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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧
臨床試験一覧表
1. AG120-C-006 試験
2. AG120-C-009 試験
3. AG120-C-004 試験
4. AG120-C-003 試験
5. AG120-C-012 試験
6. AG120-C-007 試験
7. AG-221-AML-005 試験
8. AG120-C-001 試験
9. AG120-C-002 試験

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$_{0\text{-}8}$	Percent change from baseline for AUEC$_{0\text{-}8}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on AUEC$_{0\text{-}8}$)	AUEC$_{0\text{-}8}$のベースラインからの変化率（AUEC$_{0\text{-}8}$に基づく血漿中 2-HG 抑制率）
%BAUEC$_{0\text{-}10}$	Percent change from baseline for AUEC$_{0\text{-}10}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on AUEC$_{0\text{-}10}$)	AUEC$_{0\text{-}10}$のベースラインからの変化率（AUEC$_{0\text{-}10}$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）
% Excreted	Percent of drug excreted in urine/feces	尿中／糞中へ排泄された薬物の回収率
1H-MRS	Proton magnetic resonance spectroscopy	プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー
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
β-hCG	β-subunit of human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット
λ_z	Apparent terminal elimination rate constant	最終相での見かけの消失速度定数
A$_{ef}$	Amount of drug excreted in feces	糞中へ排泄された薬物の回収量
AESI	Adverse event of special interest	注目すべき有害事象
A$_{eu}$	Amount of drug excreted in urine	尿中へ排泄された薬物の回収量
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
ANC	Absolute neutrophil count	絶対好中球数
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APL	Acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
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$_{\%extrap}$	Percent of AUC$_{0\text{-}inf}$ extrapolated	AUC$_{0\text{-}inf}$の外挿値の割合
AUC$_{0\text{-}8}$	AUC from time 0 to 8 hours	0 時間から 8 時間までの AUC
AUC$_{0\text{-}12}$	AUC from time 0 to 12 hours	0 時間から 12 時間までの AUC
AUC$_{0\text{-}24}$	AUC from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの AUC
AUC$_{0\text{-}72}$	AUC from time 0 to 72 hours	0 時間から 72 時間までの AUC
AUC$_{0\text{-}inf}$	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$_{0\text{-}inf_free}$	AUC$_{0\text{-}inf}$ for free (unbound) drug	遊離型（非結合型）薬物の AUC$_{0\text{-}inf}$
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$_{0\text{-}tlast_free}$	AUC$_{0\text{-}tlast}$ for free (unbound) drug	遊離型（非結合型）薬物の AUC$_{0\text{-}tlast}$

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）
$AUEC_{0-8}$	Area under the effect concentration time curve from time point zero (pre-dose) up to 8 h post-dose (Area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to 8 hours)	0 時間（投与前）から投与後 8 時間までの効果－時間曲線下面積（0 時間から 8 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
$AUEC_{0-10}$	Area under the effect concentration time curve from time point zero (pre-dose) up to 10 h post-dose (Area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to 10 hours)	0 時間（投与前）から投与後 10 時間までの効果－時間曲線下面積（0 時間から 10 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
B	Baseline effect value (plasma 2-HG concentration at baseline)	効果のベースライン値（血漿中 2-HG 濃度のベースライン値）
BAS	Biomarker Analysis Set	バイオマーカー解析対象集団
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
BMT	Bone marrow transplant	骨髄移植
BOR	Best overall response	最良総合効果
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total plasma clearance	見かけの血漿中全身クリアランス
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}
CMML	Chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C-P	Child-Pugh	—
CR	Complete remission; complete response	完全寛解（血液腫瘍の場合）、完全奏効（固形腫瘍の場合）
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 試験及び AG120-C-001 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
CRU	Clinical research unit	臨床研究ユニット
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical study report	総括報告書
CST	Clinical study team	治験チーム
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影

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）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program	がん治療評価研究プログラム
Cum % Excreted	Cumulative percent of drug excreted in urine/feces	尿中／糞中へ排泄された薬物の累積回収率
Cum A_{ef}	Cumulative amount of drug excreted in feces	糞中へ排泄された薬物の累積回収量
Cum A_{eu}	Cumulative amount of drug excreted in urine	尿中へ排泄された薬物の累積回収量
CV%	Coefficient of variation	変動係数
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDS	MTD/RP2D Determining Set; Dose Determining Set	MTD 及び／又は RP2D 決定解析対象集団（AG120-C-001 試験の場合）、Dose Determining 解析対象集団（AG120-C-002 試験の場合）
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
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
ECHO	Echocardiogram	心エコー図
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
ELN	European LeukemiaNet	—
EORTC QLQ-C30	European Organization 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
F_b	Fraction bound in plasma, calculated as 1 − Fu	1 − F_u として算出した血漿中結合率
$F_{b\text{-}avg}$	Fraction bound in plasma, calculated as 1 − $F_{u\text{-}avg}$	1 − $F_{u\text{-}avg}$ として算出した血漿中結合率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery	—
F_u	Fraction unbound in plasma	血漿中非結合率
$F_{u\text{-}3}$	F_u at 3 hours postdose	投与後 3 時間における F_u
$F_{u\text{-}48}$	F_u at 48 hours postdose	投与後 48 時間における F_u
$F_{u\text{-}168}$	F_u at 168 hours postdose	投与後 168 時間における F_u
$F_{u\text{-}avg}$	F_u: average of the 3 time points	F_u の 3 時点の平均値
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GMR	Geometric mean ratios	幾何平均値の比

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）
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH2	Isocitrate dehydrogenase 2	イソクエン酸脱水素酵素 2
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDH1m AML	IDH1-mutated AML (AML with an IDH1m)	IDH1m を有する AML
IDH1w	IDH1 wild (type)	IDH1 野生（型）
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
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System	—
IV	Intravenous	静脈内
IWG	International Working Group	—
K_{el}	Apparent first-order terminal elimination rate constant	最終相での見かけの一次消失速度定数
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
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LSM	Least-squares mean	最小二乗平均値
LVEF	Left ventricle ejection fraction	左室駆出率
MC	Mutation clearance	変異クリアランス
mCR	Marrow CR	骨髄 CR
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
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
MELD	Model for End-Stage Liver Disease	末期肝疾患モデル
MLFS	Morphologic leukemia-free state	形態学的無白血病状態
MPN	Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
mR	Minor Response	—
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	Multi-gated acquisition	マルチゲート収集法
NA	Not assessed	未評価
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®	—
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	—
NE	Not evaluable	評価不能
NYHA	New York Heart Association	—
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存（期間）
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDAS	Pharmacodynamic Analysis Set	薬力学解析対象集団
PET	Positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	Progression-free survival	無増悪生存（期間）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set	PK 解析対象集団
PM	Poor metabolizer	低代謝
PPS	Per Protocol Set	Per Protocol 解析対象集団
PR	Partial remission; Partial response	部分寛解（血液腫瘍の場合）、部分奏効（固形腫瘍の場合）
PS	Performance status	全身状態
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Heart-rate corrected QT interval	心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
R_{acc}(AUC)	Accumulation ratio based on AUC	AUC に基づく蓄積率
$R_{acc}(C_{max})$	Accumulation ratio based on C_{max}	C_{max} に基づく蓄積率
RAEB	Refractory anemia with excess blasts	芽球増加を伴う不応性貧血
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	—
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas	—
RBC	Red blood cell	赤血球
RCD	Recommended combination dose	推奨併用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	—
RNA	Ribonucleic acid	—
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
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

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）
t_{lag}	Time to the first quantifiable concentration	最初に定量可能な濃度になるまでの時間
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration	濃度測定可能最終時点までの時間
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
TTCR	Time to CR	CR に到達するまでの時間
TTCRh	Time to CR + CRh	CR+CRh に到達するまでの時間
TTCRi	Time to CR + CRi (including CRp)	CR+CRi（CRp を含む）に到達するまでの時間
TTR	Time to response	奏効に到達するまでの時間
UGT1A1	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素ファミリー1 ポリペプチド A1
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	最終相での見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

臨床試験一覧表[注]

試験番号 試験の種類	試験実施施設 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	投与期間	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（継続中の試験はデータカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-006 PK、日本人と白人の比較 評価資料	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AG-120（イボシデニブ）単回投与後のPK 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）の安全性	AG-120（イボシデニブ） 経口用錠剤 250、500又は1000 mgを単回経口投与	単回投与	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 5.3.3.3.1
AG120-C-009 有効性及び安全性 評価資料	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 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［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	AG-120（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	計画時：200例（各群100例） 2021/3/18データカットオフ時点 無作為化例：146例（I+A群72例、P+A群74例） 投与例：144例（I+A群71例、P+A群73例） 投与例のうち日本人は6例（I+A群3例、P+A群3例）	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） Primary CSRに対するCSR Addendum（データカットオフ日：2022/6/30） 5.3.5.1.1 5.3.5.1.2

注：本一覧表では、まず評価資料 2 試験について第 5 部の試験報告書の添付順序と同じ順序で記載し、次に参考資料 7 試験について同様の順序で記載した。

試験番号 試験の種類	試験実施施設 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	投与期間	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（継続中の試験はデータカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-004 食事の影響 参考資料	1施設 米国 2015/[redacted]～ 2015/[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】AG-120（イボシデニブ）500 mg単回投与時のPKに対する食事の影響 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）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	AG-120（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を単回経口投与	Part 1： 2期とも単回投与（ウォッシュアウト：25日間以上） Part 2： 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 5.3.1.1.1
AG120-C-003 PK、吸収・代謝及び排泄（AME） 参考資料	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】AG-120（イボシデニブ）単回投与時のマスバランス、排泄経路及びPK 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）代謝物の特徴の明確化及び同定、AG-120（イボシデニブ）の安全性及び忍容性、CYP2D6遺伝子型がPM型であることのPKに及ぼす影響	[^{14}C]-AG-120（イボシデニブ） 経口用懸濁液 500 mgを単回経口投与	単回投与	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 5.3.3.1.1

試験番号 試験の種類	試験実施施設 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	投与期間	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（継続中の試験はデータカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-012 PK、肝機能障害 参考資料	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AG-120（イボシデニブ）単回投与時のPK比較 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）の安全性及び忍容性	AG-120（イボシデニブ） 経口用錠剤 500 mgを単回経口投与	単回投与	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 5.3.3.3.2
AG120-C-007 薬物間相互作用（イトラコナゾール） 参考資料	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】AG-120（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】AG-120（イボシデニブ）の安全性及び忍容性	AG-120（イボシデニブ） 経口用錠剤 第1期及び第2期： Day 1に、250 mgを単回経口投与 イトラコナゾール 第2期のみ： Day -4～14に、200 mgを1日1回反復経口投与	第1期： 単回投与 ［AG-120（イボシデニブ）］ 第2期： 単回投与 ［AG-120（イボシデニブ）］ 18日間（イトラコナゾール） ［ウォッシュアウト（各期のDay 1の間隔）：25日間］	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 5.3.3.4.1

試験番号 試験の種類	試験実施施設 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	投与期間	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（継続中の試験はデータカットオフ日） 報告書の添付場所
AG-221-AML-005 有効性及び安全性 参考資料	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 2016/6/3～継続中	第Ib／II相、多施設、非盲検 第Ib相：用量探索パート［AG-120（イボシデニブ）］ 非無作為化、非対照［AG-120（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［AG-120（イボシデニブ）］ 非無作為化、非対照［RCDでのAG-120（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	AG-120（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 エナシデニブ 28日サイクル（Day 1～28）で連日、 100 mg［第Ib相：用量探索パート（エナシデニブ）のコホート1及び第II相：無作為化パート（エナシデニブ）］又は 200 mg［第Ib相：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	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［AG-120（イボシデニブ）］及び拡大パート［AG-120（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）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	第Ib相：用量探索パート［AG-120（イボシデニブ）及び拡大パート［AG-120（イボシデニブ）］ 計画時：24例 20[redacted]データカットオフ時点 投与例：23例 ｛用量探索パート［AG-120（イボシデニブ）］7例、拡大パート［AG-120（イボシデニブ）］16例｝ 第Ib相：用量探索パート（エナシデニブ） 投与例：6例（各コホート3例） 第II相：無作為化パート（エナシデニブ） 投与例：100例（E+A群68例、A群32例）	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

試験番号 試験の種類	試験実施施設 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	投与期間	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（継続中の試験はデータカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-001 有効性及び安全性 参考資料	25施設 米国、フランス 2014/3/[redacted]～継続中	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患者を対象としたAG-120（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AG-120（イボシデニブ）の臨床効果 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）のDLT、PK、PK/薬力学関係及び予備的臨床効果	AG-120（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	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	IDH1mを有する進行性血液悪性腫瘍患者	計画時：236例 20[redacted]データカットオフ時点投与例：258例（用量漸増パート78例、拡大パート180例）	組入れ完了、試験継続中 完全なPrimary CSR（データカットオフ日：20[redacted]） Primary CSRに対する完全なCSR Addendum 1.0（データカットオフ日：20[redacted]） 5.3.5.4.1 5.3.5.4.2
AG120-C-002 有効性及び安全性 参考資料	13施設 米国、フランス 2014/3/[redacted]～継続中	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を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象としたAG-120（イボシデニブ）反復投与時の安全性及び忍容性並びにMTD及び／又はRP2D 【副次目的】AG-120（イボシデニブ）のDLT、PK、PK/薬力学関係及び予備的臨床効果	AG-120（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回又は300、400、500、600、800、900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	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで	IDH1mを有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者	計画時：170例 20[redacted]データカットオフ時点投与例：168例（用量漸増パート60例、拡大パート108例）	組入れ完了、試験継続中 完全なPrimary CSR（データカットオフ日：2017/5/12） Primary CSRに対する完全なCSR Addendum 1.0（データカットオフ日：2019/1/16） 5.3.5.4.6 5.3.5.4.7

略語・略号: AME = 吸収、代謝及び排泄; 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; CSR = 総括報告書; CYP = チトクローム P450; 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; IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1; IDH2 =イソクエン酸脱水素酵素 2; 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; PM = 低代謝; RCD = 推奨併用量; RP2D = 第 II 相試験の推奨用量; R/R = 再発及び／又は難治性; SC = 皮下

1.　AG120-C-006 試験（評価資料、【5.3.3.3.1】項）

1.1　試験の概要

1.1.1　試験の標題

日本人の健康男性における AG-120 の薬物動態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

1.1.2　開発の相

海外第 I 相

1.1.3　目的

1.1.3.1　主要目的

日本人及び白人の健康成人男性を対象として、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）を 250、500 又は 1000 mg のいずれかの用量で単回経口投与した後の本剤の薬物動態（PK）を比較する。

1.1.3.2　副次目的

日本人及び白人の健康成人男性を対象として、本剤の安全性を評価する。

1.1.4　試験デザイン

本試験は、日本人及び白人の健康成人男性を対象として、本剤の PK 及び安全性を評価する第 I 相、単回投与、非盲検試験である。本試験は、米国の単一施設で実施された。本剤を 250、500 又は 1000 mg の用量で投与するコホートのうち、いずれかのコホートに適格な被験者を組み入れた。250 mg のフィルムコーティング錠剤として、約 240 mL の非炭酸の室温の水とともに本剤を経口投与した。被験者は投与前日（Day -1、入所日）の夕食前に試験実施施設に入所し、少なくとも 10 時間、一晩絶食した。翌日の投与時点を Day 1 の 0 時間と定義した。

被験者は Day -1 から Day 4（退所日）まで試験実施施設に入所し、投与後 72 時間の PK 検体採取が完了次第、退所した。被験者は追加の PK 検体採取のため、Day 6、8、11、15 及び 22 に来所した。試験期間は約 8 週間であった。各コホートは、スクリーニング期（本剤投与前最長 21 日間）、Day 1 の本剤単回投与、並びに PK 検体採取（本剤投与後 22 日間）及び安全性評価（本剤投与後最長 28 日間までの電話連絡による有害事象の収集）を含む安全性追跡調査期で構成された。

1.1.5　診断及び主な選択基準

本試験に組み入れられる被験者は、以下の基準をすべて満たす必要があった。

日本人被験者のみ該当

1. 日本で出生し、両親並びに父方及び母方の両祖父母がいずれも日本人であり、5 年間を超えて日本国外に居住していない。

白人被験者のみ該当

1. 白人（民族性を問わない）である。

すべての被験者に該当

1. 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性である。
2. 自由意思による文書同意が得られた。
3. 試験での制約及び検査スケジュールを遵守できると治験責任医師によって判断された。
4. 治験責任医師との意思疎通が可能である。
5. 病歴、身体的所見、バイタルサイン、臨床検査結果及び 12 誘導心電図に基づき、健康状態が良好であると治験責任医師によって判断された。
6. 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下、かつ体重が 50 kg 以上 120 kg 以下である。
7. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）結果が正常範囲内であるか、治験依頼者のメディカルモニターとの確認後に治験責任医師によって臨床的に問題はないと判断された。
8. スクリーニング時、Day -1 及び投与前に、少なくとも 5 分間安静にした後に仰臥位で測定されたバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、口腔内体温）で、発熱が認められず、かつ収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数が以下の範囲内である。
   - 収縮期血圧：90～140 mmHg
   - 拡張期血圧：50～90 mmHg
   - 脈拍数：40～110 bpm
9. Day -1 までに測定された 12 誘導心電図が正常又は臨床的に許容可能なものである。投与前の Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）の測定値又は 3 回の測定値の平均が 450 ms 以下である。臨床的に問題がなければ、適格性確認のための 12 誘導心電図はスクリーニング時に 1 回のみの実施で問題ないこととした。
10. 精管結紮術を受けているか否かに関わらず、スクリーニング時及び試験期間を通して、性交渉を控えること又は効果の高い避妊法を使用することに同意し、試験期間中及び治験薬投与後 90 日間、父親として子を儲けることを避ける意志がある。精子提供も、試験期間中及び治験薬投与後 90 日間控える意志がある。

1.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

1.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：60 例（日本人被験者 30 例、白人被験者 30 例）
  - 各コホート：日本人被験者 10 例、白人被験者 10 例

1.1.6.2　解析時

- 組入れ被験者数：60 例
- 安全性解析対象集団：60 例
- PK 解析対象集団：60 例

1.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

1.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤（ロット番号 [redacted]）

1.1.7.2　対照薬

なし

1.1.7.3　用量・用法・投与期間

本剤を、250、500 又は 1000 mg のいずれかの用量で Day 1 の空腹時に単回経口投与した。

1.1.8　評価基準及び評価項目

1.1.8.1　薬物動態

血漿中濃度－時間データの解析は、ノンコンパートメント法を用いて実施し、以下を含む本剤の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}tlast}$：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。線形台形法を用いて算出した。
- $AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び濃度測定可能最終時点の血漿中濃度から消失速度定数を用いて算出された面積の合計として算出した。
- C_{max}：最高血漿中濃度。
- $AUC_{\%extrap}$：$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿値の割合。$(1 - AUC_{0\text{-}tlast} / AUC_{0\text{-}inf}) \times 100$ として算出した。
- CL/F：見かけの血漿中全身クリアランス。用量 / $AUC_{0\text{-}inf}$ として算出した。
- t_{max}：C_{max} までの時間。2 時点以上で C_{max} が認められた場合、最初に C_{max} が認められた時点を t_{max} と定義した。

- K_{el}：最終相での見かけの一次消失速度定数。血漿中濃度－時間曲線の片対数プロットから算出した。片対数プロットによって最終相で直線とみなされる最低 3 点以上を用いて、最小二乗法による線形回帰分析によって算出した。
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。0.693 / K_{el} として算出した。
- V_z/F：最終相での見かけの分布容積。用量 / ($AUC_{0\text{-}inf} \times K_{el}$)として算出した。

1.1.8.2　安全性

安全性の評価項目は、有害事象、身体的所見、バイタルサイン評価、12 誘導心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、併用薬の使用及び併用処置であった。

1.1.9　解析方法

1.1.9.1　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：
  本剤の投与を受けたすべての被験者を含む集団とし、安全性の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：
  本剤の投与を受け、PK パラメータを評価するために十分な血漿検体のデータを有するすべての被験者を含む集団とし、PK の解析に用いた。

1.1.9.2　薬物動態の解析

PK データを記述統計量によって要約した。本剤を投与された 60 例を対象に PK 解析を実施した。用量に対して C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をプロットし、用量比例性をグラフから評価した。日本人被験者と白人被験者を比較するため、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のデータを自然対数に変換し、分散分析（ANOVA）を実施した。人種別の幾何平均値及び対応する 95%信頼区間（CI）、並びに人種間の幾何平均値の比及び対応する 90% CI を用量別に示した。体重で補正した用量（dose-normalization）の使用を、人種別の幾何平均値を報告する際に限った。人種間の全般的な比較では、体重で補正した用量を用いず、用量をブロック因子として評価した。

1.1.9.3　安全性の解析

安全性データを記述統計量によって要約した。有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインデータを、記述統計量を用いて、試験中及び最終の評価のそれぞれに対するベースライン時からの変化量と実測値の両方で示した。有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 のグレード分類に基づき、臨床検査データのベースライン時から最悪グレードへのシフトテーブル、及びベースライン時から治験薬投与期間中の最終グレードへのシフトテーブルを示した。該当する CTCAE 用語が存在しない場合は、正常値の上限値及び／

又は下限値に基づくグレード分類方法を用いた。日本人被験者と白人被験者の安全性パラメータの統計学的な比較を計画しなかった。

1.1.10　試験実施施設

1 施設（米国）

1.1.11　試験実施期間

最初の被験者のスクリーニング日：20■年■月 ■日
最後の被験者の完了日：2017 年 5 月 9 日

1.2　被験者の内訳

被験者の内訳の要約（スクリーニングしたすべての被験者）を表 1.2:1 に示す。

本剤の投与を受けた 60 例全例が、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれ、試験を完了した。いずれの解析対象集団でも試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.2:1　被験者の内訳の要約（スクリーニングしたすべての被験者）

Disposition	Japanese	Caucasian	Total
Subjects Screened	45	54	99
Subjects Eligible[a]	32 (71.1%)	36 (66.7%)	68 (68.7%)
Subjects Enrolled[a]	30 (66.7%)	30 (55.6%)	60 (60.6%)
Included in Safety Population[b]	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)
Included in Pharmacokinetic Evaluable Population[b]	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)
Completed The Study[c]	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 14.1.1.1

a　Percentages based on the number of subjects screened in the study.
b　Percentages based on the number of subjects within race who were enrolled.
c　Percentages based on the number of subjects within race in the Safety Population.

1.3　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 1.3:1 に示す。

被験者の特性は、日本人被験者と白人被験者で同様であった。平均身長（標準偏差）及び平均体重（標準偏差）は、日本人被験者でそれぞれ 171.85（5.857）cm 及び 68.37（9.029）kg であり、白人被験者でそれぞれ 179.54（6.514）cm 及び 80.22（11.020）kg であった。平均体重は白人被験者で大きかったが、BMI は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。なお、前治療薬及び併用薬を使用した被験者はいなかった。

表 1.3:1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	250 mg Ivosidenib Japanese (N=10)	250 mg Ivosidenib Caucasian (N=10)	500 mg Ivosidenib Japanese (N=10)	500 mg Ivosidenib Caucasian (N=10)	1000 mg Ivosidenib Japanese (N=10)	1000 mg Ivosidenib Caucasian (N=10)	Total Japanese (N=30)	Total Caucasian (N=30)
Age [years]								
n	10	10	10	10	10	10	30	30
Mean	31.8	36.9	36.4	41.2	34.4	38.1	34.2	38.7
SD	5.55	11.04	6.98	8.66	11.11	9.97	8.16	9.77
Median	31.0	34.5	38.0	44.0	32.0	34.5	32.0	38.0
Min,Max	23,44	25,53	25,45	23,54	20,56	28,54	20,56	23,54
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)
Height [cm]								
n	10	10	10	10	10	10	30	30
Mean	169.99	179.35	169.75	179.68	175.81	179.59	171.85	179.54
SD	5.799	5.507	4.815	6.300	5.249	8.164	5.857	6.514
Median	171.40	180.85	170.65	179.95	173.45	180.75	171.55	180.55
Min,Max	161.2, 178.4	170.1, 186.5	161.0, 178.7	170.3, 188.6	168.5, 183.0	166.4, 192.5	161.0, 183.0	166.4, 192.5
Weight [kg]								
n	10	10	10	10	10	10	30	30
Mean	65.50	78.43	69.86	81.45	69.75	80.78	68.37	80.22
SD	7.573	12.575	9.553	8.654	10.018	12.356	9.029	11.020
Median	66.20	74.90	68.95	81.30	68.70	81.00	68.10	79.90
Min,Max	52.2,80.4	62.4,99.3	55.7,91.7	65.1,93.7	57.8,95.0	60.7,106.1	52.2,95.0	60.7,106.1
BMI [kg/m²]								
n	10	10	10	10	10	10	30	30
Mean	22.64	24.33	24.18	25.23	22.55	25.00	23.12	24.85
SD	1.921	3.274	2.386	2.398	2.922	2.953	2.478	2.823
Median	22.35	24.15	24.25	26.15	23.00	24.75	23.00	25.40
Min,Max	19.3,26.8	18.7,28.5	20.1,28.7	21.7,28.4	19.2,28.9	18.6,28.9	19.2,28.9	18.6,28.9

Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 14.1.2.1
Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects in specific group; n = number of subjects with observation at specific timepoint; SD = standard deviation.

1.4　薬物動態の結果

薬物動態パラメータの人種間及び用量間の比較（PK 解析対象集団）を表 1.4:1 に、日本人被験者及び白人被験者における用量別の $AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} の散布図（PK 解析対象集団）をそれぞれ図 1.4:1、図 1.4:2 及び図 1.4:3 に示す。

日本人被験者と白人被験者で本剤投与後、同様の PK プロファイルを示した。日本人被験者では、白人被験者と比較して、全般的に C_{max}、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はわずかに低く、V_z/F 及び CL/F はわずかに高かったが、差の仮説検定は実施されなかった。t_{max} は、3 用量間で人種間の違いは認められなかった。$t_{1/2}$ の平均値は、日本人被験者で 40.9～46.0 時間、白人被験者で 45.8～64.0 時間の範囲であり、本剤は緩やかに消失した。$AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は、全般的にそれぞれ 0.70（0.60～0.81）、0.69（0.59～0.81）及び 0.83（0.74～0.93）であり、白人被験者よりも、日本人被験者の $AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} がそれぞれ 30%、31%

及び 17%低下していることに相当する。しかし、日本人被験者の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の分布は、おおむね白人被験者の値の範囲内であった。

日本人急性骨髄性白血病（AML）患者では、2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）抑制効果が幅広い用量及び AUC 範囲で示されていることから、平均曝露量の減少による臨床的意義は限定的であると考えられる。日本人被験者の平均体重は白人被験者よりも低かったが、BMI は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。血漿中濃度－時間曲線は、日本人被験者と白人被験者で同様のパターンを示したが、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} で評価される全体の本剤曝露量は日本人被験者で小さいことが示唆された。本試験では、日本人被験者及び白人被験者のいずれでも、本剤曝露量の増加の程度は、用量の増加と比較して小さかった（例えば、各人種で、用量が 250 mg から 1000 mg へと 4 倍になっても $AUC_{0\text{-}inf}$ は 2 倍をわずかに超える程度であった）。このような曝露量の用量に対する非線形性は、先行した AG120-C-001 試験の結果から予想されるものであった。

表 1.4:1　薬物動態パラメータの人種間及び用量間の比較（PK 解析対象集団）

Pharmaco-kinetic Parameter	Dose Cohort	Geometric Mean (95% CI) Japanese (N=30)	Geometric Mean (95% CI) Caucasian (N=30)	Geometric Mean Ratio (90% CI)[a] Japanese/Caucasian
$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·ng/mL] [b]	250 mg Ivosidenib	60,800 (48,800, 75,700)	75,500 (60,600, 94,100)	0.80 (0.62, 1.04)
	500 mg Ivosidenib	108,000 (86,300, 134,000)	185,000 (148,000, 230,000)	0.58 (0.45, 0.75)
	1000 mg Ivosidenib	130,000 (105,000 162,000)	180,000 (145,000, 224,000)	0.72 (0.56, 0.94)
	Overall	190 (163, 220)	272 (227, 326)	0.70 (0.60, 0.81)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ [hr·ng/mL] [b]	250 mg Ivosidenib	55,100 (44,000, 69,100)	69,300 (55,300, 86,900)	0.80 (0.61, 1.04)
	500 mg Ivosidenib	102,000 (81,300, 128,000)	176,000 (141,000, 221,000)	0.58 (0.44, 0.75)
	1000 mg Ivosidenib	125,000 (100,000, 157,000)	174,000 (139,000, 218,000)	0.72 (0.55, 0.94)
	Overall	178 (153, 207)	257 (215, 308)	0.69 (0.59, 0.81)
C_{max} [ng/mL] [c]	250 mg Ivosidenib	1340 (1140, 1580)	1390 (1180, 1630)	0.97 (0.80, 1.17)
	500 mg Ivosidenib	2020 (1720, 2380)	2850 (2420, 3350)	0.71 (0.59, 0.86)
	1000 mg Ivosidenib	2440 (2070, 2870)	2930 (2490, 3450)	0.83 (0.69, 1.01)
	Overall	3.8 (3.2, 4.4)	4.5 (3.9, 5.2)	0.83 (0.74, 0.93)

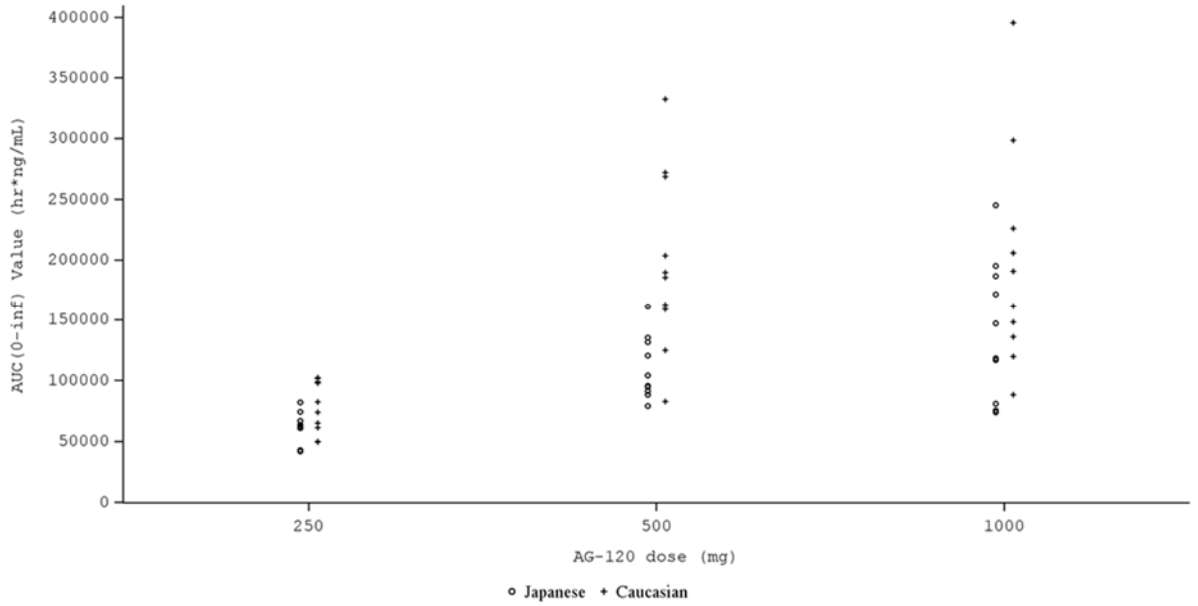
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 14.2.1.3

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in specific group.

a　Geometric Mean Ratio (GMR) presented as the ratio of geometric means of Japanese/Caucasian. The GMR is based on an ANOVA model for log-transformed data with race, dose, and race by dose interaction as fixed effects. The GMR (and corresponding CI) is calculated by exponentiating the model-based race difference (and the corresponding CI).

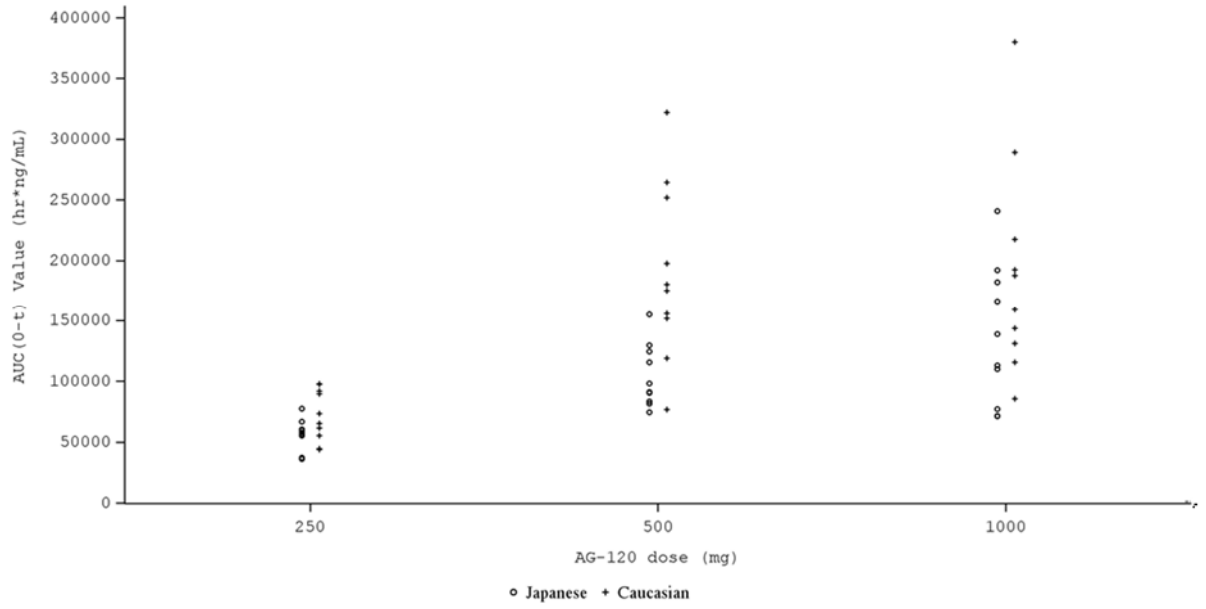
b　The overall AUC geometric means of each race have the unit hr·ng/mL/mg Ivosidenib dosed.

c　The overall C_{max} geometric means of each race have the unit ng/mL/mg Ivosidenib dosed.



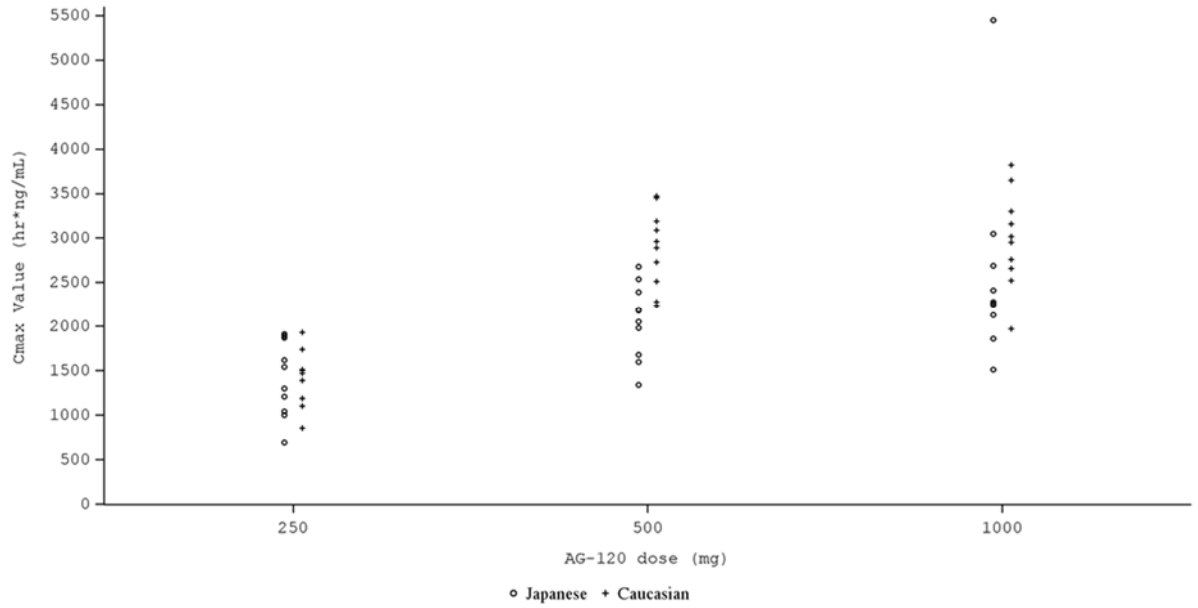
Source: m5.3.3.3.1 CSR Figure 14.2.1.10
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.

図 1.4:1　日本人被験者及び白人被験者における用量別の $AUC_{0\text{-}inf}$ の散布図（PK 解析対象集団）



Source: m5.3.3.3.1 CSR Figure 14.2.1.11
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; $AUC_{0\text{-}t}$ = $AUC_{0\text{-}tlast}$.

図 1.4:2　日本人被験者及び白人被験者における用量別の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の散布図（PK 解析対象集団）



Source: m5.3.3.3.1 CSR Figure 14.2.1.12
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.

図 1.4:3　日本人被験者及び白人被験者における用量別の C_{max} の散布図（PK 解析対象集団）

1.5　安全性の結果

有害事象（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 1.5:1 に示す。

有害事象は試験全体で計 2 例に認められた。報告された有害事象は片頭痛及び上気道感染のみで、いずれも転帰は回復であり、重症度は軽度又は中等度であった。

本剤の投与を受けた 60 例に治験薬と関連する有害事象は認められなかった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

いずれの被験者でも、血液学的検査及び血液生化学検査に臨床的に意義のある変化は認められず、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果にも臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

全般的に本剤の忍容性は良好で、日本人被験者及び白人被験者のいずれでも、安全性の問題はなかった。

表 1.5:1　有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	250 mg Ivosidenib		500 mg Ivosidenib		1000 mg Ivosidenib		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 Table 14.3.1.2
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in specific group; n = number of subjects.
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.

1.6　結論

本剤の 250、500 及び 1000 mg の用量による単回投与後の、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} の平均値は、白人被験者と比較して、日本人被験者でそれぞれ 30%、31%及び 17%低かった。

日本人被験者及び白人被験者のいずれでも、本剤曝露量の増加は、用量の増加と比較して小さかった。

日本人被験者及び白人被験者のいずれでも、本剤のすべての用量は安全であり、忍容性は良好であった。治験薬と関連する有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

2.　AG120-C-009 試験（評価資料、【5.3.5.1.1】項及び【5.3.5.1.2】項）

2.1　試験の概要

2.1.1　試験の標題

IDH1 変異を持つ急性骨髄性白血病未治療の 18 歳以上の被験者を対象としたアザシチジン併用下の AG-120 に関する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

2.1.2　開発の相

国際共同第 III 相

2.1.3　目的

2.1.3.1　主要目的

AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）とアザシチジンの併用投与時の無イベント生存（期間）（EFS）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。

2.1.3.2　重要な副次目的

- 本剤とアザシチジンの併用投与時の完全寛解（CR）率を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の全生存（期間）（OS）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の CR 又は血液学的回復が部分的な CR（CRh）（以下、CR+CRh）を達成した被験者の割合（以下、CR+CRh 率）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。治験依頼者が CRh を判定する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の客観的奏効率（ORR）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。

2.1.3.3　その他の副次目的

- 本剤とアザシチジンの併用投与時の CR 又は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）を含む］（以下、CR+CRi）を達成した被験者の割合（以下、CR+CRi 率）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の 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）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の 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、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の安全性及び忍容性を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の輸血必要量（血小板及び赤血球輸血の単位数）、感染率、入院日数、並びに臨床的ベネフィットを示すその他の有効性及び安全性の指標を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の Core Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）及び 5-level EuroQol Five Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L）を用いて、健康関連生活の質（HRQoL）に対する治験薬の影響を評価する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時の本剤の薬物動態（PK）を評価する。
- 血液中の本剤と 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）との PK/薬力学（PD）をプラセボと比較する。
- 本剤とアザシチジンの併用投与時のイソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異クリアランス（MC）を伴う CR（CR_{IDH1_MC}）の割合（CR_{IDH1_MC} 率）を、プラセボとアザシチジンの併用投与時と比較する。

2.1.3.4　探索的目的

- 骨髄及び／又は末梢血中の遺伝子発現プロファイルを遺伝的、後成的及び網羅的に評価し、臨床転帰と相関する可能性があるバイオマーカーを特定して、その特徴を評価する。
- 急性骨髄性白血病（AML）に対する本剤の形態学的効果を評価することにより、PD の特徴を明らかにする。

2.1.4　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 IDH1 変異（IDH1m）を有する AML（以下、IDH1m AML）成人患者を対象として、本剤とアザシチジンの併用投与時（本剤+アザシチジン群）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（プラセボ+アザシチジン群）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る。

すべての被験者は、無作為化前の 4 週間（28 日間）以内に *IDH1* 遺伝子変異の状態及び他の適格性基準を判定するためのスクリーニング検査を受けた。

治験薬投与が適格と判断された被験者を 1：1 の割合で、本剤の経口投与又はプラセボの経口投与に無作為に割り付け、いずれもアザシチジンの皮下（SC）又は静脈内（IV）投与と併用した。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。

被験者は、以下の事象が発現しない限り、最低 6 サイクルの併用投与を受けた。

- CR、CRi（CRp を含む）又は形態学的無白血病状態（MLFS）を達成した後の疾患再発
- CR、CRi（CRp を含む）又は MLFS を達成する前の疾患進行
  - 疾患進行（ただし、これまでに CR、CRi、CRp 又は MLFS を達成したことがない被験者のみを対象）を次のとおり定義した：1）骨髄中の芽球比率がベースライン時から 50%超増加（ベースライン時の骨髄中の芽球比率が 30%未満の被験者では 15%ポイント以上の増加）又は 3 カ月以上にわたり骨髄中の芽球比率が 70%超を持続、かつ絶対好中球数（ANC）の改善（500/μL 超）及び／又は血小板数の改善［50000/μL 超（輸血非依存）］がみられない、2）治験薬投与に関連した分化症候群がみられない状況下で末梢血芽球数［白血球数 × 芽球比率（%）］が 50%超増加して 25000/μL を超えている、又は 3）新たな髄外疾患の出現
- 許容できない毒性（有害事象）
- 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

すべての被験者に、4 週間（28 日間）を 1 サイクルとし、各サイクルの最初の 1 週間（7 日間）（又は 5-2-2 のスケジュール[1]で）アザシチジン 75 mg/m^2/日を SC 又は IV 投与するとともに、4 週間サイクルの毎日に 1 日 1 回、本剤又はプラセボを投与した。可能な場合、投与期間を通して各被験者に同一のスケジュールで治験薬を投与した。ただし、治験薬投与開始後 24 週又はそれ以降でも CR 未達の被験者では、治験薬投与の利益が認められる場合、投与を継続できることとした。次のいずれかに該当する場合、治験薬投与の利益が認められるものとした：1）治験薬投与中に輸血非依存であること、2）ANC が 500/μL 超であること、又は 3）血小板数が 50000/μL 超であること。

すべての被験者に対し、スクリーニング時（又は無作為化前の 28 日間以内に実施される場合にはプレスクリーニングの一部として）、Week 9、17、25、33、41、53 及び以降 24 週間ごとの Day 1（± 7 日）、投与終了時（EOT）、EFS 追跡調査期間中、並びに臨床的に必要な場合及び／又は疾患進行が疑われた場合、骨髄穿刺検体［生検（標準治療又は骨髄穿刺での吸引不能の場合）又は非骨片（希釈）検体で疾患の進行を評価する場合がある］及び末梢血検体を用いて疾患の進行を評価した。疾患評価のスケジュールは、投与サイクルの開始時期が変更された場合（投与が中断され、以降のサイクルの開始が遅れた場合など）でも変更しなかった。

[1] 5 日間連日投与した後、週末 2 日間の投与を行わず、翌週の初めに 2 日間投与するスケジュール。

投与期間中の奏効を、治験責任医師が International Working Group（IWG）の修正版 AML 効果判定基準及び European LeukemiaNet（ELN）のガイドラインに従って評価し、被験者の状態を判定するとともに投与の継続について判断した。治験責任医師による奏効評価結果は、特に定めのない限りすべての有効性評価項目の解析に使用した。

すべての被験者は投与期間を通して安全性評価を受けた。安全性評価には、身体的所見、バイタルサイン、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態（PS）、心電図、臨床的に必要な場合は左室駆出率（LVEF）検査用の心エコー図（ECHO）又はマルチゲート収集法（MUGA）（手法については試験実施施設の標準治療に従い、試験期間を通して各被験者に同一の手法を用いた。ドイツの試験実施施設では ECHO のみが使用された）、臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査）、有害事象、注目すべき有害事象（AESI）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の評価、及び併用薬の使用に関する評価が含まれた。毒性の重症度を、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 4.03 に従って分類した。

併用療法の安全性を確保するため、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。有効性の中間解析を計画しなかった。

すべての被験者の EOT 評価を、治験薬（本剤／プラセボ、又はアザシチジン）の最終投与後 1 週間以内に予定した。しかし、被験者が定期的な来院時に治験薬の投与を中止した場合、当該来院時に EOT 評価を実施した。また、治験薬投与後の安全性評価を、治験薬の最終投与から 4 週間後（± 3 日）に実施した。

死亡、疾患再発、治療不成功又は同意撤回のいずれも無く治験薬の投与を中止したすべての被験者に対して、治療不成功、再発、死亡、若しくは試験の中止まで、又は 173 件の EFS イベントが発現する時点若しくは IDMC が必要と判断する時点まで、Week 9、17、25、33、41 及び 53 の Day 1（± 7 日）、並びにその後は 24 週間ごとに EFS の追跡調査を実施することとした。

盲検解除後も生存追跡調査を継続した。EFS イベント後も生存していたすべての被験者に対して、死亡、被験者による同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験中止まで、生存追跡調査のため 8 週間ごとに連絡をとることとした。

本剤の PK/PD 評価を、PK では連続した血液検体採取、PD ではスパースサンプリングによって実施した。本剤の PK（血漿中濃度）評価用の血液検体を、Cycle 1 の Day 1 及び Cycle 2 の Day 1 の投与前（30分以内）、投与後 0.5、2及び4時間に採取した。さらに、Cycle 1 の Day 8 及び Day 15 の投与前、並びに Cycle 3 以降の Day 1 の投与前に採取した。2-HG 血漿中濃度評価用の血液検体を Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 の投与前に採取した。

2.1.5　診断及び主な選択基準

2.1.5.1　選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たすこととした。

1. 18 歳以上であり、強力な化学療法に対する不適格性を定義する以下の基準の 1 つ以上に該当する。
   1) 75 歳以上
   2) ECOG PS スコアが 2
   3) 重度の心疾患（治療を必要とするうっ血性心不全、LVEF が 50%以下、又は慢性安定狭心症など）
   4) 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）
   5) クレアチニンクリアランスが 45 mL/分未満
   6) ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超
   7) 強力な化学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。
2. 世界保健機関（WHO）分類で定義される AML で未治療である。髄外疾患のみ（すなわち、骨髄及び末梢血で AML を検出できない）の患者は本試験には不適格とした。
3. 中央検査機関での骨髄穿刺液（骨髄穿刺液が使用できず、メディカルモニターが承認した場合には末梢血検体を使用可能）検査［研究用ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイである Abbott RealTime IDH1 を用いた］によって、R132C、R132G、R132H、R132L、R132S 置換を引き起こす *IDH1* 遺伝子変異が起きていると判断される。
   ［注：メディカルモニターが承認した場合には、適格性判定及び無作為化に係る検査を各試験実施施設で実施することができるが、R132C、R132G、R132H、R132L、R132S 置換を引き起こす *IDH1* 遺伝子変異が必ず認められることとした。中央検査機関で評価する骨髄穿刺液（骨髄穿刺液が使用できず、メディカルモニターが承認した場合には末梢血検体）は、無作為化前に発送証明書とともに中央検査機関に送付されていることとした。］
4. ECOG PS スコアが 0～2 である。
5. 肝機能が適切である。この診断基準は以下のとおりとした。
   1) 血清総ビリルビンが ULN の 2 倍以下である。ただし、ジルベール症候群又は原疾患である白血病が原因とみなされる場合は ULN の 3 倍未満とする。
   2) 原疾患である白血病が原因とみなされる場合を除き、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 3 倍以下である。

6. 腎機能が適切である。腎機能が適切であることの診断基準を、血清クレアチニン値が ULN の 2 倍以下又は Cockcroft-Gault 糸球体濾過量に基づくクレアチニンクリアランスが 30 mL/分超であることとした。
7. 一連の採血及び骨髄採取を受けることに同意している。
8. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思がある。
9. 治験薬投与中及び投与中止後の指定時点で生活の質（QoL）評価を完了する意思がある。
10. 妊娠可能な女性の場合は、治験薬の投与開始前に血清妊娠検査の結果が陰性である必要があるとした。妊娠可能な女性患者の定義は、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、及び卵管結紮術を受けていないか、連続した 24 カ月以上にわたり自然閉経となっていない性的に成熟した女性とした。妊娠可能な女性、及び生殖能力がある男性と妊娠可能な女性のパートナーは、同意の提供時点から試験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日の間（女性と男性の両方）、2 種類の効果的な避妊法（少なくとも 1 つのバリア避妊法を含む）を使用しなければならないこととした。効果的な避妊法の定義は、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、殺精子剤付きコンドーム、又は男性パートナーの不妊とした。本剤を併用すると、ホルモン避妊薬の濃度が低下する可能性がある。

2.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験に組み入れないこととした。

1. AML に対する強力な化学療法の候補者である。
2. 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）。
3. 骨髄異形成症候群（MDS）に対してメチル化阻害剤を投与されたことがある。
4. 先行する血液疾患に対して治験薬などによる治療を受けたことがある患者は、その薬剤の最終投与後から当該薬剤の 5 半減期以上のウォッシュアウト期間が経過するまで無作為化してはならないこととした。
5. IDH1 阻害剤による治療歴がある。
6. 本剤とそのプラセボ、又はアザシチジンのいずれかの成分に対する過敏症の既往がある。
7. 妊娠中又は授乳中の女性である。
8. 治療濃度域が狭い既知の強力なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導物質又は高感度の CYP3A4 基質薬剤を服用している。ただし、治験薬投与から 5 半減期以上前の期間に別の薬剤への切替えが可能な場合を除く。
9. 除外基準 9 を、治験実施計画書の第 5 改訂（治験実施計画書第 6.0 版）で削除した。

10. 活動性でコントロール不良な全身性の真菌、細菌、又はウイルス感染が生じており、適切な抗生物質、抗ウイルス療法、及び／又はその他の治療を実施しているにもかかわらず改善されていない。
11. MDS 又は骨髄増殖性疾患以外の悪性腫瘍の既往がある。ただし、治験薬投与開始前の 1 年以上の期間にわたり患者にこうした疾患がみられない場合を除く。なお、以下の既往歴／併発疾患又は緩徐な進行を示すと考えられる類似の癌を有している患者は本試験への参加が許可された：
    1) 皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌
    2) 子宮頚部上皮内癌
    3) 胸部上皮内癌
    4) 前立腺癌に関する偶発的な組織学的所見
12. 治験薬投与開始前の 6 カ月以内に重大な活動性心疾患の既往がある。こうした疾患には、New York Heart Association（NYHA）分類のクラス III 若しくは IV のうっ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症及び／又は脳卒中などが含まれる。
13. Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 470 ms 以上である、又は QT 延長あるいは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因がある（例：NYHA 分類のクラス III 又は IV のうっ血性心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）。脚ブロック下で QTcF の延長がみられる患者は本試験に参加してもよいこととした。
14. ヒト免疫不全ウイルス、活動性の B 型肝炎ウイルス、又は C 型肝炎ウイルスを原因とし、治療によってコントロールできない感染症の既往がある。
15. 嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するその他の疾患がある。
16. コントロール不良な高血圧（収縮時血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 100 mmHg 超）がある。
17. 活動性の中枢神経系（CNS）白血病を示唆する臨床症状を有しているか、CNS 白血病の既往がある。スクリーニング時に白血病による CNS 病変が臨床的に疑われる場合のみ、スクリーニング時の脳脊髄液評価を必須とした。
18. コントロール不良な出血、低酸素症若しくは敗血症を伴う肺炎及び／又は播種性血管内凝固など、急性で生命を脅かすような重度の白血病の合併症がある。
19. 患者の同意提供能力又は本試験への参加能力を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、その他の医学的又は精神的状態がある。
20. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤投与を受けている。ただし、治験薬投与の 5 半減期以上前に別の薬剤への切替えが可能な場合、又は試験中にこれら薬剤を適切にモニタリングすることが可能な場合を除く［同等の薬剤を使用できない場合には、心拍補正 QT 間隔（QTc）を注意深くモニタリングする］。
21. 進行性多巣性白質脳症の病歴がある。

2.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

2.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約200例（各群100例）

2.1.6.2　解析時

- 無作為化被験者数（2021年3月18日データカットオフ時点）：146例
- 最大の解析対象集団（FAS）（無作為化されたすべての被験者）：146例
- Per Protocol解析対象集団（PPS）：141例
- バイオマーカー解析対象集団（BAS）：77例
- 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）：144例

2.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

2.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg経口用錠剤（ロット番号[redacted]）

2.1.7.2　対照薬

プラセボ（イボシデニブ 250 mg経口用錠剤と外観が同一の経口用錠剤）（ロット番号[redacted]）

2.1.7.3　併用薬

アザシチジン（1バイアルあたりアザシチジン100 mgを含有するSC又はIV投与用凍結乾燥粉末）。

ブラジルの試験実施施設（市販品として供給）を除き、治験薬として供給された。

2.1.7.4　用量・用法・投与期間

本剤（500 mg）又はプラセボを、連続した4週間（28日間）のサイクルでWeek 1からWeek 4まで、1日1回（約24時間ごと）、経口投与した。

アザシチジンを、75 mg/m^2/日の用量で、試験終了又は被験者の治験薬投与中止までの各4週間の第1週にSC又はIV投与した。

最初の治験薬投与日をサイクルのDay 1とした。

本剤又はプラセボとアザシチジンの併用投与を、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継続した。

2.1.8　評価基準及び評価項目

2.1.8.1　有効性及び安全性の評価基準

本剤の有効性を、IWG の修正版 AML 効果判定基準及び ELN ガイドラインに基づき、治験責任医師が判定した治療反応性によって評価した。疾患の治療反応性は、骨髄穿刺液及び／又は骨髄生検の検査結果、並びに全血球数及び末梢血塗抹標本検査結果から判定された。本剤又はプラセボとアザシチジンの併用投与の臨床効果を、輸血回数（輸血日数及び投与単位数）、感染率、入院日数、並びに臨床的ベネフィットを示すその他の有効性及び安全性の指標を含む臨床的ベネフィットの代替指標を用いて評価した。患者報告によるアウトカムデータを、EORTC QLQ-C30（HRQoL）及び EQ-5D-5L（医療経済アウトカム）指標を用いて収集した。

本剤の安全性を、有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）のモニタリング、安全性に関する臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF、及び ECOG PS に基づいて評価した。有害事象の重症度を、NCI CTCAE Version 4.03 に基づき評価した。

2.1.8.2　主要評価項目

本試験の主要評価項目は EFS であった。EFS を、無作為化日を始点とし、治療不成功、寛解からの再発、又は死亡（死因を問わない）の各イベントのうち、最初に発生したイベント記録日までの期間とした［再発の定義（ただし、これまでに CR、CRi、CRp 又は MLFS を達成したことがある被験者のみを対象）：骨髄中の芽球比率が 5%以上の場合、血液中に芽球が再出現した場合、又は髄外疾患が出現した場合のいずれかに該当］。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。

2.1.8.3　副次的評価項目

2.1.8.3.1　重要な副次的評価項目

- CR 率［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、及び赤血球輸血に非依存］。
- 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｛CRh の定義：末梢血球数の回復が部分的［ANC が 0.5×10^9/L（500/μL）超かつ血小板数が 50×10^9/L（50000/μL）超］である CR を示し、治験依頼者が CRh を判定した｝。
- ORR：CR、CRi（CRp を含む）、部分寛解（PR）及び MLFS の割合（PR の定義：CR の血液学的回復基準をすべて満たし、骨髄中の芽球比率が 50%以上減少して 5%～25%；MLFS 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、血液学的回復は不要）。

2.1.8.3.2　その他の副次的評価項目

- CR+CRi 率｛CRi（CRp を含む）の定義：好中球減少症［ANC が 1.0×10^9/L（1000/μL）未満］又は血小板減少症［血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）未満（ただし、血小板輸血が疾患評価前の 1 週間以上実施されていないこと）］の残存はあるが、ANC 又は血小板数以外の CR の基準をすべて満たす｝。
- DOCR（CR を達成した被験者の DOCR）、DOCRh（CR+CRh を達成した被験者の DOCRh）、DOR［CR、CRi（CRp を含む）、PR 又は MLFS を達成した被験者の DOR］、DOCRi［CR+CRi（CRp を含む）を達成した被験者の DOCRi］。
- TTCR（CR を達成した被験者の TTCR）、TTCRh（CR+CRh を達成した被験者の TTCRh）、TTR［CR、CRi（CRp を含む）、PR 又は MLFS を達成した被験者の TTR］、TTCRi［CR+CRi（CRp を含む）を達成した被験者の TTCRi］。
- バイタルサイン、ECOG PS、心電図、LVEF に関する ECHO 又は MUGA の結果（臨床的に必要な場合）（手法については試験実施施設の標準治療に従い、試験期間を通して個々の被験者には同一の方法を用いた。ドイツの試験実施施設では ECHO のみが使用された）。
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査）。
- 有害事象、AESI、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象。
- 併用薬の使用。
- 輸血必要量（血小板及び赤血球輸血の単位数）、感染率、入院日数、並びに臨床的ベネフィットを示すその他の有効性及び安全性の指標。
- QoL 評価（EORTC QLC-C30 及び EQ-5D-5L）のベースライン時からの変化。
- CR_{IDH1_MC} 率。
- 本剤又はプラセボ、及びアザシチジンへの曝露（治験薬の用量変更及び用量強度を含む）。
- 循環血漿中の本剤及び 2-HG の濃度。

2.1.8.4　探索的評価項目

- 投与期間中の形態学的、機能的、代謝的及び生物学的な変化について、確立された及び未確立の様々なバイオマーカーによる評価。

なお、QoL 評価、本剤と 2-HG の PD/PK 関係及びバイオマーカーの解析結果については、本試験の総括報告書（CSR）内で報告されなかったため、本 2.7.6_2 項に含めていない。

2.1.9　解析方法

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性、有効性、安全性、PK 及び PD に関する要約を適宜作成した。カテゴリカルデータを頻度分布（被験者の数及び割合）に

よって要約した。連続データを記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）によって要約した。また、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの期間を推定した。点推定値及びその 95%信頼区間（CI）を適宜算出するとともに、中央値及び他の分位値、並びに個々の時点の推定値（3、6 及び 12 カ月率など）も算出した。

すべてのデータを被験者別の一覧表に示した。

データカットオフ日までのすべての被験者データに基づいて本試験のデータを解析した。

なお、特に断らない限り、本 2.7.6_2 項の記載は Primary CSR（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）に基づくものである。OS のデータのみ、CSR Addendum（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）に基づく更新データを併記した。

2.1.9.1　解析対象集団

同意説明文書に署名し、スクリーニングを受けた被験者のみを以下に示す解析集団に含めた。以下の解析対象集団を評価し、データの提示に使用した。

- 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。FAS を、人口統計学的特性、その他のベースライン特性、被験者の内訳、治験実施計画書からの重大な逸脱、後続療法及び有効性の解析に用いた。
- 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。安全性解析対象集団を、人口統計学的特性、その他のベースライン特性、曝露、併用薬及び安全性の解析に用いた。
- 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。PPS を、有効性（主要評価項目及び重要な副次的評価項目のみ）の解析のみに用いた。
  - 無作為化された治験薬を 1 回も投与されていない。
  - 強力な化学療法が適応となる。
  - 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。

- BAS：
  FAS のサブセットとし、治験薬投与期間中にバイオマーカー検体が 1 回以上採取され、IDH1 変異アレル頻度データが得られたすべての被験者を含む集団。BAS を、バイオマーカーの解析に用いた。
- PK 解析対象集団：
  治験薬（本剤）を 1 回以上投与され、Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 に本剤の血漿中濃度データが 1 時点以上（0 濃度以外）で得られたすべての被験者を含む集団。
- PD 濃度解析対象集団：
  治験薬（本剤及びアザシチジン、又はプラセボ及びアザシチジン）を 1 回以上投与され、2-HG の血漿中濃度データが 1 時点以上で得られたすべての被験者を含む集団。

2.1.9.2　有効性の解析

全体的な第 1 種過誤率をコントロールするため、主要有効性評価項目（EFS）での検定が有意であった場合のみ重要な副次的有効性評価項目に対して検定を実施する固定順序手順を用いた。検定を、EFS、CR 率、OS、CR+CRh 率、ORR の順に実施した。その他の解析では、α 水準のコントロールを実施しなかった。

2.1.9.2.1　主要評価項目の解析

EFS を、無作為化層別因子で層別化したログランク検定を用い、投与群間で比較した。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た。特に、1 日並びに 3、6、9、12、18、24 及び 36 カ月時点の EFS 率を推定し、両側 95% CI とともに示した。これらの時点の生存関数推定値の CI を、未変換スケールの CI への逆変換を含む両対数変換を用いて算出した。標準誤差の推定値を、Greenwoodの式によって算出した。ハザード比（HR）を、無作為化層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。さらに、FAS 又は PPS を用い、EFS に関して、事前に規定した感度分析を実施した。また、事前に規定したカテゴリーに基づく部分集団解析を実施し、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。

2.1.9.2.2　副次的評価項目の解析

CR 率、CR+CRh 率、ORR 及び CR+CRi（CRp を含む）率を、Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって投与群間で比較し、オッズ比及びその 95% CI を示した。

OS を、無作為化層別因子で層別化したログランク検定によって比較し、無作為化層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて HR を推定した。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た。

DOCR、DOCRh、DOR 及び 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た。

TTCR、TTCRh、TTR 及び TTCRi の記述統計量を、投与群別に要約した。

HRQoL 評価については、各来院日の EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L のスコア、並びに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。

2.1.9.3　薬物動態及び薬力学の解析

PK パラメータを、個々の被験者の Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 の本剤の血漿中濃度－時間データに基づいて、非コンパートメント解析法を用いて算出した。

2-HG の血漿中濃度について、各来院日［Cycle 1 の Day 1（ベースライン時）及び Cycle 1 の Day 15］の測定値及びベースライン時からの変化率を、線形スケールで箱ひげ図にプロットした。

2.1.9.4　安全性の解析

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。また、特に言及がない限り、TEAE に基づき有害事象を要約した。

すべての有害事象を被験者別の一覧に示し、治験薬投与期間以外に発現した有害事象にフラグをつけた。特に言及がない限り、TEAE を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 に従って器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）で示し、重症度（NCI CTCAE Version 4.03 でのグレード判定に基づく）、重篤度、並びに治験薬との関連性別に、本剤+アザシチジン群での発現頻度順（降順）で要約した。

2.1.9.5　計画された解析に関する変更

統計解析計画書（SAP）には、データカットオフ日［主要評価項目（EFS）の最終解析に必要なイベント数及び無作為化されたすべての被験者に対する 24 週間以上の追跡調査によって決定される］までに得られたすべてのデータを CSR に含めることを記載していたが、IDMC の勧告（2.1.9.6 項参照）に基づいてデータカットオフ日を変更した。

計画外の解析及び試験の早期中止を考慮するために、事前に SAP で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棄却限界値を、有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目のそれぞれに対して個別に適用した。特に、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets 法）を有効性の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。解析時に、有効性の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、事前に SAP で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。算出には、EAST Version 6.5 及び R Version 4.0.5 を用いた。EFS、CR、OS、CR+CRh 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。

後続の抗悪性腫瘍療法の開始日よりも前に実施された疾患評価に加え、開始日当日に実施された疾患評価も、再発の判定で考慮された。

データカットオフ日時点で、10 例が 24 週間以下の治験薬投与を継続中で、CR を未達成であった。これらの被験者は、治療不成功について評価できなかったため、無作為化日の時点で打ち切りとした。

EFS の部分集団解析で規定した各カテゴリーに基づいて、EFS と同様の方法で OS の部分集団解析を実施した。

ベースライン時の輸血依存、ベースライン後の輸血非依存、及びベースライン時の輸血依存からベースライン後の輸血非依存への変更を、輸血の種類（赤血球、血小板、赤血球及び／又は血小板、並びに赤血球及び血小板）及び投与群別に要約した。

2.1.9.6　IDMC の勧告

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、IDMC 会議が開催され、安全性データレビューが実施された。非公開セッションで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、計画どおりの試験継続が IDMC から治験依頼者へ勧告され、非公開セッションでは追加解析が要請された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された臨時 IDMC 会議で、追加解析結果がレビューされたが、投与群間差は有意なものとして結論付けられなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された IDMC 会議で、データカットオフ日の 2021 年 3 月 18 日時点で試験に組み入れられていた被験者 146 例に基づく安全性データがレビューされ、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引き続き認められた。そこで、OS、EFS 及び臨床反応を含む有効性の追加解析が盲検解除下で実施され、同日に本試験の被験者募集中止が IDMC によって勧告された。セルヴィエ社は、試験実施に直接関わる臨床試験チームのメンバーに対しては盲検性を維持し、盲検解除された少人数グループを分離して IDMC の勧告に対処した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、セルヴィエ社の盲検解除されたメンバーは、治験依頼者であるアギオス社と協議の上、IDMC による被験者募集中止の勧告に関して FDA の助言を得た。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、セルヴィエ社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、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。

2.1.10　試験実施施設

199 施設（20 カ国・地域：日本からは 12 施設）、うち 89 施設（20 カ国・地域：日本の 4 施設）で被験者の組入れあり。

2.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日
データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日（データカットオフ日時点で本試験は継続中）
OS 更新のデータカットオフ日：2022 年 6 月 30 日（データカットオフ日時点で本試験は継続中）

2.2　被験者の内訳

被験者の内訳（FAS）を表 2.2:1 に示す。

データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で、146 例が無作為化され（本剤+アザシチジン群 72 例、プラセボ+アザシチジン群 74 例）、このうち 144 例（98.6%）が治験薬を 1 回以上投与された（本剤+アザシチジン群 71 例、プラセボ+アザシチジン群 73 例）。2 例（各投与群 1 例）が治験薬投与前に死亡した。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。

治験薬の投与中止理由は投与群間で同様であったが、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高かった。本剤又はプラセボの投与を中止した被験者は、106 例［本剤+アザシチジン群 45 例（62.5%）、プラセボ+アザシチジン群 61 例（82.4%）］であった。

データカットオフ日（2021 年 3 月 18 日）時点で、無作為化された 146 例のうち 85 例（58.2%）が試験を中止した。

無作為化された 146 例全例が FAS に採用され、このうち 141 例（96.6%）が PPS、77 例（52.7%）が BAS に採用された。治験薬を 1 回以上投与された 144 例全例が安全性解析対象集団に採用された。

治験薬（本剤）を 1 回以上投与され、本剤の血漿中濃度データが 1 時点以上で得られた 65 例のうち、PK 解析対象集団として 61 例が Cycle 1 の Day 1 の PK パラメータ評価に採用され、44 例が Cycle 2 の Day 1 又は規定外の Day 29 若しくは Day 31 の PK パラメータ評価に採用された。PD 濃度解析対象集団には、129 例が採用された。

表 2.2:1　被験者の内訳（FAS）

Disposition	Ivosidenib + azacitidine (N=72) n (%)	Placebo + azacitidine (N=74) n (%)	Total (N=146) n (%)
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	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	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, Table 14.1-2.2
Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IWG = International Working Group; wk = week.
Note: The denominator used to calculate percentages was the number of subjects in the full analysis set within each column.

2.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（FAS）をそれぞれ表 2.3:1 及び表 2.3:2 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡がとれていた。

表 2.3:1　人口統計学的特性（FAS）

Demographics	Ivosidenib + azacitidine (N=72) n (%)	Placebo + azacitidine (N=74) n (%)	Total (N=146) n (%)
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)
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, Table 14.1-5.1

Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
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.

表 2.3:2　ベースライン時の疾患特性（FAS）

Baseline Disease Characteristic	**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]
Missing	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4) [5]

表 2.3:2 ベースライン時の疾患特性（FAS）（続き 1）

Baseline Disease Characteristic	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
***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)

表 2.3:2　ベースライン時の疾患特性（FAS）（続き 2）

Baseline Disease Characteristic	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
ANC [10 ^{9}/L] [3]			
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
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 (LDH) [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

表 2.3:2　ベースライン時の疾患特性（FAS）（続き 3）

Baseline Disease Characteristic	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)	Total (N=146)
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)
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, Table 14.1-6.1
Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; IWRS = interactive web response system; MDS = myelodysplastic syndrome; MPD = myeloproliferative disease; SD = standard deviation.
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 will be used as the primary source. If a bone marrow aspirate assessment is not available, a bone marrow biopsy assessment will be 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.

2.4　有効性の結果

特に言及がない限り、FAS を対象とした有効性の結果を示した。

2.4.1　主要評価項目

EFS の概要（FAS）を表 2.4:1 に示す。

有効性の主要評価項目が達成され、未治療の IDH1m AML に対する本剤とアザシチジンの併用投与時（本剤+アザシチジン群）に、プラセボとアザシチジンの併用投与時（プラセボ+アザシチジン群）と比較して、EFS の確実な改善が認められた（片側 p=0.0011、HR=0.33、95% CI：0.16～0.69）。3、6、9、12、18 及び 24 カ月時点で、本剤+アザシチジン群で治療効果の持続性が示された。12 及び 24 カ月時点の EFS 率は、本剤+アザシチジン群でそれぞれ 37.4%及び 22.2%、プラ

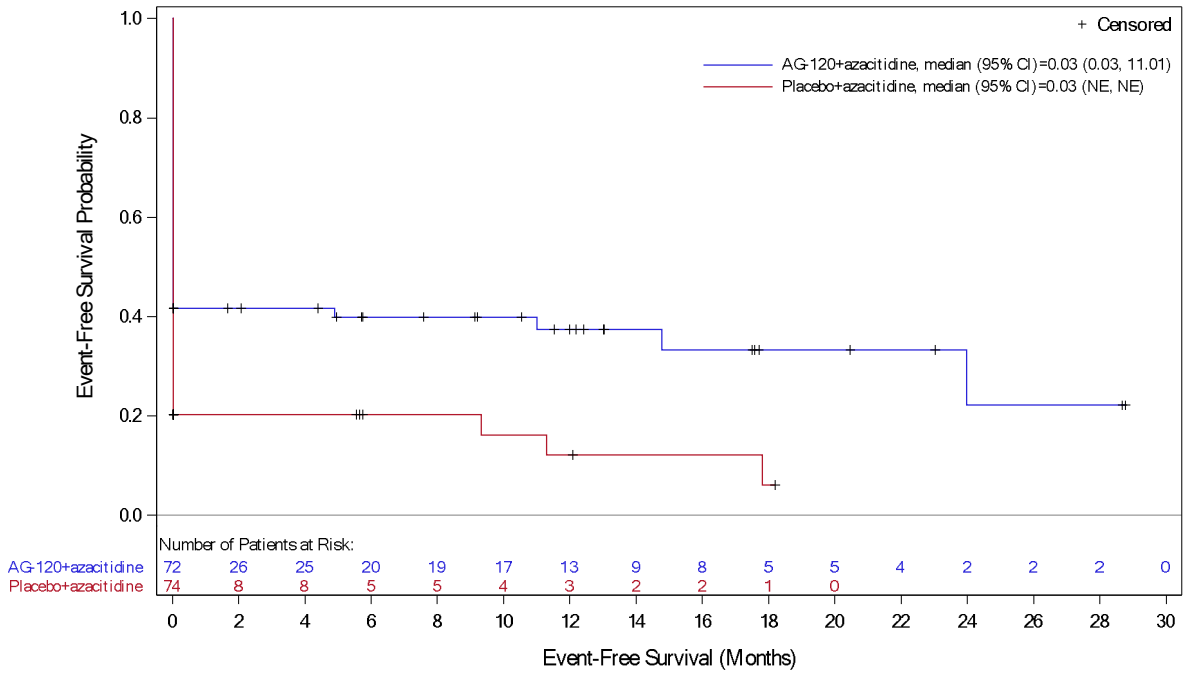
セボ+アザシチジン群でそれぞれ 12.2%及び推定不能であった（データカットオフ日までに、プラセボ+アザシチジン群では 24 カ月以上の EFS を達成した被験者はいなかった）。EFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 2.4:1 に示す。

表 2.4:1　無イベント生存期間の概要（FAS）

Endpoint	Ivosidenib + azacitidine (N=72)	Placebo + azacitidine (N=74)
Event-free survival [months] [1]		
Number (%) of Events	46 (63.9)	62 (83.8)
Treatment failure	42 (58.3)	59 (79.7)
TF, on treatment >24 weeks without CR	16 (22.2)	11 (14.9)
TF, treatment discontinuation ≤ 24 week 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, Table 14.2.1-1.1
Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviations: EFS = event free survival; NE = not estimable; TF = treatment failure.
[1] EFS = (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 one-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, Figure 14.2.1-1.1
Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; CI = confidence interval; NE = not estimable.

図 2.4:1　無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

EFS は、「24 週までの CR 率」及び「24 週までに 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。24 週までの 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。24 週までに 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。EFS 率は、12、18 及び 24 カ月時点でプラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で高く、本剤+アザシチジン群での治療効果の持続性が示された。

さらに、この EFS の確実な改善は、FAS の大半の部分集団及び計画した感度分析で一貫して認められた。

2.4.2　副次的評価項目

2.4.2.1　重要な副次的評価項目

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 では、プラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン群で統計学的に有意な改善が認められた。

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。

OS では、プラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+アザシチジン群で統計学的に確実かつ臨床的に意義のある改善が認められ、HR は 0.44（95% CI：0.27～0.73；片側 p=0.0005）であり、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。また、2022 年 6 月 30 日のデータカットオフに基づく OS の更新データでも、プラセボ+アザシチジン群と比較して本剤+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。

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。

2.4.2.2　その他の副次的評価項目

その他の副次的評価項目である CR+CRi（CRp を含む）率、DOCR、DOCRh、DOR、DOCRi、TTCR、TTCRh、TTR 及び TTCRi についても、プラセボ+アザシチジン群と比較して、本剤+アザシチジン群で良好な結果が得られた。

CR+CRi（CRp を含む）率は、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%）であった。

TTCR 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。

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。

TTR 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。

CR_{IDH1_MC} 率（BAS）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かった（骨髄単核細胞を対象とした

CR_{IDH1_MC}率のオッズ比：7.97、95% CI：1.60～39.65、名目上の片側 p=0.0027；末梢血単核細胞を対象とした CR_{IDH1_MC}率のオッズ比：3.73、95% CI：1.08～12.85、名目上の片側 p=0.0171）。

治験薬投与期間中に輸血を受けた被験者の割合（安全性解析対象集団）は、本剤+アザシチジン群［66/71 例（93.0%）］とプラセボ+アザシチジン群［65/73 例（89.0%）］で同程度であった。しかし、ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち、ベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合（FAS）は、プラセボ+アザシチジン群［12/40 例（30.0%）］よりも本剤+アザシチジン群［20/39 例（51.3%）］で高かった（片側 p=0.0289）。

感染事象の発現割合（安全性解析対象集団）は、プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で低かった（2.6.2 項）。TEAE による試験中の入院率（安全性解析対象集団）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。治験薬曝露期間 1 人年あたりの入院日数は本剤+アザシチジン群で 0.5、プラセボ+アザシチジン群で 0.8 であった。

HRQoL データによって、有効性データがさらに裏付けられた。EORTC-QLQ-C30 及び EQ-5D-5L 質問票を用いた QoL 評価の結果、多くの HRQoL ドメイン（Global Health Status/QoL 及び Fatigue を含む）で安定かつ臨床的に意義のある改善が認められ、本剤+アザシチジン群の臨床的ベネフィットが裏付けられた。

2.5　薬物動態及び薬力学の結果

本剤 500 mg 1 日 1 回をアザシチジンと併用して単回又は反復経口投与したときの本剤の血漿中薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）を表 2.5:1 に示す。

本剤 500 mg 1 日 1 回をアザシチジンと併用して単回又は反復投与したとき、本剤は速やかに吸収された。Cycle 2 の Day 1 での本剤の曝露量は、Cycle 1 の Day 1 時よりも大きく、低～中等度の蓄積が認められた。

表 2.5:1　本剤 500 mg 1 日 1 回をアザシチジンと併用して単回又は反復経口投与したときの本剤の血漿中薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

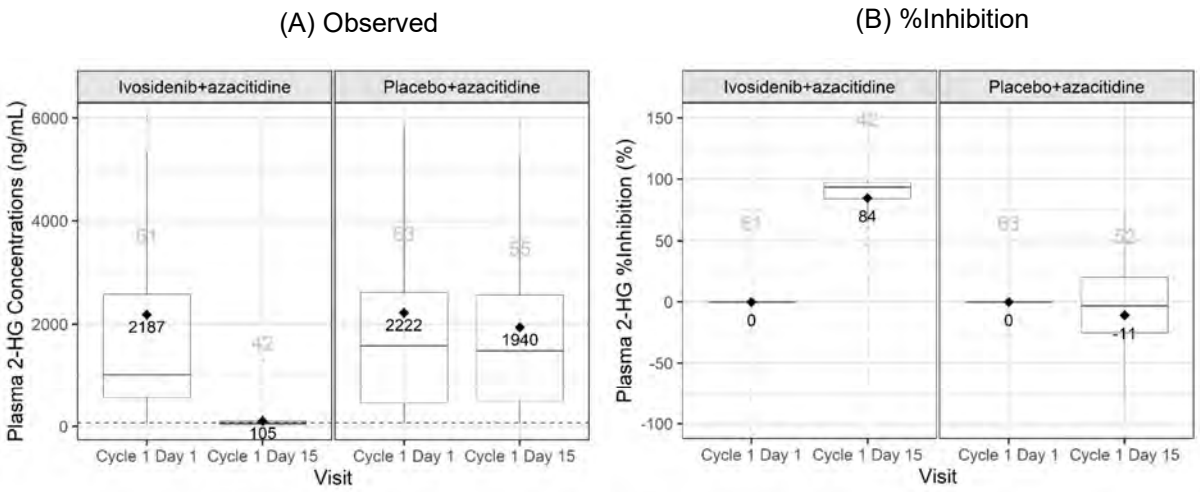
VISIT	Pharmacokinetic Parameter[1]	N	Geometric Mean	GeoCV%
C1D1	AUC_{0-4} [hr·ng/mL]	50	12683.3	54.9
	C_{max} [ng/mL]	59	4820.5	38.7
	t_{max} [hr][2]	59	2.57	(0.50 - 4.25)
C2D1	AUC_{0-4} [hr·ng/mL]	34	20110.9	36.9
	AUC_{0-24} [hr·ng/mL]	32	106325.8	40.9
	C_{max} [ng/mL]	34	6144.9	33.8
	t_{max} [hr][2]	34	2.22	(0.52 - 4.67)
	$R_{acc}(AUC_{0-4})$	29	1.580	86.4
	$R_{acc}(C_{max})$	33	1.216	57.4

Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-009-PKPD, Table 8.2.2.1
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to x hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CxDy = Cycle x, Day y; CV% = coefficient of variation; GeoCV% = geometric CV%; GeoMean =

geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; $R_{acc}(AUC_{0-4})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-4}; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; Std Dev = standard deviation; t_{max} = time of maximum observed plasma concentration.
For the calculation of AUC_{0-24}, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 h at C2D1 was imputed using the pre-dose concentration at C2D1.
Unscheduled Day 29 and Unscheduled Day 31 concentrations were summarized under C2D1.
1　GeoCV%, unless otherwise specified.
2　Median (Min, Max).

本剤又はプラセボをアザシチジンと併用して経口投与したときの Cycle 1 の Day 1 投与前（トラフ）及び Cycle 1 の Day 15 における血漿中 2-HG 濃度（Observed）及びその抑制率（%Inhibition）の箱ひげ図（線形スケール）（PD 濃度解析対象集団）を図 2.5:1 に示す。

ベースライン時の血漿中 2-HG 濃度は、未治療の IDH1m AML 被験者の全例で高値であった。Cycle 1 の Day 15 の血漿中 2-HG 濃度は、プラセボ+アザシチジン群ではベースライン時から変化がなかったが、本剤+アザシチジン群ではベースライン時から健康被験者レベル付近まで低下した。Cycle 1 の Day 15 の血漿中 2-HG 抑制率（投与前に基づく）の平均値は、本剤+アザシチジン群で 80%（中央値は 90%超）であった。



Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-009-PKPD, Figure 8.1.1.3
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxygluturate; 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 black 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 2.5:1　本剤又はプラセボをアザシチジンと併用して経口投与したときの Cycle 1 の Day 1 投与前（トラフ）及び Cycle 1 の Day 15 における血漿中 2-HG 濃度（測定値）及びその抑制率の箱ひげ図（線形スケール）（PD 濃度解析対象集団）

2.6　安全性の結果

2.6.1　曝露状況

治験薬の曝露期間の中央値（安全性解析対象集団）は、プラセボ+アザシチジン群［2.76 カ月（四分位範囲：1.38～5.59 カ月）］よりも本剤+アザシチジン群［5.98 カ月（四分位範囲：1.74～15.08 カ月）］で 2 倍超長かった。

2.6.2　有害事象

TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 2.6:1 に示す。

TEAE は、両投与群で 98%超の被験者に認められた［本剤+アザシチジン群 70 例（98.6%）、プラセボ+アザシチジン群 73 例（100.0%）］。

表 2.6:1　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event	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

表 2.6:1　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）(続き)

Adverse Event	Ivosidenib + azacitidine (N=71) n (%)	Placebo + azacitidine (N=73) n (%)
TEAEs 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, Table 14.3.1-1.1
Data cutoff date: 18 March 2021
Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse events.
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.

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった TEAE（PT 別）（安全性解析対象集団）を表 2.6:2 に示す。

発現割合が 10%以上であった SOC 別 TEAE は、本剤+アザシチジン群及びプラセボ+アザシチジン群で同様であり、「胃腸障害」［本剤+アザシチジン群 58 例（81.7%）、プラセボ+アザシチジン群 63 例（86.3%）、以下同順］、「血液およびリンパ系障害」［55 例（77.5%）、48 例（65.8%）］、「感染症および寄生虫症」［50 例（70.4%）、58 例（79.5%）］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［45 例（63.4%）、57 例（78.1%）］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%以上高かった PT 別 TEAE は、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象では、嘔吐［本剤+アザシチジン群 29 例（40.8%）、プラセボ+アザシチジン群 19 例（26.0%）、以下同順］、血小板減少症［20 例（28.2%）、15 例（20.5%）］、好中球減少症［20 例（28.2%）、12 例（16.4%）］、心電図 QT 延長［14 例（19.7%）、5 例（6.8%）］、不眠症［13 例（18.3%）、9 例（12.3%）］、分化症候群［10 例（14.1%）、6 例（8.2%）］、四肢痛［10 例（14.1%）、3 例（4.1%）］、血腫［9 例（12.7%）、1 例（1.4%）］、関節痛［8 例（11.3%）、3 例（4.1%）］、頭痛［8 例（11.3%）、2 例（2.7%）］及び白血球増加症［8 例（11.3%）、1 例（1.4%）］であり、いずれの投与群でも発現割合が 10%未満であった事象では、浮動性めまい［7 例（9.9%）、3 例（4.1%）］、白血球減少症［6 例（8.5%）、2 例（2.7%）］、背部痛［6 例（8.5%）、2 例（2.7%）］及び口腔咽頭痛［6 例（8.5%）、1 例（1.4%）］であった。これらの事象のうち、グレード 3 以上の TEAE の発現割合が本剤+アザシチジン群で 5%以上であった事象は、血小板減少症［17 例（23.9%）、15 例（20.5%）］、好中球減少症［19 例（26.8%）、12 例（16.4%）］、心電図 QT 延長［7 例（9.9%）、2 例（2.7%）］及び白血球減少症［5

例（7.0%）、2 例（2.7%）］であり、その他の事象は大部分が低グレードで、本剤とアザシチジンの併用投与の中止に至らなかった。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認められなかった。

表 2.6:2　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（基本語別）（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, Table 14.3.1-2.4
Data cutoff date: 18 March 2021.
Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse events.
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.
MedDRA Version 23.1 is used.

