康状態低下］	1 (0.4)
Septic shock［敗血症性ショック］	1 (0.4)
Device related sepsis［医療機器関連敗血症］	1 (0.4)
Lung infection［肺感染］	1 (0.4)
Sinusitis fungal［真菌性副鼻腔炎］	1 (0.4)
Failure to thrive［成長障害］	1 (0.4)
Endometrial cancer［子宮内膜癌］	1 (0.4)
Cerebrovascular accident［脳血管発作］	1 (0.4)
Posterior reversible encephalopathy syndrome［可逆性後白質脳症症候群］	1 (0.4)
Depression［うつ病］	1 (0.4)
Mental status changes［精神状態変化］	1 (0.4)
Haemoptysis［喀血］	1 (0.4)
Pleural effusion［胸水］	1 (0.4)
Pneumothorax［気胸］	1 (0.4)
Rash［発疹］	1 (0.4)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.9.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:14　2 例以上に発現した本剤の投与中断に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
At Least 1 TEAE Leading to Study Treatment Interruption	**88 (38.6)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	17 (7.5)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	11 (4.8)
Sepsis［敗血症］	9 (3.9)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	7 (3.1)
Pneumonia［肺炎］	7 (3.1)
Leukocytosis［白血球増加症］	4 (1.8)
Atrial fibrillation［心房細動］	3 (1.3)
Diarrhoea［下痢］	3 (1.3)
Vomiting［嘔吐］	3 (1.3)
Failure to thrive［成長障害］	3 (1.3)
Acute kidney injury［急性腎障害］	3 (1.3)
Dyspnoea［呼吸困難］	3 (1.3)
Pleural effusion［胸水］	3 (1.3)
Anaemia［貧血］	2 (0.9)
Pancytopenia［汎血球減少症］	2 (0.9)
Nausea［悪心］	2 (0.9)
Stomatitis［口内炎］	2 (0.9)
Enterocolitis infectious［感染性小腸結腸炎］	2 (0.9)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	2 (0.9)
Respiratory failure［呼吸不全］	2 (0.9)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	2 (0.9)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	2 (0.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.11.1. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:15　本剤の減量に至った TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
At Least 1 TEAE Leading to Study Treatment Reduction	**10 (4.4)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	4 (1.8)
Anaemia［貧血］	1 (0.4)
Neutropenia［好中球減少症］	1 (0.4)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (0.4)
Diarrhoea［下痢］	1 (0.4)
Nausea［悪心］	1 (0.4)
Fatigue［疲労］	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	1 (0.4)
Platelet count decreased［血小板数減少］	1 (0.4)
Rash［発疹］	1 (0.4)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.10.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator).

表 8.3:16　SOC 別での発現割合が 30%以上又は PT 別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられる TEAE の要約－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**Ivosidenib 500 mg QD, n (%)** **(N=228)**
At Least 1 TEAE	**228 (100)**
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	184 (80.7)
Diarrhoea［下痢］	85 (37.3)
Nausea［悪心］	73 (32.0)
Constipation［便秘］	44 (19.3)
Vomiting［嘔吐］	40 (17.5)
Abdominal pain［腹痛］	30 (13.2)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	166 (72.8)
Fatigue［疲労］	77 (33.8)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	54 (23.7)
Pyrexia［発熱］	44 (19.3)
Asthenia［無力症］	28 (12.3)
Chest pain［胸痛］	23 (10.1)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	159 (69.7)
Leukocytosis［白血球増加症］	69 (30.3)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	60 (26.3)
Anaemia［貧血］	53 (23.2)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	39 (17.1)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	28 (12.3)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	152 (66.7)
Pneumonia［肺炎］	37 (16.2)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	151 (66.2)
Decreased appetite［食欲減退］	49 (21.5)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	44 (19.3)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	32 (14.0)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	25 (11.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	147 (64.5)
Dyspnoea［呼吸困難］	56 (24.6)
Cough［咳嗽］	50 (21.9)
Epistaxis［鼻出血］	39 (17.1)
Pleural effusion［胸水］	23 (10.1)
Investigations［臨床検査］	130 (57.0)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	54 (23.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	122 (53.5)
Arthralgia［関節痛］	45 (19.7)
Back pain［背部痛］	40 (17.5)
Pain in extremity［四肢痛］	26 (11.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	119 (52.2)
Rash［発疹］	29 (12.7)
Pruritus［そう痒症］	24 (10.5)

