ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）

2.7.4　臨床的安全性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

目次 2
表目次 7
1.　医薬品への曝露 12
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1　ボラシデニブの予定される用量の解析計画 18
1.1.2　データの統合 18
1.1.3　安全性解析対象集団 21
1.1.4　安全性評価の概要 22
1.1.5　一般的な統計解析法 22
1.2　全般的な曝露状況 23
1.2.1　曝露状況 23
1.2.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 23
1.2.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 25
1.2.1.3　血液悪性疾患集団 27
1.2.2　用量変更 27
1.2.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 27
1.2.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 30
1.2.2.3　血液悪性疾患集団 31
1.3　被験者の内訳 31
1.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫集団： 31
1.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 33
1.3.3　血液悪性疾患集団 33
1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
1.4.1　人口統計学的特性 34
1.4.1.1　ボラシデニブ 40 mg の投与を受けた神経膠腫集団 34
1.4.1.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 36
1.4.1.3　血液悪性疾患集団 38
1.4.2　ベースライン特性及び前治療 38
1.4.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 38
1.4.2.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 42
1.4.2.3　血液悪性疾患集団 43
1.4.3　併用薬 44
2.　有害事象 44
2.1　有害事象の解析 44
2.1.1　有害事象の概要 44
2.1.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 44
2.1.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 48
2.1.1.3　血液悪性疾患集団 49
2.1.2　比較的よくみられた有害事象 49
2.1.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 49
2.1.2.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 53
2.1.2.3　血液悪性疾患集団 54
2.1.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象 54
2.1.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 54
2.1.3.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 56

2.1.3.3　血液悪性疾患集団 56
2.1.4　発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象 57
2.1.4.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団： 57
2.1.4.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 59
2.1.4.3　血液悪性疾患集団 60
2.1.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象 60
2.1.5.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 60
2.1.5.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 63
2.1.5.3　血液悪性疾患集団 64
2.1.6　治療中の死亡 64
2.1.6.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 64
2.1.6.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌 64
2.1.6.3　血液悪性疾患集団 65
2.1.7　重篤な有害事象 65
2.1.7.1　試験治療下で発現した重篤な有害事象 65
2.1.7.2　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象 70
2.1.8　その他の重大な有害事象 73
2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 73
2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 78
2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象 85
2.1.9　注目すべき有害事象 90
2.1.9.1　肝酵素値上昇検索戦略 90
2.1.9.2　肝毒性検索戦略 96
2.1.9.3　肝機能検査値の概要 98
2.1.10　重要な潜在的リスク 101
2.1.10.1　神経学的障害 101
2.1.10.2　胃腸障害 103
2.1.10.3　心電図 QT 延長 106
2.1.10.4　皮膚障害 108
2.1.10.5　血液学的悪性腫瘍特有の重要な潜在的リスク - 分化症候群 112
2.1.11　その他の臨床的に注目すべき有害事象 113
2.1.11.1　ギラン・バレー症候群 113
2.1.11.2　胃腸障害 114
2.1.11.3　痙攣発作 114
2.1.11.4　発疹 116
2.1.11.5　疲労 120
2.1.11.6　白血球減少症／好中球減少症 122
2.1.12　有害事象に関する結論 124
2.2　個別有害事象の文章による説明 126

3.　臨床検査値の評価 127
3.1　血液学的検査 127
3.1.1　新規に発現した又は悪化した血液学的検査値異常 127
3.1.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 127
3.1.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 127
3.1.1.3　血液悪性疾患集団 127
3.1.2　血液学的パラメータの変化 127
3.1.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 127
3.1.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 128

3.1.2.3　血液悪性疾患集団 128
3.2　血液生化学的検査 129
3.2.1　新規に発現した又は悪化した血液生化学的検査値異常 129
3.2.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 129
3.2.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 129
3.2.1.3　血液悪性疾患集団 130
3.2.2　血液生化学的パラメータの変化 130
3.2.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 130
3.2.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 131
3.2.2.3　血液悪性疾患集団 132

4.　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見 132
4.1　バイタルサイン 132
4.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 132
4.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 132
4.1.3　血液悪性疾患集団 133
4.2　身体検査所見 133
4.3　心電図 133
4.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 133
4.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 135
4.3.3　血液悪性疾患集団 135

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 135
5.1　内因性要因 136
5.1.1　性別、人種、民族、年齢、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能及び組織学的サブタイプ別の有害事象 136
5.1.1.1　性別ごとの有害事象 136
5.1.1.2　人種別の有害事象 138
5.1.1.3　民族別の有害事象 142
5.1.1.4　年齢別の有害事象 146
5.1.1.5　ベースライン腎機能別の有害事象 148
5.1.1.6　ベースライン肝機能別の有害事象 156
5.1.1.7　組織学的サブタイプ別の有害事象 161
5.2　外因性要因 162
5.2.1　地理的地域別の有害事象 162
5.2.1.1　地理的地域別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団 162
5.2.1.2　ボラシデニブの用量別及び地理的地域別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団 163
5.2.1.3　地理的地域別の血液悪性疾患集団 164
5.2.2　ボラシデニブ曝露量に対する食事の影響 164
5.2.3　薬物相互作用 164
5.2.4　ボラシデニブに対する他の薬剤の影響 164
5.2.5　他の薬剤に対するボラシデニブの影響 164
5.3　受胎能、妊娠及び授乳時の使用 164
5.3.1　受胎能 164
5.3.2　妊娠及び授乳 164
5.4　投薬過誤 165
5.5　過量投与 165
5.6　薬物乱用 166
5.7　離脱症状及び反跳現象 166

5.8　自動車運転又は機械操作能力に対する影響 166

6.　日本人被験者のサブセット 166
6.1　安全性導入期の概要 166
6.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（JAS） 167
6.3　全般的な曝露状況 167
6.4　有害事象の解析 168
6.4.1　有害事象の概要 168
6.4.2　比較的よくみられた有害事象 168
6.4.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象 169
6.4.4　発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象 169
6.4.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象 170
6.4.6　治療中の死亡 170
6.4.6.1　全死因による死亡 170
6.4.7　重篤な有害事象 170
6.4.7.1　重篤な試験治療下で発現した有害事象 170
6.4.7.2　重篤な治験薬と関連のある有害事象 170
6.4.8　その他の重大な有害事象 171
6.4.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 171
6.4.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 171
6.4.8.3　治験薬の減量に至った有害事象 172
6.4.9　注目すべき有害事象 172
6.4.9.1　肝酵素値上昇 172
6.4.9.2　肝毒性 173
6.4.9.3　肝機能検査値の概要 173
6.4.10　重要な潜在的リスク 174
6.4.11　その他の臨床的に注目すべき有害事象 175
6.4.12　日本人サブセットの有害事象に関する結論 175
6.5　日本人サブセットの文章による説明 175
6.6　臨床検査値の評価 176
6.6.1　血液学的検査 176
6.6.1.1　新規に発現した又は悪化した血液学的検査値異常 176
6.6.1.2　血液学的パラメータの変化 176
6.6.2　血液生化学的検査 177
6.6.2.1　新規に発現した又は悪化した血液生化学的検査値異常 177
6.6.2.2　血液生化学的パラメータの変化 178
6.7　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見 179
6.7.1　バイタルサイン 179
6.7.2　身体検査所見 179
6.7.3　心電図 179

7.　市販後データ 179

8.　副作用 179
8.1　企業中核データシートにおける副作用の選択 180
8.1.1　データソース 180
8.1.2　方法 180
8.1.3 [redacted] 181
8.1.4 183
8.1.5 184
8.2　本邦の添付文書における副作用 184

9.　引用文献 184
10.　付録 184
10.1　安全性併合解析に含まれる表及び一覧 184
10.2　有害事象検索戦略 184
10.3　SAE の一覧 186