本剤+アザシチジン群で発現割合が 5%以上であった本剤とのみ関連する TEAE は、心電図 QT 延長［10 例（14.1%）］、分化症候群［8 例（11.3%）］及び白血球増加症［6 例（8.5%）］であった。これらの事象は、プラセボ+アザシチジン群でもプラセボとのみ関連する TEAE として報告された事象であったが、発現割合はより低かった［それぞれ 2 例（2.7%）、5 例（6.8%）及び 1 例（1.4%）］。

本剤又はプラセボとのみ関連するグレード 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 5%以上高かった事象は、心電図 QT 延長［本剤+アザシチジン群 5 例（7.0%）、プラセボ+アザシチジン群 1 例（1.4%）］のみであった。

QT 延長、分化症候群及び白血球増加症は本剤の既知のリスクであり、本試験ではグレード 3 以上（QT 延長及び白血球増加症）又はグレード 2 以上（分化症候群）と評価された場合に AESI として報告された。すべてのグレードの心電図 QT 延長［本剤+アザシチジン群 14 例（19.7%）、プラセボ+アザシチジン群 5 例（6.8%）、以下同順］、分化症候群［10 例（14.1%）、6 例（8.2%）］、及び白血球増加症｛白血球数増加［1 例（1.4%）、0 例］、白血球増加症［8 例（11.3%）、1 例（1.4%）］｝は、本剤+アザシチジン群で発現割合が高かったものの、これらの個々の事象の大半は、低グレードで、治験薬の用量を変更することによって回復した。本剤の投与中止に至った AESI は 1 例（心電図 QT 延長）のみに認められた。心室性頻脈又は心室性不整脈は認められなかった。グレード 4 又は 5 の心電図 QT 延長、分化症候群及び白血球増加症は、プラセボ+アザシチジン群で認められたグレード 4 の分化症候群［1 例（1.4%）］を除いて、いずれの投与群でも認められなかった。

本試験では、出血及び感染を臨床的ベネフィット評価に関連する指標として AESI に含め、特定の MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づいて評価した。

出血事象［出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ 狭域）に基づく］の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群［21 例（28.8%）］よりも本剤+アザシチジン群［29 例（40.8%）］で高かったが、大部分が低グレードであった。本剤+アザシチジン群で発現割合が 3%以上であった出血事象は、血腫［9 例（12.7%）］、鼻出血［7 例（9.9%）］、点状出血［4 例（5.6%）］及び挫傷［3 例（4.2%）］であった。プラセボ+アザシチジン群で発現割合が 3%以上であった出血事象は、鼻出血［5 例（6.8%）］のみであった。大半の出血事象は、治験薬の用量変更に至らず、データカットオフ時点で回復又は軽快していた。グレード 4 の出血事象はいずれの投与群でも認められなかった。死亡に至った出血事象は、本剤+アザシチジン群で 2 例（2.8%、いずれも頭蓋内出血）に認められ、プラセボ+アザシチジン群では認められなかった。死亡に至った出血事象 2 例のうち、1 例は自宅で死亡し、頭蓋内出血の客観的なエビデンスはなかった。他の 1 例は、死亡に至る頭蓋内出血に関連する多くの交絡因子（重度の肺感染、血小板数及び白血球数低値、重度の貧血、並びに腎不全）を有していた。本剤+アザシチジン群で認められた出血事象 55 件のうち、大半は血小板数低値（グレード 1：4 件、グレード 2：3 件、グレード 3：14 件、グレード 4：27 件）の状況下で発現し、7 件は血小板数低値ではない状況下（グレード 0）で発現した。

感染事象［日和見感染（SMQ 広域）に基づく］の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群［36 例（49.3%）］よりも本剤+アザシチジン群［20 例（28.2%）］で低かった。グレード 3 の感染事象

［本剤+アザシチジン群 10 例（14.1%）、プラセボ+アザシチジン群 12 例（16.4%）、以下同順］及びグレード 4 の感染事象［3 例（4.2%）、3 例（4.1%）］の発現割合は投与群間で同程度であったが、死亡に至った感染事象の発現割合はプラセボ+アザシチジン群［7 例（9.6%）］よりも本剤+アザシチジン群［2 例（2.8%）］で低かった。死亡に至った感染事象の内訳は、本剤+アザシチジン群で COVID-19 及び敗血症性ショックが各 1 例、プラセボ+アザシチジン群で敗血症及び敗血症性ショックが各 2 例、並びに気管支肺アスペルギルス症、COVID-19 肺炎及びコリネバクテリウム性敗血症が各 1 例であった。感染事象と同様に、発熱性好中球減少症の発現割合もプラセボ+アザシチジン群［25 例（34.2%）］よりも本剤+アザシチジン群［20 例（28.2%）］で低かった。

なお、その他の TEAE の発現状況については、付録 1、付録 2、付録 3 及び付録 4 を参照のこと。

2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.6.3.1　死亡

治験薬投与期間中の死亡は、本剤+アザシチジン群で 14 例（19.7%）、プラセボ+アザシチジン群で 29 例（39.7%）に認められ、有害事象による死亡［本剤+アザシチジン群 9 例（12.7%）、プラセボ+アザシチジン群 21 例（28.8%）、以下同順］又は再発／疾患進行による死亡［5 例（7.0%）、8 例（11.0%）］であった。

死亡に至った TEAE は、本剤+アザシチジン群で 10 例（14.1%）、プラセボ+アザシチジン群で 21 例（28.8%）に認められた。いずれの投与群でも、治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった。

死亡に至った TEAE は、本剤+アザシチジン群では、頭蓋内出血が 2 例（2.8%）、虚血性脳卒中、痙攣発作、COVID-19、肺炎、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群、腺癌及び肺塞栓症が各 1 例（1.4%）で認められた。プラセボ+アザシチジン群では、最も発現割合が高かった死亡に至った TEAE は肺炎［5 例（6.8%）］であった。

TEAE による死亡例の叙述を付録 5 に含めた。

2.6.3.2　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は、本剤+アザシチジン群で 49 例（69.0%）、プラセボ+アザシチジン群で 60 例（82.2%）に認められた。プラセボ+アザシチジン群よりも本剤+アザシチジン群で発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE は、COVID-19［本剤+アザシチジン群 2 例（2.8%）、プラセボ+アザシチジン群 0 例、以下同順］、分化症候群［6 例（8.5%）、1 例（1.4%）］、肺塞栓症［3 例（4.2%）、1 例（1.4%）］、並びに胸水及び頭蓋内出血［各 2 例（2.8%）、0 例］であった。一方、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%以上低かった重篤な TEAE は、肺炎［14 例（19.7%）、16 例（21.9%）］、発熱性好中球減少症［17 例（23.9%）、20 例（27.4%）］、敗血症［1 例（1.4%）、3 例（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 例、2 例（2.7%）］であった。

全体として、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重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ+アザシチジン群［9 例（12.3%）］よりも本剤+アザシチジン群［16 例（22.5%）］で高かったが、PT 別の重篤な TEAE の発現割合には臨床的に重要な違いは認められなかった。

本剤又はプラセボと関連する重篤な TEAE 発現例の叙述を付録 5 に含めた。すべての重篤な TEAE の叙述については CSR Section 14.3.3 を参照のこと。

2.6.3.3　その他の重要な有害事象

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［19 例（26.8%）］とプラセボ+アザシチジン群［19 例（26.0%）］で同程度であり、本剤+アザシチジン群で 2 例以上に発現した事象は肺塞栓症［2 例（2.8%）］のみであった。

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、本剤+アザシチジン群［3 例（4.2%）］とプラセボ+アザシチジン群［2 例（2.7%）］で同程度であった。

アザシチジンのみの投与中止に至った TEAE は、本剤+アザシチジン群で 2 例（2.8%）、プラセボ+アザシチジン群で 1 例（1.4%）のみに認められた。

2.6.4　臨床検査値

治験薬投与期間中、血液学的検査値及び血液生化学検査値に悪化（グレードを問わない又はグレード 3 若しくは 4 への悪化）が認められた被験者数は、投与群間でおおむね同程度であった。血液凝固検査値のグレード 4 への悪化は認められず、グレード 3 への悪化が認められた被験者はまれであった。

本剤+アザシチジン群の 1 例（1.4%）が potential Hy's Law の基準（AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した。本被験者は、これらの肝酵素上昇を説明できる複数の寄与因子及び交絡因子を有していた。本被験者は、肝酵素が上昇し始めた時点で、本剤とアザシチジンの併用投与を 4 日間しか受けていなかった。本被験者は、敗血症下で急速に進行する多臓器機能不全症候群を発症しており、昇圧剤による治療を必要としたことから低血圧及び低潅流の発現が示唆され、さらに、単剤又は併用で肝臓への有害作用を及ぼす可能性がある複数の薬剤を使用していた。遅発性の薬物性肝障害の可能性はあるものの、臨床像から、肝酵素上昇は治験薬と関連がなく、被験者の併存症及び併用薬によるものであることが示唆された。

2.6.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインの異常は投与群間で同様であった。

治験薬投与期間中に QTcF がベースライン時から 60 ms 超増加した被験者は、本剤+アザシチジン群（69 例）で 15 例（21.7%）、プラセボ+アザシチジン群（71 例）で 10 例（14.1%）であった。治験薬投与期間中に QTcF が 450 ms 超、480 ms 超及び 500 ms 超となった被験者は、本剤+アザシチジン群（71 例）ではそれぞれ 38 例（53.5%）、18 例（25.4%）及び 10 例（14.1%）であり、プ

ラセボ+アザシチジン群（71 例）ではそれぞれ 23 例（32.4%）、6 例（8.5%）及び 2 例（2.8%）であった。

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、本剤+アザシチジン群（71 例）では、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。

2.7　結論

有効性及び安全性の結果から、未治療の 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示され、その安全性プロファイルは許容かつ管理可能であることが示された。

極めてまれな本疾患を対象とする臨床的に意義のある本試験の結果は、血液悪性腫瘍及び悪性固形腫瘍を有する患者で確立された本剤の安全性によって裏付けられ、本試験の結果から、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に対して本剤とアザシチジンの併用投与が安全かつ有効な標的療法であることが示された。

2.8　付録

【付録 1】	治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 2】	治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）
【付録 3】	治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 4】	治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 5】	死亡例及び本剤又はプラセボと関連する重篤な有害事象発現例の叙述

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（1 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Subjects with events	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)
Abdominal pain［腹痛］	6 (8.5)	7 (9.6)
Haemorrhoids［痔核］	5 (7.0)	8 (11.0)
Aphthous ulcer［アフタ性潰瘍］	3 (4.2)	1 (1.4)
Dyspepsia［消化不良］	3 (4.2)	2 (2.7)
Dysphagia［嚥下障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	3 (4.2)	3 (4.1)
Abdominal distension［腹部膨満］	2 (2.8)	1 (1.4)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	2 (2.8)	3 (4.1)
Anal fissure［裂肛］	2 (2.8)	0
Dry mouth［口内乾燥］	2 (2.8)	1 (1.4)
Hiatus hernia［裂孔ヘルニア］	2 (2.8)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（2 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Gastrointestinal disorders (Continued)［胃腸障害］（続き）		
Odynophagia［嚥下痛］	2 (2.8)	2 (2.7)
Tongue ulceration［舌潰瘍］	2 (2.8)	1 (1.4)
Abdominal discomfort［腹部不快感］	1 (1.4)	0
Abdominal hernia［腹部ヘルニア］	1 (1.4)	0
Abdominal pain lower［下腹部痛］	1 (1.4)	1 (1.4)
Abnormal faeces［異常便］	1 (1.4)	0
Anal erythema［肛門紅斑］	1 (1.4)	0
Anal haemorrhage［肛門出血］	1 (1.4)	0
Chronic gastritis［慢性胃炎］	1 (1.4)	0
Colitis ischaemic［虚血性大腸炎］	1 (1.4)	0
Dental caries［齲歯］	1 (1.4)	0
Diverticular perforation［憩室穿孔］	1 (1.4)	1 (1.4)
Gastritis［胃炎］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal haemorrhage［胃腸出血］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal pain［消化器痛］	1 (1.4)	0
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	1 (1.4)	0
Haematochezia［血便排泄］	1 (1.4)	1 (1.4)
Inguinal hernia［鼠径ヘルニア］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（3 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Gastrointestinal disorders (Continued)［胃腸障害］（続き）		
Lower gastrointestinal haemorrhage［下部消化管出血］	1 (1.4)	0
Mouth haemorrhage［口腔内出血］	1 (1.4)	2 (2.7)
Oesophagitis［食道炎］	1 (1.4)	0
Oral mucosa haematoma［口腔粘膜血腫］	1 (1.4)	0
Oral pain［口腔内痛］	1 (1.4)	2 (2.7)
Proctalgia［肛門周囲痛］	1 (1.4)	5 (6.8)
Retching［レッチング］	1 (1.4)	1 (1.4)
Tongue coated［舌苔］	1 (1.4)	0
Toothache［歯痛］	1 (1.4)	2 (2.7)
Ascites［腹水］	0	1 (1.4)
Cheilitis［口唇炎］	0	1 (1.4)
Colitis［大腸炎］	0	1 (1.4)
Erosive duodenitis［びらん性十二指腸炎］	0	1 (1.4)
Gastrointestinal disorder［胃腸障害］	0	1 (1.4)
Gingival hypertrophy［歯肉肥厚］	0	1 (1.4)
Gingival oedema［歯肉浮腫］	0	1 (1.4)
Ileus［イレウス］	0	1 (1.4)
Intestinal polyp［腸管ポリープ］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（4 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Gastrointestinal disorders (Continued)［胃腸障害］（続き）		
Neutropenic colitis［好中球減少性大腸炎］	0	1 (1.4)
Oral disorder［口腔障害］	0	1 (1.4)
Periodontal disease［歯周病］	0	1 (1.4)
Rectal discharge［直腸分泌物］	0	1 (1.4)
Rectal haemorrhage［直腸出血］	0	2 (2.7)
Regurgitation［吐き戻し］	0	1 (1.4)
Salivary hypersecretion［流涎過多］	0	1 (1.4)
Stomatitis［口内炎］	0	5 (6.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage［上部消化管出血］	0	1 (1.4)
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)
Leukopenia［白血球減少症］	6 (8.5)	2 (2.7)
Neutrophilia［好中球増加症］	2 (2.8)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（5 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Blood and lymphatic system disorders (Continued)［血液およびリンパ系障害］（続き）		
Coagulopathy［凝血異常］	1 (1.4)	1 (1.4)
Febrile bone marrow aplasia［有熱性骨髄無形成］	1 (1.4)	1 (1.4)
Lymphadenitis［リンパ節炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Lymphadenopathy［リンパ節症］	1 (1.4)	0
Lymphatic disorder［リンパ系障害］	1 (1.4)	0
Pancytopenia［汎血球減少症］	1 (1.4)	0
Splenomegaly［脾腫］	1 (1.4)	1 (1.4)
Spontaneous haematoma［特発性血腫］	1 (1.4)	0
Bicytopenia［二血球減少症］	0	1 (1.4)
Bone marrow failure［骨髄機能不全］	0	2 (2.7)
Cytopenia［血球減少症］	0	1 (1.4)
Disseminated intravascular coagulation［播種性血管内凝固］	0	1 (1.4)
Granulocytosis［顆粒球増加症］	0	1 (1.4)
Splenic infarction［脾臓梗塞］	0	1 (1.4)
Splenic lesion［脾臓病変］	0	1 (1.4)
Splenic vein thrombosis［脾静脈血栓症］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（6 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
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)
Oral herpes［口腔ヘルペス］	4 (5.6)	3 (4.1)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	4 (5.6)	4 (5.5)
Urinary tract infection［尿路感染］	4 (5.6)	7 (9.6)
Periodontitis［歯周炎］	3 (4.2)	0
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	2 (2.8)	3 (4.1)
COVID-19［COVID-19］	2 (2.8)	0
Enterococcal infection［腸球菌感染］	2 (2.8)	1 (1.4)
Folliculitis［毛包炎］	2 (2.8)	0
Hordeolum［麦粒腫］	2 (2.8)	1 (1.4)
Infection［感染］	2 (2.8)	1 (1.4)
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	2 (2.8)	1 (1.4)
Pneumonia fungal［真菌性肺炎］	2 (2.8)	1 (1.4)
Sepsis［敗血症］	2 (2.8)	6 (8.2)
Sinusitis［副鼻腔炎］	2 (2.8)	1 (1.4)
Wound infection［創傷感染］	2 (2.8)	1 (1.4)
Anal abscess［肛門膿瘍］	1 (1.4)	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（7 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
Appendicitis［虫垂炎］	1 (1.4)	0
Bacterial sepsis［細菌性敗血症］	1 (1.4)	0
Cellulitis［蜂巣炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Chronic sinusitis［慢性副鼻腔炎］	1 (1.4)	0
Clostridium difficile colitis［クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Conjunctivitis［結膜炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Cystitis［膀胱炎］	1 (1.4)	0
Diverticulitis［憩室炎］	1 (1.4)	3 (4.1)
Escherichia sepsis［大腸菌性敗血症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Gastroenteritis viral［ウイルス性胃腸炎］	1 (1.4)	0
Gastrointestinal infection［消化管感染］	1 (1.4)	0
Gingivitis［歯肉炎］	1 (1.4)	2 (2.7)
Herpes zoster［帯状疱疹］	1 (1.4)	0
Kidney infection［腎感染］	1 (1.4)	0
Klebsiella sepsis［クレブシエラ性敗血症］	1 (1.4)	0
Localised infection［限局性感染］	1 (1.4)	0
Metapneumovirus infection［メタニューモウイルス感染］	1 (1.4)	0
Nasal herpes［鼻ヘルペス］	1 (1.4)	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（8 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
Oral candidiasis［口腔カンジダ症］	1 (1.4)	5 (6.8)
Oral fungal infection［口腔真菌感染］	1 (1.4)	2 (2.7)
Oral infection［口腔感染］	1 (1.4)	0
Paronychia［爪囲炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Pharyngitis［咽頭炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Pneumonia pseudomonal［シュードモナス性肺炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Pneumonia respiratory syncytial viral［RS ウイルス肺炎］	1 (1.4)	0
Pseudomonas infection［シュードモナス感染］	1 (1.4)	0
Respiratory syncytial virus infection［RS ウイルス感染］	1 (1.4)	0
Rhinitis［鼻炎］	1 (1.4)	0
Septic shock［敗血症性ショック］	1 (1.4)	2 (2.7)
Skin infection［皮膚感染］	1 (1.4)	1 (1.4)
Superinfection［重複感染］	1 (1.4)	0
Vulvovaginal candidiasis［外陰部腟カンジダ症］	1 (1.4)	0
Abdominal infection［腹部感染］	0	1 (1.4)
Abscess limb［四肢膿瘍］	0	1 (1.4)
Achromobacter infection［アクロモバクター感染］	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 Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（9 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
Bacteraemia［菌血症］	0	2 (2.7)
Bacterial infection［細菌感染］	0	1 (1.4)
Bronchitis［気管支炎］	0	3 (4.1)
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)
Enterococcal sepsis［腸球菌性敗血症］	0	1 (1.4)
Escherichia urinary tract infection［大腸菌性尿路感染］	0	1 (1.4)
Eye infection［眼感染］	0	1 (1.4)
Fungal infection［真菌感染］	0	1 (1.4)
Gastroenteritis［胃腸炎］	0	1 (1.4)
Herpes virus infection［ヘルペスウイルス感染］	0	3 (4.1)
Infected dermal cyst［感染性皮膚嚢腫］	0	1 (1.4)
Influenza［インフルエンザ］	0	2 (2.7)
Laryngitis［喉頭炎］	0	1 (1.4)
Lower respiratory tract infection［下気道感染］	0	1 (1.4)
Mucormycosis［ムコール症］	0	1 (1.4)
Mucosal infection［粘膜感染］	0	1 (1.4)
Neutropenic infection［好中球減少性感染］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（10 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
Osteomyelitis［骨髄炎］	0	1 (1.4)
Parotitis［耳下腺炎］	0	2 (2.7)
Perirectal abscess［直腸周囲膿瘍］	0	1 (1.4)
Pleural infection［胸膜感染］	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)
Pneumonia staphylococcal［ブドウ球菌性肺炎］	0	1 (1.4)
Pseudomembranous colitis［偽膜性大腸炎］	0	1 (1.4)
Pseudomonal sepsis［シュードモナス性敗血症］	0	1 (1.4)
Respiratory tract infection fungal［真菌性気道感染］	0	1 (1.4)
Soft tissue infection［軟部組織感染］	0	2 (2.7)
Suspected COVID-19［COVID-19 の疑い］	0	4 (5.5)
Tonsillitis［扁桃炎］	0	1 (1.4)
Tooth abscess［歯膿瘍］	0	3 (4.1)
Tooth infection［歯感染］	0	1 (1.4)
Urinary tract infection enterococcal［腸球菌性尿路感染］	0	1 (1.4)
Vaginal infection［腟感染］	0	1 (1.4)
Vulval cellulitis［女性外陰部蜂巣炎］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1
Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（11 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	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］	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)
Injection site reaction［注射部位反応］	4 (5.6)	5 (6.8)
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	4 (5.6)	2 (2.7)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	3 (4.2)	3 (4.1)
Chest discomfort［胸部不快感］	2 (2.8)	4 (5.5)
Chills［悪寒］	2 (2.8)	3 (4.1)
Infusion site extravasation［注入部位血管外漏出］	2 (2.8)	1 (1.4)
Malaise［倦怠感］	2 (2.8)	0
Pain［疼痛］	2 (2.8)	1 (1.4)
Catheter site haematoma［カテーテル留置部位血腫］	1 (1.4)	0
Chest pain［胸痛］	1 (1.4)	1 (1.4)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	1 (1.4)	3 (4.1)
Influenza like illness［インフルエンザ様疾患］	1 (1.4)	1 (1.4)
Injection site dermatitis［注射部位皮膚炎］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（12 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
General disorders and administration site conditions (Continued)［一般・全身障害および投与部位の状態］（続き）		
Injection site induration［注射部位硬結］	1 (1.4)	1 (1.4)
Injection site inflammation［注射部位炎症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Multiple organ dysfunction syndrome［多臓器機能不全症候群］	1 (1.4)	1 (1.4)
Oedema［浮腫］	1 (1.4)	1 (1.4)
Peripheral swelling［末梢腫脹］	1 (1.4)	0
Suprapubic pain［恥骨上痛］	1 (1.4)	0
Administration site discomfort［投与部位不快感］	0	1 (1.4)
Application site haematoma［適用部位血腫］	0	1 (1.4)
Generalised oedema［全身性浮腫］	0	1 (1.4)
Hyperthermia［高体温症］	0	1 (1.4)
Injection site haematoma［注射部位血腫］	0	1 (1.4)
Injection site rash［注射部位発疹］	0	1 (1.4)
Localised oedema［限局性浮腫］	0	1 (1.4)
Swelling face［顔面腫脹］	0	1 (1.4)
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)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（13 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Investigations (Continued)［臨床検査］（続き）		
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	6 (8.5)	5 (6.8)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	4 (5.6)	3 (4.1)
Weight decreased［体重減少］	4 (5.6)	12 (16.4)
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	3 (4.2)	4 (5.5)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	2 (2.8)	2 (2.7)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	2 (2.8)	3 (4.1)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	1 (1.4)	2 (2.7)
Bilirubin conjugated increased［抱合ビリルビン増加］	1 (1.4)	0
Blast cell count increased［芽球細胞数増加］	1 (1.4)	0
Blood albumin decreased［血中アルブミン減少］	1 (1.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	1 (1.4)	4 (5.5)
Blood fibrinogen decreased［血中フィブリノゲン減少］	1 (1.4)	0
Blood glucose increased［血中ブドウ糖増加］	1 (1.4)	1 (1.4)
Blood potassium decreased［血中カリウム減少］	1 (1.4)	0
Blood pressure increased［血圧上昇］	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］	1 (1.4)	2 (2.7)
Liver function test abnormal［肝機能検査異常］	1 (1.4)	0
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（14 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Investigations (Continued)［臨床検査］（続き）		
Lymphocyte count increased［リンパ球数増加］	1 (1.4)	0
Muscle strength abnormal［筋力異常］	1 (1.4)	0
Occult blood positive［便潜血陽性］	1 (1.4)	0
Oxygen saturation decreased［酸素飽和度低下］	1 (1.4)	0
Platelet count increased［血小板数増加］	1 (1.4)	0
Urine output decreased［尿量減少］	1 (1.4)	2 (2.7)
Weight increased［体重増加］	1 (1.4)	0
White blood cell count increased［白血球数増加］	1 (1.4)	0
Blood bicarbonate decreased［血中重炭酸塩減少］	0	1 (1.4)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	0	1 (1.4)
Blood corticotrophin decreased［血中コルチコトロピン減少］	0	1 (1.4)
Blood magnesium decreased［血中マグネシウム減少］	0	1 (1.4)
Blood potassium increased［血中カリウム増加］	0	1 (1.4)
Blood pressure decreased［血圧低下］	0	1 (1.4)
Carbon dioxide decreased［二酸化炭素減少］	0	1 (1.4)
Glomerular filtration rate decreased［糸球体濾過率減少］	0	1 (1.4)
Herpes simplex test positive［単純ヘルペス検査陽性］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（15 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
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)
Epistaxis［鼻出血］	7 (9.9)	5 (6.8)
Cough［咳嗽］	6 (8.5)	11 (15.1)
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	6 (8.5)	1 (1.4)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	4 (5.6)	1 (1.4)
Productive cough［湿性咳嗽］	3 (4.2)	3 (4.1)
Rhinorrhoea［鼻漏］	3 (4.2)	0
Dyspnoea exertional［労作性呼吸困難］	2 (2.8)	2 (2.7)
Pleural effusion［胸水］	2 (2.8)	6 (8.2)
Acute respiratory failure［急性呼吸不全］	1 (1.4)	1 (1.4)
Hiccups［しゃっくり］	1 (1.4)	0
Hypoxia［低酸素症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Lung infiltration［肺浸潤］	1 (1.4)	0
Nasal dryness［鼻乾燥］	1 (1.4)	0
Pleuritic pain［胸膜痛］	1 (1.4)	0
Pneumonitis［肺臓炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Pulmonary oedema［肺水腫］	1 (1.4)	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（16 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (Continued)［呼吸器、胸郭および縦隔障害］（続き）		
Respiratory failure［呼吸不全］	1 (1.4)	1 (1.4)
Suffocation feeling［窒息感］	1 (1.4)	0
Tachypnoea［頻呼吸］	1 (1.4)	0
Acute pulmonary oedema［急性肺水腫］	0	1 (1.4)
Dysphonia［発声障害］	0	1 (1.4)
Hydrothorax［胸水症］	0	1 (1.4)
Lung disorder［肺障害］	0	1 (1.4)
Nasal septum perforation［鼻中隔穿孔］	0	1 (1.4)
Pleural thickening［胸膜肥厚］	0	1 (1.4)
Pneumothorax［気胸］	0	1 (1.4)
Pulmonary congestion［肺うっ血］	0	1 (1.4)
Pulmonary fibrosis［肺線維症］	0	1 (1.4)
Sinus disorder［副鼻腔障害］	0	1 (1.4)
Throat irritation［咽喉刺激感］	0	1 (1.4)
Wheezing［喘鳴］	0	1 (1.4)
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)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（17 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Metabolism and nutrition disorders (Continued)［代謝および栄養障害］（続き）		
Hypokalaemia［低カリウム血症］	11 (15.5)	21 (28.8)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	5 (7.0)	5 (6.8)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	5 (7.0)	7 (9.6)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	4 (5.6)	2 (2.7)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	3 (4.2)	2 (2.7)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	2 (2.8)	7 (9.6)
Hypocalcaemia［低カルシウム血症］	2 (2.8)	2 (2.7)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	2 (2.8)	5 (6.8)
Acidosis［アシドーシス］	1 (1.4)	0
Dehydration［脱水］	1 (1.4)	1 (1.4)
Folate deficiency［葉酸欠乏］	1 (1.4)	0
Gout［痛風］	1 (1.4)	1 (1.4)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	1 (1.4)	0
Hyperglycaemia［高血糖］	1 (1.4)	6 (8.2)
Hypochloraemia［低クロール血症］	1 (1.4)	0
Hypoglycaemia［低血糖］	1 (1.4)	4 (5.5)
Hypoproteinaemia［低蛋白血症］	1 (1.4)	0
Magnesium deficiency［マグネシウム欠乏］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（18 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Metabolism and nutrition disorders (Continued)［代謝および栄養障害］（続き）		
Malnutrition［栄養障害］	1 (1.4)	2 (2.7)
Vitamin B12 deficiency［ビタミン B12 欠乏］	1 (1.4)	1 (1.4)
Electrolyte imbalance［電解質失調］	0	1 (1.4)
Fluid overload［水分過負荷］	0	1 (1.4)
Glucose tolerance impaired［耐糖能障害］	0	1 (1.4)
Hypercholesterolaemia［高コレステロール血症］	0	1 (1.4)
Hypervolaemia［血液量増加症］	0	1 (1.4)
Metabolic acidosis［代謝性アシドーシス］	0	1 (1.4)
Steroid diabetes［ステロイド糖尿病］	0	1 (1.4)
Tumour lysis syndrome［腫瘍崩壊症候群］	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	32 (45.1)	28 (38.4)
Pruritus［そう痒症］	7 (9.9)	4 (5.5)
Rash［発疹］	7 (9.9)	9 (12.3)
Erythema［紅斑］	6 (8.5)	3 (4.1)
Dry skin［皮膚乾燥］	4 (5.6)	2 (2.7)
Petechiae［点状出血］	4 (5.6)	1 (1.4)
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	3 (4.2)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（19 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (Continued)［皮膚および皮下組織障害］（続き）		
Decubitus ulcer［褥瘡性潰瘍］	2 (2.8)	2 (2.7)
Skin lesion［皮膚病変］	2 (2.8)	0
Skin mass［皮膚腫瘤］	2 (2.8)	0
Dermatitis［皮膚炎］	1 (1.4)	2 (2.7)
Dermatitis bullous［水疱性皮膚炎］	1 (1.4)	0
Dermatitis exfoliative generalised［全身性剥脱性皮膚炎］	1 (1.4)	0
Drug eruption［薬疹］	1 (1.4)	0
Ecchymosis［斑状出血］	1 (1.4)	1 (1.4)
Eczema［湿疹］	1 (1.4)	1 (1.4)
Erythema multiforme［多形紅斑］	1 (1.4)	0
Hidradenitis［汗腺炎］	1 (1.4)	0
Intertrigo［間擦疹］	1 (1.4)	0
Night sweats［寝汗］	1 (1.4)	0
Peau d'orange［ポードレンジ］	1 (1.4)	0
Prurigo［痒疹］	1 (1.4)	0
Psoriasis［乾癬］	1 (1.4)	0
Rash papular［丘疹性皮疹］	1 (1.4)	0
Rosacea［酒さ］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（20 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (Continued)［皮膚および皮下組織障害］（続き）		
Skin discolouration［皮膚変色］	1 (1.4)	0
Toxic skin eruption［中毒性皮疹］	1 (1.4)	0
Urticaria［蕁麻疹］	1 (1.4)	1 (1.4)
Circumoral oedema［口周囲浮腫］	0	1 (1.4)
Dermatitis acneiform［ざ瘡様皮膚炎］	0	1 (1.4)
Hyperhidrosis［多汗症］	0	1 (1.4)
Papule［丘疹］	0	1 (1.4)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	0	4 (5.5)
Seborrhoea［脂漏］	0	1 (1.4)
Skin maceration［皮膚軟化］	0	1 (1.4)
Skin ulcer［皮膚潰瘍］	0	1 (1.4)
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)
Back pain［背部痛］	6 (8.5)	2 (2.7)
Bone pain［骨痛］	4 (5.6)	4 (5.5)
Coccydynia［尾骨痛］	2 (2.8)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（21 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (Continued)［筋骨格系および結合組織障害］（続き）		
Joint swelling［関節腫脹］	2 (2.8)	0
Muscular weakness［筋力低下］	2 (2.8)	1 (1.4)
Musculoskeletal stiffness［筋骨格硬直］	2 (2.8)	0
Osteoarthritis［変形性関節症］	2 (2.8)	0
Arthritis［関節炎］	1 (1.4)	0
Bursitis［滑液包炎］	1 (1.4)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate［ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症］	1 (1.4)	0
Flank pain［側腹部痛］	1 (1.4)	0
Groin pain［鼠径部痛］	1 (1.4)	0
Joint effusion［関節滲出液］	1 (1.4)	0
Joint range of motion decreased［関節可動域低下］	1 (1.4)	0
Muscle spasms［筋痙縮］	1 (1.4)	1 (1.4)
Musculoskeletal pain［筋骨格痛］	1 (1.4)	0
Neck pain［頚部痛］	1 (1.4)	0
Spinal osteoarthritis［変形性脊椎症］	1 (1.4)	0
Gouty arthritis［痛風性関節炎］	0	1 (1.4)
Limb discomfort［四肢不快感］	0	1 (1.4)
Musculoskeletal chest pain［筋骨格系胸痛］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（22 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (Continued)［筋骨格系および結合組織障害］（続き）		
Myalgia［筋肉痛］	0	1 (1.4)
Temporomandibular joint syndrome［顎関節症候群］	0	1 (1.4)
Tenosynovitis［腱鞘炎］	0	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	25 (35.2)	20 (27.4)
Headache［頭痛］	8 (11.3)	2 (2.7)
Dizziness［浮動性めまい］	7 (9.9)	3 (4.1)
Syncope［失神］	5 (7.0)	4 (5.5)
Haemorrhage intracranial［頭蓋内出血］	2 (2.8)	0
Paraesthesia［錯感覚］	2 (2.8)	0
Peripheral sensory neuropathy［末梢性感覚ニューロパチー］	2 (2.8)	0
Brain oedema［脳浮腫］	1 (1.4)	0
Cerebral infarction［脳梗塞］	1 (1.4)	0
Cerebral ischaemia［脳虚血］	1 (1.4)	0
Dysarthria［構語障害］	1 (1.4)	0
Dysgeusia［味覚不全］	1 (1.4)	4 (5.5)
Epilepsy［てんかん］	1 (1.4)	0
Hypoaesthesia［感覚鈍麻］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（23 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Nervous system disorders (Continued)［神経系障害］（続き）		
Ischaemic stroke［虚血性脳卒中］	1 (1.4)	0
Muscle spasticity［筋痙直］	1 (1.4)	0
Restless legs syndrome［下肢静止不能症候群］	1 (1.4)	0
Seizure［痙攣発作］	1 (1.4)	0
Taste disorder［味覚障害］	1 (1.4)	0
Cerebellar atrophy［小脳萎縮］	0	1 (1.4)
Dementia［認知症］	0	1 (1.4)
Depressed level of consciousness［意識レベルの低下］	0	1 (1.4)
Intracranial haematoma［頭蓋内血腫］	0	1 (1.4)
Lethargy［嗜眠］	0	2 (2.7)
Presyncope［失神寸前の状態］	0	2 (2.7)
Somnolence［傾眠］	0	1 (1.4)
Tremor［振戦］	0	1 (1.4)
Vocal cord paralysis［声帯麻痺］	0	1 (1.4)
Vascular disorders［血管障害］	22 (31.0)	19 (26.0)
Haematoma［血腫］	9 (12.7)	1 (1.4)
Hypertension［高血圧］	7 (9.9)	5 (6.8)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1
Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（24 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Vascular disorders (Continued)［血管障害］（続き）		
Hypotension［低血圧］	4 (5.6)	5 (6.8)
Embolism［塞栓症］	2 (2.8)	0
Essential hypertension［本態性高血圧症］	1 (1.4)	0
Thrombophlebitis superficial［表在性血栓性静脈炎］	1 (1.4)	1 (1.4)
Thrombosis［血栓症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Aneurysm［動脈瘤］	0	1 (1.4)
Aortic arteriosclerosis［大動脈硬化症］	0	1 (1.4)
Deep vein thrombosis［深部静脈血栓症］	0	2 (2.7)
Phlebitis［静脈炎］	0	2 (2.7)
Thrombophlebitis［血栓性静脈炎］	0	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)
Anxiety［不安］	5 (7.0)	3 (4.1)
Confusional state［錯乱状態］	5 (7.0)	5 (6.8)
Depression［うつ病］	2 (2.8)	0
Agitation［激越］	1 (1.4)	3 (4.1)
Hallucination［幻覚］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（25 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Psychiatric disorders (Continued)［精神障害］（続き）		
Sleep disorder［睡眠障害］	1 (1.4)	0
Delirium［譫妄］	0	5 (6.8)
Mental disorder［精神障害］	0	1 (1.4)
Restlessness［落ち着きのなさ］	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	18 (25.4)	13 (17.8)
Contusion［挫傷］	3 (4.2)	2 (2.7)
Fall［転倒］	3 (4.2)	4 (5.5)
Skin abrasion［皮膚擦過傷］	2 (2.8)	0
Transfusion reaction［輸血反応］	2 (2.8)	1 (1.4)
Drain site complication［ドレーン留置部位合併症］	1 (1.4)	0
Femur fracture［大腿骨骨折］	1 (1.4)	0
Foot fracture［足骨折］	1 (1.4)	0
Infusion related reaction［注入に伴う反応］	1 (1.4)	0
Procedural hypotension［処置による低血圧］	1 (1.4)	0
Procedural pain［処置による疼痛］	1 (1.4)	1 (1.4)
Subdural haematoma［硬膜下血腫］	1 (1.4)	0
Toxicity to various agents［各種物質毒性］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（26 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications (Continued)［傷害、中毒および処置合併症］（続き）		
Vascular access complication［血管確保合併症］	1 (1.4)	0
Abdominal wound dehiscence［腹部創離開］	0	1 (1.4)
Periorbital haematoma［眼窩周囲血腫］	0	1 (1.4)
Post lumbar puncture syndrome［腰椎穿刺後症候群］	0	1 (1.4)
Post procedural haemorrhage［処置後出血］	0	1 (1.4)
Procedural dizziness［処置によるめまい］	0	1 (1.4)
Procedural headache［処置による頭痛］	0	1 (1.4)
Skin wound［皮膚創傷］	0	1 (1.4)
Traumatic intracranial haemorrhage［外傷性頭蓋内出血］	0	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）］	13 (18.3)	7 (9.6)
Differentiation syndrome［分化症候群］	10 (14.1)	6 (8.2)
Adenocarcinoma［腺癌］	1 (1.4)	0
Cancer pain［癌疼痛］	1 (1.4)	0
Lung adenocarcinoma［肺腺癌］	1 (1.4)	0
Lung neoplasm malignant［肺の悪性新生物］	1 (1.4)	0
Neoplasm skin［皮膚の新生物］	1 (1.4)	0
Adenocarcinoma of colon［結腸腺癌］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（27 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (Continued)［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）］（続き）		
Leukaemia cutis［皮膚白血病］	0	1 (1.4)
Cardiac disorders［心臓障害］	12 (16.9)	17 (23.3)
Atrial fibrillation［心房細動］	2 (2.8)	4 (5.5)
Cardiac failure［心不全］	2 (2.8)	0
Pericardial effusion［心嚢液貯留］	2 (2.8)	1 (1.4)
Tachycardia［頻脈］	2 (2.8)	2 (2.7)
Angina pectoris［狭心症］	1 (1.4)	0
Atrial thrombosis［心房血栓症］	1 (1.4)	0
Atrioventricular block first degree［第一度房室ブロック］	1 (1.4)	0
Bradycardia［徐脈］	1 (1.4)	3 (4.1)
Diastolic dysfunction［拡張機能障害］	1 (1.4)	0
Left ventricular hypertrophy［左室肥大］	1 (1.4)	0
Arrhythmia［不整脈］	0	3 (4.1)
Arteriosclerosis coronary artery［冠動脈硬化症］	0	1 (1.4)
Atrial flutter［心房粗動］	0	2 (2.7)
Atrial tachycardia［心房頻脈］	0	1 (1.4)
Atrioventricular block［房室ブロック］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（28 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Cardiac disorders (Continued)［心臓障害］（続き）		
Cardiac discomfort［心不快感］	0	1 (1.4)
Cardiac failure congestive［うっ血性心不全］	0	1 (1.4)
Sinus tachycardia［洞性頻脈］	0	1 (1.4)
Supraventricular extrasystoles［上室性期外収縮］	0	1 (1.4)
Supraventricular tachycardia［上室性頻脈］	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	12 (16.9)	18 (24.7)
Acute kidney injury［急性腎障害］	4 (5.6)	5 (6.8)
Haematuria［血尿］	2 (2.8)	0
Renal failure［腎不全］	2 (2.8)	2 (2.7)
Bladder pain［膀胱痛］	1 (1.4)	0
Incontinence［失禁］	1 (1.4)	0
Micturition disorder［排尿異常］	1 (1.4)	1 (1.4)
Urinary retention［尿閉］	1 (1.4)	2 (2.7)
Urinary tract disorder［尿路障害］	1 (1.4)	0
Urinary tract obstruction［尿路閉塞］	1 (1.4)	1 (1.4)
Chronic kidney disease［慢性腎臓病］	0	1 (1.4)
Dysuria［排尿困難］	0	3 (4.1)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（29 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Renal and urinary disorders (Continued)［腎および尿路障害］（続き）		
Nephropathy toxic［中毒性ネフロパシー］	0	1 (1.4)
Pollakiuria［頻尿］	0	3 (4.1)
Renal cyst［腎嚢胞］	0	1 (1.4)
Urinary incontinence［尿失禁］	0	1 (1.4)
Eye disorders［眼障害］	11 (15.5)	7 (9.6)
Eye haematoma［眼血腫］	2 (2.8)	0
Ocular hyperaemia［眼充血］	2 (2.8)	0
Cataract［白内障］	1 (1.4)	0
Conjunctival haemorrhage［結膜出血］	1 (1.4)	1 (1.4)
Dry eye［ドライアイ］	1 (1.4)	2 (2.7)
Eye haemorrhage［眼出血］	1 (1.4)	1 (1.4)
Eyelid bleeding［眼瞼出血］	1 (1.4)	0
Eyelid oedema［眼瞼浮腫］	1 (1.4)	0
Retinal detachment［網膜剥離］	1 (1.4)	0
Retinal haemorrhage［網膜出血］	1 (1.4)	0
Visual impairment［視力障害］	1 (1.4)	0
Diplopia［複視］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（30 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Eye disorders (Continued)［眼障害］（続き）		
Eyelids pruritus［眼瞼そう痒症］	0	1 (1.4)
Retinal vascular disorder［網膜血管障害］	0	1 (1.4)
Vision blurred［霧視］	0	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders［生殖系および乳房障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Benign prostatic hyperplasia［良性前立腺肥大症］	1 (1.4)	0
Breast mass［乳房腫瘤］	1 (1.4)	0
Vulvovaginal pruritus［外陰腟そう痒症］	1 (1.4)	0
Genital lesion［生殖器病変］	0	1 (1.4)
Ear and labyrinth disorders［耳および迷路障害］	2 (2.8)	4 (5.5)
Ear pain［耳痛］	1 (1.4)	0
Hypoacusis［聴力低下］	1 (1.4)	0
Deafness［難聴］	0	1 (1.4)
Tinnitus［耳鳴］	0	1 (1.4)
Vertigo［回転性めまい］	0	2 (2.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録1　　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（31 / 31）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Immune system disorders［免疫系障害］	2 (2.8)	0
Anaphylactic reaction［アナフィラキシー反応］	1 (1.4)	0
Hypersensitivity［過敏症］	1 (1.4)	0
Endocrine disorders［内分泌障害］	1 (1.4)	0
Hypothyroidism［甲状腺機能低下症］	1 (1.4)	0
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	1 (1.4)	4 (5.5)
Cholecystitis［胆嚢炎］	1 (1.4)	0
Cholelithiasis［胆石症］	0	1 (1.4)
Cholestasis［胆汁うっ滞］	0	1 (1.4)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	0	2 (2.7)
Congenital, familial and genetic disorders［先天性、家族性および遺伝性障害］	0	1 (1.4)
Colour blindness［色覚障害］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.1　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（1 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Subjects with events	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)
Abdominal distension［腹部膨満］	1 (1.4)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage［下部消化管出血］	1 (1.4)	0
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	1 (1.4)	0
Retching［レッチング］	1 (1.4)	0
Tongue ulceration［舌潰瘍］	1 (1.4)	0
Aphthous ulcer［アフタ性潰瘍］	0	1 (1.4)
Diverticular perforation［憩室穿孔］	0	1 (1.4)
Dyspepsia［消化不良］	0	1 (1.4)
Stomatitis［口内炎］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（2 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
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)
Leukopenia［白血球減少症］	3 (4.2)	1 (1.4)
Leukocytosis［白血球増加症］	1 (1.4)	0
Pancytopenia［汎血球減少症］	1 (1.4)	0
Bone marrow failure［骨髄機能不全］	0	1 (1.4)
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)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	3 (4.2)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	3 (4.2)	1 (1.4)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	2 (2.8)	0
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	2 (2.8)	0
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	1 (1.4)	0
Bilirubin conjugated increased［抱合ビリルビン増加］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（3 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Investigations (Continued)［臨床検査］（続き）		
Blast cell count increased［芽球細胞数増加］	1 (1.4)	0
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	1 (1.4)	0
Weight decreased［体重減少］	1 (1.4)	4 (5.5)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	1 (1.4)	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］	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)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	1 (1.4)	0
Malaise［倦怠感］	1 (1.4)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	1 (1.4)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	11 (15.5)	4 (5.5)
Pneumonia［肺炎］	3 (4.2)	1 (1.4)
Bronchopulmonary aspergillosis［気管支肺アスペルギルス症］	1 (1.4)	0
Cellulitis［蜂巣炎］	1 (1.4)	0
Diverticulitis［憩室炎］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（4 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
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
Urinary tract infection［尿路感染］	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)
Neutropenic infection［好中球減少性感染］	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)
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)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	3 (4.2)	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（5 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Metabolism and nutrition disorders (Continued)［代謝および栄養障害］（続き）		
Hypokalaemia［低カリウム血症］	2 (2.8)	3 (4.1)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Hypocalcaemia［低カルシウム血症］	1 (1.4)	0
Electrolyte imbalance［電解質失調］	0	1 (1.4)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (1.4)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	0	1 (1.4)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	0	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	6 (8.5)	3 (4.1)
Dizziness［浮動性めまい］	2 (2.8)	1 (1.4)
Headache［頭痛］	2 (2.8)	0
Cerebral infarction［脳梗塞］	1 (1.4)	0
Paraesthesia［錯感覚］	1 (1.4)	0
Taste disorder［味覚障害］	1 (1.4)	0
Dementia［認知症］	0	1 (1.4)
Syncope［失神］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（6 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	6 (8.5)	1 (1.4)
Drug eruption［薬疹］	1 (1.4)	0
Dry skin［皮膚乾燥］	1 (1.4)	0
Prurigo［痒疹］	1 (1.4)	0
Psoriasis［乾癬］	1 (1.4)	0
Rash［発疹］	1 (1.4)	0
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	1 (1.4)	0
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders［精神障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Insomnia［不眠症］	2 (2.8)	1 (1.4)
Confusional state［錯乱状態］	1 (1.4)	0
Depression［うつ病］	1 (1.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	3 (4.2)	3 (4.1)
Dyspnoea［呼吸困難］	1 (1.4)	1 (1.4)
Epistaxis［鼻出血］	1 (1.4)	0
Pneumonitis［肺臓炎］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（7 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (Continued)［呼吸器、胸郭および縦隔障害］（続き）		
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	0	1 (1.4)
Pleural effusion［胸水］	0	1 (1.4)
Vascular disorders［血管障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Hypotension［低血圧］	2 (2.8)	0
Hypertension［高血圧］	1 (1.4)	1 (1.4)
Cardiac disorders［心臓障害］	2 (2.8)	1 (1.4)
Bradycardia［徐脈］	1 (1.4)	0
Left ventricular hypertrophy［左室肥大］	1 (1.4)	0
Supraventricular extrasystoles［上室性期外収縮］	0	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）］	1 (1.4)	1 (1.4)
Differentiation syndrome［分化症候群］	1 (1.4)	1 (1.4)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	1 (1.4)	2 (2.7)
Haematuria［血尿］	1 (1.4)	0
Nephropathy toxic［中毒性ネフロパシー］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録２　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとアザシチジンの両薬剤と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別、グレードを問わない）（安全性解析対象集団）（8 / 8）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Renal and urinary disorders (Continued)［腎および尿路障害］（続き）		
Renal failure［腎不全］	0	1 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	0	2 (2.7)
Muscle spasms［筋痙縮］	0	1 (1.4)
Pain in extremity［四肢痛］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録 3　　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（1 / 4）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Subjects with events	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 fibrinogen decreased［血中フィブリノゲン減少］	1 (1.4)	0
C-reactive protein increased［C-反応性蛋白増加］	1 (1.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	1 (1.4)
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)
Neutropenia［好中球減少症］	2 (2.8)	2 (2.7)
Neutrophilia［好中球増加症］	2 (2.8)	0
Anaemia［貧血］	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	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）］	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 Table 14.3.1-2.5A　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録３　　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（2 / 4）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	6 (8.5)	4 (5.5)
Diarrhoea［下痢］	3 (4.2)	1 (1.4)
Nausea［悪心］	2 (2.8)	1 (1.4)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	1 (1.4)	1 (1.4)
Constipation［便秘］	0	1 (1.4)
Vomiting［嘔吐］	0	2 (2.7)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	3 (4.2)	2 (2.7)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	1 (1.4)	0
Hypokalaemia［低カリウム血症］	1 (1.4)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	1 (1.4)	0
Decreased appetite［食欲減退］	0	1 (1.4)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	3 (4.2)	2 (2.7)
Peripheral sensory neuropathy［末梢性感覚ニューロパチー］	2 (2.8)	0
Headache［頭痛］	1 (1.4)	0
Dysgeusia［味覚不全］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5A　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録３　　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（3 / 4）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Nervous system disorders (Continued)［神経系障害］（続き）		
Lethargy［嗜眠］	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	3 (4.2)	1 (1.4)
Petechiae［点状出血］	1 (1.4)	0
Rash［発疹］	1 (1.4)	1 (1.4)
Skin lesion［皮膚病変］	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］	2 (2.8)	1 (1.4)
Pyrexia［発熱］	2 (2.8)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	1 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	2 (2.8)	0
Bone pain［骨痛］	2 (2.8)	0
Psychiatric disorders［精神障害］	2 (2.8)	0
Confusional state［錯乱状態］	1 (1.4)	0
Insomnia［不眠症］	1 (1.4)	0

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5A　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録３　　治験薬投与下で発現した本剤又はプラセボとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（4 / 4）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (2.8)	1 (1.4)
Epistaxis［鼻出血］	1 (1.4)	0
Pleural effusion［胸水］	1 (1.4)	0
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	0	1 (1.4)
Cardiac disorders［心臓障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Atrioventricular block first degree［第一度房室ブロック］	1 (1.4)	0
Bradycardia［徐脈］	0	1 (1.4)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Infection［感染］	1 (1.4)	0
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Vascular disorders［血管障害］	0	1 (1.4)
Hypotension［低血圧］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5A　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録４　　治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（1 / 5）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Subjects with events	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)
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
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)
Abdominal pain［腹痛］	1 (1.4)	0
Constipation［便秘］	1 (1.4)	8 (11.0)
Diarrhoea［下痢］	1 (1.4)	5 (6.8)
Diverticular perforation［憩室穿孔］	1 (1.4)	0
Haemorrhoids［痔核］	1 (1.4)	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5B　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録４　　治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（2 / 5）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Gastrointestinal disorders (Continued)［胃腸障害］（続き）		
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	1 (1.4)	0
Dysphagia［嚥下障害］	0	1 (1.4)
Gastrointestinal disorder［胃腸障害］	0	1 (1.4)
Gingival hypertrophy［歯肉肥厚］	0	1 (1.4)
Haematochezia［血便排泄］	0	1 (1.4)
Retching［レッチング］	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］	12 (16.9)	15 (20.5)
Injection site reaction［注射部位反応］	4 (5.6)	4 (5.5)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	3 (4.2)	3 (4.1)
Pyrexia［発熱］	2 (2.8)	3 (4.1)
Chest discomfort［胸部不快感］	1 (1.4)	0
Fatigue［疲労］	1 (1.4)	1 (1.4)
Injection site induration［注射部位硬結］	1 (1.4)	1 (1.4)
Injection site inflammation［注射部位炎症］	1 (1.4)	1 (1.4)
Asthenia［無力症］	0	1 (1.4)
Injection site haematoma［注射部位血腫］	0	1 (1.4)
Injection site rash［注射部位発疹］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5B　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録４　　治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（3 / 5）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
General disorders and administration site conditions (Continued)［一般・全身障害および投与部位の状態］（続き）		
Localised oedema［限局性浮腫］	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	5 (7.0)	4 (5.5)
Erythema［紅斑］	2 (2.8)	1 (1.4)
Peau d'orange［ポードレンジ］	1 (1.4)	0
Pruritus［そう痒症］	1 (1.4)	0
Psoriasis［乾癬］	1 (1.4)	0
Dermatitis［皮膚炎］	0	1 (1.4)
Rash［発疹］	0	2 (2.7)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	3 (4.2)	6 (8.2)
Anal abscess［肛門膿瘍］	1 (1.4)	1 (1.4)
Oral fungal infection［口腔真菌感染］	1 (1.4)	0
Respiratory syncytial virus infection［RS ウイルス感染］	1 (1.4)	0
Aspergillus infection［アスペルギルス感染］	0	1 (1.4)
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (1.4)
Gingivitis［歯肉炎］	0	1 (1.4)
Mucormycosis［ムコール症］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5B　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録４　　治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（4 / 5）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Infections and infestations (Continued)［感染症および寄生虫症］（続き）		
Pneumonia［肺炎］	0	1 (1.4)
Pseudomonal sepsis［シュードモナス性敗血症］	0	1 (1.4)
Tooth abscess［歯膿瘍］	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	1 (1.4)	0
Toxicity to various agents［各種物質毒性］	1 (1.4)	0
Investigations［臨床検査］	1 (1.4)	3 (4.1)
Platelet count decreased［血小板数減少］	1 (1.4)	1 (1.4)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	2 (2.7)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (1.4)	1 (1.4)
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Dizziness［浮動性めまい］	1 (1.4)	0
Presyncope［失神寸前の状態］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5B　　Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録４　　治験薬投与下で発現したアザシチジンとのみ関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（5 / 5）

Study AG120-C-009

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib+azacitidine N=71 n (%)	Placebo+azacitidine N=73 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (1.4)	1 (1.4)
Dyspnoea［呼吸困難］	1 (1.4)	0
Epistaxis［鼻出血］	0	1 (1.4)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1-2.5B
Cutoff Date: 18MAR2021
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.

付録 5　　死亡例及び本剤又はプラセボと関連する重篤な有害事象発現例の叙述

AG120-C-009 試験の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による死亡例、及び本剤又はプラセボと関連する重篤な TEAE 発現例の叙述を以下に示す。

被験者番号末尾の上付記号については、*が TEAE による死亡例、#が本剤又はプラセボと関連する重篤な TEAE 発現例であることを示す。

1.　被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (333.3 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	27
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	W/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG- 120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (1)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (12)/Ongoing	Related	Grade 4	SAE, AG-120/placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG- 120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Diverticular perforation (perforated diverticulitis) 憩室穿孔	[redacted] 20[redacted] (19)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、蜂巣炎、慢性胃炎、高コレステロール血症、高血圧及び腸軸捻転修復であった。併存症は、貧血、関節痛、糖尿病、低カリウム血症、好中球減少症及び変形性関節症であった。	
20[redacted]	被験者は、プラセボ+アザシチジンの初回投与前に、発熱性好中球減少症の経過観察及び抗生物質の静注のために入院した。好中球は0.17 × 10^9/L［正常範囲（NR）：1.80～7.50］であり、体温は39.6°Cであった。血液／便／喀痰培養、胸部X線、尿検査、敗血症スクリーニング及びC反応性タンパク質（CRP）の結果は陰性であった。発熱は消失し、被験者は退院した。
20[redacted]	プラセボ+アザシチジン初回投与前の検査は、白血球1.89 × 10^9/L（NR：4～11）、芽球比率29%、単球0.02 × 10^9/L（NR：0.20～0.80）及び好中球0.04 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 1)	被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象は重篤な有害事象（SAE）であった。本事象により、プラセボ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、famciclovir、mupirocin、ondansetron、paracetamol、posaconazole、potassium chloride及びpotassium pidolateであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注、gentamicin静注及びamoxicillin/clavulanic acidによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 7)	被験者はアザシチジンの最初のサイクルを完了した。
20[redacted] (Day 9)	白血球2.66 × 10^9/L、芽球比率33%、単球0.03 × 10^9/L及び好中球0.11 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 12)	分化症候群（グレード2）がSAEとして報告された。胸部X線で心臓の軽度拡大が認められたが安定しており、肺門周囲及び肺葉内に顕著な間質性の徴候が認められたが総体的に安定していると評価され、さらに、少量の両側性胸水に加え、間質性肺水腫の程度に一致する所見が認められた。体重が300 g増加した。また、水分過負荷（軽度の下肢浮腫）（グレード1）が非重篤な有害事象（AE）として報告され、furosemide経口剤の1回の投与で治療された。
20[redacted] (Day 15)	白血球1.57 × 10^9/L、芽球比率24%、単球0.02 × 10^9/L、好中球0.02 × 10^9/L、重炭酸22 mmol/L（NR：22～32）、ナトリウム139 mmol/L（NR：135～145）、カリウム3.4 mmol/L（NR：3.5～5.2）及びクレアチニン73 µmol/L（NR：45～90）であった。体温は38.8°Cであった。
20[redacted] (Day 19)	分化症候群はグレード4に悪化し、医学的に重要であると判断された。また、憩室穿孔（グレード3）が発現した。いずれの事象もSAEであった。両事象によって入院期間が延長された。被験者は発熱が続き、血球数が悪化していた。胸部コンピューター断層撮影（CT）で肺全体の斑状スリガラス影の間欠的な進行、並びに持続的な間質性隆起及び少量の両側性胸水（左>右）が認められた。この変化は、急性肺水腫を反映している可能性があったが、感染性の変化が重なっている可能性も否定できなかった。心膜液貯留、顕著な門部、縦隔及び腋窩のリンパ節腫脹、並

	びに中心性肺塞栓症は認められなかった。腹部及び骨盤CTで急性S状結腸憩室炎が確認され、穿孔を含む38 × 33 × 33 mm以内の複雑な集塊の合併が認められた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は陰性であった。外科的処置は実施されなかった。憩室穿孔に対して、meropenem静注、cefepime静注、metronidazole静注及びvancomycin静注による治療が実施された。肺水腫に対して、furosemide静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 20)	分化症候群及び憩室穿孔により、プラセボは休薬された。白血球は2.62 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 22)	白血球1.83 × 10^9/L、芽球比率27%、単球0.04 × 10^9/L及び好中球0.07 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 24)	上腹部及び骨盤造影CTで、骨盤内の液体成分は増加しているものの、既知の骨盤内貯留物の大きさは比較的安定しており、胸水の増加（左>右）、スリガラス影及び無気肺／虚脱（発熱の原因としてより可能性の高いもの）が示された。Dexamethasoneが開始され、furosemideが分化症候群のために投与された。
20[redacted] (Day 25)	胸部X線で持続性間質性肺水腫に対応する両肺全体のびまん性間質性陰影、並びに少量の両側性胸水及び基底部の無気肺が認められたが、局所的な硬化は認められなかった。
20[redacted] (Day 27)	プラセボが再開されたが、翌日から休薬された。
20[redacted] (Day 28)	胸部X線で斑状浸潤が継続して認められた。胸部CTで間欠的な進行及び安定した左側の胸水が認められた。外観は特徴的でなく、肺水腫、非定型感染症（*Pneumocystis jirovecii*など）及び急性呼吸窮迫症候群などが示唆されるものであった。Azithromycin静注、spironolactone、sodium chloride inhalation、morphine hydrochloride、vancomycin静注及び高流量酸素補給（経鼻カニューレ6 L）による治療が追加された。
20[redacted] (Day 29)	Sulfamethoxazole/trimethoprim静注による治療が開始された。
20[redacted] (Day 30)	好中球0.15 × 10^9/Lであった。
	分化症候群により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 7）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 27）であった。
20[redacted] (Day 31)	プラセボの最終投与4日後、被験者はすべての積極的治療から離脱し、挿管を実施しないという判断を下した。末梢性骨髄芽球比率は69%であった。同日、被験者は死亡した。死因は疾患進行であった。死亡時、発熱性好中球減少症、分化症候群及び憩室穿孔は未回復であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、分化症候群及び憩室穿孔はプラセボ及びアザシチジンと関連があると判断した。

2. 被験者番号 [redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (486.1 + 266.7)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	36
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (3)/ [redacted]20[redacted] (8)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (community acquired pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (11)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (24)/Ongoing	Related	Grade 2	IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted]20[redacted] (36)/ [redacted]20[redacted] (37)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、結腸腺癌、蜂巣炎、壊死性筋膜炎及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症であった。併存症は、背部痛、良性前立腺肥大症、慢性閉塞性肺疾患、脂質異常症、高血圧、単径ヘルニア、メニエール病、代謝症候群、心筋虚血、腎結石症、末梢性浮腫、骨粗鬆症、消化性潰瘍、横隔神経麻痺及び変形性脊椎症であった。	
20[redacted] (Day 1)	白血球2.10 × 10^9/L（NR：4～10）、好球0.79 × 10^9/L、単球0.0 × 10^9/L（NR：0.20～1）、好中球0.5 × 10^9/L（NR：2～7）、尿素9.2 mmol/L（NR：3～8）及びクレアチニン119 µmol/L（NR：60～110）であった。
20[redacted] (Day 3)	被験者は救急外来を受診した。低血圧（収縮期血圧85 mmHg）、発熱（体温39°C）、頻脈、好中球低値及び急性腎障害に関連する検査値が認められ、白血球2.70 × 10^9/L、好球1.24 × 10^9/L、単球0.10 × 10^9/L、好中球0.1 × 10^9/L、尿素12.4 mmol/L及びクレアチニン174 µmol/Lであった。被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、プラセボの投与は変更されなかったが、アザシチジンは休薬された。入院時に採取した血液の培養で（5日後）増殖はみられなかった。胸部X線で肺の不十分な膨張、左下葉の部分的な虚脱に伴う左横隔膜の安定した上昇、及び通常の少量の胸水を反映していると思われる左肋骨横隔膜角の鈍化が認められた。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、macrogol、furosemide、loperamide、metoclopramide、pantoprazole、pregabalin、ramipril、risedronate sodium、rosuvastatin及びtranexamic acidであった。
	発熱性好中球減少症に対して、amoxicillin/clavulanic acid及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。ヘモグロビン値低下に対しては赤血球輸血が実施され、血小板輸血が計画された。
20[redacted] (Day 8)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 9)	アザシチジンが再開された。白血球2.80 × 10^9/L、好球1.04 × 10^9/L、単球0.40 × 10^9/L及び好中球0.1 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 11)	被験者は、呼吸困難及び発熱（38°C）を呈し、肺炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、プラセボ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cefalexin、electrolytes nos/macrogol、furosemide、loperamide、metoclopramide、pantoprazole、pregabalin、ramipril、risedronate sodium、rosuvastatin及びtranexamic acidであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注、azithromycin、amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium及び酸素補給による治療が実施された。
20[redacted] (Day 14)	グラム染色で扁平上皮細胞1+、白血球4+が認められた。
20[redacted] (Day 15)	白血球2.70 × 10^9/L、好球1.40 × 10^9/L、単球0.10 × 10^9/L及び好中球0.1 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 16)	胸部X線で隣接する一部の虚脱／硬化とともに左側の胸水がみられ、5日前と比較してやや悪化していた。
20[redacted] (Day 17)	グラム染色で*Streptococcus pneumoniae*が検出された。
20[redacted] (Day 24)	分化症候群（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。被験者は呼吸困難、低酸素症、左底部の胸水及び発熱を呈していたが、新たな感染源となる菌は同定されなかった。白血球5.90 × 10^9/L、好球3.70 × 10^9/L、単球0.60 × 10^9/L及び好中球0.1 × 10^9/Lであった。治験責任医師は、肺に明らかな感染の徴候はなく、血液培養も陽性でないことを確認した。本事象により、プラセボ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、electrolytes nos/macrogol、furosemide、metoclopramide、ondansetron、pantoprazole、pregabalin、prochlorperazine、ramipril、risedronate sodium、rosuvastatin

	及びtranexamic acidであった。当該事象に関して、dexamethasone静注による治療が実施された。呼吸困難、低酸素症及び発熱は治療によって改善した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 25)	胸部CTで左下葉の虚脱及び硬化とそれに伴う浅い胸水が認められた。明らかな閉塞性腫瘤の病変はなかった。右肺底部の変化は、感染、炎症反応又は誤嚥を示している可能性があった。さらに、気管支周囲の肥厚、スリガラス状変化及び軽度の気管支間肥厚が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 27)	追加の画像診断の結果、肺感染症／分化症候群の可能性が示唆された。気管支鏡検査は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 32)	白血球25.90 × 10^9/L、芽球9.06 × 10^9/L、単球2.60 × 10^9/L及び好中球5.70 × 10^9/Lであった。白血球増加症に対してhydroxyureaによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 36)	白血球は5.30 × 10^9/Lに減少していた。被験者は移動可能であり、気分も良いと報告した。同日の夕方、被験者は息切れ、動悸及び硬直を訴えた。軽度の混乱及び発汗が認められ、息切れ、頻脈性不整脈の疑い及び頻呼吸のため緊急通報された。酸素飽和度92%、呼吸数34回/分であった。心房細動及び160 bpmの洞性頻脈を伴う非好中球減少性敗血症と診断された。敗血症（グレード4）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。敗血症により、プラセボ+アザシチジンは中止された。同日のプラセボ+アザシチジン投与が最終投与であった。被験者の状態は悪化の一途をたどった。心電図で洞性頻脈（131 bpm）及び非特異的なST-T波異常が認められた。静脈血液ガス分析の結果は、pH 7.39（NR：7.30～7.40）、酸素分圧33 mmHg、二酸化炭素分圧34 mmHg（NR：40～50）、酸素飽和度56%、ヘモグロビン106 g/L及び乳酸3.1 mmol/L（NR：0.0～2.0）であった。敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、allopurinol、amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium、calcium carbonate、dexamethasone、diazepam、docusate/sennoside A+B、electrolytes nos/macrogol、furosemide、pantoprazole、pregabalin、prochlorperazine、ramipril、risedronate sodium、rosuvastatin及びtranexamic acidであった。当該事象に関して、magnesium sulfate静注及びmetoprololに加えて、amikacin静注、piperacillin/tazobactam静注及びparacetamol静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 37)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与翌日であった。死因は敗血症（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。死亡時、肺炎及び分化症候群は未回復であった。治験責任医師は、肺炎はプラセボと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。治験責任医師は、分化症候群はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、敗血症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。敗血症の原因は、併用薬（hydroxyurea）及び本試験の対象疾患にあると評価された。

3.　被験者番号 [redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	19
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (6)/ [redacted]20[redacted] (21)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]日にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、骨髄異形成症候群であった。併存症は、咳嗽、多汗症、筋骨格系胸痛、肺炎、発熱及び睡眠時無呼吸症候群であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	被験者は、プラセボ+アザシチジンの初回投与前に、計画的治療のために入院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 4)	血圧135/80 mmHg、心拍数77 bpm、呼吸数13回/分及び体温38.7°Cであった。白血球0.79 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球0.04 × 10^9/L（NR：1.90～8）であった。
	スクリーニングで認められた継続中の肺炎のため、voriconazole静注及びprednisolone静注による治療を開始した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 6)	肺炎（グレード2）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。白血球0.61 × 10^9/L及び好中球0.02 × 10^9/Lであった。血圧100/60 mmHg、心拍数76 bpm、呼吸数12回/分及び体温37.6°Cであった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、alprazolam、dihydrocodeine、ondansetron、pantoprazole、paracetamol、piperacillin sodium/tazobactam sodium、prednisolone、teicoplanin及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、paracetamol及びdihydrocodeineによる治療が実施された。
	肺炎により、プラセボ+アザシチジンは休薬され、その後中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 10）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 19）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 20)	胸部X線検査が実施されたが、結果は報告されなかった。白血球0.33 × 10^9/Lであった。血圧128/45 mmHg、心拍数68 bpm、呼吸数12回/分及び体温37.5°Cであった。Meropenem静注及びprednisoloneによる治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 21)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与2日後であった。死因は肺炎（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は本試験の対象疾患に関連するものであった。

4. 被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 511.3)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	210
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Fatigue (fatigue) 疲労	[redacted]20[redacted] (35)/ [redacted]20[redacted] (40)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、白内障、大腿骨頚部骨折、骨髄異形成症候群及び尿路性敗血症であった。併存症は、貧血、背部痛、頚動脈狭窄、便秘、労作性呼吸困難、葉酸欠乏、高血圧、高尿酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、好中球減少症、口腔障害、変形性関節症、骨減少症、毛細血管拡張症、血小板減少症、尿路感染、静脈瘤及び硝子体浮遊物であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	疲労（グレード2）、食欲減退（グレード1）、下痢（グレード1）、血種（グレード1）、寝汗（グレード1）及び嘔吐（グレード1）が発現した。いずれも非重篤なAEであった。被験者は、自身の希望によって経過観察のために入院した。ヘモグロビン100 g/L（NR：120～160）、白血球6.38 × 10^9（NR：3.50～9.80）及び好中球2.10 × 10^9（NR：1.60～7.10）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 34)	胃カメラ検査が実施され、慢性胃炎、逆流性食道炎及び軸方向の食道裂孔ヘルニアが認められた。主に食後に発現する悪心及び嘔吐の原因に関するほかの情報は記録されていなかった。その他の診断検査は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 35)	疲労が悪化し、疲労（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。疲労の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amlodipine、bisoprolol fumarate、chlorhexidine gluconate/macrogol/saccharin sodium/sodium bicarbonate/sodium edetate、folic acid、lidocaine、levothyroxine、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、metoclopramide hydrochloride、nystatin、nutrients nos、pantoprazole、paracetamol、rheum spp./salicylic acid、triamcinolone acetonide及びvalaciclovirであった。本事象に対する治療は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 40)	疲労は消失し、被験者は良好な状態で退院した。治験責任医師は、疲労はイボシデニブ及びアザシチジンと関連があると判断した。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

5.　被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (230.3 + 40.2)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	547
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	W/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (community-acquired pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (18)/ 20[redacted] (26)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Femur fracture (right femur fracture) 大腿骨骨折	[redacted]20[redacted] (172)/ 20[redacted] (187)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Femur fracture (transtrochanteric fracture) 大腿骨骨折	[redacted]20[redacted] (414)/ 20[redacted] (415)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、胆嚢切除、子宮内膜癌及び尿路感染であった。併存症は、貧血、褥瘡性潰瘍、高血圧、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	白血球1.25 × 10^9/L（NR：3.50～10.50）、好中球0.33 × 10^9/L（NR：1.7～7）、ヘモグロビン74 g/L（NR：120～155）及び血小板122 × 10^9/L（NR：150～450）であった。被験者はpegfilgrastimの注射を受けた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 18)	被験者は、全身状態不良、悪心、液状の下痢、軽労作時の呼吸困難及び下肢の脱力のため、救急外来を受診した。体温37.8°C、呼吸数18回/分及び酸素飽和度90%であった。聴診で右側のラ音（捻髪音）が認められた。CRPの増加が認められた。胸部及び頭部CTで前上葉の周辺に不規則な輪郭の著しい結節性局所陰影が認められた。被験者は、非重篤なAEである腎感染（グレード2）を伴う肺炎（グレード3）によって入院した。肺炎はSAEであった。また、血小板減少症（グレード4）が非重篤なAEとして報告された。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir及びondansetronであった。当該事象に関して、cefepime静注及びlevofloxacin経口剤による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	白血球15.27 × 10^9/L、好中球13.42 × 10^9/L、ヘモグロビン82 g/L及び血小板23 × 10^9/Lであった。濃厚赤血球輸血が実施された。入院中、腎機能、貧血及び血小板減少症は改善した。治験責任医師は、被験者は分化症候群を発症していなかったと報告した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 24)	肺炎はグレード1に改善し、被験者は退院して自宅へ戻った。白血球750/mm^3（NR：3500～10500）であった。同日、イボシデニブが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 26)	肺炎は消失したと判断された。白血球3.79 × 10^9/L、ヘモグロビン95 g/L及び血小板41 × 10^9/Lであった。治験責任医師は、肺炎はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 50)	血小板減少症が継続しているため、アザシチジンは減量された用量で再開された。その後、血小板減少症により、アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 58）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 172)	被験者はバランスを失い転倒し、大腿骨骨折（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者は、つまずき、浮動性めまい、気絶、胸郭痛及び意識喪失を否定した。治験責任医師は、被験者がてんかん発作及び不整脈を発症していないことを確認した。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンは既に中止されておりアザシチジンの投与は中止のままであった。大腿骨骨折の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、metamizole sodium、nutrients nos、omeprazole及びondansetronであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 176)	髄内固定法を用いた右大腿骨骨接合術が実施された。Topical dexamethasone、ibuprofen、tenoxicam静注及びtramadol静注による治療が追加された。また、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 178)	イボシデニブが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 187)	大腿骨骨折は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、大腿骨骨折はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 414)	被験者は転倒し、大腿骨骨折（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、本事象は医学的に重要であると判断された。転倒の原因は不明であった。X線検査が実施されたが、結果は報告されなかった。本事象により、イボシデニブの投与は変更されなかった。大腿骨骨折の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、carbohydrates nos/choline/fats nos/minerals nos/proteins nos/uridine phosphate/vitamins nos、colecalciferol、metamizole sodium、nutrients nos、ondansetron及びtramadol hydrochlorideであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 415)	髄内釘固定法を用いた左大腿骨骨接合術が、合併症の発現なく実施された。Ceftriaxone静注、aciclovir及びmetamizole sodium静注による治療が追加された。大腿骨骨折は治癒したと判断された。治験責任医師は、大腿骨骨折はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 419)	下肢の静脈ドップラー超音波検査の結果、深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 424)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 437)	骨盤X線検査の結果、緩みの徴候はなく固定されていることが確認された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 547)	疾患進行により、イボシデニブは同日の最終投与をもって中止された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 674)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与127日後であった。死因は疾患進行であった。

6. 被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (318.9 + 333.2)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	711
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	W/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Urinary tract infection (urinary tract infection) 尿路感染	[redacted] (215)/ [redacted] (239)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、関節痛、食欲減退、錯感覚及び頻脈であった。併存症は、貧血、発熱性好中球減少症、胃潰瘍、帯状疱疹、高血圧、不眠症、迷路炎、処置後尿漏出、前立腺手術及び血小板減少症であった。	
20[redacted] (Day 215)	尿路感染（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、イボシデニブ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。尿路感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、losartan、omeprazole及びondansetronであった。当該事象に関して、ceftriaxone静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 218)	白血球4317/mm^3（NR：3600～11000）及びCRP 21.3 mg/L（NR：<5）であった。尿検査の結果、混濁尿、遊離ヘモグロビン陽性、白血球2197140/mL（NR：<10000）

	及び赤血球10120/mL（NR：<2000）が認められ、その他に異常はなかった。尿培養で*Escherichia coli*が陽性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 220)	被験者は尿路感染によって入院した。当該事象に関して、meropenem静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 227)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 239)	白血球3001/mm^3であった。尿路感染は消失した。治験責任医師は、尿路感染はイボシデニブと関連があると判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

7.　被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (295.4 + 308.8)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Other	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	595
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	W/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (80)/ 20[redacted] (92)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Pneumonia (pulmonary infection) 肺炎	[redacted]20[redacted] (587)/ 20[redacted] (604)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、鼡径部ヘルニア修復、骨髄異形成症候群及び発熱であった。併存症は、貧血、好中球減少症、爪真菌症、血小板減少症、2型糖尿病及び尿路感染であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 80)	被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、貧血（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。好中球0 × 10^9/L（NR：1.52～7.70）、白血球0.50 × 10^9/L（NR：3.60～11.00）及びヘモグロビン66 g/L（NR：110～161）であった。血圧105/52 mmHg、心拍数98 bpm、呼吸数20回/分及び体温38.2°Cであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬

	された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metformin及びfluconazoleであった。当該事象に関して、meropenem静注、metamizole sodium静注、aciclovir及びfluconazoleよる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 92)	好中球1.078 × 10^9/L、白血球2.20 × 10^9/L及びヘモグロビン92 g/Lであった。発熱性好中球減少症は消失したと判断された。イボシデニブ+アザシチジンが再開された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブと関連があると判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 101)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 587)	肺炎（グレード3）が発現し、被験者はその後に入院した。本事象はSAEであった。被験者は湿性咳嗽及び発熱を呈していた。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法はfluconazoleであった。初期治療として、azithromycin、loratadine及びprednisoneが投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 596)	被験者は肺炎によって入院した。本事象はSAEであった。また、貧血（グレード3）及び好中球減少症（グレード4）が非重篤なAEとして報告された。好中球0.199 × 10^9/L、白血球0.916 × 10^9/L及びヘモグロビン63 g/Lであった。COVID-19は陰性であった。血圧112/59 mmHg、心拍数89 bpm、呼吸数22回/分及び体温36.2°Cであった。胸部X線で左上葉に孤立した石灰化肉芽腫が認められた。胸部CTで肺炎に関連する病理所見は認められなかった。肺炎は被験者の症状に基づき診断され、原因菌は特定されなかった。Piperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 597)	血液培養は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 603)	好中球0.474 × 10^9/L、白血球1.370 × 10^9/L及びヘモグロビン76 g/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 604)	肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、肺炎はイボシデニブと関連がないと判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。
	疾患進行／再発により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 576）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 595）であった。
2021/3/18（データカットオフ）	被験者は本試験を継続した。

8.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Not reported	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	23
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Death
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	B/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; B = Black or African American; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] (24)/ [redacted] (25)	Not related	Grade 5	SAE	Dose not changed	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、腹痛、脱水、下痢、転倒、発熱性好中球減少症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、悪心、発熱及び嘔吐であった。併存症は、貧血、気管支壁肥厚、慢性腎臓病、大腸腺腫、てんかん、痛風、血便排泄、頭部損傷、高血圧、変形性関節症、血小板減少症及び甲状腺腫瘤であった。	
20[redacted] (Day 22)	白血球2.85 × 10^9/L（NR：3.60～11）及び好中球0.029 × 10^9/L（NR：1.520～7.70）であった。
20[redacted] (Day 23)	発熱（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted] (Day 24)	被験者は発熱性好中球減少症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。また、食事量の減少に伴い低血圧（グレード3）、四肢痛（グレード3）及び嘔吐（グレード1）が発現したが、いずれも非重篤なAEであった。本事象によ

	り、プラセボ及びアザシチジンの投与は変更されなかった。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 9）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 23）であった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、captopril及びvalproate sodiumであった。当該事象に関して、meropenem静注及びvancomycin静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 25)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与2日後であった。死因は本試験の対象疾患に関連する発熱性好中球減少症（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボと関連がないと判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。

9. 被験者番号 [redacted]*,

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	Other	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Other	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	18
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	W/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted] (8)/ [redacted] (15)	Related	Grade 2	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (pulmonar infection) 肺炎	[redacted] (14)/Ongoing	Not related	Grade 4	SAE	Not applicable	Not recovered/not resolved
COVID-19 (severe acute respiratory syndrome by COVID [SARS-CoV-2 infection)]) COVID-19	[redacted] (14)/ [redacted] (36)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、貧血、発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ節結核及び発熱であった。併存症

は、脱毛症、高血圧及び体重減少であった。	
20[redacted]	被験者は、イボシデニブ+アザシチジンの初回投与前に、発熱性好中球減少症によって入院した。
20[redacted] (Day 1)	白血球14.42 × 10^9/L（NR：4～10）、芽球7.21 × 10^9/L（芽球比率50%）、ヘモグロビン79 g/L（NR：115～164）、単球0.43 × 10^9/L（NR：0.08～1）、好中球3.75 × 10^9/L（NR：1.60～7.50）及び血小板75 × 10^9/L（NR：150～400）であった。
20[redacted] (Day 8)	被験者は白血球が39.22 × 10^9/Lとなり、白血球増加症を発症した。芽球比率28%、ヘモグロビン92 g/L及び血小板173 × 10^9/Lであった。分化症候群（グレード2）と診断され、入院期間が延長された。診断は発熱及び白血球増加症によって確定された。イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、allopurinol、omeprazole、losartan、isoniazid及びmicafuncin sodiumであった。分化症候群に対して、hydroxycarbamide、dexamethasone静注及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 9)	白血球39.59 × 10^9/Lであった。直腸ぬぐい液及び中咽頭ぬぐい液で多剤耐性菌は陰性であった。鼻腔ぬぐい液でメチシリン耐性*Staphylococcus aureus*は陰性であった。Hydroxyureaが開始された。
20[redacted] (Day 12)	分化症候群に関連すると考えられる発熱があった。白血球67.79 × 10^9/L、芽球8.14 × 10^9/L、ヘモグロビン82 g/L、単球1.36 × 10^9/L、好中球50.17 × 10^9/L及び血小板124 × 10^9/Lであった。血液培養及び尿培養は陰性であった。
20[redacted] (Day 13)	呼吸症状からCOVID（SARS-CoV-2感染）による重症急性呼吸器症候群が疑われた。白血球79920/μL及び好中球比率73.3%であった。また、被験者はSARS-CoV-2感染が疑われる別の被験者に隣接して入院していることが判明した。
20[redacted] (Day 14)	生命を脅かす肺炎（グレード4）及びCOVID-19（グレード3）によって入院期間が延長された。COVID-19は後にポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査で確認された。COVID-19により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。当該事象に関して、meropenem静注及びdexamethasone静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 15)	分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があると判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。
20[redacted] (Day 17)	被験者は酸素飽和度の低下によって集中治療室に移され、挿管された。Linezolid静注、rocuronium bromide静注、amikacin静注、polymyxin B静注、fentanyl静注及びnorepinephrine bitartrate静注による治療が実施された。
	その後、COVID-19により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 9）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 18）であった。
20[redacted] (Day 36)	白血球97.28 × 10^9/L、芽球0 × 10^9/L、ヘモグロビン75 g/L、単球3.11 × 10^9/L、好中球85.02 × 10^9/L及び血小板72 × 10^9/Lであった。同日、被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与18日後であった。死因はCOVID-19（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、肺炎及びCOVID-19はイボシデニブと関連がないと判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。

10. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (454.1 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	207
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	B/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; B = Black or African American; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Arrhythmia (cardiac disorder ([arrhythmia]) 不整脈	[redacted]20[redacted] (37)/ [redacted]20[redacted](44)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、会陰形成及び静脈瘤手術であった。併存症は、貧血、甲状腺腫、高血圧、甲状腺機能低下症、好中球減少症、変形性関節症及び骨粗鬆症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	食欲減退（グレード2）、疲労（グレード2）及び悪心（グレード2）が発現した。いずれも非重篤なAEであった。被験者に発熱はなく、出血及び感染症もなかった。ナトリウム140 mmol/L（NR：136～145）、カリウム3.90 mmol/L（NR：3.50～5.10）及びマグネシウム0.823 mmol/L（NR：0.658～1.070）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 37)	被験者は不整脈（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、本事象は生命を脅かす事象と判断された。心電図で上室性期外収縮による二段脈が認められ、Fridericia法を用いた心拍補正QT間隔（QTcF）は392.21 msであり、臨床的に重要でない異常と判断された。血圧113/50 mmHg、心拍数86 bpm、呼吸数17回

	/分及び体温36.5°Cであった。ナトリウム132 mmol/L［低ナトリウム血症（グレード1）］及びカリウム4.3 mmol/Lであった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。不整脈の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、amlodipine、calcium citrate、colecalciferol、enalapril、fluconazole、furosemide、levothyroxine、ondansetron及びpropylene glycolであった。当該事象に関して、bisoprololによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 38)	心エコー検査、ホルター心電図並びに胸部、腹部及び頭部CTが実施されたが、結果は提供されなかった。
	臨床経過として、血行力学的に安定しており、グラスゴー昏睡尺度は15であり、被験者は疲労が一部改善したと報告した。排尿困難、呼吸困難、咳嗽及び出血は認められなかった。若干の期外収縮を除き、規則的な心拍が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	Dipyridamoleを用いた安静／負荷心筋シンチグラフィーが実施されたが、結果は提供されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 44)	不整脈は消失したと判断された。ナトリウム135 mmol/L、カリウム4.1 mmol/L及びマグネシウム0.823 mmol/Lであった。治験責任医師は、不整脈はプラセボと関連があると判断し、アザシチジンとの関連については評価しなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 46)	被験者はcarvedilolによる治療を開始した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 53)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	心電図は正常であった。プラセボ+アザシチジンが再開された。
2021/3/18（データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

11. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (495.7 +471)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	583
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Thrombocytopenia (thrombocytopenia) 血小板減少症	[redacted]20[redacted] (11)/ [redacted]20[redacted] (181)	Related	Grade 4	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (pulmonary infection) 肺炎	[redacted]20[redacted] (465)/ [redacted]20[redacted] (489)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、貧血、冠動脈疾患、高ビリルビン血症、白血球増加症、好中球数減少、血小板数減少及び心室性期外収縮であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	被験者は治験薬投与を開始するために入院した。ベースラインの検査は、白血球11.99 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球0.99 × 10^9/L（NR：2～7）、芽球比率86%及び血小板68 × 10^9/L（NR：100～300）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	血小板減少症（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。血小板40 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 11)	血小板減少症（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。血小板減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、hydroxycarbamide、potassium chloride及びsodium bicarbonateであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 27)	進行する血小板減少症（グレード4）によって入院期間が延長された。血小板8 × 10^9/Lであった。被験者は本事象の経過の中で数回の血小板輸血を受けた。治験責任医師は、感染症は認められなかったと報告した。
	被験者の臨床状態は「おおむね良好」で症状はなかったが、血小板輸血に依存していた。血小板輸血にもかかわらず、血小板減少症はグレード3からグレード4の状態で続いていた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 172)	血小板330 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 181)	血小板減少症は消失したと判断され（血小板数の報告なし）、被験者は退院した。治験責任医師は、血小板減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 463)	COVID-19は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 465)	被験者は来院し発熱を訴えた。同日、被験者は肺炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。白血球3.51 × 10^9/L及び好中球3.17 × 10^9/Lであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、tiopronin、calcium carbonate/colecalciferol及びmoxifloxacinであった。当該事象に関して、cefoperazone/sulbactam、ibuprofen、methylprednisolone、imipenem、caspofungin及びvoriconazoleによる治療が実施された。
日付不明	CTで、以前よりも進行した両肺の感染性病変、縦隔リンパ節腫大、心膜のわずかな肥厚、両側性胸水及びアテローム動脈硬化症が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 489)	SAEとしての肺炎は軽快し、SAEから非重篤なAE（グレード2）になったと判断された。同日、被験者は退院した。治験責任医師は、肺炎はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

12. 被験者番号[redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (333.3 + 512.8)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	123
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (29)/[redacted]20[redacted] (36)	Related	Grade 2	IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Pleural effusion (pleural effusion) 胸水	[redacted]20[redacted] (66)/Ongoing	Not related	Grade 2	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Haemorrhage intracranial (intracranial hemorrhage) 頭蓋内出血	[redacted]20[redacted] (139)/[redacted]20[redacted] (139)	Not related	Grade 5	SAE	Not applicable	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、低血糖であった。併存症は、貧血、肛門感染、良性前立腺肥大症、C-反応性蛋白増加、便秘、低アルブミン血症、低カリウム血症、白血球減少症、好中球数減少、色素沈着障害、肺炎及

び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球0.42 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球0.17 × 10^9/L（NR：2～7）、単球0.11 × 10^9/L（NR：0.120～1）及び芽球比率0%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 3)	胸水（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 25)	骨髄塗抹細胞診の結果、顆粒球比率（G）49.5%、赤血球比率（E）24.5%及びG/E=2.02/1であり、顕著で活発な過形成が認められた。骨髄系細胞と赤血球系細胞の比率（M：E比）は正常であったが、単球系細胞の比率が増加し、単芽球及び前単球の比率は15.5%で、アウエル小体が観察された。末梢血細胞の形態学的分析の結果、白血球の増加と単球比率のわずかな上昇が認められ、単芽球及び前単球の比率は約11%であり、アウエル小体も観察された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	被験者は、白血球増加症、好中球増加症及び発熱を特徴とする分化症候群（グレード2）と診断された。本事象は非重篤なAEであった。白血球19.24 × 10^9/L、芽球比率10%、単球4.07 × 10^9/L及び好中球13.60 × 10^9/Lであった。また、発熱（体温38.2°C）がみられた。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。本事象の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法はなかった。当該事象に関して、hydroxycarbamide及びibuprofenによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 36)	分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 60)	被験者はアザシチジン投与のために入院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 62)	被験者は活動後の息切れを訴えたが、胸部絞扼感、胸部うっ血及び鼻閉／鼻汁を否定した。胸部CTで、右側の胸水の増加、並びに右肺の下葉の大部分の圧迫及び固結がみられた。Caspofungin静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 66)	胸水（グレード1からグレード2に悪化）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。また、被験者は肺感染症と診断された。本事象により、アザシチジンは休薬され、イボシデニブは当初は継続投与された。胸水の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、ヒトアルブミン、caspofungin及びurokinaseであった。当該事象に関して、cefoperazone sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 71)	胸腔穿刺が実施された。感染の可能性を否定できなかったが、病原体は特定されなかった。結核特異的細胞検出検査の結果は弱陽性であったが、結核性胸膜炎は認められなかった。しかし、結核を否定することはできなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 73)	アルブミン28.7 g/L（NR：35～52）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 75)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 76) ～20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 82)	発熱（体温38.4°C）、脱力感及び活動後の息切れがあった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 80)	胃腸の調子が悪く、食事ができず、嘔吐することがあった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 82)	被験者は胸腔穿刺のために入院した。胸部CTの結果、右側の多量の胸水、右無気肺、左肺気腫及び左肺間質性変化が認められた。胸水分析の結果、悪性細胞は認められなかった。Imipenem/cilastatin sodiumによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 86)	息切れは消失したが、入院は継続した。
	胃腸障害は継続した。継続中の胸水により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 65）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 123）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 134)	被験者は食事中に突然手の震えを感じ、すぐに丸目、両上肢の痙攣を起こし、意識不明となった。血圧範囲100～120/60～80 mmHg、心拍数100～110 bpm、呼吸数18

	～25回/分及びパルスオキシメトリー99%であった。鑑別診断で、てんかん及び急性脳血管障害などが挙げられた。頭部CT及び心電図は実施されなかった。Diazepam静注、酸素補給、glucose、sodium chloride、calcium gluconate及びinsulinによる治療が実施された。その後、痙攣は停止し、意識レベルが徐々に改善した。Diazepamは中止された。被験者は意識がはっきりし、少量の水を飲めるようになり、四肢の運動が観察されたが、発語は不明瞭であった。乳酸脱水素酵素751.82 U/L、高感度心筋トロポニン30.10 pg/mL及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント394 pg/mL（NRは提供なし）であった。血圧110/72 mmHg、心拍数87 bpm、呼吸数16回/分及びパルスオキシメトリー97%であった。退院が要求された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 139)	被験者は自宅で死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与16日後であった。死因は頭蓋内出血（グレード5）と報告されたが、剖検が実施されなかったため、この診断を確定するエビデンスはなかった。本事象の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法はなかった。死亡時、胸水は継続していた。治験責任医師は、胸水及び頭蓋内出血はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、胸水は併用薬又は疾患、及び肺感染の既往に関連した再発と判断した。治験責任医師は、頭蓋内出血は併用薬又は疾患と関連があると判断し、てんかん及び急性脳血管障害との関連も否定できないことを明らかにした。

13. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 262.5)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	39
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pulmonary infection) 肺炎	[redacted] (-1)/ [redacted] (40)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、胃腺癌であった。併存症は、貧血、便秘、糖尿病、低アルブミン血症、好中球数減少、変形性関節症、血小板数減少、肺炎、滑液嚢腫及び白血球数減少であった。	
20[redacted] (Day -1)	治験薬の初回投与前に、被験者は肺炎（グレード3）と診断され、SAEとして報告された。被験者は発熱、咳嗽及び痰を否定した。胸部X線で両肺に複数の結節（変化なし）、右肺の中葉及び下葉に炎症性変化、並びに右肺の中葉に腫脹が認められた。白血球1.15 × 10^9/L（NR：3.50～9.50）及び好中球0.10 × 10^9/L（NR：1.80～6.30）であった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cannabis sativa fruit/citrus aurantium unripe fruit/magnolia officinalis bark/prunus spp. seed/rheum

	spp. root with stem、carbazochrome sodium sulfonate/sodium chloride、omeprazole、piperacillin/tazobactam及びvoriconazoleであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	被験者は治験実施計画書に従いプラセボ+アザシチジンを開始した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	白血球0.7 × 10^9/L及び好中球0.10 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 21)	胸部CTで両肺に複数の結節が認められたが前回からの変化はなく、右肺の炎症性変化の増大が認められた。肺炎に対して、caspofungin静注、cilastatin/imipenem静注、cefoperazone/sulbactam sodium静注、teicoplanin静注、ambroxol筋注、linezolid静注、dexamethasone筋注、tigecycline静注及びvoriconazole静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 35)	白血球0.87 × 10^9/L及び好中球0.04 × 10^9/Lであった。
	肺炎により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 7）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 39）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 40)	被験者は来院し、呼吸困難及び咳をすると痰が絡む症状を訴えた。被験者の家族が救助療法を断り、被験者は自宅へ帰された。同日、被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与翌日であった。死因は肺炎（グレード5）に関連する呼吸不全及び本試験の対象疾患であった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