System Organ Class **Preferred Term**	**Ivosidenib 500 mg QD, n (%)** **(N=228)**
Nervous system disorders［神経系障害］	116 (50.9)
Dizziness［浮動性めまい］	42 (18.4)
Headache［頭痛］	35 (15.4)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	72 (31.6)
Vascular disorders［血管障害］	70 (30.7)
Hypotension［低血圧］	26 (11.4)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term; QD = once daily; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column (denominator). SOC and PT are sorted in descending frequency.
SOCs were included if at least 30% of subjects experienced an event in the SOC. PTs within those SOCs that occurred in at least 10% of subjects are included in this table.

表 8.3:17　血液学的検査項目のベースライン時のグレードから治験薬投与期間中の最悪グレードへのシフトー血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Hematology Parameter	Baseline CTCAE Grade	Worst On-treatment CTCAE Grade, n (%)						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Hemoglobin (g/L) – Low	Grade 0	4 (1.8)	3 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)	0	0	19 (8.3)
	Grade 1	1 (0.4)	8 (3.5)	24 (10.5)	21 (9.2)	0	0	54 (23.7)
	Grade 2	0	1 (0.4)	44 (19.3)	74 (32.5)	0	2 (0.9)	121 (53.1)
	Grade 3	0	0	7 (3.1)	27 (11.8)	0	0	34 (14.9)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5 (2.2)	12 (5.3)	81 (35.5)	128 (56.1)	0	2 (0.9)	228 (100.0)
Neutrophils (10^9/L)	Grade 0	12 (5.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	8 (3.5)	0	25 (11.0)
	Grade 1	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
	Grade 2	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	8 (3.5)	0	13 (5.7)
	Grade 3	1 (0.4)	0	3 (1.3)	5 (2.2)	18 (7.9)	0	27 (11.8)
	Grade 4	4 (1.8)	0	3 (1.3)	14 (6.1)	131 (57.5)	2 (0.9)	154 (67.5)
	Missing	0	0	0	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)	7 (3.1)
	Total	17 (7.5)	1 (0.4)	10 (4.4)	25 (11.0)	172 (75.4)	3 (1.3)	228 (100.0)
Platelets (10^9/L)	Grade 0	3 (1.3)	7 (3.1)	2 (0.9)	8 (3.5)	7 (3.1)	0	27 (11.8)
	Grade 1	0	6 (2.6)	3 (1.3)	7 (3.1)	21 (9.2)	0	37 (16.2)
	Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.5)	21 (9.2)	0	31 (13.6)
	Grade 3	0	0	1 (0.4)	10 (4.4)	54 (23.7)	1 (0.4)	66 (28.9)
	Grade 4	0	0	0	4 (1.8)	62 (27.2)	1 (0.4)	67 (29.4)
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (1.3)	14 (6.1)	7 (3.1)	37 (16.2)	165 (72.4)	2 (0.9)	228 (100.0)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.1.3A. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; QD = once daily.
Note: Unless otherwise specified, the baseline value was defined as the most recent value before the first study treatment administration.
Shaded boxes represent no shift from baseline; boxes above the diagonal represent shifts from baseline to a worse post-baseline value. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set, N (denominator).