表目次

表 1:1　ボラシデニブの臨床安全性解析に用いた臨床試験 15
表 1:2　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団のデータ 19
表 1:3　用量別の神経膠腫集団のデータ 19
表 1:4　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌のデータ 20
表 1:5　治験薬への曝露 - 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD（安全性解析対象集団） 24
表 1:6　治験薬への曝露 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団） 25
表 1:7　用量変更の概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 28
表 1:8　用量変更の概要 – 神経膠腫を含むすべての固形癌 （安全性解析対象集団） 30
表 1:9　被験者の内訳の概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 32
表 1:10　被験者の内訳の概要 – 神経膠腫を含むすべての固形癌 （安全性解析対象集団） 33
表 1:11　人口統計学的特性 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 35
表 1:12　人口統計学的特性 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団） 37
表 1:13　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 39
表 1:14　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団） 42
表 2:1　試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要 –神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 46
表 2:2　試験治療下で発現した有害事象全体の概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団） 48
表 2:3　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 51
表 2:4　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（N=336）（器官別大分類及び基本語別）- 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団） 53
表 2:5　全体で発現頻度が高かった（2%以上）グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 55
表 2:6　全体で発現頻度が高かった（2%以上）グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（N=336）（器官別大分類及び基本語別）-神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象症例） 56
表 2:7　発現頻度が高かった（10%以上）治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 58
表 2:8　発現頻度が高かった（10%以上）治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別） – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団） 59
表 2:9　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団） 61
表 2:10　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団） 63

表 2:11　重篤な試験治療下で発現した有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）.....66
表 2:12　試験治療下で発現した重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....68
表 2:13　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）.....71
表 2:14　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）— 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....72
表 2:15　試験治療下で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）.....75
表 2:16　試験治療下で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） –神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....77
表 2:17　試験治療下で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）.....81
表 2:18　2 例以上の被験者において試験治療下で発現した治験薬の減量に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）.....87
表 2:19　試験治療下で発現した治験薬の減量に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） –神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....89
表 2:20　SMQ（広域検索）による肝臓関連の検査、徴候及び症状に基づく試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約-神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）.....94
表 2:21　肝機能検査値増加の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....99
表 2:22　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）...109
表 2:23　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....111
表 2:24　発疹の SMQ（広域検索）の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....117
表 2:25　発疹の SMQ（広域検索）からの試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）.....119
表 4:1　投与期間中の顕著な ECG 値の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....134
表 5:1　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別及び性別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....136
表 5:2　全体（N=244）で発現頻度の高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び人種別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....141
表 5:3　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び民族別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....144
表 5:4　全体（N=244）で発現頻度が高かった（2 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び年齢別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....146

表 5:5　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及びクレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....150
表 5:6　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び eGFR に基づくベースライン腎機能別）（安全性解析対象集団）.....154
表 5:7　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及びベースライン肝機能別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）.....159
表 5:8　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び地理的地域別）（安全性解析対象集団）.....162
表 6:1　TEAE の概要（日本解析対象集団）.....168
表 6:2　発現頻度が高かった（25%以上）TEAE（基本語別）（日本解析対象集団）.....169
表 6:3　グレード 3 以上の TEAE（基本語別）（日本解析対象集団）.....169
表 6:4　注目すべき TEAE（日本解析対象集団）.....172
表 6:5　治療期間中に肝機能検査値が上昇した被験者（日本解析対象集団）.....174
表 6:6　新規に発現した又は悪化したいずれかのグレード及びグレード 3～4 の血液学的パラメータ.....176
表 6:7　ベースラインから 2 以上のグレードの変化による悪化が認められた血液学的パラメータ.....177
表 6:8　新規に発現した又は悪化したいずれかのグレード及びグレード 3～4 の血液生化学的パラメータ.....177
表 6:9　ベースラインから 2 以上のグレードの変化による悪化が認められた血液生化学的パラメータ.....178
表 8:1　[redacted]182
表 8:2　183
表 10:1　注目すべき有害事象、重要な潜在的リスク、及びその他の臨床的に注目すべき有害事象の検索戦略.....184

略語の一覧

略号	定義	
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DME	Designated Medical Event	—
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	投与終了
F1	early phase formulation (uncoated)	開発初期の製剤（素錠）
F2	intended commercial formulation (film-coated)	市販予定製剤（フィルムコーティング錠）
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GBS	Guillain-Barré syndrome	ギラン・バレー症候群
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	high-level group term	高位グループ語
HLT	high-level term	高位語
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IRE	important risk event	重要リスク事象
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合解析
JAS	Japan analysis set	日本解析対象集団
KPS	Karnofsky Performance Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI-ODWG	National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group	—
NR	normal range	正常域
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要

略号	定義	
StD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TTR	Time to resolution	回復までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国

1.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ボラシデニブの臨床開発プログラムから得られた安全性データを臨床的安全性の概要に示す。本概要及び安全性に関する統合解析（ISS）の内容は、モジュール 2 及びモジュール 5 にわたって示し、叙述の部分はモジュール 2.7.4、表及び一覧はモジュール 5 の個々の治験総括報告書（CSR）又は【5.3.5.3_ISS】に示す。

ISS の表及び一覧並びに本概要の叙述部分（1～5 項）には、AG881-C-004 試験の安全性導入期の日本人被験者 3 例、及びデータカットオフ（2022 年 9 月 6 日）後に無作為化されボラシデニブにクロスオーバーした被験者を含む日本人被験者 16 例の安全性データは含まれていない。そのため、安全性導入期及び無作為化期の表及び一覧をモジュール 5 に個別に示し、個別のサブ解析を 6 項に示す。

ボラシデニブ（一般名：ボラシデニブ　クエン酸水和物、治験成分記号：S095032、AG-881 又は AGI-23088）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）及び IDH2 タンパク質の強力な阻害薬である。ボラシデニブの予定される効能・効果は、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫である。

本初回製造販売承認申請の安全性データパッケージには、臨床試験 4 試験でボラシデニブ又はプラセボのいずれかの投与を受けた被験者 512 例のデータが含まれる。これには、AG881-C-004 試験の 330 例、AG881-C-002 試験の 93 例（神経膠腫 52 例及び神経膠腫以外 41 例を含む）、AG120-881-C-001 試験の 24 例及び AG881-C-001 試験の 46 例が含まれる。

予定される効能・効果における安全性の主要なエビデンスを提供する試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした二重盲検プラセボ対照無作為化試験である AG881-C-004 試験である。本試験では、合計 330 例の被験者が投与を受けた（2022 年 9 月 6 日のデータカットオフ日時点で、ボラシデニブ群では 167 例、プラセボ群では 163 例、中央判定で疾患進行が確認された後にプラセボ群からボラシデニブ群にクロスオーバーした 52 例）。2 回目の中間解析（IA2）で、本試験が主要評価項目及び主な副次評価項目を満たしたことが示され、独立データモニタリング委員会による推奨後、申請者は本試験を盲検解除し被験者の投与割付けの盲検解除を実施した。試験の盲検解除時にプラセボを投与されていた被験者には、特定の適格基準を満たした場合にボラシデニブ群にクロスオーバーする機会が与えられた【AG881-C-004 Primary CSR_11】。導入期の日本人被験者 3 例及び 2022 年 9 月 6 日のデータカットオフ後に無作為化されクロスオーバーした日本人被験者 16 例のデータを含む、AG881-C-004 試験のその後のデータカットオフを実施した（データカットオフ日 2024 年 3 月 14 日）。日本人被験者に関しては、被験者が無増悪生存期間（PFS）について 12 カ月以上追跡された後、進行（PD）により治験担当医師によって中止された後、又は試験全体の参加への同意を撤回した後（いずれか早い方）に、結果を解析した。これらの被験者に関するデータは 6 項に個別に示す。【2.7.3_1.2.1.6】に、AG881-C-004 試験の日本人サブセットに関する詳細を示す。