14. 被験者番号 [redacted]*,

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 337.9)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	84
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pulmonary infection worsens) 肺炎	[redacted] (17)/Ongoing	Related	Grade 4	SAE	Drug interrupted	Not recovered/not resolved
Haemorrhage intracranial (intracranial hemorrhage) 頭蓋内出血	[redacted] (110)/[redacted] (111)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、急性熱性好中球性皮膚症、貧血、気管支肺アスペルギルス症、白内障、便秘、帯状疱疹、低カリウム血症、細菌性肺炎、腎機能障害、皮膚感染、血小板減少症及び結核であった。	
20[redacted] (Day 9)	肺感染を発症し、8日間発熱した。体温は37.7°C～37.9°Cの間で変動し、最高体温は39.5°Cであった。また、寝汗があったが、悪寒、咳嗽及び痰はなかった。 Cefoperazone sodium/sulbactam sodium静注による治療が実施された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	朝に発熱（38.1°C）があった。胸部CTで両肺の浸潤部に薄い斑点及び結節が認められ、炎症が考えられた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 11)	胸部CTで、両肺に炎症の可能性が考えられる薄い斑点及び結節のびまん性の分布、少量の心膜液貯留の可能性、並びに縦隔リンパ節の増加及び腫大がみられた。白血球1.34 × 10^9/L（NR：3.50～9.50）、好中球0.31 × 10^9/L（NR：1.80～6.30）、リンパ球0.8 × 10^9/L（NR：1.10～3.20）、単球0.05 × 10^9/L（NR：0.10～0.60）及び芽球0.17 × 10^9/L（NR：0～0）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 13)	軽度の頭痛を伴う発熱、悪心並びに夜間のレッチング及び顕著な発汗が継続した。Celecoxib及びcaspofunginによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	朝に発熱（体温39.5°C）、頭痛及び悪寒があった。Paracetamol及びimipenemによる治療が追加された。胸部CTで、両肺に炎症の可能性が考えられる小さなスリガラス状の斑点及び結節のびまん性の分布、右中葉の内側部分及び左上葉の舌下部分のわずかな索状影、縦隔及び門部のリンパ節の増加、一部の肥大及び一部のリンパ節の石灰化、並びに両側の胸膜の肥厚が認められた。
日付不明	結核抗体は陽性であった。喀痰塗抹で真菌、細菌及び抗酸菌は検出されなかった。CRP 101.00 mg/L、インターロイキン6 186.00 pg/mL及びプロカルシトニン 0.43 ng/mL（NRは報告なし）であった。血液ガス分析の結果は、酸素分圧 62.2 mmHg、総ヘモグロビン濃度66.5 g/L、重炭酸17.8 mmol/L、全血アルカリ残存量-5.6 mmol/L、二酸化炭素分圧26.0 mmHg、pH 7.453及び標準重炭酸濃度 19.9 mmol/L（NRは報告なし）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	肺炎（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。白血球2.91 × 10^9/L及び好中球0.87 × 10^9/Lであった。酸素分圧は62.2 mmHgと低値であった。当該事象に関して、ambroxol hydrochlorideによる治療が実施された。結核感染の悪化が考えられ、結核診療科を受診した。粟粒結核の悪化の可能性もあるが、真菌及びほかの要因も否定できないとのことであった。Pyrazinamide、ethambutol及びisoniazidによる結核治療が中止され、代わりにamikacin sulfate injection、cycloserine経口剤及びprothionamide経口剤が開始された。また、Linezolidが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 17)	事象は悪化し、肺炎（グレード4）によって入院期間が延長された。体温は38.5°Cであった。肺炎により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、alprazolam、ambroxol hydrochloride、amikacin sulfate、caspofungin acetate、cilastatin sodium/imipenem、cycloserine、glucose/linezolid、moxifloxacin hydrochloride、potassium chloride、prednisone、protionamide、pyrazinamide及びpyridoxine hydrochlorideであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 24)	胸部CTで、両肺にびまん性の斑点、帯状影及び結節が認められ、炎症が示された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 39)	胸部CTで、両肺にびまん性の結節影、両肺の下葉を中心に分布する複数の斑点及び縞状影が認められ、持続性の炎症が示された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 58)	被験者は左前胸部痛及び呼吸時の痛みの悪化を訴えた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 66)	胸部CTで、両肺に散在する結節、斑点及び縞状影、少量の両側性胸水、並びに両側の胸膜の肥厚及び癒着が認められ、胸膜炎を伴う持続的な肺感覚が考えられた。同日からamphotericin静注が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 71)	Dexamethasoneが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 78)	左前胸部痛は消失した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 81)	胸部CTで炎症の改善が認められた。20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 84）まで発熱を繰り返し、最高体温は39°Cであった。Moxifloxacin静注、aztreonam静注及び必要に応じて輸血による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 100)	被験者は退院し、voriconazole経口剤が投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 110)	夕食後に悪心及び嘔吐を発症し、嘔吐物の内容は食べ物及び血の混じらない黒い液状体であった。被験者は治療のために救急外来を受診した。頭蓋内出血と診断され

	た。本事象はSAEであり、被験者は翌日入院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 111)	被験者は入院した。重篤な状態で集中治療室に搬送された。血圧80/47 mmHg、心拍数111 bpm、呼吸数22回/分、酸素飽和度100%及び体温36°Cであった。嗜眠状態であった。白血球2.04 × 10^9/L、ヘモグロビン32 g/L、血小板1 × 10^9/L、プロトロンビン時間26.6秒、国際標準化比（INR）2.44、アンチトロンビン36.0%、フィブリン及びフィブリノーゲン分解物39.7 mg/L、Dダイマー・フィブリノーゲン単位16.19 mg/L（NRは提供なし）及び推定糸球体濾過量（eGFR）28.21 mL/min/1.73m^2であった。胸部X線で、両肺に不鮮明な静脈の増加、両肺に散在する結節、斑点及び影、炎症、右肺門のわずかな拡大及び肥厚、並びに少量の両側性胸水が認められた。
	入院後、心拍数及び酸素飽和度は徐々に低下したため、挿管され、蘇生に努められた。治療薬は、ヒトアルブミン静注、calcium gluconate静注、epinephrine hydrochloride静注、granulocyte colony stimulating factor、norepinephrine bitartrate、propofol静注、remifentanil hydrochloride静注、sodium bicarbonate静注、輸血及び血漿輸血であった。 蘇生後、昏睡状態で挿管され、ベッドサイドで透析治療を受けた。全身に痣及び出血斑が散見された。左瞳孔径は約2 mmで、瞳孔反射は鈍かった。心拍数は118 bpmで規則正しく、心音も正常で雑音はなかった。両肺の呼吸音は対照的で、乾性ラ音及び湿性ラ音であった。両側の病理所見は陰性、髄膜刺激徴候は陰性、四肢の筋力はグレード3であり、両下肢に浮腫は認められなかった。血小板、白血球及びヘモグロビンは極度に低かった。腎不全が認められた。被験者の家族は、さらなる治療を断り、地元の病院への転院を希望した。治験責任医師は、低血糖、腎不全、敗血症性ショック、代謝性アシドーシス、乳酸アシドーシス、重度の貧血及び血小板減少症がすべて頭蓋内出血に伴うものであることを確認した。 頭蓋内出血により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 49）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 84）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 111)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与27日後であった。死因は頭蓋内出血（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、頭蓋内出血はイボシデニブ+アザシチジンと関連がなく、本試験の対象疾患によるものであると判断した。死亡時、肺炎は未回復であった。治験責任医師は、肺炎は骨髄抑制及び免疫機能低下による感染症の悪化であるため、イボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

15. 被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 515.8)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Not reported	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	53
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Clinical Progression
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Cerebral infarction (cerebral infarction) 脳梗塞	[redacted] (1)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、ジスキネジア及び甲状腺機能亢進症であった。併存症は、動脈硬化症、無力症、骨髄異形成症候群及び2型糖尿病であった。	
20[redacted]	イボシデニブ+アザシチジンの初回投与前の検査は、血圧139/69 mmHg、心拍数100 bpm及び呼吸数20回/分であった。心電図は正常であった。
20[redacted] (Day 1)	被験者はCycle 1/Day 1の投与のために入院した。同日、脳梗塞（グレード2）が発現した。本事象はSAEであった。また、高血圧（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。心電図は正常であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。脳梗塞の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、insulin aspart、insulin glargine、aciclovir、cetylpyridinium chloride、posaconazole、potassium permanganate、sodium bicarbonate及びsulfamethoxazoleで

	あった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2)	脳梗塞はグレード3まで悪化し、入院期間が延長された。被験者は右半身の脱力、言語障害及び進行性の悪化を訴えた。頭部CTで出血性病変は認められなかった。磁気共鳴画像法検査（MRI）の結果、左半球中心部に斑状の異常信号が認められ、急性期流域脳梗塞と考えられた。異常信号は両側前頭頭頂の白質及び側脳室に散在しており、虚血変化が考えらえたが、ほかの頭部の単純画像及びT2強調画像に明らかな異常は認められなかった。当該事象に関して、atorvastatin calcium（後にrosuvastatin calciumに変更）及びginkgo biloba leafによる治療が実施された。また、nifedipine投与並びに濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 44)	被験者は脳梗塞に対するさらなる観察及び治療のために退院し他院へ移った。被験者は水分補給及びアルカリ化、投与及び排出の監視、並びに利尿薬の投与を受けた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 52)	脳梗塞の症状は悪化し、突然の言語のぼやけ及び右肢の脱力などがあった。頭部CTで、梗塞と考えられる左橈骨冠の低密度陰影及び脳動脈硬化が認められた。
	疾患進行により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 36）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 53）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 54)	被験者は昏睡状態に陥り、症状は寛解しなかった。同日、被験者は退院した。帰宅途中、被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与翌日であった。死因は再発／疾患進行であった。死亡時、脳梗塞は未回復であった。治験責任医師は、脳梗塞は基礎状態（貧血の悪化）及び左肢ジスキネジアの病歴と関連する可能性が高いが、イボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

16. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 375)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	5
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Acute respiratory failure (acute respiratory failure) 急性呼吸不全	[redacted] (6)/Ongoing	Not related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Pneumocystis jirovecii pneumonia (pneumocystis pneumonia) ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	[redacted] (6)/Ongoing	Not related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Septic shock (septic shock) 敗血症性ショック	[redacted] (6)/ [redacted] (20)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。

既往歴は、骨髄異形成症候群であった。併存症は、アシドーシス、胸部不快感、便秘、感音性難聴、脂肪肝、肝脾腫大、不眠症、肝障害、リンパ節症、筋肉痛、パーキンソン病、胸水、肺炎及び発疹であった。	
20[redacted]	被験者は、Cycle 1/Day 1のプラセボ+アザシチジン投与のために入院した。翌日の検査は、白血球36.2 × 10^3/μL（NR：3.5～9.1）、好中球7.53 × 10^3/μL（NR：1.3～5.6）、単球0.9 × 10^3/μL（NRは報告なし）及び芽球比率69.2%であった。
20[redacted] (Day 5)	喘鳴が始まり、酸素吸入を必要とした。胸部CTで肺炎（グレード2からグレード4に悪化）が認められ、ceftibuten及びvoriconazoleによる治療が実施された。本事象は非重篤なAEであった。白血球28.3 × 10^3/μL及び好中球15.08 × 10^3/μLであった。血液培養の結果、*Aspergillus galactomannan*は陰性であった。
20[redacted] (Day 6)	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（グレード2からグレード4へ悪化）、急性呼吸不全（グレード4）及び敗血症性ショック（グレード4）によって入院期間が延長された。被験者は呼吸性アシドーシス及び高炭酸ガス血症を発症した。挿管され、人工呼吸器が装着され、集中治療室に移された。乳酸2.5（単位及びNRは報告なし）、白血球53.7 × 10^3/μL、好中球比率47.5%（NR：39.4～72.6）及び血中尿素窒素（BUN）56（単位及びNRは報告なし）であった。高尿酸血症、急性腎障害及び代謝性アシドーシスの進行が示された。被験者は血行力学的に不安定であった。血液培養及び尿培養で増殖は認められず、気管吸引喀痰の抗酸菌染色は陰性、喀痰の直接グラム染色でグラム陽性球菌が陽性（2+）であった。同日の気管吸引喀痰培養で*Pneumocystis jirovecii*が陽性であった。喀痰の好気性培養で数種類の培養物の発育が認められた。敗血症性ショックにより、プラセボ+アザシチジンは休薬され、その後ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、急性呼吸不全及び敗血症性ショックにより中止された。プラセボ+アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 5）であった。急性呼吸不全の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、aprepitant、benzbromarone、bisoprolol、estazolam、furosemide、fursultiamine、paracetamol/tramadol hydrochloride、sennoside a+b及びtrihexyphenidylであった。当該事象に関して、etomidate静注、voriconazole、lorazepam静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、paracetamol、levofloxacin静注、epinephrine静注、fenoterol hydrobromide/ipratropium bromide、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、ヒトアルブミン静注、ipratropium bromide/salbutamol sulfate、norepinephrine静注、sodium chloride静注、furosemide静注、sodium bicarbonate静注、teicoplanin静注、ipratropium静注、vasopressin静注、glucose静注、piperacillin静注、dexamethasone静注及びmicafungin静注による治療が実施された。代謝性アシドーシスを伴う急性腎障害に対し、持続的静脈血液濾過が実施された。
20[redacted] (Day 7)	被験者は鎮静下で挿管されたままであった。報告によると、被験者は敗血症性ショックによる代謝性アシドーシス及び高カリウム血症を伴う急性腎障害を呈していた。昇圧剤中止後に血行力学的に安定した。気管支鏡による気管支肺胞洗浄が実施された。喀痰培養で*Pneumocystis carinii*肺炎が陽性とされ、vancomycin静注、meropenem静注及びsulfamethoxazole/trimethoprim静注による治療が追加された。乳酸4.8、白血球39.3 × 10^3/μL、好中球18.98（NR：1.3～5.6）、好中球比率48.3%、ヘモグロビン6.7 g/dL（NR：14～17）、BUN 84及びクレアチニン2.79（単位は報告なし、NR：0.7～1.2）であった。気管吸引喀痰の抗酸菌染色は陰性のままであり、喀痰の好気性培養で増殖は認められず、気管支肺胞洗浄検査で*Aspergillus galactomannan*は陰性であった。
20[redacted] (Day 10)	胸部X線で両側の浸潤の劇的な改善が認められた。プロトロンビン時間19.1秒（NR：9.9～12）であった。プロトロンビン時間延長及び貧血のため、12単位の新鮮凍結血漿及び4単位の濃厚赤血球が投与された。溶血及び播種性血管内凝固の評価のためハプトグロビン及びフィブリノーゲンが測定されたが、いずれも正常範囲内であった。胸部X線所見及び酸素負荷が改善したため、筋弛緩剤は漸減された。
20[redacted] (Day 14)	乳酸4.8、白血球3.9 × 10^3/μL、好中球2.77、好中球比率71%、ヘモグロビン8.5 g/dL（NR：14～17）、プロトロンビン時間13.8秒、BUN 44及びクレアチニン1.51であった。
20[redacted] (Day 18)	筋弛緩剤はすべて中止され、鎮静剤は漸減された。血行動態が安定したため、中心静脈圧カテーテルが抜去された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 20)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与15日後であった。死因は敗血症性ショック（グレード5）であった。死亡時、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び急性呼吸不全は未回復と判断された。治験責任医師は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、急性呼吸不全及び敗血症性ショックはプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。これらの事象は併用薬又は疾患に関連するものであった。

17. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (472.9 + 472.9)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	387
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (16)/ [redacted]20[redacted] (54)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (78)/ [redacted]20[redacted] (93)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (94)/ [redacted]20[redacted] (103)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (112)/ [redacted]20[redacted] (127)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。

既往歴は、基底細胞癌、クレブシエラ性菌血症、上部消化管出血及び嘔吐であった。併存症は、不安、胆石症、発熱性好中球減少症、痔核、脂肪肝、高血圧、不眠症、肺浸潤、腎嚢胞、2型糖尿病及び回転性めまいであった。	
20[redacted] (Day -4)	被験者は入院した。同日からの病歴として発熱性好中球減少症が報告された。当該事象に関して、piperacillin/tazobactamによる治療が実施された。本事象は治験薬投与開始時に継続中であった。
20[redacted] (Day 15)	好中球0.054 × 10^9/L（NR：1.5～7）、白血球6 × 10^9/L（NR：3.5～9.1）及び芽球比率71%であった。
20[redacted] (Day 16)	発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院期間が延長された。体温は38.8°Cであった。入院時、好中球0.0 × 10^9/L、白血球6.4 × 10^9/L及び芽球比率90.8%であった。血液培養は陰性であった。COVID-19に対する検査は実施されなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、esomeprazole、metformin hydrochloride/saxagliptin hydrochloride、diosmectite、alprazolam、amlodipine besilate/atorvastatin calcium、glimepiride、hydrochlorothiazide/valsartan及びacetylcysteineであった。当該事象に関して、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 25)	好中球0.18 × 10^9/L、白血球7.3 × 10^9/L及び芽球比率55%であった。
20[redacted] (Day 31)	尿培養で*Enterococcus faecium*が陽性であった。本事象は継続し、発熱が認められた。
20[redacted] (Day 32)	白血球3.0 × 10^9/L、好中球比率9.1%（NR：39.4～72.6）及び芽球比率44.2%であった。
20[redacted] (Day 35)	白血球2.1 × 10^9/L、好中球比率18.6%（NR：39.4～72.6）及び芽球比率30.5%であった。Vancomycin静注及びcefpirome静注による治療が追加された。
20[redacted] (Day 54)	好中球1.05 × 10^9/L、白血球2.2 × 10^9/L、好中球比率47.8%（NR：39.4～72.6）及び芽球比率2.6%であった。
20[redacted] (Day 55)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。本事象は本試験の対象疾患とも関連があった。
20[redacted] (Day 78)	発熱性好中球減少症（グレード3）が発現し、被験者は翌日入院した。被験者は悪寒を伴う断続的な発熱（体温38.2°Cまで）を訴えた。身体的所見に異常はなかった。好中球0.595 × 10^9/L、白血球1.2 × 10^9/L、好中球比率49.6%及び芽球比率0%であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、esomeprazole、linagliptin、cyproheptadine、amlodipine besilate/atorvastatin calcium、glimepiride及びhydrochlorothiazide/valsartanであった。当該事象に関して、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。また、濃厚赤血球輸血が実施された。
20[redacted] (Day 79)	被験者は入院した。
20[redacted] (Day 83)	被験者は発熱がなく安定していた。血液培養で増殖は認められなかった。好中球0.585 × 10^9/L、白血球1.8 × 10^9/L、好中球比率32.5%及び芽球比率0.8%であった。
20[redacted] (Day 92)	好中球0.9 × 10^9/L、白血球1.6 × 10^9/L及び好中球比率56.5%であった。
20[redacted] (Day 93)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は安定した状態で退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。本事象は本試験の対象疾患とも関連があった。
	退院後、被験者は食欲不振及び全身倦怠感を呈し、寝たきりの状態となった。
20[redacted] (Day 94)	発熱性好中球減少症（グレード3）が発現し、被験者は翌日入院した。被験者は悪寒及び咳嗽を伴わない断続的な発熱（体温38°Cまで）を訴えた。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、esomeprazole、linagliptin、

	amlodipine besilate/atorvastatin calcium、glimepiride、alprazolam、sennoside A+B、hydroxyzine及びhydrochlorothiazide/valsartanであった。当該事象に関して、lenograstim、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。また、濃厚赤血球輸血が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 95)	被験者は入院した。診察時に荒い呼吸音が認められた。好中球0.25 × 10^9/L、白血球0.7 × 10^9/L、好中球比率35.9%及びCRP 31.48 mg/dL（NR：<1.0）であった。尿検査の結果、血尿及び酵母の存在が認められた。尿培養で*Candida glabrata*が陽性であった。血液培養で増殖は認められず、*Streptococcus infantarius*が検出された。胸部X線で右上肺浸潤が明らかになった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 102)	好中球1.34 × 10^9/L、白血球2.0 × 10^9/L及び好中球比率67.2%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 103)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は安定した状態で退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。本事象は本試験の対象疾患とも関連があった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 112)	被験者は、38°Cまでの発熱を伴う発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。好中球0.08 × 10^9/L、白血球0.6 × 10^9/L及び好中球比率13.4%であった。血液培養で*Enterococcus faecium*及び*Escherichia coli*が検出された。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、esomeprazole、linagliptin、amlodipine besilate/atorvastatin calcium、glimepiride、benzonatate、cyproheptadine及びhydrochlorothiazide/valsartanであった。当該事象に関して、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。また、濃厚赤血球輸血が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 127)	好中球1.71 × 10^9/L、白血球3.0 × 10^9/L及び好中球比率57%であった。発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。本事象は本試験の対象疾患とも関連があった。同日からイボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 133)	被験者は安定した状態で退院した。好中球0.08 × 10^9/L、白血球2.09 × 10^9/L及び好中球比率67.3%であった。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

18. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (333.3 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	27
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Septic shock (septic shock) 敗血症性ショック	[redacted] (27)/ [redacted] (27)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、瘢痕ヘルニア及び上部消化管出血であった。併存症は、貧血、心房細動、便秘、咳嗽、食欲減退、浮動性めまい、呼吸困難、排尿困難、胃潰瘍、不眠症、末梢性浮腫、口腔カンジダ症、肺高血圧症、肺水腫及び血小板増加症であった。
さらに、開始日20[redacted]（Day -17）からの病歴として発熱、好中球減少症、敗血症及び敗血症性ショックが報告された。これらに対して、piperacillin/tazobactam（20[redacted]～20[redacted]）、clarithromycin静注（20[redacted]～20[redacted]）、imipenem/cilastatin［20[redacted]（Day 8）］、levofloxacin［20[redacted]（Day 8）～20[redacted]（Day 15）］及びcefixime［20[redacted]（Day 26）～20[redacted]（Day 27）］による治療が実施された。好中球減少症、敗血症及び敗血症性ショックは治験

薬投与開始時に継続中であると報告された。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球3.46 × 10^9/L（NR：4.14～10.52）、単球0.35 × 10^9/L（NRは報告なし）、好中球0.38 × 10^9/L（NR：150～7）及び芽球比率15%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 27)	敗血症性ショック（グレード4）が発現し、被験者は救急外来へ搬送された。本事象はSAEであった。心電図で心房細動が認められ、心拍数は115～165 bpmであった。A型インフルエンザ及びB型インフルエンザの検査は陰性であった。高感度トロポニンI 89.4 pg/mL及び75.3 pg/mL（NR：0～34.2）並びにB型ナトリウム利尿ペプチド>35000 pg/mL（NR：0～125）であった。敗血症性ショックの発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cefixime、clopidogrel bisulfate、diphenhydramine、diprophylline、estazolam、furosemide、hydrocortisone sodium succinate、sennoside a+b calcium及びspironolactoneであった。Sodium chloride静注が開始された。被験者の家族は救急外来での治療をすべて断った。同日、被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与日であった。死因は敗血症性ショック（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。敗血症性ショックにより、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 7）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 27）であった。治験責任医師は、敗血症性ショックはプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

19. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	50
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia fungal (fungal pneumonia) 真菌性肺炎	[redacted] (3)/ [redacted] (29)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Corynebacterium sepsis (sepsis [corynebacterium]) コリネバクテリウム性敗血症	[redacted] (49)/ [redacted] (69)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、上腹部痛、虫垂切除、虫垂炎、背部痛、軟骨肉腫、浮動性めまい、発熱性好中球減少症、頭痛、悪心、咽頭腫脹、真菌性肺炎、鼻漏、肉腫摘除及び嘔吐であった。併存症は、良性前立腺肥大症、便秘、咳嗽、発声障害、不眠症及び口腔咽頭痛であった。	
20[redacted]	被験者は、Cycle 1/Day 1のプラセボ+アザシチジン投与のために入院した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 3)	胸部X線で真菌感染が疑われ、真菌性肺炎（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。真菌性肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、granisetron、norepinephrine、piperacillin sodium/tazobactam sodium及びsennoside A+Bであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、voriconazole静注及びmeropenem trihydrate静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8)	白血球1.10 × 10^9/L（NR：3.60～11.20）及び好中球0.24 × 10^9/L（NR：1.50～7）であった。COVID-19に対する検査は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 17)	被験者は体調が改善し、退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	真菌性肺炎は消失したと判断された。治験責任医師は、真菌性肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 49)	被験者は、2日間の発熱（体温～40°C）及び低血圧のため、救急外来を受診した。高感度CRP（hsCRP）10.17 mg/dL及び乳酸22.9 mg/dL（NRは報告なし）であった。低血圧、hsCRP及び乳酸値の上昇によって、被験者は入院し、後に生命を脅かすコリネバクテリウム性敗血症（グレード4）と診断された。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。コリネバクテリウム性敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、alprazolam、acetylcysteine、benzonatate、lenograstim及びsennoside A+Bであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、ketorolac静注、voriconazole静注、ヒトアルブミン静注、paracetamol、epinephrine静注、norepineprhine静注、magnesium sulfate静注、potassium/potassium phosphate monobasic静注、amino acids nos/electrolytes nos/glucose/thiamine hydrochloride静注、calcium chloride dihydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate静注、glucose静注、glucose/magnesium chloride hexahydrate/potassium acetate/potassium phosphate monobasic/sodium acetate/sodium chloride静注、glucose/potassium chloride静注、potassium chloride/sodium chloride静注、colistimethate sodium静注、teicoplanin静注、vasopressin静注及びpotassium gluconateによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 50)	被験者は入院した。白血球4.60 × 10^9/L及び好中球3.547 × 10^9/Lであった。血液培養で*Corynebacterium striatum*が検出された。プラセボ+アザシチジンは再開されず、コリネバクテリウム性敗血症によって中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 35）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 50）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 58)	血液培養で、*Acinetobacter pittii*及び*Corynebacterium striatum*が検出された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 64)	被験者は低酸素症及び低血圧を呈した。気管内チューブが使用され、被験者は集中治療室に移された。血液培養で引き続き*Corynebacterium striatum*が検出された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 69)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与19日後であった。死因はコリネバクテリウム性敗血症（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、コリネバクテリウム性敗血症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は併用薬又は疾患に関連するものであった。

20. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (304.2 + 514.5)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Favorable Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	189
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (66)/ [redacted]20[redacted] (83)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Diverticulitis (cecal diverticulitis) 憩室炎	[redacted]20[redacted] (83)/ [redacted]20[redacted] (90)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、上腹部痛、四肢膿瘍、心房細動、右脚ブロック、下痢、高尿酸血症、頻尿及び発疹であった。併存症は、貧血、心拡大、脂質異常症、胃腸出血、歯肉肥厚、痔核、高血圧、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、不眠症、白血球増加症、口腔内潰瘍形成、悪心、血小板数減少、肺炎、発熱、鼻漏及び嘔吐であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 63)	被験者はアザシチジン投与のために入院した。好中球0.222 × 10^9/L（NR：1.50～7.00）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 66)	発熱性好中球減少症（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。敗血症の徹底的な精密検査が実施されたが、感染病巣は発見されなかった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、diphenhydramine hydrochloride、povidone-iodine、sodium chloride、zopiclone、lorazepam、camphor/chlorphenamine maleate/hexachlorophene/lidocaine hydrochloride/menthol/methyl salicylate、famotidine、palonosetron hydrochloride、calcium chloride/potassium chloride/sodium lactate、chlorzoxazone、febuxostat及びmagnesium oxideであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 68)	持続する発熱のため、敗血症の精密検査が再度実施された（結果は報告なし）。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 70)	発熱性好中球減少症によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。Vancomycin hydrochloride、fluconazole静注及びmeropenem trihydrate静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 77)	好中球0.077 × 10^9/L及び白血球1.110 × 10^9/L（NR：3.250～9.160）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 81)	発熱はなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 83)	発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。同日、憩室炎（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。憩室炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、diphenhydramine hydrochloride、povidone-iodine、sodium chloride、zopiclone、lorazepam、camphor/chlorphenamine maleate/hexachlorophene/lidocaine hydrochloride/menthol/methyl salicylate、piperacillin sodium/tazobactam sodium、amino acids nos/electrolytes nos/glucose/thiamine hydrochloride、vancomycin hydrochloride、valaciclovir hydrochloride、fluconazole、diosmectite、clobetasol propionate、esomeprazole及びplatycodon grandiflorusであった。
日付不明	全身CTで限局性液溜りを伴う破裂性虫垂炎が疑われた。右下腹部に限局した症状があり、穿孔性虫垂炎が疑われたが、被験者は安定していると報告された。初期治療として、腸管安静、抗生物質投与（薬剤名は不明）及び静脈内水分補給が実施された。腹部超音波検査で盲腸の憩室炎が確認された。炎症は消失し、被験者の状態は安定した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 90)	憩室炎は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、憩室炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

21. 被験者番号 [redacted]*,

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (469.4 + 397.3)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	98
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Withdrawal By Subject
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (25)/ 20[redacted] (44)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Traumatic intracranial haemorrhage (traumatic meningeal hemorrhage) 外傷性頭蓋内出血	[redacted] 20[redacted] (70)/ 20[redacted] (88)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (pulmonary infection) 肺炎	[redacted] 20[redacted] (72)/ 20[redacted] (88)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted] 20[redacted] (85)/Ongoing	Related	Grade 2	IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Not recovered/not resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
General physical health deterioration (major degradation of the general state) 全身健康状態悪化	[redacted] 20[redacted] (99)/ 20[redacted] (123)	Not related	Grade 5	SAE	Dose not changed	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、発熱性好中球減少症、骨髄異形成症候群及び歯感染であった。併存症は、うつ病、高血糖、高血圧、低血圧、子宮摘出、マラリア、好中球減少症及び発熱であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球3.70 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球0.52 × 10^9/L（NR：1.5～7）、単球0.70 × 10^9/L（NR：10～0.90）及び芽球比率22%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 18)	発熱性好中球減少症（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。当該事象に関して、amoxicillin/clavulanic acid経口剤による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 25)	事象は悪化し、被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、下痢（グレード3）及び悪心（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。嘔吐も発症した。被験者は過去2カ月間の慢性的な発熱及び数回の転倒があったことを報告した。CTは正常で、髄膜滲出及びほかの感染部位はなく、胸部X線も正常であった。被験者に痛みはなく、最初は発熱もなかったが、その後38.5°Cの発熱があった。血圧175/72 mmHg、脈拍99 bpm及び酸素飽和度99%であった。白血球3.30 × 10^9/L、好中球0.43 × 10^9/L、単球0.50 × 10^9/L及び芽球比率40%であった。CRPは151 mg/L（NR：<1）であった。血液培養は陰性であった。発熱性好中球減少症により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amoxicillin、calcium folinate、clavulanic acid、colecalciferol、sulfamethoxazole、trimethoprim、mirtazapine及びvalaciclovirであった。 Piperacillin/tazobactam静注による治療が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 26)	プラセボが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 30)	発熱（グレード2からグレード3へ悪化）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。体温は38.3°Cであった。当該事象に関して、paracetamolによる治療が実施された。また、glucose/potassium chloride/sodium chloride静注及びracecadotrilによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 39)	Cefepime静注が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	悪心、嘔吐及び下痢は消失した。白血球3 × 10^9/L、好中球0.33 × 10^9/L、単球0.96 × 10^9/L、芽球比率11%及びCRP 38 mg/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 44)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。また、治験責任医師は、本事象は併用薬（trimoxazoleの併用）及び本試験の対象疾患にも起因していると判断した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 70)	被験者はトイレに行く途中で機械的に転倒し、意識の喪失はないがくも膜下出血を伴う外傷性頭蓋内出血（グレード3）に至った。本事象はSAEであった。被験者には、転倒を繰り返した後に発見された起立性低血圧の病歴が認められた。被験者は救急外来を受診した。出血を伴う後頭部の傷を縫合する必要があった。意識はあり、局所的な神経障害の徴候はなかった。被験者は入院した。同日の夕方、被験者は突然、発熱（体温40°C）、酸素飽和度87%及び呼吸性アルカローシス（pH 7.49）を呈した。ヘモグロビン8.6 g/dL（NR：12～16）、血小板145 × 10^9/L（NR：150～400）、白血球13 × 10^9/L、好中球10 × 10^9/L及びCRP 322 mg/Lであった。23時、被験者の覚醒度は悪化し、CTで、脳梁に沿ったパラファルシン及びサブファルシンの領域に硬膜下の出血性高密度、両側前頭前皮質内に点状出血が認められたが、脳室浸水、実質内血種、骨折及び副鼻腔の出血は認められなかった。血液培養は陰性であった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。外傷性頭蓋内出血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、calcium folinate、sulfamethoxazole、trimethoprim、mirtazapine、valaciclovir及びparacetamolであった。当該事象に関して、4 Lの酸素補給、tazocillin及びacyclovirによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 71)	被験者は臨床的な原因が特定できない炎症性及び感染性の症候群、並びに外傷性髄膜出血のため、感染症外来に移された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 72)	肺炎（グレード3）と診断された。本事象はSAEであり、入院期間が延長された。副鼻腔、胸部及び脳CTで、大脳鎌のくも膜下出血のほぼ完全な退縮、及び右前頭葉内側皮質の点状出血の安定が認められ、新たな頭蓋内出血は認められなかった。また、両側の気管支肺症病変（*Actinomyces*による可能性、主に下葉、細気管支炎病変に伴う）並びに上顎、篩骨及び蝶形骨の泡状を伴う不透明化が認められた。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注及びoseltamivir phosphateによる治療が実施された。
日付不明	血液ウイルス検査でサイトメガロウイルスは陰性であったが、エプスタイン・バーウイルスが陽性（6365 IU/mL）であった。輸血は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 73)	ヘモグロビン7.1 g/dL、血小板97 × 10^9/L、白血球2.8 × 10^9/L、好中球1.01 × 10^9/L及びCRP 187 mg/Lであった。血圧147/66 mmHg、心拍数85 bpm及び体温39.2°Cであった。気管支肺胞洗浄検査を伴う気管支ファイバースコープで、気管支内の異常及び化膿性の分泌物は認められなかった。A型（H3）インフルエンザ培養は陽性であった。肺ファイバースコープ並びに副鼻腔及び胸部CTによる炎症性症候群の検査は陰性であった。尿の細菌検査及びコッホ桿菌調査はすべて陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 75)	酸素補給が中止され、呼吸療法が開始された。数日前から湿性咳嗽が続き、両側の低調性連続性ラ音も認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 76)	血液培養で*Actinomyces odontolyticus*が陽性であったが、追跡血液培養では陰性であった。湿性咳嗽は呼吸療法によって改善した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 79)	咳嗽はかなり改善し、聴診も両基部に若干の湿性ラ音が残る程度であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 81)	CTで*Actinomyces*によって引き起こされた可能性がある細気管支炎病変が認められ、発熱が続いたため、amoxicillinが投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 82)	CTで*Actinomyces*によって引き起こされた可能性がある気管支肺症が確認された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 84)	ヘモグロビン7.7 g/dL、血小板75 × 10^9/L、白血球1.1 × 10^9/L及びCRP 158 mg/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 85)	継続的な発熱を伴う分化症候群（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。本事象により、プラセボの投与は変更されず、アザシチジンは休薬された。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、calcium folinate、sulfamethoxazole、trimethoprim、mirtazapine、enoxaparin sodium、nicardipine、amoxicillin、potassium chloride及びparacetamolであった。
日付不明	脊髄造影像で急性骨髄単球性白血病は安定していたが、その後の採血で芽球が著明に減少し、骨髄球増加症の発現が認められた。治験責任医師によると分化症候群の可能性があるとのことであったが、同日に血液学的検査は実施されなかった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 86)	発熱が続き、分化症候群の可能性があると診断された。Dexamethasoneが開始された。治療開始後、無熱となり発熱はみられなくなった。Amoxicillinは静注から経口剤に変更された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 88)	外傷性頭蓋内出血及び肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。酸素飽和度は97%であった。Dexamethasoneによる治療は継続された。治験責任医師は、外傷性頭蓋内出血及び肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 96)	ヘモグロビン10.2 g/dL、血小板54 × 10^9/L、白血球0.47 × 10^9/L及び好中球0.242 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 99)	被験者は重度の無力症及び数回の意識喪失を呈した。全身健康状態悪化（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。被験者は本事象によって緩和ケア病棟へ入院した。入院時、カルノフスキー指数は10%であった。被験者は改善したが、高血糖及び尿閉を数回発症した。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。全身健康状態悪化の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、calcium folinate、sulfamethoxazole、trimethoprim、mirtazapine、valaciclovir、paracetamol及びamoxicillinであった。当該事象に関して、alfuzosin、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、potassium bitartrate/sodium bicarbonate、ofloxacin及びbisacodylによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 109)	ヘモグロビン10.0 g/dL、血小板11 × 10^9/L及び白血球2.7 × 10^9/Lであった。被験者は血小板輸血を受けた。
	被験者は同意を撤回し、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 65）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 98）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 115)	ヘモグロビン10.6 g/dL、血小板4 × 10^9/L及び白血球0.7 × 10^9/Lであった。被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 123)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与25日後であった。死因は全身健康状態悪化（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。死亡時、分化症候群は未回復と判断された。治験責任医師は、分化症候群はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、全身健康状態悪化はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。全身健康状態悪化は本試験の対象疾患によるものであった。

22. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 480.7)
Nature of AML per Investigator:	Other	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Favorable Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	76
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (differentiation syndrom) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (9)/ [redacted]20[redacted] (14)	Related	Grade 3	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae
Anaemia (anemia) 貧血	[redacted]20[redacted] (56)/Ongoing	Related	Grade 4	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Thrombocytopenia (thrombopenia) 血小板減少症	[redacted]20[redacted] (56)/Ongoing	Related	Grade 4	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、慢性骨髄単球性白血病、虚血性心筋症及び尿路感染であった。併存症は、貧血、慢性腎

臓病、著明な白血球増多及び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ヘモグロビン92 g/L（NR：134～167）、血小板5 × 10^9/L（NR：161～393）、白血球31.60 × 10^9/L（NR：4.10～9.90）、好中球12.90 × 10^9/L（NR：1.80～6.10）、単球1.70 × 10^9/L（NR：0.20～0.70）及び芽球11.50 × 10^9/Lであった。被験者はhydroxyureaを服用していた（開始日は20[redacted]年の不明日）。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8)	ヘモグロビン89 g/L、血小板22 × 10^9/L、白血球54.90 × 10^9/L、好中球33 × 10^9/L、単球1.30 × 10^9/L及び芽球10.30 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9)	被験者は、非重篤なAEである側腹部痛（グレード2）、発熱（グレード2）、脾腫（グレード2）及び体重増加を伴うSAEである分化症候群（グレード3）によって入院した。培養は実施されず、COVID-19に対する検査も実施されなかった。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、hydroxycarbamide、bisoprolol fumarate、alfuzosin hydrochloride、epoetin zeta、metoclopramide hydrochloride、pantoprazole及びparacetamolであった。当該事象に関して、dexamethasone静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	CTで有痛性の脾腫の存在が確認され、発熱に関するほかの原因は否定された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14)	分化症候群は、貧血の後遺症を伴って消失したと判断され、被験者は退院した。退院時、ヘモグロビン92 g/L、血小板7 × 10^9/L、白血球1.80 × 10^9/L、好中球0.60 × 10^9/L及び単球0 × 10^9/Lであった。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 56)	貧血（グレード4）及び血小板減少症（グレード4）が発現した。いずれの事象も非重篤なAEであった。ヘモグロビン83 g/L、血小板7 × 10^9/L、白血球4.1 × 10^9/L及び好中球3.2 × 10^9/Lであった。心電図は正常であった。これらの事象により、イボシデニブは20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 77）から休薬され、血小板減少症により、アザシチジンは20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 63）から休薬された。貧血及び血小板減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、bisoprolol fumarate、alfuzosin hydrochloride、epoetin zeta、metoclopramide hydrochloride、pantoprazole、paracetamol、allopurinol、amphotericin B、chondrus crispus/lidocaine/titanium dioxide/zinc oxide、fentanyl及びpotassium bitartrate/sodium bicarbonateであった。当該事象に関して、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 92)	ヘモグロビン68 g/L、血小板8 × 10^9/L、白血球0.60 × 10^9/L及び好中球0.10 × 10^9/Lであった。イボシデニブ+アザシチジンは休薬が継続された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 122)	ヘモグロビン82 g/L、血小板10 × 10^9/L、白血球0.90 × 10^9/L、芽球0.01 × 10^9/L及び好中球0.19 × 10^9/Lであった。イボシデニブ+アザシチジンは休薬が継続された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 150)	ヘモグロビン11.8 g/L、血小板21 × 10^9/L、白血球4.2 × 10^9/L、好中球2.2 × 10^9/L及び芽球0.20 × 10^9/Lであった。貧血及び血小板減少症により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 60）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 76）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 163)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与87日後であった。死因は再発／疾患進行であった。死亡時、貧血及び血小板減少症は未回復と判断された。治験責任医師は、貧血及び血小板減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

23. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (486.7 + 518.5)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	565
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Lack Of Efficacy
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pulmonary embolism (pulmonary embolism) 肺塞栓症	[redacted]20[redacted] (128)/[redacted] 20[redacted] (136)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、乳房膿瘍、高コレステロール血症、高血圧及び好中球減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 113)	凝固検査は、活性化部分トロンボプラスチン時間25秒（NR：29～35）及びINR 0.90（NR：1～1.30）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 128)	被験者は浮腫を伴う左脚痛及び呼吸困難を呈し、肺塞栓症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、深部静脈血栓症（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。被験者は血行力学的に安定しており、右心不全及び左心不全の徴候は認められなかったが、左脚に浮腫を伴う痛みがあった。心エコー検査で左室駆出率は75%と推定された。収縮期肺動脈圧は、以前の心エコー検査では正常であったが、今回の心エコー検査では50 mmHgであった。本事象により、プラセ

	ボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。肺塞栓症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、perindopril arginine、rosuvastatin calcium、lercanidipine、aprepitant、posaconazole、metoclopramide hydrochloride、growth factors、esomeprazole magnesium及びurapidilであった。当該事象に関して、apixaban及びcompression stockingsによる治療が実施された。
日付不明	トロポニン4.7 pg/mL（NR：<16.0）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド159 ng/mL（NR：<100）であった。心電図は洞調律であり、特別な伝導及び再分極異常はなかった。下肢の静脈ドップラー超音波検査で左脚の膝窩静脈に深部静脈血栓症が認められ、左表在大腿静脈の下3分の1にまで及んでいた。血管造影CTで重力の影響がない両側の肺塞栓症が認められ、両下葉動脈及び中葉に波及していた。抗凝固薬治療によって静脈炎は退行し、下肢の浮腫は消失した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 136)	肺塞栓症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、肺塞栓症はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
	効果不十分により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 549）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 565）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 901)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与336日後であった。死因は再発／疾患進行であった。

24. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	14
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia bacterial (pneumonia bacterial) 細菌性肺炎	[redacted] (8)/ [redacted] (19)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、慢性胃炎、便秘、高血圧性心疾患、不眠症、発熱、敗血症及び2型糖尿病であった。	
20[redacted]	被験者は、プラセボ+アザシチジンの初回投与前に、血液細胞形成不全状態下の発熱及び敗血症によって入院した。タゾシリン耐性大腸菌による菌血症を伴っていた。Amikacin静注、cilastatin静注、paracetamol静注及びfurosemide静注による治療が実施された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	白血球21.47 × 10^9/L（NR：4～10.50）、芽球19.54 × 10^9/L、好中球0 × 10^9/L（NR：1.80～8）及び単球0.21 × 10^9/L（NR：0.20～1）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8)	細菌性肺炎（グレード3）と診断された。本事象はSAEであった。白血球11.27 × 10^9/L、芽球7.55 × 10^9/L及び好中球0.23 × 10^9/Lであった。本事象により、プラセボは休薬された。細菌性肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、pantoprazole、insulin aspart、cilastatin、caspofungin、econazole、hydrochlorothiazide、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、sodium phosphate dibasic/sodium phosphate monobasic、morphine、valaciclovir、metformin及びramiprilであった。初期治療としてnefopam hydrochloride静注、voriconazole静注、paracetamol静注、ceftazidime静注及びenoxaparinが投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9) ～20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 11)	Vancomycinが投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 11)	心房細動（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。また、分化症候群の可能性が示唆された。Amikacin静注、cilastatin sodium/imipenem静注、furosemide静注、dexamethasone静注及びsulfamethoxazole/trimethoprim静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14)	細菌性肺炎（*Stenotrophomonas pneumoniae*）によって入院期間が延長された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	血液細胞形成不全状態は消失したが、持続的な循環血液中の芽球（芽球1.10 × 10^9/L）がみられた。白血球2.41 × 10^9/L及び好中球0.39 × 10^9/Lであった。細菌性肺炎により、プラセボ+アザシチジンは中止された。プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 14）、アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 9）であった。Budesonideによる治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 18)	複数の合併症が発現し、投薬治療の経過が思わしくなかったため、morphineによる緩和療法へ移行することとされた。全身健康状態悪化（グレード3）及び栄養障害（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与5日後であった。死因は呼吸窮迫を特徴とする細菌性肺炎（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、細菌性肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

25. 被験者番号[redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	22
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Asthenia (asthenia) 無力症	[redacted]20[redacted] (22)/Ongoing	Related	Grade 4	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Thrombocytopenia (thrombopenia) 血小板減少症	[redacted]20[redacted] (22)/Ongoing	Not related	Grade 3	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted]20[redacted] (22)/[redacted]20[redacted] (24)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、発熱及び歯膿瘍であった。併存症は、高血圧であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 20)	低カリウム血症（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。前日のカリウム値は2.80 mmol/L（NR：3.50～4.80）であった。Potassium chlorideが投与され、貧血［ヘモグロビン78 g/L（NR：129～167）］のために1単位の濃厚赤血球が輸血された。被験者は入院を拒否した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	被験者は救急搬送された。眠気、徐脈及び高血圧に加え、無力症（グレード4）及び振戦（グレード1）があった。いずれも非重篤なAEであった。被験者は敗血症（グレード4）よって入院した。本事象はSAEであった。血圧197/82 mmHg、心拍数62 bpm、体温38.1°C及び酸素飽和度97%であった。四肢は冷たく、斑点形成がないことが確認された。身体的所見で肝腫大が認められた。カリウム3.10 mmol/L（NR：3.40～4.50）、白血球1.80 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球0.40 × 10^9/L（NR：1.70～7）、ヘモグロビン93 g/L、血小板36 × 10^9/L［NR：150～400、血小板減少症（グレード3）が非重篤なAEとして報告された］、CRP 150 mg/L（NRは報告なし）及び第V因子66%とともにプロトロンビン63%であった。血液培養は陰性であった。心電図で房室ブロックは否定された。無力症、血小板減少症及び敗血症により、プラセボは中止された。無力症により、アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 7）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 22）であった。無力症、血小板減少症及び敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amlodipine、posaconazole、amphotericin B、sodium bicarbonate、potassium chloride及びramiprilであった。当該事象に関して、paracetamol静注及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 23)	カリウム3.10 mmol/L、白血球1.70 × 10^9/L、好中球0.70 × 10^9/L、ヘモグロビン85 g/L及び血小板27 × 10^9/Lであった。血液培養は陰性であり、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）スコアは4であった。感染源は明らかにされなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 24)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与2日後であった。死因は敗血症（グレード5）であった。試験実施施設は、被験者はおそらく感染性合併症を伴う発熱性の血液細胞形成不全状態を呈し、全身状態が著しく変化したと報告した。全身状態は非常に急速に悪化した。剖検は実施されなかった。死亡診断書には、死因は「自然死」と記載されていた。死亡時、無力症及び血小板減少症は未回復であった。治験責任医師は、無力症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。治験責任医師は、血小板減少症及び敗血症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

26. 被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (483.6 + 453.7)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Not reported	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	335
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia pseudomonal (infection [lung, Pseudomonas aeruginosa]) シュードモナス性肺炎	[redacted]20[redacted] (9)/ 20[redacted] (30)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、エンテロバクター感染、大腸菌感染、股関節形成、感染及びクレブシエラ菌性肺炎であった。併存症は、貧血、心房細動、良性前立腺肥大症、眼外傷、好中球減少症及び肺腫瘤であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	白血球2.00 × 10^9/L（NR：4～10）、赤血球2.81 × 10^{12}/L（NR：4.440～5.610）及び絶対好中球数0.0 × 10^9/L（NR：2～7.5）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 6)	CTで肺小結節が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 7)	肺アスペルギルス症が疑われたため、voriconazoleによる確率的治療が開始された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8)	被験者は気管支内視鏡による気管支肺胞洗浄を受けた。白血球1.12 × 10^9/L、赤血球2.64 × 10^{12}/L及び絶対好中球数0.2 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9)	被験者は高熱（体温>40°C）を呈して入院し、シュードモナス性肺炎（グレード3）がSAEとして報告された。両肺の基底部に捻髪音が聴取された。白血球1300/mm^2及び絶対好中球数300/mm^3であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。シュードモナス性肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、enoxaparin sodium、oxazepam、pantoprazole sodium sesquihydrate及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、meropenem trihydrate、voriconazole及びciprofloxacinによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 12)	熱が下がり、安定した状態であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 13)	白血球4.09 × 10^9/L、赤血球2.5 × 10^{12}/L及び絶対好中球数0.1 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 30)	シュードモナス性肺炎は消失したと判断された。治験責任医師は、シュードモナス性肺炎はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
	疾患進行により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 334）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 335）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 344)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与9日後であった。死因は再発／疾患進行であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。

27. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	13
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Seizure (seizure) 痙攣発作	[redacted] (14)/ [redacted] (19)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、視神経炎であった。併存症は、貧血、糖尿病、高血圧、混合性不安抑うつ障害及び血小板減少症であった。	
20[redacted] (Day 14)	被験者は、無反応であり、簡単な指示にも反応しない状態でベッドの上で発見された。被験者は痙攣発作（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。体温が39.9℃であり、髄膜の硬直が認められた。臨床診断で時間空間的な見当識障害及びグラスゴー昏睡尺度15が認められた。腰椎穿刺の結果、脳脊髄液蛋白高値、芽球比率21%及び髄膜炎／脳炎パネル検査陰性が認められた。頭部CTで最近の虚血性又は出血性の病変は認められず、脳室周囲の白質脳症が認められたが、離散的腫瘤はなく、正中線構造は正常であった。本事象により、イボシデニブは休薬され

	た。痙攣発作の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、alprazolam、amitriptyline hydrochloride、citalopram、acetylsalicylate lysine、urapidil、valsartan、verapamil、insulin aspart及びinsulin glargineであった。当該事象に関して、diazepam、enoxaparin sodium及びlevetiracetamによる治療が実施された。また、ceftriaxone静注が1回投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	被験者は離散的な時間的見当識障害、意識障害、言語喪失、完全な左側欠損及び開口障害を呈したが、部分的に改善した（欠損の持続及び言語の回復）。頭部CT（造影あり及び造影なし）で、右前頭葉皮質下脱分化の疑い、右中大脳動脈M2枝の高度狭窄、及び左内頸動脈の起始部に著しい狭窄を伴う顕著な頸動脈のアテロームが認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	被験者の言語及び視覚は完全に損なわれ、てんかんを数回発症した。緩和ケアが実施されることとなった。
	痙攣発作により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 9）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 13）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与6日後であった。死因は特定の中枢神経系の関与及び白血球増加による二次的な痙攣発作（グレード5）であった。剖検の情報は報告されなかった。治験責任医師は、痙攣発作はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

28. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (454.5 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	11
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Escherichia sepsis (E.coli septicemia) 大腸菌性敗血症	[redacted] (2)/ [redacted] (8)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Acute respiratory failure (acute respiratory failure) 急性呼吸不全	[redacted] (12)/Ongoing	Not related	Grade 3	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Ischaemic stroke (ischemic stroke) 虚血性脳卒中	[redacted] (12)/ [redacted] (13)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、発熱であった。併存症は、抑うつ気分を伴う適応障害、貧血、虫垂切除、胆嚢切除、憩室炎、高血圧、口腔真菌感染、胸水、肺腫瘤、皮膚病変、血小板減少症及び外陰腟真菌感染であっ

た。	
20[redacted]	被験者は治験薬投与を開始するために入院した。
20[redacted] (Day 1)	白血球32.38 × 10^9/L（NR：4～10）、芽球30.20 × 10^9/L（芽球比率93.3%）、好中球0.0 × 10^9/L（NR：2～7.5）及び血小板39 × 10^9/L（NR：150～450）であった。
20[redacted] (Day 2)	大腸菌性敗血症（グレード3）が発現し、入院期間が延長された。本事象はSAEであった。被験者には発熱があった（体温39.6°C）。血液培養で*Escherichia coli*が陽性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。大腸菌性敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、hydroxycarbamide、ondansetron、mirtazapine、nicardipine、lansoprazole、prednisone、captopril及びvalaciclovir hydrochlorideであった。当該事象に関して、amikacin静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、amoxicillin静注、paracetamol静注及びamoxicillin/clavulanic acidによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 8)	被験者は白血球増加症を呈しており、hydroxycarbamideで治療された。白血球19.65 × 10^9/L、芽球10.80 × 10^9/L（芽球比率55%）、好中球1.4 × 10^9/L及び血小板71 × 10^9/Lであった。血液培養は陰性であり、同日に大腸菌性敗血症は消失したと判断された。治験責任医師は、大腸菌性敗血症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 10)	白血球が78 × 10^9/Lに増加し、大半が芽球であり、発熱が持続していた。抗生物質がmeropenem及びvancomycinに変更された。
20[redacted] (Day 11)	Hydroxycarbamideが増量され、dexamethasoneが開始された。
20[redacted] (Day 12)	虚血性脳卒中（グレード3）がSAEとして、及び急性呼吸不全（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。被験者は同日の朝に失語症、運動障害及び嚥下障害を呈した。血圧180/120 mmHg、心拍数80 bpm及び体温38°Cであった。頭部MRIで、播種性血管内凝固に関連する出血性変化及び無症候性の出血を伴う左中大脳動脈梗塞、左前頭部のくも膜下出血の存在、並びに動静脈奇形型の血管病変が正式に否定されなかった。白血球は144 × 10^9/Lで芽球比率は88%、播種性血管内凝固が認められプロトロンビン活性は34%であった。治験責任医師は、出血を伴う虚血性脳卒中が白血球増加を伴う疾患の進行中に発現し、呼吸窮迫を併発したと報告した。急性呼吸不全及び虚血性脳卒中により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 7）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 11）であった。急性呼吸不全及び虚血性脳卒中の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、hydroxycarbamide、mirtazapine、nicardipine、lansoprazole、prednisone、dexamethasone、meropenem trihydrate、vancomycin及びcaptoprilであった。当該事象に関して、抗生物質（薬剤名は不明）及び輸血による治療が実施された。鎮静を伴う緩和ケアが導入された。
20[redacted] (Day 13)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与2日後であった。死因は虚血性脳卒中（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。死亡時、急性呼吸不全は未回復であった。治験責任医師は、急性呼吸不全及び虚血性脳卒中はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、虚血性脳卒中は本試験の対象疾患及び／又は対象疾患集団で想定される事象であると判断した。

29. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	110
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Withdrawal By Subject
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Lung disorder (pneumopathy) 肺障害	[redacted]20[redacted] (101)/[redacted] 20[redacted] (121)	Not related	Grade 5	SAE	Dose not changed	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、股関節形成であった。併存症は、貧血、脂質異常症、高血圧、虚血性心筋症、前立腺腺腫及び血小板減少症であった。	
20[redacted] (Day 99)	白血球5.40 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球2 × 10^9/L（NR：2～7.5）であった。
20[redacted] (Day 101)	被験者は高体温症を発症し、CTで肺疾患が確認され、肺障害（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。肺障害の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、clindamycin hydrochlorideであった。当該事象に関して、ceftazidime及びamikacinによる治療が実施された。

	被験者は同意を撤回し、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 91）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 110）であった。
20[redacted] (Day 121)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与11日後であった。死因は肺障害（グレード5）であった。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。治験責任医師は、肺障害はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

30. 被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 515.8)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	228
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Other: allograft on [redacted] 20[redacted]
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pyrexia (fever) 発熱	[redacted]20[redacted] (49)/ 20[redacted] (54)	Related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyrexia (fever) 発熱	[redacted]20[redacted] (77)/ 20[redacted] (85)	Related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyrexia (fever) 発熱	[redacted]20[redacted] (143)/ 20[redacted] (145)	Related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、不安、咳嗽、胃食道逆流性疾患、頭痛、低カリウム血症、発熱、発疹及びビタミンK欠乏であった。併存症は、貧血、左脚ブロック、胆汁うっ滞、便秘、白血球減少症、末梢性浮腫、心膜炎、発疹及び血小板減少症であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 46)	白血球8.28 × 10^9/L（NRは報告なし）、好中球4.76 × 10^9/L（NR：1.40～7.70）及びCRP 25.7 mg/L（NR：<5.0）であった。被験者はfilgrastrimの投与を受けた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 48)	非心臓性胸痛（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 49)	被験者は数日間、深い呼吸をすると両側肩甲骨に痛みがあった。心電図で既知の左脚ブロックが認められたが、その他は正常であった。被験者は、明らかな感染の臨床的徴候は認められないものの、発熱（体温37.8°C、グレード2）及び敗血症によって入院した。発熱はSAEであった。白血球11.36 × 10^9/L、好中球10.11 × 10^9/L及びCRP 202.3 mg/Lであった。胸部X線で明らかな感染病巣は認められなかった。発疹、体重増加並びに心臓、呼吸器及び腎臓の合併症は認められなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、valaciclovir、perindopril及びmacrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chlorideであった。皮膚に水泡性領域の出現があり皮膚の感染徴候が疑われたため、初期治療としてcefotaxime静注及びvancomycin静注が実施された。ウイルス検査は陰性であった。治療によって症状が改善した。その後、治療はamoxicillin/clavulanic acid及びlinezolidに変更された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 54)	発熱は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。治験責任医師は、発熱と原疾患との因果関係も報告した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	被験者は退院した。
20[redacted]年末の日付不明	胸膜心膜開窓術の間に心膜炎の検体が採取された。異常細胞は認められず（芽細胞なし）、細菌も認められなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 77)	発熱（グレード2）が発現した。本事象はSAEであった。Paracetamolを服用していたが、悪寒及び右肩痛があり、体温が39.5°Cまで上昇した。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、valaciclovir、perindopril、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、pantoprazole及びenoxaparinであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 78)	被験者は入院した。血圧127/60 mmHg、心拍数114 bpm及び体温39.3°Cであった。白血球8.57 × 10^9/L、好中球6.91 × 10^9/L及びCRP 163.5 mg/Lであった。胸部CTで周径1 cmの心膜液貯留が認められた。おそらく心膜炎であった。心膜炎の原因は不明であり、大きさの関係で検体は採取されなかった。当該事象に関して、ceftriaxone静注、paracetamol及びceftazidimeによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 81)	血圧100/58 mmHg、心拍数79 bpm及び体温37.7°Cであった。白血球5.90 × 10^9/L、好中球4.72 × 10^9/L及びCRP 188.1 mg/Lであった。経胸壁心エコーで、左室駆出率は45%～47%であり、心内膜炎はなく、非圧迫性で狭窄を来たさない中等度の円周性心膜液貯留、痛みの原因と思われる左胸水、及び血液量減少の傾向が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 82)	胸部X線で、わずかな肺硬化を伴う少量から中程度の量の左胸水が認められた。右肋骨横隔膜角は明瞭で、残りの肺野に異常はなかったが、心肥大が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 85)	血圧118/75 mmHg、心拍数87 bpm及び体温37.2°Cであった。白血球4.13 × 10^9/L、好中球2.57 × 10^9/L及びCRP 58.6 mg/Lであった。発熱は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 88)	心臓MRIで7 mm以下のわずかな前部心膜液貯留が認められ、心膜の圧迫及び狭窄の徴候はなく、左室駆出率は51%であり、ガドリニウム増強後の画像で病変は特定されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 89)	痛み、発熱及び生物学的炎症反応症候群は退行した。治験責任医師は、分化症候群が否定されていることを確認した。炎症の原因は不明であり、感染症の精密検査の結果は陰性であった。被験者は退院した。退院時の診断は、顕著な炎症要素を伴う原因不明の再発性心膜炎であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 143)	発熱（グレード1）が発現した。本事象はSAEであった。また、感染（グレード1）が非重篤なAEとして報告された。本事象により、イボシデニブの投与は変更されなかったが、アザシチジンは休薬された。発熱の発現時に継続中であった併用薬又

	は併用療法は、valaciclovir、perindopril、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、pantoprazole及びenoxaparinであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 144)	発熱はグレード2まで悪化し、被験者は入院した。血液培養は実施されなかった。血圧127/77 mmHg、心拍数76 bpm及び体温38.4°Cであった。感染症に対して、ceftriaxoneによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 145)	発熱は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 146)	白血球3.68 × 10^9/L及び好中球1.56 × 10^9/Lであった。被験者は退院し、アザシチジンが再開された。
	イボシデニブ+アザシチジンは予定された同種幹細胞移植のため中止され、同種幹細胞移植が20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 253）に実施された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 209）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 228）であった。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は本試験を継続した。

31. 被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (491.8 + 506.9)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	61
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Atrial fibrillation (arythmia with atrial fibrillation) 心房細動	[redacted]20[redacted] (1)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Clostridium difficile colitis (Clostridium difficile colitis) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted]20[redacted] (15)/ 20[redacted] (26)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (15)/ 20[redacted] (29)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (38)/ 20[redacted] (54)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Clostridium difficile colitis (Clostridium difficile colitis) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted]20[redacted] (38)/ 20[redacted] (59)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Pneumonia respiratory syncytial viral (RSV nosocomial pneumopathy) RSウイルス肺炎	[redacted] 20[redacted] (41)/ 20[redacted] (69)	Related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、咳嗽及び肺腺癌であった。併存症は、貧血、心房細動、慢性腎臓病、塞栓症及び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	被験者は心房細動（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、呼吸困難（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。その他の症状はなかった。心電図で心房細動及び頻脈（心拍数127 bpm）が認められたが、臨床的に重要でない異常と判断された。QTcFは401.57 msであった。ナトリウム、カリウム及びマグネシウムはすべて正常範囲内、ヘモグロビンは101 g/L（NR：130～180）であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。心房細動の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amiodarone、bisoprolol、furosemide、perindopril及びvalaciclovirであった。当該事象に関して、bisoprolol及びdigoxinによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	被験者は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（グレード3）及び原因不明の発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。これらの事象はSAEであった。症状には発熱及び下痢があった。心電図で急速な持続性心房細動が認められた。白血球1.67 × 10^9/L（NR：4.10～10.50）、好中球0.27 × 10^9/L（NR：1.80～7.70）及びヘモグロビン66 g/Lであった。Digoxinの併用は感染症及び貧血の観点から忍容性が低く、被験者は濃厚赤血球輸血を必要とした。これらの事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amiodarone、bisoprolol、furosemide、perindopril及びvalaciclovirであった。当該事象に関して、paracetamol静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注及びamikacin静注による治療が実施された。被験者はある程度改善し安定していたが、発熱（体温38.8°C）が残った。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	便培養で*Clostridium difficile*が陽性であった。Vancomycin、linezolid及びcilastain sodium/imipenem静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 26)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は消失したと判断された。治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	白血球1.76 × 10^9/L、好中球0.16 × 10^9/L及びヘモグロビン93 g/Lであった。被験者に発熱はなく、炎症は減少し、下痢もなくなった。発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 32)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	被験者は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（グレード3）及び発熱性好中

(Day 38)	球減少症（グレード3）によって入院した。これらの事象はSAEであった。被験者は発熱及び呼吸困難を訴えた。白血球1.73 × 10^9/L、好中球0.81 × 10^9/L及びヘモグロビン75 g/Lであった。便検体でC. difficile毒素B遺伝子が陽性であった。気管支肺胞洗浄検査が実施され、ヒトRSウイルスのみが検出された。これらの事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amiodarone、bisoprolol、furosemide、perindopril、valaciclovir及びfluticasone propionate/salmeterol xinafoateであった。当該事象に関して、paracetamol経口剤及び静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、vancomycin、levofloxacin、fidaxomicin並びにfilgrastimによる治療が実施された。
	抗生物質による治療にもかかわらず感染は継続し、右側の局所的な湿性ラ音を伴う肺炎の臨床的徴候を伴っていた。
20[redacted] (Day 41)	生命を脅かすRSウイルス肺炎（グレード4）と診断された。入院期間が延長された。本事象はSAEであった。胸部、腹部及び骨盤CTで左肺動脈全体の断端の血栓症、スリガラス影に関連するびまん性の微小結節、及びアスペルギルス症が強く示唆される中葉の掘削リンパ節が認められたが、深い感染巣の領域は認められなかった。入院中、貧血及び血小板減少症が認められた。脊髄造影像で骨髄内に25%の芽球比率が認められ、これらは複雑な核型及びイソクエン酸脱水素酵素1の変異を伴っていた。RSウイルス肺炎に対して、amikacin静注、vancomycin静注、meropenem静注及びnefopam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 42)	Voriconazoleが開始された。
20[redacted] (Day 43)	呼吸困難は発熱を伴う呼吸窮迫に発展した。被験者は、さらなる管理のため集中治療室に移された。血圧93/46 mmHg、心拍数102 bpm、呼吸数27回/分、吸入中酸素濃度100%下及び非侵襲的換気下で酸素飽和度100%、並びに体温36.4°Cであった。CTで肺炎及び肺臓炎の徴候の増加が認められ、入院期間が延長された。白血球1.34 × 10^9/L、好中球0.76 × 10^9/L及びヘモグロビン90 g/Lであった。非侵襲的換気下で安静時に呼吸困難が残っており、聴診で基底の局所的な湿性ラ音に関連する右側のびまん性喘鳴が認められたが、末梢循環不全及び心不全の徴候は認められなかった。胸部X線で右肺野全体に影響する肺胞間質性症候群が認められた。被験者は、迅速気管挿管後に人工呼吸のための挿管がなされ、ノルアドレナリンによる血管収縮の補助を受けた。発熱性好中球減少症に対して、acetazolamide及びfilgrastimによる治療が追加された。
20[redacted] (Day 54)	発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 57)	被験者は抜管された。
20[redacted] (Day 59)	被験者は遅発性の院内肺炎を呈し、再挿管が必要となった。細菌学的検査検体が採取され、肺レベルに多剤感受性の大腸菌が認められた。Cefotaximeによる治療が実施された。気管支肺胞洗浄検査によるウイルス検査で、エプスタイン・バーウイルスが39575 copies/mL及びヒトRSウイルスが陽性であり、ヘルペス6型が検出されたが定量的ではなかった。Linezolid静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注及びcefotaxime静注による治療が追加された。
20[redacted] (Day 59)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は消失したと判断された。治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎はイボシデニブ+アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 61)	白血球17.59 × 10^9/L及びヘモグロビン79 g/Lであった。RSウイルス肺炎により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 39）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 60）であった。
20[redacted] (Day 66)	被験者は自己抜管を実施し、忍容性は良好であったが、経鼻光ファイバー内視鏡検査によって嚥下障害が確認され、経口摂取が禁忌となった。
20[redacted] (Day 69)	被験者は室内気で正常な呼吸ができる状態となった。RSウイルス肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、RSウイルス肺炎はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 172)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与112日後であった。死因は本試験の対象疾患に関連する敗血症性ショックであった。死亡時、心房細動は未回復であった。治験責任医師は、心房細動はイボシデニブ+アザシチジンと関連がないと判断した。

32. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 375)
Nature of AML per Investigator:	Treatment related AML	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	5
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Diverticular perforation (perforated diverticulitis) 憩室穿孔	[redacted] (5)/Ongoing	Not related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not resolved
Septic shock (septic shock) 敗血症性ショック	[redacted] (21)/[redacted] (22)	Not related	Grade 5	SAE	Not applicable	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、乳癌であった。併存症は、胃腸障害、甲状腺機能低下症、疼痛、リウマチ性多発筋痛及び2型糖尿病であった。	
20[redacted] (Day -5)	白血球3 × 10^9/L（NR：3.780～9.420）、赤血球2.70 × 10^{12}/L（NR：3.990～5.120）及び絶対好中球数0.60 × 10^9/L（NR：1.690～5.840）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	白血球3.5 × 10^9/L、赤血球2.37 × 10^{12}/L及び絶対好中球数0.630 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 5)	被験者は激しい胃痛を発症して入院し、CTで確認された憩室穿孔（グレード4）がSAEとして報告された。本SAEにより、イボシデニブ+アザシチジンは同日から休薬され、その後中止された。憩室穿孔の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fentanylであった。当該事象に関して、paracetamol、piperacillin sodium and tazobactam sodium、metronidazole、sodium phosphate dibasic及びsodium phosphate monobasicによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 21)	敗血症性ショック（グレード4）が発現した。本事象はSAEであった。白血球25.30 × 10^9/L、赤血球2.70 × 10^{12}/L及び絶対好中球数1.77 × 10^9/Lであった。イボシデニブ+アザシチジンは既に中止されていた。敗血症性ショックの発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fentanylであった。本SAEに対する治療は報告されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与17日後であった。死因は敗血症性ショック（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。治験責任医師は、敗血症性ショックはイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。死亡時、憩室穿孔は未回復であった。治験責任医師は、憩室穿孔はアザシチジンと関連があり、イボシデニブと関連がないと判断した。

33. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	14
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
General physical health deterioration (alteration of the general condition) 全身健康状態悪化	[redacted] 20[redacted] (7)/ [redacted] 20[redacted] (16)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、貧血、心房細動、褥瘡性潰瘍、うつ病、下痢、エンテロバクター感染、帯状疱疹、栄養障害、浮腫、胸水、発熱及び関節リウマチであった。	
20[redacted]	カルシウム1.93 mmol/L（NR：2.25～2.60）及びマグネシウム0.65 mmol/L（NR：0.85～1.15）であった。
20[redacted]	被験者は治験薬投与を開始するために入院した。入院時、ECOGスコアは2であり、身体的所見で顕著な労作時呼吸困難及び水泡性呼吸音の鈍化が認められた。血液培養で*Enterobacter cloacae*菌血症が陽性であった。被験者は24～48時間の下痢及び腹痛があったことを報告した。Cefepime静注による治療が実施された。

20[redacted]	胸部CTで下葉の部分的無気肺を伴う両側性胸水が認められたが、実質の病巣領域はなく、間質性又は微小結節型の症候群は認められなかった。
20[redacted] (Day 1)	白血球6.90 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球0.1 × 10^9/L（NR：1.5～7.0）、ヘモグロビン104 g/L（NR：120～170）、芽球比率92%、ナトリウム127 mmol/L（NR：136～146）、カリウム3 mmol/L（NR：3.50～4.50）及び重炭酸16.70 mmol/L（NR：22～29）であった。血液培養で*Enterococcus durans*が陽性であった。カリウムの経口補給が開始された。
20[redacted] (Day 6)	被験者には発熱（体温39°C）があり、咳嗽を伴う気管支炎で両側に低調性連続性ラ音を呈した。Spiramycin静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注及びterbutraline sulfateによる治療が実施された。発熱は毎日38.5°Cで持続し、血液培養は陰性であった。
20[redacted] (Day 7)	全身健康状態悪化（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。全身健康状態悪化により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。全身健康状態悪化の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、alizapride hydrochloride、betamethasone dipropionate、cefepime、furosemide、haloperidol、lansoprazole、mianserin、nutrients nos、potassium chloride、paracetamol、prednisone、spiramycin、terbutaline sulfate及びvalaciclovir hydrochlorideであった。
20[redacted] (Day 12)	白血球9.40 × 10^9/L、好中球1.30 × 10^9/L、芽球比率74%、ヘモグロビン105 g/L、ナトリウム141 mmol/L、カリウム2.90 mmol/L、重炭酸22.10 mmol/L及びマグネシウム0.68 mmol/Lであった。
日付不明	胸部X線が実施されたところ、胸水が消失していた。Paracetamol及びoxycodone hydrochlorideによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 15)	全身健康状態悪化によって入院期間が延長された。治験責任医師は、被験者の状態は急速に悪化し、激しい無力症がありベッドで安静を続けており、反復性の肺及び消化器系敗血症、仙骨の褥瘡、全身性浮腫、感染後の両側性胸水の持続、注射部位の紅斑を伴う炎症性皮膚反応、並びに中等度の血小板減少症があったと述べた。血液学的には改善が認められたにもかかわらず、さらなる臨床的な悪化が認められた。被験者の臨床的及び機能的状態は、血液細胞形成不全状態が消失しても改善しなかった。被験者はfentanyl静注及びmidazolamによる処置のみの緩和ケアを開始した。
	全身健康状態悪化により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 7）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 14）であった。
20[redacted] (Day 16)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与2日後であった。死因は全身健康状態悪化（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。死亡診断書は入手できなかった。治験責任医師は、全身健康状態悪化はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、入院期間の延長の原因及び死因は、肺及び消化器系敗血症、並びに感染後の両側胸膜炎の持続など、感染症に関連する可能性があると報告した。さらに、治験責任医師は、本事象は本試験の対象疾患によるものであると指摘した。

34. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (493.5 + 515.3)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	539
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted] 20[redacted] (8)/ [redacted] 20[redacted] (10)	Related	Grade 4	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Colitis ischaemic (acute ischaemic collitis) 虚血性大腸炎	[redacted] 20[redacted] (9)/ [redacted] 20[redacted] (12)	Not related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Blast cell count increased (elevated blasts) 芽球細胞数増加	[redacted] 20[redacted] (112)/ [redacted] 20[redacted] (116)	Related	Grade 2	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、尿路感染であった。併存症は、貧血、心不全、うっ血性肝障害、便秘、呼吸困難、疲労、歯肉痛、好中球減少症、前立腺癌、ビタミンB12欠乏、ビタミンD欠乏及び体重減少であった。

20[redacted]	ヘモグロビン94.05 g/L（NR：141.9～181.5）、白血球1.10 × 10^9/L（NR：3.50～9.80）及び好中球0.030 × 10^9/L（NR：1.60～7.10）であった。同日、被験者は治験薬投与のために入院した。
20[redacted] (Day 8)	生命を脅かす敗血症（グレード4）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。被験者には発熱（体温39°C）があり、下痢（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。*Moraxella oslonesis*が分離された。ヘモグロビン74.25 g/L、白血球0.40 × 10^9/L及びCRP 103.1 mg/L（NR：<5.0）であった。便検体は陰性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cefuroxime、febuxostat、granisetron、bisacodyl、pantoprazole及びmetoclopramideであった。当該事象に関して、metronidazole、paracetamol及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 9)	大腸内視鏡検査及びCTで診断された虚血性大腸炎（グレード1からグレード2に悪化）によって、入院期間が延長された。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。当該事象に関して、calcium chloride dihydrate/glucose/potassium chloride/sodium chloride静注及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 10)	敗血症は消失したと判断された。治験責任医師は、敗血症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 12)	虚血性大腸炎は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、虚血性大腸炎はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象を一般的な動脈硬化の事象及び炎症プロセスに起因するものとした。
20[redacted] (Day 112)	被験者はアザシチジン投与のために入院した。芽球細胞数増加（グレード2）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。白血球0.80 × 10^9/L及び芽球比率13%であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。芽球細胞数増加の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、febuxostat、granisetron、bisacodyl、pantoprazole、amphotericin B、simvastatin、ciprofloxacin及びtopical aciclovirであった。報告された治療はなかった。
20[redacted] (Day 113)	血中の芽球比率は8%であった。骨髄穿刺が実施され、骨髄中に21%の芽球が検出された。被験者は失神寸前の状態を繰り返し発症していることが報告された。心電図で失神寸前の状態の原因は認められなかった。
20[redacted] (Day 116)	白血球0.70 × 10^9/L及び芽球比率7%で、芽球細胞数増加は消失したと判断された。治験責任医師は、芽球細胞数増加はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 117)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
	疾患進行により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 523）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 539）であった。
2021/3/18（データカットオフ）	被験者は本試験を継続した。

35. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 420)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	73
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Withdrawal By Subject
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Escherichia sepsis (urosepsis due to Escherichia coli) 大腸菌性敗血症	[redacted]20[redacted] (15)/ 20[redacted] (21)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Enterococcal sepsis (urosepsis with detection of Enterococcus faecium) 腸球菌性敗血症	[redacted]20[redacted] (37)/ 20[redacted] (63)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
Dementia (amentia) 認知症	[redacted]20[redacted] (65)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
報告された既往歴はなかった。併存症は、高血圧、高尿酸血症及び好中球減少症であった。

20[redacted]	ベースラインの検査は、白血球5.60 × 10^9/L（NR：3.50～9.80）及び好中球0.090 × 10^9/L（NR：1.60～7.10）であった。同日、被験者は治験薬投与のために入院した。
20[redacted] (Day 15)	好中球減少症を伴う発熱があり、被験者は入院した。大腸菌による尿路性敗血症である大腸菌性敗血症（グレード3）であった。本事象はSAEであった。白血球6.80 × 10^9/L及び好中球0.13 × 10^9/Lであった。心電図は正常であった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。大腸菌性敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、allopurinol、amlodipine、metoclopramide、potassium chloride及びposaconazoleであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 21)	被験者に発熱はなく、大腸菌性敗血症は消失したと判断された。被験者は退院した。治験責任医師は、大腸菌性敗血症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 35)	被験者は好中球減少症を伴う発熱（体温39.1°C）を発症した。
20[redacted] (Day 37)	被験者は腸球菌性敗血症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。CRPの増加が認められた。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。腸球菌性敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metoclopramide、potassium chloride、allopurinol、amlodipine及びposaconazoleであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注及びmeropenem静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 38)	胸部X線及びCTで両側性胸水及び気管支壁の肥厚が認められ、異型肺炎が疑われた。末梢性浮腫に対して、furosemide静注による治療が開始された。
20[redacted] (Day 39)	尿培養で*Enterococcus faecium*が陽性であった。Voriconazoleによる治療が追加された。
20[redacted] (Day 43)	白血球0.5× 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 57)	腹痛（グレード2）及び下痢（グレード2）が発現した。いずれの事象も非重篤なAEであった。白血球0.4 × 10^9/L及び好中球0.08 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 58)	腹部超音波検査で腹痛及び下痢の原因は発見されなかった。Meropenem静注及びloperamide hydrochlorideによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 63)	腸球菌性敗血症は後遺症があるものの消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、腸球菌性敗血症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 65)	被験者は、部分的な混乱を伴う認知症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者には継続して末梢性浮腫があった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。認知症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metoclopramide、potassium chloride、pantoprazole、voriconazole、levofloxacin、torasemide、amlodipine、loperamide hydrochloride及びcefuroximeであった。salt solutions静注、torasemide及びsodium chlorideによる治療が実施された。
日付不明	CRP 125 mg/L及びナトリウム124 mmol/Lであった（NRは報告なし）。
20[redacted] (Day 66)	被験者は他院に転院した。さらなる情報は提供されなかった。
	被験者は同意を撤回し、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 49）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 73）であった。
20[redacted] (Day 80)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与7日後であった。死因は再発／疾患進行であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。死亡時、認知症は未回復であった。治験責任医師は、認知症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。

36. 被験者番号[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (498.1 + 418.5)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Favorable Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	262
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Lack Of Efficacy
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia staphylococcal (pneumonia staphylococcal) ブドウ球菌性肺炎	[redacted] (116)/[redacted] (150)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted] (284)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Not applicable	Unknown

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、鼡径ヘルニア、肺炎及び歯膿瘍であった。併存症は、心房細動、慢性気管支炎、悪液質及びタバコ乱用であった。	
20[redacted] (Day 116)	被験者は、湿性咳嗽及び胃痛のため、救急外来を受診した。被験者は数週間、右側の腹痛（疝痛）、下痢及び乾性咳嗽があったと報告した。胸部及び腹部CTで、右下葉の低密度、早期膿瘍形成の疑い、右肺を中心とした肺浸潤、隣接性の無気肺を伴う右側の胸水、わずかな胸膜収縮薬の取り込み及び肺腫瘤が認められた。これら

	の変化は現在の文献に記載されているCOVID-19に続発する変化とは一致しないと報告された。さらに骨盤内腹水及び腹部大動脈の部分的血栓性動脈瘤が発見された。胸膜感染（グレード3）、動脈瘤（グレード1）、腹水（グレード1）、気胸（グレード3）及びCOVID-19の疑い（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。胸腔穿刺が実施され、胸水培養で*Staphylococcus aureus*が陽性であった。その後、被験者はブドウ球菌性肺炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者はCOVID-19に対する検査を受けた。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。ブドウ球菌性肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、folic acid、metoprolol、pantoprazole、tiotropium bromide及びallopurinolであった。当該事象に関して、metamizole sodium静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、cefazolin静注及び酸素補給による治療が実施された。
20[redacted] (Day 117)	COVID-19は陰性であり、プラセボが再開された。
20[redacted] (Day 132)	被験者は退院した。退院時の薬剤はamoxicillin/clavulanic acid及びlinezolidであった。
20[redacted] (Day 138)	アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 150)	ブドウ球菌性肺炎は消失したと判断された。治験責任医師は、ブドウ球菌性肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連があると判断した。治験責任医師は、本事象には白血球減少症及び免疫抑制が寄与している可能性があると報告した。
	効果不十分により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 227）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 262）であった。
20[redacted] (Day 264)	被験者はアザシチジン及びvenetoclaxによる新たな抗がん治療を開始した。
20[redacted] (Day 284)	被験者は、発熱（体温38.9°C）及び悪寒のため、救急外来を受診した。被験者は自宅で体温が40°Cまで上昇したと報告した。その後、被験者は肺炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。CTで気管支肺炎が確認された。COVID-19による肺炎が疑われたが、COVID-19は陰性であった。入院時、血圧105/65 mmHg、心拍82 bpm及び呼吸数15回/分であった。白血球1.32 G/L及び好中球0.32 × 10^9/L（NRは報告なし）であった。プラセボ+アザシチジンは既に中止されており、両薬剤の投与に変更はなかった（すなわち、投与中止が維持された）。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metoprolol、pantoprazole、tiotropium bromide、allopurinol及びfurosemideであった。当該事象に関して、calcium chloride dihydrate/glucose/potassium chloride/sodium chloride静注、ipratropium bromide/salbutamol sulfate、paracetamol静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、voriconazole、calcium chloride/potassium chloride/sodium chloride静注、potassium静注、aciclovir静注、furosemide静注、caspofungin静注、magnesium静注及びisavuconazoleによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 291)	白血球1.24 G/L及び好中球0.27 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 292)	被験者は退院した。被験者に発熱はなく、状態は改善した。被験者は、さらなる治療及び入院を断った。
20[redacted] (Day 318)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与56日後であった。死因は不明であった。死亡時、肺炎は未回復であった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

37. 被験者番号[redacted]-[redacted]*,#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 375)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	32
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (17)/ 20[redacted] (46)	Related	Grade 2	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (26)/ 20[redacted] (50)	Not related	Grade 5	SAE	Dose not changed	Fatal
Cerebral ischaemia (CNS cerebrovascular ischemia) 脳虚血	[redacted]20[redacted] (33)/ 20[redacted] (50)	Not related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、結腸切除、腸憩室、呼吸困難及び髄膜腫手術であった。併存症は、貧血、裂肛、中心静脈カテーテル留置、便秘、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、腎過誤腫、血小板減少症、

静脈瘤及び静脈瘤手術であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、血小板95 × 10^9/L（NR：150～450）、ヘモグロビン77 g/L（NR：123～153）、白血球1.50 × 10^9/L（NR：4.40～11.30）、好中球0.10 × 10^9/L（NR：1.30～6.70）、単球0 × 10^9/L（NR：0.20～0.50）及び芽球0.50 × 10^9/L（芽球比率37%）であった。
20[redacted] (Day 15)	血小板61 × 10^9/L、ヘモグロビン105 g/L、白血球4.80 × 10^9/L、好中球0 × 10^9/L、単球0 × 10^9/L及び芽球2.80 × 10^9/L（芽球比率58%）であった。
20[redacted] (Day 17)	分化症候群（グレード1）が発現した。本事象はSAEであった。症状は、白血球増加症、発熱（39.1℃まで）、体重増加（1.4 kg）及び新規又は悪化した末梢性浮腫（+1）であった。入院時、白血球10.1 × 10^9/L及びヘモグロビン107 g/Lであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amoxicillin/clavulanic acid、levothyroxine sodium、pantoprazole及びposaconazoleであった。
20[redacted] (Day 17)	分化症候群はグレード2に悪化し、被験者は入院した。
20[redacted] (Day 20)	Dexamethasone静注、paracetamol及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が開始された。
20[redacted] (Day 21)	Hydroxycarbamideによる治療が開始された。
20[redacted] (Day 22)	血小板47 × 10^9/L、ヘモグロビン102 g/L、白血球12.80 × 10^9/L、好中球0.30 × 10^9/L、単球0.80 × 10^9/L及び芽球8.70 × 10^9/L（芽球比率68%）であった。
	被験者はステロイド治療で改善した。
20[redacted] (Day 26)	生命を脅かす肺炎（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。持続的な発熱及び画像上の浸潤の悪化が認められた。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。継続する分化症候群に対してmeropenem静注による治療が、肺炎に対してibuprofen及びmetamizole sodiumによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 33)	脳虚血（グレード4）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。また、本事象は生命を脅かす事象及び永続的又は重大な障害・機能不全に陥る事象と判断された。被験者は左側片麻痺、失語症及び眼瞼下垂を呈した。頭部MRIで脳血管虚血及び縁枝1の閉塞が認められた。被験者は血栓除去及び局所溶解を受けた。処置後、嚥下障害が残存した。症状は集中的な言語療法及び訓練で改善した。白血球35.4 × 10^9/L及び芽球17.7 × 10^9/Lであった。脳虚血により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬され、その後中止された。イボシデニブ+アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 32）であった。
	継続中の肺炎及び脳虚血に対して、amikacin静注、atorvastatin、dexamethasone静注、levofloxacin静注、酸素補給、acetylsalicylic acid、omeprazole及びmagnesium静注による治療が追加された。
20[redacted] (Day 39)	胸部X線で浸潤、胸水及び心膜液貯留が認められた。血液、尿及び気管支鏡検査で採取した検体の培養はすべて陰性であった。Amphotericin B静注、morphine、aciclovir静注、dihydrocodeine及びheparin静注による治療が追加された。
20[redacted] (Day 46)	乳酸脱水素酵素が増加し、芽球を伴う白血球増加症が持続し、難治性病態であることが示された。血小板30 × 10^9/L、ヘモグロビン79 g/L及び白血球20.6 × 10^9/Lであった。同日、分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 47)	血小板3 × 10^9/L、ヘモグロビン72 g/L、白血球4.90 × 10^9/L、好中球0 × 10^9/L、単球0.80 × 10^9/L及び芽球1.70 × 10^9/L（芽球比率35%）であった。
20[redacted] (Day 50)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与18日後であった。死因は疾患進行及び肺炎（グレード5）であった。剖検報告書は入手できなかった。死亡診断書は入手可能とのことであったが、提供されないことが試験実施施設で確認された。脳虚血は、嚥下障害及び左側の脱力感の後遺症を伴って消失したと判断された。治験責任医師は、肺炎及び脳虚血はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。肺炎は併用薬又は疾患に起因するものであった。