表 8.3:18　血液生化学検査項目におけるベースラインから治験薬投与期間中の最悪グレードへのシフト－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Clinical Chemistry Parameter	Baseline CTCAE Grade	Worst On-Treatment CTCAE Grade, n (%)						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Alanine Aminotransferase (U/L)	Grade 0	163 (71.5)	27 (11.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (0.9)	196 (86.0)
	Grade 1	10 (4.4)	20 (8.8)	0	0	0	0	30 (13.2)
	Grade 2	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	173 (75.9)	48 (21.1)	1 (0.4)	4 (1.8)	0	2 (0.9)	228 (100.0)
Alkaline Phosphatase (U/L)	Grade 0	110 (48.2)	53 (23.2)	5 (2.2)	0	0	1 (0.4)	169 (74.1)
	Grade 1	3 (1.3)	42 (18.4)	7 (3.1)	0	0	1 (0.4)	53 (23.2)
	Grade 2	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	4 (1.8)
	Grade 3	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Total	113 (49.6)	97 (42.5)	14 (6.1)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	228 (100.0)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Grade 0	134 (58.8)	55 (24.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	195 (85.5)
	Grade 1	6 (2.6)	21 (9.2)	3 (1.3)	0	0	0	30 (13.2)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.3)
	Total	141 (61.8)	77 (33.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	228 (100.0)
Bilirubin (µmol/L)	Grade 0	182 (79.8)	20 (8.8)	9 (3.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	214 (93.9)
	Grade 1	3 (1.3)	2 (0.9)	6 (2.6)	0	0	0	11 (4.8)
	Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	Grade 3	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	186 (81.6)	23 (10.1)	16 (7.0)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	228 (100.0)
Phosphate (mmol/L)	Grade 0	154 (67.5)	0	38 (16.7)	16 (7.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	211 (92.5)
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	8 (3.5)	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	15 (6.6)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
	Missing	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	Total	163 (71.5)	0	43 (18.9)	19 (8.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	228 (100.0)
Potassium (mmol/L) - Low	Grade 0	139 (61.0)	57 (25.0)	0	8 (3.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	210 (92.1)
	Grade 1	4 (1.8)	10 (4.4)	0	2 (0.9)	0	0	16 (7.0)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	143 (62.7)	68 (29.8)	0	10 (4.4)	5 (2.2)	2 (0.9)	228 (100.0)

Clinical Chemistry Parameter	Baseline CTCAE Grade	Worst On-Treatment CTCAE Grade, n (%)						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Sodium (mmol/L) - Low	Grade 0	109 (47.8)	76 (33.3)	0	7 (3.1)	0	1 (0.4)	193 (84.6)
	Grade 1	2 (0.9)	25 (11.0)	0	4 (1.8)	0	1 (0.4)	32 (14.0)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	112 (49.1)	101 (44.3)	0	13 (5.7)	0	2 (0.9)	228 (100.0)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.5.2.3A. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; QD = once daily.
Note: Unless otherwise specified, the baseline value was defined as the most recent value before the first study treatment administration.
Shaded boxes represent no shift from baseline; boxes above the diagonal represent shifts from baseline to a worse post-baseline value. Percentages were based on the number of subjects in the Safety Analysis Set, N (denominator).

表 8.3:19　バイタルサインの異常に関連する TEAE の要約（PT 別）－血液悪性腫瘍（AG120-C-001 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, n (%) (N=228)
Pyrexia［発熱］	44 (19.3)
Hypotension［低血圧］	26 (11.4)
Hypertension［高血圧］	18 (7.9)
Weight decreased［体重減少］	14 (6.1)
Tachycardia［頻脈］	9 (3.9)
Weight increased［体重増加］	6 (2.6)
Tachypnoea［頻呼吸］	3 (1.3)
Bradycardia［徐脈］	2 (0.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum AG120-C-001_Supplement_Table 14.3.1.2.1. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred Term;
QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A subject with multiple occurrences of a TEAE (PT using MedDRA 20.0 dictionary) was counted only once in the TEAE category.