本概要には、以下の補助的な試験 3 試験から得られた安全性データも含まれる：神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象とした用量漸増試験である AG881-C-002 試験（N=93、ボラシデニブ投与）、非造影病変を有する神経膠腫患者を対象とした周術期試験である AG120-881-C-001 試験（N=24、ボラシデニブ投与）、及び血液悪性疾患患者を対象とした用量漸増試験である AG881-C-001 試験（N=46、ボラシデニブ投与）。本概要及び ISS に含めるデータのプール手順を 1.1.2 項に示す。

ボラシデニブの安全性のエビデンスが得られる臨床試験 4 試験の概要を以下に示す。完了した臨床薬理試験及び薬物動態（PK）試験 6 試験を含め、本概要に含まれる全試験の概要を表 1:1 に示す。臨床薬理試験の大半は、健康被験者へのボラシデニブの単回投与のみを対象としており、これらの被験者から得られたデータはプールされなかったため、本概要におけるこれらの試験の考察は限定的である。神経膠腫患者を対象に実施された 3 試験（AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）の詳細な説明は、【2.7.3_1.2】に記載する。

主要な試験：

- **AG881-C-004 試験**：予定される効能・効果における安全性のエビデンスを提供する主要試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性でグレード 2 の非造影病変を有する残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化、第 III 相 AG881-C-004 試験である。試験の適格性基準を満たした被験者を 1：1 の比率で無作為化し、ボラシデニブ 40 mg 1 日 1 回（QD）経口投与群又はボラシデニブに対応するプラセボ QD 経口投与群に割り付けた。画像中央判定による疾患進行の確認及び治療割付けの盲検解除後、プラセボ群にランダム化された被験者、及び治験担当医師が直ちに化学療法又は放射線療法を必要としないと判断した被験者は、治験実施計画書に規定された特定の適格性基準を満たしている場合、クロスオーバーしてボラシデニブ投与を受ける選択肢が得られた。

補助的な試験：

- **AG881-C-002 試験**：第 I 相、非盲検、用量漸増及び拡大試験である AG881-C-002 試験は、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象に、反復経口投与したボラシデニブの最大耐量（MTD）及び／又は第 II 相試験推奨用量（RP2D）を評価し、決定するようデザインされた。被験者は、*IDH1/2* 変異が確認され、最初の標準治療後に再発した又は奏効しなかった神経膠腫を含む固形癌の確定診断を受けている必要があった。ボラシデニブは、連続した 28 日サイクルで QD 経口投与した。神経膠腫及びその他のすべての固形癌について、個別に用量漸増を実施した。神経膠腫を有する被験者におけるボラシデニブの用量漸増には、10 mg QD、25 mg QD、50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD 及び 300 mg QD が含まれ、その他の固形癌を有する被験者では 25 mg QD、50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD、200 mg 1 日 2 回（BID）及び 400 mg QD が含まれた。
- **AG120-881-C-001 試験**：第 I 相、無作為化、対照比較、非盲検試験である AG120-881-C-001 試験は、イボシデニブ又はボラシデニブ投与後に摘出術を受けた脳腫瘍における 2-

ヒドロキシグルタル酸（2-HG）濃度を評価するためにデザインされた、進行中の周術期試験である。本製造販売承認申請はボラシデニブに焦点を当てているため、イボシデニブに関する情報は含まれていない。被験者は、*IDH1* R132H 変異を有するグレード 2 又は 3 の再発乏突起膠腫又は星細胞腫が組織学的に確認されている必要があった。本試験では、ボラシデニブの 50 mg QD 及び 10 mg QD 投与を評価した。手術後、被験者は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、ボラシデニブ 50 mg QD 又は 10 mg QD の投与を受ける選択肢があった。

- **AG881-C-001 試験**：第 I 相、非盲検、用量漸増試験である AG881-C-001 試験は、血液悪性疾患患者を対象に、経口投与したボラシデニブの MTD 及び／又は RP2D の決定を含む安全性及び忍容性を評価するようデザインされた。被験者は、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異が確認された進行性血液悪性疾患を有する必要があった。以下の計 7 つの投与コホートを設けた：25 mg QD、50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD、600 mg QD 又は 1100 mg QD。

表 1:1　　ボラシデニブの臨床安全性解析に用いた臨床試験

試験番号／相（状況）	試験実施医療機関数／国	投与量及びレジメン	投与期間	試験対象集団	投与被験者数
予定される効能・効果における安全性のエビデンスを提供するピボタル試験					
AG881-C-004/ 第 III 相 進行中	80 施設／カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、スペイン、スイス、英国、US	ボラシデニブ 40 mg QD 経口（フィルムコーティング錠、40 mg 1 錠又は 10 mg 4 錠） ボラシデニブ 50 mg QD 経口、（素錠、25 mg 2 錠又は 5 mg 10 錠） 投与は継続的に行い、サイクル間の休薬期間は予定されていない。	BIRC が画像判定で疾患進行を確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、治験担当医師の判断により化学療法、放射線療法又はその他の抗癌療法が必要になるまで、妊娠確定、死亡、投与に関する同意撤回、追跡不能、又は申請者による試験終了のいずれか早い時点まで	*IDH1/2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫被験者（12 歳以上、体重 40 kg 以上）	330 例、うち 167 例はボラシデニブ群
AG881-C-004/ 第 III 相 日本人被験者サブセット 進行中	日本の 8 施設	ボラシデニブ 40 mg QD 経口	BIRC が疾患進行を確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、又はその他の中止基準を満たすまで	*IDH1/2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫被験者（18 歳以上）	導入期の日本人被験者 3 例及び無作為化された日本人被験者 16 例（注：モジュール 2.7.4 では、特に記載のない限り、JAS は無作為化された日本人被験者 16 例を指す。）
安全性データを裏付けるその他の試験					
AG881-C-002/ 第 I 相 登録終了、追跡調査進行中	10 施設／US	神経膠腫以外の固形癌を有する被験者：ボラシデニブ 25 mg QD～最大 400 mg QD 経口 神経膠腫を有する被験者： ボラシデニブ 10 mg QD～300 mg QD 経口	疾患進行、その他の許容できない毒性の発現、妊娠確定、死亡、同意撤回、追跡不能、又は申請者による試験終了のいずれか早い時点まで	*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌を有する被験者	93 例、うち 41 例は神経膠腫以外の固形癌被験者、52 例（22 例は造影病変、30 例は非造影病変）は神経膠腫被験者
AG120-881-C-001/ 第 I 相 登録終了、追跡調査進行中	7 施設／US	イボシデニブ 500 mg QD 経口 イボシデニブ 250 mg BID 経口 ボラシデニブ 50 mg QD 経口 ボラシデニブ 10 mg QD 経口	ボラシデニブ：疾患進行又は許容できない毒性のいずれか早い方が認められるまで イボシデニブ：疾患進行又は許容できない毒性のいずれか早い	*IDH1* R132H 変異を有する非造影病変のあるグレード 2/3 の再発低悪性度神経膠腫を有する被験者	49 例、うち 24 例はボラシデニブ群