38. 被験者番号[redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (480.9 + 381.8)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	157
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Other: refractory disease
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, QT Prolongation, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (22)/ 20[redacted] (32)	Related	Grade 2	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Metapneumovirus infection (infection in neutropenia [metapneumovirus]) メタニューモウイルス感染	[redacted]20[redacted] (56)/ 20[redacted] (60)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (fever in neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (77)/ 20[redacted] (82)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (fever in neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (98)/ 20[redacted] (101)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Electrocardiogram QT prolonged (QTc prolongation) 心電図QT延長	[redacted]20[redacted] (113)/ 20[redacted] (127)	Related	Grade 3	QT Prolongation	Dose not changed	Recovered/resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Electrocardiogram QT prolonged (QT prolongation) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (129)/[redacted] 20[redacted] (134)	Related	Grade 3	QT Prolongation	Drug interrupted	Recovered/resolved
Skin infection (infection of the curtis of the nose) 皮膚感染	[redacted] 20[redacted] (129)/[redacted] 20[redacted] (142)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、便秘、骨髄異形成症候群及び移行上皮癌であった。併存症は、貧血、大動脈硬化症、良性前立腺肥大症、葉酸欠乏、高血圧、低カリウム血症、鼠径部ヘルニア修復、鼻中隔手術、好中球減少症、膵脂肪変性、処置後腫脹、腎嚢胞、関節リウマチ、血小板減少症及びビタミンD欠乏であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、血小板58 × 10^9/L（NR：150～450）、ヘモグロビン74 g/L（NR：140～174）、白血球9 × 10^9/L（NR：4.40～11.30）、好中球0.30 × 10^9/L（NR：1.30～6.70）、単球0 × 10^9/L（NR：0.20～0.50）、芽球8.40 × 10^9/L（芽球比率94%）及び乳酸脱水素酵素242 U/L（NR：0～249.90）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	血小板44 × 10^9/L、ヘモグロビン81 g/L、白血球2.50 × 10^9/L、好中球0.80 × 10^9/L、単球0.10 × 10^9/L、芽球0.80 × 10^9/L（芽球比率31%）及び乳酸脱水素酵素418 U/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	被験者は分化症候群（グレード2）によって入院した。本事象はSAEであった。血小板25 × 10^9/L、ヘモグロビン83 g/L、白血球18.20 × 10^9/L（顕微鏡評価で鑑別）、好中球11.30 × 10^9/L、単球0.70 × 10^9/L、芽球0.40 × 10^9/L（芽球比率2%）及び乳酸脱水素酵素845 U/Lであった。その他に臨床的及び検査的な病変の徴候は認められなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、amlodipine、amoxicillin/clavulanic acid、hydrochlorothiazide、metoclopramide、nebivolol、posaconazole及びvaleriana officinalis rootであった。当該事象に関して、同日からhydroxycarbamideによる治療が開始された。
	入院中、感染症、心障害及び疾患進行は否定された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	血小板13 × 10^9/L、ヘモグロビン85 g/L、白血球3 × 10^9/L、好中球2.30 × 10^9/L、単球0.20 × 10^9/L、芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）及び乳酸脱水素酵素1093 U/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 31)	Hydroxycarbamideによる治療が完了し、被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 32)	分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 56)	被験者は発熱及び好中球減少症を呈し、メタニューモウイルス感染（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。メタニューモウイルス感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、amlodipine、amoxicillin/clavulanic acid、hydrochlorothiazide、nebivolol、ondansetron及びposaconazoleであった。当該事象に

	関して、piperacillin/tazobactam静注及びribavirinによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	血小板15 × 10^9/L、ヘモグロビン73 g/L及び白血球0.5 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 60)	メタニューモウイルス感染は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、メタニューモウイルス感染はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 77)	被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。CRPは80.8 mg/L（NR：<5.0）であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、amlodipine、hydrochlorothiazide、nebivolol、ondansetron及びposaconazoleであった。当該事象に関して、ciprofloxacinによる治療が実施された。QTcが監視された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 78)	血小板21 × 10^9/L、ヘモグロビン70 g/L、白血球0.50 × 10^9/L、好中球0.10 × 10^9/L及びCRP 126.9 mg/Lであった。心電図でQTcFは433.14 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 82)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 98)	被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって再入院した。本事象はSAEであった。白血球0.20 × 10^9/L及び好中球0 × 10^9/Lであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、amlodipine、hydrochlorothiazide、nebivolol、ondansetron、allopurinol、amoxicillin及びposaconazoleであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactamによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 101)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 113)	心電図QT延長（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは570.10 msであった。バイタルサインは安定していた。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、amlodipine、hydrochlorothiazide、nebivolol、prednisolone、allopurinol、amoxicillin及びposaconazoleであった。報告された治療はなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 127)	心電図QT延長は消失したと判断された。心電図でQTcFは446.19 msであった。カリウム3.30 mmol/L（NR：3.40～4.50）であり、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムは正常範囲内であった。治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 129)	被験者は、頭蓋顔面CTで確認された皮膚感染（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。入院中、心電図QT延長（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは477.56 msであった。被験者に症状はなかった。治験責任医師は、被験者に心臓関連障害の病歴がないことを確認した。白血球0.30 × 10^9/L及びCRP 129 mg/Lであった。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。皮膚感染及び心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、colecalciferol、finasteride、pantoprazole、ramipril、tamsulosin、potassium、magnesium、nebivolol、prednisolone、allopurinol、amoxicillin及びposaconazoleであった。皮膚感染に対して、clindamycin及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 130)	QTcFは577.75 msであった。カリウムの補給が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 131)	QTcFは576.92 msであった。カリウムの補給が実施された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 132)	QTcFは438.12 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 133)	QTcFは470.75 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 134)	心電図QT延長は消失したと判断された。心電図でQTcFは425.80 msであった。被験者は退院した。治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。治験責任医師は、posaconazole及びnebivololも本事象に寄与していると判断した。治験責任医師は、これらの併用薬によってほかの症状が引き起こされていないことを確認した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 137)	イボシデニブが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 142)	皮膚感染は消失したと判断された。治験責任医師は、皮膚感染はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
	疾患が難治性であることにより、イボシデニブは中止された。効果不十分により、アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 136）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 157）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 171)	被験者はazacitidine及びvenetoclaxによる抗がん治療を開始した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 275)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与118日後であった。死因は転倒後の凝固不全を伴う左側硬膜下血腫及び本試験の対象疾患であった。

39. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (480.3 + 300)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	38
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	W/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Respiratory failure (respiratory deterioration) 呼吸不全	[redacted] (33)/ [redacted] (39)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、心房細動、うっ血性心不全、虚血性心疾患、心臓弁膜疾患、菌血症、蜂巣炎、慢性腎臓病、便秘、皮膚乾燥、痛風、高脂血症、高血圧、不眠症、末梢性浮腫及び末梢血管障害であった。	
20[redacted] (Day 27)	インフルエンザ様疾患（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	呼吸系ウイルスパネルでインフルエンザA/B及びH1N1は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 33)	被験者は、咳嗽の増加、呼吸困難及び低酸素血症のため来院し、1週間にわたる脱力感の増加、脚の浮腫［末梢性浮腫（グレード2）］、息切れ及び湿性咳嗽も訴えた。発熱はなかった。被験者は呼吸不全（グレード2）によって入院した。本事象はSAEであった。Furosemideによる治療は奏功しなかった。身体的所見で、軽度な低酸素症、急速な心房細動、両側の肺のラ音及び末梢性浮腫が顕著に認められた。入院時、血圧122/68 mmHg及び脈拍113 bpmであった。被験者は血行力学的に安定していた。白血球1.1 × 10^9/L（NR：4～11）、好中球0.8 × 10^9/L（NR：2～7.7）、ヘモグロビン8.0 g/dL（NR：13.5～17.5）、血小板82 × 10^9/L（NRは報告なし）、アルブミン30 g/L（NR：34～48）、尿素128 mg/dL（NR：20～45）、クレアチニン1.62 mg/dL（NR：0.7～1.2）及びカリウム3.10 mmol/L（NR：3.5～5.1）であった。当初はプラセボ+アザシチジンの投与は継続された。呼吸不全の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metolazone、allopurinol、bisacodyl、pravastatin、bisoprolol fumarate、alpha hydroxy acids/urea、clobetasol、minerals nos/vitamins nos、esomeprazole、filgrastim、furosemide、zolpidem tartrate、rivaroxaban及びipratropium bromideであった。当該事象に関して、ceftriaxone sodium静注及びdoxycyclineによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 34)	胸部X線で、右葉の中央部の線維性組織、肺門周囲の陰影、右肺の広範な陰影（浸潤又は片側うっ血の肺胞成分である可能性あり）、右側の少量の胸水の可能性及び心臓のシルエットの広がりが認められた。便培養でカルバペネム耐性腸内細菌及びバンコマイシン耐性腸球菌は陰性であった。鼻汁培養でメチシリン耐性*Staphylococcus aureus*は陰性であった。アルブミン27 g/L、カルシウム7.7 mg/dL、クレアチニン1.81 mg/dL、カリウム3.0 mmol/L、ナトリウム136 mmol/L、尿素138.4 mg/dL、静脈血酸素飽和度78.7%（NR：95%～98%）、ヘマトクリット28.1%（NR：40.0%～52.0%）、好中球0.7 × 10^9/L及びヘモグロビン96 g/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 37)	被験者には咽頭痛及び発熱はなかったが、急性発声障害、嗄声及び咳嗽障害があった。左の声帯麻痺を発症したと診断された。白血球1.3 × 10^9/L、好中球0.9 × 10^9/L、ヘモグロビン8.6 g/dL、血小板77 × 10^9/L、アルブミン24 g/L、尿素146.9 mg/dL、クレアチニン1.59 mg/dL及びカリウム4（NR：3.5～5.1、単位は報告なし）であった。静脈血酸素飽和度は33.6%であった。呼吸理学療法による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 38)	被験者は呼吸の悪化、血中酸素飽和度の低下及び激しい脱力に苦しみ、状態が悪化した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 39)	プラセボの最終投与翌日、被験者がベッドで死亡しているのが発見された。心電図は心停止を示した。死因は呼吸不全（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。呼吸不全により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 37）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 38）であった。治験責任医師は、呼吸不全はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は疾患集団で想定されるものであると評価した。治験責任医師は、被験者は虚血性心疾患によるうっ血性心不全憎悪及び慢性心房細動の病歴を持ち、過去に入院していたことから、鑑別診断にはうっ血性心不全憎悪及び肺感染症が含まれた。また、治験責任医師は、分化症候群を否定することはできないが、鑑別診断ではその確定に至らなかったと報告した。

40. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (302.3 + 461)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	172
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, QT Prolongation, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Rash (rash) 発疹	[redacted]20[redacted] (3)/ 20[redacted] (4)	Related	Grade 2	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Differentiation syndrome (IDH DS) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (3)/ 20[redacted] (5)	Related	Grade 2	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonitis (pneumonitis) 肺臓炎	[redacted]20[redacted] (6)/ 20[redacted] (16)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Electrocardiogram QT prolonged (QTcF prolongation) 心電図QT延長	[redacted]20[redacted] (89)/ 20[redacted] (113)	Related	Grade 3	QT Prolongation	Drug interrupted, Dose reduced	Recovered/resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Electrocardiogram QT prolonged (QTcF prolongation) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (173)/[redacted] 20[redacted] (215)	Related	Grade 3	AG-120/Placebo Drug Withdrawn, QT Prolongation	Drug interrupted, Drug withdrawn	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、発熱性好中球減少症であった。併存症は、自己免疫性甲状腺炎、認知障害、脂質異常症、高血圧及び黄斑症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、血小板32 × 10^9/L（NR：130～400）、ヘモグロビン95 g/L（NR：120～160）、白血球1.30 × 10^9/L（NR：4.80～10.80）、好中球0 × 10^9/L（NR：1.80～7.70）、単球0.10 × 10^9/L（NR：0.20～0.80）及び芽球0 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 3)	被験者は、発疹（グレード1からグレード2に悪化）及び分化症候群（グレード1からグレード2に悪化）によって入院した。これらの事象はSAEであった。皮疹は腋窩及び右側腹部にあり、体表面積の20%に及んでいた。軽度のかゆみ、悪心及び嘔吐を伴っていた。被験者は呼吸困難、酸素飽和度の低下及び38°Cまでの体温上昇を発症した。血小板3100、ヘモグロビン93 g/L、白血球2000、好中球0、単球100及び芽球0（単位及びNRを記載していないものは報告なし）であった。発疹により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。発疹及び分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、levothyroxine sodium、brotizolam、levofloxacin、astaxanthin/folic acid/monascus purpureus/policosanol/ubidecarenone、enalapril maleate及びmetoclopramideであった。発疹はdexamethasone静注の2日間投与で改善した。分化症候群に対する治療は報告されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 4)	発疹は消失したと判断された。治験責任医師は、発疹はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 5)	分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。同日からイボシデニブが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 6)	肺臓炎（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。発熱及びCRPの増加がみられた。胸部X線及びCTで局所的な硬化が認められた。好気性培養及び嫌気性培養は陰性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。当該事象に関して、酸素補給及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8)	血小板26 × 10^9/L、ヘモグロビン82 g/L、白血球2.10 × 10^9/L、好中球0.20 × 10^9/L、単球0.90 × 10^9/L及び芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）であった。Voriconazoleによる治療が追加された。
	肺臓炎は臨床的及び放射線学的に徐々に消失が認められた。原因は細菌又は真菌が疑われたが、微生物学的検査は陽性でなかったため、確定に至らなかった。 COVID-19に対する検査は実施されなかった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14)	Furosemideによる治療が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	血小板12 × 10^9/L、ヘモグロビン84 g/L、白血球1.60 × 10^9/L、好中球0.10 × 10^9/L、単球0.30 × 10^9/L及び芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	肺臓炎は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、肺臓炎はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。Dexamethasoneの併用及び長引く好中球減少症も肺臓炎の原因として評価された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19)	イボシデニブが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 33)	アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 33)	心電図QT延長（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは476 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 89)	心電図QT延長は悪化し、心電図QT延長（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。心電図の異常は臨床的に重要と評価され、QTcF 506.24 ms、第1度心ブロック、洞性徐脈及び心室肥大が認められた。ナトリウムは134.10 mmol/L（NR：135～148）であった。カルシウム、マグネシウム及びカリウムは正常範囲内であった。被験者に症状はなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、levothyroxine sodium、brotizolam、calcium carbonate、magnesium pidolate、enalapril maleate、cefixime、sodium chloride及びastaxanthin/folic acid/monascus purpureus/policosanol/ubidecarenoneであった。本事象に対する治療は報告されなかった。その後3回の心電図でQTc延長が継続して認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 113)	心電図QT延長は消失したと判断された。心電図でQTcFは431.89 msであった。血圧145/80 mmHg、心拍数55 bpm、呼吸数18回/分及び体温36°Cであった。電解質はすべて正常範囲内であった。治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 117)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。イボシデニブは減量した用量での再開であった。投与前の心電図でQTcFは426 ms、投与後の心電図でQTcFは459 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 135)	心電図QT延長（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは461 msであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 173)	心電図QT延長は悪化し、心電図QT延長（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。心電図でQTcFは537.50 msであり、臨床的に重要でない異常と判断された。血圧145/60 mmHg、心拍数54 bpm、呼吸数13回/分及び体温36.3°Cであった。電解質は正常範囲内であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、levothyroxine sodium、brotizolam、calcium carbonate、magnesium pidolate、enalapril maleate、sodium chloride及びastaxanthin/folic acid/monascus purpureus/policosanol/ubidecarenoneであった。本事象に対する治療は報告されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 187)	アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 215)	心電図QT延長は消失したと判断された。心電図でQTcFは449.81 msであった。電解質はすべて正常範囲内であった。治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
	心電図QT延長を考慮し、イボシデニブは再開されなかった。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 172）であった。アザシチジンの投与は継続された。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は本試験を継続した。

41. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	28
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Enterococcal infection (enterococcus faecalis infection) 腸球菌感染	[redacted] (11)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Bronchopulmonary aspergillosis (aspergillosis pneumonia) 気管支肺アスペルギルス症	[redacted] (12)/[redacted] (29)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、慢性C型肝炎、高血圧、口腔ヘルペス及び発疹であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、ヘモグロビン93 g/L（NR：140～180）、血小板16 × 10^9/L（NR：140～440）、白血球2.20 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球0.02 × 10^9/L（NR：1.6～7）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9)	ヘモグロビン83 g/L、血小板31 × 10^9/L、白血球2.07 × 10^9/L及び好中球0.06 × 10^9/Lであった。発熱（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 11)	被験者は腸球菌感染（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者は発熱性好中球減少症を伴う尿路感染を発症したと報告された。血液培養で、サイトメガロウイルスゲノム、好気性菌、酵母及び嫌気性菌は陰性であった。尿培養で*Enterococcus faecalis*が陽性であり、ampicillin、imipenem、nitrofurantoin、tigecycline、vancomycin、teicoplanin及びlinezolidに感受性があった。鼻腔ぬぐい液で、好気性菌、真菌及び糸状菌は陰性であった。血清のアスペルギルス抗原が陽性であった。胸部X線で右側の大きな腫脹、中葉の高密度化及び伸長形態、並びに右中葉の亀裂性肥厚が認められ、胸水及び肺の悪化はなかったが、腺腫大を否定することはできなかった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。腸球菌感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、prednisone、aciclovir、amlodipine、insulin、levofloxacin及びmagaldrateであった。当該事象に関して、ceftriaxone sodium静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 12)	気管支肺アスペルギルス症（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。当該事象に関して、ceftriaxone静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、vancomycin静注、paracetamol及びoseltamivirによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	ヘモグロビン75 g/L、血小板19 × 10^9/L、白血球2.7 × 10^9/L及び好中球0.51 × 10^9/Lであった。入院中、amphotericin B静注、linezolid静注、paracetamol静注、salbutamol、meropenem静注、isavuconazole、filgrastim及びmorphineによる治療が追加された。
	気管支肺アスペルギルス症により、プラセボ+アザシチジンは中止された。プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 28）、アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 9）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与翌日であった。死因は気管支肺アスペルギルス症（グレード5）であった。剖検報告書は入手できなかった。死亡時、腸球菌感染は未回復と判断された。治験責任医師は、気管支肺アスペルギルス症及び腸球菌感染はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

42. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (235 + 469.3)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	333
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, QT Prolongation, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (33)/ [redacted]20[redacted] (91)	Related	Grade 2	IDH Differentiation Syndrome	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (97)/ [redacted]20[redacted] (106)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Differentiation syndrome (differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (106)/ [redacted]20[redacted] (114)	Related	Grade 3	SAE, IDH Differentiation Syndrome	Drug interrupted	Recovered/resolved
Electrocardiogram QT prolonged (QT prolongation) 心電図QT延長	[redacted]20[redacted] (114)/ [redacted]20[redacted] (123)	Related	Grade 3	QT Prolongation	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、大動脈瘤、結腸癌及び胃癌であった。併存症は、大動脈弁閉鎖不全症、右脚ブロック、白内障、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、高血圧、高尿酸血症、膵管内乳頭粘液性腫瘍、腎障害及び変形性脊椎症であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、血小板25 × 10^9/L（NR：148～361）、ヘモグロビン82 g/L（NR：132～172）、白血球1.10 × 10^9/L（NR：3.040～9.640）、好中球0.21 × 10^9/L（NR：1.50～7）、単球0 × 10^9/L（NR：0.10～0.50）及び芽球0.040 × 10^9/L（NR：0～0.050）（芽球比率4%）であった。
20[redacted] (Day 4)	心電図QT延長（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは500.22 msであった。本事象により、イボシデニブは休薬された。
20[redacted] (Day 8)	心電図でQTcFは426.41 msであり、心電図QT延長は消失したと判断された。
20[redacted] (Day 9)	イボシデニブは減量した用量で再開された。
20[redacted] (Day 13)	被験者は発熱があり、発熱性好中球減少症（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。翌日からcefepime hydrochloride静注による治療が開始された。
20[redacted] (Day 19)	被験者は抗生物質治療によって発疹［薬疹（グレード1からグレード3に悪化）、非重篤なAE］を発症し、clobetasol propionate及びolopatadine hydrchlorideで治療された。
20[redacted] (Day 21)	イボシデニブが休薬された。
日付不明	下肢浮腫が認められ、併存症である腎障害に関連すると考えられた。
20[redacted] (Day 22)	皮膚生検で異常は認められず、非特異的炎症及び器質的疾患と診断された。
20[redacted] (Day 25)	イボシデニブが再開された。
20[redacted] (Day 26)	β-Dグルカンは陰性であった。心電図でQTcFは432.15 msであった。アルブミンは28 g/L（NR：38～51）であった。
20[redacted] (Day 28)	顔面の浮腫に対してfurosemideによる治療が開始された。末梢血での血球分化は確認できなかった。
20[redacted] (Day 31)	血液培養は陰性であった。
20[redacted] (Day 32)	血小板9 × 10^9/L、ヘモグロビン66 g/L、白血球0.57 × 10^9/L、好中球0.20 × 10^9/L、単球0 × 10^9/L及び芽球0.010 × 10^9/L（芽球比率2%）であった。血小板輸血及び濃厚赤血球輸血が実施された。
20[redacted] (Day 33)	分化症候群（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。発熱、薬疹及び浮腫は継続していた。胸部X線で肺炎は認められなかった。骨髄の細胞分化が認められた。治験責任医師は、芽球の減少によって疾患進行がないことを確認した。感染症は否定された。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、clobetasol propionate、eszopiclone、furosemide、magnesium oxide、olopatadine hydrochloride及びpiperacillin/tazobactamであった。同日から分化症候群に対して、dexamethasone sodium phosphate静注による治療が開始された。発疹に対して、bepotastine besilate、heparinoid、mometasone furoate及びrupatadine fumarateによる治療が実施された。発熱性好中球減少症に対して、paracetamolによる治療が実施された。
	発熱及び皮疹の症状はステロイド治療後に改善した。
20[redacted] (Day 37)	Dexamethasoneが中止された。

20[redacted] (Day 38)	イボシデニブが再開された。
20[redacted] (Day 41)	発疹及び発熱が再発した。
20[redacted] (Day 42)、 20[redacted] (Day 43)	Dexamethasoneが投与された。
20[redacted] (Day 47)	真菌性肺炎（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。当該事象に関して、amphotericin B及びvoriconazole経口剤による治療が実施された。
20[redacted] (Day 88)	血小板89 × 10^9/L、ヘモグロビン71 g/L、白血球0.8 × 10^9/L、好中球0.18 × 10^9/L、単球0.020 × 10^9/L及び芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）であった。
20[redacted] (Day 91)	分化症候群は消失したと判断された。発熱及び皮疹は改善した。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 97)	被験者は、自宅での嘔吐及び発熱（体温39°C超）のため、救急外来を受診した。来院時の体温は38.4°Cであった。被験者は発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。CTで発熱の原因は明らかにされなかったが、細菌感染が疑われた。白血球1 × 10^9/L、好中球0.52 × 10^9/L、CRP 8.55 mg/dL及びプロカルシトニン1.77 ng/mLであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、febuxostat、sennoside a+b、eszopiclone、magnesium oxide及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、paracetamol静注及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 106)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。血小板315 × 10^9/L、ヘモグロビン75 g/L、白血球4.34 × 10^9/L、好中球2.82 × 10^9/L、単球0.48 × 10^9/L及び芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がなく、急性骨髄性白血病（AML）によるものであると判断した。分化症候群（グレード2からグレード3に悪化）がSAEとして報告され、被験者には発熱（体温38.7°Cまで）があった。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。被験者はCycle 4の投与を受けるために入院した。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、febuxostat、sennoside a+b、eszopiclone、magnesium oxide及びvoriconazoleであった。感染疑いに対して、paracetamol及びlevofloxacinによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 107)	被験者の疾患評価は完全奏効であったが、分化症候群と判断され入院期間が延長となったため本事象はSAEであった。胸部X線で左側の胸水及び両側の肺野の浸潤影が認められた。酸素飽和度が80%台に低下したので2～5 L/minの酸素補給が開始され、酸素飽和度は90%に上昇した。骨髄検査で血球の増加が認められた。Dexamethasone sodium phosphateによる治療が開始された。Dexamethasoneの開始後、体温は36°C台で推移した。
20[redacted] (Day 109)	酸素補給が中止され、酸素飽和度は室内気で95%～99%を維持していた。また、dexamethasone及びlevofloxacinが中止された。
20[redacted] (Day 111)	イボシデニブが再開された。
20[redacted] (Day 114)	血小板289 × 10^9/L、ヘモグロビン75 g/L、白血球4.52 × 10^9/L、好中球3.07 × 10^9/L、単球0.36 × 10^9/L及び芽球0 × 10^9/L（芽球比率0%）であった。被験者に発熱はなく、酸素飽和度は正常であり、ほかの症状もなかった。分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。心電図QT延長（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図に異常が認められたが、QTcF 505.65 msは臨床的に重要なものでなかった。被験者に症状はなかった。ナトリウム及びカリウムは正常範囲内であった。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、voriconazole、granisetron hydrochloride、febuxostat、sennoside a+b、eszopiclone及び

	magnesium oxideであった。本事象に対する治療は報告されなかった。被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 123)	心電図QT延長は消失したと判断された。心電図でQTcFは472.85 msであった。Voriconazoleが中止された。治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 123)	イボシデニブが再開された。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

43. 被験者番号 [redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (337.2 + 420)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	43
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, QT Prolongation						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Electrocardiogram QT prolonged (electrocardiogram QT corrected interval prolonged) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (43)/ [redacted] 20[redacted] (46)	Related	Grade 3	QT Prolongation	Drug interrupted	Recovered/resolved
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted] 20[redacted] (46)/ [redacted] 20[redacted] (47)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、結膜浮腫、発熱性好中球減少症及び肺炎であった。併存症は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球0.84 × 10^9/L（NR：4～10.80）、好中球0.034 × 10^9/L（NRは報告なし）、カルシウム2.175 mmol/L（NR：2.125～2.625）、カリウム4 mmol/L（NR：3.50～5.50）及びナトリウム135 mmol/L（NR：135～145）であった。心電図でQTcFは446.22 msであった。
	被験者は、発熱のため20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 11）からposaconazoleを服用しており、経過観察中であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	心電図QT延長（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心電図でQTcFは507.23 msであり、臨床的に重要な異常と判断された。また、低カルシウム血症（グレード2、カルシウム1.975 mmol/L）、低カリウム血症（グレード1、カリウム3 mmol/L）及び低ナトリウム血症（グレード3、ナトリウム129 mmol/L）が非重篤なAEとして報告された。循環器内科の診察は実施されなかった。本事象により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、posaconazole、barnidipine hydrochloride、sulfamethoxazole/trimethoprim、benzydamine hydrochloride及びdiosmin/hesperidinであった。同日からposaconazoleは中止された。当該事象に関して、potassium chloride及びsodium chlorideによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 46)	心電図QT延長は消失したと判断された。治験責任医師は、心電図QT延長はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。 同日、被験者は、全身の衰弱、両脚の筋骨格痛及び骨盤痛のため、救急外来を受診した。CTによって肺炎が疑われた。被験者は肺炎（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。また、低血圧（グレード4、血圧63/45 mmHg）、代謝性アシドーシス（グレード4）及び尿量減少（グレード3）が発現したが、これらは非重篤なAEであった。これらの事象は分化症候群と関連がなかった。肺炎により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 37）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 43）であった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、barnidipine hydrochloride、sulfamethoxazole/trimethoprim、benzydamine hydrochloride、diosmin/hesperidin、adenine hydrochloride/bifendate/carnitine orotate/cyanocobalamin/liver extract/pyridoxine hydrochloride/riboflavin、lactulose、naproxen及びpotassium chlorideであった。被験者は酸素補給を受けた。また、furosemide静注、glucose静注、norepinephrine静注及びsodium bicarbonate静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 47)	胸部CTで両肺の広範な硬化、胸水及び両肺に誤嚥性肺炎の可能性が認められた。被験者の症状及び検査の結果はCOVID-19と一致したが、COVID-19は陰性であった。中心ラインが設置された。心電図は正常で、QTcF 450.8 ms及び洞性頻脈（心拍数103 bpm）であった。治験責任医師は、心電図QT延長はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。 Acetylcysteine静注、cefepime hydrochloride静注、human immunoglobulin G静注及びteicoplanin静注による治療が追加された。また、calcium chloride静注、morphine sulfate静注、phytomenadione静注及びvasopressin静注による治療が実施された。 バイタルサインは悪化し、酸素飽和度は検出できなかった。心停止が認められた。被験者はプラセボの最終投与4日後の20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 47）に死亡した。死因は肺炎（グレード5）であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は本試験の対象疾患集団で想定されるものであると評価した。

44. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (137.3 + 218.2)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	51
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	A/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: A = Asian; AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (19)/[redacted]20[redacted] (44)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted]20[redacted] (51)/Ongoing	Not related	Grade 4	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Unknown

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、B型肝炎ウイルス検査陽性、肺炎、前立腺癌及び口内炎であった。併存症は、貧血、無力症、良性前立腺肥大症、心拡大、胆石症、慢性腎臓病、便秘、咳嗽、胃炎、歯肉腫脹、単純ヘルペス、高血圧、不眠症、夜間頻尿及び末梢性浮腫であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球3.83 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球0.038 × 10^9/L（NR：1.5～7.5）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 18)	呼吸器培養で*Candida albicans*が陽性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19)	被験者は治験薬投与のために入院した。同日、肺炎（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。また、全身状態は悪化していた。体温38°C及び酸素飽和度95%であった。白血球0.84 × 10^9/L及びCRP 15.41（単位及びNRは報告なし）であった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、dutasteride、aciclovir、carvedilol、amlodipine、haloperidol、tamsulosin hydrochloride、choline alfoscerate、nutritional supplement、clonazepam、furosemide及びmetoclopramide hydrochlorideであった。当該事象に関して、acetylcysteine、caspofungin静注、meropenem静注、propacetamol hydrochloride静注、salbutamol、vancomycin静注及び経口剤、ampicillin静注、levofloxacin静注、sulfamethoxazole/trimethoprim静注並びにmoxifloxacin hydrochloride静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	発熱及び呼吸困難は改善した。胸部X線で肺炎の回復が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 44)	肺炎は消失したと判断された。治験責任医師は、肺炎はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。被験者はCycle 2/Day 1の治験薬投与を受けるために入院を継続した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 50)	プラセボ+アザシチジンが再開された。白血球0.65 × 10^9/L、好中球0.039 × 10^9/L及びCRP 19.65 mg/dLであった。被験者に発熱はなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 51)	悪寒、戦慄、易刺激性、悪心及び嘔吐を伴う敗血症（グレード4）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。血圧134/86 mmHg、脈拍104 bpm、呼吸数24回/分、体温38°C及び酸素飽和度78%であった。経鼻カニューレを介した酸素補給が4 L/minから開始され、6 L/minに増量され、酸素飽和度81%になった。さらに、酸素流量は8 L/minへ増量された。血液培養でグラム陰性桿菌が検出された。本事象により、プラセボ+アザシチジンは中止されることとなり、プラセボ+アザシチジンの最終投与は同日であった。敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、dutasteride、aciclovir、carvedilol、amlodipine、haloperidol、acetylcysteine、salbutamol、tamsulosin hydrochloride、nutritional supplement、clonazepam、desonide、fexofenadine hydrochloride、famotidine、methylprednisolone aceponate、moxifloxacin hydrochloride及びursodeoxycholic acidであった。当該事象に関して、meropenem静注、pethidine静注及びpropacetamol hydrochloride静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 52)	被験者は呼吸困難を訴えた。血圧121/67 mmHg、脈拍101 bpm、呼吸数24回/分及び体温36.7°Cであった。酸素飽和度は81%であり、経鼻カニューレを介した酸素補給は酸素マスクに変更された。酸素飽和度は92%～95%に増加した。呼吸困難が悪化し（呼吸数22回/分）、酸素流量は10 L/minに増量された。被験者は内服薬及び経口摂取を拒否した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 52)	被験者は同意を撤回し、本試験を離脱した。追跡調査は実施されなかった。敗血症の転帰は不明であった。治験責任医師は、敗血症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

45. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 375)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	31
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	O/Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; O = other

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Lower gastrointestinal haemorrhage (low digestive tract hemorrage) 下部消化管出血	[redacted] 20[redacted] (16)/[redacted] 20[redacted] (24)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Mouth ulceration (ulcers in mouth) 口腔内潰瘍形成	[redacted] 20[redacted] (23)/Ongoing	Not related	Grade 3	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、痔瘻修復、胆嚢切除及び胆石症であった。併存症は、貧血、痔瘻、先天性食道裂孔ヘルニア、高血圧、白血球減少症及び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、ヘモグロビン66.10 g/L（NR：140～160）及び血小板12 × 10^9/L（NR：150～450）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	ヘモグロビン74.50 g/L及び血小板15 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	被験者は下部消化管からの出血が持続し、ヘモグロビン値の低下及び全身状態の悪化が引き起こされた。下部消化管出血（グレード2）がSAEとして報告された。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。下部消化管出血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cinchocaine、policresulen、aciclovir、fluconazole、metoprolol、omeprazole、paracetamol、sennoside A+B及びdarbepoetin alfaであった。本事象に対する治療は報告されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	下部消化管出血はグレード3に悪化し、被験者は入院した。被験者は汎血球減少症を発症し（発症日は不明）、eltrombopagによって部分的に回復したが、血小板減少症（グレード2）が持続した。本事象は非重篤なAEであった。好中球減少症の期間中に、被験者は血清血液の分泌を伴う肛門部痛を発症し始め、化学療法後の重度の好中球減少症に続発する肛門膿瘍（グレード3）と診断された。本事象は非重篤なAEであった。身体的所見で軽度な蒼白が認められた。血小板低値（2.24 × 10^9/L、NR：150～400）及びヘモグロビン低値（74.2 g/L、NR：125～170）であり、2単位の濃厚赤血球輸血及び4単位の血小板輸血が必要であった。画像診断検査及び処置の結果は入手できなかったことが試験実施施設で確認された。膿瘍は排出され、ceftriaxone静注、metronidazole静注及びcefalexin静注で治療された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 23)	ヘモグロビン68.6 g/L及び血小板2 × 10^9/Lであった。同日、口腔内潰瘍形成（グレード1からグレード3に悪化）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 24)	下部消化管出血は消失したと判断され、被験者は退院した。退院時、軽度から中等度の肛門部痛が持続しており、必要に応じて抗生物質の投与及び輸血が実施されていた。治験責任医師は、下部消化管出血は化学療法後の免疫抑制に続発したものであり、イボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 25)	血小板18× 10^9/L及びヘモグロビン87 g/Lであった。
	口腔内潰瘍形成により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 31）、アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 32）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 45)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与14日後であった。死因は再発／疾患進行であった。剖検は実施されなかった。死亡時、口腔内潰瘍形成は未回復と判断された。治験責任医師は、口腔内潰瘍形成はイボシデニブと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。

46. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (427.5 + 250.1)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	552
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (70)/ [redacted]20[redacted] (77)	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Neutropenia (neutropenia) 好中球減少症	[redacted]20[redacted] (516)/Ongoing	Related	Grade 4	AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、痔核、骨髄異形成症候群、非心臓性胸痛、タバコ使用者及び一過性脳虚血発作であった。併存症は、裂肛、良性前立腺肥大症、不眠症、口腔ヘルペス及び心的外傷後ストレス障害であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球0.70 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球0.04 × 10^9/L（NR：1.50～7.50）であった。

20[redacted] (Day 70)	発熱性好中球減少症（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、mirtazapine、alfuzosin、lormetazepam、pantoprazole、ciprofloxacin、metoclopramide、posaconazole及びvalaciclovirであった。
20[redacted] (Day 71)	体温は39°Cであった。血液培養は陰性であった。白血球0.40 × 10^9/L及び好中球0.0 × 10^9/Lであった。Moxifloxacinによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 73)	被験者は発熱性好中球減少症によって入院した。体温は39.6°Cであった。血液培養は陰性であった。白血球は0.20 × 10^9/Lであった。Meropenam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 74)	血液培養は陰性のままであった。
20[redacted] (Day 77)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 516)	好中球減少症（グレード3からグレード4に悪化）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬され、その後中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 508）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 552）であった。好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、mirtazapine、alfuzosin、lormetazepam及びpantoprazoleであった。本事象に対する治療は報告されなかったが、被験者は感染予防目的でciprofloxacin及びfluconazoleの投与を受けていた。
20[redacted] (Day 537)	白血球1.10 × 10^9/L及び好中球0.42 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 729)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与177日後であった。死因は呼吸不全であった。死亡時、好中球減少症は未回復と判断された。治験責任医師は、好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

47. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (453.3 + 482)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	182
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pulmonary infection) 肺炎	[redacted] (183)/Ongoing	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Not recovered/not resolved
Pulmonary embolism (pulmonary embolism) 肺塞栓症	[redacted] (198)/[redacted] (207)	Not related	Grade 4	SAE	Not applicable	Recovered/resolved
Adenocarcinoma (adenocarcinoma, unknown primary) 腺癌	[redacted] (198)/[redacted] (222)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、鼠径ヘルニア及び一過性脳虚血発作であった。併存症は、食欲減退、糖尿病及び高血圧であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 183)	被験者は肺炎（グレード2からグレード3に悪化）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者は右側の胸痛を発症し、被験者が40年前に発症したティーツェ症候群の症状になぞらえた。また、被験者は3週間の股関節痛を訴えた。胸部X線で右肺尖部に境界がはっきりとした円形の混濁が認められた。胸部CTで右上葉にアスペルギルス腫が疑われる病変が認められた。白血球7.2 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球3.0 × 10^9/L（NR：1.5～7.5）であった。被験者に発熱はなかった。骨髄検査でAMLの完全寛解並びに末梢性及び中枢性の好酸球増加症が認められた。微小残存病変は陰性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metoclopramide、triamcinolone acetonide、other topical emollient、acetylsalicylic acid、allopurinol、atenolol/chlortalidone及びmetforminであった。当該事象に関して、voriconazoleによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 184)	アスペルギルス抗原は陰性であり、細菌及び真菌の喀痰培養はいずれも陰性のままであった。気管支肺胞洗浄検査でも異常は認められなかった。また、PCR検査（検査の詳細は不明）は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 185)	股関節及び骨盤のX線で骨折のエビデンス並びに溶解性及び硬化性の骨格病変は認められず、股関節の両側の軽度の退行性変化、及び仙腸関節炎後の状態である可能性が高い仙腸関節の強直性が認められた。Anidulafungin静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 190)	脊髄下部CTでL1、S1及びS2の左半分に広範な破壊が認められ、肺癌の転移である可能性が示唆された。骨盤CTで左腸骨翼及び右腸骨に皮質の破壊を伴う溶解性病変が認められた。脳、脊髄及び骨盤のMRIで脳転移の徴候は認められず、SI関節まで伸展したC1、L1、S1及びS2への脊髄転移、並びに左寛骨臼及び坐骨への骨転移が認められた。神経内科の診察で馬尾症候群の傍証は認められなかったが、失調性歩行パターンを伴う瞳孔不同症及び脳神経不全の可能性が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 192)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 198)	被験者は肺塞栓症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。呼吸困難の症状があった。胸部CT血管造影で真菌感染が疑われる右肺上葉の硬化の増大、並びに右肺下葉及び右肺中葉の肺塞栓が認められた。また、上大静脈及び大静脈に限局性のコントラスト陥没があり、浮遊血栓部位に増殖が認められた。アスペルギルス症ではなく、2次的な腫瘍を有していると考えられた。原発不明の腺癌[1]（グレード3）と診断され、本事象によって入院期間は延長された。本事象は生命を脅かす事象と判断された。本事象はSAEであった。被験者はさらに背部痛及び骨盤痛を訴えた。骨盤CTで、L1椎骨全体の左半分、外側突起の中央部分、椎弓根及び椎弓板に溶解性病変が認められ、側方に軟組織塊、脊柱管への軟組織塊の内殖、T12の腹側の側角にわずかな損傷、左仙骨翼の神経孔の破壊及び軟組織塊を伴う大きな溶解性病変、並びに皮質の破壊を伴う左腸骨及び右坐骨の背側部への内殖が認められた。頭部MRIで脳転移のエビデンスは認められず、C3への椎骨転移、左椎弓根及び横突起への伸展を伴うL1、S1関節及び腸骨への伸展を伴う左側のS1及びS2の軟組織脊椎傍、並びに右側の寛骨臼及び坐骨に骨転移が認められた。左腸骨の溶解性病変の骨髄生検は緩んだ骨髄の断片的な組織であり、腺癌の疑いがある非小細胞肺癌の転移でほぼ完全に占められていた。免疫組織化学マーカーのパターンから原発腫瘍を示す手がかりは得られなかった。腺癌により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 162）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 182）であった。肺塞栓症及び腺癌の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、metoclopramide、triamcinolone acetonide、

[1] 被験者[redacted]-[redacted]は、治験薬投与期間［治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日まで（on-treatment）］に発現した腺癌によって、治験薬投与期間終了後［治験薬投与終了後 28 日超（post-treatment）］に死亡した。したがって、死因となった腺癌は、死亡に至った「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」に該当するが、本被験者の死亡は、TEAE による「治験薬投与期間終了後の死亡（post-treatment death）」として取り扱った。

	other topical emollient、acetylsalicylic acid、celecoxib、paracetamol、oxycodone hydrochloride、temazepam、voriconazole、atenolol、sodium chloride、andulafungin及びmacrogol/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chlorideであった。肺塞栓症に対してnadroparin calciumによる治療が実施され、継続中の肺炎に対してamphotericin Bによる治療が実施された。腺癌に対する治療は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 206)	喀痰培養及びマイコバクテリウム検査は陰性であった。気管支肺胞洗浄検査による細胞学的検査で炎症及び感染が認められたが、悪性腫瘍は認められなかった。Posaconazoleによる治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 207)	肺塞栓症は消失したと判断され、被験者は退院した。退院時の薬剤は予防目的のedoxabanであった。治験責任医師は、肺塞栓症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 212)	被験者は外来を受診した。被験者の状態は急速に悪化しており、終末期についての議論が促された。腺癌に対する追加検査は実施されなかった。白血球25.7 × 10^9/L及び好中球17.14 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 222)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与40日後であった。死因は腺癌[1]（グレード5）の転移による臨床的悪化であった。剖検は実施されなかった。死亡診断書は入手できなかった。死亡時、肺炎は未回復と判断された。治験責任医師は、肺炎及び腺癌はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

48. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (327.3 + 474.6)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	466
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Neutropenia (neutropenia) 好中球減少症	[redacted]20[redacted] (114)/[redacted]20[redacted] (128)	Related	Grade 4	SAE	Drug interrupted, Dose reduced	Recovered/resolved
Neutropenia (neutropenia) 好中球減少症	[redacted]20[redacted] (253)/[redacted]20[redacted] (257)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted, Dose reduced	Recovered/resolved
Cardiac failure (heart failure decompensation) 心不全	[redacted]20[redacted] (288)/[redacted]20[redacted] (291)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、胆嚢切除、腎明細胞癌及び腎摘除であった。併存症は、胆石症、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、甲状腺機能低下症、腎症、腎嚢胞及び2型糖尿病であった。

20[redacted] (Day 87)	好中球減少症（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。好中球1.440 × 10^9/L（NR：2.50～6）及び白血球3.60 × 10^9/L（NR：4～10）であった。好中球減少症は20[redacted]（Day 92）にグレード4（0.410 × 10^9/L）へ悪化した。
20[redacted] (Day 113)	被験者はアザシチジン投与のために入院した。白血球2.03 × 10^9/L（NR：4～10）及び好中球0.520 × 10^9/Lであった。好中球減少症（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。
20[redacted] (Day 114)	好中球減少症（グレード4）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。白血球2.10 × 10^9/L及び好中球0.220 × 10^9/Lであった。被験者に症状はなかった。COVID-19に対する検査は実施されなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、amlodipine besilate、levothyroxine sodium、ramipril、verapamil、pantoprazole、atorvastatin calcium、gliclazide、metformin hydrochloride、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、theophylline、ascorbic acid/rutoside、calcium carbonate、colecalciferol/menaquinone-7、etamsilate、magnesium lactate/pyridoxine hydrochloride、furosemide、allopurinol、potassium chloride、fluconazole及びnystatinであった。本事象に対する治療は実施されなかった。
20[redacted] (Day 121)	被験者は退院した。
20[redacted] (Day 128)	白血球5.59 × 10^9/L及び好中球2.190 × 10^9/Lであった。好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 130)	好中球減少症を考慮し、イボシデニブが減量した用量（250 mg）で再開された。
20[redacted] (Day 141)	アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 169)	イボシデニブが500 mgに増量された。
20[redacted] (Day 195)	COVID-19は陰性であった。
20[redacted] (Day 253)	被験者は好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。白血球2.85 × 10^9/L及び好中球0.590 × 10^9/Lであった。被験者に症状はなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、amlodipine besilate、levothyroxine sodium、ramipril、verapamil、pantoprazole、atorvastatin calcium、gliclazide、metformin hydrochloride、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、theophylline、ascorbic acid/rutoside、calcium carbonate、colecalciferol/menaquinone-7、etamsilate、magnesium lactate/pyridoxine hydrochloride、furosemide、allopurinol、potassium chloride、fluconazole、nystatin、enoxaparin sodium、aciclovir及びtorasemideであった。予防目的でaciclovirが継続された。
20[redacted] (Day 254)	白血球2.66 × 10^9/L及び好中球0.490 × 10^9/Lであった。培養用検体は採取されなかった。
20[redacted] (Day 257)	白血球4.64 × 10^9/L及び好中球2.050 × 10^9/Lであった。好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。好中球減少症を考慮し、イボシデニブが減量した用量（250 mg）で再開された。
20[redacted] (Day 260)	アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 263)	被験者は退院した。
20[redacted] (Day 288)	被験者は心不全（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。心不全の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、amlodipine besilate、levothyroxine sodium、ramipril、verapamil、pantoprazole、atorvastatin calcium、gliclazide、

	metformin hydrochloride、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、theophylline、ascorbic acid/rutoside、calcium carbonate、colecalciferol/menaquinone-7、etamsilate、magnesium lactate/pyridoxine hydrochloride、furosemide、allopurinol、potassium chloride、fluconazole、nystatin、enoxaparin sodium、aciclovir、omeprazole及びtorasemideであった。当該事象に関して、furosemide静注、levofloxacin静注、electrolytes静注及びfluconazoleによる治療が実施された。
日付不明	X線及び心エコーは正常として報告されたが、結果は提供されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 291)	心不全は消失したと判断された。治験責任医師は、心不全はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は本試験の対象疾患集団で想定されるものであった。イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 297)	被験者はアザシチジン投与後に退院した。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

49. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (456.1 + 417.4)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	296
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn, QT Prolongation						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (neutropenic fever) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (176)/ [redacted] 20[redacted] (177)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Influenza (flu) インフルエンザ	[redacted] 20[redacted] (176)/ [redacted] 20[redacted] (184)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection (infection of upper respiratory tract) 上気道感染	[redacted] 20[redacted] (200)/ [redacted] 20[redacted] (213)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Neutropenic colitis (neutropenic enterocolitis) 好中球減少性大腸炎	[redacted] 20[redacted] (297)/ [redacted] 20[redacted] (315)	Not related	Grade 3	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug interrupted, Drug withdrawn	Recovered/resolved
Syncope (syncope) 失神	[redacted] 20[redacted] (315)/ [redacted] 20[redacted] (315)	Not related	Grade 3	SAE, QT Prolongation	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、高血圧、閉経、骨盤部尿管閉塞、腎不全及び失神であった。	
20[redacted] (Day 169)	白血球0.58 × 10^9/L（NR：3.50～10）及び好中球0.050 × 10^9/L（NR：1.80～7.70）であった。
20[redacted] (Day 176)	被験者はCycle 7のために入院した。白血球0.51 × 10^9/L及び好中球0.040 × 10^9/Lであった。発熱（体温38.2°C）があった。発熱性好中球減少症（グレード3）及びインフルエンザ（グレード3）と診断され、入院期間が延長された。これらの事象はSAEであった。また、失神（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。これらの事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症及びインフルエンザの発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、alfacalcidol、amlodipine、bisoprolol、calcium carbonate、allopurinol及びsulfamethoxazole/trimethoprimであった。当該事象に関して、oseltamivir phosphate、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodiumによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 177)	鼻腔ぬぐい液及び咽頭ぬぐい液でA型インフルエンザが確認された。白血球0.56 × 10^9/L及び好中球0.040 × 10^9/Lであった。発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 184)	インフルエンザは消失したと判断された。治験責任医師は、インフルエンザはプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 185)	被験者は良好な状態で退院した。同日からプラセボが再開された。
20[redacted] (Day 199)	アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 200)	被験者はCycle 8のために入院し、アザシチジンの投与中に悪寒を発症した。白血球1 × 10^9/L及び好中球0.030 × 10^9/Lであった。胸部X線で上気道感染（グレード3）と診断され、入院期間が延長された。本事象はSAEであった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。上気道感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、alfacalcidol、amlodipine、bisoprolol、calcium carbonate、allopurinol、sulfamethoxazole/trimethoprim、ipratropium bromide、furosemide、sodium chloride及びondansetronであった。当該事象に関して、hydrocortisone静注、paracetamol静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、levofloxacin hemihydrate静注及びmeropenem静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 213)	上気道感染は消失したと判断された。治験責任医師は、上気道感染はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 214)	被験者は退院した。
20[redacted] (Day 215)	プラセボが再開された。
20[redacted] (Day 241)	アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 297)	被験者はCycle 11のために入院した。来院時、発熱（体温38.1°C）があった。好中球減少性大腸炎（グレード3）と診断され、入院期間が延長された。本事象はSAEであった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。好中球減少性大腸炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、glucose、amlodipine、alfacalcidol、calcium carbonate、allopurinol及びbisoprololであった。当該事象に関して、drotaverine静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 298)	体温は39.3°Cであった。白血球0.84 × 10^9/L及び好中球0.190 × 10^9/Lであった。Meropenem静注及びparacetamol静注による治療が追加された。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 299)	体温は再度39.3°Cであった。白血球1.62 × 10^9/L及び好中球0.28 × 10^9/Lであった。被験者は腹痛を訴え、身体的所見でも腹痛が認められた。腹部超音波検査で好中球減少性腸炎が疑われた。便検査及びC. difficile毒素検査は実施されていないことが確認された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 301)	Hyoscine butylbromide静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 302)	Metronidazoleによる治療が追加された。白血球2.38 × 10^9/L及び好中球0.18 × 10^9/Lであった。
	プラセボ+アザシチジンは再開されず、好中球減少性大腸炎によって中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 275）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 296）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 315)	好中球減少性大腸炎は消失したと判断された。治験責任医師は、好中球減少性大腸炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。被験者は退院予定であったが、歩行中に失神（グレード3）が発現し、再入院となった。本事象はSAEであった。ヘモグロビン83 g/L（NR：120～160）、カリウム3.4 mmol/L及びナトリウム137 mmol/Lであった。脳CTで異常は認められず、心電図でも臨床的に重要な所見は認められなかった。失神の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aciclovir、amlodipine、calcium carbonate、allopurinol、bisoprolol、drotaverine hydrochloride、meropenem、sodium chloride、pantoprazole及びmetronidazoleであった。1単位の濃厚赤血球輸血が実施された。失神は同日に消失したと判断された。治験責任医師は、失神はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。病因は不明であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 327)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 460)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与164日後であった。死因は再発／疾患進行であった。

50. 被験者番号 [redacted]-[redacted]*,

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (500 + 300)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	4
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (neutropenic fever) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (5)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Not recovered/not resolved
Bronchopulmonary aspergillosis (pneumonia [Aspergillus fumingus infection]) 気管支肺アスペルギルス症	[redacted]20[redacted] (6)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Enterococcal infection (pneumonia [Enterococcus faecium VRE infection]) 腸球菌感染	[redacted]20[redacted] (6)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Multiple organ dysfunction syndrome (multiple organ failure) 多臓器機能不全症候群	[redacted]20[redacted] (11)/[redacted]20[redacted] (21)	Not related	Grade 5	SAE	Not applicable	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、胆嚢切除、子宮内膜腺癌、鼠径部ヘルニア修復、開腹、リンパ節切除、放射線療法、子宮頚管拡張および子宮内掻爬、並びに静脈瘤手術であった。併存症は、うつ病及び高血圧であった。	
20[redacted] (Day -7)	被験者はスクリーニング手順のために入院し、イボシデニブ+アザシチジン初回投与のために入院を継続した。ベースラインの検査は、白血球1.62× 10^9/L（NR：3.50～10）及び好中球0.350 × 10^9/L（NR：1.80～7.70）であった。血圧107/55 mmHg、心拍数85 bpm、呼吸数20回/分及び体温36.7°Cであった。
20[redacted] (Day 5)	発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。白血球0.91× 10^9/L及び好中球0.110 × 10^9/Lであった。体温は37.9°Cであった。咽頭培養で*Streptococcus viridans*及びナイセリア属が検出された。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、atorvastatin calcium、fluoxetine hydrochloride及びpotassium chlorideであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注及びparacetamolによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 6)	胸部X線で肺炎が認められた。白血球0.55× 10^9/L及び好中球0.05 × 10^9/Lであった。気管支肺アスペルギルス症（グレード3）及び腸球菌感染（グレード3）によって入院期間が延長された。いずれの事象もSAEであった。これらの事象により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。イボシデニブ+アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 4）であった。当該事象に関して、ambroxol hydrochloride静注、caspofungin静注、paracetamol静注、theophylline、levofloxacin hemihydrate静注、clarithromycin、fluconazole静注、meropenem trihydrate静注、metronidazole静注、oseltamivir phosphate、sulfamethoxazole/trimethoprim及びvancomycin hydrochloride静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 9)	被験者は集中治療室に移された。当初、自発呼吸があったが、被験者の呼吸器系の機能は境界域にあった。循環器系の機能は効率的であった。白血球0.38× 10^9/L、好中球0.08 × 10^9/L、ヘモグロビン99 g/L（NR：120～160）、血小板55 × 10^9/L（NR：125～400）、ナトリウム138 mmol/L（NR：136～146）及びカリウム3.90 mmol/L（NR：3.50～5.10）であった。体温は39°Cであった。Furosemide静注、hydrocortisone静注、ipratropium bromide及びsalbutamolによる治療が追加された。また、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。これらの治療が実施されたにもかかわらず、急性呼吸不全は悪化した。発熱は継続していた（体温39°C）。咽頭培養及び尿培養で*Enteroccocus faecium*バンコマイシン耐性腸球菌が陽性であり、直腸培養では、*Enteroccocus faecium*、*Candida albicans*及び*Candida glabrta*が陽性であった。
20[redacted] (Day 10)	胸部高分解能CTで肺実質の密度上昇が認められた。
20[redacted] (Day 11)	被験者は挿管され、人工呼吸器を装着された。心エコーで、大動脈弁は3枚葉であり、右冠状動脈葉縁の線維化、中心大動脈不全の痕跡が認められた。その他の心臓弁には重要な異常はなかった。多臓器機能不全症候群（グレード5）がSAEとして報告された。当該事象に関して、solutions静注、ヒトアルブミン静注、midazolam静注、nutrients静注、ornithine aspartate静注、sodium bicarbonate静注及びmorphine静注による治療が実施された。継続中の腸球菌感染に対して、norepinephrine bitartrate静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 12)	胸部X線で両肺に炎症病変の進行が認められたが、病変の様子は異なっていた。左右の肺実質及び間質に病変があり、より末梢に限局していた。肋骨横隔膜角に微量の液体があり、左側はやや多量であった。薬物による強制利尿が継続して実施された。あらかじめ処方された経腸栄養パッケージが使用された。白血球1 × 10^9/L、好中球0.23 × 10^9/L、ヘモグロビン87 g/L、血小板47 × 10^9/L、ナトリウム138 mmol/L、カリウム4.20 mmol/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）29 U/L（NR：0～30.90）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）91 U/L（NR：0～

	31）及びビリルビン41.553 µmol/L（NR：0～15.390）であった。集中的な治療にもかかわらず、被験者の状態は徐々に悪化した。上肢及び下肢の遠位部に萎縮性病変を伴う全身性の浮腫が増加していた。被験者は手術療法の対象ではなかった。
20[redacted] (Day 13)	被験者は呼吸不全となり、状態が悪化した。喀痰培養で増殖は認められなかった。心房細動（グレード3）が非重篤なAEとして報告された。ナトリウム139 mmol/L、カリウム3.50 mmol/L、ALT 32 U/L、AST 111 U/L及びビリルビン50.787 µmol/Lであった。アルカリホスファターゼの結果は入手できなかった。
20[redacted] (Day 14)	胸部X線で肺炎の悪化が認められた。Mannitol静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 15)	胸部X線で両肺の炎症性病変の像に変化が認められ、肺の実質及び間質の病変が肺野全域に両側性に点在していた。Amphotericin B静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 17)	Midazolam hydrochloride静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 18)	白血球0.5 × 10^9/L、好中球0.15 × 10^9/L、ヘモグロビン79 g/L、血小板7 × 10^9/L、ナトリウム142 mmol/L、カリウム4.10 mmol/L、ALT 11 U/L及びAST 69 U/Lであった。胸部X線で重要な変化はみられず、肺の実質及び間質の病変が肺野全域に両側性に点在していた。
20[redacted] (Day 19)	気管支樹培養で*Enteroccocus faecium*バンコマイシン耐性腸球菌及び*Aspergillus fumingus*が陽性であった。
20[redacted] (Day 20)	白血球0.36 × 10^9/L、好中球0.12 × 10^9/L、ヘモグロビン68 g/L、血小板4 × 10^9/L、ナトリウム127 mmol/L、カリウム5.70 mmol/L、ALT 22 U/L、AST 96 U/L及びビリルビン11.286 µmol/Lであった。全身状態は非常に重症で、重度の多臓器不全を伴っており、医師は四肢の浮腫及び壊死性変化を指摘した。被験者は吸入中酸素濃度1.0及び酸素飽和度80%～90%で人工呼吸を受けた。被験者はdopamine静注、morphine静注及びmidazolam静注による治療を受けた。治療にもかかわらず、心不全及び低血圧が認められた。強制利尿にもかかわらず、利尿はわずかであった。深夜頃、筋緊張低下及び徐脈が認められた。
20[redacted] (Day 21)	被験者はatropine静注及びepinephrine静注による治療を受けたが、心停止が認められた。被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与17日後であった。死因は多臓器機能不全症候群（グレード5）であった。治験責任医師は、多臓器機能不全症候群はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がなく、本試験の対象疾患であるAMLによるものであると判断した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。死亡時、発熱性好中球減少症、気管支肺アスペルギルス症及び腸球菌感染は未回復であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症、気管支肺アスペルギルス症及び腸球菌感染はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

51. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (444.4 + 525)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	27
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	W/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pulmonary embolism (pulmonary embolism) 肺塞栓症	[redacted] 20[redacted] (28)/ [redacted] 20[redacted] (28)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted](Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted](Day 1）であった。 既往歴は、薬物過敏症、A型肝炎、骨髄異形成症候群、食道カンジダ症及び口腔ヘルペスであった。併存症は、貧血、大動脈硬化症、大動脈弁硬化症、慢性胆嚢炎、慢性胃炎、冠動脈疾患、腸憩室、耐糖能障害、甲状腺腫、高血圧、過敏性腸症候群、身体疾患による精神障害、僧帽弁硬化症、好中球減少症、肥満、変形性関節症、骨端症、慢性膵炎、脊椎痛及び血小板減少症であった。	
20[redacted]	被験者は、治験薬の初回投与前に、血小板減少症によって入院した。
20[redacted] (Day 28)	入院中の被験者は、イボシデニブの最終投与翌日に肺塞栓症（グレード5）によって死亡した。本事象はSAEであった。死亡前、被験者は安定していたと報告されたが、腰椎に持続的な痛み（骨端症）があり、analgesicsによって治療されていた。

	肺塞栓症に関する臨床症状は不明であった。剖検で両側の多区域に肺炎が認められ、ほかの死因として心血管系不全及びAMLが指摘された。治験責任医師は、肺塞栓症が両側の局所性肺炎、肺水腫及び多臓器不全を引き起こしたと報告した。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 7）、イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 27）であった。肺塞栓症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、bisoprolol、telmisartan、fluconazole、tizanidine、tramadol及びomeprazoleであった。死亡が確認されたため、本事象に対する治療は実施されなかった。治験責任医師は、肺塞栓症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は併用薬、疾患（特に椎骨性胸腰痛症を伴う骨端症）及びそれに関連する座りがちな生活習慣と関連があると評価した。

52. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (488.8 + 491.9)
Nature of AML per Investigator:	History of MPD (myeloproliferative disease)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Other	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	89
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	W/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Epistaxis (epistaxis) 鼻出血	[redacted]20[redacted] (47)/ [redacted]20[redacted] (50)	Not related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Multiple organ dysfunction syndrome (multiorgan failure) 多臓器機能不全症候群	[redacted]20[redacted] (89)/ [redacted]20[redacted] (89)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、脳血管障害及び真性多血症であった。併存症は、狭心症、背部障害、尿路結石、白内障、冠動脈疾患、十二指腸潰瘍、骨血管腫、水腎症、高血圧、頭蓋内動脈瘤、変形性関節症、骨粗鬆症、慢性膵炎、慢性腎盂腎炎、腎嚢胞、網膜血管障害、子宮平滑筋腫、静脈瘤及び血管性脳症であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、活性化部分トロンボプラスチン時間35.20秒（NR：24～36）、プロトロンビン時間17.30秒（NR：11.80～15.10）、INR 1.34（NR：0.80～

	1.30）、ヘモグロビン88 g/L（NR：120～150）及び血小板60 × 10^9/L（NR：180～320）であった。
20[redacted] (Day 32)	鼻出血（グレード2）が発現したが、本事象はetamsilateの投与翌日に消失した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted] (Day 43)	ヘモグロビン82 g/L及び血小板11 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 47)	両方の鼻孔から鼻出血があった。被験者は鼻孔をタンポンで塞いだが、出血は改善しなかった。被験者は鼻出血（グレード2）によって入院した。本事象はSAEであった。後咽頭及び咽喉に血液漏出が認められた。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。鼻出血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、bisoprolol、allopurinol、omeprazole及びrivaroxabanであった。当該事象に関して、tranexamic acid、血漿輸血及び血小板輸血による治療が実施された。
20[redacted] (Day 48)	ヘモグロビン59 g/L及び血小板35 × 10^9/Lであった。血小板輸血、血漿輸血及び濃厚赤血球輸血による治療が実施された。
20[redacted] (Day 49)	ヘモグロビン47 g/dL及び血小板21 × 10^9/Lであった。血小板輸血、血漿輸血及び濃厚赤血球輸血による治療が実施された。
20[redacted] (Day 50)	鼻出血は消失したと判断された。被験者はCycle 3の治験薬投与のために入院を継続した。治験責任医師は、鼻出血はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 71)	被験者は出血症候群もなく良好な状態で退院した。被験者に発熱はなかった。
20[redacted] (Day 84)	被験者は治験薬投与のために入院した。被験者は全身脱力感を訴えた。身体的所見で心音は一定であり、心拍数78 bpm及び血圧140/80 mmHgであった。腹部は柔らかく、圧痛はなく、肝臓は肥大していなかったが、脾臓は+10 cmであった。ヘモグロビン89 g/L、血小板11 × 10^9/L、白血球10.46 × 10^9/L（NR：3.980～9）、好中球0.940 × 10^9/L（NR：1.910～7.020）、ナトリウム132 mmol/L（NR：135～150）、カリウム3.56 mmol/L（NR：3.50～5.30）及び乳酸脱水素酵素367.50 U/L（NR：100～280）であった。
20[redacted] (Day 86)	尿検査は正常であった。
入院中、日付不明	被験者には全身脱力感があり、活気がなく無力であった。肺胞呼吸音が認められ、心音は一定であった。腹部は中等度に膨満しており、触診に対する反応はなかった。
20[redacted] (Day 89)	ECOGパフォーマンスステータスは3であった。血圧80/60 mmHg、心拍数92 bpm、呼吸数19回/分及び体温37.6°Cであった。ヘモグロビン90 g/L、血小板9 × 10^9/L、白血球8.60 × 10^9/L、ナトリウム129 mmol/L、カリウム3 mmol/L及び乳酸脱水素酵素1521.20 U/Lであった。同日、被験者は多臓器機能不全症候群（グレード5）によって死亡した。被験者に多臓器不全の症状として、低血圧、嗜眠、低カリウム血症、高血糖、低ナトリウム血症、低タンパク血症、血中尿素の増加及び乳酸脱水素酵素の増加傾向が認められていたことが指摘された。培養（血液、鼻咽頭、尿、咽頭、脳脊髄液）は実施されなかった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは中止されることとなり、プラセボ+アザシチジンの最終投与は同日であった。多臓器機能不全症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、bisoprolol、allopurinol、omeprazole、rivaroxaban、ketorolac tromethamine、metoclopramide hydrochloride、tramadol hydrochloride、tranexamic acid及びcefotaximeであった。当該事象に関して、potassium chloride静注、sodium bicarbonate静注及びsodium chloride静注による治療が実施された。治験責任医師は、多臓器機能不全症候群はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

53. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (468.6 + 487.8)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	334
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	W/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Respiratory tract infection fungal (infiltrates in lungs of fungal- bacterial nature) 真菌性気道感染	[redacted] (39)/ [redacted] (64)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
COVID-19 pneumonia (COVID- 19 infection complicated with bilateral viral pneumonia) COVID-19肺炎	[redacted] (329)/ [redacted] (344)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Multiple	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。
既往歴は、血圧低下、電気凝固、鼻出血、血栓性痔核、子宮摘出、肺炎及び子宮平滑筋腫であった。併存症は、喘息、慢性胃炎、便秘、本態性高血圧症、痔核、肺陰影、食道炎、肺石灰化及び肺線維症であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球0.630 × 10^9/L（NR：3.980～9）及び好中球0.050 × 10^9/L（NR：1.910～7.020）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	被験者は入院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 30)	アザシチジンのCycle 2が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 37)	上気道感染（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。症状は、少量の喀痰を伴う咳嗽及び発熱（体温37.5°Cまで）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 39)	胸部CTで悪性の好中球減少症を背景とした浸潤が認められた。浸潤性の肺真菌症を否定できなかった。医学的に重要な真菌性気道感染（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、プラセボの投与は変更されず、アザシチジンは休薬された。真菌性気道感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、enalapril、fluticasone及びformoterolであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 40)	喀痰培養で*Candida glabrata*（10^4 CFU/mL）が認められ、真菌性気道感染によって入院期間が延長された。Amphotericin B静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	呼吸機能検査は正常であった。白血球0.340 × 10^9/L及び好中球0.030 × 10^9/Lであった。Filgrastimが同日から20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 46）まで投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 45)	気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄検査で*Burkholderia cepacia*感染が認められた。肺の生検は実施されなかった。Posconazoleによる治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 53)	被験者は中心静脈カテーテルの挿入を受けた。Bromhexineによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 58)	好中球は1.5 × 10^9/Lまで回復した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 60)	胸部CTで、両肺に真菌性と考えられる浸潤性変化、両側性のわずかな胸水、左肺の単一石灰化、大動脈及び冠動脈の初期の硬化、並びにわずかな心臓性浮腫が認められた（また、好ましい変化として、浸潤の消失と解熱が報告された）。9日前のCTと比較すると、両肺で初期に認められた浸潤の面積が減少していることが明らかとなった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 64)	脊髄造影で白血病以外の形態学的状態が認められた（芽球比率1.4%、中等度形成骨髄）。白血球2.7 × 10^9/L、好中球2.03 × 10^9/L及び血小板232 × 10^9/Lであり、全般的な奏効評価の完全寛解と一致していた。Sulfamethizole/trimethoprimによる治療が追加された。SAE（グレード3）としての真菌性気道感染は軽快し、SAEから非重篤なAE（グレード2）になったと判断された。治験責任医師は、真菌性気道感染はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 66)	アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 79)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 95)	追跡調査として実施された胸部CTで、以前認められた肺の浸潤が減少し、両側性胸水も退縮したが、両肺に炎症後の領域、左肺に散見される石灰化、初期の大動脈冠状動脈硬化及びわずかな心膜水腫が認められた。非重篤なAEである真菌性気道感染（グレード2）は消失したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 325)	被験者はアザシチジンのCycle 12の前に安全性検査のために入院した。身体的所見の聴診で呼吸は荒かったが、全身状態は良好であった。血圧105/66 mmHg、心拍数73 bpm、呼吸数16回/分及び体温36.6°Cであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 326)	Cycle 12のアザシチジンが開始された。被験者には発熱（体温39°C）があり、咳嗽及び最小労作時の呼吸困難が認められた。白血球2.57 × 10^9/L及び好中球1.290 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 329)	被験者は38.2°Cまでの発熱を訴え来院した。Ibuprofenの単回投与で解熱した。COVID-19肺炎（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、プラセボは休薬された。COVID-19肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、enalapril、fluticasone、formoterol、atorvastatin及びondansetronであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 330)	微熱（体温38.2°C）が認められ、酸素飽和度は98%であった。 Cefoperazone/sulbactam静注による治療が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 332)	Meropenem静注による治療が開始され、cefoperazone/sulbactamは中止された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 333)	CRPは36.66 mg/L（NR：0～5）であった。Filgrastimによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 334)	被験者はCOVID-19が陽性であり、両側ウイルス性肺炎を合併していた。CTで、詳細不明の両側性多区域肺炎、胸膜下及び気管支周囲領域の様々な大きさのスリガラス影、両側実質の25%～50%の胸膜肺癒着、右第2区域及び左第10区域の胸膜下領域の硬化、レンズ状の変化及び逆光の小葉間硬化を伴う右のスリガラス混合領域、並びに3～4 mmの石灰化病巣が認められた。胸膜腔は閉塞しておらず、前洞は部分的に密閉されていた。胸膜門部は拡張しておらず、構造化されていた。縦隔は変位しておらず、分化していた。開存性の大きな気管支及び気管が認められた。気管のリンパ節は拡大しておらず、気管支壁は中程度に硬化していた。大動脈弓、左冠動脈及びその分枝は部分的に石灰化していた（中程度の大動脈冠状動脈硬化）。心膜腔に微量の液体が認められた（わずかな心膜水腫）。胸骨に破壊的及び限局的な変化は認められず、右腎臓上部に単純な嚢胞が認められた。Meropenemによる治療が中止され、被験者は退院し、専門病院に転院した。退院時の状態は中程度の悪化であったが安定していた。血圧123/80 mmHg、心拍数80～100 bpm、呼吸数16回/分、酸素飽和度97%及び体温38.5°Cであった。身体的所見でラ音は認められなかった。被験者はibuprofenを投与された。
	プラセボ+アザシチジンは再開されず、COVID-19肺炎によって中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 332）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 334）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 335)	被験者は専門病院に入院した。入院時、血圧130/78 mmHg、心拍数84 bpm、呼吸数18回/分、酸素飽和度96%及び体温37.5°Cであった。身体的所見で荒い呼吸パターン及び湿性ラ音が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 341)	血圧120/80 mmHg、心拍数65 bpm、呼吸数22回/分、酸素飽和度85%及び体温37.5°Cであった。身体的所見で正常な呼吸及び呼吸リズムが認められた。Paracetamol静注（体温38.5°C超のとき）、acetylcysteine、bifidobacterium longum/enterococcus faecium、diphenhydramine、hydroxychloroquine、meropenem静注、metamizole sodium静注及びnadroparin calcium静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 343)	被験者は徐々に進行する呼吸不全に陥り、集中治療室に移され蘇生を必要とした。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 344)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与10日後であった。被験者は非侵襲的人工呼吸器を装着・挿管され人工呼吸が実施された。治療にもかかわらず、心血管系不全、呼吸不全、急性腎不全、代謝障害及び神経障害を含む多臓器障害を発症し、状態は著しく悪化した。被験者は徐脈から心停止に陥り、蘇生処置が開始されたが効果はなかった。死因はCOVID-19肺炎（グレード5）であった。死亡後のサマリーで、最終診断は特定不能の両側性多区域肺炎であった。グレード3の呼吸不全及び急性心血管不全は本試験の対象疾患の合併症と判定された。治験責任医師は、COVID-19肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

54. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (498.8 + 500)
Nature of AML per Investigator:	History of MDS (myelodysplastic syndrome)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Poor Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	422
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (22)/ [redacted] 20[redacted] (29)	Related	Grade 4	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、無力症、胸痛、浮動性めまい、労作性呼吸困難、歯肉出血、骨髄異形成症候群及び湿性咳嗽であった。併存症は、貧血、甲状腺腫、高血圧、好中球減少症及び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	白血球1.14 × 10^9/L（NR：4～11）及び好中球0.16 × 10^9/L（NR：1.50～7.50）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22)	生命を脅かす発熱性好中球減少症（グレード4）が発現した。本事象はSAEであった。白血球0.52 × 10^9/L及び好中球0.02 × 10^9/Lであった。体温が38°Cに達し、paracetamolに反応した。新たな症状として、全身不快感の悪化、めまい、不安定、及び嘔吐を伴う悪心があった。被験者は混乱し、支離滅裂な発言をし、情緒不安定であった。被験者が入院前に自宅で無意識に転倒した際に「知識の喪失」及び失禁はなかったことが指摘された。入院時の血液培養及び尿培養は陰性であった。本事

	象により、プラセボの投与は変更されず、アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、ranitidineであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 23)	被験者は発熱性好中球減少症によって入院した。血圧149/64 mmHg、心拍数99 bpm、酸素飽和度97%及び体温39.2℃であった。身体的所見で粘膜の乾燥のみが顕著に認められた。血液培養で*Pseudomonas aeruginosa*が陽性であった。尿培養は陰性のままであった。脳CTで急性の頭蓋内病変は認められなかった。胸部X線で実質性浸潤及び胸水のいずれも伴わない心拡大が認められた。発熱性好中球減少症に対して、amikacin静注、metamizole静注、paracetamol静注及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
	入院中、被験者は順調に回復し、発熱はなく、全身状態は良好であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。被験者は臨床的及び血行動態的に安定しており、発熱はなかった。退院時の薬剤は、levofloxacinであった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 36)	アザシチジンが再開された。
	疾患進行により、プラセボ+アザシチジンは中止された。プラセボ+アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 422）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 552)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与130日後であった。死因は再発／疾患進行であった。

55. 被験者番号[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 300)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Favorable Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	3
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Other: the patient does not meet the appropriate clinical and family conditions to restart treatment
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Differentiation syndrome (differentiation syndrome.) 分化症候群	[redacted] 20[redacted] (4)/ 20[redacted] (33)	Related	Grade 3	IDH Differentiation Syndrome	Drug interrupted	Recovered/resolved
Renal failure (multifactorial renal failure) 腎不全	[redacted] 20[redacted] (4)/ 20[redacted] (33)	Related	Grade 4	SAE	Not applicable	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、貧血、心房細動、糖尿病、脂質異常症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、変形性関節症、四肢痛、静脈炎、発熱、腎仙痛及び尿路感染であった。	
20[redacted]	被験者はAMLによって入院した。
20[redacted]	骨髄中の骨髄芽球比率は62%、末梢中の骨髄芽球比率は0%であった。Hydroxyureaが開始された。

20[redacted]	発熱が報告された。Cefepime及びvancomycinによる治療が実施された。
20[redacted]	白血球61.45 × 10^9/L（NR：4～10）、好中球24.04 × 10^9/L（NR：1.70～7.33）、リンパ球6.62 × 10^9/L（NR：0.70～4.67）及び単球29.40 × 10^9/L（NR：0.108～0.860）であり、末梢中の骨髄芽球は報告されなかった。
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、血小板98 × 10^9/L（NR：138～381）、ヘモグロビン101 g/L（NR：122～161）、白血球37.12 × 10^9/L、好中球15.94 × 10^9/L、単球15.030 × 10^9/L、尿素13.653 mmol/L（NR：2.165～8.325）及びクレアチニン151.164 µmol/L（NR：35.360～97.240）であった。
20[redacted] (Day 3)	Vancomycin静注の投与が中止された。
20[redacted] (Day 4)	分化症候群（グレード3）及び生命を脅かす腎不全（グレード3）が発現した。分化症候群は非重篤なAE、腎不全はSAEであった。被験者は、呼吸困難、低酸素症、水分貯留、5 kg/lbの体重増加を伴う+3の末梢性浮腫、白血球増加症、発熱及び臨床的悪化を呈した。胸部X線で体液量過剰、胸水及び肺水腫が認められ、分化症候群と診断されるに至った。血圧117/58 mmHg、心拍数92 bpm及び体温36°C～37.4°Cであった。血小板92 × 10^9/L、ヘモグロビン92 g/L、白血球37.83 × 10^9/L、好中球27.03 × 10^9/L、単球2.280 × 10^9/L、尿素23.643 mmol/L及びクレアチニン289.068 µmol/Lであった。分化症候群により、プラセボは休薬され、腎不全により、アザシチジンは休薬された。分化症候群及び腎不全の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、promestriene、acenocoumarol、metformin、simvastatin、capsaicin、fluorometholone、ヒトアルブミン、allopurinol、dexketoprofen、diltiazem、enoxaparin、furosemide、insulin glargine、ondansetron、aciclovir、tirzaparin及びparacetamolであった。分化症候群に対してdexamethasone静注による治療が、腎不全に対してfurosemide静注による治療が実施された。また、hydroxyureaによる治療が再開された。
	プラセボ+アザシチジンは、患者が適切な臨床状態及び家族の条件を満たしていないため、再開されず中止された。プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 3）、アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 4）であった。
20[redacted] (Day 5)	腎不全が悪化し（グレード4）、透析が開始された。尿培養は陰性であった。クレアチニンは4.15 mg/dL（NRは報告なし）であった。
20[redacted] (Day 6)	白血球53.26 × 10^9/L及び好中球37.14 × 10^9/Lであった。
日付不明	CTで胸水が認められた。
20[redacted] (Day 12)	尿培養は陰性のままであった。
20[redacted] (Day 13)	透析が中止された。
20[redacted] (Day 15)	血小板57 × 10^9/L、ヘモグロビン81 g/L、白血球8.19 × 10^9/L、好中球6.11 × 10^9/L、単球0.69 × 10^9/L、尿素41.459 mmol/L及びクレアチニン213.928 µmol/Lであった。
20[redacted] (Day 33)	血液培養は陰性であった。血小板362 × 10^9/L、ヘモグロビン92 g/L、白血球4.06 × 10^9/L、好中球2.99 × 10^9/L及び単球0.5 × 10^9/Lであった。分化症候群及び腎不全は消失したと判断された。被験者は退院した。治験責任医師は、分化症候群はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、腎不全はプラセボ+アザシチジン及びvancomycinと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 47) ～20[redacted] (Day 55)	被験者はアザシチジンによる抗がん治療を受けた。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 59)	発熱（グレード1、体温38°C）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。呼吸困難及び全身健康状態の悪化を呈し、肺炎[2]（グレード2）と診断された。本事象はSAEであった。プラセボ+アザシチジンは既に中止されており、両薬剤の投与に変更はなかった（すなわち、投与中止が維持された）。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、promestriene、acenocoumarol、metformin、simvastatin、capsaicin、fluorometholone、aciclovir、allopurinol、diltiazem、enoxaparin、paracetamol及びfentanylであった。本事象に対する治療は報告されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 60)	被験者は、便秘、発熱及び低血圧（血圧66/48 mmHg）のため、救急外来を受診した。血清療法が開始された。利尿は保たれており、低血圧が持続し、眠気及び頻呼吸による腹部の引きつりが認められた。予後は短期的に不良であり、緩和措置が開始された。肺炎に対して抗生物質による治療が実施された。胸部X線で同側胸水及び肺硬化が認められた。尿培養で*Morganella morganii*が陽性であった。白血球9.23 × 10^9/L及び好中球0.33 × 10^9/Lであった。被験者はCOVID-19感染が疑われたが、COVID-19は陰性であった。 同日、被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与57日後であった。死因は肺炎[2]（グレード5）であった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。肺炎は本試験の対象疾患に起因していた。

[2] 被験者[redacted]は、治験薬投与期間終了後［治験薬投与終了後 28 日超（post-treatment）］に発現した肺炎によって死亡した。したがって、死因となった肺炎は重篤な有害事象であるが「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」に該当しないため、死亡に至った TEAE には含まれない。本被験者の死亡は、有害事象による「治験薬投与期間終了後の死亡（post-treatment death）」として取り扱った。

56. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	Secondary	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (372.4 + 525)
Nature of AML per Investigator:	History of MPD (myeloproliferative disease)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	196
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Thrombocytopenia (upper gastrointestinal bleeding in the context of thrombocytopenia) 血小板減少症	[redacted] 20[redacted] (131)/[redacted] 20[redacted] (135)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Upper gastrointestinal haemorrhage (upper gastrointestinal bleeding) 上部消化管出血	[redacted] 20[redacted] (179)/[redacted] 20[redacted] (187)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (215)/[redacted] 20[redacted] (218)	Not related	Grade 3	SAE	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae
Abdominal infection (severe abdominal infection) 腹部感染	[redacted] 20[redacted] (216)/[redacted] 20[redacted] (218)	Not related	Grade 5	SAE	Not applicable	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、鼻出血、胃腸出血、ヘリコバクター性胃炎及び骨髄増殖性新生物であった。併存症は、血中クレアチニン増加、高血圧及び乾癬であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球58 × 10^9/L（NR：3～12）、好中球0.63 × 10^9/L（NR：1.50～10）、血小板12.80 × 10^9/L（NR：120～450）及びヘモグロビン74.10 g/L（NR：130～180）であった。
20[redacted] (Day 120)	白血球2.76 × 10^9/L、好中球0.04 × 10^9/L、血小板26.6 × 10^9/L及びヘモグロビン77.10 g/Lであった。
20[redacted] (Day 131)	被験者は、4日間の強い無力症及び下血のため、救急外来を受診した。被験者には血小板減少症（グレード3）を背景とする上部消化管出血があり、入院した。血小板減少症はSAEであった。本事象により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。血小板減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、ciprofloxacin及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、複数回の血小板輸血及び濃厚赤血球輸血、並びにcefepime静注、omeprazole静注及びparacetamol静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 130)	プラセボが再開された。
20[redacted] (Day 133)	上部内視鏡検査及び全身CTで病理学的所見は認められなかった。
20[redacted] (Day 135)	血小板減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、血小板減少症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は併用薬又は本試験の対象疾患（AML）と関連があると評価した。
20[redacted] (Day 179)	被験者は、無力症、呼吸困難及び下血の再発のため、救急外来を受診した。上部消化管出血（グレード3）と診断された。本事象はSAEであった。本事象により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。上部消化管出血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、ciprofloxacin及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、cefepime静注、omeprazole静注、metoclopramide静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、cyanocobalamin筋注及びparacetamol静注による治療が実施された。入院後、複数回の濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。
20[redacted] (Day 180)	被験者は上部消化管出血によって入院した。好中球0.09 × 10^9/L、血小板20.5 × 10^9/L及びヘモグロビン51.70 g/Lであった。COVID-19は陰性であった。プラセボが再開された。
	入院中、38℃までの発熱があった。上部内視鏡検査は正常であった。
20[redacted] (Day 183)	大腸内視鏡検査で病理学的な所見は認められなかった。
20[redacted] (Day 187)	白血球4.14 × 10^9/L、好中球0.11 × 10^9/L、血小板25.4 × 10^9/L及びヘモグロビン80.40 g/Lであった。上部消化管出血は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、上部消化管出血はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は本試験の対象疾患及び／又は対象疾患集団、並びにその他の要因によるものであるとした。
20[redacted] (Day 194)、 20[redacted] (Day 203)	COVID-19は陰性であった。
	疾患進行により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与日は20[redacted]（Day 175）、プラセボの最終投与日は20[redacted]（Day 196）であった。
20[redacted] (Day 204)	被験者はazacitidine及びvenetoclaxによる後続の抗がん治療を開始した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 215)	被験者は救急外来を受診した。発熱性好中球減少症（グレード3）の症状があった。プラセボ+アザシチジンは既に中止されており、両薬剤の投与に変更はなかった（すなわち、投与中止が維持された）。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、voriconazoleであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注、aztreonam静注及びparacetamol静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 216)	被験者は、発熱、強い無力症及び呼吸困難のため、救急外来を受診した。その後、発熱性好中球減少症並びに大腸菌及び肺炎桿菌による腹部感染（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。入院時、血圧97/58 mmHg、心拍数68 bpm及び体温37.5°Cであった。白血球0.27 × 10^9/L、好中球0.03 × 10^9/L、血小板11 × 10^9/L及びヘモグロビン38 g/Lであった。治療にもかかわらず、発熱は継続した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 218)	白血球0.81 × 10^9/L、好中球0.33 × 10^9/L、血小板15.8 × 10^9/L及びヘモグロビン65.2 g/Lであった。同日、被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与22日後であった。死因は腹部感染（グレード5）であった。発熱性好中球減少症は、後遺症を伴って消失したと判断された。治験責任医師は、腹部感染及び発熱性好中球減少症はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は本試験の対象疾患及び／又は対象疾患集団で想定されるものであった。

57. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	AG-120 + azacitidine (383.2 + 391.2)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	882
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Ongoing
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, IDH Differentiation Syndrome						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (14)/ [redacted]20[redacted] (19)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Differentiation syndrome (IDH differentiation syndrome) 分化症候群	[redacted]20[redacted] (29)/ [redacted]20[redacted] (44)	Related	Grade 2	IDH Differentiation Syndrome	Dose not changed	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (42)/ [redacted]20[redacted] (51)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Bronchopulmonary aspergillosis (lung infection by aspergillus fungus) 気管支肺アスペルギルス症	[redacted]20[redacted] (49)/ [redacted]20[redacted] (89)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyrexia (febrile syndrome [febrile reaction]) 発熱	[redacted]20[redacted] (68)/ [redacted]20[redacted] (75)	Not related	Grade 2	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Respiratory syncytial virus infection (respiratory syncytial B virus infection) RSウイルス感染	[redacted] 20[redacted] (101)/ [redacted] 20[redacted] (104)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Appendicitis (acute appendicitis) 虫垂炎	[redacted] 20[redacted] (242)/ [redacted] 20[redacted] (242)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (316)/ [redacted] 20[redacted] (320)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (455)/ [redacted] 20[redacted] (460)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (COVID suspected febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (536)/ [redacted] 20[redacted] (548)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (631)/ [redacted] 20[redacted] (638)	Not related	Grade 4	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
COVID-19 (COVID-19 infection) COVID-19	[redacted] 20[redacted] (703)/ [redacted] 20[redacted] (712)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (febrile neutropenia) 発熱性好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (798)/ [redacted] 20[redacted] (805)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; IDH = isocitrate dehydrogenase; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、貧血、無力症、良性前立腺肥大症、両耳難聴、食欲減退、不眠症、椎間板変性症、好中球減少症、形質細胞性骨髄腫、血小板数減少、変形性脊椎症、2型糖尿病及び白血球数減少であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、ヘモグロビン85 g/L（NR：135～175）、血小板19 × 10^9/L（NR：150～400）、白血球1.6 × 10^9/L（NR：4～11）、好中球0.272 × 10^9/L（NRは報告なし）、単球0.016 × 10^9/L（NR：0.10～0.80）及び芽球比率1%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14)	被験者は救急外来を受診した。グレード1の発熱があった。好中球0.041 × 10^9/L（NRは報告なし）であった。発熱性好中球減少症（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、イボシデニブは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、magnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxide及びondansetronであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	被験者は発熱性好中球減少症によって入院した。白血球2.8 × 10^9/L及び好中球0.10× 10^9/L（NR：1.50～6.50）であった。培養（詳細不明）は陰性であった。当該事象に関して、amikacin静注、paracetamol静注及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。好中球は0.37× 10^9/Lであった。退院時の薬剤はcefuroximeであった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 25)	ヘモグロビン96 g/L、血小板23 × 10^9/L、白血球18.30 × 10^9/L、好中球5.893 × 10^9/L、単球8.217 × 10^9/L及び芽球比率1%であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	分化症候群（グレード2）が非重篤なAEとして報告された。症状にグレード2の背部痛、グレード2の鼡径部痛、グレード3の発熱、グレード2の無力症及びグレード2の食欲減退が認められた。血圧127/64 mmHg、心拍数95 bpm及び体温37°Cであった。ヘモグロビン88 g/L、血小板9 × 10^9/L、白血球43.70 × 10^9/L、好中球19.23 × 10^9/L、単球9.614 × 10^9/L及び芽球比率3%であった。クレアチニンは128.18 µmol/L（グレード1）（NR：61.88～104.312）であり、ベースライン（113.15 µmol/L、グレード1）よりわずかに増加した。治験責任医師は、成熟白血球の増加による白血球増加症及び腎機能のわずかな悪化が認められ、全体として分化症候群の疑いに至ったと報告した。しかし、白血球増加症についてほかの原因も否定されなかった。本事象により、イボシデニブの投与は変更されず、アザシチジンは休薬された。分化症候群の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、magnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxide及びondansetronであった。当該事象に関して、allopurinol及びdexamethasone経口剤による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 33)	Hydroxycarbamideの投与が開始された。白血球53.3 × 10^9/L、単球9.06 × 10^9/L及び好中球29.32 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 42)	被験者は、発熱（39.5°C）、下痢、喀痰を伴わない咳嗽、及び胸痛を伴わない中等度の労作時呼吸困難のため、救急外来を受診した。白血球34.60 × 10^9/Lであった。血液ガス分析で、代謝性アシドーシス（pH 7.2）が示され、乳酸は当初11であった。胸部X線で、以前の胸部X線では認められなかった右肺上葉のわずかな癒着が認められた。被験者は、呼吸器が感染病巣である可能性が高い敗血症性ショックを発症し、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、magnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxide、ondansetron、allopurinol、dexamethasone及びhydroxycarbamideであった。当該事象に関して、amikacin静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注並びにciprofloxacin静注及びciprofloxacin経口剤による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 44)	Hydroxycarbamideは中止され、dexamethasoneは1日8 mgに漸減された。白血球9.6 × 10^9/Lであった。分化症候群は消失したと判断された。治験責任医師は、分化症候群はイボシデニブと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 45)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。ヘモグロビン79 g/L、血小板14 × 10^9/L、白血球5.70 × 10^9/L、好中球1.710 × 10^9/L、単球2.052 × 10^9/L及び芽球比率4%であった。
	入院中、被験者は粘液膿性痰を伴う咳嗽があった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 47)	血液培養で*Pseudomonas aeruginosa*及びアスペルギルス種が陽性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 49)	喀痰培養でもアスペルギルスが陽性となり、気管支肺アスペルギルス症（グレード3）と診断され、入院期間が延長された。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。当該事象に関して、liposome amphotericin B静注及びvoriconazoleによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 51)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 58)	CTで肺実質に感染性の外観を有する微小結節性病変が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 59)	白血球9.30 × 10^9/L及び好中球0.344 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 68)	被験者は発熱（グレード2）によって入院した。本事象はSAEであった。血液培養は陰性であり、胸部X線は正常であった。白血球8.7 × 10^9/L及び好中球4.0 × 10^9/Lであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、magnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxide、ondansetron、allopurinol、insulin porcine、diazepam及びvoriconazoleであった。当該事象に関して、paracetamol静注及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。治療によって症状が改善した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 75)	発熱は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は本試験の対象疾患に関連するものであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 89)	気管支肺アスペルギルス症は消失したと判断された。治験責任医師は、気管支肺アスペルギルス症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
日付不明	被験者は、5～6日間の鼻水を伴う鼻づまり並びにそれに伴う倦怠感、全身の骨関節痛及び微熱を訴えた。胸部X線で異常は認められず、levofloxacinが開始された。体温が38℃を超えて上昇し、それに伴い下痢が2日間あった。被験者は救急外来へ搬送された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 101)	被験者はRSウイルス感染（グレード3）と診断された。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンの投与は変更されなかった。RSウイルス感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、magnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxide、allopurinol、insulin porcine及びdiazepamであった。当該事象に関して、amikacin静注、levofloxacin、oseltamivir静注、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、salbutamol及びcefuroximeによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 102)	被験者は本事象によって入院した。白血球0.9 × 10^9/L及びCRP 173.4 mg/dL（NR：0～5）であった。PCR検査でB型RSウイルスが陽性であった。胸部X線は正常であった。尿検査及び尿培養は陰性であった。また、血液培養は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 104)	RSウイルス感染は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、RSウイルス感染はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 242)	被験者は救急外来を受診し、CTで確認された虫垂炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンが休薬された。虫垂炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine及びdiazepamであった。虫垂切除術が実施され、本事象は消失したと判断された。治験責任医師は、虫垂炎はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。Amoxicillin/clavulanic acid静注、dexketoprofen静注及びparacetamol静注による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 244)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 260)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 316)	被験者は発熱と頬の痛みを訴え、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。白血球1.1 × 10^9/L及び好中球0.1 × 10^9/Lであった。血液培養は陰性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine及びdiazepamであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 320)	発熱と頬の痛みは消失し、発熱性好中球減少症は消失したと判断された。被験者は退院した。退院時の薬剤はamoxicillinであった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ+アザシチジンと関連があると判断した。