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）

2.7.5　参考文献

日本セルヴィエ株式会社

「2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献（【2.7.1_6】項）

1) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, 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]
2) Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
3) Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）[PE0175961]
4) EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. [PE0068264]
5) EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011. [PE0074636]
6) 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号）[PE0176109]
7) Delahousse J, Verlingue L, Broutin S, Legoupil C, Touat M, Doucet L, et al. Circulating oncometabolite D-2-hydroxyglutarate enantiomer is a surrogate marker of isocitrate dehydrogenase-mutated intrahepatic cholangiocarcinomas. Eur J Cancer. 2018;90:83-91. [PE0163027]
8) Janin M, Mylonas E, Saada V, Micol JB, Renneville A, Quivoron C, et al. Serum 2 hydroxyglutarate production in IDH1- and IDH2-mutated de novo acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. J Clin Oncol. 2014;32(4):297-305. [PE0163194]
9) FDA. Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002. [PE0033011]
10) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）[PE0175932]

「2.7.2　臨床薬理の概要」の参考文献（【2.7.2_4】項）

1) Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
2) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, 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]
3) Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):820-34. [PE0163338]
4) EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. [PE0078267]
5) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号）[PE0175933]
6) Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）[PE0175961]
7) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）[PE0176110]
8) Kurose K, Sugiyama E, and Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. [PE0163273]
9) 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]

10) 「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]

「2.7.3　臨床的有効性の概要」の参考文献（【2.7.3_6】項）

1) 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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. [PE0131287]
3) Westfall PH, Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence, and gatekeeping multiple testing procedures. J Stat Plan Inference. 2001;99(1):25-40. [PE0163002]
4) O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 1979;35(3):549-56. [PE0164946]
5) Lan KKG, DeMets DL. Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials. Biometrika. 1983;70(3):659-63. [PE0161044]
6) Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. Stat Med. 2011;30(19):2409-21. [PE0164948]
7) Zhang X. Comparison of restricted mean survival times between treatments based on a stratified Cox model. Bio-Algorithms and Med-Systems. 2013;9(4). [PE0164956]
8) Uno H, Claggett B, Tian L, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. J Clin Oncol. 2014;32(22):2380-5. [PE0164953]
9) 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]
10) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44. [PE0149335]
11) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70. [PE0164947]
12) Vidaza (azacitidine) Prescribing Information. Celgene; 2020. [PE0167090]

「2.7.4　臨床的安全性の概要」の参考文献（【2.7.4_7】項）

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-4alpha 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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. [PE0131287]
5) Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Cancer. Oncologist. 2015;20:806-11. [PE0166324]
6) Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2011;631. [PE0166325]
7) Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012;32:590-4. [PE0163172]

8) Kesari S, Akar S, Saad A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 2008;26:3804-7. [PE0163256]
9) Lee HC, Mulanovich V, Nieto Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:1660-4; quiz 1664. [PE0163334]
10) Neil EC, DeAngelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review. Blood Adv. 2017;1:2041-5. [PE0163434]
11) Aletti M, Faivre A, Wybrecht D, et al. P01.024: Progressive multifocal leukoencephalopathy after cladribine treatment for hairy cell leukemia. 2011. [PE0162797]
12) Berghoff M, Schanzer A, Hildebrandt GC, et al. Development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma 13 years after treatment with cladribine. Leuk Lymphoma. 2013;54:1340-2. [PE0162849]
13) MHRA. Cladribine (Litak, Leustat) for leukaemia: reports of progressive multifocal encephalopathy (PML); stop treatment if PML suspected. Drug Safety Update. 2017;11(5):2. [PE0166323]
14) EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. [PE0078267]
15) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号）[PE0175933]
16) Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(3):283-99. [PE0165130]
17) Leinoe EB, Hoffmann MH, Kjaersgaard E, et al. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function. Br J Haematol. 2005;128(4):526-32. [PE0165127]