表 1:1　　ボラシデニブの臨床安全性解析に用いた臨床試験

試験番号／相（状況）	試験実施医療機関数／国	投与量及びレジメン	投与期間	試験対象集団	投与被験者数
			方が認められるまで		
AG881-C-001/ 第 I 相	7 施設／US、フランス	ボラシデニブ 25 mg QD～1100 mg QD 経口（5 mg、25 mg 及び 100 mg 錠）	疾患進行、AE、用量制限毒性（治験担当医師及びメディカルモニターの判断による）、妊娠確定、死亡、同意撤回、追跡不能、治験実施計画書からの逸脱、又は治験担当医師の判断のいずれか早い時点まで	*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する進行性血液悪性疾患患者	46 例
健康被験者を対象とした臨床薬理試験及び薬物動態試験					
AG881-C-005/ 第 I 相 完了	1 施設／US	[^{14}C]ボラシデニブ 50 mg 経口 [$^{13}C_3{}^{15}N_3$］ボラシデニブ 100 µg 静脈内	マイクロドーズ静注と併用して単回経口投与	健康男性被験者	5 例
AG881-C-006/ 第 I 相 完了	1 施設／US	ボラシデニブ 50 mg（25 mg 2 錠）、QD 経口（Day 1～Day 15）。 参照：ラモトリギン 50 mg（25 mg 2 錠）の単回経口投与を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 14 に併用した。	**第 1 期：** ラモトリギン：単回投与 **第 2 期：** ボラシデニブ：15 日間及び ラモトリギン：単回投与	健康被験者	22 例
AG881-C-007/ 第 I 相 完了	1 施設／US	**投与 A：**Day 1（絶食時）の Hour 0 時点で、ボラシデニブ 50 mg F1（25 mg 2 錠）を単回経口投与 **投与 B：**Day 1（絶食時）の Hour 0 時点で、ボラシデニブ 50 mg F2（50 mg 1 錠）を単回経口投与 **投与 C：**Day 1（食後）の Hour 0 時点で、ボラシデニブ 50 mg F2（50 mg 1 錠）を単回経口投与 **投与 D：**オメプラゾール 40 mg（40 mg 1 カプセル）を約 24 時間ごとに、Hour -1 に 3 日間連続［Day 1 から Day 3（朝食前）］及び第 4 期の Day 4（Hour -1、絶食時）（Day 1 の投与時間 ± 1 時間での反復投与）に経	**投与 A：** ボラシデニブ：単回投与 **投与 B：** ボラシデニブ：単回投与 **投与 C：** ボラシデニブ：単回投与 **投与 D：** ボラシデニブ：単回投与及び オメプラゾール：4 日間	健康被験者	36 例

表 1:1　　ボラシデニブの臨床安全性解析に用いた臨床試験

試験番号／相（状況）	試験実施医療機関数／国	投与量及びレジメン	投与期間	試験対象集団	投与被験者数
		口投与し、第 4 期の Day 4（絶食時）の Hour 0 にボラシデニブ 50 mg F2（50 mg 1 錠）を単回経口投与			
AG881-C-008/ 第 I 相 完了	1 施設／US	一晩絶食後、以下のように 8 オンス（240 mL）の水でボラシデニブを経口投与： **第 1 期：**ボラシデニブ 10 mg 1 錠 **第 2 期：**ボラシデニブ 50 mg 1 錠としてすべての被験者が同じ順序で同じ投与を受けた	**第 1 期：**単回投与後、約 20 日間のウォッシュアウト期間 **第 2 期：**単回投与	健康被験者	32 例（日本人 16 例及び非アジア人 16 例）
PKH-95032-008 第 I 相 完了	1 施設／US	ボラシデニブ 20 mg（10 mg 2 錠）の単回経口投与	単回投与	中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者	中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例及び肝機能が正常な対応する健康被験者 8 例
PKH-95032-009 第 I 相 完了	1 施設／US	**サブ試験 A：** 投与 A：絶食条件下でのボラシデニブ 40 mg 1 錠の単回経口投与 投与 B：低脂肪食摂取後にボラシデニブ 40 mg を単回経口投与 **サブ試験 B：** 投与 A：Day 1 にボラシデニブ 10 mg 2 錠を単回経口投与。 投与 B：Day 1 にボラシデニブ 10 mg 2 錠を単回経口投与、Day 1～14 にシプロフロキサシン 500 mg 1 錠を BID で経口投与	**サブ試験 A：** ボラシデニブ：単回投与 **サブ試験 B：** ボラシデニブ：単回投与及びシプロフロキサシン：14 日間	健康被験者	**サブ試験 A：** 36 例 **サブ試験 B：** 28 例

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; BIRC = blinded independent review committee; F1 = Formulation 1; F2 = Formulation 2; IDH1/2 = isocitrate dehydrogenase-1 and -2; QD = once daily; JAS = Japan analysis subset; US = United States.
Notes: Final database locks were Study AG881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); Study AG881-C-005 (07 September 2019); Study AG881-C-006 ([redacted] 2019); Study AG881-C-007 ([redacted] 20[redacted]); Study AG881-C-008 ([redacted] 20[redacted]); PKH-95032-008 ([redacted] 2023); and PKH-95032-009 ([redacted] 2023). Data cutoff dates: Study AG881-C-004 (06 September 2022); Study AG881-C-002 (17 October 2022); and Study AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]).

1.1.1　ボラシデニブの予定される用量の解析計画

ボラシデニブは Formulation 1（F1、素錠）及び Formulation 2（F2、フィルムコーティング錠）の 2 種類の処方錠剤として製造された。ボラシデニブのフィルムコーティング錠（F2）は、市販予定製剤である【2.7.1_1.2.2】。

F2 処方製剤を使用したボラシデニブの推奨用量は 40 mg QD 経口投与である。ボラシデニブは 2 時間以上の絶食後に服用し、ボラシデニブ服用後 1 時間以上は食事の摂取を避ける必要がある。

ボラシデニブの素錠（F1）を用いた初期臨床試験である AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験のデータに基づき、ピボタル試験である AG881-C-004 試験には 50 mg QD の用量を選択した。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験で使用するため、フィルムコーティングを施した新しい処方である F2 処方製剤（市販予定製剤）が開発された。相対的バイオアベイラビリティ試験【AG881-C-007 CSR】の結果から、F2 を用いたボラシデニブ 50 mg 投与では F1 を用いたボラシデニブ 50 mg 投与よりも曝露量が高かった。一方、F2 を用いたボラシデニブ 40 mg QD 投与では F1 を用いたボラシデニブ 50 mg QD 投与と同程度の曝露量が得られると予測された。したがって、AG881-C-004 試験の開始直後に、F2 を用いたボラシデニブ 40 mg QD 投与を導入した。本試験で無作為化され、F1 を用いたボラシデニブ 50 mg QD（N=5）又は対応するプラセボ（N=4）を投与した被験者は、本試験への F2 製剤の導入後、F2 を用いたボラシデニブ 40 mg QD 投与（又は対応するプラセボ）に切り替えられた。

曝露において予測される同等性を考慮して、F1 を用いてボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者のデータを、F2 を用いてボラシデニブ 40 mg QD を投与した被験者のデータと統合し、この合わせたデータでボラシデニブ 40 mg QD（予定市販用量）の全体的な安全性プロファイルを評価した。

本概要を通して「ボラシデニブ 40 mg QD」という用語は、F2 を用いたボラシデニブ 40 mg QD 投与及び F1 を用いたボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者のデータを指す。

1.1.2　データの統合

統合解析は以下に定義し、【SCS/ISS 統計解析計画書（SAP）】第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に詳述する。統合解析の表及び一覧を【5.3.5.3_ISS】に示す。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団：ボラシデニブの本初回製造販売承認申請のために安全性のエビデンスを示す主要統合集団は、AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験、及び AG120-881-C-001 試験全体を含む、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した統合神経膠腫集団である（表 1:2）。個々の試験投与群のデータも本概要に示す。この統合集団のデータの検討は、クロスオーバーのないボラシデニブ群（N=167）、プラセボ群（N=163）、及びボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた全被験者（N=244）に焦点を当てている。

主要統合集団（ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団）は、AG881-C-004 の IA2（データカットオフ日：2022 年 9 月 6 日）時点のデータを含む。したがってこのデータには、

AG881-C-004 試験の導入期の 3 例及び無作為化期の 16 例を含む、日本解析対象集団（JAS）の日本人被験者は含まれない。

表 1:2　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団のデータ

ボラシデニブ 40 mg QD[a] 又はプラセボ		
試験	**対象集団（N）**	**詳細**
AG881-C-004	クロスオーバーなし：167	ボラシデニブ 40 mg QD に無作為化し、投与した被験者のデータを含む。
	クロスオーバー後：52	プラセボに無作為化し、その後ボラシデニブ 40 mg QD 投与にクロスオーバーした被験者のデータを含む。クロスオーバー後のデータのみを含む。
	プラセボ：163	プラセボに無作為化した被験者のデータを含む。クロスオーバー前のデータのみを含む。
AG881-C-002	11	割り付けられた用量であるボラシデニブ 50 mg QD を投与した神経膠腫被験者から得られた全データを含む。
AG120-881-C-001	14	手術前又は手術後にボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者の全データを含む。
全体	244	AG881-C-004 試験ではボラシデニブ 40 mg QD、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験では 50 mg QD を投与した神経膠腫被験者のデータを含む。

Source: SCS/ISS SAP, version [redacted] ([redacted] 20[redacted]), Table 1.
Abbreviations: QD = once daily.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with the vorasidenib 40 mg QD intended commercial tablet formulation (Formulation 2; film-coated) and those treated with the vorasidenib 50 mg QD early phase tablet formulation (Formulation 1; uncoated).

ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団：本概要には、ボラシデニブをいずれかの用量（40 mg 未満及び 40 mg 超 QD を含む）で投与した神経膠腫を有する全被験者の統合集団を示す。この集団には、表 1:3 に示すとおり、AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験でボラシデニブを投与した被験者の用量別及び全体でのデータを含めた。

ボラシデニブ 40 mg QD 以外の用量を投与した被験者は、ボラシデニブを投与した神経膠腫被験者 295 例の 18%未満である。神経膠腫被験者の大半にボラシデニブ 40 mg QD（N=244）が投与され、上記の統合データセットに含まれている。したがって、この統合データセットの考察は本概要に記載しない。表及び一覧は【5.3.5.3_ISS】に示す。

表 1:3　用量別の神経膠腫集団のデータ

ボラシデニブの用量[a]	**神経膠腫[b]集団（N）**	**詳細**
40 mg 未満	22	AG881-C-002 試験ではボラシデニブ 40 mg 未満 QD（10 mg 又は 25 mg QD）、AG120-881-C-001 試験では 10 mg QD を投与した神経膠腫被験者のデータを含む。
40 mg	244	AG881-C-004 試験ではボラシデニブ 40 mg QD、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験では F1 処方の 50 mg 錠 QD を投与した神経膠腫被験者のデータを含

表 1:3　　用量別の神経膠腫集団のデータ

ボラシデニブの用量[a]	神経膠腫[b]集団（N）	詳細
		む。
40 mg 超	29	AG881-C-002 試験でボラシデニブ 40 mg 超 QD（100 mg、200 mg 又は 300 mg QD）を投与した神経膠腫被験者のデータを含む。
全体	295	AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験で、いずれかの用量のボラシデニブを投与した神経膠腫被験者のデータを含む。

Source: SCS/ISS SAP, version [redacted] ([redacted] 20[redacted]), Table 1.
Abbreviations: QD = once daily.

a. As described in Section 1.1.1, the term “vorasidenib 40 mg QD” refers to both the vorasidenib 40 mg QD intended commercial tablet formulation (Formulation 2; film-coated) and those treated with the vorasidenib 50 mg QD early phase tablet formulation (Formulation 1; uncoated).

b. Glioma population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects with glioma treated with vorasidenib in Study AG881-C-002, and data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001.

ボラシデニブ用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌集団：神経膠腫を含むすべての固形癌を有する、いずれかの用量のボラシデニブを投与した被験者集団は、潜在的なシグナル検出のためのより大きなプールである。この集団には、表 1:4 に示すとおり、AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験でボラシデニブを投与した被験者のデータを含めた。この統合集団のデータの検討は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）、及びボラシデニブをいずれかの用量で投与した全被験者（N=336）に焦点を当てている。

表 1:4　　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌のデータ

ボラシデニブの用量[a]	神経膠腫集団を含むすべての固形癌（N）[b]	詳細
40 mg 未満	26	AG881-C-002 試験ではボラシデニブ 40 mg 未満 QD（10 mg 又は 25 mg QD）、AG120-881-C-001 試験では 10 mg QD を投与した神経膠腫を含むいずれかの固形癌を有する被験者のデータを含む。
40 mg	251	AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験において、ボラシデニブ 40 mg 錠 QD 及び F1 処方のボラシデニブ 50 mg QD を投与した神経膠腫を含むいずれかの固形癌を有する被験者のデータを含む。
40 mg 超	59	AG881-C-002 試験でボラシデニブ 40 mg 超 QD（100 mg、200 mg 又は 300 mg QD）を投与した神経膠腫を含むいずれかの固形癌を有する被験者のデータを含む。
全体	336	AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験でいずれかの用量のボラシデニブを投与した神経膠腫を含むいずれかの固形癌を有する被験者のデータを含む。

Source: SCS/ISS SAP, version [redacted] ([redacted] 20[redacted]), Table 1.
Abbreviations: QD = once daily.
a. As described in Section 1.1.1, the term “vorasidenib 40 mg QD” refers to both the vorasidenib 40 mg QD intended commercial tablet formulation (Formulation 2; film-coated) and those treated with the vorasidenib 50 mg QD early phase tablet formulation (Formulation 1; uncoated).
b. The all solid tumors including glioma population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects with all solid tumors including glioma treated with vorasidenib in Study AG881-C-002, and data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001.

血液悪性疾患集団：この集団には、AG881-C-001 試験で 25～1100 mg QD の用量範囲でボラシデニブを 1 回以上投与した進行性の血液悪性疾患被験者（N=46）のデータが含まれていた【AG881-C-001 CSR_10.1】。血液悪性疾患を有する被験者におけるボラシデニブの安全性プロファイルは、疾患特性及び変異型 IDH 標的療法に対する反応に根本的な差があるため、固形癌を有する被験者とは異なると予想される。したがって、これらのデータは統合せず、本集団における安全性については別途考察する。本集団のデータの検討では、いずれかの用量でボラシデニブを投与した全被験者（N=46）に焦点を当てる。

日本解析対象集団：本集団には、AG881-C-004 試験の導入期の日本人被験者（N=3）及び AG881-C-004 試験のデータカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）後に無作為化されボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫集団に該当する日本人被験者（N=16）が含まれていた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】。日本人被験者のデータは本概要で個別に示し、統合神経膠腫集団に含まない。

1.1.3　安全性解析対象集団

本概要の要約はすべて安全性解析対象集団に基づく。各試験の安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む（1.1.5 項の定義に従う）。被験者は、投与された治験薬に従って以下のように分類された。

- **AG881-C-004**：安全性解析対象集団の被験者は、各解析対象集団について実際に受けた投与別に以下のように分類し、データを解析した。「ボラシデニブ、クロスオーバーなし」（ボラシデニブ群に無作為化され、ボラシデニブに曝露された被験者）、「ボラシデニブ、クロスオーバー後」（プラセボ群に無作為化され、ボラシデニブ群にクロスオーバーした被験者におけるボラシデニブ曝露期間のデータ）、及び「プラセボ、クロスオーバー前」（同意撤回、試験完了、又はクロスオーバー時点までプラセボ群に無作為化され、プラセボに曝露された被験者）。ボラシデニブに無作為化された被験者 168 例のうち、1 例はボラシデニブの投与を全く受けなかったため、安全性解析対象集団は 167 例である。
- **AG881-C-002、AG120-881-C-001、及び AG881-C-001**：ボラシデニブの投与を 1 回以上受けた被験者は、3 試験それぞれの安全性解析対象集団に含まれる。被験者は、少なくとも 1 回投与を受けた場合は割り付けられた用量、割り付けられた治療を受けなかった場合は実際に受けた初回投与量に従って分類された。

- **AG881-C-004（JAS）**：特に明記しない限り、ボラシデニブの投与を 1 回以上受けた日本人被験者 16 例が JAS に含まれる。導入期の日本人被験者 3 例については、別途被験者別の一覧を示した。JAS において、ボラシデニブとプラセボ間の安全性データの比較は行わなかった。