20[redacted] (Day 337)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 455)	被験者は、発熱のため救急外来を受診し、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。COVID-19に対する検査は実施されなかった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine及びdiazepamであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 456)	白血球1.3 × 10^9/L及び好中球0.2 × 10^9/Lであった。血圧123/82 mmHg、心拍数82 bpm、呼吸数18回/分及び体温37.5°Cであった。
20[redacted] (Day 460)	発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブと関連がなく、アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 468)	被験者は退院した。
20[redacted] (Day 484)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 536)	被験者は、発熱のため救急外来を受診し、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。COVID-19感染が疑われたが、PCR検査は陰性であった。白血球0.7 × 10^9/L及び好中球0 × 10^9/Lであった。胸部X線で右肺底部に陰影が認められた。尿培養は陰性であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine及びdiazepamであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 537)	血液培養は陰性であった。
20[redacted] (Day 542)	白血球1.40 × 10^9/L及び好中球0.8 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 543)	血清抗体検査でアスペルギルス種は陰性であった。
20[redacted] (Day 548)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は感染原因と関連があると判断した。
20[redacted] (Day 570)	COVID-19は陰性であった。
20[redacted] (Day 576)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted] (Day 626)	白血球3.10 × 10^9/L及び好中球1.1 × 10^9/Lであった。血圧128/78 mmHg、心拍数72 bpm、呼吸数14回/分及び体温36.2°Cであった。
20[redacted] (Day 631)	被験者は、発熱及び嚥下痛のため救急外来を受診し、発熱性好中球減少症（グレード3からグレード4に悪化）によって入院した。本事象はSAEであった。COVID-19感染が疑われたが、PCR検査は陰性であった。被験者にほかの感染症状は認められなかった。好中球0.1 × 10^9/Lであった。胸部X線は正常であった。本事象により、イボシデニブの投与は変更されず、アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazol、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine、diazepam、nutritional supplement及びcitalopramであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注及びparacetamol静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 632)	培養（詳細不明）は陰性であった。
20[redacted] (Day 638)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 645)	アザシチジンが再開された。白血球3.80 × 10^9/L及び好中球1.2 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 696)	好中球減少症（グレード4）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。被験者に症状はなかった。イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 703)	被験者は、発熱（37.6°C）及び嚥下痛のため救急外来を受診し、COVID-19（グレード2からグレード3に悪化）によって入院した。本事象はSAEであった。前日のPCR検査は陽性であった。胸部X線は正常であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬されたままであった。COVID-19の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine、diazepam、nutritional supplement及びcalcium carbonateであった。当該事象に関して、enoxaparin、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注、sodium chloride静注、methylprednisolone静注及びceftriaxone静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 712)	COVID-19は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、COVID-19はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 736)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 792)	白血球2.5 × 10^9/L及び好中球0.23 × 10^9/Lであった。発熱はなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 798)	被験者は、発熱及び咳嗽のため救急外来を受診し、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。COVID-19のPCR検査で以前の診断時からの持続感染が示された。胸部X線は正常であった。本事象により、イボシデニブ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole、metformin、lormetazepam、allopurinol、insulin porcine、diazepam、nutritional supplement、calcium carbonate、enoxaparin及びmagnesium bromide/magnesium fluoride/magnesium hydroxideであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactam静注及びparacetamol静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 805)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はイボシデニブ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は併用薬又は本試験の対象疾患と関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 813)	イボシデニブ+アザシチジンが再開された。
2021/3/18 （データカットオフ）	被験者は治験薬投与を継続した。

58. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (500 + 225)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	3
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted] 20[redacted] (-5)/ [redacted] 20[redacted] (10)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal
Atrial flutter (atrial flutter) 心房粗動	[redacted] 20[redacted] (4)/ [redacted] 20[redacted] (5)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、心筋虚血であった。併存症は、貧血、不安、基底細胞癌、結腸新生物、便秘、食欲減退、アルツハイマー型認知症、糖尿病、脂質異常症、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、高血圧、前立腺新生物、好中球減少症、閉塞性気道障害、発熱及び血小板減少症であった。	
20[redacted]	被験者は、無作為化後、プラセボ+アザシチジンの初回投与前に、発熱性好中球減少症（グレード3）及び肺炎（グレード1）によって入院した。これらの事象はSAEであった。白血球5.90 × 10^9/L（NR：4～11）、好中球比率0%及び芽球比率81%で

	あった。血液培養及び尿培養は陰性であった。血圧81/53 mmHg、心拍数58 rpm、呼吸数15回/分及び体温35°Cであった。胸部X線で右肺門周囲の肺炎が認められた。発熱性好中球減少症及び肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atorvastatin、fluticasone、gabapentin、galantamine、omeprazole、salmeterol及びsertralineであった。当該事象に関して、amikacin静注、cefepime静注及びlevofloxacin静注による治療が実施された。
20[redacted]	胸部X線で右肺門周囲の肺炎の悪化が認められた。
20[redacted] (Day 1)	被験者の状態は安定し、感染はコントロールされた。白血球7.70 × 10^9/L、好中球比率0%及び芽球比率91%であった。投与前の心電図に異常がみられたが臨床的に重要な異常ではなく、明確な異常は報告されなかった。同日、被験者はプラセボ+アザシチジンの初回投与を受けた。
20[redacted] (Day 2)	血液培養は陰性であった。Vancomycin静注による治療が追加された。
20[redacted] (Day 4)	心房粗動（グレード2からグレード3に悪化）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。同日の朝、被験者は洞調律であったが、2時間後、呼吸困難の悪化、発熱及び心房細動を呈し、心電図で心房粗動が認められた。血液培養は陰性であった。胸部X線で感染の悪化（両側の肺炎）が認められた。白血球1.6 × 10^9/L及び好中球0.048 × 10^9/Lであり（NRは報告なし）、ナトリウム及びカリウムは正常範囲内であった。また、譫妄（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。心房粗動により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。心房粗動に対して、digoxinによる治療が実施された。1時間後、洞調律となり、さらなる不整脈のエピソードはなかった。
20[redacted] (Day 5)	血液培養及び尿培養は陰性のままであった。Amphotericin B静注、teicoplanin静注及びmeropenem静注による治療が追加された。心房粗動は消失したと判断された。治験責任医師は、心房粗動はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は肺炎の悪化が原因であった。
	肺炎により、プラセボ+アザシチジンは中止された。プラセボ+アザシチジンの最終投与日は20[redacted]（Day 3）であった。
20[redacted] (Day 10)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与7日後であった。死因は肺炎（グレード5）による呼吸不全であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象はAMLが原因であった。

59. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (446.4 + 525)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]
Age (years):	[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	84
Sex:	Male	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Adverse Event
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia [right lower lobe]) 肺炎	[redacted] (43)/ [redacted] (47)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Clostridium difficile colitis (diarrhea by Clostridium difficile) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted] (70)/ [redacted] (75)	Not related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Diarrhoea (diarrhea) 下痢	[redacted] (85)/ [redacted] (87)	Not related	Grade 2	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Delirium (delirium) 譫妄	[redacted] (88)/ [redacted] (94)	Not related	Grade 5	SAE, AG-120/Placebo Drug Withdrawn	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は8[redacted]歳男性であり、20[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、虚血性脳卒中であった。併存症は、貧血、無力症、食欲減退、好中球減少症、2型糖尿病及びビタミンB12欠乏であった。	
20[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球0.90 × 10^9/L（NR：4～11）及び好中球0.30 × 10^9/L（NR：1.50～6.50）であった。
20[redacted] (Day 43)	被験者は、無力症（グレード3）、食欲減退（グレード3）、筋肉痛（グレード2）及び全身状態不良のため救急外来を受診し、肺炎（グレード3）によって入院した。肺炎はSAEであった。COVID-19は陰性であった。尿培養で*Legionella pneumophilia*及び*Streptococcus pneumoniae*は陰性であった。白血球6.70 × 10^9/L及び好中球3.18 × 10^9/Lであった。本事象により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atorvastatin、acetylsalicylic acid、cefuroxime、cyanocobalamin、entecavir、folic acid、metformin及びomeprazoleであった。当該事象に関して、aztreonam静注、piperacillin/tazobactam静注及びsodium chloride静注による治療が実施された。
日付不明	身体的所見で低血圧及び脱水が顕著であった。臨床検査で貧血（グレード2）、血小板数減少（グレード4）、CRP高値及び急性腎障害（グレード2）が認められた。培養は陰性であった。胸部X線で感染由来と思われる浸潤が右肺に認められた。被験者は入院中に改善した。
20[redacted] (Day 47)	肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。退院時の薬剤はclindamycinであった。同日からプラセボが再開された。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は本試験の対象疾患、及び／又はAMLを発症している集団で想定されるものであると評価した。
20[redacted] (Day 70)	被験者は腹痛を伴う下痢のため救急外来を受診した。発熱はなかった。被験者は、便培養によって確定されたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、貧血（グレード2）、好中球減少症（グレード3）及び血小板減少症（グレード4）の検査値異常が認められた。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atorvastatin、acetylsalicylic acid、cefuroxime、cyanocobalamin、entecavir、folic acid、metformin及びomeprazoleであった。当該事象に関して、sodium chloride静注及びvancomycinによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 75)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は消失したと判断され、被験者は退院した。同日からプラセボが再開された。治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 85)	被験者は救急外来を受診し、脱水、腎機能障害及び全身状態の不良を伴う下痢（グレード2）によって入院した。本事象はSAEであった。発熱はなかった。感染過程に続発する急性期反応物質の上昇が認められた。培養は陰性であった。被験者の状態は安定していた。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。下痢の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atorvastatin、acetylsalicylic acid、cefuroxime、cyanocobalamin、entecavir、folic acid、metformin及びomeprazoleであった。当該事象に関して、piperacillin/tazobactamによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 86)	COVID-19は陰性であった。被験者は入院中に改善した。
20[redacted] (Day 87)	下痢は消失したと判断された。治験責任医師は、下痢はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 88)	原因不明の譫妄（グレード2）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。全身状態が不良であったため頭部CTは実施されなかった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]（Day 65）、プラセボの最終投与は20[redacted]（Day 84）であった。臨床的な悪化が

	非常に進行し、緩和ケアが開始された。本事象に対する治療は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 94)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与10日後であった。死因は譫妄（グレード5）であった。剖検が実施されたか否かは報告されなかった。治験責任医師は、譫妄はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。治験責任医師は、本事象は本試験の対象疾患及び／又はAMLを発症している集団で想定されるものであると評価した。

60. 被験者番号 [redacted]-[redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (454.5 + 477.3)
Nature of AML per Investigator:	History of MPD (myeloproliferative disease)	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	308
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Progressive Disease/Relapse
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Race/Ethnicity:**	NR/NR

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; NR = not reported

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Febrile neutropenia (febrile neutropenia 発熱性好中球減少症)	[redacted]20[redacted] (6)/ 20[redacted] (40)	Related	Grade 4	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Febrile neutropenia (neutropenic fever) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (106)/ 20[redacted] (117)	Related	Grade 4	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Decreased appetite (anorexia) 食欲減退	[redacted]20[redacted] (113)/Ongoing	Related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovering/resolving
Febrile neutropenia (neutropenic fever) 発熱性好中球減少症	[redacted]20[redacted] (157)/ 20[redacted] (159)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved
Weight decreased (weight loss) 体重減少	[redacted]20[redacted] (161)/ 20[redacted] (199)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyrexia (fever) 発熱	[redacted]20[redacted] (217)/ 20[redacted] (223)	Not related	Grade 1	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

MedDRA Preferred Term (verbatim term)	Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)	Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator	Severity Grade	Narrative Criteria Met	Action Taken with AG-120 /Placebo	Outcome
Lower respiratory tract infection (chest infection) 下気道感染	[redacted] 20[redacted] (267)/[redacted] 20[redacted] (275)	Related	Grade 3	SAE	Drug interrupted	Recovered/resolved

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 報告された既往歴はなかった。併存症は、不安、喘息、血中乳酸脱水素酵素増加、ドライアイ、疲労、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高血圧、甲状腺機能低下症、心筋虚血、好中球減少症、変形性関節症、血小板減少症及び血小板増加症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球2.73 × 10^9/L（NR：3.40～8.40）、好中球0.57 × 10^9/L（NR：1.60～4.60）及び血小板646 × 10^9/L（NR：150～400）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 6)	被験者は自宅で発熱し（体温38°C）救急外来を受診した。受診時の体温は37.8°Cであった。被験者は、生命を脅かす発熱性好中球減少症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者は食欲減退及び乾性咳嗽を訴えた。聴診で両側下肺野に両側肺底部の細かいラ音が認められた。血液培養は陰性であった。咽頭ぬぐい液の逆転写PCRで、RSウイルス、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、ヒトH3、ブタH1、パラインフルエンザ、ライノウイルス及びヒトメタニューモウイルスは陰性であった。白血球2.64 × 10^9/L及び好中球0.72 × 10^9/Lであった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、aciclovir及びposaconazoleであった。当該事象に関して、paracetamol及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9)	白血球2.66 × 10^9/L及び好中球0.48 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	被験者は退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 36)	白血球4.74 × 10^9/L及び好中球0.95 × 10^9/Lであった。同日からプラセボ+アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 40)	発熱性好中球減少症は消失したと判断された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 66)	血小板は586 × 10^9/Lであり、血小板増加症の管理のためhydroxycarbamideが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 104)	被験者は混乱し、下痢（グレード1）、嗜眠（グレード1）及び悪心（グレード2）が発現した。いずれの事象も非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 106)	被験者は救急外来を受診した。好中球減少症の可能性、敗血症の疑い及び軽度の混乱があった。被験者は、生命を脅かす発熱性好中球減少症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。また、白血球数減少（グレード4）が非重篤なAEとして報告された。頭部CTで頭蓋骨内の活発な異常は認められなかった。高解像度CTで肺基部に真菌感染のエビデンスを伴わない感染性の変化が認められた。腹部超音波検査で肝腫大及び粗いエコー画像が認められた。血液培養は陰性であった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、

	acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、aciclovir、posaconazole及びhydroxycarbamideであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。
20[redacted] (Day 108)	白血球0.80 × 10^9/L及び好中球0.010 × 10^9/Lであった。Lenograstimによる治療が追加された。
20[redacted] (Day 113)	食欲減退（グレード3）がSAEとして報告された。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。
20[redacted] (Day 117)	発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 155)	体重は50.8 kgであった。ベースラインの体重は59.2 kgであった。
20[redacted] (Day 157)	被験者はCycle 6/Day 3に気分不良であり、発熱性好中球減少症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、血尿、悪心及び下痢（グレード1）が発現した。白血球2.61 × 10^9/L、好中球1.05 × 10^9/L及びCRP 55 mg/L（NR：0～5）であった。胸部X線で、以前の画像でみられたように、左基底の無気肺及び右先端の肉芽腫が認められた。病巣部の虚脱又は癒着は認められなかった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。発熱性好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、aciclovir及びhydroxycarbamideであった。当該事象に関して、piperacillin sodium/tazobactam sodium静注及びmetoclopramideによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 159)	白血球5.01 × 10^9/L、好中球3.02 × 10^9/L及びCRP 162 mg/Lであった。発熱性好中球減少症は消失したと判断され、被験者は退院した。抗菌予防目的でciprofloxacinが開始された。治験責任医師は、発熱性好中球減少症はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 160)	被験者は全身脱力感、経口摂取量の減少及び嗜眠を発症し、錯乱状態（グレード1）が発現したため、救急車で病院へ搬送された。錯乱状態は非重篤なAEであった。局所的な感染症状はなく、胸部に異変は認められず、蜂巣炎は認められなかった。被験者は2日間排便がないとのことであった。体温38.9°C、呼吸数25回/分、血圧及び酸素飽和度は正常と報告された。白血球1.84 × 10^9/L、好中球0.70 × 10^9/L、CRP 162 mg/L及びeGFR>90（単位及びNRは報告なし）であった。被験者は、amoxicillin/clavulanic acid静注を開始し、体温の上昇が継続したため、その後piperacillin/tazobactamに切り替えられた。また、linezolidによる治療が追加された。口腔カンジダ症はnystatinで治療された。被験者は一連の抗生物質治療を完了したが、翌日に再び体温が上昇し始め、piperacillin/tazobactamが再開された。胸部X線で肺うっ血が認められたため、輸液静注を中止した。プラセボが再開された。
20[redacted] (Day 161)	被験者は体重減少（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、急性腎障害（グレード1）及び口腔カンジダ症（グレード1）が非重篤なAEとして報告された。血液培養は陰性であった。本事象により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。体重減少の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、hydroxycarbamide、ciprofloxacin、posaconazole及びvalaciclovirであった。被験者はFortijuiceで治療された。
20[redacted] (Day 162)	便検体は陰性であった。アザシチジンは減量された用量を投与された。
20[redacted] (Day 163)	呼吸器ぬぐい液は陰性であった。
20[redacted] (Day 170)	被験者は1単位の全血輸血を受けた。
20[redacted] (Day 172)	体格指数（BMI）は19で、先月よりも13%減少した。夜間を通しての栄養供給のために経鼻栄養チューブを挿入し、Fortijuiceの投与を継続した。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 176)	尿閉（グレード2）が発現し、カテーテルが挿入された。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 177)	1単位の濃厚赤血球輸血が実施された。
	入院中、血小板数が1500に増加したため、hydroxycarbamideが増量され、血小板数が回復した時点で用量が漸減され、その後中止された。好中球減少性敗血症の原因から感染を否定するために胸部X線が実施され、微量の胸水が持続的に認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 199)	体重減少は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、体重減少はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。体重減少は食欲減退と関連があった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 216)	被験者は自宅で発熱した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 217)	被験者は発熱（グレード1）によって入院した。本事象はSAEであった。また、血腫（グレード1）が発現中であった。本事象は非重篤なAEであった。身体的所見で両肺にラ音及び両下肢に大きな血腫が認められた。敗血症が疑われたが確定されなかった。血液培養は陰性であった。尿検査は正常であった。胸部X線で異常はなかった。本事象により、プラセボは休薬されたが、アザシチジンの投与は変更されなかった。発熱の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、posaconazole、Fortijuice、trimoxazoleの併用及びhydroxycarbamideであった。当該事象に関して、輸液静注及びpiperacillin sodium/tazobactam sodium静注による治療が実施された。血栓予防目的でenoxaparinが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 218)	白血球3.57 × 10^9/L及び好中球1.40 × 10^9/Lであった。プラセボが再開された。Piperacillin sodium/tazobactam sodiumが中止され、amoxicillin/clavulanic acidの7日間投与が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 223)	48時間発熱がなく、発熱は消失したと判断された。被験者は退院した。治験責任医師は、発熱はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 267)	被験者は、敗血症の疑いによって入院し、その後、下気道感染（グレード3）と診断された。本事象はSAEであった。咳嗽が5日間及び発熱が3日間継続中であった。胸部X線で、感染によると思われる斑状陰影の増加及び少量の両側性胸水が認められた。肺血管造影CTで肺塞栓は認められなかったが、病因及び臨床的重要性が不明な少量の両側性胸水及び心膜液貯留が認められた。血液培養は陰性であった。COVID-19に対する検査は実施されなかった。白血球9.8 × 10^9/L及び好中球8.35 × 10^9/Lであった。本事象により、プラセボ+アザシチジンは休薬された。下気道感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fluticasone propionate/salmeterol xinafoate、salbutamol、omeprazole、lercanidipine hydrochloride、acetylsalicylic acid、levothyroxine sodium、carmellose、metoclopramide、diltiazem、posaconazole、Fortijuice、trimoxazoleの併用、chlorhexidine、enoxaparin及びbenzydamine hydrochlorideであった。当該事象に関して、amoxicillin/clavulanic acid静注、paracetamol静注及びpiperacillin/tazobactam静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 268)	咽頭ぬぐい液は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 275)	下気道感染は消失したと判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、下気道感染はプラセボ+アザシチジンと関連があると判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 281)	プラセボ+アザシチジンが再開された。
	疾患進行により、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 289）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 308）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 421)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与113日後であった。死因は再発／疾患進行であった。食欲減退は軽快と判断された。治験責任医師は、食欲減退はプラセボと関連があり、アザシチジンと関連がないと判断した。

61. 被験者番号 [redacted]-[redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]-[redacted]	**Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo + azacitidine
Nature of AML:	de novo	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day][mg^2/4-week cycle]):**	Placebo + azacitidine (464.3 + 554.7)
Nature of AML per Investigator:	de novo	**First Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Cytogenetic risk status:	Intermediate Risk	**Last Dose Date (AG-120/Placebo):**	[redacted]20[redacted]
Age (years):	8[redacted]	**Total Days on AG-120/Placebo:**	42
Sex:	Female	**Reason for AG-120/Placebo Discontinuation:**	Withdrawal By Subject
Baseline ECOG Performance Status:	2	**Race/Ethnicity:**	W/Not Hispanic or Latino

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; W = White

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) /End Date (Study Day)**	**Relationship to AG-120 /Placebo by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with AG-120 /Placebo**	**Outcome**
Pulmonary oedema (pulmonary edema) 肺水腫	[redacted]20[redacted] (7)/ [redacted]20[redacted] (9)	Not related	Grade 3	SAE	Dose not changed	Recovered/resolved
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (41)/ [redacted]20[redacted] (45)	Not related	Grade 5	SAE	Dose not changed	Fatal

Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]-[redacted]は8[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-009試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）、アザシチジンの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 既往歴は、胆嚢切除であった。併存症は、貧血、関節炎、心房細動、慢性閉塞性肺疾患、食欲減退、消化不良、緑内障、痛風、白血球増加症、末梢性浮腫、関節リウマチ、皮膚感染及び血小板減少症であった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	スクリーニング来院前に被験者は入院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]～	被験者は息切れのためfurosemideの間欠投与を必要とした。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	ベースラインの検査は、白血球6.090 × 10^9/L（NR：4.50～11）及び好中球0 × 10^9/L（NR：1.80～7.70）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 6)	血液量は正常であると思われ、呼吸窮迫はなかったため、furosemideは休薬された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 7)	肺水腫（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。同日の朝、被験者に、呼吸補助筋の活動に伴う呼吸仕事量の増大が認められた。被験者は体液量過剰、浮腫の増大及び慢性閉塞性肺疾患の悪化に至った。呼吸困難が悪化し、頻呼吸によって服薬が困難であった。被験者は胸痛を否定した。心拍数は正常であり、不整脈があった。肺の聴診で左下葉に濁音が認められた。胸部X線で両側の斑状陰影を伴う肺水腫が認められた。本事象によってプラセボ+アザシチジン投与についての変更措置はされなかったが、両薬剤とも呼吸困難によって休薬された。肺水腫の発現時に継続中の併用薬又は併用療法は、salbutamol、docusate sodium、fluticasone/salmeterol、allopurinol、dorzolamide、famciclovir、hypromellose、ceftazidime、chlorhexidine、famotidine、ipratropium bromide、macrogol、nystatin、prednisone、sennoside a+b、sodium chloride及びvancomycinであった。当該事象に関して、furosemide静注による治療が実施された。その後、被験者の状態は改善したが、体液量過剰が継続した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 9)	肺水腫は消失したと判断されたが、被験者は入院を継続した。治験責任医師は、肺水腫はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。同日からプラセボが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 26)	アザシチジンが再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 40)	白血球4.65 × 10^9/L及び好中球0.41 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 41)	被験者は呼吸困難の悪化及び湿性咳嗽を訴え、肺炎（グレード3）によって入院期間が延長された。本事象はSAEであった。被験者に発熱はなく、酸素飽和度及び呼吸数は安定していた。また、急速な心室応答を伴う間欠的な心房細動及び譫妄（グレード3）が発現した。譫妄は非重篤なAEであった。肺炎により、プラセボ+アザシチジンの投与は変更されなかった。肺炎の発現時に継続中の併用薬又は併用療法は、salbutamol、docusate sodium、fluticasone/salmeterol、allopurinol、dorzolamide、famciclovir、hypromellose、ceftazidime、chlorhexidine、olanzapine、lidocaine、furosemide、omeprazole、sulfamethoxazole、oxycodone、daptomycin、prednisone、ipratropium bromide、nystatin、sennoside a+b及びsodium chlorideであった。当該事象に関して、ceftazidime静注及びhydromorphone静注による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 42)	胸部X線で新たな左葉の陰影が認められ、肺炎の診断が確定された。乳酸値は1.1（単位及び呼吸数は報告なし）であった。
	被験者は同意を撤回し、プラセボ+アザシチジンは中止された。アザシチジンの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 32）、プラセボの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 42）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	被験者は緩和ケアのみへ移行した。白血球9.77 × 10^9/L及び好中球0.78 × 10^9/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 45)	被験者は死亡した。死亡はプラセボの最終投与3日後であった。死因は、肺炎（グレード5）、心房細動及び急速な心室応答に関連するうっ血性心不全、並びに治験薬投与にもかかわらず進行したAMLであった。治験責任医師は、肺炎はプラセボ及びアザシチジンと関連がないと判断した。本事象は、原疾患が原因であり、本試験の対象疾患及び／又は対象疾患集団で想定されるものであった。

3.　AG120-C-004 試験（参考資料、【5.3.1.1.1】項）

3.1　試験の概要

3.1.1　試験の標題

健康人を対象として、単回経口投与時の AG-120 の薬物動態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

3.1.2　開発の相

海外第 I 相

3.1.3　目的

3.1.3.1　主要目的

健康成人男性及び女性を対象として、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）500 mg を単回経口投与したときの本剤の薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討する。

3.1.3.2　副次目的

- 健康成人男性及び女性を対象として、本剤 500 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康成人男性及び女性を対象として、本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性並びに PK パラメータを評価する。

3.1.3.3　探索的目的

薬力学（PD）マーカーである 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）のベースライン時の尿中濃度を評価する。

3.1.4　試験デザイン

本試験は、健康成人男性及び女性を対象とした 2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から成る非盲検試験である。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 を経口投与して食事（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 を絶食下で経口投与して安全性及び PK を検討した。

スクリーニング期（Day -28～Day -2、最大 27 日間）の後、適格な被験者は、ベースライン評価のために Day -1（入所日）に試験実施施設に入所した。Day 1 に、Part 1 に組み入れられた被験者は、無作為に割り付けられた投与順序によって規定された食事条件下で、本剤 500 mg の単回経口投与を受け、Part 2 に組み入れられた被験者は、絶食下で本剤 1000 mg の単回経口投与を受

けた。Part 1 では、少なくとも 25 日間のウォッシュアウト後に第 2 期を実施した。Part 2 は 1 期のみの単回投与であった。被験者は、Day -1（入所日）から Day 4（退所日）まで試験実施施設に入所し、各期の Day 6、8、11、15 及び 22 に来所した。各被験者の試験期間は、Part 1 に組み入れられた場合は約 11 週間、Part 2 に組み入れられた場合は約 8 週間であった。

3.1.5　診断及び主な選択基準

18 歳以上 55 歳以下、かつ体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の健康成人男性及び女性

3.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

3.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：
  - Part 1　30 例（試験完了被験者数として 24 例以上）
  - Part 2　6 例

3.1.6.2　解析時

- 組入れ被験者数：
  - Part 1　30 例
  - Part 2　6 例
- 試験完了被験者数：
  - Part 1　27 例
  - Part 2　6 例
- 安全性解析対象集団：
  - Part 1　30 例
  - Part 2　6 例
- PK 解析対象集団：
  - Part 1　30 例
  - Part 2　6 例
- 食事の影響に関する解析対象集団：
  - Part 1　27 例

3.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

3.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤（ロット番号[redacted]）

3.1.7.2　対照薬

なし

3.1.7.3　用量・用法・投与期間

- Part 1
  第 1 期及び第 2 期とも期間を 22 日（± 1 日）間とし、第 1 期の投与日（Day 1）と第 2 期の投与日（Day 1）の間隔（ウォッシュアウト）を 25 日間以上とした。各期の Day 1 に、ひとつの期では摂食下で、他の期では絶食下で、本剤 500 mg を単回経口投与した。
- Part 2
  本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与した。

3.1.8　評価基準及び評価項目

3.1.8.1　薬物動態

以下の PK パラメータを、算出可能な限り、本剤の血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- C_{max}：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- $AUC_{0\text{-}tlast}$：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。
- $AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積。
- t_{lag}：最初に定量可能な濃度になるまでの時間。
- λ_Z：最終相での見かけの消失速度定数。
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。

3.1.8.2　安全性

安全性の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、身体的所見、バイタルサイン及び 12 誘導心電図であった。

3.1.8.3　ベースライン時の薬力学評価項目

Part 1 及び Part 2 の被験者を対象として、本剤投与前に尿検体を採取し、尿中 2-HG 濃度を測定した。

探索的目的とした尿中 2-HG 濃度はデータセットには含まれたが、本試験の総括報告書（CSR）内で報告されなかったため、本 2.7.6_3 項に含めていない。

3.1.9　解析方法

3.1.9.1　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：
  治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む集団とし、安全性の解析及び人口統計学的特性の要約に用いた。
- PK 解析対象集団：
  治験薬の投与を受け、評価可能な PK データを有するすべての被験者を含む集団とし、濃度及び PK パラメータの要約に用いた。
- 食事の影響解析対象集団：
  摂食下及び絶食下の両方の投与期において治験薬の投与を受け、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含む集団とし、PK パラメータの統計解析に用いた。

3.1.9.2　薬物動態の解析

PK パラメータの記述統計量を算出した。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の自然対数変換値を用いて線形混合モデル解析を実施した。解析には SAS® MIXED を用いた。絶食下投与時に対する摂食下投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

3.1.9.3　安全性の解析

安全性データを記述統計量によって要約した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められており治験薬投与後に悪化した有害事象と定義した。TEAE の発現被験者数及び発現割合（%）を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。TEAE の重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 に基づき評価した。

3.1.10　試験実施施設

1 施設（米国）

3.1.11　試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の追跡調査日：2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日

3.2　被験者の内訳

被験者の内訳（安全性解析対象集団）を表 3.2:1 に示す。

Part 1 では 30 例が組み入れられ 27 例が試験を完了し、3 例（絶食下投与／摂食下投与の順序に割り付けられた被験者）が有害事象のため治験責任医師の判断によって試験を中止した。27 例は摂食下及び絶食下の両方の食事条件で本剤 500 mg の単回経口投与を受け、3 例は第 1 期に絶食下でのみ本剤 500 mg の単回経口投与を受けた。

Part 2 では 6 例が組み入れられ 6 例全例が試験を完了した。6 例全例が絶食下で本剤 1000 mg の単回経口投与を受けた。

治験薬の投与を受けた 36 例全例（Part 1 の 30 例及び Part 2 の 6 例）が、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。両方の投与期を完了しなかった 3 例を除く 27 例が、食事の影響解析対象集団に含まれた。ただし、食事の影響解析対象集団から除外された 3 例のうち 2 例は、絶食下投与時の完全な PK プロファイルのデータを有していたため、絶食下投与時の濃度及び PK パラメータの記述統計量を算出する際に含められた。残りの 1 例は、絶食下で本剤 500 mg を単回経口投与した約 1 時間後から嘔吐を発現し、PK プロファイルに影響を及ぼすと考えられたため、絶食下投与時の濃度及び PK パラメータの記述統計量を算出する際も除外した。

表 3.2:1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Disposition	Part 1 Food Effect 500 mg Ivosidenib (N=30)	Part 2 1000 mg Ivosidenib (N=6)
Enrolled	30 (100%)	6 (100%)
Safety analysis set	30 (100%)	6 (100%)
PK analysis set	30 (100%)	6 (100%)
Completed Study	27 (90.0%)	6 (100%)
Primary Reason for Discontinuation	3 (10.0%)	0
Adverse Event	3 (10.0%)	0
Withdrawal of consent	0	0
Death	0	0
Lost to follow-up	0	0
Protocol violation	0	0
Other*	0	0

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.1-1
Abbreviation: N = number of subjects studied.
Note: *Other consists of Sponsor decision

3.3　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 3.3:1 に示す。

表 3.3:1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics		Statistic	Part 1 Food Effect 500 mg Ivosidenib (N=30)	Part 2 1000 mg Ivosidenib (N= 6)
Age [years]		Mean (Min, Max)	35 (20, 53)	31 (23, 37)
Race	Asian	n (%)	4 (13.3%)	0
	Black or African American	n (%)	5 (16.7%)	2 (33.3%)
	White	n (%)	18 (60.0%)	3 (50.0%)
	Other	n (%)	3 (10.0%)	1 (16.7%)
Body Weight [kg]		Mean (SD)	74.9 (12.24)	74.4 (10.48)
BMI [kg/m^2]		Mean (SD)	26.0 (3.37)	26.3 (4.52)

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.1-2
Abbreviations: BMI = body mass index; Max= maximum; Min= minimum; N = number of subjects enrolled; n = number of subjects in each category; SD = standard deviation.

3.4　薬物動態の結果

PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）を表 3.4:1 に示す。

表 3.4:1　薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

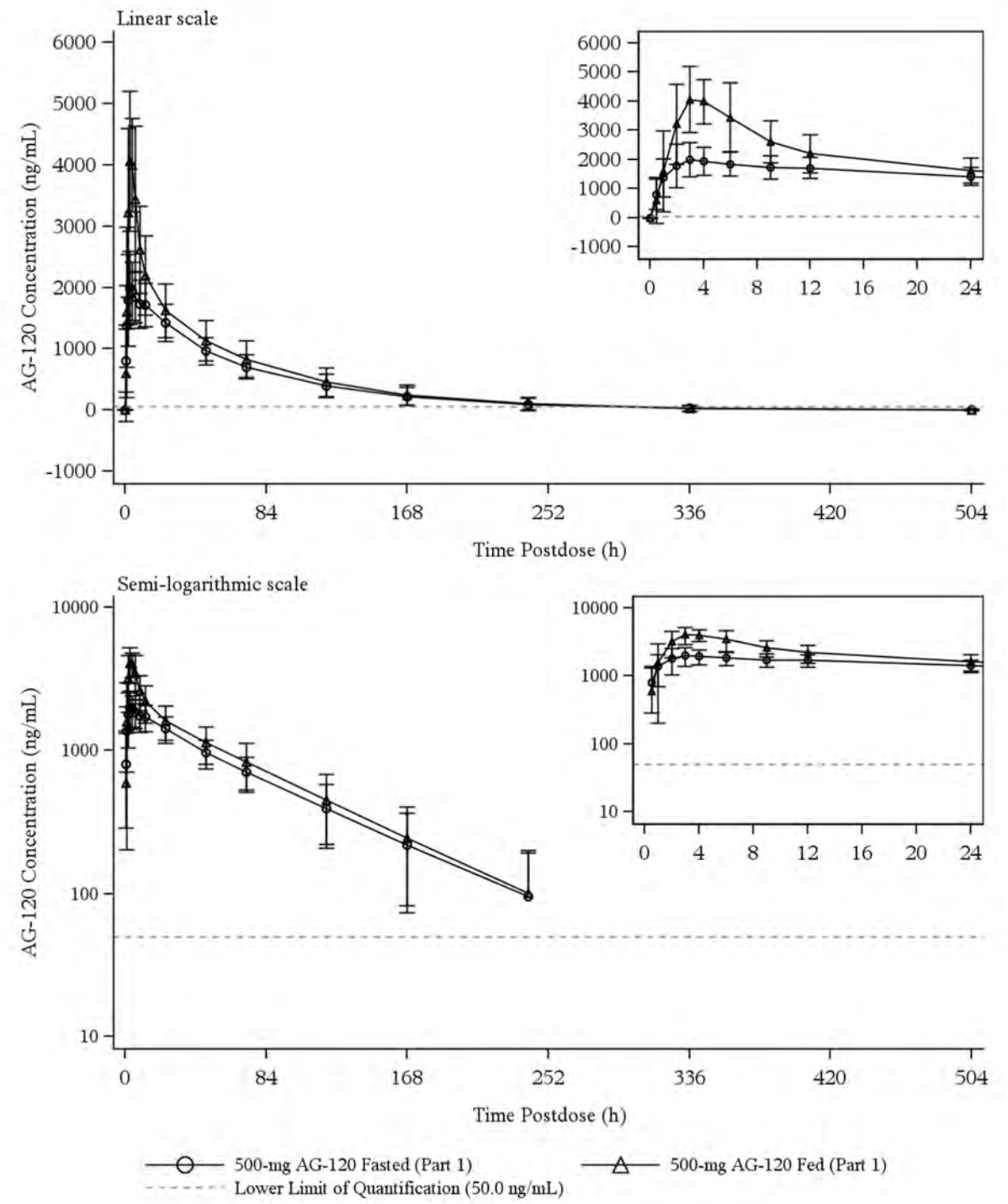
Pharmacokinetic Parameter	500 mg Ivosidenib Fasted (Part 1) (N=29)	500 mg Ivosidenib Fed (Part 1) (N=27)	1000 mg Ivosidenib Fasted (Part 2) (N=6)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ [hr·ng/mL]	136000 (31.6)	166000 (31.2)	232000 (47.3)
$AUC_{0\text{-inf}}$ [hr·ng/mL]	143000 (31.1)	174000 (31.2)	259000 (47.0)[a]
C_{max} [ng/mL]	2270 (21.3)	4490 (24.3)	3080 (19.3)
t_{max} [hr][b]	3.03 (1.00-24.0)	3.00 (1.00-6.00)	6.00 (3.00-12.0)
t_{lag} [hr][b]	0 (0-0.500)	0 (0-1.02)	0 (0-0.500)
λ_z [hr^{-1}]	0.0134 (39.8)	0.0138 (37.8)	0.0106 (81.9)[a]
$t_{1/2}$ [hr][c]	55.4 (20.5)	53.2 (18.3)	76.8 (36.7)[a]

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.2.2-1
Abbreviations: $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{lag} = time to the first quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum concentration; λ_z = apparent terminal elimination rate constant.
Note: Geometric mean (coefficient of variation [CV%]) data are presented for AUCs, C_{max} and λ_z.
[a] N = 5 for $AUC_{0\text{-inf}}$, λ_z and $t_{1/2}$ for 1000 mg Ivosidenib in the fasted state.
[b] Median (Min-Max) value presented for t_{max} and t_{lag}.
[c] Arithmetic mean (standard deviation [SD]) presented for $t_{1/2}$.

Part 1（食事の影響を検討）で本剤 500 mg を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度の算術平均値（標準偏差）の推移（線形スケール及び片対数スケール）（PK 解析対象集団）を図 3.4:1 に示す。

摂食下及び絶食下で 500 mg を単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、緩やかに血漿中から消失した。摂食下投与時及び絶食下投与時の本剤の t_{max} の中央値（それぞれ 3.00 時間及

び 3.03 時間）は同様の値であり、$t_{1/2}$ の平均値（それぞれ 53.2 時間及び 55.4 時間）も同様の値であった（表 3.4:1）。



Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 14.2.1-1a
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.
If the value of the arithmetic mean was below the lower limit of quantification, it was plotted as 0.

図 3.4:1　Part 1（食事の影響を検討）で本剤 500 mg を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度の算術平均値（標準偏差）の推移（線形スケール及び片対数スケール）（PK 解析対象集団）

本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した統計解析結果の要約（食事の影響解析対象集団）を表 3.4:2 に示す。

本剤の曝露に対する食事の影響が認められ、本剤 500 mg を絶食下で投与したときよりも、摂食下で投与したときの C_{max} は約 2 倍に上昇し、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は約 25%増加した。C_{max} 及び AUC のいずれについても、絶食下投与時に対する摂食下投与時の最小二乗平均値の比（%）の 90% CI の下限値は 100%を超えた。

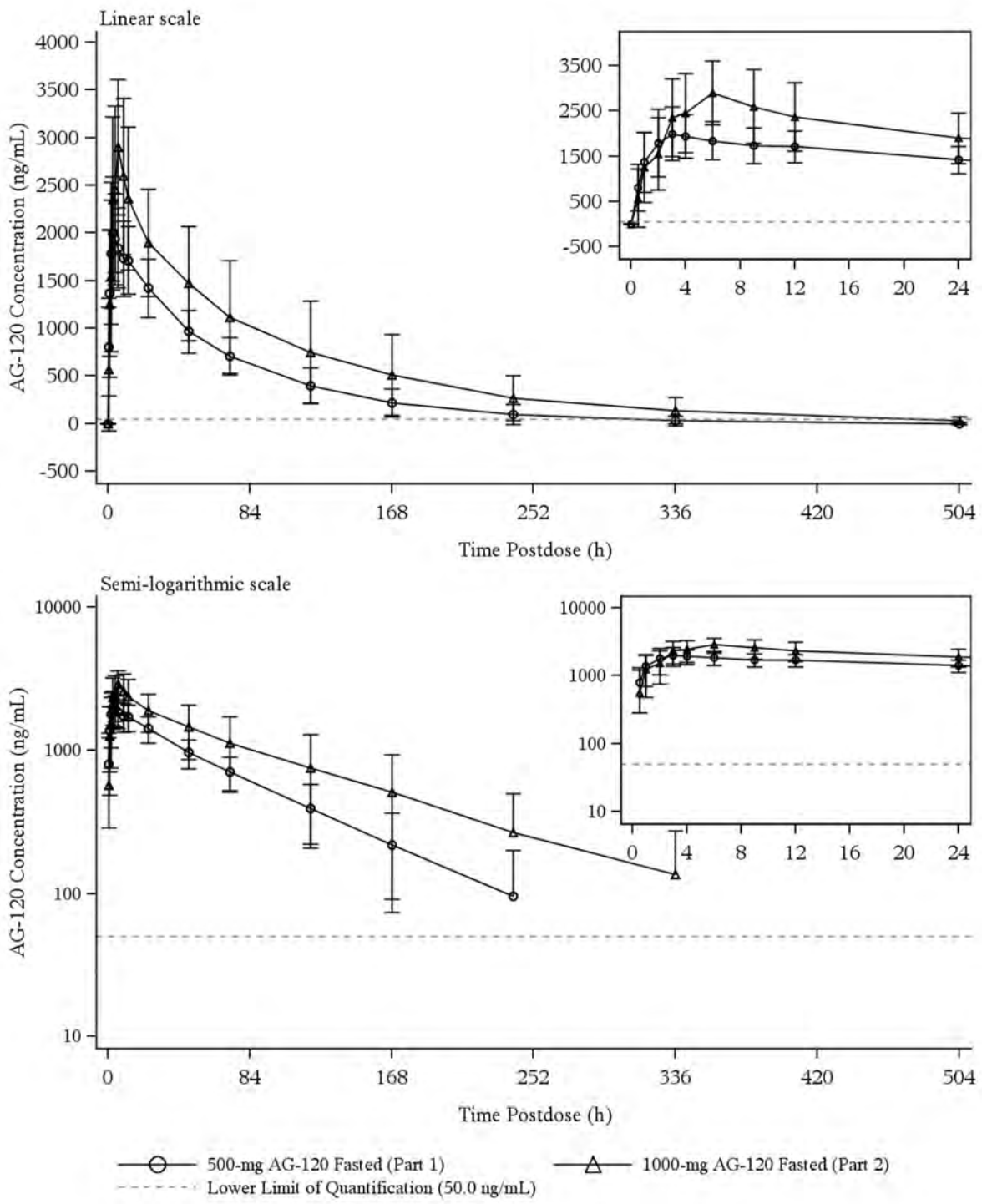
表 3.4:2　本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した統計解析結果の要約（食事の影響解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	N, LS mean[a] 500 mg Ivosidenib Fasted (Reference)	N, LS mean[a] 500 mg Ivosidenib Fed (Test)	Geometric MeanRatio[b] (90% CI of Ratio)[c] [%]
C_{max} [ng/mL]	27, 2290	27, 4520	197.8 (178.7, 218.9)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ [hr·ng/mL]	27, 132000	27, 166000	125.6 (117.2, 134.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·ng/mL]	27, 140000	27, 174000	124.3 (116.3, 132.9)

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.2.3-1
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; N= number of subjects; Ref = reference.
Subject numbers 11, 13, 24 were excluded from analysis because of not completing both periods caused by Early Termination.
Model: log(PK) = Treatment + Period + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error.
[a] Least-squares means from mixed model, calculated by transforming the natural-log means back to the linear scale (ie, geometric means).
[b] Ratio of parameter means for natural log-transformed parameter (expressed as a percentage), test: reference. Natural log-transformed ratios transformed back to the linear scale.
[c] 90% confidence interval for ratio of parameter means of natural log-transformed parameter (expressed as a percentage). Natural log-transformed confidence limits transformed back to the linear scale.

本剤 500 mg（Part 1）及び 1000 mg（Part 2）を絶食下で単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度の算術平均値（標準偏差）の推移（線形スケール及び片対数スケール）（PK 解析対象集団）を図 3.4:2 に示す。

本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、緩やかに血漿中から消失した。本剤の t_{max} の中央値は 6.00 時間であり、$t_{1/2}$ の平均値は 76.8 時間であった（表 3.4:1）。



Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 14.2.1-1b
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.
If the value of the arithmetic mean was below the lower limit of quantification, it was plotted as 0.

図 3.4:2　本剤 500 mg（Part 1）及び 1000 mg（Part 2）を絶食下で単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度の算術平均値（標準偏差）の推移（線形スケール及び片対数スケール）（PK 解析対象集団）

3.5　安全性の結果

TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 3.5:1 に、治験薬と関連する TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 3.5:2 に示す。

本剤 500 mg を絶食下及び摂食下で単回経口投与したときの TEAE の発現割合は、本剤の血漿中濃度と同様に、絶食下投与時［11 例（36.7%）］よりも摂食下投与時［14 例（46.7%）］がやや高かった。最も多くみられた TEAE は頭痛であった［絶食下投与時 3 例（10.0%）及び摂食下投与時 3 例（10.0%）］。頭痛以外に 2 例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。重篤な有害事象は認められなかった。絶食下投与時に発現した有害事象（左脚ブロック、腎機能障害、嘔吐）により、3 例が試験を中止した。これらの有害事象のうち、嘔吐のみが治験薬と関連すると治験責任医師によって判断された事象であった。

本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したとき、TEAE を発現した被験者は 6 例中 2 例（33.3%）のみであり、報告された事象は頭痛であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

Part 1 及び Part 2 で、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に意義のあるベースライン時からの変化は認められなかった。

健康成人男性及び女性を対象として、本剤 500 mg を絶食下及び摂食下で単回経口投与したとき並びに本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

表 3.5:1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**500 mg Ivosidenib Fasted (Part 1) (N=30)** n (%)	**500 mg Ivosidenib Fed (Part 1) (N=30)** n (%)	**1000 mg Ivosidenib Fasted (Part 2) (N=6)** n (%)
Overall Total	11 (36.7%) [16]	14 (46.7%) [18]	2 (33.3%) [2]
Nervous System Disorders［神経系障害］	3 (10.0%) [4]	5 (16.7%) [7]	2 (33.3%) [2]
Headache［頭痛］	3 (10.0%) [3]	3 (10.0%) [4]	2 (33.3%) [2]
Dizziness［浮動性めまい］	1 (3 .3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0
Hypoaesthesia［感覚鈍麻］	0	1 (3.3%) [1]	0
Somnolence［傾眠］	0	1 (3.3%) [1]	0
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	3 (10.0%) [4]	1 (3.3%) [1]	0
Nausea［悪心］	1 (3.3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0
Abdominal discomfort［腹部不快感］	1 (3.3%) [1]	0	0
Diarrhoea［下痢］	1 (3.3%) [1]	0	0
Vomiting［嘔吐］	1 (3.3%) [1]	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (3.3%) [l]	3 (10.0%) [3]	0
Cough［咳嗽］	0	2 (6.7%) [2]	0
Productive cough［湿性咳嗽］	1 (3.3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0

表 3.5:1 治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	500 mg Ivosidenib Fasted (Part 1) (N=30) n (%)	500 mg Ivosidenib Fed (Part 1) (N=30) n (%)	1000 mg Ivosidenib Fasted (Part 2) (N=6) n (%)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (3.3%) [1]	2 (6.7%) [2]	0
Fatigue［疲労］	1 (3.3%) [1]	0	0
Medical device site reaction［医療機器使用部位反応］	0	1 (3.3%) [1]	0
Vessel puncture site reaction［血管穿刺部位反応］	0	1 (3.3%) [1]	0
Renal and Urinary Disorders［腎および尿路障害］	3 (10.0%) [3]	0	0
Haematuria［血尿］	1 (3.3%) [1]	0	0
Renal impairment［腎機能障害］	1 (3.3%) [1]	0	0
Urinary incontinence［尿失禁］	1 (3.3%) [1]	0	0
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	1 (3.3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0
Viral infection［ウイルス感染］	1 (3.3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0
Cardiac Disorders［心臓障害］	1 (3.3%) [1]	0	0
Bundle branch block left［左脚ブロック］	1 (3.3%) [1]	0	0
Eye Disorders［眼障害］	1 (3.3%) [1]	0	0
Conjunctival irritation［結膜刺激］	1 (3.3%) [1]	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications［傷害、中毒および処置合併症］	0	1 (3.3%) [1]	0
Skin abrasion［皮膚擦過傷］	0	1 (3.3%) [1]	0
Investigations［臨床検査］	0	1 (3.3%) [1]	0
Blood cholesterol increased［血中コレステロール増加］	0	1 (3.3%) [1]	0
Reproductive System and Breast Disorders［生殖系および乳房障害］	0	1 (3.3%) [1]	0
Menorrhagia［月経過多］	0	1 (3.3%) [1]	0
Vascular Disorders［血管障害］	0	1 (3.3%) [1]	0
Hot flush［ほてり］	0	1 (3.3%) [1]	0

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.3.1-2

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects studied.

Note: [ ] = Number of adverse events () = Percentage of subjects with adverse events, which was calculated by using the number of subjects in the Safety Analysis Set as denominator; a subject only counted once for each type of event. Treatment-emergent adverse event: an adverse event that occurs postdose or that is present predose and becomes more severe postdose. Events were coded using MedDRA (Version 18.0).

表 3.5:2　治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred term	**500 mg Ivosidenib Fasted (Part 1) (N=30)** n (%)	**500 mg Ivosidenib Fed (Part 1) (N=30)** n (%)	**1000 mg Ivosidenib Fasted (Part 2) (N=6)** n (%)
Overall Total	2 (6.7%) [5]	2 (6.7%) [3]	2 (33.3%) [2]
Nervous System Disorders［神経系障害］	2 (6.7%) [3]	2 (6.7%) [3]	2 (33.3%) [2]
Headache［頭痛］	2 (6.7%) [2]	2 (6.7%) [2]	2 (33.3%) [2]
Dizziness［浮動性めまい］	1 (3.3%) [1]	1 (3.3%) [1]	0
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	1 (3.3%) [2]	0	0
Nausea［悪心］	1 (3.3%) [1]	0	0
Vomiting［嘔吐］	1 (3.3%) [1]	0	0

Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14.3.1-3
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects studied.
Note: [ ] = Number of adverse events ( ) = Percentage of subjects with adverse events, which was calculated by using the number of subjects in the Safety Analysis Set as denominator; a subject only counted once for each type of event. Treatment-emergent adverse event: an adverse event that occurs postdose or that is present predose and becomes more severe postdose. Events were coded using MedDRA (Version 18.0).

3.6　結論

健康成人男性及び女性を対象として、本剤 500 mg を絶食下及び摂食下で単回経口投与したとき、本剤の曝露に対する食事（高脂肪食）の影響が認められた。本剤 500 mg を絶食下で投与したときよりも、摂食下で投与したときの C_{max} は約 2 倍に上昇し、AUC は約 25%増加した。C_{max} 及び AUC のいずれについても、絶食下投与時に対する摂食下投与時の最小二乗平均値の比（%）の 90% CI の下限値は 100%を超えた。

健康成人男性及び女性を対象として、本剤 500 mg を絶食下及び摂食下で単回経口投与したとき並びに本剤 1000 mg を絶食下で単回経口投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

4.　AG120-C-003 試験（参考資料、【5.3.3.1.1】項）

4.1　試験の概要

4.1.1　試験の標題

健康男性を対象として、[^{14}C]-AG-120 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

4.1.2　開発の相

海外第 I 相

4.1.3　目的

4.1.3.1　主要目的

- 健康成人男性を対象として、放射性標識した AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）500 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときの本剤のマスバランス及び排泄経路を検討する。
- 本剤を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 全血中及び血漿中の総放射能濃度を測定する。
- 投与した総放射能に対する尿中及び糞中の回収率を測定する。

4.1.3.2　副次目的

- 血漿中、尿中及び／又は糞中の本剤の主な代謝物の特徴を明らかにし、同定する。
- 本剤の未変化体の血漿中濃度及び尿中濃度を測定する。
- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- チトクローム P450 2D6（CYP2D6）の poor metabolizer（PM）遺伝子型が、本剤に由来する総放射能及び本剤の未変化体の PK に及ぼす影響を評価する。

4.1.4　試験デザイン

本試験は、健康成人男性を対象として、本剤 500 mg（約 200 µCi）を絶食下で単回経口投与したときの本剤の吸収、代謝及び排泄を検討する単一施設、非盲検、非無作為化試験である。

スクリーニング期（Day -28～-2、最長 27 日間）の後、適格と判断された被験者は、ベースライン評価のため、Day -1 に試験実施施設へ入所した。被験者は Day 1 に本剤の単回経口投与を受けた。被験者の入所期間は、投与された放射能の 90%以上が回収されるまで［ただし、最短でも 21 日間（Day 22 まで）］、又は 24 時間間隔の蓄尿及び蓄便で回収された放射能が 2 回続けて投与された放射能の 1%以下となるまで［ただし、最長でも 28 日間（Day 29）］とした。各被験者の試験期間は 7～8 週間であり、放射能の回収基準を満たすために要した期間に依存した。

4.1.5　診断及び主な選択基準

本試験には、スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下、かつ体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の健康成人男性を組み入れた。

本試験実施施設への入所（Day -1）前 12 カ月以内に、放射性標識した治験薬を用いた他の試験に 2 試験以上参加した者は、本試験の対象から除外した。本試験の入所前 6 カ月以内に放射性標識した他の治験薬の投与を受けておらず、本試験及び過去の試験での総被曝量が安全であると判断される推奨レベル以内［米国連邦規則集 21 章 361.1 項に記載の年間の全身被曝量 5000 mrem（50 mSv）未満］となることを必須とした。

本試験実施施設への入所前 12 カ月以内に、顕著な放射線被曝［例：連続 X 線撮影又はコンピュータ断層撮影（CT）スキャン、バリウムミール、放射線被曝量モニタリングが必要な職業へ従事中］を経験した者も本試験の対象から除外した。

4.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

4.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：最大 8 例（CYP2D6 PM 型であることが既知の 2 例を含む；評価可能データを有する被験者数として CYP2D6 PM 型 1～2 例及び非 PM 型 4 例以上）

4.1.6.2　解析時

- 組入れ被験者数：8 例（うち 2 例が CYP2D6 PM 型）
- 試験完了被験者数：8 例（うち 2 例が CYP2D6 PM 型）
- 安全性解析対象集団：8 例
- PK 解析対象集団：8 例

4.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

4.1.7.1　被験薬

[^{14}C]-イボシデニブ 500 mg（約 200 μCi）経口用懸濁液（ロット番号[redacted]）

4.1.7.2　対照薬

なし

4.1.7.3　用量・用法・投与期間

本剤 500 mg（約 200 μCi）を経口用懸濁液として、Day 1 に絶食下で単回経口投与した。

4.1.8　評価基準及び評価項目

4.1.8.1　薬物動態

以下の PK パラメータを、算出可能な限り、本剤の血漿中濃度並びに血漿中及び全血中総放射能濃度に基づき、モデルに依存しない方法を用いて算出した。

- C_{max}：最高濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- $AUC_{0\text{-}72}$：0 時間から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}tlast}$：0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿したときの濃度－時間曲線下面積。
- λ_z：最終相での見かけの消失速度定数。
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。
- CL/F（血漿中の本剤のみ）：見かけの血漿中全身クリアランス。
- V_z/F（血漿中の本剤のみ）：最終相での見かけの分布容積。
- Ivosidenib/Plasma Total Radioactivity Ratio：本剤の血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ / 血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$（$AUC_{0\text{-}inf}$ を算出できなかった場合には $AUC_{0\text{-}tlast}$ を用いた）。
- Blood/Plasma Ratio：全血中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ / 血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$（$AUC_{0\text{-}inf}$ を算出できなかった場合には $AUC_{0\text{-}tlast}$ を用いた）。

以下の PK パラメータを、算出可能な限り、尿中の本剤及び総放射能の濃度に基づき算出した。

- A_{eu}：尿中へ排泄された薬物（本剤又は総放射能）の回収量。
- Cum A_{eu}：尿中へ排泄された薬物（本剤又は総放射能）の累積回収量。
- CL_R（本剤のみ）：腎クリアランス。
- % Excreted（尿中）：尿中へ排泄された薬物（本剤又は総放射能）の回収率。
- Cum % Excreted（尿中）：尿中へ排泄された薬物（本剤又は総放射能）の累積回収率。

以下の PK パラメータを、算出可能な限り、糞中の総放射能の濃度に基づき算出した。

- A_{ef}：糞中へ排泄された薬物（総放射能）の回収量。
- Cum A_{ef}：糞中へ排泄された薬物（総放射能）の累積回収量。
- % Excreted（糞中）：糞中へ排泄された薬物（総放射能）の回収率。
- Cum % Excreted（糞中）：糞中へ排泄された薬物（総放射能）の累積回収率。

4.1.8.2　安全性

安全性評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図であった。

4.1.9　解析方法

4.1.9.1　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：
  治験薬の投与を受け、投与後に安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を含む集団とし、安全性の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：
  治験薬の投与を受け、評価可能な PK データを有するすべての被験者を含む集団とし、PK の解析に用いた。

4.1.9.2　薬物動態の解析

PK パラメータの記述統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数（CV%）］を算出した。正式な統計学的手法による解析を計画しなかった。

4.1.9.3　安全性の解析

安全性データを記述統計量によって要約した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められており治験薬投与後に悪化した有害事象と定義した。TEAE の発現頻度（発現件数、発現被験者数及び発現割合）を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。TEAE の重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 を用いて評価した。

4.1.10　試験実施施設

1 施設（米国）

4.1.11　試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2015 年 6 月[redacted]日
最後の被験者の追跡調査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

4.2　被験者の内訳

被験者の内訳（安全性解析対象集団）を表 4.2:1 に示した。

CYP2D6 遺伝子型が PM 型であることが既知の 2 例を含む 8 例が本試験に組み入れられ、8 例全例が治験実施計画書に従って本試験を完了した。

本試験に組み入れられた 8 例全例のデータを、PK 解析及び安全性の解析に用いた。

表 4.2:1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Disposition	500 mg [^{14}C]-Ivosidenib (N=8)
Enrolled	8 (100%)
Safety analysis set	8 (100%)
PK analysis set	8 (100%)
Completed Study	8 (100%)
Primary Reason for Discontinuation	
Adverse Event	-
Withdrawal of consent	-
Death	-
Lost to follow-up	-
Protocol Violation	-
Other	-

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.1-1
Abbreviation: N = number of subjects studied.

4.3　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 4.3:1 に示す。

表 4.3:1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

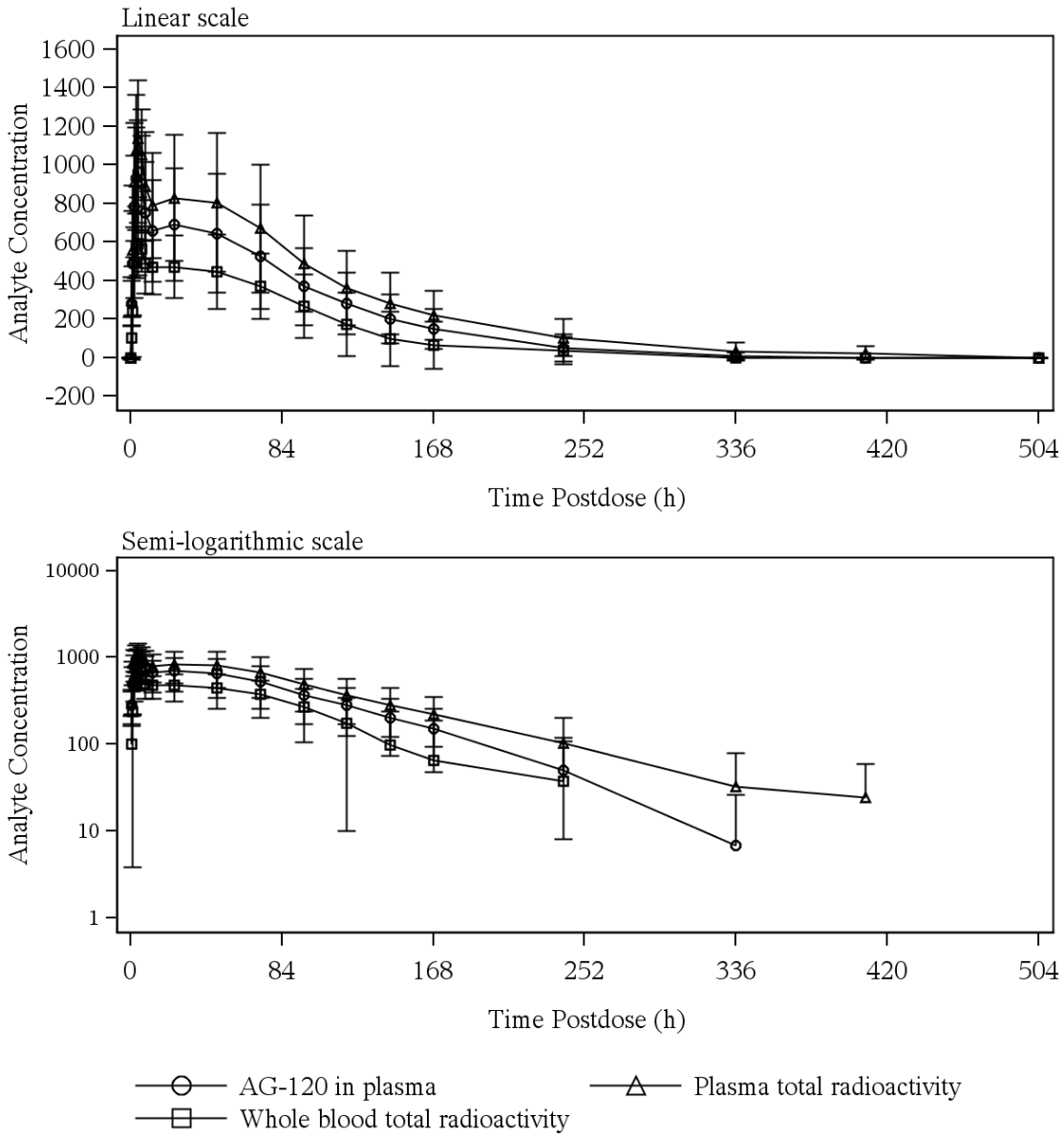
Demographics		Statistic	500 mg [^{14}C]-Ivosidenib (N=8)
Age [years]		Median (Min, Max)	32 (25, 53)
Race	White	n (%)	4 (50.0%)
	Black or African American	n (%)	4 (50.0%)
	Asian	n (%)	-
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	-
	American Indian/Alaska Native	n (%)	-
	Other	n (%)	-
Weight [kg]		Mean (SD)	75.7 (10.01)
BMI [kg/m^2]		Mean (SD)	23.98 (4.481)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.1-2
Abbreviations: BMI = body mass index; Max= maximum; Min= minimum; N, n = number of subjects; SD = standard deviation.

4.4　薬物動態の結果

4.4.1　本剤の血漿中の薬物動態並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態

本剤の血漿中濃度（ng/mL）並びに血漿中及び全血中総放射能濃度（ng equiv/g）の算術平均値（標準偏差）の推移（PK 解析対象集団）を図 4.4:1 に示す。



Source: m5.3.3.1.1 CSR Figure 14.2.1-1
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.

図 4.4:1　本剤の血漿中濃度（ng/mL）並びに血漿中及び全血中総放射能濃度（ng equiv/g）の算術平均値（標準偏差）の推移（PK 解析対象集団）

本剤の血漿中 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（PK 解析対象集団）を表 4.4:1 に示した。

本剤及び総放射能は、本剤の単回経口投与後速やかに血漿中及び全血中に検出され、t_{max} の中央値は 4.00～5.00 時間であった。C_{max} に到達した後、本剤の血漿中濃度及び血漿中総放射能濃度は緩やかに低下し、本剤の血漿中 $t_{1/2}$ の算術平均値（標準偏差）は 53.4（12.0）時間、血漿中及び全血中総放射能の $t_{1/2}$ の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 71.7（16.6）時間及び 64.9（26.1）時間であった。$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の本剤（血漿中）/ 総放射能（血漿中）比の幾何平均値（CV%）

は、それぞれ 0.810（5.6）及び 0.733（5.8）であり、血漿中を循環する総放射能の大半が本剤の未変化体由来であったことが示された。AUC_{0-72} の全血中 / 血漿中総放射能比の幾何平均値（CV%）が 0.565（5.4）であったこと、及び投与後 240 時間（10 日間）をとおして全血中 / 血漿中総放射能比の平均値が 0.514～0.667 であったことから、本剤及び本剤由来の放射能の血球成分への結合が低いことが示された。

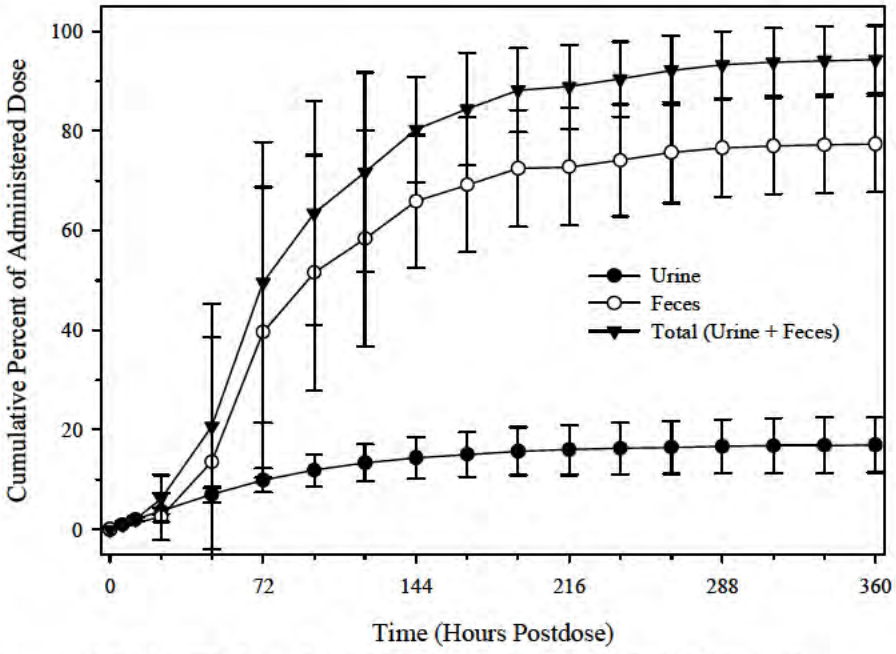
表 4.4:1　本剤の血漿中薬物動態パラメータ並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Plasma Ivosidenib (N=8)	Plasma Total Radioactivity (N=8)	Whole Blood Total Radioactivity (N=8)
AUC_{0-72} [hr·ng/mL]	43500 (45.4)	53800 (42.0)	30400 (37.7)
$AUC_{0-tlast}$ [hr·ng/mL]	72400 (56.9)	99900 (56.2)	44800 (65.6)
AUC_{0-inf} [hr·ng/mL]	79300 (54.0)	108000 (51.9)	79200 (42.9)*
C_{max} [ng/mL]	990 (28.5)	1160 (23.8)	635 (23.6)
t_{max}[a] [hr]	4.00 (3.05-48.0)	4.00 (3.00-48.0)	5.00 (3.00-72.0)
λ_z [hr^{-1}]	0.0133 (23.2)	0.00989 (23.8)	0.0114 (38.7)
$t_{1/2}$[b] [hr]	53.4 (12.0)	71.7 (16.6)	64.9 (26.1)
CL/F [L/hr]	6.31 (54.0)	NA	NA
V_z/F [L]	475 (43.0)	NA	NA
Ivosidenib/Plasma Total Radioactivity AUC_{0-72} Ratio		0.810 (5.6)	
Ivosidenib/Plasma Total Radioactivity AUC_{0-inf} Ratio		0.733 (5.8)	
Blood/Plasma Total Radioactivity AUC_{0-72} Ratio			0.565 (5.4)
Blood/Plasma Total Radioactivity AUC_{0-inf} Ratio			0.556 (7.2)*

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.2.2-1.1, Table 14.2.2-1.2 and Table 14.2.2-1.3
Abbreviations: AUC_{0-72} = area under the concentration-time curve from hour zero to hour 72; $AUC_{0-tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally (only calculated for Ivosidenib in plasma); CV = coefficient of variation; NA = not applicable; SD = standard deviation; t_{max} = time of the maximum observed drug concentration; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half- life; V_z/F = apparent volume of distribution when dosed orally, based on the terminal phase (only calculated in Ivosidenib in plasma); λ_z = apparent terminal elimination rate constant.
Note: Units for C_{max} and AUCs for plasma and whole blood total radioactivity are ng equiv/g and hr·ng equiv/g, respectively; Geometric mean (CV%) data are presented; [a] Median (min-max); [b] Arithmetic mean (SD); * N=5.

4.4.2　マスバランス及び排泄

尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率の算術平均値（標準偏差）（PK 解析対象集団）を図 4.4:2 に示した。



Source: m5.3.3.1.1 CSR Appendix 16.2.5.3 Radioanalysis Report 8322799 Figure 2

図 4.4:2　尿中及び糞中へ排泄された総放射能の累積回収率の算術平均値（標準偏差）（PK 解析対象集団）

尿中へ排泄された本剤及び総放射能並びに糞中へ排泄された総放射能の要約（PK 解析対象集団）を表 4.4:2 に示した。

投与後 360 時間（15 日間）までの尿検体及び糞検体を合わせた放射能の総回収率の算術平均値は 94.3%であり、個々の被験者の総回収率は 82.1%～106%であった。なお、投与後 360 時間以降の尿検体及び糞検体については放射能測定を実施しなかった。投与された放射能の大半（88.2%）が投与後 192 時間までに回収された。投与後 360 時間（15 日間）までに、平均値として、投与された放射能の 77.4%が糞中から回収され、16.9%が尿中から回収された。主に糞中から回収されたことから、吸収率（バイオアベイラビリティ）が低かった又は吸収された放射性物質が胆汁排泄された可能性が示された。投与された放射能のうち 8.82%のみが尿中から未変化体として回収された。

表 4.4:2　尿中へ排泄された本剤及び総放射能並びに糞中へ排泄された総放射能の要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Ivosidenib	Total Radioactivity		
	Urine (N = 8)	Urine (N = 8)	Feces (N = 8)	Total Excreta (N = 8)
Cum A_{eu} or A_{ef} [mg]	42.2 ± 14.1	83.3 ± 28.1[a]	380 ± 47.4[a]	463 ± 35.3[a]
Cum % 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 Table 14.2.1-1.5, Table 14.2.1-1.8 and Table 14.2.2-1.7, and Appendix 16.2.5.3. Radioanalysis Report 8322799 Tables 3-2 and Table 6
Abbreviations: CL_R = renal clearance; Cum % Excreted = cumulative percent excreted in urine/feces over an interval; Cum A_{ef} = cumulative amount of drug excreted in feces over an interval; Cum A_{eu} = cumulative amount of drug excreted in urine over an interval; N = number of subjects; NC = not calculated.
Note: Values are mean ± SD for each of the parameter values presented. Values represent collection interval from 0 to 360 hours postdose; [a] mg equivalents.

4.4.3　CYP2D6 遺伝子型（PM 型及び非 PM 型）別の本剤の血漿中及び尿中薬物動態

本剤の PK パラメータの CYP2D6 遺伝子型（PM 型及び非 PM 型）別の要約（PK 解析対象集団）を表 4.4:3（血漿中）及び表 4.4:4（尿中）に示した。

CYP2D6 PM 型と非 PM 型の被験者で、本剤の血漿中及び尿中 PK パラメータに明らかな違いはみられなかった。

血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値は、CYP2D6 PM 型が非 PM 型よりも約 15%～37%低値であったものの、全般的な差は AUC の CV%（42.1%～63.0%）の範囲内であった。$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の本剤（血漿中）/ 総放射能（血漿中）比の幾何平均値は、CYP2D6 PM 型と非 PM 型で同様であった（$AUC_{0\text{-}72}$ について PM 型は 0.818 及び非 PM 型は 0.807、$AUC_{0\text{-}inf}$ について PM 型は 0.744 及び非 PM 型は 0.729）。これらの結果から、血漿中を循環する総放射能のうち本剤の未変化体に由来する放射能量が CYP2D6 PM 型と非 PM 型の被験者間で同様であることが示された。

表 4.4:3　本剤の血漿中薬物動態パラメータの CYP2D6 遺伝子型（PM 型及び非 PM 型）別の要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	**With PM CYP2D6 Genotype** (N=2)	**Without PM CYP2D6 Genotype** (N=6)
$AUC_{0\text{-}72}$ [hr·ng/mL]	36200 (NC)	46300 (52.2)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ [hr·ng/mL]	52100 (NC)	80800 (63.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·ng/mL]	56300 (NC)	88900 (58.6)
C_{max} [ng/mL]	1000 (NC)	986 (33.7)
t_{max} [a] [hr]	4.00 (4.00, 4.00)	5.00 (3.05, 48.0)
λ_z [hr^{-1}]	0.0164 (NC)	0.0124 (22.6)
$t_{1/2}$ [hr] [b]	42.4 (NC)	57.1 (11.6)
CL/F [L/hr]	8.88 (NC)	5.63 (58.6)
V_z/F [L]	543 (NC)	455 (50.4)
Ivosidenib/Plasma Total Radioactivity $AUC_{0\text{-}72}$ Ratio	0.818 (NC)	0.807 (6.5)
Ivosidenib/Plasma Total Radioactivity $AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio	0.744 (NC)	0.729 (6.8)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.2.2-1.1 and Table 14.2.2-1.2
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 plasma concentration time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally (only calculated for Ivosidenib in plasma); CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NC = not calculated; PM = poor metabolizer; SD = standard deviation; t_{max} = time of the maximum observed drug concentration; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half life; V_z/F = apparent volume of distribution when dosed orally, based on the terminal phase (only calculated in Ivosidenib in plasma); λ_z = apparent terminal elimination rate constant.
Note: Geometric mean (CV%) data are presented; [a] Median (min-max); [b] Arithmetic mean (SD)

表 4.4:4　本剤の尿中薬物動態パラメータの CYP2D6 遺伝子型（PM 型及び非 PM 型）別の要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	**With PM CYP2D6 Genotype** (N=2)	**Without PM CYP2D6 Genotype** (N=6)
Cum A_{eu} [mg]	37.4 (NC)	41.7 (34.7)
Cum % Excreted	7.47 (NC)	8.34 (34.7)
CL_R [L/hr]	0.664 (NC)	0.469 (26.2)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.2.1-1.4 to Table 14.2.1-1.6, Table 14.2.1-1.8, and Table 14.2.2-1.7
Abbreviations: CL_R = renal clearance; Cum % Excreted = cumulative percent of Ivosidenib excreted in urine; Cum A_{eu} = cumulative amount of Ivosidenib excreted in urine; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NC = not calculated.
Note: Geometric mean (CV%) data are presented

4.4.4　代謝物のプロファイリング及び同定の結果

本剤はヒトの体内で速やかに代謝された。投与された総放射能に対して未変化体として糞中及び尿中へ排泄された本剤の割合は、平均値としてそれぞれ 58.5%及び 8.82%であり、外挿値としてそれぞれ 67.4%及び 9.96%であった。

血漿中からは本剤のみが検出され、プールした血漿検体中の総放射能に占める割合は平均で92.4%であった。排泄物からは、本剤の未変化体の他に 13 種類の代謝物が液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）によって構造的に同定された。投与された総放射能に占める糞中及び尿中の未変化体の割合は平均で約 67.3%であった。尿中から同定されたのは未変化体及び10種類の代謝物であり、糞中から同定されたのは未変化体及び7種類の代謝物であった。成人男性では、本剤の主要な代謝経路は、酸化、N-脱アルキル化、N-脱アリール化及びアミド加水分解であった。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って生成された。

4.5　安全性の結果

TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 4.5:1 に、治験薬と関連する TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 4.5:2 に示した。

全体で、8 例のうち 2 例に計 8 件（PT 別で計 6 種類）の TEAE が認められた。すべての TEAE の重症度が軽度から中等度であった。

治験薬と関連すると治験責任医師によって判断された TEAE は 2 例に 4 件発現した。その内訳は、下痢、筋痙縮、異常な夢及び勃起増強（各 1 例 1 件）であり、2 例以上に発現した事象はなかった。

重篤な TEAE は認められず、治験薬の投与中止に至った TEAE も認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体的所見に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

健康成人男性を対象として本剤を 500 mg（約 200 μCi）単回経口投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

表 4.5:1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**500 mg [^{14}C]-Ivosidenib (N=8)** n (%)
Overall Total	2 (25.0%) [8]
Nervous System Disorders［神経系障害］	
Headache［頭痛］	1 (12.5%) [3]
Total	1 (12.5%) [3]
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	
Diarrhoea［下痢］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	
Muscle spasms［筋痙縮］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]

表 4.5:1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	**500 mg [^{14}C]-Ivosidenib (N=8)** n (%)
Psychiatric Disorders［精神障害］	
Abnormal dreams［異常な夢］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Reproductive System and Breast Disorders［生殖系および乳房障害］	
Erection increased［勃起増強］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	
Rhinorrhoea［鼻漏］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.3.1-2
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: N = Number of subjects studied [ ] = Number of adverse events ( ) = Percentage of subjects with adverse events, which was calculated by using the number of subjects in the safety analysis set as denominator; a subject only counted once for each type of event. Treatment-emergent adverse event: an adverse event that occurs postdose or that is present predose and becomes more severe postdose; Events were coded using MedDRA (Version 18.0).

表 4.5:2　治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**500 mg [^{14}C]-Ivosidenib (N=8)** n (%)
Overall Total	2 (25.0%) [4]
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	
Diarrhoea［下痢］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	
Muscle spasms［筋痙縮］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Psychiatric Disorders［精神障害］	
Abnormal dreams［異常な夢］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]
Reproductive System and Breast Disorders［生殖系および乳房障害］	
Erection increased［勃起増強］	1 (12.5%) [1]
Total	1 (12.5%) [1]

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14.3.1-3
Abbreviation: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: N = Number of subjects studied [ ] = Number of adverse events ( ) = Percentage of subjects with adverse events, which was calculated by using the number of subjects in the safety analysis set as denominator; a subject only counted once for each type of event. Treatment-emergent adverse event: an adverse event that occurs postdose or that is present predose and becomes more severe postdose; Events were coded using MedDRA (Version 18.0).

4.6　結論

本剤の単回経口投与後、本剤は速やかに吸収されて、緩やかに血漿中から消失した。本剤の血漿中 t_{max} の中央値は 4.00 時間であり、$t_{1/2}$ の算術平均値（標準偏差）は 53.4（12.0）時間であった。

総放射能は速やかに血漿中及び全血中で検出され、血漿中及び全血中総放射能の t_{max} の中央値はそれぞれ 4.00 時間及び 5.00 時間であった。総放射能は緩やかに低下し、血漿中及び全血中総放射能の $t_{1/2}$ の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 71.7（16.6）時間及び 64.9（26.1）時間であった。

血漿中を循環する総放射能の大半は、本剤の未変化体に由来した。

$AUC_{0\text{-}72}$ の全血中 / 血漿中総放射能比の幾何平均値（CV%）は 0.565（5.4）であり、赤血球への放射能の結合が低いことが観察された。

投与された放射能を、投与後 360 時間（15 日間）まで定量的に尿中及び糞中から回収した（約 94.3%）。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（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は、それぞれ 16.9%及び 77.4%であった。

CYP2D6 遺伝子型が PM 型と非 PM 型の被験者間で、本剤の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）に明らかな違いはみられなかった。これらの被験者間でみられた違いはいずれも全般的な被験者間の変動の範囲内であった。

本剤は、成人男性の体内で速やかに代謝された。本試験のデータから、構造的に同定された代謝物は 13 種類であり、尿中からは 10 種類、糞中からは 7 種類の代謝物が同定され、このうち 4 種類は尿及び糞の両方で共通していた。血漿中で検出されたのは本剤の未変化体のみであった。主要な代謝物は、酸化、N-脱アルキル化、N-脱アリール化及びアミド加水分解によって生成された。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って生成された。

健康成人男性を対象として本剤 500 mg（約 200 μCi）を単回経口投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

5.　AG120-C-012 試験（参考資料、【5.3.3.3.2】項）

5.1　試験の概要

5.1.1　試験の標題

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、AG-120 の薬物動態、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

5.1.2　開発の相

海外第 I 相

5.1.3　目的

5.1.3.1　主要目的

AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）500 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を、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で比較する。

5.1.3.2　副次目的

- 本剤 500 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を、軽度又は中等度の肝機能障害を有する者、及び正常な肝機能を有する者を対象として評価する。
- Child-Pugh（C-P）分類に基づく肝機能と本剤の PK パラメータの関係を探索する。
- 肝機能障害を有する者と正常な肝機能を有する者の血漿蛋白結合率を比較する。

5.1.4　試験デザイン

AG120-C-012 試験は、本剤を 500 mg 単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を、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で比較する、第 I 相、非盲検、単回投与試験である。本試験は、米国内の 2 つの臨床研究ユニット（CRU）で実施された。

本試験には約 32 例の成人被験者を、肝機能の状態に応じて 4 つのコホートのうちの 1 つに組み入れることとした（各コホート 8 例）。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）についてはコホート 1b 及び 2b に組入れることとし、性別、年齢（± 10 歳）及び体格指数（BMI）（± 20%）によって、コホート 1b の正常肝機能被験者は軽度の肝機能障害を有する被験者（以下、肝機能障害被験者）（コホート 1a）と、コホート 2b の正常肝機能被験者は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た。コホート 1a 及び 1b への組入れは、コホート 2 への組入れの前に実施された。

被験者候補は、Day 1 の 35 日前（Day -35）から 2 日前（Day -2）の間に、試験参加への適格性を評価するためのスクリーニングを受けた。被験者は Day -1 に CRU へ入所し、一晩（約 10 時

間）絶食した。Day 1 の朝、食事の前に、本剤（250 mg 錠を 2 錠）を約 240 mL（8 oz）の非炭酸の室温の水とともに単回投与した。

肝機能障害被験者は、少なくとも投与後 240 時間（Day 11）から治験責任医師の判断で投与後 504 時間（Day 22）まで CRU に入所し、PK 解析及び安全性モニタリングのための連続血液検体を採取された。正常肝機能被験者は投与後 72 時間（Day 4）まで CRU に入所した。退所後、すべての被験者が CRU の外来へ来所し、投与後 504 時間までの血液検体を追加で採取された。すべての肝機能障害被験者は、Day 22 まで CRU に入所していた場合又は CRU 外来へ来所した場合のいずれにおいても、同じ PK 検体採取スケジュールに従った。すべての被験者は試験終了時来院（Day 29 ± 2）にも来所した。

各被験者の試験期間は最大 8 週間（スクリーニングから追跡調査まで）であった。

5.1.5　診断及び主な選択基準

本試験に組み入れられる被験者は、以下の基準をすべて満たす必要があった。

すべての被験者に該当

1. 18 歳以上 80 歳以下、かつ BMI が 19 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の男女である。

肝機能障害被験者（コホート 1a 及び 2a）のみ該当

1. 慢性（スクリーニング前 3 カ月以上）及び安定した（スクリーニング前 2 カ月以内に肝機能の悪化による急性疾患の発生がない）肝機能不全と診断され、C-P スコアが軽度又は中等度の範囲にある。
   肝疾患の根拠は、肝生検、腹腔鏡検査、超音波検査、磁気共鳴画像法、コンピューター断層撮影法又は病歴の記録によって裏付けられるものとした。
   なお、肝機能不全は、明確な病歴（門脈圧亢進症の根拠など）を伴うものであれば、病因によらず対象として許容された。
2. 肝硬変の臨床診断に合致する身体的特徴（例：触診による肝硬変、脾臓肥大、くも状血管腫、手掌紅斑、耳下腺肥大、精巣萎縮、女性化乳房）を現在若しくは過去に少なくとも 1 つ有している、又は有していない場合はメディカルモニター若しくは指名を受けた者による承認が得られている。
3. 肝硬変の特徴を有する肝機能不全を除き、病歴及び手術歴の確認、規定された完全な身体的所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、並びに臨床検査［臨床化学（肝機能検査を含む）、血液学、尿検査、甲状腺機能検査］結果を含む治験責任医師の評価に基づき、健康状態が臨床的に安定している、以下の基準を満たす肝機能障害者である。
   1) 軽度の肝機能障害者では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及びビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍未満（ただし、ビリルビンが単独で ULN

の 1.5 倍超であった場合、ビリルビンが分画されており直接ビリルビンが 35%未満であれば軽度の肝機能障害者として許容される)。中等度の肝機能障害者では、AST、ALT、ALP 及びビリルビンが ULN の 3 倍未満。

2) スクリーニング時及びベースライン時の血小板数が 3.0×10^9/L 超。
3) 血清クレアチニン［Cockcroft-Gault 式で測定した推定クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 60 mL/min 以上、］及び尿検査から決定される腎機能に、臨床的に意義のある異常がない。
4) 基礎疾患である肝機能障害に関して、治験責任医師が臨床的に安定していると判断した。
5) 臨床検査値の異常は、治験責任医師が臨床的に許容できると判断したものでなければならない。

4. 本試験で禁止されている以外の併用薬が必要な者は、治験責任医師の指導によって安定した薬物療法を実施している［例：Day 1 の治験薬投与前 2 週間以内（又は 5 半減期のいずれか長い方）に新たな薬剤の投与や大幅な用量変更がなく、治験期間中に併用薬の変更が予想されない］。
ただし、併用薬は治験責任医師及びメディカルモニター又は指名を受けた者によってレビューされ、承認される必要があった。
5. B 型肝炎表面抗原スクリーニングの結果が陰性である。
6. C 型肝炎の抗体又は RNA が陰性であり、抗ウイルス治療を受けていない。

正常肝機能被験者（コホート 1b 及び 2b）のみ該当

1. 正常肝機能被験者は、性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）を、本試験に組み入れられた肝機能障害被験者と対応させた。
組入れ対応基準の注意事項：
1) コホート 1b の対応基準はコホート 1a の被験者の人口統計学に基づき、コホート 2b の対応基準はコホート 2a の被験者の人口統計学に基づくこととした。
2) 被験者の対応は排他的であり、コホート 1a（又は 2a）の各被験者は、コホート 1b（又は 2b）の各被験者と 1：1 で対応する必要があった。
3) コホート 1b（又は 2b）の被験者は、被験者の対応のために許容される人口統計学的な範囲にかかわらず、すべての被験者に適応される適格基準を満たす必要があった。例えば、コホート 1a の 71 歳の被験者に対しては、コホート 1b で 61～80 歳の被験者と対応させる必要があるが、81 歳の被験者は 71 ± 10 歳の範囲に含まれるものの、年齢が選択基準の許容範囲を超えており、本試験に参加できない。
2. 血清電解質（ナトリウム、カリウム、塩化物及び重炭酸塩)、マグネシウム及びカルシウムが正常範囲にある。軽度の異常については治験責任医師が判断することとした。

3. 病歴及び手術歴の確認、規定された完全な身体的所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、並びに臨床検査［臨床化学（肝機能検査を含む）、血液学、尿検査、甲状腺機能検査］結果を含む治験責任医師の評価に基づき、良好な健康状態であると治験責任医師が判断した（臨床検査は、正常範囲内であるか、治験責任医師によって臨床的に問題はないと評価されていることとし、正常範囲とは、試験実施施設で定義された標準的な正常範囲とした）。
4. 心拍数、呼吸数及び口腔温が正常基準範囲内であり、血圧が以下の範囲内である。
   1) 収縮期血圧：90 mmHg 以上 150 mmHg 以下
   2) 拡張期血圧：40 mmHg 以上 95 mmHg 以下

5.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

5.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 32 例（各コホート 8 例）

5.1.6.2　解析時

- 治験薬投与被験者数：33 例
- 試験完了被験者数：32 例
- 安全性解析対象集団：33 例
- PK 解析集団：32 例

5.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

5.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤（ロット番号[redacted]）

5.1.7.2　対照薬

なし

5.1.7.3　用量・用法・投与期間

本剤を 500 mg の用量で Day 1 に単回経口投与した。

5.1.8　評価基準及び評価項目

5.1.8.1　薬物動態

以下の PK パラメータを、算出可能な限り、本剤の血漿中濃度に基づきノンコンパートメント法を用いて算出した。

- C_{max}：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- $AUC_{0\text{-}tlast}$：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。濃度値が上昇する相では線形台形法、濃度値が減少する相では対数台形法を用いて算出した。
- $AUC_{0\text{-}72}$：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積。濃度値が増加する吸収相では線形台形法、濃度値が減少する消失相では対数台形法を用いて算出した。
- $AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積。$AUC_{0\text{-}tlast} + C_t / \lambda_z$ として算出した。
- λ_z：最終相での見かけの消失速度定数。
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。$\ln(2) / \lambda_z$ として算出した。
- V_z/F：最終相での見かけの分布容積。$CL/F / \lambda_z$ として算出した。
- CL/F：見かけの血漿中全身クリアランス。用量 / $AUC_{0\text{-}inf}$ として算出した。

以下の PK パラメータを適宜算出した。遊離型の PK パラメータである C_{max_free}、$AUC_{0\text{-}tlast_free}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf_free}$ については、$F_{u\text{-}3}$（C_{max}）又は $F_{u\text{-}avg}$（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）を用いて総濃度データを調整した後、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- F_u：血漿中非結合率。
- $F_{u\text{-}3}$：投与後 3 時間における血漿中非結合率。
- $F_{u\text{-}48}$：投与後 48 時間における血漿中非結合率。
- $F_{u\text{-}168}$：投与後 168 時間における血漿中非結合率。
- $F_{u\text{-}avg}$：血漿中非結合率の 3 時点の平均値。
- C_{max_free}：遊離型（非結合型）薬物（本剤）の C_{max}。本剤の C_{max} に $F_{u\text{-}3}$ を乗じた値として算出した。
- $AUC_{0\text{-}tlast_free}$：遊離型（非結合型）薬物（本剤）の $AUC_{0\text{-}tlast}$。本剤の $AUC_{0\text{-}tlast}$ に $F_{u\text{-}avg}$ を乗じた値として算出した。
- $AUC_{0\text{-}inf_free}$：遊離型（非結合型）薬物（本剤）の $AUC_{0\text{-}inf}$。本剤の $AUC_{0\text{-}inf}$ に $F_{u\text{-}avg}$ を乗じた値として算出した。
- F_b：$1 - F_u$ として算出した血漿中結合率。
- $F_{b\text{-}avg}$：$1 - F_{u\text{-}avg}$ として算出した血漿中結合率。

5.1.8.2　安全性

安全性評価項目は、有害事象、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、肝機能障害被験者の連続的な心臓モニタリング及び臨床安全性検査であった。

5.1.9　解析方法

5.1.9.1　解析対象集団

- PK 解析対象集団：
  本剤の単回投与を受け、投与後の PK 検体を 1 つ以上有するすべての被験者を含む集団とし、PK の解析及び濃度／パラメータデータの要約に用いた。
- 安全性解析対象集団：
  本剤の単回投与を受けたすべての被験者を含む集団とし、安全性の解析及びベースライン／人口統計学的特性の要約に用いた。

5.1.9.2　薬物動態の解析

本剤の PK パラメータを算出して一覧表に示し、記述統計量を用いて要約した。主要解析は、対数変換した C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の分散分析（ANOVA）を用いた比較であった。C-P 分類に基づく軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を、対応させた正常肝機能被験者（コホート 1b）と比較した。C-P 分類に基づく中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を、対応させた正常肝機能被験者（コホート 2b）と比較した。ANOVA では、幾何学的最小二乗平均値（LSM）比（肝機能障害被験者 / 正常肝機能被験者）の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。

肝機能障害の重症度（C-P スコアに基づく定義）と特定の PK パラメータとの関係性をピアソン相関分析で評価し、相関係数及び p 値を含む結果を提示した。同様の解析を、末期肝疾患モデル（MELD）スコアを用いて探索的に実施した。National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づく肝機能障害の分類について、主要評価項目（すなわち、健康な対応コホートとの比較）で述べたように、ANOVA（試験グループが 3 名以上の被験者で構成される場合）を用いて検討した。

さらに、遊離型（非結合型）本剤の対応コホート間での差を調べるために、ANOVA を用いて自然対数に変換した C_{max_free}、$AUC_{0\text{-}tlast_free}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf_free}$ を対応コホート間で比較した。

5.1.9.3　安全性の解析

安全性の解析では、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値をコホート［1a、1b、2a、2b、すべての正常な肝機能を有する被験者（1b 及び 2b)］別に記述統計によって要約した。身体的所見データを一覧表に示し、数値及び割合（%）を用いて要約した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。各有害事象分類の発現被験者数及び発現割合（%）の全体的な要約を示した。有害事象の発現被験者数及び発現割合（%）を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、並びに肝機能グループ別

に要約した。有害事象の重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 に基づき評価した。

5.1.10　試験実施施設

2 施設（米国）、いずれの施設でも被験者の組入れあり。

5.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2017 年 9 月 26 日
最後の被験者の完了日：2018 年 3 月 31 日

5.2　被験者の内訳

被験者の内訳（全被験者）を表 5.2:1 に示す。

33 例が本試験に組み入れられ（軽度の肝機能障害被験者 9 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例、正常肝機能被験者 16 例）、全例が本剤の投与を受けた。軽度の肝機能障害被験者 1 例（コホート 1a）は Day 6 に同意を撤回し、PK データが不完全であり、対応する正常肝機能被験者が組み入れられていなかったため、PK 解析対象集団から除外された。本被験者の代わりに別の被験者を組み入れた。33 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。

表 5.2:1　被験者の内訳（全被験者）

Disposition	Cohort 1a Mild Hepatic Impairment	Cohort 1b Normal Hepatic Function	Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment	Cohort 2b Normal Hepatic Function	Total
Enrolled	9	8	8	8	33
Safety analysis set	9 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	33 (100%)
PK analysis set	8 (89%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (97%)
Completed study	8 (89%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (97%)
Primary reason for discontinuation Withdrew consent	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.1.1 and Table 14.1.2
Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

5.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）を表 5.3:1 に示す。

被験者の大半は男性（73%）及び白人（79%）であった。コホート 1b 及び 2b では、性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）を、それぞれコホート 1a 及び 2a と対応させた。コホート 1a の被験者全員が C-P スコア 5 又は 6（軽度の肝機能障害）、コホート 2a の被験者全員が C-P スコア 7～9（中等度の肝機能障害）であった。

表 5.3:1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）

Demographics and Baseline Characteristic	Cohort 1a Mild Hepatic Impairment (N=9)	Cohort 1b Normal Hepatic Function (N=8)	Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Cohort 2b Normal Hepatic Function (N=8)	Total (N=33)
Gender, n (%)					
Male	6 (66.7)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	24 (72.7)
Female	3 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	9 (27.3)
Race, n (%)					
White	8 (88.9)	7 (87.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	26 (78.8)
Black/African American	1 (11.1)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	4 (12.1)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.0)
Other	0	0	2 (25.0)	0	2 (6.1)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	3 (33.3)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (21.2)
Not Hispanic or Latino	6 (66.7)	7 (87.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	25 (75.8)
Missing	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.0)
Age [years], median (range)	56.0 (51-70)	58.0 (48-65)	59.0 (47-66)	55.0 (48-58)	56.0 (47-70)
Weight [kg], mean (SD)	85.4 (16.9)	87.2 (12.1)	90.7 (20.5)	87.0 (14.3)	87.5 (15.6)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	29.5 (4.5)	28.5 (2.6)	28.8 (3.7)	27.8 (3.4)	28.7 (3.5)
Child-Pugh Score, median (range)	5.0 (5-6)	-	8.0 (7-9)	-	6.0 (5-9)[a]
MELD Score, mean (SD)	7.1 (0.76)	6.7 (0.74)	10.2 (2.17)	7.7 (0.90)	7.9 (1.84)
NCI-ODWG Classification, n (%)					
Normal	8 (88.9)	-	2 (25.0)	-	-
Mild dysfunction	1 (11.1)	-	4 (50.0)	-	-
Moderate dysfunction	0	-	2 (25.0)	-	-

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.1.3
Abbreviations: MELD = Model for End Stage Liver Disease; NCI-ODW = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; SD = standard deviation.
a　Median of data from Cohorts 1a and 2a only.

5.4　薬物動態の結果

本剤の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値［変動係数（CV%）］（PK 解析対象集団）を表 5.4:1 に示す。

C_{max} の幾何平均値は、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）と正常肝機能被験者の両コホート（コホート 1b 及び 2b）で同程度であり（2420～2820 ng/mL）、中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）では他のコホートよりも低値であった（1590 ng/mL）。

$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、軽度及び中等度の肝機能障害被験者（コホート 1a 及び 2a）ではそれぞれ 155000 ng.hr/mL 及び 159000 ng.hr/mL と同程度であったが、正常肝機能被験者の両コホート（コホート 1b 及び 2b）の値（それぞれ 183000 ng.hr/mL 及び 222000 ng.hr/mL）よりも低値であった。

本剤の曝露パラメータ［C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］の被験者間変動は、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）及び対応する正常肝機能被験者（コホート 1b）並びに中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）では中程度であり、CV%は約 21%～40%であった。一方、正常肝機能被験者（コホート 2b）では CV%が約 39%～62%であり、ばらつきが大きかった。

t_{max} の中央値は 2～3 時間の範囲にあり、コホート間で同程度であった。肝機能障害被験者の $t_{1/2}$ 及び V_z/F の幾何平均推定値は、対応する正常肝機能被験者と比較するとおおむね 2 倍未満であったが、肝機能障害の重症度が軽度から中等度になると上昇した。CL/F の幾何平均推定値は、軽度及び中等度の肝機能障害被験者（コホート 1a 及び 2a）で同程度であったが、正常肝機能被験者（コホート 1b 及び 2b）よりも高値（約 20%～40%）であった。

表 5.4:1　本剤の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	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]	2420 (30.2)	2590 (31.7)	1590 (30.6)	2820 (39.1)
t_{max} [hr]*	2.00 (2.00-4.00)	3.00 (1.00-6.00)	3.00 (1.00-12.0)	2.50 (1.00-9.00)
$AUC_{0\text{-}72}$ [hr·ng/mL]	76600 (37.0)	89200 (21.3)	57800 (34.6)	108000 (46.6)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ [hr·ng/mL]	142000 (39.9)	174000 (34.6)	140000 (35.9)	213000 (61.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·ng/mL]	155000 (36.9)	183000 (34.6)	159000 (34.9)	222000 (59.2)
λ_z [hr^{-1}]	0.00864 (30.0)	0.00935 (33.8)	0.00576 (38.5)	0.00918 (28.9)
$t_{1/2}$ [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 Table 14.2.2.1
Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; $AUC_{0\text{-}72}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hours postdose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; V_z/F = apparent volume of distribution.
*Expressed as median (range)

C-P 分類に基づく肝機能障害の重症度別の本剤の血漿中薬物動態パラメータの ANOVA（PK 解析対象集団）を表 5.4:2 に示す。

ANOVA を用いた主要解析結果について、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）と対応させた正常肝機能被験者（コホート 1b）との本剤の C_{max} 及び AUC の比較では、LSM 比の点推定値は 0.819～0.933 で、いずれも 90% CI に 1.00 が含まれており、軽度の肝機能障害は本剤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（コホート 2a）と対応させた正常肝機能被験者（コホート 2b）との比較では、$AUC_{0\text{-}inf}$ の LSM 比の 90% CI に 1.00 が含まれるものの、LSM 比の点推定値から、本剤の曝露量は中等度の肝機能障害被験者で約 28%～44%減少すると考えられた。

表 5.4:2　C-P 分類に基づく肝機能障害の重症度別の本剤の血漿中薬物動態パラメータの ANOVA（PK 解析対象集団）

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

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.2.3.1
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve 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 plasma drug concentration; HI = hepatic impairment.
Note: ANOVA performed on ln-transformed values using cohort as a fixed effect and subject as a random effect.

本剤の血漿中薬物動態パラメータと肝機能障害の重症度とのピアソン相関分析（PK 解析対象集団）を表 5.4:3 に示す。

本剤の血漿中薬物動態パラメータと肝機能障害の重症度とのピアソン相関分析では、$t_{1/2}$ と C-P スコア及び MELD スコアとの間に統計学的に有意な正の相関、C_{max} と C-P スコアとの間に統計学的に有意な負の相関があることが示唆された。

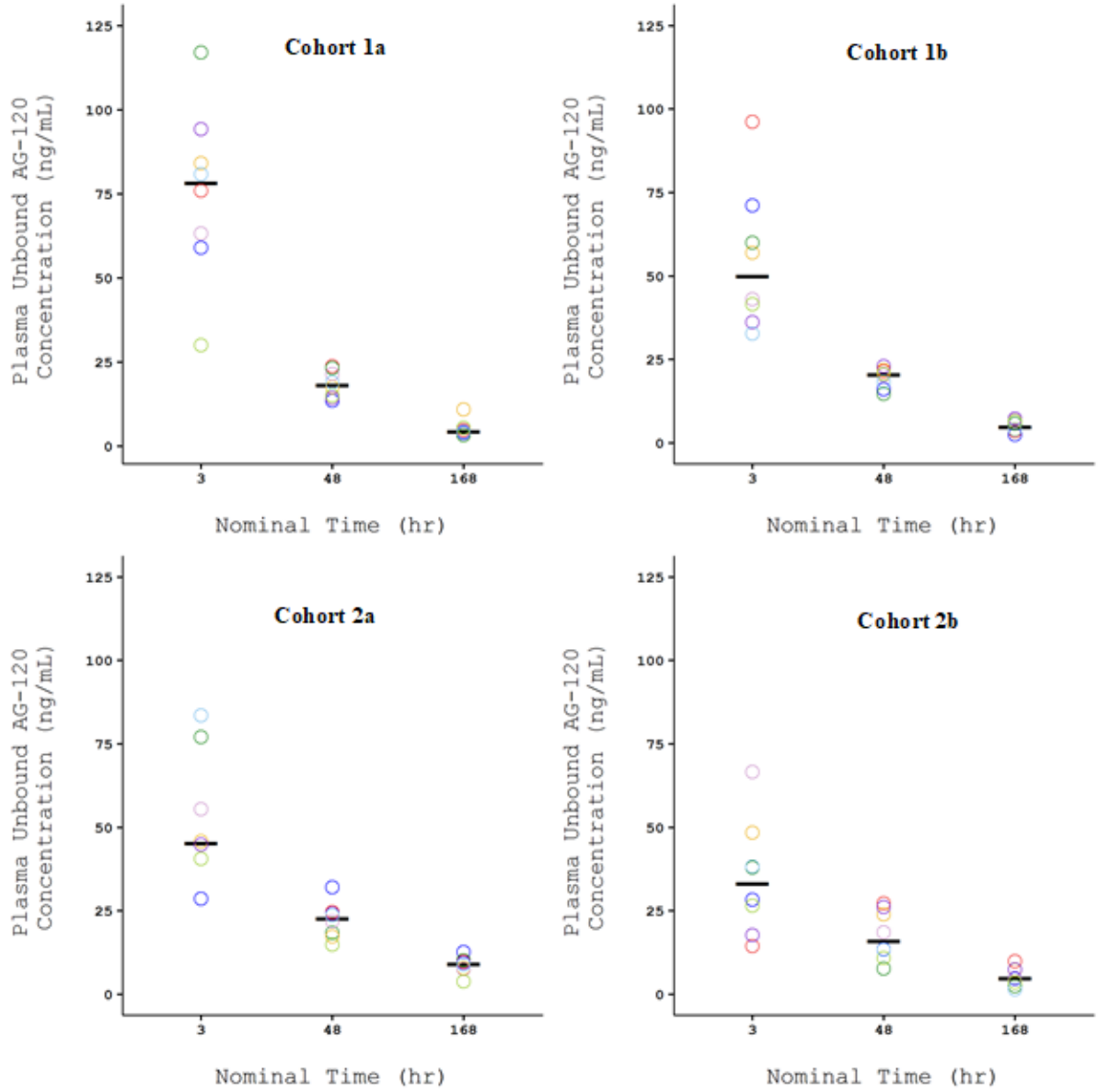
表 5.4:3　本剤の血漿中薬物動態パラメータと肝機能障害の重症度とのピアソン相関分析（PK 解析対象集団）

Criterion	Pharmacokinetic Parameter	Pearson Correlation	P-value	N
Child-Pugh	C_{max}	-0.659	0.00553	16
	$AUC_{0\text{-}tlast}$	-0.151	0.577	16
	$AUC_{0\text{-}inf}$	-0.0876	0.747	16
	$t_{1/2}$	0.542	0.0303	16
MELD	C_{max}	-0.275	0.127	32
	$AUC_{0\text{-}tlast}$	-0.138	0.451	32
	$AUC_{0\text{-}inf}$	-0.126	0.492	32
	$t_{1/2}$	0.395	0.0252	32

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.2.3.3
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve 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 plasma drug concentration; MELD = Model for End-Stage Liver Disease; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life.

遊離型（非結合型）本剤の血漿中濃度対時間プロット（PK 解析対象集団）を図 5.4:1 に、遊離型（非結合型）本剤の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）（PK 解析対象集団）を表 5.4:4 に、C-P 分類に基づく肝機能障害の重症度別の遊離型（非結合型）本剤の血漿中薬物動態パラメータの ANOVA（PK 解析対象集団）を表 5.4:5 に示す。

遊離型（非結合型）本剤濃度は、いずれのコホートでも投与後 3 時間から 168 時間までおおむね経時的に低下し、軽度及び中等度の肝機能障害被験者（コホート 1a 及び 2a）と正常肝機能被験者（コホート 1b 及び 2b）で同様であった。すべてのコホートで、F_u の幾何平均値は投与後 3 時間から 168 時間まで経時的に低下し、肝機能障害被験者では対応する正常肝機能被験者よりも高くなる（約 30%～140%）傾向が認められた。C_{max_free} の LSM 比の点推定値から、軽度又は中等度の肝機能障害被験者では対応する正常肝機能被験者よりも 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 90% CI は広く、1.00 が含まれた。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} が上昇する明らかな傾向は認められなかった。遊離型 AUC パラメータについては、その推定値の頑健性に懸念があるため、考察していない。



Source: m5.3.3.3.2 CSR Figure 14.2.1.7
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; HI = hepatic impairment; PK = pharmacokinetic.
Solid lines indicate medians.
Cohort 1a: Mild HI; Cohort 1b: Normal Hepatic Function; Cohort 2a: Moderate HI; Cohort 2b: Normal Hepatic Function.

図 5.4:1　被験者ごとの遊離型（非結合型）本剤の血漿中濃度対時間プロット（PK 解析対象集団）

表 5.4:4　遊離型（非結合型）本剤の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	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)
$F_{u\text{-}3}$ [%]	3.61 (33.9)	2.42 (24.7)	3.83 (25.2)	1.68 (31.4)
$F_{u\text{-}48}$ [%]	2.43 (23.4)	1.92 (17.5)	3.08 (28.0)	1.28 (31.8)
$F_{u\text{-}168}$ [%]	1.84 (19.3)	1.45 (23.4)	2.55 (34.2)	1.14 (28.1)
$F_{u\text{-}avg}$ [%]	2.65 (23.7)	1.94 (19.0)	3.17 (27.3)	1.38 (27.4)
$F_{b\text{-}avg}$ [%]	97.3 (0.649)	98.0 (0.393)	96.7 (0.922)	98.6 (0.385)

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.2.2.2 and Table 14.2.2.3
Abbreviations: C_{max_free} = maximum observed plasma drug concentration for free (unbound) Ivosidenib; $F_{u\text{-}3}$ = fraction unbound in plasma at 3 hours postdose; $F_{u\text{-}48}$ = fraction unbound in plasma at 48 hours postdose; $F_{u\text{-}168}$ = fraction unbound in plasma at 168 hours postdose; $F_{u\text{-}avg}$ = fraction unbound in plasma: average of the 3 time points; $F_{b\text{-}avg}$ = fraction bound in plasma.
Note: C_{max_free} was calculated by multiplying total Ivosidenib C_{max} by $F_{u\text{-}3}$ for each individual; $F_{b\text{-}avg}$ was calculated as $1 - F_{u\text{-}avg}$.

表 5.4:5　C-P 分類に基づく肝機能障害の重症度別の遊離型（非結合型）本剤の血漿中薬物動態パラメータの ANOVA（PK 解析対象集団）

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

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.2.3.3
Abbreviations: C_{max_free} = maximum observed plasma drug concentration for free (unbound) Ivosidenib; $F_{u\text{-}3}$ = fraction unbound in plasma at 3 hours postdose; HI = hepatic impairment.
Note: C_{max_free} was calculated by correcting individual total Ivosidenib C_{max} with the value for $F_{u\text{-}3}$.
ANOVA performed on ln-transformed values using Child-Pugh classification as a fixed effect.

5.5　安全性の結果

TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 5.5:1 に示す。

TEAE を発現した被験者は、コホート全体で 17 例（51.5%）であり、肝機能グループ別では、軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）では 6 例（66.7%）、中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）では 5 例（62.5%）、正常肝機能被験者（コホート 1b 及び 2b）では 6 例（37.5%）であった。

コホート全体で多く報告された有害事象（5%以上）は、上気道感染（12.1%、4 例）、頭痛（12.1%、4 例）及び疲労（6.1%、2 例）であった。その他に、2 例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。また、肝機能障害の重症度が軽度から中等度になっても、個々の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。治験薬と関連する有害事象は鼓腸、頭痛及び味覚

異常のみであり、これらはそれぞれ軽度の肝機能障害被験者（コホート 1a）の各 1 例で報告され、重症度はいずれも軽度であった。重度又は重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。中等度の肝機能障害被験者（コホート 2a）の 1 例で、既存の肝性脳症の悪化が認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。

臨床安全性検査のパラメータ、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化は認められず、肝機能障害の重症度の上昇に伴う傾向も認められなかった。Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 500 ms を超えた被験者又は QTcF のベースライン時からの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められず、軽度又は中等度の肝機能障害被験者に QTcF 延長のリスク上昇を示す証拠は認められなかった。

表 5.5:1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**Cohort 1a Mild Hepatic Impairment (N=9)** n (%)	**Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment (N=8)** n (%)	**Cohort 1b/2b Normal Hepatic Function (N=16)** n (%)	**Total (N=33)** n (%)
Eye Disorders［眼障害］	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.0)**
Vision blurred［霧視］	0	0	1 (6.3)	1 (3.0)
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	**3 (33.3)**	**0**	**0**	**3 (9.1)**
Flatulence［鼓腸］	1 (11.1) [a]	0	0	1 (3.0)
Inguinal hernia［鼠径ヘルニア］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)
Nausea［悪心］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	**1 (11.1)**	**0**	**2 (12.5)**	**3 (9.1)**
Fatigue［疲労］	0	0	2 (12.5)	2 (6.1)
Hernia pain［ヘルニア痛］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	**0**	**2 (25.0)**	**3 (18.8)**	**5 (15.2)**
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	2 (25.0)	2 (12.5)	4 (12.1)
Viral infection［ウイルス感染］	0	0	1 (6.3)	1 (3.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (3.0)**
Pain in extremity［四肢痛］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)
Nervous System Disorders［神経系障害］	**2 (22.2)**	**3 (37.5)**	**1 (6.3)**	**6 (18.2)**
Headache［頭痛］	1 (11.1) [a]	2 (25.0)	1 (6.3)	4 (12.1)
Dysgeusia［味覚異常］	1 (11.1) [a]	0	0	1 (3.0)
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	0	1 (12.5)	0	1 (3.0)

表 5.5:1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1a Mild Hepatic Impairment (N=9) n (%)	Cohort 2a Moderate Hepatic Impairment (N=8) n (%)	Cohort 1b/2b Normal Hepatic Function (N=16) n (%)	Total (N=33) n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders［皮膚および皮下組織障害］	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**2 (6.1)**
Ecchymosis［斑状出血］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)
Rash［発疹］	1 (11.1)	0	0	1 (3.0)

Source: m5.3.3.3.2 CSR Table 14.3.1.2
All terms coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0
a　AEs were considered causally related to treatment.

5.6　結論

軽度の肝機能障害被験者の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を正常肝機能被験者と比較したときの LSM 比の点推定値は 1 に近く、90% CI に 1.00 が含まれており、軽度の肝機能障害は本剤の血漿中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では、$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI に 1.00 が含まれるものの、LSM 比の点推定値から本剤の曝露量は約 28%～44%減少すると考えられた。

肝機能障害の重症度（C-P スコア）と本剤の $t_{1/2}$ との間に正の相関が、C_{max} との間に負の相関が観察された。

本剤の F_u は時間／濃度とともに変動し、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では正常肝機能被験者よりもおおむね高かったが、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} が上昇する明らかな傾向は認められなかった。

全体として、軽度及び中等度の肝機能障害は、本剤 500 mg の単回投与後の本剤濃度及び遊離型（非結合型）本剤濃度に、臨床的に関連性のある変化をもたらさないことが示唆された。

軽度又は中等度の肝機能障害被験者及び正常肝機能被験者を対象とした本剤 500 mg の単回投与の忍容性は良好であった。重篤又は重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床安全性検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見はなく、肝機能障害の重症度の上昇に伴う傾向も認められなかった。

全般的に、軽度又は中等度の肝機能障害被験者で、対応する正常肝機能被験者と比較して、本剤の投与によるリスクが上昇することを示すエビデンスは認められなかった。

6.　AG120-C-007 試験（参考資料、【5.3.3.4.1】項）

6.1　試験の概要

6.1.1　試験の標題

健康成人を対象として、単回経口投与時の AG-120 の薬物動態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

6.1.2　開発の相

海外第 I 相

6.1.3　目的

6.1.3.1　主要目的

健康成人男性及び女性を対象として、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）を単回経口投与したときの薬物動態（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。

6.1.3.2　副次目的

健康成人男性及び女性を対象として、本剤を単独又はイトラコナゾールの反復経口投与と併用して単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

6.1.4　試験デザイン

本試験は、非盲検、2 期、固定投与順序試験である。被験者のスクリーニングを本剤の初回投与前 28 日以内に実施した。各期の Day 1 に本剤を単回投与し、第 2 期の Day -4～14 にイトラコナゾールを反復投与した。第 1 期の本剤投与（第 1 期の Day 1）と第 2 期のイトラコナゾール初回投与（第 2 期の Day -4）との間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設定し、各期の本剤投与間のウォッシュアウト（各期の Day 1 の間隔）を 25 日間とした。第 1 期は Day -1～22、第 2 期は Day -5～22 であった。

被験者は、第 1 期の Day -1 及び第 2 期の Day -5 から、各期での本剤投与 72 時間後（Day 4）の採血及び検査・観察が完了するまで、試験実施施設へ入所した。被験者は、各期の Day 7、10、13、16 及び 22 に試験実施施設に来所し、検査・観察（第 2 期の Day 7、10 及び 13 には試験実施施設でのイトラコナゾールの投与を含む）を受けた。

治験薬の最終投与の約 28 日後に、電話による追跡調査を実施し、最後の来所以降の有害事象発現の有無を確認した。

各被験者のスクリーニングから追跡調査までのすべての試験期間は約 3 カ月であった。

6.1.5　診断及び主な選択基準

18 歳以上 55 歳以下、かつ体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康成人男性及び女性

6.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

6.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：22 例（試験完了被験者数として 16 例以上）

6.1.6.2　解析時

- 組入れ被験者数：22 例
- 試験完了被験者数：22 例
- 安全性解析対象集団：22 例
- PK 解析対象集団：21 例

6.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

6.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤（ロット番号[redacted]）

6.1.7.2　対照薬

なし

6.1.7.3　併用薬（相互作用薬）

イトラコナゾール 100 mg カプセル（ロット番号[redacted]）

6.1.7.4　用量・用法・投与期間

すべての治験薬を、約 240 mL の水とともに経口投与した。

- 第 1 期：Treatment A（本剤単独投与）
  本剤を 250 mg の用量で、第 1 期の Day 1 の Hour 0 に、一晩絶食後に投与した。
- 第 2 期：Treatment B（本剤+イトラコナゾール併用投与）
  イトラコナゾールを 200 mg の用量で、第 2 期の Day -4～14 に、約 24 時間ごと（第 2 期の Day -4 での投与時刻の ± 1 時間以内）に投与し、本剤を 250 mg の用量で、第 2 期の Day 1 の Hour 0 にイトラコナゾールと併用投与した。Day 1 では一晩絶食後に本剤とイトラコナゾールを併用投与し、Day -4～-1 及び Day 2～14 では標準食の朝食開始から約 30 分後にイトラコナゾールを投与した。

6.1.8　評価基準及び評価項目

6.1.8.1　薬物動態

以下を含む PK パラメータを、本剤の血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- $AUC_{0\text{-}72}$：0 時間から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}tlast}$：0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間まで外挿したときの濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{\%extrap}$：$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿値の割合。
- $C_{max,}$：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- K_{el}：最終相での見かけの一次消失速度定数（単位時間あたりの薬物の消失割合を表す）。
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。
- CL/F：見かけの血漿中全身クリアランス。
- V_z/F：最終相での見かけの分布容積。

6.1.8.2　安全性

安全性の評価項目は、臨床検査、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（1 回及び 3 回連続測定心電図）及び有害事象であった。

6.1.9　解析方法

6.1.9.1　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：
  いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む集団とし、安全性の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：
  治験実施計画書を遵守しており、評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を含む集団とし、濃度及び PK パラメータの要約並びに PK の解析に用いた。

6.1.9.2　薬物動態の解析

血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、平均値の標準誤差、中央値、最小値及び最大値］を算出した。PK パラメータについては、幾何平均値及び幾何変動係数も算出した。

Treatment A（本剤単独投与時）に対する Treatment B（本剤+イトラコナゾール併用投与時）の相対的バイオアベイラビリティを評価するために、本剤の血漿中 PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}tlast}$、

$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}）を自然対数に変換し、PROC MIXED of SAS®を用いた分散分析（ANOVA）を用いて比較した。ANOVA モデルでは、投与を固定効果、被験者をランダム効果とした。各パラメータの最小二乗平均値（LSM）及び LSM 間の差、並びに差の標準誤差及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差及び差の 90% CI）を逆対数変換し、幾何 LSM、幾何平均値の比（GMR）及び 90% CI を算出した。

本剤の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} について、Treatment A に対する Treatment B の GMR の 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合には、臨床的に意義のある薬物間相互作用はないと結論付けることとした。

6.1.9.3　安全性の解析

安全性データを記述統計量によって要約した。

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を、治験薬の初回投与後に初めて発現した有害事象と定義した。ウォッシュアウト期間中に発現した有害事象は、発現前に最後に投与された治験薬の投与下で発現した有害事象とした。以下のアルゴリズムに従って、TEAE をいずれの治験薬の投与下で発現した有害事象とするかを判断した。

- 第 1 期の Day 1 での本剤投与後かつ第 2 期の Day -4 でのイトラコナゾール投与前に発現した有害事象は、本剤投与下で発現した有害事象とした。
- 第 2 期の Day -4 でのイトラコナゾール初回投与後かつ第 2 期の Day 1 での本剤投与前に発現した有害事象は、イトラコナゾールの投与下で発現した有害事象とした。
- 第 2 期の Day 1 での本剤投与後に発現した有害事象は、本剤+イトラコナゾールの投与下で発現した有害事象とした。

TEAE を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。TEAE の重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 を用いて評価した。

6.1.10　試験実施施設

1 施設（米国）

6.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日：2016 年 9 月 [redacted] 日

6.2　被験者の内訳

被験者の内訳（安全性解析対象集団）を表 6.2:1 に示す。

22 例が組み入れられ、22 例全例が試験を完了した。22 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。22 例のうち 1 例では、治験実施計画書に従った治験薬投与が実施されていなかった。本被験者では、第 2 期に計画された Day -4～14 での計 18 回のイトラコナゾール投与のうち、Day 8～14 の 7 回が実施されなかった。その原因は、有害事象及び重篤な有害事象によってイトラコナゾールの投与が中止されたためであった（6.5 項）。安全性モニタリングのため、本被験者は試験を中止しなかった。イトラコナゾールの投与中止はイトラコナゾール、ヒドロキシイトラコナゾール及び本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすと判断されたため、本被験者のデータは PK 解析のデータセットから除外された。したがって、本試験に組み入れられた 22 例のうち 21 例が PK 解析対象集団に含まれた。

表 6.2:1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Disposition	**Overall**
Enrolled	22 (100%)
Completed The Study	22 (100%)
Discontinued From The Study	0 (0%)

Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.1.1
Subject [redacted] had dosing terminated on Day 8 of Period 2 but continued on study for remaining procedures.

6.3　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 6.3:1 に示す。

表 6.3:1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics		**Overall N = 22**
Gender	Female	7 (32%)
	Male	15 (68%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	22 (100%)
Race	White	22 (100%)
Age [years]	n	22
	Mean	38.3
	SD	9.16
	Median	37.5
	Minimum	19
	Maximum	51
Weight [kg]	n	22
	Mean	70.92
	SD	8.935
	Median	70.00
	Minimum	53.3
	Maximum	88.5

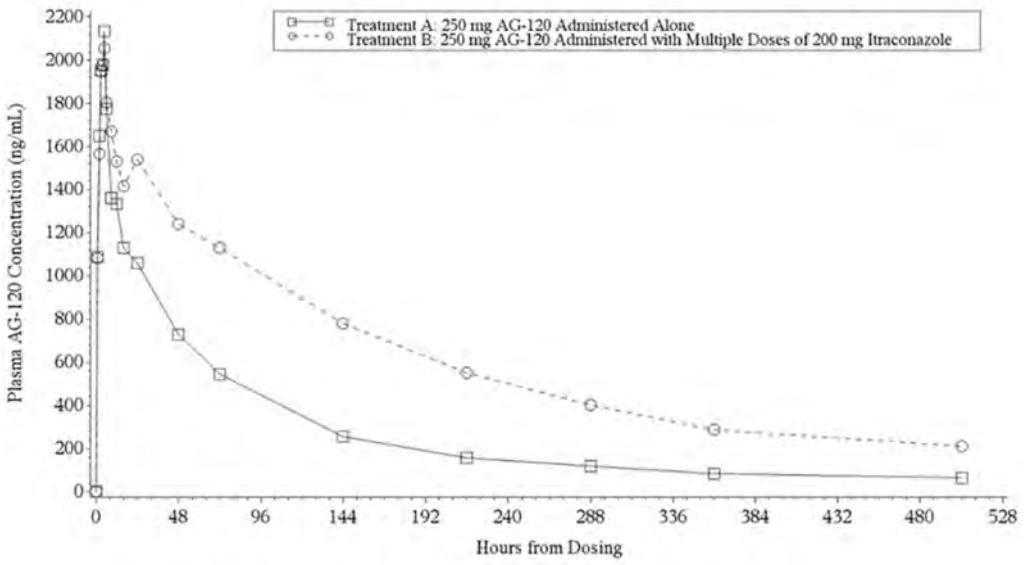
表 6.3:1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics		Overall N = 22
Height [cm]	n	22
	Mean	166.0
	SD	5.74
	Median	166.0
	Minimum	157
	Maximum	176
BMI [kg/m²]	n	22
	Mean	25.670
	SD	2.5683
	Median	24.985
	Minimum	20.94
	Maximum	30.63

Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.1.2
Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation.
Age is calculated at the time of dosing

6.4　薬物動態の結果

本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）及び本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中濃度の算術平均値の推移（線形スケール）（PK 解析対象集団）を図 6.4:1 に示す。



Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.2
Abbreviation: AG-120 = Ivosidenib.

図 6.4:1　本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）及び本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中濃度の算術平均値の推移（線形スケール）（PK 解析対象集団）

本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）及び本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）を表 6.4:1 に示す。

本剤単独投与時よりも、本剤+イトラコナゾール併用投与時の本剤の CL/F は低下した。本剤の $t_{1/2}$ は、本剤単独投与時の 60.7 時間から、本剤+イトラコナゾール併用投与時の 140.1 時間に延長した。本剤の C_{max} 及び t_{max} は、イトラコナゾールとの併用投与によって影響を受けなかった。

表 6.4:1　本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）及び本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A	n	Treatment B	n
$AUC_{0\text{-}tlast}$ [hr·µg/mL]	107.5 (40.9)	22	282.0 (33.5)	21
$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·µg/mL]	115.0 (38.6)	22	302.3 (31.4)	20
$AUC_{\%extrap}$	6.425 ± 2.9047	22	9.922 ± 5.3827	20
C_{max} [ng/mL]	2238 (25.1)	22	2265 (25.0)	21
t_{max} [hr]	3.999 (1.00, 5.02)	22	4.000 (1.00, 16.00)	21
K_{el} [1/hr]	0.01313 ± 0.0052942	22	0.005763 ± 0.0020475	21
$t_{1/2}$ [hr]	60.736 ± 22.4808	22	140.163 ± 65.2377	21
CL/F [L/hr]	2.312 ± 0.77833	22	0.8629 ± 0.24686	20

表 6.4:1　本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）及び本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）（続き）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A	n	Treatment B	n
V_z/F [L]	187.0 ± 63.483	22	153.3 ± 43.986	20

Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4
Abbreviations: $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed non-zero concentration (t_{last}); $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the concentration-time curve, from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{\%extrap}$ = percent of $AUC_{0\text{-inf}}$ extrapolated; C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time to reach C_{max}; CL/F = apparent total plasma clearance after oral (extravascular) administration; K_{el} = apparent terminal elimination rate constant $t_{1/2}$; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration.
Treatment A (Period 1): A single oral dose of 250 mg Ivosidenib
Treatment B (Period 2): Multiple oral doses of 200 mg itraconazole QD on Days -4 to 14 with a single oral dose of 250 mg Ivosidenib coadministered on Day 1
$AUC_{0\text{-tlast}}$, $AUC_{0\text{-inf}}$ and C_{max} are presented as geometric mean (GeoCV%)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F are presented as arithmetic mean ± SD
t_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
Subject [redacted], Treatment B, was excluded from summary statistics of $AUC_{0\text{-inf}}$, $AUC_{\%extrap}$, CL/F, and V_z/F due to $AUC_{\%extrap}$ greater than 30%
Subject [redacted], Treatment B, was excluded from the summary statistics due to protocol deviation.

本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）に対して本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中 PK パラメータの比較（PK 解析対象集団）を表 6.4:2 に示す。

対数変換した本剤の $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の GMR（本剤+イトラコナゾール併用投与時 / 本剤単独投与時）の 90% CI が 80%～125%の範囲外であったことから、本剤とイトラコナゾールの間に薬物間相互作用が生じることが示唆された［本剤単独投与時よりも、本剤+イトラコナゾール併用投与時の本剤の $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ 156.30%増加（GMR 256.30%）及び 168.69%増加（GMR 268.69%）］。しかし、対数変換した本剤の C_{max} の GMR（本剤+イトラコナゾール併用投与時 / 本剤単独投与時）の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

これらの薬物間相互作用の検討結果から、チトクローム P450（CYP）3A4 による代謝が、本剤の生体内での消失の主要な代謝経路であることが示唆された。

表 6.4:2　本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）に対して本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment B (Test) Geometric LSMs	n	Treatment A (Reference) Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-tlast}}$ [hr·µg/mL]	282.0	21	110.0	21	256.30	234.81 - 279.76	16.56
$AUC_{0\text{-inf}}$ [hr·µg/mL]	302.3	20	112.5	20	268.69	244.90 - 294.78	17.08

表 6.4:2　本剤 250 mg を単独投与したとき（Treatment A）に対して本剤 250 mg をイトラコナゾール 200 mg の反復投与と併用投与したとき（Treatment B）の本剤の血漿中薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）（続き）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment B (Test) Geometric LSMs	n	Treatment A (Reference) Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
C_{max} [ng/mL]	2265	21	2211	21	102.41	92.71 - 113.13	18.86

Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.2.1.6
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed non-zero concentration (t_{last}); $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve, from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares means.
Treatment A (Period 1): A single oral dose of 250 mg Ivosidenib
Treatment B (Period 2): Multiple oral doses of 200 mg itraconazole QD on Days -4 to 14 with a single oral dose of 250 mg Ivosidenib coadministered on Day 1
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance]-1).
Subject [redacted] was excluded from the analysis for $AUC_{0\text{-}inf}$ due to $AUC_{\%extrap}$ greater than 30% in Treatment B.
Subject [redacted] was excluded from the analysis due to protocol deviation.

6.5　安全性の結果

TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）を表 6.5:1 に示す。

本試験全体で、TEAE は 4 例（18%）に 9 件発現した。各事象の報告回数は、本試験中に 1 回ずつであった。発現した事象の多くが、本剤+イトラコナゾールの投与下で発現した有害事象であった。治験責任医師によって評価された重症度別では、グレード 1 が 5 件、グレード 2 が 3 件、グレード 4 が 1 件であった。イトラコナゾールとのみ関連すると治験責任医師によって判断された事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の各 1 件であり、その他の 7 件は、本剤及びイトラコナゾールのいずれとも関連なしと判断された。

本試験で死亡は認められなかった。1 例が、臨床検査値に関する有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）によってイトラコナゾールの投与を中止した（6.2 項）。これらのうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、重症度がグレード 4 の医学的に重要な有害事象と判断され、重篤な有害事象として報告された。なお、治験依頼者は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬と関連なく、その一因として被験者が直近に室外の高温下で激しい身体活動をしたことが考えられると評価した。

重篤な有害事象を含むすべての事象について、後遺症はなく、回復が確認された。

その他には、臨床検査、バイタルサイン、心電図（1 回及び 3 回連続評価）又は身体的所見に関して、安全性上の注目すべき所見はなかった。

表 6.5:1 治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Ivosidenib Alone n (%)	Treatment Itraconazole Alone n (%)	Treatment Ivosidenib + Itraconazole n (%)	Total n (%)
Number of Subjects Dosed	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Number of Subjects With Adverse Events	0 (0%)	3 (14%)	3 (14%)	4 (18%)
Number of Subjects Without Adverse Events	22 (100%)	19 (86%)	19 (86%)	18 (82%)
Nervous System Disorders［神経系障害］	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)	2 (9%)
Headache［頭痛］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Presyncope［失神寸前の状態］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Diarrhoea［下痢］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Nausea［悪心］	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
Vessel puncture site pain［血管穿刺部位疼痛］	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Investigations［臨床検査］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Blood creatine phosphokinase increased［血中クレアチンホスホキナーゼ増加］	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
Musculoskeletal pain［筋骨格痛］	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)

Source: m5.3.3.4.1 CSR Table 14.3.1.1
Adverse events are classified according to MedDRA Version 19.0

6.6 結論

全体として、本剤の PK は、強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白質阻害剤であるイトラコナゾールによる影響を受けた。イトラコナゾール併用投与時に本剤の AUC は 2 倍超へ増加し、$t_{1/2}$ は約 2 倍に延長したが、C_{max} 及び t_{max} は変化しなかった。これらの結果から、CYP3A4 による代謝が、本剤の生体内での消失に関する主要な代謝経路であることが示唆された。

本試験では死亡は認められなかった。

1 例が、医学的に重要な有害事象と判断され、重篤な有害事象として報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加［CTCAE グレード 4（生命を脅かす）］によって治験薬の投与を中止した。当該事象は、本剤との関連はなく、イトラコナゾールと関連すると判断された。当該事象は、被験者の身体活動と関連していた可能性があった。

本試験全体で、TEAE は 4 例（18%）に 9 件発現し、重症度別ではグレード 1 が 5 件、グレード 2 が 3 件及びグレード 4 が 1 件であった。9 件のうち 2 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）はイトラコナゾールと関連すると判断され、その他の 7 件は、本剤及びイトラコナゾールのいずれとも関連なしと判断された。

その他には、臨床検査、バイタルサイン、心電図（1 回及び 3 回連続評価）又は身体的所見に関して、安全性上の注目すべき所見はなかった。

健康成人男性及び女性を対象として本剤を単独又はイトラコナゾールと併用して投与したとき、全般的に安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

7.　AG-221-AML-005 試験（参考資料、【5.3.5.2.1】項）

7.1　試験の概要

7.1.1　試験の標題

強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の急性骨髄性白血病患者を対象として、変異型イソクエン酸脱水素酵素（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 AG-120 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 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、非盲検、無作為化試験

7.1.2　開発の相

海外第 Ib／II 相

7.1.3　目的

7.1.3.1　主要目的

第 Ib 相：用量探索パート［AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）及び AG-221（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）（以下、IDH1m AML）患者に本剤の経口投与とアザシチジン皮下（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のイソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）変異（IDH2m）を有する AML（以下、IDH2m AML）患者にエナシデニブの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。
- 本剤の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推奨併用量（RCD）、及びエナシデニブの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（本剤）

- 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤の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。

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 患者にエナシデニブの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、アザシチジンを単独で SC 投与したときの有効性と比較する。

7.1.3.2　副次目的

第 Ib 相：用量探索パート（本剤及びエナシデニブ）

- 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤の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の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（本剤）

- 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤の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。
- 本剤の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薬物動態（PK）を評価する。

第 II 相：無作為化パート（エナシデニブ）

- エナシデニブの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を評価する。
- エナシデニブの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 PK を評価する。
- エナシデニブの経口投与とアザシチジン SC 投与を併用したときの健康関連生活の質（HRQoL）を、アザシチジンを単独で SC 投与したときの HRQoL と比較する。

7.1.3.3　探索的目的

第 Ib 相：用量探索パート（本剤及びエナシデニブ）

- 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤の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薬力学的効果を評価する。また、強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH2m AML 患者にエナシデニブの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薬力学的効果を評価する。

第 Ib 相：拡大パート（本剤）

- 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 患者に本剤の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薬力学的効果を評価する。

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 患者にエナシデニブの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薬力学的効果を評価する。また、アザシチジンを単独で SC 投与したときの薬力学的効果を同様に評価する。
- 抗腫瘍作用及び／又は治療抵抗性の予測に役立つ可能性のある分子及び細胞マーカーを評価する。
- フローサイトメトリー、並びに血中及び／又は骨髄中の IDH2 の変異アレル頻度によって、微小残存病変を評価する。
- IDH2 が変異した白血病細胞の細胞分化の変化、並びにヒストン及び DNA メチル化プロファイルの変化を評価する。
- エナシデニブの経口投与とアザシチジン SC 投与を併用したときの医療資源の使用を、アザシチジンを単独で SC 投与したときの医療資源の使用と比較する。

7.1.4　試験デザイン

AG-221-AML-005 試験は、未治療の IDH1m AML 患者に本剤の経口投与とアザシチジン SC 投与を併用（本剤+アザシチジン併用投与）したときの安全性及び有効性を評価するとともに、未治療の IDH2m AML 患者にエナシデニブの経口投与とアザシチジン SC 投与を併用（エナシデニブ+アザシチジン併用投与）したときの安全性及び有効性を評価する、第 Ib／II 相、非盲検、無作為化、多施設試験であり、継続中の試験である。18 歳以上で強力な寛解導入療法の施行不能な患者を試験対象集団とした。本試験は、第 Ib 相の用量探索パート（本剤及びエナシデニブ）及び拡大パート（本剤）、並びに第 II 相の無作為化パート（エナシデニブ）で構成される。

第 Ib 相では、本剤+アザシチジン併用投与（1 コホート）を非対照で評価し、エナシデニブ+アザシチジン併用投与（2 コホート）を非対照（コホートごと）で評価した。第 II 相では、エナシデニブ+アザシチジン併用投与とアザシチジン単独 SC 投与を無作為化比較した。

第 Ib 相及び第 II 相のすべてのパートで、治験薬（本剤、エナシデニブ、アザシチジン）は 28 日サイクル（Day 1～28）で投与された。本剤又はエナシデニブは各サイクル（Day 1～28）で連日、1 日 1 回経口投与され、アザシチジンは 75 mg/m^2/日を各サイクル（Day 1～28）で 7 日間（Day 1～7）、SC 投与された。

第 Ib 相の用量探索パート（本剤及びエナシデニブ）では「3＋3」デザインを用いた。適格な被験者が、IDH1m AML 被験者を対象とした本剤+アザシチジン併用投与コホート、又は IDH2m AML 被験者を対象としたエナシデニブ+アザシチジン併用投与コホート（エナシデニブの用量を増加させていく逐次的なコホート）へ組み入れられた。

第 Ib 相の用量探索パート（本剤）の本剤+アザシチジン併用投与コホートでは、コホート 1（本剤の用量：500 mg）に組み入れられた最初の 3 例に用量制限毒性（DLT）は認められなかった。4 例の被験者がコホート 1 に追加して組み入れられたが DLT は認められなかった。得られたデータに基づき、用量レビューチームは、第 Ib 相の拡大パート（本剤）における本剤の RCD を

500 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）投与に決定した。そのため、コホート-1（本剤の用量：250 mg）は実施されなかった。適格な被験者が、第 Ib 相の拡大パート（本剤）で、RCD として本剤 500 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）及びアザシチジン 75 mg/m^2/日（Day 1～7、SC）を併用投与された。

第 Ib 相の用量探索パート（エナシデニブ）のエナシデニブ+アザシチジン併用投与コホートでは、コホート 1（エナシデニブの用量：100 mg）に組み入れられた 3 例及びコホート 2（エナシデニブの用量：200 mg）に組み入れられた 3 例に DLT が認められなかった。用量レビューチームは、得られたすべてのデータをレビューし、第 II 相の無作為化パート（エナシデニブ）におけるエナシデニブの RCD を 100 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）投与に決定した。適格な被験者が、第 II 相の無作為化パート（エナシデニブ）で、RCD としてエナシデニブ 100 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）及びアザシチジン 75 mg/m^2/日（Day 1～7、SC）の併用投与（エナシデニブ+アザシチジン群）、又はアザシチジン 75 mg/m^2/日（Day 1～7、SC）の単独投与（アザシチジン単独群）に、2：1 の割合で無作為に割り付けられて治験薬を投与された。無作為化に際しては、世界保健機関（WHO）分類に基づく AML の発症様式{de novo AML 又は二次性 AML［骨髄異形成症候群（MDS）若しくは骨髄増殖性腫瘍（MPN）の増悪又は治療関連 AML］}によって層別化した。

第 Ib 相及び第 II 相の各パートは、スクリーニング期［治験薬の初回投与日である Cycle 1 の Day 1（C1D1）の 28 日前以内］、治験薬投与期及び追跡調査期で構成された。

治験薬の投与を、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継続した。治験責任医師は、被験者に治験薬を 6 サイクル以上投与することを目標とした。

疾患評価のために、すべての被験者を対象として、骨髄穿刺又は骨髄生検（骨髄穿刺での吸引不能の場合）による検体採取を、スクリーニング時、C2D1（許容範囲：C2D1 の 7 日前以内）、C3D1（許容範囲：C3D1 の 7 日前以内）、C5D1（許容範囲：C5D1 の 7 日前以内）、Cycle 7 及びそれ以降の 2 サイクルごとの Day 1（許容範囲：Day 1 の 7 日前以内）、投与終了時［許容範囲：すべての治験薬の投与中止後 7 日（± 3 日）以内；ただし、前回の評価を 28 日前以内に実施していた場合には不要］、並びに追跡調査期間中［8 週間（± 28 日）ごと］に実施し、さらに、臨床的に必要な場合［例：1 カ月以上の間隔を空けた骨髄再検査に基づく、完全寛解（CR）／好中球数回復が不完全な CR（CRi）／血小板数回復が不完全な CR（CRp）の確認、CR／CRi／CRp 後の形態学的な再発の確認、又は疾患進行の確認］又は毒性評価に必要な場合にも実施した。治験責任医師は、International Working Group（IWG）の修正版 AML 効果判定基準に従って治療反応性を評価した。また、血液学的改善を評価するために、骨髄検体の採取ごとに末梢血検体を採取し、中央検査機関へ送付した。治験責任医師は、輸血に関する記録及び中央検査による血液学的検査値を用いて、IWG MDS 血液学的改善判定基準に従って血液学的改善を評価した。また、疾患評価のための骨髄検体採取と同時点で、薬力学評価［血中及び／又は骨髄中の α-ケトグルタル酸及び／又は 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）濃度測定］のための血液検体及び骨髄検体を採取した。

すべての被験者は投与期間を通して安全性評価を受けた。安全性評価には、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態（PS）、身体的所見、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、心機能マーカー（トロポニン T）、空腹時脂質検査［総コレステロール、

低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド]、妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）、有害事象、併用薬及び処置、並びに輸血が含まれた。心エコー図（ECHO）又はマルチゲート収集法（MUGA）スキャン、尿検査及び血液凝固検査の実施は、スクリーニング時を除いて、臨床的に必要な場合のみとした。

追跡調査期に、有効性追跡調査、安全性追跡調査及び生存追跡調査を実施した。追跡調査に対する同意撤回以外の理由によって治験薬の投与を中止したすべての被験者を対象として、有害事象、併用薬、併用処置、輸血、医療資源の使用、治療効果、血液学的改善、後続の AML 治療及び被験者の生存に関する評価を継続した。追跡調査に対する同意撤回又は疾患進行以外の理由によって治験薬の投与を中止したすべての被験者を対象として、追跡調査期間中に疾患進行、再発又は二次治療開始が認められるまで治療効果に関する評価を継続した。生存追跡調査の実施は、被験者の死亡、追跡不能、さらなるデータ収集に対する同意撤回、又は試験終了のいずれかが最初に認められるまで、4 週間（± 7 日）ごととした。生存追跡調査の方法として、地域の規制で許容される場合には、記録のレビュー（公的記録を含む）及び／又は被験者、その家族若しくは被験者の治療を担当している医師への電話連絡による実施を許容した。

第 Ib 相の拡大パート（本剤）では、アザシチジンと併用投与したときの本剤の PK プロファイルを評価するために集中的サンプリングを実施し、第 Ib 相の拡大パート（本剤）のすべての被験者を対象として、C1D1 及び C2D1 の本剤の投与前（30 分以内）、並びに投与後 0.5、2、3、4、6 及び 8 時間に血液検体を採取した。さらに、C1D15 の投与前（トラフ時）の血液検体を採取した。

第 II 相の無作為化パート（エナシデニブ）では、アザシチジンと併用投与したときのエナシデニブの PK プロファイルを評価するために集中的サンプリングを実施し、特定の試験実施施設で第 II 相の無作為化パート（エナシデニブ）のエナシデニブ+アザシチジン群へ組み入れられた最初の 12 例を対象として、C2D1～C2D2 の 24 時間に、エナシデニブの投与前（30 分以内）、並びに投与後 2、3、4、6、8 及び 24 時間に血液検体を採取した。さらに、C3D1 の投与前（トラフ時）の血液検体を採取した。また、集中的サンプリングによるエナシデニブの PK 評価の対象とならなかったエナシデニブ+アザシチジン群の被験者を対象として、エナシデニブ濃度を測定するためにスパースサンプリングを実施し、C2D1 のエナシデニブの投与前（30 分以内）及び投与後 4 時間並びに C3D1 の投与前に血液検体を採取した。アザシチジン単独群の被験者からは、PK 用検体を採取しなかった。

7.1.5　診断及び主な選択基準

7.1.5.1　選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たすこととした。

1. 同意文書への署名時に年齢が 18 歳以上である。
2. 試験に関連する評価／手順を実施する前に、同意説明文書を理解して自らの意思によって署名している。

3. 本試験の来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要求事項を遵守する意思があり、遵守する能力がある。
4. WHO 分類に基づく de novo AML 又は二次性 AML（MDS 若しくは MPN の増悪又は治療関連 AML）であり、未治療で、骨髄中の白血病芽球比率が 20%以上である。
   – *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異（R132、R140 又は R172）を有している。
   IDH 遺伝子変異の状態を各試験実施施設で評価した。施設内に検査可能な設備がない試験実施施設に対しては、委託検査機関を特定した。
   – 治験責任医師によって、強力な寛解導入療法が施行不能であると判断されている。
5. ECOG PS スコアが 0、1 又は 2 である。
6. 以下の基準を満たす十分な臓器機能を有している。
   – 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以下。ただし、白血病性の臓器合併症が原因とみなされる場合を除く。
   – 血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満。ただし、赤血球形成不全又は白血病性の臓器合併症が原因とみなされる場合にはこれより高い値も許容された。
   ジルベール症候群［例：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素ファミリー1 ポリペプチド A1（UGT1A1）遺伝子変異］が原因とみなされる場合は ULN の 3 倍以下。
   – 血清クレアチニンが ULN の 2 倍未満又は Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による糸球体濾過量（GFR）に基づくクレアチニンクリアランスが 30 mL/分超である。
7. 一連の骨髄穿刺／生検を受けることに同意している。
8. 妊娠可能な女性患者の場合、以下の条件に合致することとした。なお、妊娠可能な女性とは、1）子宮摘出術、両側卵巣摘出術、若しくは両側卵管切除術を受けていない、又は 2）年齢が 45 歳超で連続した 24 カ月以上にわたり自然閉経となっていない（悪性腫瘍に対する療法後の無月経の場合には妊娠可能性は排除されない）、のいずれかに該当する性的に成熟した女性とした。
   – スクリーニング時点から試験期間中及び治験薬の最終投与後の少なくとも 4 カ月の間に、性交渉を行わないこと又は効果の高い避妊法を使用することに同意している。
   – スクリーニング時の血清妊娠検査でヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット（β-hCG）が陰性である（検査の感度は 25 mIU/mL 以上であること）。
   – 治験薬投与期の治験薬投与開始前 72 時間以内の血清又は尿妊娠検査（地域の規制に基づく治験責任医師の判断による）で β-hCG が陰性である（スクリーニング時の血清妊娠検査が治験薬投与期の治験薬投与開始前 72 時間以内に実施されていた場合には、治験薬投与開始前の検査として利用可とした）。
9. 男性患者の場合、スクリーニング時点から試験期間中に性交渉を行わないこと又は妊娠可能な女性パートナーとともに効果の高い避妊法を使用することに同意していることとした。試験期間中及び治験薬の最終投与後の少なくとも 4 カ月（カナダではアザシチジ

ンの最終投与後 6 カ月）の間、女性パートナーの妊娠を避けなければならないこととした。

7.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験に組み入れないこととした。

1. 形態学的、免疫表現型、分子アッセイ又は核型に基づき、急性前骨髄球性白血病（APL）と診断された又はその疑いがある。
2. 慢性骨髄性白血病の二次性 AML である。
3. 変異型 IDH1 又は IDH2 を標的とする薬剤の投与を受けたことがある。
4. 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。
   注）白血球増加を伴う患者を対象として、末梢血中の白血病芽球を制御するための hydroxyurea を本試験への組入れ前に投与することは許容された。ただし、hydroxyurea を、アザシチジン投与前後の 72 時間以内には投与しないこととした。二次性 AML（例：MDS 又は MPN）の場合、過去の腫瘍に対する治療を含め、完全な治療情報を症例報告書内に収集した。APL 疑いに対する治療のための all trans retinoic acid の使用は、本試験の治験実施計画書に示した治験薬投与を開始する前に中止された場合には、除外の対象としなかった。
5. 過去に 1 サイクルを超えるアザシチジン治療を受けたことがある、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。
   注）未治療の AML で、アザシチジンの最初のサイクル（7 日間）の投与を受けている患者は、本試験のスクリーニングを受けることができた。当該患者では、本試験の Cycle 1 を、本試験組入れ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。
6. 中枢神経系（CNS）白血病を有している又はその疑いがある。スクリーニング中に白血病による CNS 病変が疑われる場合のみ、脳脊髄液評価を必須とした。
7. コントロール不良な出血、低酸素症若しくはショックを伴う肺炎及び／又は播種性血管内凝固など、直ちに生命を脅かすような重度の白血病の合併症がある。
8. 治験薬投与開始前 6 カ月以内に重大な活動性心疾患［New York Heart Association（NYHA）分類のクラス III 若しくは IV のうっ血性心不全、急性冠症候群及び／又は脳卒中など。又は、治験薬投与開始前 28 日以内に得られた ECHO 若しくは MUGA スキャンによる左室駆出率（LVEF）が 40%未満］の既往がある。
9. MDS、MPN 又は AML 以外の悪性腫瘍の既往がある。ただし、治験薬投与開始前の 1 年間以上の期間にわたり患者にこうした疾患がみられない場合には、除外の対象としなかった。また、以下の既往／併発疾患を有する患者の組入れを許容した。
   – 皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌
   – 子宮頚部上皮内癌

- 胸部上皮内癌
- 前立腺癌に関する偶発的な組織学的所見（TNM 分類で T1a 又は T1b）

10. ヒト免疫不全ウイルスが血清陽性である若しくは活動性のヒト免疫不全ウイルス感染がある、又は活動性の B 型肝炎ウイルス感染若しくは C 型肝炎ウイルス感染がある。
11. 嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するその他の状態がある。
12. コントロール不良な高血圧（収縮時血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 100 mmHg 超）がある。
13. 高感度のチトクローム P450（CYP）基質で治療濃度域が狭い薬剤［phenytoin（CYP2C9）、S-mephenytoin（CYP2C19）、thioridazine（CYP2D6）、theophylline 及び tizanidine（CYP1A2）］を服用している。ただし、治験薬の投与開始から 5 半減期以上前に別の薬剤への切替えが可能な場合には、除外の対象としなかった。
14. 乳癌耐性蛋白（BCRP）トランスポーター感受性基質である rosuvastatin を服用している。ただし、治験薬の投与開始から 5 半減期以上前に別の薬剤への切替えが可能な場合には、除外の対象としなかった。
15. 活動性でコントロール不良な全身性の真菌、細菌又はウイルス感染［適切な抗生物質、抗ウイルス療法及び／又はその他の治療にもかかわらず、改善せずに継続している感染症関連の徴候／症状と定義］を有する。
16. 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往又は疑いがある。
17. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤投与を受けている。ただし、治験薬の投与開始から 5 半減期以上前に別の薬剤への切替えが可能な場合には、除外の対象としなかった［同等の薬剤を使用できない場合、心拍補正 QT 間隔（QTc）を、治験実施計画書の 8.1 項に規定したとおりに注意深くモニタリングすることとした］。
18. スクリーニング時に、Fridericia 法を用いた QTc（QTcF）が 450 ms 以上である、又は QT 延長若しくは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）がある。
19. 妊娠中又は授乳中である。
20. 本試験への参加の妨げとなるような重大な病状、臨床検査値異常又は精神疾患を有する。
21. 本試験へ参加した場合に許容できないリスクをもたらす状態（臨床検査値異常が認められているなど）にある。
22. 本試験のデータの解釈に影響を及ぼす状態にある。

本剤は IDH1m AML 被験者を対象に第 Ib 相のみで投与及び評価されているため、以下の項では第 Ib 相の用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）に係る内容を記載する。

7.1.6 被験者数（計画時及び解析時）

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

7.1.6.1 計画時

- 組入れ目標被験者数（評価可能例数として）：約 24 例

7.1.6.2 解析時

- 組入れ被験者数：24 例［用量探索パート（本剤）7 例、拡大パート（本剤）17 例］
- 最大の解析対象集団（FAS）：23 例
- 安全性解析対象集団：23 例

7.1.7 治験薬及びその用量・用法・投与期間

7.1.7.1 被験薬

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤（ロット番号[redacted]）

7.1.7.2 対照薬

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

なし

7.1.7.3 併用薬

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

アザシチジン（1 バイアルあたりアザシチジン 100 mg を含有する SC 投与用凍結乾燥粉末）

7.1.7.4 用量・用法・投与期間

7.1.7.4.1 用法・用量

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）

- 本剤+アザシチジン併用投与：

  コホート 1 で、イボシデニブ 500 mg を、28 日サイクル（Day 1～28）で連日、1 日 1 回経口投与した。

  アザシチジン 75 mg/m^2/日を、28 日サイクル（Day 1～28）で 7 日間（Day 1～7）、SC 投与した。

第 Ib 相：拡大パート（本剤）

- 本剤+アザシチジン併用投与：
  イボシデニブ 500 mg を、28 日サイクル（Day 1～28）で連日、1 日 1 回経口投与した。
  アザシチジン 75 mg/m^2/日を、28 日サイクル（Day 1～28）で 7 日間（Day 1～7）、SC 投与した。

7.1.7.4.2　投与期間

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

治験薬の投与を、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継続した。

併用投与した治験薬のうち、本剤又はアザシチジンのいずれか一方の投与中止を許容した。治験薬投与によってベネフィットを得ており、治験実施計画書に規定した治験薬投与を継続するための基準をすべて満たしていると治験責任医師が判断した被験者に対しては、イボシデニブ又はアザシチジンの単剤での投与継続を許容した。

7.1.8　評価基準及び評価項目

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

7.1.8.1　有効性、薬物動態及び安全性の評価基準

本剤の有効性を、IWG の修正版 AML 効果判定基準に従って治験責任医師が判定した治療反応性によって評価した。

本剤の PK 評価のための集中的サンプリング（第 Ib 相の C1D1 及び C2D1）を実施した被験者から得られた濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて、以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積。
- C_{max}：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。

本剤の安全性を、有害事象、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査（空腹時脂質検査を含む）、尿検査、血液凝固検査、心機能マーカー］、身体的所見、バイタルサイン、心電図及び ECOG PS に基づいて評価した。

7.1.8.2 主要評価項目

- RCD（DLT、安全性、PK/薬力学、バイオマーカー及び予備的な有効性データに基づき用量レビューチームが決定した）
- 安全性／忍容性
  - 有害事象

7.1.8.3 副次的評価項目

- 客観的奏効率（ORR）（治験責任医師の評価による）
  - IWG の修正版 AML 効果判定基準に従って治験責任医師が判定した治療反応性に基づく、CR［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、絶対好中球数（ANC）が 1×10^9/L（1000/μL）以上、血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）以上、及び赤血球輸血に非依存］、CRi［定義：ANC が 1×10^9/L（1000/μL）未満の残存はあるが、ANC 以外の CR の基準をすべて満たす］、CRp［定義：血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）未満の残存はあるが、血小板数以外の CR の基準をすべて満たす］、形態学的無白血病状態（MLFS）（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）又は部分寛解（PR）［定義：CR の血液学的回復基準をすべて満たし、骨髄中の芽球比率が 50%超減少して 5%～25%（アウエル小体が認められる場合には芽球比率が 5%未満であることも PR の基準に含める）］を達成した被験者の割合（CR+CRi+CRp+MLFS+PR 率）
- 治験依頼者が判定した CR+CRh 率
  - 臨床検査データに基づく、CR 又は血液学的回復が部分的な CR（CRh）｛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、ANC が 0.5×10^9/L（500/μL）超かつ血小板数が 50×10^9/L（50000/μL）超］である CR。CRh は治験依頼者が判定した｝（以下、CR+CRh）を達成した被験者の割合

7.1.8.4 探索的評価項目

- 薬力学
  - 強力な寛解導入療法の施行不能な未治療の IDH1m AML 被験者に本剤の経口投与とアザシチジン SC 投与を併用したときの薬力学

なお、探索的評価項目の解析結果については本 2.7.6_7 項に含めていない。

7.1.9 解析方法

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

7.1.9.1 解析対象集団

以下の解析対象集団を評価し、データの提示に使用した。

- 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。割り付けられた投与量／スケジュールで治験薬を 1 回以上投与された場合は「割り付けられた投与量／スケジュール」に区分し、割り付けられた投与量／スケジュールで投与されなかった場合は「最初に投与された投与量／スケジュール」に区分した。安全性解析対象集団を安全性及び曝露の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：
  被験薬（本剤）を 1 回以上投与され、1 回以上の測定可能な治験薬の濃度データを有するすべての被験者を含む集団とした。PK 解析対象集団をすべての PK 解析に用いた。
- FAS：
  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、割り付けられた投与量／スケジュールに基づいて被験者を区分した。FAS は主要解析集団であり、特に言及がない限り、安全性及び曝露の解析を除くすべての解析に用いた。
- DLT 評価可能集団：
  第 Ib 相の用量探索パートでのみ定義した。治験薬を 1 回以上投与され、以下のいずれかに該当する被験者を含む集団とした。
  1)　Cycle 1 に DLT が発現した（治験薬曝露量は関係なし）。
  又は
  2)　DLT が発現せず、かつ以下の 3 つの条件を満たす。
  – 被験薬（本剤）の投与を 75%（28 日間のうち 21 日間）以上完了し、アザシチジンを 5 回以上投与した。
  – C1D1 からの 28 日間で、被験薬（本剤）とアザシチジンの同日併用投与の 50%（7 日間のうち 4 日間の同日併用投与）以上を完了した。
  – 臨床試験チームによって、Cycle 1 に DLT が発現しなかったと結論づける十分な安全性データを有していると判断された。
  外来治療中には被験者日誌を使用し、被験薬（本剤）の投与詳細を記録した。DLT 評価可能集団に含まれる被験者を対象に DLT を評価し、RCD を決定した。
- 評価可能解析対象集団：
  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む集団とした。被験薬（本剤）とアザシチジンの併用時の有効性を主に FAS で評価したが、評価可能解析対象集団を用いて追加の有効性解析を実施する可能性があった。

7.1.9.2　有効性の解析

FAS を対象に第 Ib 相における有効性を解析した。有効性の主要な解析を、有効性所見の頑健性を評価するため、支持的なエビデンスとして評価可能解析対象集団でも実施した。

第 Ib 相の副次的評価項目である ORR 及び治験依頼者が判定した CR+CRh 率について、点推定値並びに 90%及び 95%信頼区間（CI）を示した。その他の臨床効果の指標［奏効期間（DOR）、CR+CRh 期間（DOCRh）、CR 期間（DOCR）、奏効に到達するまでの時間（TTR）、CR に到達するまでの時間（TTCR）、CR+CRh に到達するまでの時間（TTCRh）、無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）など］を適宜要約した。Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの期間を推定した。

7.1.9.3　薬物動態の解析

PK パラメータを、個々の被験者の Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 の本剤の血漿中濃度－時間データに基づいて、非コンパートメント解析法を用いて算出した。

得られた被験薬（本剤）の血漿中濃度及び PK パラメータを記述統計量で要約した。

7.1.9.4　安全性の解析

安全性データの要約では、治験薬投与期間を治験薬投与開始日から最終投与日+28 日までと定義した。安全性データについては推論統計を実施しなかった。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの間に初めて発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。すべての有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した。有害事象の重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 に基づき評価した。TEAE の発現割合を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別で要約した。

7.1.10　試験実施施設

64 施設（12 カ国）

第 Ib 相：用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）

17 施設（8 カ国）

7.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2016 年 6 月 3 日

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日時点で本試験は継続中）

7.2　被験者の内訳

本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）の被験者の内訳を表 7.2:1 に示す。

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与では、計 23 例が本剤 500 mg とアザシチジン 75 mg/m^2 の併用投与を受けた［用量探索パート（本

剤、コホート 1）7 例、拡大パート（本剤）16 例］。23 例中 16 例（69.6%）が本剤とアザシチジンの併用投与を中止し、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 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。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 7.2:1　被験者の内訳－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）

	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
Disposition	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N = 7)** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N = 16)[a]** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N = 23)** n (%)
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, Table 14.1.3.1
Abbreviations: AZA = azacitidine; FAS = Full Analysis Set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.
Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort group.
a　One additional subject was enrolled in ivosidenib + AZA Expansion arm but was never treated; therefore, this subject was not included in FAS (m5.3.5.2.1 CSR, Table 14.1.2.1).

7.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）の人口統計学的特性を表 7.3:1 に、ベースライン時の疾患特性を表 7.3:2 に示す。

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与では、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、用量探索パート（本剤）と拡大パート

（本剤）でおおむね同様であった。全体で、年齢の中央値は 76.0 歳、約半数［12 例（52.2%）］が 75 歳以上であり、男女の割合はほぼ同じ［男性：11 例（47.8%）、女性：12 例（52.2%）］で、大半［20 例（87.0%）］が白人であった。また、約 70%［16 例（69.6%）］が中等度の細胞遺伝学的リスクを有していた。

表 7.3:1　人口統計学的特性－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）

	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
Demographics	**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	81.0	74.0	76.0
Min, Max	72, 88	61, 79	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, Table 14.1.6.1
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.

表 7.3:2　ベースライン時の疾患特性－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）

Baseline Disease Characteristic	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)
IDH Mutation Type, n (%)			
IDH1 Positive	7 (100.0)	16 (100.0)	23 (100.0)
Not Eligible for Intensive Chemotherapy [a], n (%)			
Age	7 (100.0)	11 (68.8)	18 (78.3)
Comorbidities	2 (28.6)	5 (31.3)	7 (30.4)
Performance status	0	2 (12.5)	2 (8.7)
Unfavorable cytogenetics	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Subject decision	0	3 (18.8)	3 (13.0)
Other	0	1 (6.3)	1 (4.3)
ECOG Performance Status, n (%)			
Grade 0	0	5 (31.3)	5 (21.7)
Grade 1	7 (100.0)	7 (43.8)	14 (60.9)
Grade 2	0	4 (25.0)	4 (17.4)
Bone Marrow Blasts Aspirate, Local			
Median (Min, Max)	62.0 (27, 86)	54.0 (13, 92)	60.0 (13, 92)
Bone Marrow Blasts Aspirate Category I, Local, n (%)			
< 20%	0	2 (12.5)	2 (8.7)
≥ 20% to < 30%	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (17.4)
≥ 30% to < 50%	0	2 (12.5)	2 (8.7)
≥ 50%	6 (85.7)	9 (56.3)	15 (65.2)
Peripheral Blood Blasts, Local (%)			
Median (Min, Max)	20.0 (0, 39)	11.0 (0, 96)	15.5 (0, 96)
Cytogenetic Risk Status, Local, n (%)			
Intermediate risk	7 (100.0)	9 (56.3)	16 (69.6)
Normal	4 (57.1)	3 (18.8)	7 (30.4)
Poor risk	0	5 (31.3)	5 (21.7)
Failure	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Missing	0	1 (6.3)	1 (4.3)
Hemoglobin [g/L]			
Median (Min, Max)	93.5 (78, 141)	89.5 (65, 111)	89.5 (65, 141)
Platelets [x 10^9/L]			
Median (Min, Max)	92.5 (21, 179)	33.0 (11, 200)	42.0 (11, 200)
ANC [x 10^9/L]			
Median (Min, Max)	0.2 (0, 0)	0.3 (0, 3)	0.3 (0, 3)
WBC [x 10^9/L]			
Median (Min, Max)	2.7 (1, 15)	1.6 (1, 25)	1.8 (1, 25)
WBC, n (%)			
< 15 x 10^9/L	5 (71.4)	15 (93.8)	20 (87.0)
≥ 15 to < 30 x 10^9/L	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (8.7)
Missing	1 (14.3)	0	1 (4.3)

表 7.3:2　ベースライン時の疾患特性－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、FAS）（続き）

Baseline Disease Characteristic	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)
GFR, Estimated [mL/min/1.73 m^2]			
Median (Min, Max)	76.0 (65, 91)	81.5 (53, 132)	81.0 (53, 132)
GFR, Estimated [mL/min/1.73 m^2], n (%)			
≥ 45 to < 60	0	3 (18.8)	3 (13.0)
≥ 60	5 (71.4)	13 (81.3)	18 (78.3)
Missing	2 (28.6)	0	2 (8.7)
Number of RBC Transfusions [b]			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 3)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 4)
Number of Platelet Transfusions [b]			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 10)	0.0 (0, 10)
LVEF %			
Median (Min, Max)	60.0 (56, 70)	63.0 (45, 73)	61.5 (45, 73)

Source: m5.3.5.2.1 CSR, Table 14.1.7.1
Abbreviations: ANC = absolute neutrophil count; AZA = azacitidine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = Full Analysis Set; GFR = glomerular filtration rate; IC = intensive chemotherapy; IDH = isocitrate dehydrogenase; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; LVEF = left ventricular ejection fraction; Max = maximum; Min = minimum; RBC = red blood cell; WBC = white blood cell.
Percentages were based on the number of subjects in each dose cohort group. Baseline was the last nonmissing value on or prior to first dose of study drug.
a　Subjects may have had more than 1 reason for ineligibility for IC.
b　Number of transfusions within 8 weeks prior to the start of study treatment.

7.4　推奨併用量（本剤）の決定

第 Ib 相の用量探索パート（本剤）のコホート 1（本剤の用量：500 mg）で、7 例のいずれの被験者にも DLT は認められず、得られたデータに基づき、第 Ib 相の拡大パート（本剤）における本剤の RCD は 500 mg 1 日 1 回［本剤 500 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）及びアザシチジン 75 mg/m^2/日（Day 1～7、SC）の併用投与］と決定された。

7.5　有効性の結果

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与（23 例）で、ORR は 78.3%（95% CI：56.3%～92.5%）、CR 率は 56.5%（95% CI：34.5%～76.8%）であった。TTR の中央値は 1.83 カ月（範囲：0.7～3.8 カ月）、TTCR の中央値は 3.49 カ月（範囲：0.8～15.7 カ月）であった。治験依頼者が判定した CR+CRh 率は 65.2%（95% CI：42.7%～83.6%）であった。

7.6　薬物動態の結果

第 Ib 相［拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与における C1D1 及び C2D1 の本剤の血漿中 PK パラメータ［第 Ib 相（拡大パート）、PK 解析対象集団］を表 7.6:1 に要約する。

本剤の反復投与後、曝露量に軽度の蓄積が認められ、C1D1 と C2D1 の間の AUC_{0-8} 及び C_{max} の蓄積率（R_{acc}）はそれぞれ 1.2 及び 1.0 であった。幾何変動係数の評価から、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} ともに中等度の被験者間変動（範囲：42.04%～63.32%）が認められた。

表 7.6:1　本剤の血漿中薬物動態パラメーター本剤+アザシチジン併用投与［第 Ib 相（拡大パート）、PK 解析対象集団］

PK Parameter	Cycle 1 Day 1	Cycle 2 Day 1
AUC_{0-8} [hr·ng/mL][a]	27844.8 (63.32%, 12)	41029.8 (42.04%, 12)
C_{max} [ng/mL][a]	5407.0 (56.19%, 15)	5662.5 (52.82%, 14)
t_{max} [hr][b]	3.0 (0.5, 8.1, 15)	2.5 (0.5, 7.9, 14)
$R_{acc}(AUC_{0-8})$[a]	NA	1.2 (39.42%, 9)
$R_{acc}(C_{max})$[a]	NA	1.0 (38.57%, 14)

Source: m5.3.5.2.1 CSR, Table 14.2.14.2.
Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; N = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; $R_{acc}(AUC_{0-8})$ = accumulation ratio, calculated as AUC_{0-8}(C2D1)/AUC_{0-8}(C1D1); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio, calculated as C_{max}(C2D1)/C_{max}(C1D1); t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.
a　Geometric mean (geometric CV%, N) data are presented.
b　Median (minimum, maximum, N) data are presented.

7.7　安全性の結果

7.7.1　曝露状況

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 Ib 相の本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、安全性解析対象集団）の投与期間の中央値は、用量探索パート（本剤）で 31.7 カ月（範囲：1.9～37.7 カ月）、拡大パート（本剤）で 14.1 カ月（範囲：0.3～22.3 カ月）であった。

7.7.2　有害事象

本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、安全性解析対象集団）の TEAE の概要を表 7.7:1 に、また、全被験者で発現割合が 20%超であった TEAE（SOC 及び PT 別）（第 Ib 相、安全性解析対象集団）を表 7.7:2 に示す。

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与の 23 例（100%）全例に TEAE が認められ、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すると判断された。

多く報告された PT 別 TEAE（全被験者で 35%超）は、下痢［14 例（60.9%）］、悪心［14 例（60.9%）］、血小板減少症［12 例（52.2%）］、便秘［11 例（47.8%）］、嘔吐［10 例（43.5%）］、発熱［10 例（43.5%）］、貧血［10 例（43.5%）］、発熱性好中球減少症［9 例（39.1%）］、及び疲労［9 例（39.1%）］であった。これらの TEAE は薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一貫しているか、又は被験者の原疾患及び併存症に関連するものであった。

表 7.7:1 治験薬投与下で発現した有害事象の概要－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、安全性解析対象集団）

	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
Adverse Event[a]	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N = 7)** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N = 16)** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N = 23)** n (%)
TEAE	7 (100.0)	16 (100.0)	23 (100.0)
TEAE Related to Study Drug	7 (100.0)	16 (100.0)	23 (100.0)
Grade 3-4 TEAE	7 (100.0)	15 (93.8)	22 (95.7)
Grade 3-4 TEAE Related to Study Drug(s)	4 (57.1)	10 (62.5)	14 (60.9)
Grade 5 TEAE	1 (14.3)	2 (12.5)	3 (13.0)
Grade 5 TEAE Related to Study Drug(s)	0	0	0
Serious TEAE	4 (57.1)	11 (68.8)	15 (65.2)
Serious TEAE Related to Study Drug(s)	1 (14.3)	5 (31.3)	6 (26.1)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug(s)	1 (14.3)	4 (25.0)	5 (21.7)
Study Drug(s)-related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug(s)	0	1 (6.3)	1 (4.3)
TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug(s)	2 (28.6)	5 (31.3)	7 (30.4)
TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug(s)	2 (28.6)	11 (68.8)	13 (56.5)
Study Drug-related TEAE Leading to Study Drug Dose Reduction	1 (14.3)	5 (31.3)	6 (26.1)
Study Drug-related TEAE Leading to Study Drug Dose Interruption	2 (28.6)	8 (50.0)	10 (43.5)

Source: m5.3.5.2.1 CSR, Table 14.3.1.1.1

Abbreviations: AZA = azacitidine; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Treatment-emergent adverse events were events that began on or after the start of study drug through 28 days after the last study treatment.

表 7.7:2　全被験者で発現割合が 20%超の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、安全性解析対象集団）

	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
System Organ Class Preferred Term[a]	Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N = 7) n (%)	Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N = 16) n (%)	Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N = 23) n (%)
Subjects with at Least 1 TEAE[b]	**7 (100.0)**	**16 (100.0)**	**23 (100.0)**
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	**7 (100.0)**	**15 (93.8)**	**22 (95.7)**
Diarrhoea［下痢］	5 (71.4)	9 (56.3)	14 (60.9)
Nausea［悪心］	6 (85.7)	8 (50.0)	14 (60.9)
Constipation［便秘］	4 (57.1)	7 (43.8)	11 (47.8)
Vomiting［嘔吐］	1 (14.3)	9 (56.3)	10 (43.5)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	**6 (85.7)**	**13 (81.3)**	**19 (82.6)**
Pyrexia［発熱］	2 (28.6)	8 (50.0)	10 (43.5)
Fatigue［疲労］	5 (71.4)	4 (25.0)	9 (39.1)
Injection site erythema［注射部位紅斑］	2 (28.6)	3 (18.8)	5 (21.7)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	1 (14.3)	4 (25.0)	5 (21.7)
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	**5 (71.4)**	**13 (81.3)**	**18 (78.3)**
Sepsis［敗血症］	1 (14.3)	4 (25.0)	5 (21.7)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	5 (31.3)	5 (21.7)
Metabolism and Nutrition Disorders［代謝および栄養障害］	**6 (85.7)**	**12 (75.0)**	**18 (78.3)**
Hypokalaemia［低カリウム血症］	3 (42.9)	5 (31.3)	8 (34.8)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (14.3)	5 (31.3)	6 (26.1)
Blood and Lymphatic System Disorders［血液およびリンパ系障害］	**6 (85.7)**	**11 (68.8)**	**17 (73.9)**
Thrombocytopenia［血小板減少症］	5 (71.4)	7 (43.8)	12 (52.2)
Anaemia［貧血］	3 (42.9)	7 (43.8)	10 (43.5)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	2 (28.6)	7 (43.8)	9 (39.1)
Neutropenia［好中球減少症］	2 (28.6)	3 (18.8)	5 (21.7)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	**5 (71.4)**	**11 (68.8)**	**16 (69.6)**
Back pain［背部痛］	1 (14.3)	6 (37.5)	7 (30.4)
Investigations［臨床検査］	**4 (57.1)**	**11 (68.8)**	**15 (65.2)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図QT延長］	0	7 (43.8)	7 (30.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	**4 (57.1)**	**10 (62.5)**	**14 (60.9)**
Cough［咳嗽］	2 (28.6)	4 (25.0)	6 (26.1)

表 7.7:2　全被験者で発現割合が 20%超の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－本剤+アザシチジン併用投与（第 Ib 相、安全性解析対象集団）（続き）

	Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2		
System Organ Class Preferred Term[a]	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Dose-finding (N = 7)** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA in Expansion (N = 16)** n (%)	**Ivosidenib 500 mg + AZA Total (N = 23)** n (%)
Nervous System Disorders［神経系障害］	**4 (57.1)**	**8 (50.0)**	**12 (52.2)**
Dizziness［浮動性めまい］	3 (42.9)	3 (18.8)	6 (26.1)
Headache［頭痛］	1 (14.3)	4 (25.0)	5 (21.7)
Psychiatric Disorders［精神障害］	2 (28.6)	8 (50.0)	10 (43.5)
Insomnia［不眠症］	2 (28.6)	4 (25.0)	6 (26.1)

Source: m5.3.5.2.1 CSR, Table 14.3.1.2.1
Abbreviations: AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentages were based on the number of subjects in each dose cohort group.
a　System organ classes and PTs were coded using the MedDRA dictionary (Version 22.0). Adverse events were sorted in descending order of frequency in 'Total for Ivosidenib 500 mg + AZA' column for presentation of Ivosidenib + AZA 75 mg/m^2 treatment arm. A subject with multiple occurrences of a TEAE was counted only once in each TEAE category.
b　Treatment-emergent adverse events were events that began on or after the start of study drug through 28 days after the last study treatment.