1.1.4　安全性評価の概要

標準的なベースライン及び安全性評価には、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、曝露の程度、有害事象（AE）の要約（サブグループ解析を含む）、死亡、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Scale/Karnofsky Performance Scale（KPS）、バイタルサイン、及び心電図（ECG）評価が含まれた。

【5.3.5.3_ISS】が作成され、1.1.3 項に要約した安全性解析対象集団に基づき、1.1.2 項の記載に従って統合データを解析した。さらに詳細については、【SCS/ISS SAP】第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に記載した。

1.1.5　一般的な統計解析法

全解析の完全な詳細は、【SCS/ISS SAP 第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）】に示した。日本人サブセットで実施した特定の解析の詳細は、【日本 SAP 補遺第[redacted]版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】に示す。

治験薬及び治験治療の定義：

- AG881-C-004 試験では、治験薬及び治験治療はボラシデニブ及びプラセボである。
- AG881-C-002 試験及び AG881-C-001 試験では、治験薬及び治験治療はボラシデニブである。
- AG120-881-C-001 試験については、治験薬及び治験治療はボラシデニブのことを指す。本試験ではイボシデニブ単剤療法も実施したが、CSR の中間報告書、本概要、又は ISS には含まれていない。

「治療期間」の定義：

- AG881-C-004 試験では、治療期間は治験治療の開始日から治験治療終了（EOT）時の 28 日後、又は次の抗癌療法開始日の 1 日前のいずれか早い方までとする。プラセボからボラシデニブにクロスオーバーした被験者については、プラセボ期間の治験治療 EOT 日がクロスオーバー後のボラシデニブの開始日と同じである場合、その日付はクロスオーバー前期間の一部としてのみ取り扱った。
- AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験では、治療期間は治験治療の開始日から治験治療 EOT の 28 日後までとする。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、治療期間中に初めて発現した、又はベースラインから悪化した AE と定義した。特に明記しない限り、すべての TEAE は治験担当医師により治験薬との因果関係を判定された。因果関係が不明、又は「該当なし」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と記録された TEAE は、治験薬と関連ありと判断された。

回復までの期間（TTR）には、消失日（完全な日付又は一部欠測）を付したすべての TEAE のデータが含まれ、TEAE の発現時から、グレードの上昇を含め、被験者のベースライン又は正常域（NR）に回復するまで測定された。1 人の被験者において同じ基本語（PT）で複数回出現し、前回の AE の消失日から 3 日以内に新たな AE が発現した場合、それらは 1 つの AE としてカウント（グループ化）した。最初の事象発現までの期間は、治験治療開始から被験者の最初の TEAE 事象発現までの日数と定義する。

特に明記しない限り、TEAE は、ピボタル試験である AG881-C-004 試験で使用する国際医薬用語集（MedDRA）（バージョン 25.1）にしたがい、器官別大分類（SOC）及び／又は PT、重症度［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード分類に基づく）、重篤度、及び治験治療との因果関係を用いて要約した。TEAE のグレードは、個々の試験で使用された以下の CTCAE バージョンで判定した。AG881-C-004 試験では CTCAE v5.0、AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験では CTCAE v4.03 を使用した。

各被験者は、各 SOC 又は PT 内で 1 回のみカウントされた。被験者が、1 つの SOC 内で同一の集計期間に同一の PT で複数の TEAE を発現した場合、因果関係及び重症度の要約には、必要に応じて、関連あり又は最も重症度が高いと評価された TEAE のみを含めた。被験者に、グレードが欠測及び非欠測の TEAE が認められた場合、非欠測のグレードの最大値を採用した。欠測グレードの補完は行わなかった。

臨床検査結果は、CTCAE v5.0 に従って適宜グレード分類した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　曝露状況

1.2.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、167 例がボラシデニブ 40 mg QD（クロスオーバーなし）、163 例がプラセボに無作為化され、それぞれ投与を受けた。ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者の投与期間中央値［12.65 カ月（範囲：1.0～29.9 カ月）］は、プラセボ群の被験者［11.17 カ月（範囲：0.6～26.2 カ月）］と同様であった。相対用量強度の中央値は両群で 99.4%であった（表 1:5）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、投与期間の中央値は 10.69 カ月（範囲：0.0～80.5 カ月）、相対用量強度の中央値は 99.5%であった（表 1:5）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者の解析は、【5.3.5.3_ISS Table.18.3.1.2】に示されている。

表 1:5　治験薬への曝露 - 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Treatment duration (months)						
Mean (StD)	13.27 (6.083)	5.53 (4.129)	14.78 (25.243)	31.04 (18.038)	12.71 (10.162)	11.75 (4.977)
Median	12.65	4.93	2.60	40.59	10.69	11.17
Q1, Q3	8.67, 17.48	1.63, 8.03	1.08, 15.28	15.64, 44.58	6.70, 16.71	8.44, 14.95
Min, Max	1.0, 29.9	0.0, 16.6	1.0, 80.5	1.9, 48.4	0.0, 80.5	0.6, 26.2
Treatment duration category (months), n (%)						
>0 – 6	14 (8.4)	30 (57.7)	7 (63.6)	3 (21.4)	54 (22.1)	14 (8.6)
>6 – 12	64 (38.3)	18 (34.6)	1 (9.1)	0	83 (34.0)	85 (52.1)
>12 – 18	53 (31.7)	4 (7.7)	1 (9.1)	1 (7.1)	59 (24.2)	46 (28.2)
>18 – 24	25 (15.0)	0	0	0	25 (10.2)	16 (9.8)
>24 – 30	11 (6.6)	0	0	2 (14.3)	13 (5.3)	2 (1.2)
>30 – 36	0	0	0	0	0	0
>36 – 40	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
>40	0	0	2 (18.2)	7 (50.0)	9 (3.7)	0
Cumulative dose (mg)						
Mean (StD)	15186.3 (7520.25)	6491.7 (4872.22)	48109.1 (118532.61)	46682.1 (27349.89)	16624.7 (27966.74)	14017.0 (6066.68)
Median	14360.0	5680.0	3850.0	61500.0	12140.0	13440.0
Q1, Q3	9680.0, 20440.0	1980.0, 9600.0	1550.0, 22700.0	23750.0, 67400.0	7100.0, 19425.0	9840.0, 18040.0
Min, Max	1160, 37200	40, 19400	1100, 400650	3000, 72450	40, 400650	720, 31280
Planned dose intensity (mg/month)						
Mean (StD)	1228.8 (70.62)	1415.1 (1350.06)	1847.2 (1056.85)	1521.9 (0.00)	1313.2 (674.13)	1232.2 (129.27)
Median	1217.5	1217.5	1483.3	1521.9	1217.5	1217.5
Q1, Q3	1217.5, 1219.8	1217.5, 1221.2	1429.6, 1519.6	1521.9, 1521.9	1217.5, 1222.4	1217.5, 1221.9
Min, Max	1218, 2065	1218, 10958	1417, 4978	1522, 1522	1218, 10958	1120, 2841
Actual dose intensity (mg/month)						
Mean (StD)	1147.7 (178.58)	1188.2 (99.88)	1819.0 (1070.12)	1513.7 (55.91)	1207.6 (309.90)	1191.4 (74.38)
Median	1213.2	1217.5	1483.3	1518.6	1217.5	1214.2
Q1, Q3	1185.6, 1217.5	1210.2, 1217.5	1429.6, 1519.6	1511.8, 1521.9	1196.8, 1217.5	1197.3, 1217.5
Min, Max	317, 1324	596, 1218	1155, 4975	1338, 1574	317, 4975	584, 1306
Relative dose intensity (%)						

表 1:5　治験薬への曝露 - 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Mean (StD)	93.6 (15.00)	95.2 (14.69)	98.1 (5.53)	99.5 (3.67)	94.5 (14.27)	97.2 (7.62)
Median	99.4	99.7	100.0	99.8	99.5	99.4
Q1, Q3	97.0, 100.0	97.8, 100.0	99.2, 100.0	99.3, 100.0	97.6, 100.0	97.4, 100.0
Min, Max	26, 100	11, 100	81, 100	88, 103	11, 103	43, 100