7.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

7.7.3.1　死亡

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、7 例（30.4%）に死亡が認められた。報告された死因は、試験対象の悪性腫瘍又はその合併症 3 例（13.0%）、有害事象 2 例（8.7%）及び不明 2 例（8.7%）であった。治験薬投与中の死亡は 3 例（13.0%、エンテロバクター性菌血症 1 例、腸球菌感染 1 例、敗血症 1 例）、治験薬投与後の死亡は 4 例（17.4%、死因不明 2 例、合併症 1 例、AML の進行 1 例）であった。すべての死亡は治験薬と関連なしと評価され、試験対象の悪性腫瘍の合併症に起因する可能性が考えられた。これら死亡について懸念のあるパターン及び傾向はみられなかった。

7.7.3.2　その他の重篤な有害事象

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、治験薬と関連する重篤な有害事象が 6 例に 11 件認められ、うち 6 件（分化症候群 3 例、著明な白血球増多 1 例、白血球増加症 1 例、発熱 1 例）は本剤と関連すると考えられた。

7.7.3.3 その他の重要な有害事象

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、事前に規定した注目すべき有害事象（QT 間隔延長、分化症候群、ビリルビン血症及び肝臓の安全性）に、新たな安全性上の傾向は特定されなかった。第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、該当する TEAE が認められた被験者は、QT 間隔延長に関して心電図 QT 延長（PT）が 7 例（30.4%）、分化症候群に関して分化症候群（PT）が 4 例（17.4%）、ビリルビン血症及び肝臓の安全性に関して血中ビリルビン増加（PT）が 2 例（8.7%）及び高ビリルビン血症（PT）が 1 例（4.3%）の計 3 例（13.0%）であった。

7.7.4 臨床検査値

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、臨床検査値の結果に、新たな安全性上の傾向は特定されなかった。

7.7.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

第 Ib 相［用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）］の本剤+アザシチジン併用投与で、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見に、新たな安全性上の傾向は特定されなかった。

7.8 結論

第 Ib 相の用量探索パート（本剤）及び拡大パート（本剤）の結果から、強力な寛解導入療法の施行不能な IDH1m AML 患者に本剤とアザシチジンを併用するときの本剤の RCD は 500 mg 1 日 1 回（Day 1～28、経口）投与であった。当該用量で DLT は認められなかった。本剤とアザシチジンの併用投与は忍容性があることが示され、本剤 500 mg+アザシチジン 75 mg/m^2 の併用投与は、当該患者の臨床アウトカムを改善するための選択肢になることが示された。

全般的に、本剤とアザシチジンの併用投与の安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。治験責任医師が報告した分化症候群の発現割合は、第 Ib 相の本剤+アザシチジン併用投与で 17.4%であり、これらの薬剤で報告されている発現割合と同程度であった。試験中に報告された重篤な TEAE のほとんどは、薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一貫しており、被験者の重度の原疾患（試験対象の AML）又はその合併症に関連するものであった。

8.　AG120-C-001 試験（参考資料、【5.3.5.4.1】項及び【5.3.5.4.2】項）

8.1　試験の概要

8.1.1　試験の標題

IDH1 変異を有する進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、AG-120 を経口投与したときの安全性、薬物動態、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

8.1.2　開発の相

海外第 I 相

8.1.3　目的

8.1.3.1　主要目的

- イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）を有する進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）単剤を、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、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。
- IDH1m を有する再発及び／又は難治性（R/R）急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とした拡大パートの Arm 1 で本剤の臨床効果を評価する。

8.1.3.2　副次目的

- 進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、本剤の用量制限毒性（DLT）を明らかにする。
- 進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、本剤の薬物動態（PK）の特徴を明らかにする。
- 本剤と 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の PK/薬力学関係を評価する。
- 進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、本剤の予備的な臨床効果の特徴を明らかにする。

8.1.3.3　探索的目的

- 進行性血液悪性腫瘍患者を対象として、以下を評価することによって、本剤の薬力学的効果の特徴を明らかにする：
  - IDH1m 型細胞及び IDH1 野生（IDH1w）型細胞の細胞分化パターンの変化
  - IDH1m 型細胞及び IDH1w 型細胞のヒストン及び DNA メチル化プロファイルの変化

- IDH1m 型細胞及び血漿、並びに非 IDH1m 型細胞のサブクローナル集団を用い、遺伝子変異状態、全般的遺伝子発現プロファイル及びその他の潜在的な予後マーカー（細胞遺伝学）を評価して、抗腫瘍作用及び／又は抵抗性の予測因子を探索する。
- IDH1m 型細胞及び IDH1w 型細胞、尿並びに血漿を用いて、代謝プロファイルの変化を評価する。
- 用量漸増パートで、潜在的なチトクローム P450（CYP）3A4 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（4β-OHC）レベルをモニタリングする。

8.1.4　試験デザイン

AG120-C-001 試験は、IDH1m を有する進行性血液悪性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 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。

同意取得後、すべての被験者に、治験薬投与開始前 28 日以内に適格性判定のためのスクリーニング手順を実施した。用量漸増パートでは、試験実施施設での検査に基づき、*IDH1* 遺伝子変異陽性を評価した。拡大パートでは、中央検査（Brigham and Woman’s Hospital）で *IDH1* R132 遺伝子変異を有する疾患であることが記録されている必要があった。

用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも、本剤を 28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与し、本剤の連日投与開始日を Cycle 1 の Day 1（C1D1）とした。被験者は、評価スケジュールに従って来院することとし、PK、薬力学、安全性（有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン）及び臨床効果のデータを収集された。

用量漸増パート：

用量漸増パートには標準的な「3 + 3」デザインを用い、本剤を逐次的に増量し、各用量レベルに被験者を組み入れた。

用量漸増パートの各用量レベルに組み入れられた最初の 3 例では、C1D1 の 3 日前（Day -3）に本剤の単回投与を受け、PK/薬力学評価のために、投与前（30 分以内）、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 及び 10 時間（± 10 分）、並びに投与後 24、48 及び 72 時間（± 1 時間）に血液検体を採取した。また、Day -3 の投与前の尿検体、並びに投与後 0～3、3～6 及び 6～10 時間の蓄尿検体を採取した。

用量漸増パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D15 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 及び 10 時間（± 10 分）に血液検体を採取し、さらに、C1D8、C1D22、C2D15、C3D1、C3D15 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前（30 分以内）、

並びに投与終了来院時にも血液検体を採取した。C1D15、C2D1 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前には尿検体も採取した。

治験薬投与期間中、身体的所見、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態（PS）、バイタルサイン、12 誘導心電図、左室駆出率（LVEF）［心エコー図（ECHO）/マルチゲート収集法（MUGA）スキャンによる］及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）に基づく安全性評価を行い、Cycle 1 に DLT を評価した。毒性（有害事象）の重症度グレードは、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE Version 4.03）に従って判定された。DLT を、CTCAE グレード 3 以上のすべての非血液毒性及び骨髄抑制の長期化［Cycle 1 の投与開始後 42 日以上持続する、白血病（芽球数 5%未満）を伴わないグレード 4 以上の好中球減少症又は血小板減少症］と定義した。試験対象とした患者集団では併存症及び併用薬使用の頻度が高いため、有害事象の原因を特定の薬剤に帰するのは困難であった。したがって、明らかに本剤と関連なしと判断することができなかったすべての有害事象を DLT の決定に関連する有害事象として扱い、治験チーム（CST）［治験依頼者（医学責任者）、メディカルモニター及び治験責任医師を含むチーム］がレビューした。DLT の定義に明確には該当しなかったその他の新たな毒性も、CST がレビューし、DLT に該当しないか判断した。

すべての被験者を対象として、CST が投与の安全性を評価した。CST は各用量レベルから得られた新たな安全性データをレビューした。

用量漸増パートの最初の用量レベル（用量レベル 1）の被験者に投与した本剤の開始用量は、100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与であったが、用量レベル 1 で得られたデータに基づき、1 日 1 回の投与レジメンが採用された。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回経口投与、並びに 300、500、800 及び 1200 mg 1 日 1 回経口投与であった。

拡大パート：

用量漸増パートで得られた利用可能な安全性、PK、薬力学及び臨床効果のデータを基に、拡大パートの開始用量として本剤 500 mg 1 日 1 回投与を選択した。拡大パートでは、安全性、PK、薬力学及び予備的な臨床効果のデータを、8 週間ごとに CST がレビューした。以下に示すとおり、拡大パート中、IDH1m を有する血液悪性腫瘍の 4 つのアームに、患者を無作為化せずに組み入れた。

- Arm 1：以下に該当する R/R AML 患者。
  - 骨髄移植（BMT）及び／又は造血幹細胞移植（HSCT）後の再発例。
  - 2 回目以降の再発例。
  - 初回導入療法又は再導入療法の不応例。
  - 初回治療の 1 年以内の再発例［ただし、National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）ガイドライン Version 1（2015 年）による低リスク状態である患者を除く］。
- Arm 2：併存症、全身状態及び／又は他のリスク要因のために標準治療が施行不能と治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した、未治療の AML 患者。

- Arm 3：標準治療の選択肢がない AML 以外の IDH1m を有する以下のような R/R 進行性血液悪性腫瘍患者。
  - メディカルモニターが組入れを承認した、メチル化阻害剤による治療に不応の再発又は難治性の骨髄異形成症候群（MDS）患者。
  - メディカルモニターが組入れを承認した、再発及び／又は原発性で難治性の慢性骨髄単球性白血病（CMML）患者。
  - 標準治療に不応又は標準治療の選択肢がないと治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した、AML 以外の IDH1m を有する R/R 進行性血液悪性腫瘍患者。
- Arm 4：利用可能な標準治療に不応、又は年齢、併存症、全身状態及び／若しくは他のリスク要因のために標準治療を受けることができない再発 AML 患者のうち、Arm 1 に適格ではないと治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した患者。

以上の拡大パートのアームに組み入れられた被験者に対しては、一部の手順を除いて用量漸増パートと同じ手順が適用された。ただし、拡大パートでは、Day -3 の評価を実施せず、PK/薬力学評価を限定するとともに、規定の時点で心電図（3 回測定）を追加した。

拡大パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D1 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、並びに投与後 2、3、4、6 及び 8 時間（± 10 分）に血液検体を採取した。また、C1D8、C1D15、C3D1 及びその後のすべてのサイクルの Day 1、並びに投与終了来院時の投与前（30 分前）に血液検体を採取した。

すべての被験者は、治験薬の最終投与後約 5 日以内に投与終了時評価を受けることとした。また、最終投与後 28 日に追跡安全性評価を受けることとした。

本剤の投与によって十分な奏効を達成し、HSCT に必要とされるその他の基準を満たした被験者は、本剤の中止後に HSCT を受けることを許容された上で、疾患の再発、死亡、同意撤回、追跡不能又は試験終了まで、疾患評価（月 1 回程度）のために試験中として追跡されることとし、BMT の前処置又はその他の新たな抗腫瘍療法のデータを収集した。HSCT を受けるために本剤を中止したが、その後 HSCT に不適格と判断された場合、被験者はメディカルモニターの承認を得て本剤を再開することを許容された。HSCT を受けた後に IDH1m を有する疾患を再発した被験者は、メディカルモニターの承認を得て本剤を再開することを許容された。ただし、HSCT を受けた後、被験者は疾患の再発がない限り、維持療法としての本剤を投与することを許容されなかった。

HSCT を受けた後に再発し本剤投与を再開しなかった被験者を含めたすべての被験者に対して、治験薬の中止以降、死亡、同意撤回、追跡不能又は試験終了まで、生存状況を評価し、BMT の前処置又はその他の新たな抗腫瘍療法の実施状況を確認するために、月 1 回連絡を取ることとした。生存評価は、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）で追記されたため、これらのデータが利用可能ではない被験者も存在した。

治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）以降、本剤の中止後に HSCT を受けた被験者は、疾患の再発、追跡不能、同意撤回及び／又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで、HSCT 追跡期間として試験中とすることとした。HSCT を受けた後に再発し本剤投与を再開した被験者を、試験に「再組入れ」し、評価スケジュールの Cycle 4 以降に記載された評価を実施することとした。これらの来院を Cycle 1A、2A などとした。HSCT を受けた後に再発し本剤投与を再開しなかった被験者は、全生存追跡期間に移行することとした。

本剤の中止後に HSCT を受けなかった被験者は、全生存追跡期間に移行することとした。全生存追跡は、治験実施計画書第 [redacted] 版で追記され、当該版への再同意が得られた被験者を対象に全生存追跡を実施することとしたため、全生存期間（OS）データが得られていない被験者も存在した。

各被験者での試験中止は、被験者の死亡又は試験終了が最初に認められない限り、被験者が同意撤回した場合又は追跡不能となった場合のみとした。

8.1.5　診断及び主な選択基準

8.1.5.1　選択基準

以下のすべての基準に合致する患者を、本試験へ組み入れることとした。

1. 年齢が 18 歳以上である。
2. 以下を含む進行性血液悪性腫瘍である。

- 用量漸増パート
  - 世界保健機関（WHO）分類によって定義された再発及び／又は原発性難治性 AML
    又は、
  - 年齢 60 歳以上かつ、年齢、全身状態及び／又は負のリスクファクターのため標準治療の適応にならないと治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが承認した、未治療の AML
  - 治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが承認した、以下のいずれかに該当する、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）（RAEB-1 又は RAEB-2）又は Revised International Prognostic Scoring System（IPSS-R）によって高リスクと判定された MDS
    a) 再発又は難治性
    b) 臨床的ベネフィットが得られることが既知の確立された治療法に対して不耐容（すなわち、臨床的ベネフィットが得られることが知られているレジメンの適応とならない）

    その他の再発及び／又は原発性難治性血液腫瘍（例：CMML）患者については、すべての選択基準を満たしかつ除外基準のいずれにも該当しない場合、メディカルモニターの承認に基づき、個別に判断することとした。

- 拡大パート
  - Arm 1：以下に該当する R/R AML
    a) BMT 及び／又は HSCT 後の再発
    b) 2 回目以降の再発
    c) 初回導入療法又は再導入療法に不応
    d) 初回治療の 1 年以内の再発［ただし、NCCN ガイドライン Version 1（2015 年）による低リスク状態である患者を除く］
  - Arm 2：併存症、全身状態及び／又は他のリスク要因のために標準治療が施行不能と治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した、未治療の AML
  - Arm 3：標準治療の選択肢がない、AML 以外の IDH1m を有する以下のような R/R 進行性血液悪性腫瘍
    a) メディカルモニターが組入れを承認した、メチル化阻害剤による治療に不応の再発又は難治性の MDS
    b) メディカルモニターが組入れを承認した、再発及び／又は原発性で難治性の CMML
    c) 標準治療に不応又は標準治療の選択肢がないと治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した、AML 以外の IDH1m を有する R/R 進行性血液悪性腫瘍
  - Arm 4：利用可能な標準治療に不応、又は年齢、併存症、全身状態及び／若しくは他のリスク要因のために標準治療を受けることができない再発 AML のうち、Arm 1 に適格ではないと治験責任医師が判断し、かつメディカルモニターが組入れを承認した再発 AML

3. *IDH1* R132 遺伝子変異を有する疾患であることが記録されている。
   - 用量漸増パートでは、*IDH1* 遺伝子変異を試験実施施設で評価した（中央検査を遡及的に実施した）。
   - 拡大パートでは、適格性確認のため、スクリーニング時に *IDH1* 遺伝子変異の中央検査を必要とした。
4. 試験中に一連の骨髄採取、末梢血採血及び採尿を受けることに同意している。
   AML 又は MDS を骨髄穿刺及び生検によって診断及び評価した。骨髄穿刺液が採取できない場合（すなわちドライタップ）、コア生検から診断することを許容した。
5. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思がある。
   試験実施施設及び／又は試験実施施設の治験審査委員会によって受諾され承認されている場合には、文書同意ができない被験者本人に代わって法定代理人が同意することを許容した。
6. ECOG PS スコアが 0～2。
7. 血小板数が 20000/μL 以上（血小板数が 20000/μL 以上のレベルになるまでの血小板輸血を許容した）。

原疾患の悪性腫瘍によってベースライン時の血小板数が 20000/μL 未満の患者については、メディカルモニターが承認した場合に適格とした。

8. 以下のすべての基準を満たす、十分な肝機能を有している。
   – 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下。ただし、ジルベール症候群又は白血病が原因とみなされた場合を除く。
   – アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 3.0 倍以下。ただし、白血病が原因とみなされた場合を除く。
9. 以下のいずれかの基準を満たす、十分な腎機能を有している。
   – 血清クレアチンが ULN の 2.0 倍以下
   又は
   – 以下の Cockcroft-Gault 式による推算糸球体濾過量（eGFR）に基づくクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超
   （140 – 年齢）×（体重 (kg)）×［0.85（女性のみ）］/（72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)）
10. 過去の手術、放射線療法又は悪性腫瘍の治療を目的としたその他の療法による臨床的に重要な毒性作用からすでに回復している。
    グレード 1 の毒性の残存（例：グレード 1 の末梢神経障害又は残存する脱毛症）が認められる患者については、メディカルモニターが承認した場合に許容した。
11. 妊娠可能な女性患者の場合は、治験薬投与開始前に医学的に管理された妊娠検査を受けることに同意する必要があるとした。
    初回の妊娠検査をスクリーニング時（治験薬の初回投与前 7 日以内）に実施し、治験薬の初回投与日の治験薬投与前、及び以降のすべてのサイクルの Day 1 の治験薬投与前に陰性であることを確認した。
12. 妊娠可能な女性患者の場合は、治験薬の初回投与前 7 日以内に血清妊娠検査で陰性である必要があるとした。
    妊娠可能とは、子宮摘出術、両側卵巣摘出術若しくは卵管結紮術を受けていない、又は連続した 24 カ月以上にわたり自然閉経（月経が全くない状態）となっていない（すなわち、連続した直近 24 カ月間のいずれかの時点で月経を経験した）、性的に成熟した女性であることと定義した。
    妊娠可能な女性患者、並びに生殖能力がある男性患者及びそのパートナーである妊娠可能な女性は、文書同意をしたときから試験中及び本剤の最終投与後 90 日の間に、（女性と男性の両方とも）性交渉を行わないか、効果の高い避妊法を 2 種類使用することに同意することとした。
    効果の高い避妊法とは、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、二重バリア法（例：泡状、クリーム状若しくはゲル状の殺精子剤付き合成コンドーム、ペッサリー又は子宮頸管キャップ）又は男性パートナーの精管切除と定義した。

8.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験に組み入れないこととした。

1. 変異型 IDH1 に特異的な阻害剤による治療歴があり、その治療が進行中である。
2. 本剤の初回投与前 60 日以内に HSCT を受けたことがある、又はスクリーニング時点で HSCT を受けた後の免疫抑制療法中である、若しくは臨床的に重要な移植片対宿主病（GVHD）を有する。
   メディカルモニターが承認した場合、HSCT を受けた後の安定した用量での経口ステロイド剤、及び／又は進行中の皮膚 GVHD に対するステロイド外用剤の使用を許容した。
3. 治験薬の初回投与前 14 日以内に、悪性腫瘍に対する全身療法又は放射線療法を受けた。
   白血球増加症（例：白血球数 30000/μL 超）に伴う末梢血の白血病性芽球のコントロールのために、組入れ前及び本剤投与開始後に hydroxyurea を使用することを許容した。
4. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の治験薬の投与を受けた。
   他の治験薬の 5 半減期以上の期間が経過するまで、本剤の初回投与を行わないこととした。
5. CYP3A4 の高感度な基質である薬剤を使用しており、治験薬投与前から 5 半減期以上前に他の薬剤へ切り替えることができない、又は試験中に当該薬剤を適切にモニタリングできない。
6. トランスポーターである P-糖蛋白質の高感度な基質である薬剤を使用しており、治験薬投与前から 5 半減期以上前に他の薬剤へ切り替えることができない、又は試験中に当該薬剤を適切にモニタリングできない。
7. 治癒的効果の可能性がある抗悪性腫瘍療法を受けることが可能である。
8. 妊娠中又は授乳中である。
9. 抗感染療法を必要とする活動性の重度の感染症を有する、又はスクリーニング来院時若しくは治験薬の初回投与日に 38.5°C 超の予期せぬ発熱が認められる（治験責任医師の判断で、腫瘍熱を有する患者の組入れを許容した）。
10. 本剤の成分のいずれかに対する過敏症の既往がある。
11. New York Heart Association（NYHA）分類のクラス III 若しくは IV のうっ血性心不全を有する、又は C1D1 前約 28 日以内の ECHO 若しくは MUGA スキャンで LVEF が 40%未満である。
12. スクリーニングの過去 6 カ月以内に心筋梗塞の既往がある。
13. 不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症の既往がある。
14. 重度及び／又はコントロール不良な心室性不整脈の既往がある。
15. スクリーニング時に心拍補正 QT 間隔（QTc）が 450 ms 以上である、又は QT 延長若しくは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）がある。

脚ブロック及び QTc 延長が認められる患者については、メディカルモニターが組入れ可否をレビューすることとした。

16. QT 間隔を延長させることが知られる薬剤を使用している。ただし、治験薬投与前から 5 半減期以上前に当該薬剤を他の薬剤へ切り替えることができる場合、又は試験中、当該薬剤を適切にモニタリングできる場合を除く。
17. ヒト免疫不全ウイルスの感染の既往又は活動性の B 型又は C 型肝炎を有する。
18. 文書同意又は試験へ協力若しくは参加する能力を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、その他の医学的又は精神的状態がある。
19. 嚥下障害、短腸症候群若しくは胃不全麻痺の既往がある、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するその他の状態がある。
20. 活動性の中枢神経系（CNS）白血病を示唆する臨床症状を有している、又は CNS 白血病の既往がある。スクリーニング時に白血病による CNS 病変が臨床的に疑われる場合のみ、脳脊髄液評価を必須とした。
21. コントロール不良な出血、低酸素症又はショックを伴う肺炎、播種性血管内凝固など、直ちに生命を脅かすような白血病の重度の合併症を有する。

8.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

8.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 236 例
  - 用量漸増パート：約 36 例
    MTD 用量レベルを除く用量レベル：3～5 例/用量 × 6 用量
    MTD 用量レベル：6 例
  - 拡大パート：約 200 例
    Arm 1～4：各約 25 例
    臨床効果評価のための Arm 1 追加被験者：約 100 例

8.1.6.2　解析時

- 治験薬投与被験者数：258 例
- 最大の解析対象集団（FAS）1：125 例
- FAS：258 例
- 安全性解析対象集団：258 例
- MTD 及び／又は RP2D 決定解析対象集団（DDS）：66 例
- PK 解析対象集団：258 例
- 薬力学解析対象集団：258 例

8.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

8.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 50、200 及び 250 mg 経口用錠剤（ロット番号は以下のとおり）

50 mg 経口用錠剤：[redacted]

200 mg 経口用錠剤：[redacted]

250 mg 経口用錠剤：[redacted]

8.1.7.2　対照薬

なし

8.1.7.3　用量・用法・投与期間

8.1.7.3.1　用量漸増パートの用法・用量

各用量レベルの最初の 3 例に対し、Day -3 に本剤を単回経口投与した。その後、C1D1 に本剤の投与を再開し、28 日サイクル（Day 1～28）で連日、経口投与した。その他の被験者（Day -3 の PK/薬力学評価の実施する必要がない被験者）に対しては、C1D1 に本剤の投与を開始し、28 日サイクル（Day 1～28）で連日、経口投与した。

サイクル間に休薬期間を設けなかった。

各被験者に投与する本剤の用量は、その被験者が本試験に適格と判断された時点で組入れ中であった用量レベルによって規定された。

用量漸増パートの開始用量（用量レベル 1）は、本剤 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与であった。用量レベル 1 の実施後、得られたデータに基づき、1 日 1 回経口投与が採用された。用量漸増パートで被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回経口投与、並びに 300、500、800 及び 1200 mg 1 日 1 回経口投与であった。

8.1.7.3.2　拡大パートの用法・用量

用量漸増パートのデータに基づき、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。

8.1.7.3.3　投与期間

疾患進行、その他の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、治験依頼者による試験終了又はその他の中止基準のいずれかが最初に認められるまで本剤の投与を継続した。

該当する効果判定基準に従って進行が認められた被験者のうち、治験薬投与によってベネフィットを得ていると治験責任医師が判断した被験者に対して、メディカルモニターが承認した場合、治験薬の投与継続を許容した。本規定は、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）で追記されたため、すべての被験者には適用されなかった。

8.1.8　評価基準及び評価項目

8.1.8.1　安全性

- 有害事象（DLT の決定、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）のモニタリング（有害事象の重症度は、NCI CTCAE Version 4.03 によって評価）
- 安全性に関する臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF 及び ECOG PS のモニタリング

8.1.8.2　薬物動態及び薬力学

- 規定した時点での一連の採血に基づく本剤の血漿中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータ*
- 規定した時点での採血及び骨髄採取で測定した 2-HG 濃度に基づく本剤の薬力学的作用#
- 規定した時点での採尿に基づく本剤及び 2-HG の尿中濃度（用量漸増パートの被験者のみ）

*以下を含む PK パラメータを、本剤の血漿中及び尿中濃度データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの Day -3、C1D15 及び C2D1 並びに拡大パートで算出）。
- $AUC_{0\text{-}12}$：0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［用量漸増パートの 1 日 2 回投与時のみで算出。その反復投与時には投与間隔（tau）が 12 時間であるため $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する］。
- $AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［1 日 1 回投与時のみで算出。その反復投与時には投与間隔（tau）が 24 時間であるため $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する］。
- $AUC_{0\text{-}tau}$：0 時間から次回投与前までの血漿中濃度－時間曲線下面積。
- C_{max}：最高血漿中濃度。

- t_{max}：C_{max} までの時間。
- R_{acc}(AUC)：AUC に基づく蓄積率。以下の式で算出した。
  - 1 日 1 回投与時
    (C1D15 又は C2D1 の AUC_{0-24}) / (Day -3 の AUC_{0-24})（用量漸増パート）
    又は (C2D1 の AUC_{0-8}) / (C1D1 の AUC_{0-8})（拡大パート）
  - 1 日 2 回投与時
    (C1D15 又は C2D1 の AUC_{0-12}) / (Day -3 の AUC_{0-12})（用量漸増パート）
- R_{acc}(C_{max})：C_{max} に基づく蓄積率。以下の式で算出した。
  (C1D15 又は C2D1 の C_{max}) / (Day -3 の C_{max})（用量漸増パート）
  又は (C2D1 の C_{max}) / (C1D1 の C_{max})（拡大パート）
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。ln(2) / λ_z として算出した。
- λ_z：最終相での見かけの消失速度定数。
- CL_{ss}/F：定常状態の見かけのクリアランス。用量 / AUC_{0-tau} として算出した。

#以下を含む薬力学パラメータを、2-HG 濃度データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- C_{avg}：平均濃度［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］。

8.1.8.3　臨床効果

一連の採血及び骨髄採取によって治療反応性を判定し、本剤の臨床効果を評価した。すべての被験者の反応を治験責任医師が評価した。血液学的回復が部分的な完全寛解（CRh）を治験依頼者が遡及的に判定した。HSCT を受けるために本剤の投与を中止した被験者を、疾患の再発、死亡、同意撤回、追跡不能又は試験終了のいずれかが最初に記録されるまで試験中とみなし、追跡した。

8.1.8.3.1　有効性主要評価項目

- CR+CRh 率：
  完全寛解（CR）又は CRh（以下、CR+CRh）を達成した被験者の割合と定義した。CR は、International Working Group（IWG）の修正版効果判定基準に基づき治験責任医師によって判定され、CRh は、治験依頼者によって判定された［CRh の定義：絶対好中球数（ANC）が 500/μL 超かつ血小板数が 50000/μL 超であることを除いて CR の基準がすべて満たされている場合；AML の CR の定義は 8.1.8.3.2 項参照］。CR+CRh 率は AML 被験者のみに適用され、Arm 1 に適格であった R/R AML 被験者（開始用量が 500 mg 1 日 1 回であり、Arm 1 に適格であった用量漸増パートの被験者を含む）を対象として、有効性主要評価項目の主要解析を実施した。

8.1.8.3.2　有効性副次評価項目

- CR 率：
  CR を達成した被験者の割合と定義した。
- 客観的奏効率（ORR）：
  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）、部分寛解（PR）及び形態学的無白血病状態（MLFS）（AML 被験者に適用）又は骨髄 CR（mCR）（MDS 被験者に適用）を達成した被験者の割合と定義した。各被験者の最良総合効果を、以下の階層順によって決定した。
  – AML 被験者：CR、CRi/CRp（最良総合効果が CRi 又は CRp のいずれかであった被験者を、1 つの効果カテゴリーに分類した）、PR、MLFS、安定（SD）、進行及び評価不能（NE）

最良総合効果	基準
CR	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）超、血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）超、及び赤血球輸血に非依存
CRi	好中球減少症［ANC が 1.0×10^9/L（1000/μL）未満］の残存はあるが、ANC 以外の CR の基準をすべて満たす
CRp	血小板減少症［血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）未満］の残存はあるが、血小板数以外の CR の基準をすべて満たす
PR	CR の血液学的回復基準をすべて満たし、骨髄中の芽球比率が 50%以上減少して 5%～25%
MLFS	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、血液学的回復は不要
SD	奏効を達成しておらず、進行の基準にも該当しない
進行*	骨髄中の芽球比率の nadir 値が 5%以上 67%未満であった被験者では、骨髄中の芽球比率が nadir 値から 50%超増加して 20%以上； 骨髄中の芽球比率の nadir 値が 67%以上であった被験者では、末梢血中の芽球絶対数が nadir 値から倍増して 10×10^9/L 超（1 カ月以上間隔を空けた 2 回の連続した評価によって進行を確定しなければならないとした）； 前回の評価以降に新たな髄外疾患の出現

* これまでに PR 又は SD を達成したことがある被験者のみを対象

  – MDS 被験者：CR、PR、mCR、SD、進行／治療不成功（failure）及び NE

最良総合効果	基準（効果判定には基準を 4 週間以上満たしている必要がある）
CR	骨髄中の芽球比率が 5%以下かつすべての血球系統の成熟が正常（持続的な異形成がある場合には記録することとした）であり、末梢血中のヘモグロビンが 11 g/dL 以上、血小板数が 100×10^9/L（100000/μL）以上、ANC が 1.0×10^9/L（1000/μL）以上、芽球比率が 0%
PR	治療前に異常が認められていた場合には、骨髄中の芽球比率が細胞密度及び形態に関連なく 50%以上減少したが依然として 5%超であるものの、それ以外の CR の基準をすべて満たす
mCR	骨髄中の芽球比率が 50%以上減少して 5%以下（末梢血に血液学的改善が認められる場合には、mCR の判定に加えて、血液学的改善の判定も記録することとした）
SD	PR 以上を達成していないが、8 週間超にわたって進行も認められていない

最良総合効果	基準（効果判定には基準を 4 週間以上満たしている必要がある）
進行	芽球比率が 5%未満であった被験者では、芽球比率が 50%以上増加して 5%超； 芽球比率が 5%～10%であった被験者では、芽球比率が 50%以上増加して 10%超； 芽球比率が 10%～20%であった被験者では、芽球比率が 50%以上増加して 20%超； 芽球比率が 20%～30%であった被験者では、芽球比率が 50%以上増加して 30%超； 以下のいずれかに該当： 1）顆粒球又は血小板に認められた治療効果が最大レベルから 50%以上減少 2）ヘモグロビンが 2.0 g/dL 以上減少 3）輸血依存
治療不成功	治療中に死亡した場合、又は疾患の進行［血球減少症の悪化、骨髄中の芽球比率の増加、又は治療前の MDS 病型サブタイプ（FAB 分類による）からより進行した病型への移行］が認められた場合のいずれかに該当

- CR+CRh 期間（DOCRh）：

  最良効果が CR+CRh であった被験者を対象として、CR+CRh が最初に記録された日から再発の確定又は死亡のいずれかが最初に記録された日までの期間として DOCRh を算出した。再発の確定が認められなかった又は死亡しなかった奏効例は、他の抗悪性腫瘍療法の実施日以前の適切な最終効果判定日で打ち切りとした。DOCRh は AML 被験者のみに適用された。
- CR 期間（DOCR）：

  最良効果が CR であった被験者を対象として、CR が最初に記録された日から再発の確定又は死亡のいずれかが最初に記録された日までの期間として DOCR を算出した。再発の確定が認められなかった又は死亡しなかった奏効例は、他の抗悪性腫瘍療法の実施日以前の適切な最終効果判定日で打ち切りとした［AML の再発の定義（ただし、これまでに CR、CRi、CRp 又は MLFS を達成したことがある被験者のみを対象）：骨髄中の芽球比率が 5%以上の場合、血液中に芽球が再出現した場合、又は髄外疾患が出現した場合のいずれかに該当；MDS の再発（CR 又は PR 後）の定義：骨髄中の芽球比率が治療前値に復帰した場合、顆粒球若しくは血小板に認められた治療効果が最大レベルから 50%以上減少した場合、又はヘモグロビンが 1.5 g/dL 以上減少若しくは輸血依存となった場合の 1 つ以上に該当］。
- 奏効期間（DOR）：

  最良効果が CR、CRi、CRp、PR 又は MLFS/mCR であった被験者を対象として、いずれかの奏効が最初に記録された日から再発／進行の確定又は死亡のいずれかが最初に記録された日までの期間として DOR を算出した。再発／進行の確定が認められなかった又は死亡しなかった奏効例は、他の抗悪性腫瘍療法の実施日以前の、SD 又はそれ以上となった適切な最終効果判定日で打ち切りとした。

- OS：
  初回投与から死亡（死因を問わない）日までの期間と定義した。解析のデータカットオフ日に生存していた被験者は、最終生存確認日で打ち切りとした。生存評価は、治験実施計画書の第[redacted]改訂（治験実施計画書第[redacted]版）で追記されたため、これらのデータが利用可能ではない被験者も存在した。
- CR+CRh に到達するまでの時間（TTCRh）：
  最良効果が CR+CRh であった被験者を対象として、初回投与日から最初に CR+CRh が認められた日までを TTCRh として評価した。
- 奏効に到達するまでの時間（TTR）：
  奏効例を対象として、初回投与日からいずれかの奏効（CR、CRi/CRp、PR 及び mCR/MLFS を含む）が最初に認められた日までを TTR として評価した。
- CR に到達するまでの時間（TTCR）：
  最良効果が CR であった被験者を対象として、初回投与日から最初に CR が認められた日までを TTCR として評価した。
- 無イベント生存期間（EFS）：
  初回投与日から再発／進行の確定又は死亡のいずれかが最初に記録された日までを EFS として評価した。再発／進行の確定が認められなかった又は死亡しなかった奏効例は、他の抗悪性腫瘍療法の実施日以前の、SD 又はそれ以上となった適切な最終効果判定日で打ち切りとした。

8.1.8.4　探索的評価

以下の項目を探索的に評価した。

- 血液及び骨髄検体を用いた、早期の臨床効果及び薬力学マーカーと予後の関係
- 用量漸増パートの被験者を対象とした、潜在的な CYP3A4 誘導のマーカーとしての血漿検体中のコレステロール及び 4β-OHC レベル
- 血漿、尿（用量漸増パートのみ）及び白血病性芽球細胞の代謝プロファイリング

なお、探索的評価項目の解析結果は、Primary clinical study report（CSR）及び CSR Addendum 1.0 で報告されなかったため、本 2.7.6_8 項にも含めていない。

8.1.9　解析方法

特に言及がない限り、連続データについては例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を、カテゴリカルデータについてはカテゴリーごとの数及び割合を、イベント発生までの期間のデータについては Kaplan-Meier 推定値を示し、要約表を作成した。

用量漸増パートでは、データを用量レベル別及び全体で要約した。安全性の解析では、特に言及がない限り、拡大パートの被験者と、用量漸増パートで開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった被験者を併合した。臨床効果の解析では、用量漸増パートと拡大パートの各アームで別々に要約表

を作成した。用量漸増パートで開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった被験者のうち、拡大パートの選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しなかった被験者を有効性の解析に含めた。

具体的には、拡大パートの被験者から得られたデータと、用量漸増パートで開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった適格被験者から得られたデータを併合し、以下のとおり Arm 1^+、Arm 2^+、Arm 3^+及び Arm 4^+とした。

- 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 1 日 1 回であり、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。Arm 1^+の被験者のうち、FAS1 を有効性主要評価項目の主要解析に用いた。
- Arm 2^+：拡大パートの Arm 2 の未治療の AML 被験者と、用量漸増パートで開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった未治療の AML 被験者を併合した。
- Arm 3^+：拡大パートの Arm 3 の MDS 被験者と、用量漸増パートで開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった MDS 被験者を併合した。
- Arm 4^+：開始用量が 500 mg 1 日 1 回であり、Arm 1 に不適格であった用量漸増パート及び拡大パートのその他すべての R/R AML 被験者を併合した。

Arm 1^+の被験者 125 例以上が、少なくとも 6 カ月の治験薬投与を完了したか早期に治験薬を中止した時点までの、用量漸増パート及び拡大パートのすべての被験者のデータに基づき、試験データを解析し、Primary CSR で報告した［Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］。CSR Addendum 1.0 では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日としたデータに基づき、臨床効果及び安全性データを更新した。CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日以降、治験薬投与の継続中又は HSCT 若しくは生存追跡調査中の被験者に関する追加データについては試験終了時に報告する。本 2.7.6_8 項では、特に言及がない限り、CSR Addendum 1.0 に基づいて本試験の結果を示した。

8.1.9.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を、データの提示に使用した。

- FAS：
  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。割り付けられた用量レベル及び投与スケジュールに基づき被験者を分類した。FAS を有効性の解析に用い、特に言及がない限り、その他すべての解析の標準的な解析対象集団とした。
- FAS1：
  FAS のうち、Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 6 カ月以上前に本剤を初回投与された被験者。FAS1 を拡大パートの Arm 1 の主要な有効性解析対象集団とし、用量漸増パートの被験者のうち、Arm 1 に適格で、開始用量が 500 mg 1 日 1 回

であった被験者を含めた。FAS1 を用いた有効性主要評価項目の主要解析データは、Primary CSR で報告され、CSR Addendum 1.0 では更新されなかった。

- 安全性解析対象集団：
  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。実際に投与された治験薬に基づき被験者を分類した。割り付けられたとおりの治験薬を 1 回以上投与された場合は割り付けられた用量レベル／投与スケジュールとし、割り付けられたとおりに治験薬を投与されなかった場合は最初に投与された用量レベル／投与スケジュールとした。安全性解析対象集団を安全性データの解析に用いた。
- DDS：
  Cycle 1 で DLT を発現した被験者、又は Cycle 1 で計画された投与の 75%（28 日間のうち 21 日）以上を完了し、かつ Cycle 1 で DLT が発現しなかったと結論付けるのに十分な安全性データが得られたと CST が判断した被験者のいずれかに該当するすべての被験者。DDS を用量漸増パートの解析対象集団として使用し、MTD/RP2D の用量決定に用いた。

以下の解析対象集団を用いて、PK 及び薬力学データを評価し、提示した。

- PK 解析対象集団：
  試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与され、かつ PK パラメータを評価するのに十分な血漿検体データを有するすべての被験者。
- 薬力学解析対象集団：
  試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与され、かつ薬力学パラメータを評価するのに十分な血漿検体データを有するすべての被験者。

8.1.9.2　安全性の解析

特に言及がない限り、有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 に従って器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）で示した。有害事象の重症度を NCI CTCAE Version 4.03 に基づき評価した。すべての有害事象を一覧表に示し、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを対象として要約した。TEAE を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの間に初めて発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。治験薬投与期間中に死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE（死亡に至った TEAE を除く）を対象として、それぞれの被験者別の一覧表を作成した。

8.1.9.3　薬物動態及び薬力学の解析

各用量レベル群（及び適宜、全被験者）を対象として PK パラメータを記述統計によって要約した。本剤の血漿中濃度と、血漿、骨髄又は尿中の 2-HG 濃度との関係を、記述統計及び図解によって探索的に評価した。

8.1.9.4　臨床効果の解析

治療反応性を、IWG の修正版効果判定基準又は試験の対象疾患に対するその他の適切な効果判定基準を用いて治験責任医師が評価し、その結果を表に示した。治療反応性を、最良総合効果の効果カテゴリー、CR+CRh 率、CR 率及び ORR（CR、CRi/CRp、mCR/MLFS 及び PR のすべての反応を含む）によって要約した。その他の臨床効果の指標（DOCRh、DOCR、DOR、OS、EFS、TTCRh、TTCR 及び TTR など）を要約した。

R/R AML に対する本剤の臨床効果の主要評価項目は CR+CRh 率であった（AML の CR 及び CRh の定義はそれぞれ 8.1.8.3.2 項及び 8.1.8.3.1 項参照）。Arm 1^{+}の被験者 125 例以上が、少なくとも 6 カ月の治験薬投与を完了したか早期に治験薬を中止した時点で、有効性の主要解析を実施した。

CR+CRh 率が 125 例で 16%（20 例）以上認められた場合、二項分布に基づく正確な 95%信頼区間（CI）の下限値は 10%を下回らない。これは、検出力 89%及び両側 $\alpha = 0.05$ で CR+CRh 率の目標値が 20%であることに対して、CR+CRh 率が 10%であることの帰無仮説を検定していることに相当し、R/R AML での本剤の臨床的に重要な効果を証明していると考えられる。

Kaplan-Meier 法を用いてすべてのイベント発生までの期間を推定した。適宜、点推定値及び 95% CI を算出した。中央値及び他の分位値、並びに個々の時点の推定値（3、6 及び 12 カ月率など）も算出した。

有効性主要評価項目のその他の補助的解析として、輸血非依存、最良総合効果の効果カテゴリー別の感染、出血及び発熱性好中球減少症、投与期間並びに HSCT 実施率の要約を含む、その他の臨床効果の指標を評価した。

8.1.10　試験実施施設

25 施設（米国及びフランス）、うち 23 施設（米国及びフランス）で被験者の組入れあり。

8.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 [redacted] 日
データカットオフ日（Primary CSR）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
データカットオフ日（CSR Addendum 1.0）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

8.2　被験者の内訳

Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、本試験への被験者の組入れが完了し、最後に組み入れられた被験者は治験薬の初回投与を受けていた。したがって、CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、すべての被験者が少なくとも 12 カ月間追跡される機会を有していた。

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、本剤を 1 回以上投与された被験者は 258 例［用量漸増パート（78 例）及び拡大パート（180 例）］であった。258 例のう

ち 22 例が治験薬の投与を継続しており、236 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は、疾患進行［135 例（52.3%）］が最も多く、次いで有害事象［37 例（14.3%）］及び BMT［25 例（9.7%）］であった。また、21 例（8.1%）が生存調査期間中、8 例（3.1%）が HSCT 後追跡期間中であり、207 例（80.2%）が試験を中止していた。試験の中止理由は、死亡［180 例（69.8%）］が最も多かった。

被験者の内訳（FAS、Arm 1^{+}及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）を表 8.2:1 に、被験者の内訳（FAS、Arm 2^{+}）を表 8.2:2 に、被験者の内訳（FAS、Arm 3^{+}）を表 8.2:3 に、被験者の内訳（FAS、用量漸増パートの各用量レベル及び全体）を表 8.2:4 に示す。

表 8.2:1　被験者の内訳（FAS、Arm 1^{+}及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）

Disposition	Arm 1^{+} (N=159) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)
Treatment Status		
On treatment	9 (5.7)	10 (5.6)
Discontinued treatment	150 (94.3)	169 (94.4)
Primary Reason for Treatment Discontinuation		
Progressive disease	85 (53.5)	98 (54.7)
Adverse event	26 (16.4)	28 (15.6)
Bone marrow transplant	15 (9.4)	17 (9.5)
Death	9 (5.7)	10 (5.6)
Withdrawal of consent	7 (4.4)	8 (4.5)
Investigator decision	6 (3.8)	6 (3.4)
Other[1]	2 (1.3)	2 (1.1)
Study Status		
On post-transplant follow-up	4 (2.5)	5 (2.8)
On survival follow-up	13 (8.2)	16 (8.9)
Discontinued study	133 (83.6)	148 (82.7)
Primary Reason for Study Discontinuation		
Death	121 (76.1)	135 (75.4)
Withdrawal of consent	6 (3.8)	7 (3.9)
Lost to follow-up	5 (3.1)	5 (2.8)
Other[2]	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.2 and Table 14.1.1.4. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; QD = once daily; R/R = relapsed and/or refractory.
Note: All percentages are based on the number of treated subjects in FAS.
1　Included: subject sought alternative therapy (n=1) and intercurrent medical condition (n=1).
2　Disease progression.

表 8.2:2　被験者の内訳（FAS、Arm 2^+）

Disposition	Arm 2^+ (N=34) n (%)
Treatment Status	
On treatment	8 (23.5)
Discontinued treatment	26 (76.5)
Primary Reason for Treatment Discontinuation	
Progressive disease	12 (35.3)
Adverse event	5 (14.7)
Bone marrow transplant	3 (8.8)
Death	1 (2.9)
Withdrawal of consent	4 (11.8)
Investigator decision	1 (2.9)
Study Status	
On post-transplant follow-up	2 (5.9)
On survival follow-up	0
Discontinued study	24 (70.6)
Primary Reason for Study Discontinuation	
Death	18 (52.9)
Withdrawal of consent	6 (17.6)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Note: All percentages are based on the number of treated Arm 2^+ subjects in FAS.

表 8.2:3　被験者の内訳（FAS、Arm 3^+）

Disposition	Arm 3^+ (N=12) n (%)
Treatment Status	
On treatment	3 (25.0)
Discontinued treatment	9 (75.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation	
Progressive disease	6 (50.0)
Adverse event	1 (8.3)
Bone marrow transplant	1 (8.3)
Withdrawal of consent	1 (8.3)
Study Status	
On post-transplant follow-up	1 (8.3)
On survival follow-up	4 (33.3)
Discontinued study	4 (33.3)
Primary Reason for Study Discontinuation	
Death	3 (25.0)
Withdrawal of consent	1 (8.3)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.2. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Note: All percentages are based on the number of treated Arm 3^+ subjects in FAS.

表 8.2:4　被験者の内訳（FAS、用量漸増パートの各用量レベル及び全体）

Disposition	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=4) n (%)	500 mg QD (N=48) n (%)	800 mg QD (N=15) n (%)	1,200 mg QD (N=7) n (%)	Overall (N=78) n (%)
Treatment Status						
On treatment	0	0	5 (10.4)	0	0	5 (6.4)
Discontinued treatment	4 (100)	4 (100)	43 (89.6)	15 (100)	7 (100)	73 (93.6)
Primary Reason for Treatment Discontinuation						
Progressive disease	2 (50.0)	3 (75.0)	24 (50.0)	8 (53.3)	4 (57.1)	41 (52.6)
Adverse event	1 (25.0)	0	6 (12.5)	1 (6.7)	1 (14.3)	9 (11.5)
Bone marrow transplant	0	0	5 (10.4)	2 (13.3)	2 (28.6)	9 (11.5)
Death	1 (25.0)	0	1 (2.1)	4 (26.7)	0	6 (7.7)
Withdrawal of consent[1]	0	1 (25.0)	4 (8.3)	0	0	5 (6.4)
Investigator decision	0	0	3 (6.3)	0	0	3 (3.8)
Study Status						
On post-transplant follow-up	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.3)
On survival follow-up	0	0	1 (2.1)	0	1 (14.3)	2 (2.6)
Discontinued study	4 (100)	4 (100)	41 (85.4)	15 (100)	6 (85.7)	70 (89.7)
Primary Reason for Study Discontinuation						
Death	3 (75.0)	4 (100)	35 (72.9)	10 (66.7)	5 (71.4)	57 (73.1)
Other[2]	1 (25.0)	0	1 (2.1)	3 (20.0)	1 (14.3)	6 (7.7)
Withdrawal of consent	0	0	4 (8.3)	0	0	4 (5.1)
Lost to follow-up	0	0	1 (2.1)	2 (13.3)	0	3 (3.8)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.3. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.

Note: All percentages are based on the number of treated subjects in FAS for each dose group and overall.

1　Included withdrew consent (n=4) and subject decision (n=1).

2　Included reasons of disease progression (n=3), subject completed follow-up period (n=1), end of treatment of subject was before the Protocol v4.0 in which all subjects entered the survival follow-up phase (n=1), and study was completed (n=1).

解析対象集団の内訳（FAS、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者、用量漸増パート全体及び全体集団）を表 8.2:5 に示す。

試験全体で、本剤を 1 回以上投与された 258 例全例が、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。FAS のうち 179 例が R/R AML を有しており、本剤 500 mg 1 日 1 回を投与された。このうち 159 例が Arm 1⁺に含まれ、20 例が Arm 4⁺の基準に合致していた。FAS のうち 34 例が未治療の AML で、本剤 500 mg 1 日 1 回を投与され、Arm 2⁺に含まれた。FAS のうち 12 例が MDS で、本剤 500 mg 1 日 1 回を投与され、Arm 3⁺に含まれた。Arm 1⁺のうち、ベースライン時の骨髄芽球が 5%未満であった、ベースライン時に *IDH1* R132 変異が認められなかった、及び／又は変異型 IDH1 に特異的な阻害剤による治療歴があり、治療が進行中であった計 5 例を除いた集団（154 例）を Arm 1⁺の per-protocol 集団として解析した。また、Arm 1⁺のうち、用量漸増パートの適格被験者を含まない集団（拡大パート Arm 1 で投与されたすべての被験者）（126 例）を Arm 1 として解析した。Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点では、Arm 1⁺の 125 例が FAS1 に含まれた。

表 8.2:5　解析対象集団の内訳（FAS、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者、用量漸増パート全体及び全体集団）

Analysis Set	Arm 1⁺ (N=159) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)	Arm 2⁺ (N=34) n (%)	Arm 3⁺ (N=12) n (%)	Arm 4⁺ (N=20) n (%)	Dose Escalation Overall (N=78) n (%)	All Subjects (N=258) n (%)
FAS[1]	159 (100)[2]	179 (100)	34 (100)	12 (100)	20 (100)	78 (100)	258 (100)
SAS[3]	159 (100)	179 (100)	34 (100)	12 (100)	20 (100)	78 (100)	258 (100)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3, and Table 14.1.1.4. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; FAS = Full Analysis Set; QD = once daily; R/R = relapsed and/or refractory; SAS = Safety Analysis Set.

1　FAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, analyzed to the dose assigned.
2　In addition to the Arm 1⁺ analysis set, a per-protocol subset of Arm 1⁺ subjects (N=154) and a subset of Arm 1⁺ subjects that did not include eligible dose escalation subjects (Arm 1; N=126) were used for selected efficacy analyses.
3　SAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, analyzed to the dose received.

DDS は、Cycle 1 で DLT を発現した被験者、又は Cycle 1 で計画された投与の 75%（28 日間のうち 21 日）以上を完了し、かつ Cycle 1 で DLT が発現しなかったと結論付けるのに十分な安全性データが得られたと CST が判断した被験者のいずれかに該当する 66 例で構成された。

PK 解析対象集団は、試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与され、かつ PK パラメータを評価するのに十分な血漿検体データを有する 258 例（用量漸増パート 78 例、拡大パート 180 例）で構成された。

薬力学解析対象集団は、試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与され、かつ薬力学パラメータを評価するのに十分な血漿検体データを有する 258 例で構成された。

8.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で本試験の組入れは完了していたため、Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点と CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で人口統計学的特性及びその他のベースライン特性のデータには変更がなかった。したがって、本項では Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示す。

本剤を投与された全258例（FAS）の性別は、男性が137例（53.1%）及び女性が121例（46.9%）であった。年齢の中央値は68歳（範囲：18～89歳）であり、65歳以上75歳未満が39.5%であった。ほとんどの被験者が、白人（68.6%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（58.9%）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（FAS、Arm 1$^+$及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）をそれぞれ表 8.3:1 及び表 8.3:2 に示す。

FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1$^+$を含む）では、ほとんどで ECOG PS スコアが 1（55.3%）又は 2（23.5%）であった。また、初回の導入療法又は再導入療法に不応であった被験者は 59.2%、de novo AML は 67.0%、WHO 分類で「分類不能の AML」は 62.6%、MDS の既往がない被験者は 83.8%であり、細胞遺伝学的リスクが中程度であると治験責任医師によって判断された被験者は 58.7%であった。

FAS1 で Arm 1$^+$の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、FAS で Arm 1$^+$及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1$^+$を含む）と同様であった。

表 8.3:1　人口統計学的特性（FAS、Arm 1$^+$及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）

Demographics	**Arm 1$^+$ (N=159)**	**All R/R AML at 500 mg QD (N=179)**
Sex, n (%)		
Female	77 (48.4)	89 (49.7)
Male	82 (51.6)	90 (50.3)
Age [years][1]		
n	159	179
Mean (SD)	64.3 (13.51)	65.1 (13.10)
Median	67.0	67.0
Min, Max	18, 87	18, 87
Age Categories [years]		
<60	46 (28.9)	47 (26.3)
60 to <65	16 (10.1)	20 (11.2)
65 to <75	65 (40.9)	72 (40.2)
75 to <85	28 (17.6)	36 (20.1)
≥85	4 (2.5)	4 (2.2)

表 8.3:1　人口統計学的特性（FAS、Arm 1⁺及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）（続き）

Demographics	Arm 1⁺ (N=159)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179)
Race, n (%)		
White	99 (62.3)	112 (62.6)
Black or African American	8 (5.0)	10 (5.6)
Asian	6 (3.8)	6 (3.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	1 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	1 (0.6)
Not reported	37 (23.3)	42 (23.5)
Other	7 (4.4)	7 (3.9)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	9 (5.7)	9 (5.0)
Not Hispanic or Latino	88 (55.3)	100 (55.9)
Not reported	62 (39.0)	70 (39.1)

Source: m5.3.5.4.1 Primary CSR, Table 14.1.2.2 and Table 14.1.2.4. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; QD = once daily; R/R = relapsed or refractory; SD = standard deviation.
Note: In accordance with local regulations, race and ethnicity were not reported by study sites in France.
1　Age (years) = Integer ≤[(ICF date − Date of Birth + 1) / 365.25].

表 8.3:2　ベースライン時の疾患特性（FAS、Arm 1⁺及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）

Baseline Disease Charactristic	Arm 1⁺ (N=159) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)
Disease Type		
Relapsed or Refractory AML	159 (100)	179 (100)
Subjects Who: (≥1 criteria may apply)		
Relapsed After Transplantation	43 (27.0)	43 (24.0)
Are in Second or Later Relapse	26 (16.4)	26 (14.5)
Are Refractory to Initial Induction or Reinduction Treatment	106 (66.7)	106 (59.2)
Relapsed Within 1 Year of Initial Treatment[1]	17 (10.7)	17 (9.5)
Were in first relapse	0	15 (8.4)
Other[2]	0	5 (2.8)
Nature of AML		
De Novo	110 (69.2)	120 (67.0)
Secondary	49 (30.8)	59 (33.0)
Prior History of MDS		
Yes	23 (14.5)	29 (16.2)
No	136 (85.5)	150 (83.8)

表 8.3:2 ベースライン時の疾患特性（FAS、Arm 1+及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者）（続き）

Baseline Disease Characteristic	Arm 1+ (N=159) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)
WHO Classification		
AML with Myelodysplasia-Related Changes	22 (13.8)	29 (16.2)
AML with Recurrent Genetic Abnormalities	18 (11.3)	20 (11.2)
Therapy-Related Myeloid Neoplasms	13 (8.2)	15 (8.4)
AML Not Otherwise Specified	103 (64.8)	112 (62.6)
Missing	3 (1.9)	3 (1.7)
Baseline ECOG Performance Status		
0	31 (19.5)	36 (20.1)
1	84 (52.8)	99 (55.3)
2	42 (26.4)	42 (23.5)
3	2 (1.3)	2 (1.1)
***IDH1* Mutation Type Based on Local Site Testing Assessments for Dose Escalation Subjects**	33 (20.8)	35 (19.6)
R132C	21 (63.6)	22 (62.9)
R132G	2 (6.1)	2 (5.7)
R132H	5 (15.2)	5 (14.3)
R132L	1 (3.0)	2 (5.7)
R132S	1 (3.0)	1 (2.9)
Wild Type (Not Mutated)	1 (3.0)	1 (2.9)
Other[3]	2 (6.1)	2 (5.7)
***IDH1* Mutation Type Based on Central Testing Assessments for Expansion Subjects**	126 (79.2)	144 (80.4)
R132C	71 (56.3)	81 (56.3)
R132G	8 (6.3)	9 (6.3)
R132H	32 (25.4)	39 (27.1)
R132L	5 (4.0)	5 (3.5)
R132S	10 (7.9)	10 (6.9)
Cytogenetic Risk Status by Investigator		
Favorable	0	0
Intermediate	89 (56.0)	105 (58.7)
Poor	48 (30.2)	50 (27.9)
Unknown	5 (3.1)	5 (2.8)
Missing	17 (10.7)	19 (10.6)

Source: m5.3.5.4.1 Primary CSR, Table 14.1.3.2, Table 14.1.3.4, and Listing 16.2.4.4. Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; CR = complete remission; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; MDS = myelodysplastic syndrome; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; QD = once daily; R/R = relapsed or refractory; WHO = World Health Organization.
Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration. Percentages are based on the number of subjects in the FAS with the exception of *IDH* mutation percentages which are based on the number of subjects in escalation portion for local testing and the number of subjects in expansion portion for central testing.

1 Excluding subjects with favorable-risk status according to NCCN Guidelines, Version 1.2015.

2 Three subjects received initial therapy with other investigational or non-cytotoxic agents and did not achieve CR, 1 subject received initial therapy with only 1 cycle of first-line nonintensive therapy and did not achieve CR (lack of CR following at least 2 cycles of nonintensive therapy or 1 cycle of intensive therapy was required to fulfill eligibility for

Arm 1), and 1 subject received initial therapy with 3 cycles of first-line nonintensive therapy and did not achieve CR, though therapy was interrupted and ultimately discontinued due to infectious complications rather than lack of response.

3　*IDH1* mutations included Y138C (n=1) and D38N (n=1).

8.4　最大耐量及び／又は第 II 相試験の推奨用量の決定

DDS を対象とした解析は CSR Addendum 1.0 で更新されなかったため、本項では Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示す。

本試験では 1200 mg 1 日 1 回までの用量が投与されたが MTD には達しなかった。DLT が 2 件報告されたが、いずれも 500 mg 1 日 1 回よりも高い用量で本剤を投与された被験者で発現したものであった［グレード 3 の心電図 QT 延長（本剤を 800 mg 1 日 1 回で投与された被験者の 1 例）及びグレード 3 の発疹（本剤を 1200 mg 1 日 1 回で投与された被験者の 1 例)］。また、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合に、1 日総投与量別又は悪性腫瘍の種類別で臨床的に重要な違いはなかった。そこで、500 mg 1 日 1 回を RP2D として選択した。

8.5　有効性の結果

8.5.1　Arm 1^{+}及び開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者

8.5.1.1　有効性主要評価項目の解析

8.5.1.1.1　主要解析

FAS1（主要な有効性解析対象集団）を対象とした解析結果は Primary CSR で報告され、CSR Addendum 1.0 では更新されなかった。そこで、本項では主要解析の結果として、Primary CSR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での FAS1 を対象とした有効性主要評価項目（CR+CRh 率）の結果を示す。

FAS1 の R/R AML 被験者のうち、Arm 1^{+}（125 例）における CR+CRh 率は 30.4%（95% CI：22.5%～39.3%）であり、95% CI の下限値は事前に規定した 10%を下回らなかったため、本剤の臨床的に重要な効果を証明していると判断された。

8.5.1.1.2　補助的解析

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、Arm 1^{+}の全 159 例は、少なくとも 12 カ月間追跡される機会を有しているか、早期に試験を中止していた。したがって、この時点で FAS1（FAS のうち、データカットオフ日の 6 カ月以上前に本剤を初回投与された被験者）を定義した場合に含まれる被験者は、FAS に含まれる被験者と一致していた。そこで、本項では、主要解析の結果に対する補助的解析の結果として、CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での FAS 及びそのサブセット集団を対象とした有効性主要評価項目（CR+CRh 率）の結果を示す。

FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1⁺を含む）（179 例）における CR+CRh 率は 31.8%（95% CI：25.1%～39.2%）であり、主要解析の結果と一貫していた。また、CR+CRh 率は、FAS の Arm 1⁺（159 例）［29.6%（95% CI：22.6%～37.3%）］、FAS の Arm 1（126 例）［31.0%（95% CI：23.0%～39.8%）］及び Arm 1⁺の per-protocol 集団（154 例）［30.5%（95% CI：23.4%～38.4%）］で一貫していた。

8.5.1.2　有効性副次評価項目の解析

8.5.1.2.1　CR+CRh 期間（DOCRh）及び CR+CRh に到達するまでの期間（TTCRh）

FAS の Arm 1⁺における DOCRh の中央値は、8.2 カ月（95% CI：5.5～12.0 カ月）であった。3、6、9 及び 12 カ月で CR+CRh を維持していると推定される被験者の割合は、それぞれ 84.8%、58.2%、47.0%及び 35.7%であった。FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1⁺を含む）でも同様の結果が認められた。FAS の Arm 1⁺における TTCRh の中央値は、2.7 カ月（範囲：0.9～5.6 カ月）であり、CR+CRh を達成したすべての被験者が、本剤の開始 6 カ月以内に CR+CRh を達成した。

8.5.1.2.2　CR 率及び CR に到達するまでの時間（TTCR）

FAS の Arm 1⁺及び FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1⁺を含む）における CR 率は、それぞれ 22.0%（95% CI：15.8%～29.3%）及び 24.0%（95% CI：18.0%～31.0%）であった。FAS の Arm 1⁺で 3、6、9 及び 12 カ月で CR を維持していると推定される被験者の割合は、それぞれ 97.1%、67.6%、50.0%及び 44.1%であった。FAS の Arm 1⁺での TTCR の中央値は、2.8 カ月（範囲：0.9～8.3 カ月）であり、CR を達成した 35 例のうち 34 例が本剤の開始 6 カ月以内に CR を達成した。

8.5.1.2.3　客観的奏効率（ORR）

FAS の Arm 1⁺で、治験責任医師の評価に基づく ORR は 40.9%（95% CI：33.2%～48.9%）であった。CR を達成した被験者は 35 例（22.0%）、CRi/CRp を達成した被験者は 19 例（11.9%）、MLFS を達成した被験者は 11 例（6.9%）であった。治験依頼者が判定した CRh は、CRi/CRp 及び MLFS を達成した被験者の一部であった。SD であった被験者は 60 例（37.7%）であり、本剤投与中の最良効果が進行であった被験者は 15 例（9.4%）であった。ORR は、FAS の Arm 1⁺と FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1⁺を含む）［41.9%（95% CI：34.6%～49.5%）］で一貫していた。

8.5.1.2.4　全生存期間（OS）

FAS の Arm 1⁺における OS の中央値は、8.8 カ月（95% CI：6.8～10.2 カ月）であった。CR を達成した被験者及び CR+CRh を達成した被験者の OS の中央値は各 20.5 カ月であり、95% CI の下限

値はそれぞれ 18.2 及び 15.8 カ月であった。CR+CRh には未達の奏効例（最良効果が、CRh の基準を満たさない CRi/CRp 若しくは MLFS、又は PR であった被験者）及び非奏効例［最良効果が SD、進行、未評価（NA）又は NE であった被験者］の OS の中央値はそれぞれ 9.3 及び 4.5 カ月と推定された。OS の中央値は、FAS の Arm 1^+と FAS で開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）［9.0 カ月（95% CI：7.1～10.2 カ月）］で一貫していた。

8.5.1.3　有効性主要評価項目のその他の補助的解析

8.5.1.3.1　輸血非依存

Arm 1^+全体で、CR には未達の被験者を含め、ヘモグロビン、血小板及び ANC などの血液学的パラメータの改善並びに骨髄中の芽球比率の低下も認められた。これらの血液学的改善は、以下の輸血非依存の達成で示されるように、臨床的ベネフィットと関連していた。

- FAS でベースライン時に赤血球（RBC）及び／又は血小板輸血依存であった Arm 1^+の 107 例のうち、38 例（35.5%）がベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって RBC 及び血小板輸血非依存を達成した。FAS でベースライン時に RBC 及び血小板の両方について輸血非依存であった Arm 1^+の 52 例のうち、29 例（55.8%）がベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を維持していた。
- ベースライン時に血小板輸血依存であり CR を達成した全 12 例、及びベースライン時に RBC 輸血依存であり CR を達成した 16 例のうち 14 例が、ベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を達成した。CRh を達成したほとんどの被験者（ベースライン時に血小板輸血依存であった 7 例のうち 5 例、ベースライン時に RBC 輸血依存であった 8 例のうち 6 例）もベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を達成した。
- CR+CRh には未達の奏効例では、ベースライン時に血小板輸血依存であった 14 例のうち 7 例、ベースライン時に RBC 輸血依存であった 12 例のうち 5 例が、ベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を達成した。
- 非奏効例では、ベースライン時に血小板輸血依存であった 54 例のうち 10 例、ベースライン時に RBC 輸血依存であった 54 例のうち 12 例が、ベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を達成した。また、ベースライン時に RBC 及び／又は血小板輸血非依存であった非奏効例 28 例のうち、7 例（25.0%）がベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を維持していた。
- 血液学的パラメータの改善は、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）全体で一貫していた。

8.5.1.3.2　最良総合効果の効果カテゴリー別の感染、出血及び発熱性好中球減少症

CR+CRh を達成した被験者では、最良総合効果がその他の効果カテゴリーであった被験者よりも、本剤投与中に発現したグレード 3 以上の感染事象（MedDRA SOC「感染および寄生虫症」の

事象）及び発熱性好中球減少症（MedDRA PT）の曝露量で調整した発現率（曝露期間 100 人月あたりの発現率）も低かった。出血事象［MedDRA 標準検索式（SMQ）「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」の事象］は、最良総合効果がいずれの効果カテゴリーであった被験者でも少なかった。これらの結果は、Arm 1^+と開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で一貫していた。

8.5.1.3.3　投与期間及び HSCT 実施率

FAS で最長の投与期間は、Arm 1^+では 26.7 カ月、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）では 45.4 カ月であった。全般的に、一部の被験者は、CR+CRh には未達の奏効を達成後又は CR+CRh を達成後に再発しても、治験責任医師によって臨床的ベネフィットが得られていると判断された場合には、本剤の投与を継続していた。本剤は細胞毒性療法と異なり、CR には未達の被験者でも CR を達成する被験者と同様に長く治療を継続することが可能である。このことは本剤の重要な位置付けである。

また、本剤を投与された 258 例のうち 29 例（11.2%）が、本剤の投与後に HSCT を受けることができた。これには、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で最良効果が CR+CRh であった 57 例のうち 14 例（24.6%）が含まれた。本剤の投与に対して奏効が認められ、本剤の投与中止直後に、他の代替療法を介さずに HSCT を受けた被験者は、Arm 1^+で 16 例（10.1%）、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で 18 例（10.1%）であった。

8.5.2　Arm 2^+

FAS の Arm 2^+（34 例）では、CR+CRh 率、CR 率及び ORR は、それぞれ 41.2%（95% CI：24.6%～59.3%）、29.4%（95% CI：15.1%～47.5%）及び 58.8%（95% CI：40.7%～75.4%）であった。CR を達成した被験者は 10 例、CRi/CRp を達成した被験者は 7 例、PR を達成した被験者は 1 例、MLFS を達成した被験者は 2 例であった。SD であった被験者は 9 例、本剤投与中の最良効果が進行であった被験者は 3 例であった。Arm 2^+では、DOCRh、DOCR 及び DOR の中央値は、CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で推定できず、95% CI の下限値はそれぞれ 6.5、4.2 及び 4.2 カ月であった。12 カ月時点で CR+CRh を維持していると推定された被験者の割合は 66.7%であり、最長の本剤投与期間は 35 カ月であった。OS の中央値は 12.6 カ月（95% CI：4.5～25.7 カ月）であった。Arm 2^+では、3 例が本剤の投与後に HSCT を受けた。Arm 2^+で、ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち、輸血非依存を達成した被験者は 42.9%、ベースライン時に輸血非依存であった被験者のうち、ベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を維持していた被験者は 61.5%であり、輸血非依存の達成及び維持は、本剤の投与に関連する臨床的ベネフィットをさらに示している。Arm 2^+で CR+CRh を達成した被験者では、非奏効例よりも、グレード 3 以上の感染事象及びすべてのグレードの発熱性好中球減少症の曝露量で調整した発現率（曝露期間 100 人月あたりの発現率）は低かった。

8.5.3　Arm 3+

FAS の Arm 3+（12 例）では、CR 率及び ORR はそれぞれ 41.7%（95% CI：15.2%～72.3%）及び 91.7%（95% CI：61.5%～99.8%）であった。CR を達成した被験者は 5 例、mCR を達成した被験者は 5 例、PR を達成した被験者は 1 例であった。最良効果が SD であった被験者はなく、本剤投与中の最良効果が進行であった被験者は 1 例であった。DOCR の中央値は、CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で推定できず、DOR の中央値は 21.4 カ月（範囲：2.1～35.1 カ月）であった。12 カ月時点で CR を維持していると推定された被験者の割合は 60.0%であり、最長の本剤投与期間は 37 カ月であった。OS の中央値は推定できなかった（95% CI：13.1 カ月～NE）。Arm 3+では、1 例が本剤の投与後に HSCT を受けた。Arm 3+で、ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち、輸血非依存を達成した被験者は 80.0%、ベースライン時に輸血非依存であった被験者のうち、ベースライン後の本剤投与中の 56 日間以上にわたって輸血非依存を維持していた被験者は 71.4%であり、輸血非依存の達成及び維持は、本剤の投与に関連する臨床的ベネフィットをさらに示している。

8.6　薬物動態及び薬力学の結果

PK 及び薬力学データは Primary CSR で報告し、CSR Addendum 1.0 には含まれなかったため、本項では Primary CSR の要約を示す。

8.6.1　薬物動態の結果

本剤単回経口投与後（Day -3）の血漿中濃度平均値（+ 標準偏差）の時間推移（PK 解析対象集団、用量漸増パート）を図 8.6:1 に、本剤単回経口投与後（Day -3）の血漿中及び尿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団、用量漸増パート）を表 8.6:1 に示す。

本剤反復経口投与（1 日 1 回又は 2 回）後（C1D15 及び C2D1）の血漿中濃度平均値（+ 標準偏差）の時間推移（PK 解析対象集団、用量漸増パート）を図 8.6:2 に、本剤反復経口投与（1 日 1 回又は 2 回）後（C1D15 及び C2D1）の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団、用量漸増パート）を表 8.6:2 に示す。

本剤は単回及び反復投与後のいずれでも、検討した用量範囲を通して速やかに吸収された（用量漸増パートの C2D1 での t_{max} の中央値は 1.92～4.00 時間）。ピークに達した後、本剤の濃度の平均値は双指数関数的に低下し、用量漸増パートの Day -3 単回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 71.8～138 時間であった。

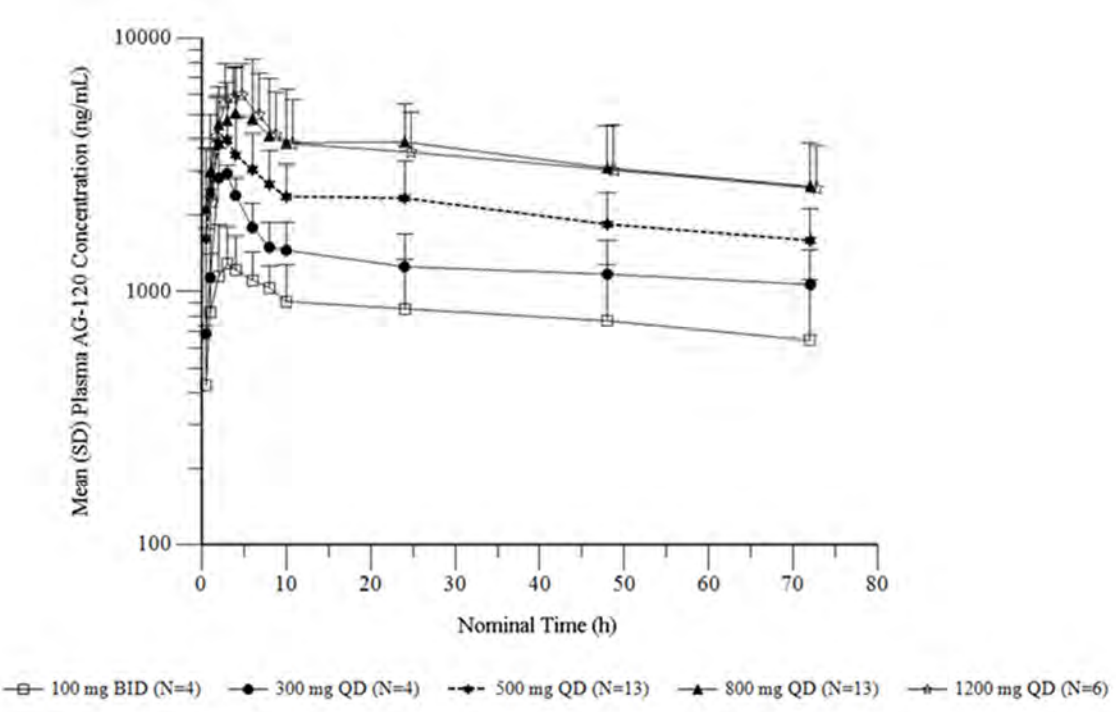
被験者間変動は、全般的に低～中程度であり、用量レベル及び試験日を通して同様であった。$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} の幾何変動係数は、用量漸増パートの C2D1 で 14.3%～45.3%であった。

CL_{ss}/F は単回及び反復投与後、用量の増加に伴い全般的に増加し、用量漸増パートの C2D1 で 100 mg 1 日 2 回及び 300～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲全体で 2.68～6.09 L/hr であった。

中程度の蓄積が反復投与後に認められ、用量漸増パートの C2D1 で $R_{acc}(AUC)$及び $R_{acc}(C_{max})$は、100 mg 1 日 2 回及び 300～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲全体で 1.37～3.07 であった。本剤の血漿中

濃度の平均値及び曝露パラメータは C1D15 と C2D1 でおおむね同程度であり、本剤の投与 14 日以内で定常状態に達したことを示唆している。

用量漸増パートの Day -3 の単回投与後、投与量の 4%未満が投与後 10 時間で尿中に排泄された。



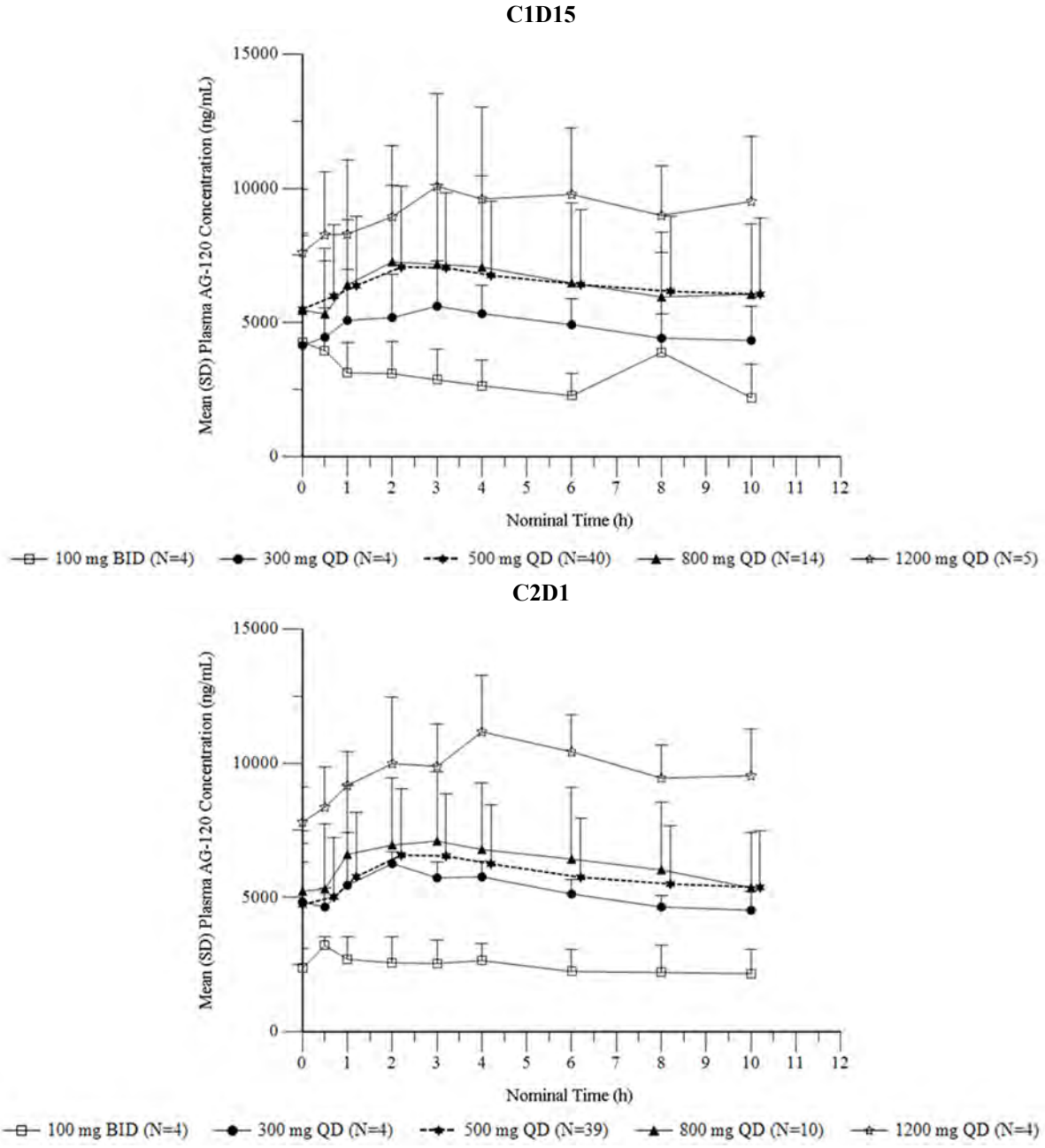
Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-001-PKPD, Figure 1. Data Cutoff Date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; BID = twice daily; SD = standard deviation; QD = once daily.
Note: The x-axis position was jittered (post-dose data shifted to the right) to improve data visualization. Plasma AG-120 LLOQ = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 8.6:1　本剤単回経口投与後（Day -3）の血漿中濃度平均値（+ 標準偏差）の時間推移（PK 解析対象集団、用量漸増パート）

表 8.6:1 本剤単回経口投与後（Day -3）の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団、用量漸増パート）

PK Parameter	Summary Statistic[1]				
	100 mg BID (n=4)	300 mg QD (n=4)	500 mg QD (n=12)	800 mg QD (n=13)	1,200 mg QD (n=6)
Plasma					
AUC_{0-8} [hr·ng/mL]	7806 (47.8) n=4	15270 (21.8) n=4	23158 (37.7) n=12	29082 (72.2) n=13	37667 (33.8) n=6
AUC_{0-12} [hr·ng/mL]	11442 (43.5) n=4	20956 (23.4) n=4	33252 (34.4) n=12	42533 (68.5) n=13	53468 (38.7) n=6
AUC_{0-24} [hr·ng/mL]	21015 (50.7) n=4	36450 (27.6) n=4	61135 (33.2) n=12	84430 (54.6) n=13	96283 (41.7) n=6
AUC_{0-72} [hr·ng/mL]	51347 (72.9) n=4	90002 (33.1) n=4	147226 (32.3) n=12	229301 (51.5) n=11	234166 (50.4) n=5
C_{max} [ng/mL]	1377 (44.2) n=4	3117 (14.7) n=4	4481 (46.6) n=12	5799 (43.1) n=13	6611 (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: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-001-PKPD, Table 14.5.2.1 and Table 14.5.6.1. 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 hr post-dose; AUC_{0-12} = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hr post-dose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{0-72} = area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hr post-dose; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; Fe_{0-10}: urinary recovery rate over 10 hours post-dose; GeoCV% = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed plasma 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 (min, max).
3 Mean (CV%).



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-001-PKPD, Figure 2. Data Cutoff Date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: AG-120 = Ivosidenib; BID = twice daily; C1D15 = Cycle 1, Day 15; C2D1 = Cycle 2, Day 1; LLOQ = lower limit of quantification; QD = once daily; SD = standard deviation.
Note: The x-axis position was jittered (post-dose data shifted to the right) to improve data visualization. Plasma AG-120 LLOQ = 1.00 or 50.0 ng/mL.

図 8.6:2　本剤反復経口投与（1 日 1 回又は 2 回）後（Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1）の血漿中濃度平均値（+ 標準偏差）の時間推移（PK 解析対象集団、用量漸増パート）

表 8.6:2　本剤反復経口投与（1 日 1 回又は 2 回）後（Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1）の血漿中薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団、用量漸増パート）

	Summary Statistic[1]									
	Cycle 1, Day 15					Cycle 2, Day 1				
PK Parameter	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)	100 mg BID (n=4)	300 mg QD (n=4)	500 mg QD (n=39)	800 mg QD (n=10)	1,200 mg QD (n=3)
AUC_{0-10} [hr·ng/mL]	23621 (37.3) n=3	47469 (30.3) n=3	59014 (42.7) n=37	62063 (50.7) n=12	91767 (29.5) n=4	22761 (38.7) n=4	52063 (11.6) n=4	56212 (35.8) n=32	59275 (38.8) n=10	96865 (17.4) n=3
AUC_{0-tau} [hr·ng/mL]	39597 (88.7) n=4	105363 (26.2) n=4	133453 (44.8) n=39	125935 (53.1) n=13	202767 (25.8) n=5	28305 (45.3) n=4	111888 (18.3) n=4	123150 (39.2) n=38	131344 (34.6) n=9	224063 (19.2) n=3
C_{max} [ng/mL]	4253 (70.7) n=4	5583 (27.9) n=4	7108 (38.8) n=40	7266 (44.2) n=14	10850 (23.1) n=5	2743 (29.2) n=4	6633 (14.3) n=4	6710 (36.2) n=39	7280 (34.7) n=10	11808 (15.2) n= 3
t_{max}[2] [hr]	1.46 (0.00, 4.08) n=4	3.40 (2.00, 4.03) n=4	3.00 (0.88, 8.13) n=40	2.58 (1.00, 6.08) n=14	3.08 (2.00, 6.00) n=5	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]	2.53 (88.7) n=4	2.85 (26.2) n=4	3.75 (44.8) n=39	6.35 (53.1) n=13	5.92 (25.8) n=5	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)	3.46 (66.2) n=4	2.89 (13.7) n= 4	1.99 (47.9) n=12	1.77 (54.1) n=11	2.07 (42.2) n=5	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
$R_{acc}(C_{max})$	3.09 (64.8) n=4	1.79 (13.3) n=4	1.46 (49.9) n=12	1.43 (49.0) n=12	1.62 (26.8) n=5	1.99 (31.5) n=4	2.13 (6.3) n=4	1.55 (47.5) n=12	1.37 (47.4) n=10	1.51 (26.0) n=3

Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-001-PKPD, Table 14.5.2.2 and Table 14.5.2.3. Data Cutoff Date: [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: AUC_{0-10} = area under the concentration-time curve from time 0 to 10 hours post-dose; AUC_{0-tau} = area under the concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GeoCV = geometric coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; R_{acc}(AUC) = accumulation ratio (based on AUC), calculated as AUC_{0-tau} (C1D15 or C2D1)/AUC_{0-12} or AUC_{0-24} (Day -3); $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio (based on C_{max}), calculated as C_{max} (C1D15 or C2D1)/C_{max} (Day -3); t_{max} = time of maximum observed plasma concentration.

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

2　Median (min, max).

単回及び反復投与後のいずれでも、本剤の曝露は、用量に比例して増加しなかった。

本剤 500 mg 1 日 1 回の PK は、用量漸増パートと拡大パート及び拡大パートの各アームを通して、また、R/R AML 被験者のサブグループを通して同様であった。

本剤の PK に対して、以下の内因性因子の明らかな影響はなかった。

- 軽度又は中等度の腎機能障害［軽度：クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満（70 例）、中等度：CL_{CR} が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満（34 例）］
- 軽度の肝機能障害［NCI-がん治療評価研究プログラム（CTEP）基準：総ビリルビンが ULN 以下、かつ AST が ULN 超又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍、AST 値を問わない（25 例）］
- 年齢
- 体重
- BMI
- 肝機能マーカー（ALT、AST、総ビリルビン、総タンパク質）
- アルブミン
- 性別
- 民族
- 人種
- ECOG PS

弱い CYP3A4 阻害剤又は弱い CYP3A4 誘導剤の併用投与は、CYP3A4 阻害剤／誘導剤の併用がない場合と比較して、本剤の CL_{ss}/F に影響を与えなかった。

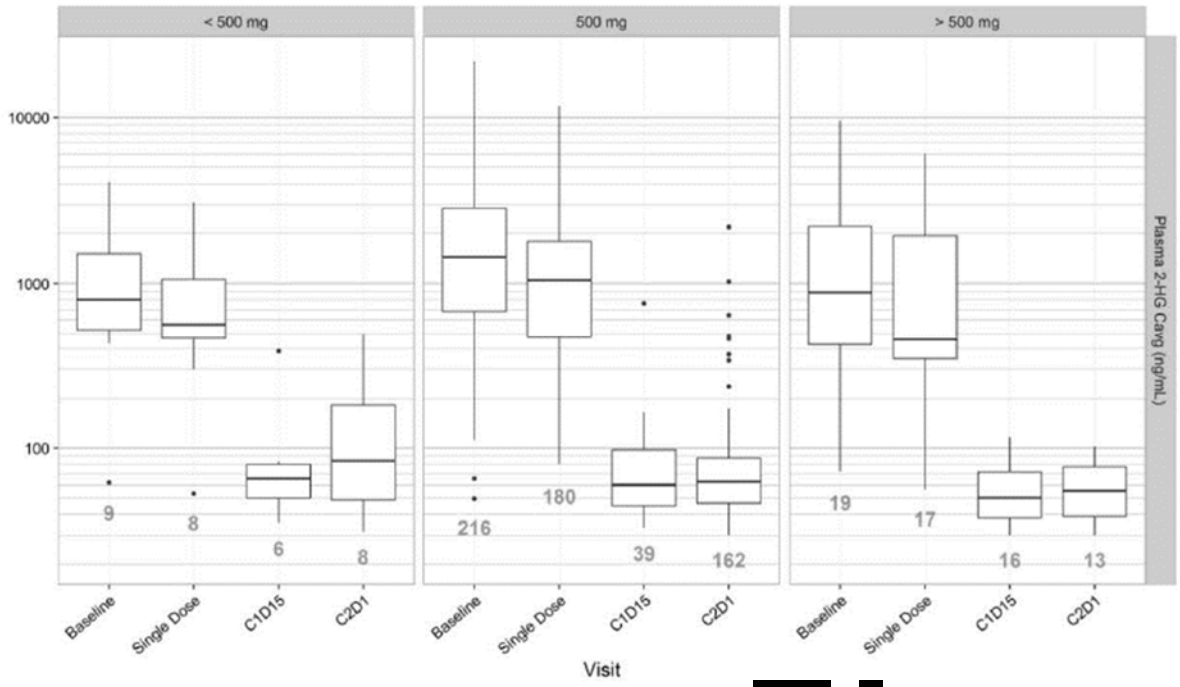
中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用投与は、CYP3A4 阻害剤の併用がない場合と比較して、本剤の CL_{ss}/F を低下させ、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} を増加させた。

8.6.2　薬力学の結果

本剤の用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（薬力学解析対象集団、用量漸増パートと拡大パートの併合）を図 8.6:3 に示す。

進行性血液悪性腫瘍の被験者に本剤を 100 mg 1 日 2 回及び 300～1200 mg 1 日 1 回の用量で単回及び反復投与したとき、血漿中及び骨髄中の 2-HG 濃度が低下した。すべてのアームを通して、500 mg 1 日 1 回の反復投与後、投与前（トラフ）の評価時点ごとに算出した血漿中 2-HG 濃度の平均値は、健康被験者で認められる程度付近まで低下した。全般的に、本剤による 2-HG の最大抑制は 500 mg 1 日 1 回投与の被験者の大半で認められ、500 mg 1 日 1 回を上回る用量（800 又は 1200 mg 1 日 1 回）でさらなる抑制は認められなかった。500 mg 1 日 1 回投与で、約 71%の被験者が C2D1 に血漿中 2-HG 濃度の 90%以上の低下を達成した。血漿中及び骨髄中の 2-HG 濃度のベースライン時からの最大の低下は本剤の投与 14 日以内でプラトーに達し、Day 15 以降、健康被験者で認められる程度と同程度を維持していた。骨髄中 2-HG 濃度の 90%を超える低下が 500 mg 1

日 1 回投与を受けた被験者で認められた。2-HG の血漿中濃度と骨髄中濃度には高い相関が認められた。



Source: m5.3.4.2.4 Report AG120-C-001-PKPD, Figure 16. Data Cutoff Date: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate; C1D15 = Cycle 1, Day 15; C2D1 = Cycle 2, Day 1; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; Cavg = average concentration; IQR = interquartile range.
Box plot: The solid black circles represent the data points beyond 1.5 × IQR, a version of the 25th and 75th quantiles in R software. Grey numbers below the box plot presents data count at each visit. Visit data are not presented when n =1.

図 8.6:3　本剤の用量カテゴリー／来院日別の血漿中 2-HG の C_{avg} の箱ひげ図（薬力学解析対象集団、用量漸増パートと拡大パートの併合）

8.7　安全性の結果

8.7.1　曝露状況

安全性解析対象集団の全体集団 258 例で治験薬の曝露期間の中央値は 3.9 カ月（範囲：0.07～45.4 カ月）であり、CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 22 例（8.5%）が治験薬投与を継続していた。この結果は、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）（179 例）及び Arm 1^+（159 例）と一貫していた。Arm 2^+（34 例）及び Arm 3^+（12 例）の曝露期間の中央値は、それぞれ 4.3 カ月（範囲：0.3～35.1 カ月）及び 11.4 カ月（範囲：3.3～36.9 カ月）であった。用量強度は全般的に高く、R/R AML 被験者と未治療の AML 被験者で一貫していた。相対用量強度の中央値は、全体集団 258 例で 98.7%、Arm 1^+で 99.1%、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で 99.1%、Arm 2^+で 98.7%であった。また、投与忘れ及び誤投与はほとんど発生しなかった。治験薬投与 1～12 カ

月目の各月に予定用量の 80%未満の投与であった被験者の割合は、Arm 1^+、Arm 2^+及び Arm 3^+のそれぞれで 8.8%、7.7%及び 16.7%以下であった。

8.7.2　有害事象

TEAE の概要（安全性解析対象集団、Arm 1^+～4^+、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）を表 8.7:1 に示す。

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、すべての被験者が 1 件以上の TEAE を発現していた。全体集団（258 例）で、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者が大半（82.6%）であり、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE を発現した被験者は 26.4%であった。未治療の AML 被験者（Arm 2^+：34 例）及び MDS 被験者（Arm 3^+：12 例）は例数が少なかったが、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、Arm 2^+で 76.5%及び Arm 3^+で 75.0%であり、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）（179 例）での 84.4%よりも低かった。

治験薬と関連するすべてのグレードの TEAE 及び治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）と全体集団の間で一貫していた。また、治験薬と関連する TEAE の発現割合は、全体集団（64.7%）よりも、Arm 2^+（76.5%）ではやや高く、Arm 3^+（50.0%）ではやや低かった。

表 8.7:1　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団、Arm 1^+～4^+、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）

Adverse Event	**Arm 1^+ (N=159)** n (%)	**Arm 2^+ (N=34)** n (%)	**Arm 3^+ (N=12)** n (%)	**Arm 4^+ (N=20)** n (%)	**All R/R AML at 500 mg QD (N=179)** n (%)	**Overall (N=258)** n (%)
Any AE	159 (100)	34 (100)	12 (100)	20 (100)	179 (100)	258 (100)
Any Grade ≥3 AE	133 (83.6)	26 (76.5)	9 (75.0)	18 (90.0)	151 (84.4)	213 (82.6)
Any Treatment-Related AE	96 (60.4)	26 (76.5)	6 (50.0)	14 (70.0)	110 (61.5)	167 (64.7)
Any Treatment-Related Grade ≥3 AE	31 (19.5)	13 (38.2)	2 (16.7)	7 (35.0)	38 (21.2)	68 (26.4)
Any SAE	121 (76.1)	20 (58.8)	5 (41.7)	16 (80.0)	137 (76.5)	187 (72.5)
Any Treatment-Related SAE	30 (18.9)	9 (26.5)	2 (16.7)	6 (30.0)	36 (20.1)	56 (21.7)
Any AE Leading to Study Drug Permanently Discontinued	23 (14.5)	4 (11.8)	0	2 (10.0)	25 (14.0)	31 (12.0)
Any AE Leading to Study Drug Reduced	4 (2.5)	2 (5.9)	2 (16.7)	2 (10.0)	6 (3.4)	12 (4.7)
Any AE Leading to Study Drug Held	60 (37.7)	14 (41.2)	3 (25.0)	8 (40.0)	68 (38.0)	102 (39.5)

表 8.7:1　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）（続き）

Adverse Event	Arm 1⁺ (N=159) n (%)	Arm 2⁺ (N=34) n (%)	Arm 3⁺ (N=12) n (%)	Arm 4⁺ (N=20) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)	Overall (N=258) n (%)
Any AE Leading to On-Treatment Death	27 (17.0)	5 (14.7)	1 (8.3)	1 (5.0)	28 (15.6)	41 (15.9)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2 and Table 14.3.1.1.3. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; QD = once daily; R/R = relapsed and/or refractory; SAE = serious adverse event.

全体集団で発現割合が 10%以上の TEAE（PT 別）（安全性解析対象集団、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）を表 8.7:2 に示す。

全体集団で発現割合が 20%以上であった PT 別 TEAE は、下痢［94 例（36.4%）］、悪心［86 例（33.3%）］、疲労［85 例（32.9%）］、白血球増加症［83 例（32.2%）］、発熱性好中球減少症［68 例（26.4%）］、呼吸困難［63 例（24.4%）］、貧血［62 例（24.0%）］、末梢性浮腫［62 例（24.0%）］、心電図 QT 延長［61 例（23.6%）］、発熱［58 例（25.5%）］、咳嗽［54 例（20.9%）］及び食欲減退［53 例（20.5%）］であった。これらの多く報告された TEAE は、血液悪性腫瘍患者に特徴的な事象であり、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1⁺を含む）、未治療の AML 被験者（Arm 2⁺）及び MDS 被験者（Arm 3⁺）で一貫して報告された。

表 8.7:2　全体集団で発現割合が 10%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）

Preferred Term	Arm 1⁺ (N=159) n (%)	Arm 2⁺ (N=34) n (%)	Arm 3⁺ (N=12) n (%)	Arm 4⁺ (N=20) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)	Overall (N=258) n (%)
At least 1 AE	159 (100)	34 (100)	12 (100)	20 (100)	179 (100)	258 (100)
Diarrhoea［下痢］	55 (34.6)	18 (52.9)	3 (25.0)	5 (25.0)	60 (33.5)	94 (36.4)
Nausea［悪心］	49 (30.8)	13 (38.2)	1 (8.3)	8 (40.0)	57 (31.8)	86 (33.3)
Fatigue［疲労］	47 (29.6)	15 (44.1)	4 (33.3)	8 (40.0)	55 (30.7)	85 (32.9)
Leukocytosis［白血球増加症］	51 (32.1)	9 (26.5)	2 (16.7)	6 (30.0)	57 (31.8)	83 (32.2)
Febrile neutropenia［発熱性好中球減少症］	47 (29.6)	5 (14.7)	1 (8.3)	6 (30.0)	53 (29.6)	68 (26.4)
Dyspnoea［呼吸困難］	39 (24.5)	8 (23.5)	3 (25.0)	5 (25.0)	44 (24.6)	63 (24.4)
Anaemia［貧血］	34 (21.4)	9 (26.5)	3 (25.0)	7 (35.0)	41 (22.9)	62 (24.0)

表 8.7:2　全体集団で発現割合が 10%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団、Arm 1⁺～4⁺、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者及び全体集団）（続き）

Preferred Term	Arm 1⁺ (N=159) n (%)	Arm 2⁺ (N=34) n (%)	Arm 3⁺ (N=12) n (%)	Arm 4⁺ (N=20) n (%)	All R/R AML at 500 mg QD (N=179) n (%)	Overall (N=258) n (%)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	40 (25.2)	9 (26.5)	0	5 (25.0)	45 (25.1)	62 (24.0)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	39 (24.5)	6 (17.6)	2 (16.7)	7 (35.0)	46 (25.7)	61 (23.6)
Pyrexia［発熱］	40 (25.2)	0	1 (8.3)	2 (10.0)	42 (23.5)	58 (22.5)
Cough［咳嗽］	36 (22.6)	5 (14.7)	2 (16.7)	4 (20.0)	40 (22.3)	54 (20.9)
Decreased appetite［食欲減退］	29 (18.2)	11 (32.4)	3 (25.0)	4 (20.0)	33 (18.4)	53 (20.5)
Constipation［便秘］	32 (20.1)	7 (20.6)	2 (16.7)	3 (15.0)	35 (19.6)	51 (19.8)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	29 (18.2)	7 (20.6)	3 (25.0)	5 (25.0)	34 (19.0)	50 (19.4)
Arthralgia［関節痛］	31 (19.5)	7 (20.6)	2 (16.7)	2 (10.0)	33 (18.4)	48 (18.6)
Vomiting［嘔吐］	29 (18.2)	6 (17.6)	1 (8.3)	3 (15.0)	32 (17.9)	47 (18.2)
Dizziness［浮動性めまい］	27 (17.0)	8 (23.5)	1 (8.3)	3 (15.0)	30 (16.8)	44 (17.1)
Back pain［背部痛］	25 (15.7)	6 (17.6)	4 (33.3)	5 (25.0)	30 (16.8)	43 (16.7)
Epistaxis［鼻出血］	30 (18.9)	6 (17.6)	0	2 (10.0)	32 (17.9)	42 (16.3)
Pneumonia［肺炎］	31 (19.5)	5 (14.7)	1 (8.3)	0	31 (17.3)	41 (15.9)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	26 (16.4)	8 (23.5)	1 (8.3)	3 (15.0)	29 (16.2)	41 (15.9)
Headache［頭痛］	26 (16.4)	5 (14.7)	1 (8.3)	3 (15.0)	29 (16.2)	38 (14.7)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	17 (10.7)	8 (23.5)	2 (16.7)	5 (25.0)	22 (12.3)	35 (13.6)
Asthenia［無力症］	23 (14.5)	3 (8.8)	0	2 (10.0)	25 (14.0)	34 (13.2)
Rash［発疹］	20 (12.6)	3 (8.8)	3 (25.0)	2 (10.0)	22 (12.3)	34 (13.2)
Abdominal pain［腹痛］	20 (12.6)	7 (20.6)	1 (8.3)	2 (10.0)	22 (12.3)	32 (12.4)
Hypotension［低血圧］	18 (11.3)	2 (5.9)	2 (16.7)	3 (15.0)	21 (11.7)	31 (12.0)
IDH differentiation syndrome［IDH 分化症候群］	16 (10.1)	6 (17.6)	1 (8.3)	4 (20.0)	20 (11.2)	30 (11.6)
Pain in extremity［四肢痛］	19 (11.9)	3 (8.8)	2 (16.7)	2 (10.0)	21 (11.7)	29 (11.2)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	18 (11.3)	3 (8.8)	0	2 (10.0)	20 (11.2)	28 (10.9)
Insomnia［不眠症］	13 (8.2)	7 (20.6)	1 (8.3)	2 (10.0)	15 (8.4)	28 (10.9)
Stomatitis［口内炎］	16 (10.1)	3 (8.8)	1 (8.3)	1 (5.0)	17 (9.5)	27 (10.5)
Chest pain［胸痛］	20 (12.6)	0	1 (8.3)	2 (10.0)	22 (12.3)	26 (10.1)
Pleural effusion［胸水］	21 (13.2)	0	0	2 (10.0)	23 (12.8)	26 (10.1)
Pruritus［そう痒症］	15 (9.4)	5 (14.7)	3 (25.0)	1 (5.0)	16 (8.9)	26 (10.1)

Source: m5.3.5.4.2 CSR Addendum 1.0, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2, and Table 14.3.1.2.3. Data cutoff date: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; IDH = isocitrate dehydrogenase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily; R/R = relapsed and/or refractory.
Note: AEs were included in the above table if the incidence met the 10% threshold in the overall study population. Events are ordered by descending frequency in the overall study population.

全体集団で発現割合が 10%以上であったグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症［67 例（26.0%）］、貧血［50 例（19.4%）］、血小板減少症［35 例（13.6%）］及び肺炎［32 例（12.4%）］であった。

全体集団で最も多く報告された治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は心電図 QT 延長であり、その発現割合に全体集団［19 例（7.4%）］と開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^{+}を含む）［14 例（7.8%）］で違いは認められなかった。

SOC 別の解析では、全体集団で多く報告された TEAE は、「胃腸障害」［209 例（81.0%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［192 例（74.4%）］、「血液およびリンパ系障害」［179 例（69.4%）］、「代謝および栄養障害」［169 例（65.5%）］及び「感染症および寄生虫症」［168 例（65.1%）］であった。これらの事象の大半（肺炎、敗血症、尿路感染及び上気道感染など）が、本剤の投与と関連がなく、被験者の進行性血液悪性腫瘍に起因する合併症であると判断された。

8.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

8.7.3.1　死亡

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、全体集団での治験薬初回投与後 30 日及び 60 日の死亡（死因を問わない）割合は、それぞれ 7.0%及び 14.3%であった。治験薬投与期間中の死亡は 41 例（15.9%）であった。これらの被験者の大半（87.8%）の死因は、原疾患の悪性腫瘍に起因するものであると治験責任医師によって判断された。開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった被験者では、治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった。

8.7.3.2　その他の重篤な有害事象

全体集団で、重篤な TEAE は 187 例（72.5%）に発現し、本剤と関連すると治験責任医師によって判断された重篤な TEAE は 56 例（21.7%）に発現した。発現割合が 5%以上であった重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症［53 例（20.5%）］、肺炎［30 例（11.6%）］、IDH 分化症候群［28 例（10.9%）］、白血球増加症［23 例（8.9%）］、敗血症［17 例（6.6%）］及び心電図 QT 延長［16 例（6.2%）］であった。

8.7.3.3　その他の重要な有害事象

全体集団で、治験薬の投与中止に至った TEAE は 31 例（12.0%）に発現したが、これらの事象の大半が本剤と関連がなく、試験対象とした被験者の原疾患に起因する合併症であると判断された。

試験中の本剤の用量の減量はまれであり、500 mg 1 日 1 回の投与レジメンの忍容性が裏付けられた。TEAE によって本剤の用量を減量した被験者は、全体集団で 12 例（4.7%）であり、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で 6 例（3.4%）［Arm 1^+で 4 例（2.5%）］、Arm 2^+ で 2 例（5.9%）及び Arm 3^+で 2 例（16.7%）であった。全体集団で 2 例以上に発現した本剤の用量減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長［5 例（1.9%）］及び発疹［2 例（0.8%）］であった。

TEAE によって本剤の投与を中断した被験者は、全体集団で 102 例（39.5%）であった。全体集団で 5 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長［18 例（7.0%）］、IDH 分化症候群［11 例（4.3%）］、発熱性好中球減少症［10 例（3.9%）］、敗血症［9 例（3.5%）］、肺炎［8 例（3.1%）］及び白血球増加症［6 例（2.3%）］であった。

IDH 分化症候群は、本剤の投与に関連する特定された副作用であり、本事象を試験期間中、注意深くモニタリングした。IDH 分化症候群は、本試験で注目すべき有害事象（AESI）として報告された。全体集団で、IDH 分化症候群が TEAE として治験責任医師によって報告された被験者は 30 例（11.6%）であり、このうち重篤な TEAE として報告されたのは 28 例（10.9%）であった。1 例に本剤の最終投与後 9 日にグレード 4 の事象が発現したが、治験責任医師によって本剤と関連なしと判断された。死亡及び治験薬の投与中止に至った IDH 分化症候群の報告はなかった。IDH 分化症候群を発現した 30 例のうち、11 例が CR、2 例が CRh、3 例が CRh を伴わない CRi/CRp、3 例が CRh を伴う MLFS/mCR を達成し、9 例が SD であり、2 例は NA であった。

8.7.4　臨床検査値

白血球増加症は、本剤の投与に関連する特定された副作用であり、AML 患者で想定される合併症でもある。グレード 3 以上の白血球増加症は、本試験で AESI として報告され、全体集団で 21 例（8.1%）［Arm 1^+で 10.1%、開始用量が 500 mg 1 日 1 回の R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で 8.9%及び Arm 2^+で 5.9%］に発現した。グレード 3 以上の白血球増加症のうち、本剤と関連ありと治験責任医師によって判断された事象は 4 例（1.6%）に発現し、このうち 3 例は R/R AML 被験者で、Arm 1^+に含まれた。本剤と関連するグレード 4 の白血球増加症の報告はなかった。白血球増加症の重篤な TEAE は、全体集団で 24 例（9.3%）に発現し、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）で 18 例（10.1%）、Arm 1^+で 17 例（10.7%）、及び Arm 2^+で 1 例（2.9%）に発現した。死亡に至った白血球増加症は認められなかった。白血球増加症は、疾患進行、芽球増加、IDH 分化症候群、及び原疾患の悪性腫瘍に関連する他の状態によるものとして認められた。

被験者の一部で、血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビン濃度がベースライン時から徐々に改善した。全体集団で、ヘモグロビン濃度（低値）のグレード 3 未満からグレード 3 へのシフトは 44.6%（115 例）で認められたが、これらの被験者の大半（85 例、73.9%）はベースライン時にグレード 2 であった。好中球数（低値）については、被験者の大半（172 例、66.7%）がベースライン時にグレード 4 であり、このうち 12.2%（21 例）は試験中の最悪グレードが 3 以下であった。血小板数（低値）については、被験者の 30.2%（78 例）がベースライン時にグレード 3、28.3%（73 例）がベースライン時にグレード 4 であり、グレード 3 からグレード 4 へのシフトは被験者の 24.4%（63 例）で認められた。白血球数（低値）については、ベースライン時にグレード 4 未満でありグレード 4 へシフトした被験者は少数（39 例、15.1%）で、このうち 41.0%（16 例）ではベースライン時にグレード 3 であった。

一部の血液生化学パラメータのシフトが認められたが、全体集団のうち、ベースライン時にグレード 3 未満であり、かつ試験中に最悪グレード 3 へシフトした被験者はまれであり（5%未満）、試験中に最悪グレード 4 へシフトした被験者もまれであった（2%未満）。1 例が、本試験で定義した肝機能障害の基準［ビリルビンが ULN の 2 倍以上（前後 10 日以内）を伴う、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上］に合致したが、当該被験者は薬剤性肝障害の Hy's Law 基準には合致しなかった。

凝固検査及び尿検査の各パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

8.7.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインの各パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

QT 間隔の延長は本剤の投与に関連する特定された副作用であり、本事象を試験期間中、注意深くモニタリングした。グレード 3 以上の QT 延長は本試験で AESI として報告された。AML 被験者は、QT 間隔を延長させることが知られている薬剤、特にフルオロキノロン系やトリアゾール系の薬剤が、重篤な感染症の可能性を軽減するための予防薬として、また、発症した感染症の治療薬として投与される可能性が高くなる。本試験では、治験責任医師が注意深くモニタリングする場合には、QT 間隔を延長させることが知られている CYP3A4 阻害剤を禁止しなかった。

SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（広域）の TEAE を発現した被験者は、全体集団で 68 例（26.4%）であり、本 SMQ のうちグレード 3 以上の事象を発現した被験者は 29 例（11.2%）であった。本 SMQ のうち最も多く報告された PT 別 TEAE は、心電図 QT 延長（23.6%）であった。また、失神（2.3%）、心停止（0.8%）、心室性頻脈（0.8%）、心肺停止（0.4%）及び心室性不整脈（0.4%）も報告された。本試験ではトルサード　ド　ポアント（PT）の事象は報告されておらず、グレード 4 又は 5 の心電図 QT 延長（PT）も報告されなかった。

QT 延長の TEAE（SMQ による）のほとんどが、本剤投与開始後早期に発現した（発現までの期間の中央値は、すべてのグレードで 28 日、グレード 2 以上で 29 日）。全体集団で、QT 延長の TEAE（SMQ による）の発現割合は、QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を併用しない場合（10.9%）よりも、1 つ以上併用した場合（21.7%以上）に増加した。全体集団のうち、

ベースライン後の Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）の最大値が 450 ms 超であった被験者は 65.1%であり、480 ms 超であった被験者は 22.9%であった。QTcF のベースライン時から 30 ms 超及び 60 ms 超の変化は、全体集団でそれぞれ 57.0%及び 14.3%に報告された。心電図パラメータの値が事前に規定されたカテゴリーに該当した被験者の割合は、Arm 1^+、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）、Arm 2^+、Arm 3^+及び全体集団で同程度であった。

8.7.6　安全性の結論

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の安全性データに基づくと、12 カ月間の追跡調査も含めて、本剤の安全性プロファイルは許容範囲内であり、全般的に忍容性が高いことが示された。多く報告された TEAE は、下痢、悪心、疲労、白血球増加症、発熱性好中球減少症、呼吸困難、貧血、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、発熱、咳嗽及び食欲減退であった。これらは血液悪性腫瘍患者に特徴的な事象であり、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）、未治療の AML 被験者（Arm 2^+）及び MDS 被験者（Arm 3^+）の間で一貫して報告された。治験実施計画書で規定した AESI 及び本剤に関連する特定されたリスク（QT 延長、IDH 分化症候群及び白血球増加症）は、投与中断、用量減量及び支持療法によって試験中に管理可能であった。用量減量は本試験ではまれであり（全体集団で 4.7%）、そのほとんどが心電図 QT 延長及び発疹の TEAE によるものであった。治験薬の投与中止に至った TEAE の大半は、本剤と関連なしと判断され、試験対象とした被験者の原疾患に起因する合併症であると判断された。全般的に、安全性プロファイルは、Arm 1^+、開始用量が 500 mg 1 日 1 回であった R/R AML 被験者（Arm 1^+を含む）、未治療の AML 被験者（Arm 2^+）及び MDS 被験者（Arm 3^+）の間で一貫していた。

8.8　結論

本剤の投与は、造血機能の改善に繋がる骨髄分化、並びに CR 及び CRh を含む持続的な治療効果に関連していた。12 カ月のさらなる追跡によって、臨床的に意義のある持続的な CR 及び CRh、最良総合効果の効果カテゴリーを通した輸血非依存の達成及び／又は維持、並びに忍容性の高い安全性プロファイルが認められ、IDH1m を有する進行性血液悪性腫瘍患者における本剤 500 mg 1 日 1 回投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが支持された。

9.　AG120-C-002 試験（参考資料、【5.3.5.4.6】項及び【5.3.5.4.7】項）

9.1　試験の概要

9.1.1　試験の標題

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、AG-120 を経口投与したときの安全性、薬物動態、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

9.1.2　開発の相

海外第 I 相

9.1.3　目的

9.1.3.1　主要目的

- イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）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、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・Ivosidenib）（以下、本剤）単剤を、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、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。

9.1.3.2　副次目的

- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、本剤の用量制限毒性（DLT）を明らかにする。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、本剤の薬物動態（PK）の特徴を明らかにする。
- 血液検体を用い、本剤と 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の PK/薬力学関係を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、本剤の予備的な臨床効果の特徴を明らかにする。

9.1.3.3　探索的目的

- 腫瘍検体中の Ki67 レベルの変化を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）患者を対象として、以下を評価することによって、本剤の薬力学的効果の特徴を明らかにする。
  - IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1 野生（IDH1w）型腫瘍細胞の細胞分化パターンの変化

  - IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞のヒストン及び DNA メチル化プロファイルの変化
  - 神経膠腫患者を対象として、核磁気共鳴画像（MRI）のプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー（1H-MRS）によって検出される 2-HG 濃度の変化
- IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞を用いて遺伝子変異状態、全般的遺伝子発現及び代謝プロファイル、並びにその他の潜在的な予後マーカー（細胞遺伝学）を評価して、抗腫瘍作用及び／又は抵抗性の予測因子を探索する。
- 腫瘍検体を用いて、本剤と 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。
- 血漿から得られる循環腫瘍 DNA を用い、IDH の変異レベル並びに分子及び代謝プロファイリングに関する探索的なバイオマーカーを評価する。
- IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞、尿並びに血漿を用いて、代謝プロファイルの変化を評価する。
- 用量漸増パートで、潜在的なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導マーカーである血漿中コレステロール及び 4-β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）レベルをモニタリングする。
- 連続した MRI 検査での fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）法による腫瘍体積測定に基づき、造影剤で増強されない神経膠腫の腫瘍増殖速度の変化を評価する。
- 造影剤で増強されない神経膠腫を対象として、治験薬投与前後での腫瘍増殖速度（FLAIR 法による腫瘍体積、T2 シーケンス、及び 1H-MRS に基づく）の変化と、Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）for Low-Grade Gliomas（RANO-LGG）に基づく進行（拡大パートが対象）又は生存期間との関連性を判定する。

9.1.4　試験デザイン

AG120-C-002 試験は、IDH1m 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、本剤を経口投与したときの安全性、PK、薬力学並びに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。

組織学的又は細胞学的に悪性固形腫瘍であると確定診断され、評価可能病変を有する患者を被験者として適格とした。評価可能病変の有無を、神経膠腫では改変 RANO 基準又は RANO-LGG（拡大パートが対象）を用いて評価し、神経膠腫以外では固形がんの治療効果判定のためのガイドライン［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ガイドライン、Version 1.1］を用いて評価した。

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 の安全性及び忍容性をさらに検討するための拡大パートで構成された。

用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも、本剤の投与レジメンを、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与とした。本剤の連日投与開始日を Cycle 1 の Day 1（C1D1）とした。

文書同意取得後にスクリーニングを実施した。スクリーニング来院日を C1D1 前 28 日以内に設定した。治験薬投与前の腫瘍生検によって腫瘍組織検体を採取し、スクリーニング期間中に中央検査機関で確認検査及びバイオマーカー分析を実施した。治験薬投与前の腫瘍生検を実施できない場合には、その理由に関わらずメディカルモニターへ通知され、保管されている腫瘍組織を提出することを許容した。その他のスクリーニング時の手順には、病歴、手術歴及び薬歴、原疾患の広がりを確認するための放射線画像による評価［コンピューター断層撮影（CT）又は MRI］、神経学的状態の評価（神経膠腫が対象）、完全な身体的所見、バイタルサイン、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態（PS）、12 誘導心電図、左室駆出率（LVEF）、生殖細胞系列変異分析のための口腔粘膜検体採取、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査及び血清妊娠検査）並びに 2-HG 測定のための血液検体採取が含まれた。2-HG 測定のための尿検体並びに血漿中コレステロール及び 4β-OHC レベル測定のための血液検体を、用量漸増パートで採取した。

用量漸増パート：

用量漸増パートには標準的な「3 + 3」デザインを用い、本剤を逐次的に増量し、各用量レベルに適格な被験者を組み入れた。神経膠腫以外の悪性固形腫瘍と神経膠腫の被験者を別々の疾患コホートに分けて用量漸増を検討した。神経膠腫の被験者を対象とした用量漸増は、神経膠腫以外の悪性固形腫瘍の被験者を対象とした用量漸増と同じデザインとした。

用量漸増パートの各用量レベルに組み入れられた最初の 3 例は、本剤の連日投与開始日（C1D1）の 3 日前（Day -3）に、試験実施施設で本剤の単回投与を受けた。単回投与後 72 時間の完全な PK/薬力学プロファイルを評価するために、Day -3 に試験実施施設に 10 時間滞在させ血液検体を採取し、その後、Day -2、-1 及び 1 に来院させ、それぞれ投与後 24、48 及び 72 時間（± 1 時間）の血液検体を採取した。

Day -3 に PK/薬力学評価を実施しなかった被験者には、C1D1 での本剤の初回投与後 4 時間にわたって臨床的な観察が実施された。

用量漸増パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D15 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 及び 10 時間（± 10 分）、さらに、C1D8、C1D22、C2D15、C3D1、C3D15 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前（30 分以内）、並びに投与終了来院時に血液検体を採取した。C1D15、C2D1 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前には尿検体も採取した。

治験薬投与期間中、身体的所見、バイタルサイン、ECOG PS、12 誘導心電図（1 回測定）、LVEF［心エコー図（ECHO）/マルチゲート収集法（MUGA）スキャンによる］及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）に基づく安全性評価を行い、Cycle 1 に DLT を評価した。毒性（有害事象）の重症度グレードは、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE、Version 4.03）に従って判定された。DLT を、CTCAE グレード 3 以上かつ本剤と関連あり又は関連あるかもしれない事象と定義した。試験対象とした患者集団では併存症及び併用薬使用の頻度が高いため、有害事象の原因を特定の薬剤に帰するのは困難で

あった。したがって、明らかに本剤と関連なしと判断することができなかったすべての有害事象を DLT の決定に関連する有害事象として扱い、治験チーム（CST）［治験依頼者（医学責任者）、メディカルモニター及び治験責任医師を含むチーム］がレビューした。DLT の定義に明確には該当しなかったその他の毒性も、CST がレビューし、DLT に該当しないか判断した。

CST が、用量レベルごとに新たに得られた安全性及び PK データをレビューし、次用量レベルへの移行（本剤の増量）を決定した。用量漸増パートの最初の用量レベル（用量レベル 1）での本剤の投与レジメンは 1 日 2 回（約 12 時間ごと）投与であったが、用量レベル 1 で得られたデータに基づき、1 日 1 回投与レジメンが採用された。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回投与であった。

拡大パート：

拡大パートの目的は、特定の疾患の被験者を対象に、本剤の MTD 及び／又は RP2D 並びに投与レジメンの安全性及び忍容性を確認し、さらに予備的な臨床効果を評価することであった。

拡大パートには、再発又は進行性胆管癌（約 50 例）、軟骨肉腫（約 25 例）、造影剤で増強されない神経膠腫（約 25 例）、及びその他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍（約 25 例）の 4 つの疾患コホートを含めた。拡大パートの本剤の開始用量及び投与方法は、用量漸増パートで得られた利用可能な安全性及び PK/薬力学データに基づいて、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）以降、500 mg 1 日 1 回投与と設定された。

拡大パートの各疾患コホートへ組み入れられた被験者に対しては、一部の手順を除いて用量漸増パートと同じ手順が適用された。用量漸増パートの手順との相違点は、拡大パートでは、Day -3 の評価を設定しなかったこと、PK/薬力学評価の実施を限定的にしたこと、及び 3 回測定による心電図検査を実施する時点を追加したことであった。

拡大パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D1 及び C2D2 の投与前（30 分以内）並びに投与後 2、3、4、6 及び 8 時間（± 10 分）、さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 の投与前（30 分以内）並びに投与終了来院時に血液検体を採取した。時間を一致させた心電図測定（3 回測定）を、C1D1 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、投与後 3、4 及び 8 時間（± 15 分）に実施した。血液検体採取の規定時点が心電図測定の規定時点と重なる場合には、血液検体採取の 10 分前以内に心電図測定を完了させることとした。また、12 誘導心電図測定（1 回測定）を、Cycle 3 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 に実施した。

すべての被験者を対象とした腫瘍測定のための放射線画像による評価（CT/MRI）及び神経膠腫の被験者のみを対象とした神経学的状態の評価を、スクリーニング時及び治験薬投与期間中の 56 ± 3 日ごと（治験薬投与の遅延及び／又は投与中断に関わらず）、さらに、疾患進行が疑われる場合にはいつでも実施することとした。また、疾患進行以外の理由によって試験を中止した被験者に対しては、投与中止来院時にも実施した。

神経膠腫以外の悪性固形腫瘍の被験者に対しては、陽電子放出断層撮影（PET）検査をスクリーニング時に実施し、その結果が陽性であった場合には、スクリーニング後の CT/MRI 検査と同時点で PET 検査を実施することとした。胆管癌及び軟骨肉腫以外の悪性固形腫瘍の被験者に対

しては、PET 検査をスクリーニング時及び治験薬投与期間中に実施する必要があるか否かの判断を、メディカルモニターに委ねることとした。神経膠腫の被験者に対しては、スクリーニング時の 1H-MRS 検査でベースラインの 2-HG 濃度が明らかな高値であったと治験責任医師が判断した場合には、1H-MRS の追跡検査を実施することとした。拡大パートで得られたすべての画像検査結果は中央画像診断機関に送られた。

腫瘍生検及び血液検体採取を、スクリーニング時及び初回の効果判定時（C3D1）、並びに C3D1 での効果判定結果が安定（SD）又は部分奏効（PR）であった場合にその約 4 カ月後（C7D1）、さらに、疾患進行が疑われる場合にはいつでも、また、投与終了来院時にも実施することとした。同時点で、神経膠腫の被験者のみを対象として、任意で脳脊髄液（CSF）検体も採取した。血液検体及び任意での CSF 検体を腫瘍生検実施日に採取することとした。神経膠腫の被験者に対する腫瘍生検（時点を問わない）及び／又は CSF 採取を、被験者の安全性上の懸念によって実施できない場合には、メディカルモニターに相談の上で免除を受けることとした。スクリーニング時に腫瘍生検による検体を採取できなかった場合には、保管されている原発巣の生検若しくは外科的標本、又は再発巣若しくは転移巣の生検検体を必要とした。

すべての被験者を対象として、投与終了時評価（治験薬の最終投与の約 5 日以内）を実施し、さらに、追跡評価を最終投与後 28 日に設定した。

胆管癌の被験者（用量漸増パート及び拡大パート）に対しては、胆管癌の最後の被験者が治験薬の投与を中止した後 12 カ月が経過するまで（又は同意を撤回する、追跡不能となる若しくは死亡するまで）は 3 カ月ごとに連絡を取って生存状況を評価し、後続の抗悪性腫瘍療法の実施状況及び種類を記録することとした。

9.1.5　診断及び主な選択基準

9.1.5.1　選択基準

以下のすべての基準に合致する患者を、本試験へ組み入れることとした。

1. 用量漸増パート
   - 組織学的又は細胞学的に確定診断された IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）を有し、標準治療後に再発若しくは進行した、又は標準治療に不応であった。
   - 神経膠腫以外の悪性固形腫瘍では RECIST（Version 1.1）に基づく評価可能病変を有し、神経膠腫では RANO 基準又は RANO-LGG に基づく評価可能病変を有している。
2. 拡大パート：胆管癌
   - 治癒的切除、移植及び腫瘍除去療法に不適格な、組織学的又は細胞学的に確定診断された IDH1m を有するステージ II、III 又は IV の胆管細胞癌（肝内、肝外及び傍肝門部）を有している。

     なお、組織学的に混合型の悪性腫瘍を有する患者の組入れを不可とした。
   - Gemcitabine を含むレジメン後に進行した胆管癌を有している。

– 過去に放射線療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法及びその他の局所腫瘍除去療法による治療を受けていない胆管癌の病変があり、そのうち少なくとも 1 つの病変が放射線画像で測定可能である。
過去に治療を受けた病変部位又はそれに隣接した部位で認められた新たな悪性腫瘍の進行については、放射線科医がそれを明確に計測することが可能であれば許容した。

3. 拡大パート：軟骨肉腫
– 完全な外科的切除に適さない、IDH1m を有する局所進行又は転移性軟骨肉腫を有している。

4. 拡大パート：造影剤で増強されない神経膠腫
– 造影剤を用いた MRI 検査において造影剤で増強されない進行性神経膠腫を有している。
– 神経膠腫の進行から 12 カ月未満である。
– 過去（スクリーニング時を含まない）のフルスキャン画像を少なくとも 3 セット利用可能であり、各セットが、2D T2 強調画像、3D T2 強調画像又は FLAIR でスライス厚 5 mm 未満かつスライスギャップ最大 1 mm であり、少なくとも 2 カ月の間隔で撮影されている。
– 組入れ前 6 カ月以内に外科手術（生検は除く）及び放射線療法の治療歴がない。

5. 拡大パート：胆管癌、軟骨肉腫又は造影剤で増強されない神経膠腫以外の悪性固形腫瘍
– 従来の治療に対して抵抗性を示す又は従来の治療に忍容性がない IDH1m を有する悪性固形腫瘍を有している。
– 過去に放射線療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法及びその他の局所腫瘍除去療法による治療を受けていない病変があり、そのうち少なくとも 1 つの病変が放射線画像で測定可能である。
過去に治療を受けた病変部位又はそれに隣接した部位で認められた新たな悪性腫瘍の進行については、放射線科医がそれを明確に計測することが可能であれば許容した。

6. 年齢が 18 歳以上である。
7. 試験実施施設の検査結果に基づき IDH1m を有する疾患であることが記録されている（中央検査を遡及的に実施した）。
8. 試験中に一連の末梢血採血、採尿及び生検を受けることに同意している。
9. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思がある。
試験実施施設及び／又は試験実施施設の治験審査委員会／独立倫理委員会が受諾し承認している場合には、文書同意ができない被験者本人に代わって法定代理人が同意することを許容した。
10. ECOG PS スコアが 0～1 である。
11. 3 カ月以上の生存が期待される。
12. 以下のすべてに該当する十分な骨髄機能を有する。
– 絶対好中球数が 1.5×10^9/L 以上
– ヘモグロビンが 9 g/dL 以上（当該レベルに達するまでの輸血を許容した）

– 血小板数が 75×10^9/L 以上

13. 以下のすべてに該当する十分な肝機能を有する。
– 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下。ただし、ジルベール症候群又は原疾患の合併症が原因とみなされ、メディカルモニターが承認した場合を除く。
– アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2.5 倍以下。ただし、骨転移を有する場合及び／又は原疾患の肝若しくは胆管への侵襲が疑われる場合には、ALP が ULN の 5 倍以下。
14. 以下のいずれかに該当する十分な腎機能を有する。
– 血清クレアチンが ULN の 2.0 倍以下
又は
– 以下の Cockcroft-Gault 式による推算糸球体濾過量（eGFR）に基づくクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超：

（140 – 年齢）×（体重 (kg)）×［0.85（女性のみ）］/（72 × 血清クレアチニン値）

15. 悪性腫瘍の治療を目的とした過去の手術、放射線療法又はその他の療法に起因する臨床的に重要な毒性作用から回復している。
グレード 1 の毒性の残存、又は化学療法に起因する安定したグレード 2 の末梢神経障害が認められる患者などは、メディカルモニターが承認した場合に許容した。
16. 妊娠可能な女性患者の場合は、治験薬投与開始前に医学的に管理された妊娠検査を受けることに同意する必要があるとした。
初回の妊娠検査をスクリーニング時（治験薬の初回投与前 7 日以内）に実施し、治験薬の初回投与日の治験薬投与前に陰性であることを確認した。
妊娠可能とは、子宮摘出術、両側卵巣摘出術若しくは卵管結紮術を受けていない、又は連続した 24 カ月以上にわたり自然閉経（月経が全くない状態）となっていない（すなわち、連続した直近 24 カ月間のいずれかの時点で月経を経験した）、性的に成熟した女性であることと定義した。
妊娠可能な女性患者、並びに生殖能力がある男性患者及びそのパートナーである妊娠可能な女性は、文書同意をしたときから試験中及び本剤の最終投与後 90 日の間に、（女性と男性の両方とも）性交渉を行わないか、効果の高い避妊法を 2 種類使用することに同意することとした。
効果の高い避妊法とは、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、二重バリア法（例：泡状、クリーム状若しくはゲル状の殺精子剤付き合成コンドーム、ペッサリー又は子宮頸管キャップ）又は男性パートナーの精管切除と定義した。

9.1.5.2　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者を本試験に組み入れないこととした。

1. 治験薬の初回投与前 21 日以内に、全身抗悪性腫瘍療法又は放射線療法を受けた。
2. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の治験薬の投与を受けた。
   他の治験薬の 5 半減期以上の期間が経過するまで、本剤の初回投与を行わないこととした。
3. CYP3A4 の高感度な基質である以下の薬剤を使用しており、試験組入れ前に他の薬剤へ切り替えることができない。
   Alfentanil、aprepitant、budesonide、buspirone、conivaptan、darifenacin、darunavir、dronedarone、eletriptan、eplerenone、felodipine、indinavir、fluticasone、lopinavir、lovastatin、lurasidone、maraviroc、midazolam、nisoldipine、quetiapine、saquinavir、sildenafil、simvastatin、tolvaptan、tipranavir、triazolam、ticagrelor、vardenafil 及び／又は CYP2B6 基質である bupropion、efavirenz。
4. トランスポーターである P-糖蛋白質の高感度な基質である以下の薬剤を使用しており、試験組入れ前に他の薬剤へ切り替えることができない。
   Aliskiren、ambrisentan、colchicine、dabigatran etexilate、digoxin、fexofenadine、maraviroc、posaconazole、ranolazine、saxagliptin、sitagliptin、talinolol 及び tolvaptan。
5. 治癒的効果の可能性がある抗悪性腫瘍療法を受けることが可能である。
6. 妊娠中又は授乳中である。
7. 抗感染療法を必要とする活動性の重度の感染症を有する、又はスクリーニング来院時若しくは治験薬の初回投与日に 38.5°C 超の予期せぬ発熱が認められる（治験責任医師の判断で、腫瘍熱を有する患者の組入れを許容した）。
8. 本剤の成分のいずれかに対する過敏症の既往がある。
9. New York Heart Association（NYHA）分類のクラス III 若しくは IV のうっ血性心不全、又は C1D1 前約 28 日以内の ECHO 若しくは MUGA スキャンで LVEF が 40%未満である。
10. 過去 6 カ月以内に心筋梗塞の既往がある。
11. 不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症の既往がある。
12. 重度及び／又はコントロール不良な心室性不整脈の既往がある。
13. 心拍補正 QT 間隔（QTc）が 450 ms 以上である、又は QT 延長若しくは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）がある。
    右脚ブロック及び QTc 延長が認められる患者については、メディカルモニターが組入れ可否をレビューすることとした。
14. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を使用している。
15. ヒト免疫不全ウイルスの感染の既往又は活動性の B 型又は C 型肝炎を有する。
16. 文書同意又は試験へ協力若しくは参加する能力を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、その他の医学的又は精神的状態がある。
17. 嚥下障害、短腸症候群若しくは胃不全麻痺の既往がある、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するその他の状態がある。

18. 未治療の脳転移、症候性の脳転移若しくは症状のコントロールを目的とする療法を必要としている脳転移を有する、又は治験薬の初回投与前 2 カ月以内に症状のコントロールを目的とした放射線照射、手術若しくはその他の療法を受けた。
神経膠腫を有し、スクリーニング時の MRI 検査実施前 5 日間に安定したステロイド投与レジメンを実施中であった患者については、メディカルモニターが承認した場合に組入れを許容した。
19. グレード 4 の星細胞腫の既往がある（拡大パートにおいて造影剤で増強されない神経膠腫コホートへの組入れ対象者にのみ適用）。

9.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

9.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 170 例
  - 用量漸増パート：約 45 例
    神経膠腫以外の悪性固形腫瘍コホート：約 3～5 例/用量 × 6 用量
    神経膠腫コホート：約 3 例/用量 × 5 用量
  - 拡大パート：約 125 例
    胆管癌コホート：約 50 例
    軟骨肉腫コホート：約 25 例
    造影剤で増強されない神経膠腫コホート：約 25 例
    その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍コホート：約 25 例

9.1.6.2　解析時

- 治験薬投与被験者数：168 例
- Dose Determining 解析対象集団（DDS）：60 例
- 安全性解析対象集団：168 例
- 最大の解析対象集団（FAS）：168 例
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：158 例
- PK 解析対象集団（PKAS）：168 例（用量漸増パート：60 例、拡大パート 108 例）
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：168 例（用量漸増パート：60 例、拡大パート 108 例）

9.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

9.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 50、200 及び 250 mg 経口用錠剤（ロット番号は以下のとおり）

50 mg 経口用錠剤：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、

200 mg 経口用錠剤：[redacted]

250 mg 経口用錠剤：[redacted]

9.1.7.2　対照薬

なし

9.1.7.3　用量・用法・投与期間

9.1.7.3.1　用量漸増パートの用法・用量

各用量レベルで最初の 3 例に対しては Day -3 に本剤を単回経口投与し、C1D1 から 28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与した。各用量レベルのその他の被験者に対しては、C1D1 に本剤の投与を開始し、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与した。サイクル間に休薬期間を設けなかった。

各被験者に投与する本剤の用量は、その被験者が本試験に適格と判断された時点でどの用量レベルが組入れ中であったかによって規定された。

開始用量（用量レベル 1）は、本剤 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与であった。用量レベル 1 の実施後、得られたデータに基づき、1 日 1 回経口投与が採用された。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回経口投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回経口投与であった。

9.1.7.3.2　拡大パートの用法・用量

本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。

9.1.7.3.3　投与期間

本剤の投与を、疾患進行、規定した以外の許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで継続した。

ただし、RECIST、RANO 基準又は RANO-LGG（拡大パートの被験者のみ対象）による評価で進行が認められた被験者のうち、治験薬投与によってベネフィットを得ている（例：進行の減速）と治験責任医師が判断した被験者に対して、メディカルモニターが承認した場合、治験薬の投与継続を許容した。

9.1.8　評価基準及び評価項目

9.1.8.1　安全性

- 有害事象（DLT の決定、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）のモニタリング（有害事象の重症度を NCI CTCAE Version 4.03 によって評価）
- 安全性に関する臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF 及び ECOG PS のモニタリング

9.1.8.2　薬物動態及び薬力学

- 規定した時点での一連の採血で得られたデータに基づく、本剤の血漿中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータ*
- 規定した時点での採血及び採尿、並びに腫瘍生検で得られた 2-HG 濃度に基づく、本剤の薬力学的作用#
- 採取された CSF（神経膠腫の被験者のみ）に基づく、IDH1m の状態、2-HG 濃度、代謝プロファイル及び遺伝子発現

*以下を含む PK パラメータを、本剤の血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの Day -3、C1D15 及び C2D1 並びに拡大パートで算出）。
- $AUC_{0\text{-}12}$：0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの 1 日 2 回投与時のみで算出）。
- $AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［1 日 1 回投与時のみで算出。反復投与時には投与間隔（tau）が 24 時間となるため、本パラメータは $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する］。
- $AUC_{0\text{-}72}$：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの Day -3 で算出）。
- $AUC_{0\text{-}tau}$：0 時間から次回投与前までの血漿中濃度－時間曲線下面積。
- C_{max}：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- R_{acc}(AUC)：AUC に基づく蓄積率。以下の式で算出した。
  - 1 日 1 回投与時
    (C1D15 又は C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$) / (Day -3 の $AUC_{0\text{-}24}$)（用量漸増パート）
    又は (C2D1 の $AUC_{0\text{-}8}$) / (C1D1 の $AUC_{0\text{-}8}$)（拡大パート）
  - 1 日 2 回投与時
    (C1D15 又は C2D1 の $AUC_{0\text{-}12}$) / (Day -3 の $AUC_{0\text{-}12}$)（用量漸増パート）

- $R_{acc}(C_{max})$：C_{max} に基づく蓄積率。以下の式で算出した。
  (C1D15 又は C2D1 の C_{max}) / (Day -3 の C_{max})（用量漸増パート）
  又は (C2D1 の C_{max}) / (C1D1 の C_{max})（拡大パート）
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。$\ln(2) / \lambda_z$ として算出した。
- λ_z：最終相での見かけの消失速度定数。
- CL_{ss}/F：定常状態の見かけのクリアランス。用量 / $AUC_{0\text{-}tau}$ として算出した。

#以下を含む薬力学パラメータを、2-HG の血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- C_{avg}：平均濃度［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］。
- B：血漿中 2-HG 濃度のベースライン値。用量漸増パートで Day -3 に単回投与を受けた被験者（各用量レベルの最初の 3 例）では Day -3 の治験薬投与前の血漿中 2-HG 濃度であり、その他の用量漸増パートの被験者及び拡大パートの被験者では C1D1 の治験薬投与前の血漿中 2-HG 濃度。
- $AUEC_{0\text{-}10}$：0 時間から 10 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートで算出）。
- $AUEC_{0\text{-}8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（用量漸増パート及び拡大パートで算出）。
- $\%BAUEC_{0\text{-}10}$：$AUEC_{0\text{-}10}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率。以下の式で算出した［用量漸増パートで算出。t_{last} は 10 時間である（t_{last} = 濃度測定可能最終時点までの時間）］。
  $[\{ (B \times t_{last}) - AUEC_{0\text{-}10} \} / (B \times t_{last})] \times 100$
- $\%BAUEC_{0\text{-}8}$：$AUEC_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率。以下の式で算出した（用量漸増パート及び拡大パートで算出。t_{last} は 8 時間である）。
  $[\{ (B \times t_{last}) - AUEC_{0\text{-}8} \} / (B \times t_{last})] \times 100$
- $\%BC_{avg}$：C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率。以下の式で算出した（用量漸増パート及び拡大パートで算出）。
  $\{ (B - C_{avg}) / B \} \times 100$

9.1.8.3　臨床効果

- 一連の放射線画像（CT 又は MRI）を用いた、RECIST に基づく治療反応性（神経膠腫以外の悪性固形腫瘍）及び RANO 基準又は RANO-LGG（拡大パートが対象）に基づく治療反応性（神経膠腫）
- 客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間［OS（胆管癌が対象）］及び奏効に到達するまでの時間（TTR）

9.1.8.4　探索的評価

以下の項目を探索的に評価した。

- 腫瘍検体中の Ki67 レベル
- 神経膠腫の被験者の血液、尿及び腫瘍検体並びに画像（1H-MRS）を用いた、早期の臨床効果及び薬力学マーカーと予後との関係
- 腫瘍検体を用いた、ヘマトキシリン・エオジン染色及び特定の細胞型マーカーに対する免疫組織化学染色による形態学的所見及び細胞分化
- 用量漸増パートを対象とした、潜在的な CYP3A4 誘導マーカーとしての血漿中コレステロール及び 4β-OHC レベル
- 血漿、尿及び腫瘍組織を用いた代謝プロファイリング
- 造影剤で増強されない神経膠腫を対象とした、FLAIR 法による腫瘍体積に基づく腫瘍増殖速度

9.1.9　解析方法

本試験の主要目的は本剤の MTD 及び／又は RP2D を決定することであったため、主に記述的な統計解析手法を用いた。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、安全性、PK、薬力学及び臨床効果パラメータに関して、用量レベル別、疾患別及び全体の要約表を作成した。用量漸増パートで本剤を投与された被験者は、特に言及がない限り、拡大パートで同じ用量レベル及び投与スケジュールで本剤を投与された被験者と併合した。

カテゴリカルデータを、頻度分布［被験者の数及び割合（%）］を用いて要約した。連続データを、記述統計量（被験者の数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの期間を推定した。点推定値及び 95%信頼区間（CI）を適宜算出するとともに、中央値及び他の分位値、並びに個々の時点での推定値（3、6 及び 12 カ月率など）も算出した。

2017 年 5 月 12 日（本試験継続中）のデータカットオフ日までに得られたすべての被験者データに基づいて本試験のデータを解析し、その結果を Primary clinical study report（CSR）で報告した。Primary CSR のデータカットオフ日以降も治験薬の投与を継続する被験者の追加データは、すべての被験者の試験中止後に報告することとした。

また、2019 年 1 月 16 日（本試験継続中）のデータカットオフ日までの本試験のデータに基づいて臨床効果及び安全性の結果を更新し、その結果を CSR Addendum 1.0 で要約した。

本 2.7.6_9 項では、特に言及がない限り、CSR Addendum 1.0 に基づいて本試験の結果を示した。

9.1.9.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて、臨床データを評価し、提示した。

- DDS：
  Cycle 1 で DLT を発現した被験者、又は Cycle 1 で計画された投与の 75%（28 日間のうち 21 日）以上を完了し、かつ Cycle 1 の期間中に DLT が発現しなかったと結論付けるのに十分な安全性データが得られたと CST によって判断された被験者のいずれかに該当するすべての被験者。
- 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。実際の治験薬投与に基づき被験者を分類した。安全性解析対象集団を安全性の解析に用いた。
- FAS：
  治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。割り付けられた用量レベル、投与スケジュール又は疾患コホートに基づき被験者を分類した。FAS を安全性の解析を除くすべての解析（例：ベースライン、人口統計学、臨床効果）に用いた。
- PPS：
  評価可能なベースラインのスキャンデータ及び 1 回以上のベースライン後のスキャンデータを有し、かつ、治験実施計画書の規定を順守しており、以下に示すような重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者から成るサブセット。
  – 悪性固形腫瘍を有していない
  – IDH1m を有する疾患であること（試験実施施設の検査結果に基づく）が記録されていない
  – 本剤の投与中に、他の抗悪性腫瘍療法を受けている

以下の解析対象集団を用いて、PK 及び薬力学データを評価し、提示した。

- PKAS：
  本剤を 1 回以上投与され、かつ、PK パラメータを評価するのに十分な血液検体データを有するすべての被験者。
- PDAS：
  治験薬を 1 回以上投与され、かつ薬力学パラメータを評価するのに十分な血液検体データを有するすべての被験者。

9.1.9.2　安全性の解析

特に言及がない限り、有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0（Primary CSR）又は Version 21.1（CSR Addendum）に従って器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）で示した。有害事象の重症度を NCI CTCAE Version 4.03 に従って評価した。すべての有害事象を一覧表に示し、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを対象として要約した。TEAE を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの間に初めて発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の

投与中止に至った TEAE（死亡に至った TEAE を除く）を対象として、それぞれの被験者ごとの一覧表を作成した。

9.1.9.3　薬物動態及び薬力学の解析

記述統計量を用い、用量レベルごと（及び適宜、集団全体）に PK パラメータを要約した。血漿中の本剤濃度と、血漿、尿又は腫瘍中の 2-HG 濃度との関係を、記述統計及び図解によって探索的に評価した。

9.1.9.4　臨床効果の解析

神経膠腫以外の悪性固形腫瘍では RECIST に基づき、また、神経膠腫では RANO 基準又は RANO-LGG［拡大パート（造影剤で増強されない神経膠腫）が対象］に基づき、治験責任医師が治療反応性を判定した。各評価時点での治療反応性を被験者ごとに一覧表に示した。最良総合効果（BOR）及び ORR について、用量レベル別、疾患別及び全体の要約を示した。ORR の両側 95% CI を算出した。

9.1.10　試験実施施設

13 施設（米国及びフランス）、全施設で被験者の組入れあり。

9.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
データカットオフ日（Primary CSR）：2017 年 5 月 12 日
データカットオフ日（CSR Addendum 1.0）：2019 年 1 月 16 日

9.2　被験者の内訳

Primary CSR のデータカットオフ日（2017 年 5 月 12 日）までに、本試験への被験者の組入れは完了し、最後に組み入れられた被験者は治験薬の初回投与を受けていた。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回投与であった。全体で、本剤を 1 回以上投与された被験者は 168 例であった。CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（2019 年 1 月 16 日）時点で、本試験は継続中であった。

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日時点での用量レベル別の被験者の内訳（FAS、全対象疾患併合）を表 9.2:1 に示す。

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日時点で、168 例のうち 146 例（86.9%）が治験薬の投与を中止し、22 例（13.1%）が治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与中止理由は、疾患進行が最も多く 123 例（73.2%）であった。

表 9.2:1　用量レベル別の被験者の内訳（FAS、全対象疾患併合）

Disposition	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Treatment Status									
On Treatment	0	0	0	17 (13.1)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	2 (40.0)	22 (13.1)
Discontinued Treatment	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	113 (86.9)	5 (100.0)	5 (83.3)	2 (50.0)	3 (60.0)	146 (86.9)
Primary Reason for Treatment Discontinuation									
Progression of Disease	3 (75.0)	8 (88.9)	3 (60.0)	97 (74.6)	5 (100.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	123 (73.2)
Clinical Progression[1]	0	0	0	8 (6.2)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Adverse Event	0	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
Death	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Withdrawal by Subject	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
Other	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)

Source: m5.3.5.4.5 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.1. Data cutoff date: 16 January 2019.

Abbreviations: BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; PD = progressive disease; QD = once daily.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).

1　Clinically deteriorating, but no radiographic PD.

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日時点での用量レベル別の解析対象集団の内訳（FAS、全対象疾患併合）を表 9.2:2 に示す。

試験全体で、本剤を 1 回以上投与された 168 例全例が、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。また、168 例のうち 60 例（35.7%）が DDS に含まれた。

PPS から除外された被験者は 10 例であり、このうち 8 例は、PPS 採用の基準「評価可能なベースラインのスキャンデータ及び 1 回以上のベースライン後のスキャンデータを有する」を満たさなかった被験者であり、他の 2 例は、PPS 不採用の基準「IDH1m を有する疾患であること（試験実施施設の検査結果に基づく）が記録されていない」に該当した被験者であった。

表 9.2:2　用量レベル別の解析対象集団の内訳（FAS、全対象疾患併合）

Analysis Dataset	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
FAS[1]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	130 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	168 (100.0)
SAS[2]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	130 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	168 (100.0)
DDS[3]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	22 (16.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	60 (35.7)
PPS[4]	3 (75.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	123 (94.6)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	4 (80.0)	158 (94.0)

Source: m5.3.5.4.5 CSR Addendum 1.0, Table 14.1.1.1. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: BID = twice daily; CST = clinical study team; DDS = Dose Determining Set; DLT = dose-limiting toxicity; FAS = Full Analysis Set; PPS = Per Protocol Set; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).
1 FAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned.
2 SAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.
3 DDS: all subjects who either had a DLT in Cycle 1, or completed ≥75% of their planned Cycle 1 doses (21 of 28 days), and were considered by CST to have had sufficient safety data available to conclude that a DLT did not occur during Cycle 1.
4 PPS: subset of FAS subjects who were compliant with requirements of the study protocol and had no major protocol violations and for whom the baseline scan and at least 1 post baseline scan were available and evaluable.

Primary CSR のデータカットオフ日時点と CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日時点で、PK 及び薬力学解析のために利用可能な血液検体データを有する被験者数に変更はなく、本剤の曝露に関する PK 解析の対象被験者数は、用量漸増パートの 60 例及び拡大パートの 108 例であった。血漿中 2-HG 濃度に関する薬力学解析の対象被験者数も、用量漸増パートの 60 例及び拡大パートの 108 例であった。詳細を 9.6 項に示す。

9.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Primary CSR のデータカットオフ日時点で本試験への被験者の組入れは完了していたため、Primary CSR のデータカットオフ日と CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に違いはなかった。

用量レベル別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS、全対象疾患併合）をそれぞれ表 9.3:1 及び表 9.3:2 に示す。

被験者の過半数が女性［88 例（52.4%）］及び 60 歳未満［115 例（68.5%）］であり、年齢の中央値は 54.0 歳、体格指数（BMI）の中央値は 25.84 kg/m^2 であった。人種及び民族別では、白人［132 例（78.6%）］及び非ヒスパニック又はラテン系［121 例（72.0%）］の割合が高かった。

168 例のうち 166 例（98.8%）が *IDH1* 遺伝子変異陽性であり、よくみられた変異は R132C［74 例（44.0%）］及び R132H［61 例（36.3%）］であった。

疾患別の内訳は、胆管癌 73 例（43.5%）、軟骨肉腫 21 例（12.5%）、造影剤で増強される神経膠腫 31 例（18.5%）、造影剤で増強されない神経膠腫 35 例（20.8%）、その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍 8 例（4.8%）であった。

表 9.3:1　用量レベル別の人口統計学的特性（FAS、全対象疾患併合）

Demographics	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)	Overall (N=168)
Sex, n (%)									
Female	2 (50.0)	3 (33.3)	4 (80.0)	70 (53.8)	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (80.0)	88 (52.4)
Male	2 (50.0)	6 (66.7)	1 (20.0)	60 (46.2)	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	80 (47.6)
Age [years]									
n	4	9	5	130	5	6	4	5	168
Mean (SD)	64.5 (18.57)	53.0 (15.55)	59.6 (7.83)	52.1 (13.25)	45.4 (12.18)	54.8 (15.07)	33.5 (6.14)	55.2 (10.89)	52.2 (13.58)
Median	62.0	52.0	57.0	53.0	41.0	61.0	35.5	55.0	54.0
Min, Max	46, 88	31, 74	52, 71	21, 81	30, 61	32, 67	25, 38	38, 66	21, 88
Age Categories [years], n (%)[1]									
<60	2 (50.0)	6 (66.7)	3 (60.0)	90 (69.2)	4 (80.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	3 (60.0)	115 (68.5)
60 - <65	0	0	1 (20.0)	17 (13.1)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	20 (11.9)
65 - <75	1 (25.0)	3 (33.3)	1 (20.0)	18 (13.8)	0	3 (50.0)	0	1 (20.0)	27 (16.1)
75 - <85	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
≥85	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Race, n (%)									
White	4 (100.0)	8 (88.9)	5 (100.0)	97 (74.6)	4 (80.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	132 (78.6)
Black or African American	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Asian	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Not Reported	0	1 (11.1)	0	27 (20.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	30 (17.9)

表 9.3:1　用量レベル別の人口統計学的特性（FAS、全対象疾患併合）（続き）

Demographics	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)	Overall (N=168)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	1 (25.0)	2 (22.2)	0	5 (3.8)	0	0	0	0	8 (4.8)
Not Hispanic or Latino	2 (50.0)	6 (66.7)	5 (100.0)	90 (69.2)	4 (80.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	121 (72.0)
Not reported	1 (25.0)	1 (11.1)	0	35 (26.9)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	39 (23.2)
Baseline BMI [kg/m^2][2]									
n	4	9	5	129	5	6	4	5	167
Mean (SD)	28.64 (4.905)	28.56 (4.035)	25.86 (2.674)	26.90 (5.602)	25.01 (4.956)	23.09 (3.743)	26.02 (0.748)	24.06 (7.590)	26.70 (5.395)
Median	27.59	27.95	26.10	25.74	26.26	23.66	26.01	24.71	25.84
Min, Max	24.5, 34.9	21.6, 35.4	23.0, 29.3	16.9, 48.8	18.0, 29.7	17.0, 27.8	25.1, 26.9	14.0, 34.4	14.0, 48.8

Source: m5.3.5.4.4 Primary CSR, Table 14.1.2.1. Data cutoff date: 12 May 2017.

Abbreviations: BID = twice daily; BMI = baseline body mass index; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation.

Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration.

1　Age (years) = integer ≤ [(informed consent date – birth date + 1) / 365.25].

2　BMI (kg/m^2) = weight in kg / (height in m^2).

表 9.3:2　用量レベル別のベースラインの疾患特性（FAS、全対象疾患併合）

Baseline Disease Characteristic	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Disease Type									
Cholangiocarcinoma	2 (50.0)	3 (33.3)	1 (20.0)	62 (47.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	73 (43.5)
Chondrosarcoma	1 (25.0)	0	4 (80.0)	11 (8.5)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	21 (12.5)
Enhancing Glioma	1 (25.0)	4 (44.4)	0	22 (16.9)	4 (80.0)	0	0	0	31 (18.5)
Non-enhancing Glioma	0	2 (22.2)	0	28 (21.5)	1 (20.0)	0	4 (100.0)	0	35 (20.8)
Other Solid Tumor With IDH1 Mutation	0	0	0	7 (5.4)	0	1 (16.7)	0	0	8 (4.8)
ECOG PS at Baseline									
0	2 (50.0)	2 (22.2)	3 (60.0)	51 (39.2)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (40.0)	66 (39.3)
1	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (40.0)	78 (60.0)	4 (80.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	101 (60.1)
2	0	0	0	1 (0.8)[1]	0	0	0	0	1 (0.6)[1]
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baseline Creatinine Clearance									
<15 mL/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 - <30 mL/min	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
30 - <60 mL/min	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	9 (6.9)	0	2 (33.3)	0	0	14 (8.3)
60 - <90 mL/min	1 (25.0)	1 (11.1)	2 (40.0)	29 (22.3)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	35 (20.8)
≥90 mL/min	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (40.0)	91 (70.0)	5 (100.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	4 (80.0)	118 (70.2)

表 9.3:2　用量レベル別のベースラインの疾患特性（FAS、全対象疾患併合）（続き）

Baseline Disease Characteristic	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Local *IDH1* Mutation Positive									
Yes	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	129 (99.2)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	166 (98.8)
No	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Missing	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Local *IDH1* Mutation Type									
R132C	2 (50.0)	3 (33.3)	5 (100.0)	58 (44.6)	0	4 (66.7)	0	2 (40.0)	74 (44.0)
R132G	0	0	0	5 (3.8)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	9 (5.4)
R132H	1 (25.0)	6 (66.7)	0	47 (36.2)	5 (100.0)	0	2 (50.0)	0	61 (36.3)
R132L	1 (25.0)	0	0	7 (5.4)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)
R132P	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R132S	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
R132V	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R132 - Unknown	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Other	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	3 (1.8)
Missing	0	0	0	1 (0.8)[2]	0	1 (16.7)[3]	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.4.4 Primary CSR, Table 14.1.2.1 and Table 14.1.3.5. Data cutoff date: 12 May 2017.

Abbreviations: BID = twice daily; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS = Full Analysis Set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; PS = performance status; QD = once daily.

Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration.

1 Subject [redacted] had an ECOG PS of 1 at Screening, which was recorded as an ECOG PS of 2 at C1D1 before administration of the first dose of Ivosidenib (m5.3.5.4.4 Primary CSR, Listing 16.2.9.5).

2 Subject [redacted] who did not satisfy the entry criteria, was documented as IDH1 mutation positive in the pathology report submitted with the eligibility packet; however, after enrollment, a revised pathology report was identified by the site staff that corrected an error confirming the mutation should be IDH2 instead of IDH1. Subsequently, the subject was withdrawn from the study.

3 Subject [redacted] in the disease cohort for subjects with other solid tumor with IDH1 mutation (800 mg QD) was deemed IDH1 mutation positive by local laboratory evaluation during screening; however, the data are missing from the final dataset.

9.4　最大耐量及び／又は第 II 相試験推奨用量の決定

用量漸増パートで 1200 mg 1 日 1 回までの用量が投与されたが、いずれの用量レベルでも DLT は認められず、MTD には達しなかった。

用量漸増パートで得られた利用可能な安全性及び PK/薬力学データに基づいて、拡大パートでの本剤の用量レベルは、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）以降、500 mg 1 日 1 回投与と設定された。

9.5　臨床効果の結果

本項では、FAS を対象として、本試験の用量漸増パートと拡大パートから得られた臨床効果の結果を、疾患（胆管癌、軟骨肉腫、造影剤で増強されない神経膠腫、造影剤で増強される神経膠腫、及びその他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍）別に併合して示す。

9.5.1　胆管癌

胆管癌 73 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、PR 4 例（5.5%）及び SD 41 例（56.2%）であった。また、SD 例の多くで、PR 又は完全奏効（CR）の規準に合致しなかったものの腫瘍縮小が認められた。PR を達成した 4 例の内訳は、本剤 300 mg 1 日 1 回投与群の 1 例及び 500 mg 1 日 1 回投与群の 3 例であった。

ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）は 5.5%であり、PR を達成した 4 例の TTR は 3.7～7.4 カ月、DOR は 5.6～27.6 カ月であった。

PFS の中央値は 3.8 カ月（95% CI：3.6～7.3 カ月）であり、6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 40.2%及び 20.8%であった。OS の中央値は 12.2 カ月（95% CI：9.2～20 カ月）であった。

9.5.2　軟骨肉腫

軟骨肉腫 21 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、SD が 11 例（52.4%）であり、CR 又は PR を達成した被験者はいなかった。したがって、DOR 及び TTR を評価することはできなかった。

PFS の中央値は 5.6 カ月（95% CI：1.9～7.4 カ月）であり、6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 39.5%及び 22.6%であった。

9.5.3　造影剤で増強されない神経膠腫

造影剤で増強されない神経膠腫 35 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、PR 1 例（2.9%）、SD 30 例（85.7%）であった。PR を達成した 1 例は、本剤 500 mg 1 日 1 回投与群であった。

ORR［CR、PR 又は minor Response（mR）を達成した被験者の割合］は 2.9%であり、PR を達成した 1 例の TTR は 14.8 カ月間、DOR は約 22.1 カ月であった。

PFS の中央値は 13.6 カ月（95% CI：9.2～33.2 カ月）であり、6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 74.3%及び 54.3%であった。

9.5.4　造影剤で増強される神経膠腫

造影剤で増強される神経膠腫 31 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、SD 14 例（45.2%）であり、CR、PR 又は mR を達成した被験者はいなかった。したがって、DOR 及び TTR を評価することはできなかった。

PFS の中央値は 1.4 カ月（95% CI：1.0～1.9 カ月）であり、6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 16.1%及び 9.7%であった。

9.5.5　その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍

Primary CSR のデータカットオフ日までに、その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍 8 例全例が治験薬の投与を中止していた。投与中止の主な理由は、疾患進行が 6 例（75.0%）と最も多く、臨床的増悪（放射線画像では疾患進行を確認できない臨床的な悪化）及び治療ベネフィットの欠如が各 1 例であった。

その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍 8 例のうち、BOR が SD であった被験者は 2 例であった。

9.6　薬物動態及び薬力学の結果

本試験の Primary CSR のデータカットオフ日（2017 年 5 月 12 日）及び CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日（2019 年 1 月 16 日）までのデータに基づき、それぞれ Initial PK/PD report（AG120-C-002-PKPD）及び PK/PD report addendum（AG120-C-002-PKPD-ADD1）として、PK 及び薬力学の解析に関する完全な報告書を作成した。

Initial PK/PD report（AG120-C-002-PKPD）で報告した PK 及び薬力学の結果の要約を Primary CSR に記載した。PK/PD report addendum（AG120-C-002-PKPD-ADD1）で報告した PK 及び薬力学の結果は Initial PK/PD report（AG120-C-002-PKPD）と一貫しており、CSR Addendum 1.0 では薬物動態及び薬力学の結果を記載しなかった。そのため、本項では、Primary CSR に記載した PK 及び薬力学の結果の要約を提示する。

薬物動態及び薬力学解析に用いたデータセットの用量レベル別の被験者数を表 9.6:1 に示す。

表 9.6:1 薬物動態及び薬力学解析に用いたデータセットの用量レベル別の被験者数

Study Day	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)
Dose escalation, n								
D-3	4	8[2]	5	15	5	6	4	5[5]
C1D15	3	8	5	22	5	6	4	5
C2D1	3	7	5	22	5	5	4	5
Expansion, n[1]								
C1D1	--	--	--	104[3]	--	--	--	--
C2D1	--	--	--	95[4]	--	--	--	--

Source: m5.3.4.2.3 AG120-C-002-PKPD Report Table 8. Data cutoff date: 12 May 2017.
Abbreviations: BID = twice daily; C = cycle; D = day; N = number of subjects in a cohort; n = number of subjects per study visit; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Note: Overall, 168 subjects who received at least 1 dose of Ivosidenib had sufficient plasma sample data to evaluate PK parameters and were included in the PK analysis dataset.

1 The expansion portion includes 4 cohorts of 7 to 40 subjects from each specific disease type.
2 For the PD analysis population, n=7; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
3 For the PD analysis population, n=102; 2 subjects were excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
4 For the PD analysis population, n=94; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
5 For the PD analysis population, n=4; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.

9.6.1 薬物動態の結果

C2D1 の本剤の血漿中濃度を探索的にプロットしたところ、胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者と比較して、神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者では、曝露量が小さい傾向がみられた。そこで、用量漸増パートでは、被験者を腫瘍タイプに基づき、(1) 胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と、(2) 神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団の 2 つの腫瘍部分集団に分け、本剤の血漿中濃度及び PK パラメータを要約した。さらに、拡大パートでは、(1) 胆管癌、(2) 軟骨肉腫、(3) 造影剤で増強されない神経膠腫、(4) その他の悪性固形腫瘍の 4 つの疾患タイプごとに本剤の PK パラメータを要約した。

単回投与後、本剤は速やかに吸収され、t_{max} の中央値は、検討した腫瘍部分集団及び腫瘍タイプのすべてで同程度であった。C_{max} に到達後、本剤の濃度は双指数関数的に低下した。検討した腫瘍タイプのすべてを通して、100～1200 mg を単回投与したときの本剤の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、おおむね用量比例を下回る増加を示した。

(1) 胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と比較して、(2) 神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団では、本剤の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-72}）は低値を示し、$t_{1/2}$ の平均値の短縮がみられた。本剤の C_{max} 及び AUC には、低～比較的高度の個体間変動が認められた。

本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、検討した腫瘍タイプのすべてで C1D15 までに定常状態に達した。

（1）胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と比較して、(2）神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団では、C1D15 及び C2D1 の CL_{ss}/F の平均値はわずかに高値を示した。

検討した腫瘍タイプのすべてを通して、本剤の中等度の蓄積傾向が一貫して認められた。被験者全体で、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の個体間変動は中程度であり、幾何変動係数はそれぞれ 34.3%及び 30.7%であった。

用量漸増パートと拡大パートのデータを併合し、被験者のベースライン特性データを用いて、内因性及び外因性要因が本剤の PK に及ぼす影響を探索的に解析した。

腫瘍部分集団［(1）胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と、(2）神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団］を対象とした探索的な評価の結果から、軽度若しくは中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、又は弱い CYP3A4 阻害物質若しくは誘導物質の併用投与のいずれも、本剤の CL_{ss}/F（C2D1 で評価）に対して明らかな影響を及ぼさないことが示された。

9.6.2　薬力学の結果

用量漸増パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者の血漿中 2-HG 濃度の平均値（用量レベルごとに算出した値）は、ベースライン時にそれぞれ 221.7～5220 ng/mL 及び 94.2～1490 ng/mL と高値を示したが、本剤投与後には、健康被験者で測定された値（72.6 ± 21.8 ng/mL）まで低下した。血漿中 2-HG 濃度は、本剤連日投与開始の 1 週間後から健康被験者で測定された値の近くに抑えられ、この血漿中 2-HG 抑制効果は投与期間（最大 17 サイクル）を通して維持された。

用量漸増パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を単回投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率の平均値は、約 30%（軟骨肉腫）～46%（胆管癌）であった（以下同順)。胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率の平均値は単回投与時よりも高く、C1D15 及び C2D1 でそれぞれ約 54%～79%及び約 59%～80%であった。

拡大パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 抑制率の C2D1 の平均値は、胆管癌の被験者で約 77%、軟骨肉腫の被験者で約 40%であった。

用量漸増パート及び拡大パートで、胆管癌の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの $AUEC_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 抑制率の C2D1 における中央値（両パートのデータを併合）は、88.3%（範囲：-23.7%～98.4%）であった。

神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者の血漿中 2-HG 濃度の平均値（用量レベルごとに算出した値）は、ベースライン時に 49.7～97.1 ng/mL であり、健康被験者で測定された値と同程度であった。本剤投与開始後の血漿中 2-HG 濃度の平均値も健

康被験者で測定された値と同程度であった。そのため、血漿中 2-HG 濃度のベースラインからの低下を算出しなかった。

腫瘍生検による検体数は限られるが、腫瘍中 2-HG 濃度に対しては、本剤 500 mg の 1 日 1 回反復投与による抑制効果が C3D1 までに現れることが示唆された。また、データ数は限られるが、腫瘍生検（検討した腫瘍タイプのすべて）による検体中の 2-HG 濃度と血漿中 2-HG 濃度との PK/薬力学的相関性を探索的に評価した結果から、腫瘍中 2-HG 濃度の低下に伴って血漿中 2-HG 濃度が低下したことが示唆された。

9.7　安全性の結果

9.7.1　曝露状況

CSR Addendum 1.0 のデータカットオフ日時点で、被験者全体（安全性解析対象集団、計 168 例）の治験薬の投与期間の中央値は 3.70 カ月（範囲：0.4～50.5 カ月）であり、治験薬を 6 カ月以上投与された被験者は 70 例（41.7%）、12 カ月以上投与された被験者は 49 例（29.2%）であった。本剤 500 mg 1 日 1 回投与群（計 130 例）では、治験薬の投与期間の中央値は 4.06 カ月であり、治験薬を 6 カ月以上投与された被験者は 56 例（43.1%）、12 カ月以上投与された被験者は 40 例（30.8%）であった。

168 例全例の相対用量強度の中央値は 99.6%であった。用量変更はほとんど発生せず、1 回以上減量した被験者は 6 例（3.6%）であり、2 回以上減量した被験者は 1 例（0.6%）であった。このことから、全般的に服薬遵守状況は良好であったことが示された。

9.7.2　有害事象

TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 9.7:1 に示す。

TEAE は、安全性解析対象集団全体の 98.2%（168 例中 165 例）に認められた。治験薬と関連する TEAE は、安全性解析対象集団全体の 64.9%（109 例）に認められた。

本剤 500 mg 1 日 1 回投与群以外の用量レベルの被験者数は少なかったが、TEAE の発現割合は、本剤 500 mg 1 日 1 回投与群とその他の用量レベルで同程度であった。認められた TEAE の大半は非重篤であり、グレード 1 又は 2 の事象であった。

表 9.7:1　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects								
Adverse Event	**100 mg BID (N=4)** n (%)	**300 mg QD (N=9)** n (%)	**400 mg QD (N=5)** n (%)	**500 mg QD (N=130)** n (%)	**600 mg QD (N=5)** n (%)	**800 mg QD (N=6)** n (%)	**900 mg QD (N=4)** n (%)	**1,200 mg QD (N=5)** n (%)	**Overall (N=168)** n (%)
Any AE	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	128 (98.5)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	165 (98.2)
Any Grade ≥3 AE	3 (75.0)	4 (44.4)	4 (80.0)	39 (30.0)	1 (20.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	59 (35.1)
Any Treatment-Related AE	1 (25.0)	1 (11.1)	5 (100.0)	88 (67.7)	2 (40.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	4 (80.0)	109 (64.9)
Any Treatment-Related Grade ≥3 AE	0	0	0	4 (3.1)	0	0	1 (25.0)	3 (60.0)	8 (4.8)
Any Serious AE	2 (50.0)	4 (44.4)	1 (20.0)	26 (20.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0	2 (40.0)	39 (23.2)
Any Treatment-related Serious AE	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Any AE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation[1]	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Any AE Leading to Study Drug Reduced	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Any AE Leading to Study Drug Held	3 (75.0)	0	2 (40.0)	22 (16.9)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	29 (17.3)
Any AE Leading to On-Treatment Death[2]	0	0	1 (20.0)	3 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.4)

Source: m5.3.5.4.5 CSR Addendum 1.0, Table 14.3.1.1. Data cutoff date: 16 January 2019.

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set.

Note: AEs presented in the summary tables included any adverse events that began or worsened on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). If a subject had the same AE more than once with different intensity/grade, then the event with the highest grade was tabulated.

1　AEs leading to permanent study drug discontinuation excluded AEs leading to death.

2　On-treatment was defined as first dose through 28 days after last dose of study drug.

全体で発現割合が 5%以上であった TEAE 及び治験薬と関連する TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）をそれぞれ表 9.7:2 及び表 9.7:3 に示す。

安全性解析対象集団全体で発現割合が 10%以上であった TEAE は、疲労（33.9%）、悪心（29.2%）、下痢（26.2%）、嘔吐（20.2%）、頭痛（19.6%）、食欲減退（18.5%）、腹痛（16.1%）、末梢性浮腫（13.1%）、貧血（11.9%）、便秘（10.7%）及び背部痛（10.1%）であった。

安全性解析対象集団全体で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連する TEAE は、疲労（19.0%）、悪心（17.3%）、下痢（14.9%）、嘔吐（8.9%）、心電図 QT 延長及び食欲減退（各 6.5%）並びに貧血（5.4%）であった。

表 9.7:2　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Adverse Event	**4 (100.0)**	**9 (100.0)**	**5 (100.0)**	**128 (98.5)**	**5 (100.0)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**5 (100.0)**	**165 (98.2)**
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	**2 (50.0)**	**7 (77.8)**	**5 (100.0)**	**86 (66.2)**	**1 (20.0)**	**4 (66.7)**	**2 (50.0)**	**5 (100.0)**	**112 (66.7)**
Nausea［悪心］	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	36 (27.7)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)	49 (29.2)
Diarrhoea［下痢］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	35 (26.9)	0	3 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	44 (26.2)
Vomiting［嘔吐］	2 (50.0)	4 (44.4)	1 (20.0)	24 (18.5)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	34 (20.2)
Abdominal pain［腹痛］	1 (25.0)	0	0	23 (17.7)	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	27 (16.1)
Constipation［便秘］	0	0	0	14 (10.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	18 (10.7)
Ascites［腹水］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Abdominal distension［腹部膨満］	0	0	0	10 (7.7)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	7 (5.4)	0	0	0	0	9 (5.4)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	**1 (25.0)**	**4 (44.4)**	**2 (40.0)**	**72 (55.4)**	**2 (40.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**2 (40.0)**	**88 (52.4)**
Fatigue［疲労］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	51 (39.2)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	57 (33.9)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	2 (22.2)	2 (40.0)	15 (11.5)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	22 (13.1)
Pyrexia［発熱］	0	1 (11.1)	0	13 (10.0)	0	0	0	0	14 (8.3)
Asthenia［無力症］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Nervous System Disorders［神経系障害］	**2 (50.0)**	**6 (66.7)**	**2 (40.0)**	**58 (44.6)**	**5 (100.0)**	**2 (33.3)**	**3 (75.0)**	**1 (20.0)**	**79 (47.0)**
Headache［頭痛］	2 (50.0)	2 (22.2)	0	25 (19.2)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	0	33 (19.6)
Dizziness［浮動性めまい］	0	0	0	12 (9.2)	1 (20.0)	0	0	0	13 (7.7)
Seizure［痙攣発作］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	12 (7.1)

表 9.7:2　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Aphasia［失語症］	0	2 (22.2)	0	5 (3.8)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	10 (6.0)
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Metabolism and Nutrition Disorders［代謝および栄養障害］	**3 (75.0)**	**3 (33.3)**	**3 (60.0)**	**47 (36.2)**	**1 (20.0)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**3 (60.0)**	**66 (39.3)**
Decreased appetite［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	25 (19.2)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	31 (18.5)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (11.1)	0	10 (7.7)	0	0	2 (50.0)	0	13 (7.7)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	0	0	10 (7.7)	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	13 (7.7)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	10 (7.7)	0	0	1 (25.0)	0	13 (7.7)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	0	1 (11.1)	0	10 (7.7)	0	0	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	0	0	0	7 (5.4)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	9 (5.4)
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	**1 (25.0)**	**4 (44.4)**	**2 (40.0)**	**51 (39.2)**	**0**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**2 (40.0)**	**65 (38.7)**
Upper respiratory tract Infection［上気道感染］	0	0	1 (20.0)	10 (7.7)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	15 (8.9)
Urinary tract infection［尿路感染］	0	2 (22.2)	0	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	0	0	0	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)

表 9.7:2　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders［筋骨格系および結合組織障害］	**0**	**3 (33.3)**	**1 (20.0)**	**52 (40.0)**	**2 (40.0)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**64 (38.1)**
Back pain［背部痛］	0	0	0	16 (12.3)	0	0	0	1 (20.0)	17 (10.1)
Musculoskeletal pain［筋骨格痛］	0	1 (11.1)	0	13 (10.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	16 (9.5)
Arthralgia［関節痛］	0	0	0	14 (10.8)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Pain in extremity［四肢痛］	0	0	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	0	1 (20.0)	13 (7.7)
Myalgia［筋肉痛］	0	0	0	10 (7.7)	0	0	0	0	10 (6.0)
Investigations［臨床検査］	**0**	**0**	**5 (100.0)**	**42 (32.3)**	**2 (40.0)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**2 (40.0)**	**57 (33.9)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	12 (9.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	12 (9.2)	0	0	2 (50.0)	0	14 (8.3)
Blood alkaline phosphatase Increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	0	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	0	1 (20.0)	5 (3.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	0	10 (6.0)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)

表 9.7:2　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	**1 (25.0)**	**3 (33.3)**	**3 (60.0)**	**42 (32.3)**	**0**	**2 (33.3)**	**0**	**3 (60.0)**	**54 (32.1)**
Cough［咳嗽］	0	1 (11.1)	0	13 (10.0)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	16 (9.5)
Dyspnoea［呼吸困難］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Nasal congestion［鼻閉］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	0	10 (6.0)
Psychiatric Disorders［精神障害］	**1 (25.0)**	**2 (22.2)**	**0**	**24 (18.5)**	**3 (60.0)**	**2 (33.3)**	**0**	**2 (40.0)**	**34 (20.2)**
Insomnia［不眠症］	1 (25.0)	0	0	13 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Confusional state［錯乱状態］	0	2 (22.2)	0	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Blood and Lymphatic System Disorders［血液およびリンパ系障害］	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**2 (40.0)**	**22 (16.9)**	**1 (20.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**30 (17.9)**
Anaemia［貧血］	1 (25.0)	0	2 (40.0)	14 (10.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	20 (11.9)
Vascular Disorders［血管障害］	**2 (50.0)**	**2 (22.2)**	**0**	**17 (13.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**22 (13.1)**
Hypertension［高血圧］	1 (25.0)	0	0	8 (6.2)	0	0	0	0	9 (5.4)

Source: m5.3.5.4.5 CSR Addendum 1.0, Table 14.3.1.2. Data cutoff date: 16 January 2019.

Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set; SOC = system organ class.

Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 21.1. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). Subjects were counted once within each PT and SOC. SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

表 9.7:3　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Treatment-Related AE	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**5 (100.0)**	**88 (67.7)**	**2 (40.0)**	**5 (83.3)**	**3 (75.0)**	**4 (80.0)**	**109 (64.9)**
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**4 (80.0)**	**42 (32.3)**	**0**	**4 (66.7)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**57 (33.9)**
Nausea［悪心］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	21 (16.2)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	2 (40.0)	29 (17.3)
Diarrhoea［下痢］	0	0	2 (40.0)	19 (14.6)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	25 (14.9)
Vomiting［嘔吐］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	0	15 (8.9)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	**0**	**0**	**0**	**39 (30.0)**	**0**	**3 (50.0)**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**44 (26.2)**
Fatigue［疲労］	0	0	0	29 (22.3)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	32 (19.0)
Investigations［臨床検査］	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**28 (21.5)**	**1 (20.0)**	**2 (33.3)**	**3 (75.0)**	**2 (40.0)**	**37 (22.0)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Metabolism and Nutrition Disorders［代謝および栄養障害］	**0**	**0**	**2 (40.0)**	**18 (13.8)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**2 (40.0)**	**26 (15.5)**
Decreased appetite［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	7 (5.4)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Blood and Lymphatic System Disorders［血液およびリンパ系障害］	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**10 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**13 (7.7)**
Anaemia［貧血］	0	0	1 (20.0)	7 (5.4)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)

Source: m5.3.5.4.5 CSR Addendum 1.0, Table 14.3.1.5. Data cutoff date: 16 January 2019.

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term, QD = once daily, SOC = system organ class.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 21.1. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). Subjects were counted once within each PT and SOC. SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

安全性解析対象集団全体で、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は 35.1%（59 例）であった。最も多く報告されたグレード 3 以上の TEAE は低ナトリウム血症であり、6 例（3.6%）に認められた。次いで、低リン酸血症及び腹水が各 5 例（3.0%）に認められ、腹痛、肺塞栓症及び貧血が各 4 例（2.4%）に認められた。

QT 延長は本剤の既知のリスクであり、本試験では厳密に監視した。注目すべき有害事象（AESI）としての QT 延長を、MedDRA PT の心電図 QT 延長と定義した。安全性の解析を目的として、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）を利用することにより、QT 延長時に起きるトルサード ド ポアント及び不整脈と密接に関連する事象についての綿密な安全性評価を実施した。

安全性解析対象集団全体で、心電図 QT 延長（PT）を発現した被験者は 15 例（8.9%）であった。心電図 QT 延長（PT）の重症度は、2 例に発現したグレード 3 の 2 件を除いてグレード 1 又は 2 であった。「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」（広域）に含まれる事象で、重篤な TEAE として報告された事象はなかった。また、これらの事象の発現と同時に失神、浮動性めまい又は頭部ふらふら感が認められた被験者はいなかった。本剤投与中の QT 延長に関連する事象の発現と、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤の併用との間に、明らかな関連性は認められなかった。

9.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

9.7.3.1　死亡

安全性解析対象集団全体で、死亡に至った TEAE を発現した被験者は 4 例（2.4%）であった。各被験者が死亡に至った TEAE は、呼吸不全、急性呼吸不全、クロストリジウム・ディフィシレ感染、又は処置による出血であり、いずれの事象も、本剤との関連なしと治験責任医師によって判断された。

9.7.3.2　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団全体で、重篤な TEAE は 39 例（23.2%）に認められ、このうち 1 例（0.6%）にのみ、本剤との関連ありと治験責任医師によって判断された重篤な TEAE（グレード 2 の上室性期外収縮）が認められた。4 例以上に共通して発現した重篤な TEAE はなく、2 例又は 3 例に発現した重篤な TEAE は、頭痛、痙攣発作、腹水、発熱、部分発作、錯乱状態、胸水、胆管炎、及びクロストリジウム・ディフィシレ感染であった。

9.7.3.3　その他の重要な有害事象

本試験では、TEAE による治験薬の用量変更及び投与中止はまれであった。

安全性解析対象集団全体で、治験薬の投与中断に至った TEAE を発現した被験者は 29 例（17.3%）、治験薬の減量に至った TEAE を発現した被験者は 3 例（1.8%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は 2 例（1.2%）であった。

9.7.4 臨床検査値

安全性解析対象集団全体で、事前に規定した肝障害の基準（ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加が認められた ± 10 日間に ULN の 2 倍以上のビリルビン増加が認められる）に該当する ALT 又は AST 増加かつビリルビン増加が認められた被験者は 5 例であった。このうち 4 例では、胆汁うっ滞を示す ALP の顕著な増加も認められた。これらの検査値の増加は、いずれも胆管癌の被験者で認められたことから、原疾患に起因するものと考えられた。

本剤投与後の血液学的検査又は血液凝固検査に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

9.7.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

安全性解析対象集団全体で、Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）の本剤投与後の値が 480 ms 超かつ 500 ms 以下を示した被験者［3 例（1.8%）］又は 500 ms 超を示した被験者［2 例（1.2%）］は少なかった。本剤投与後の QTcF が 60 ms 超増加した被験者は 10 例（6.0%）であった。

本剤投与後のバイタルサイン、身体的所見、LVEF 又は ECOG PS に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

9.8 結論

本剤の投与によって、主に胆管癌及び軟骨肉腫の被験者並びに造影剤で増強されない神経膠腫の被験者に、臨床的に意義のある疾患安定の徴候及び少数例での持続的な部分奏効が認められた。造影剤で増強される神経膠腫の過半数及びその他の IDH1m を有する固形腫瘍の被験者では疾患進行が認められた。胆管癌、軟骨肉腫及び造影剤で増強されない神経膠腫の被験者における本剤の投与期間中央値及び無増悪生存率は、医学的必要性の高いこれらの適応症に対する臨床効果を示す予備的証拠となる。全般的に、進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫など）の被験者に本剤を投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であることが示された。