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.3.1.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.17. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Duration of exposure (month) = (last non-zero dose date-first non-zero dose date+1)/30.4375.
Cumulative dose (mg) = sum of the actual doses.
Planned Dose Intensity (DI) (mg/month) = Planned cumulative dose (mg)/duration of exposure (month).
Actual Dose Intensity (DI) (mg/month) = Cumulative dose (mg)/duration of exposure (month).
Relative Dose Intensity (RDI) (%) = 100xActual Dose Intensity (mg/month)/Planned Dose Intensity (mg/month).
StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3
a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

1.2.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD を投与された神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な患者集団（N=251）では、投与期間の中央値は 10.58 カ月（範囲：0～80.5 カ月）、ボラシデニブの相対用量強度の中央値は 99.5%であった（表 1:6）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、投与期間の中央値は 9.25 カ月（範囲：0.0～83.2 カ月）、ボラシデニブの相対用量強度の中央値は 99.6%であった（表 1:6）。

表 1:6　治験薬への曝露 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	40 mg [b] N=251	>40 mg [c] N=59	Overall N=336
Treatment duration (months)				
Mean (StD)	23.94 (24.086)	12.50 (10.152)	9.70 (16.409)	12.90 (13.349)
Median	11.25	10.58	3.52	9.25

表 1:6 治験薬への曝露 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
Q1, Q3	1.97, 40.08	6.47, 16.62	1.48, 9.92	3.75, 16.71
Min, Max	0.5, 83.2	0.0, 80.5	0.2, 69.5	0.0, 83.2
Treatment duration category (months), n (%)				
>0 – 6	11 (42.3)	59 (23.5)	39 (66.1)	109 (32.4)
>6 – 12	3 (11.5)	83 (33.1)	8 (13.6)	94 (28.0)
>12 – 18	0	60 (23.9)	2 (3.4)	62 (18.5)
>18 – 24	0	26 (10.4)	4 (6.8)	30 (8.9)
>24 – 30	0	13 (5.2)	1 (1.7)	14 (4.2)
>30 – 36	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
>36 – 40	4 (15.4)	1 (0.4)	1 (1.7)	6 (1.8)
>40	7 (26.9)	9 (3.6)	4 (6.8)	20 (6.0)
Cumulative dose (mg)				
Mean (StD)	30071.3 (48358.90)	16515.0 (27732.27)	44957.6 (73434.93)	22558.4 (42452.66)
Median	4960.0	12040.0	17200.0	12300.0
Q1, Q3	1425.0, 49810.0	6170.0, 19450.0	5700.0, 42800.0	5680.0, 21510.0
Min, Max	270, 218100	40, 400650	400, 415400	40, 415400
Planned dose intensity (mg/month)				
Mean (StD)	724.4 (936.62)	1336.6 (694.77)	6789.6 (4833.34)	2246.8 (2984.21)
Median	335.0	1217.5	5881.1	1217.5
Q1, Q3	304.4, 735.6	1217.5, 1223.9	3016.8, 7989.8	1217.5, 1520.7
Min, Max	283, 5037	1218, 10958	1607, 31114	283, 31114
Actual dose intensity (mg/month)				
Mean (StD)	969.1 (913.88)	1226.6 (353.60)	5479.3 (2912.74)	1953.4 (2070.04)
Median	722.7	1217.5	5660.7	1217.5
Q1, Q3	577.3, 1309.2	1199.7, 1217.5	2940.6, 6065.9	1200.4, 1448.6
Min, Max	283, 5037	317, 4975	954, 11762	283, 11762
Relative dose intensity (%)				
Mean (StD)	186.6 (144.70)	94.3 (14.29)	88.1 (22.03)	100.4 (49.29)
Median	100.0	99.5	99.4	99.6
Q1, Q3	99.9, 304.9	97.4, 100.0	89.6, 100.0	97.0, 100.0
Min, Max	67, 454	11, 103	15, 100	11, 454

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.3.1.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.17. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Duration of exposure (month) = (last non-zero dose date-first non-zero dose date+1)/30.4375.

Cumulative dose (mg) = sum of the actual doses.

Planned Dose Intensity (DI) (mg/month) = Planned cumulative dose (mg)/duration of exposure (month).

Actual Dose Intensity (DI) (mg/month) = Cumulative dose (mg)/duration of exposure (month).

Relative Dose Intensity (RDI) (%) = 100xActual Dose Intensity (mg/month)/Planned Dose Intensity (mg/month).

StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.

a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-

C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

1.2.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた進行性血液悪性疾患患者（N=46）では、投与期間の中央値は 2.15 カ月（範囲：0.0～22.6 カ月）、ボラシデニブの相対用量強度の中央値は 95.34%であった。8 例（17.4%）が 6 カ月間以上、5 例（10.9%）が 12 カ月間以上にわたってボラシデニブに曝露された【AG881-C-001 CSR_Table 14.1.7】。

1.2.2　用量変更

1.2.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群の被験者はプラセボ群と比較して、用量変更［61 例（36.5%）対 47 例（28.8%）］、減量［27 例（16.2%）対 11 例（6.7%）］、及び理由を問わない投与中断［53 例（31.7%）対 43 例（26.4%）］の割合が高かった（表 1:7）。治験薬の用量変更に至った AE の解析は 2.1.8 項に記載する。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、83 例（34.0%）が治験薬の用量を変更し、34 例（13.9%）が減量となり、72 例（29.5%）が何らかの理由で投与中断となった（表 1:7）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者の解析を、【5.3.5.3_ISS Table 18.3.2.2】に示す。

表 1:7　　用量変更の概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Subjects with any dose modification, n (%)	61 (36.5)	12 (23.1)	3 (27.3)	7 (50.0)	83 (34.0)	47 (28.8)
Subjects with any dose reduction, n (%)	27 (16.2)	4 (7.7)	1 (9.1)	2 (14.3)	34 (13.9)	11 (6.7)
Number of days with dose reductions						
n	27	4	1	2	34	11
Mean (StD)	20.7 (20.26)	16.5 (15.50)	56.0 (-)	11.5 (13.44)	20.7 (19.89)	12.4 (16.76)
Median	18.0	13.5	56.0	11.5	16.0	4.0
Q1, Q3	1.0, 31.0	7.0, 26.0	56.0, 56.0	2.0, 21.0	1.0, 31.0	1.0, 21.0
Min, Max	1, 66	1, 38	56, 56	2, 21	1, 66	1, 56
Subjects with any dose interruption, n (%)	53 (31.7)	11 (21.2)	2 (18.2)	6 (42.9)	72 (29.5)	43 (26.4)
Number of days with dose interruptions						
n	53	11	2	6	72	43
Mean (StD)	21.8 (22.28)	20.8 (26.98)	5.5 (0.71)	20.3 (35.00)	21.1 (23.66)	12.7 (10.54)
Median	13.0	8.0	5.5	5.0	11.5	10.0
Q1, Q3	6.0, 34.0	5.0, 27.0	5.0, 6.0	4.0, 16.0	5.0, 32.0	4.0, 19.0
Min, Max	1, 104	2, 94	5, 6	1, 91	1, 104	1, 43

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.3.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.18. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Dose modifications include dose reduction and dose interruption.

If one subject has multiple dose modifications, or has multiple reasons for each dose modification, this subject will be counted once in each applicable category.

Dose reduction is defined as an administered non-zero dose that is lower than the planned dose, as reported in the CRF.

An interruption of study drug is defined as a 0 mg dose of vorasidenib or matched placebo on one or more days, as reported in the CRF.

StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

1.2.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な患者集団（N=251）では、34 例（13.5%）が減量し、74 例（29.5%）が何らかの理由で投与中断となった（表 1:8）。

いずれかの用量のボラシデニブを投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有する患者集団全体（N=336）では、44 例（13.1%）が減量し、102 例（30.4%）が何らかの理由で投与中断となった（表 1:8）。

表 1:8　用量変更の概要 – 神経膠腫を含むすべての固形癌
（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
Subjects with any dose modification, n (%)	6 (23.1)	85 (33.9)	23 (39.0)	114 (33.9)
Subjects with any dose reduction, n (%)	2 (7.7)	34 (13.5)	8 (13.6)	44 (13.1)
Number of days with dose reductions				
n	2	34	8	44
Mean (StD)	1.5 (0.71)	20.7 (19.89)	1.8 (1.04)	16.4 (19.20)
Median	1.5	16.0	1.5	7.5
Q1, Q3	1.0, 2.0	1.0, 31.0	1.0, 2.0	1.0, 26.5
Min, Max	1, 2	1, 66	1, 4	1, 66
Subjects with any dose interruption, n (%)	6 (23.1)	74 (29.5)	22 (37.3)	102 (30.4)
Number of days with dose interruptions				
n	6	74	22	102
Mean (StD)	9.2 (4.62)	20.9 (23.36)	20.6 (18.35)	20.2 (21.75)
Median	9.5	12.0	17.5	12.5
Q1, Q3	8.0, 13.0	5.0, 31.0	7.0, 28.0	6.0, 28.0
Min, Max	1, 14	1, 104	1, 63	1, 104

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.3.2.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.18. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Dose modifications include dose reduction and dose interruption.
If one subject has multiple dose modifications, or has multiple reasons for each dose modification, this subject will be counted once in each applicable category.
Dose reduction is defined as an administered non-zero dose that is lower than the planned dose, as reported in the CRF.
An interruption of study drug is defined as a 0 mg dose of vorasidenib or matched placebo on one or more days, as reported in the CRF.
StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.

b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

1.2.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、何らかの理由による減量が 5 例（10.9%）に、何らかの理由による投与中断が 20 例（43.5%）に認められた【AG881-C-001 CSR_Table 14.1.8】。

1.3　被験者の内訳

1.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫集団：

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD（N=167）又はプラセボ（N=163）に無作為化され、投与を受けた被験者のうち、ボラシデニブ群［131 例（78.4%）］の方がプラセボ群［95 例（58.3%）］よりも多くの被験者が投与を継続した。投与中止の最も多かった理由は両群で疾患進行であり、ボラシデニブ群の被験者［24 例（14.4%）］よりもプラセボ群の被験者［60 例（36.8%）］で多く報告された。AE による投与中止は、両群とも少なかった［ボラシデニブ群 6 例（3.6%）対プラセボ群 2 例（1.2%）］（表 1:9）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）で、最も多かった中止理由は疾患進行［46 例（18.9%）］であり、AE による中止は少なかった［8 例（3.3%）］（表 1:9）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者の解析を、【5.3.5.3_ISS Table 18.1.2】に示す。

表 1:9　　被験者の内訳の概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Treatment status						
On treatment	131 (78.4)	38 (73.1)	1 (9.1)	6 (42.9)	176 (72.1)	95 (58.3)
Discontinued treatment	36 (21.6)	14 (26.9)	10 (90.9)	8 (57.1)	68 (27.9)	68 (41.7)
Progressive disease	24 (14.4)	8 (15.4)	8 (72.7)	6 (42.9)	46 (18.9)	60 (36.8)
Withdrawal by subject	5 (3.0)	5 (9.6)	2 (18.2)	0	12 (4.9)	5 (3.1)
Adverse event	6 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	8 (3.3)	2 (1.2)
Investigator decision	1 (0.6)	0	0	1 (7.1)	2 (0.8)	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.1.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.21. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

For Study AG881-C-004, Progressive disease includes Centrally confirmed disease progression.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

1.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、治験薬の投与中止の最も多かった理由は疾患進行［49 例（19.5%）］であり、AE による投与中止は少なかった［8 例（3.2%）］（表 1:10）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）において、治験薬投与中止の最も多かった理由は疾患進行［106 例（31.5%）］であり、AE による中止は少なかった［11 例（3.3%）］（表 1:10）。本コホートの被験者 1 例が治療中に死亡した。死因は試験対象疾患又はその治療と関連ありと報告され、ボラシデニブと関連なしと判断された（詳細は 2.1.6.2 項に記載）。

表 1:10　被験者の内訳の概要 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
Treatment status				
On treatment	8 (30.8)	176 (70.1)	3 (5.1)	187 (55.7)
Discontinued treatment	18 (69.2)	75 (29.9)	56 (94.9)	149 (44.3)
Progressive disease	11 (42.3)	49 (19.5)	46 (78.0)	106 (31.5)
Withdrawal by subject	5 (19.2)	13 (5.2)	3 (5.1)	21 (6.3)
Adverse event	0	8 (3.2)	3 (5.1)	11 (3.3)
Other	0	3 (1.2)	4 (6.8)	7 (2.1)
Investigator decision	1 (3.8)	2 (0.8)	0	3 (0.9)
Death	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.1.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.21. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
For Study AG881-C-004, Progressive disease includes Centrally confirmed disease progression.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

1.3.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）で最も多かった治験中止理由は死亡［27 例（58.7%）］であった。死亡に至った TEAE の詳細は 2.1.6.3 項に記載する。治験薬の投与中止の最も多かった理由は疾患進行［26 例（56.5%）］であり、次に AE による中止だった［12 例（26.1%）］、【AG881-C-001 CSR_Table 14.1.1】。

1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.1　人口統計学的特性

1.4.1.1　ボラシデニブ 40 mg の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）とプラセボ群（N=163）の被験者で人口統計学的特性は類似していた。年齢の中央値は、ボラシデニブ群で 41 歳（範囲：21～71 歳）、プラセボ群で 39 歳（範囲：16～65 歳）であった。ボラシデニブ群及びプラセボ群では、半数以上の被験者が男性［それぞれ 101 例（60.5%）及び 86 例（52.8%）］、ヒスパニック系又はラテン系以外（それぞれ 121 例（72.5%）及び 135 例（82.8%）］、並びに白人［それぞれ 124 例（74.3%）及び 132 例（81%）］であった（表 1:11）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、AG881-C-004 試験の被験者と比較して意義のある差は認められなかった（表 1:11）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者の解析を、【5.3.5.3_ISS Table 18.2.1.2】に示す。

表 1:11　人口統計学的特性 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Age (years)						
n	167	52	11	14	244	163
Mean (StD)	41.0 (10.48)	39.6 (10.39)	40.6 (11.45)	45.5 (9.36)	41.0 (10.45)	39.8 (9.53)
Median	41.0	37.0	39.0	48.5	40.0	39.0
Q1, Q3	34.0, 47.0	31.5, 46.0	30.0, 51.0	36.0, 52.0	33.0, 48.0	34.0, 45.0
Min, Max	21, 71	23, 64	25, 54	31, 61	21, 71	16, 65
Age (years) Category, n (%)						
12 - <18	0	0	0	0	0	1 (0.6)
18 - <40	75 (44.9)	33 (63.5)	6 (54.5)	5 (35.7)	119 (48.8)	87 (53.4)
40 - <65	90 (53.9)	19 (36.5)	5 (45.5)	9 (64.3)	123 (50.4)	74 (45.4)
≥65	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
Sex, n (%)						
Male	101 (60.5)	26 (50.0)	4 (36.4)	10 (71.4)	141 (57.8)	86 (52.8)
Female	66 (39.5)	26 (50.0)	7 (63.6)	4 (28.6)	103 (42.2)	77 (47.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	9 (5.4)	4 (7.7)	1 (9.1)	1 (7.1)	15 (6.1)	9 (5.5)
Not Hispanic or Latino	121 (72.5)	44 (84.6)	9 (81.8)	12 (85.7)	186 (76.2)	135 (82.8)
Unknown	37 (22.2)	4 (7.7)	1 (9.1)	1 (7.1)	43 (17.6)	19 (11.7)
Race, n (%)						
White	124 (74.3)	44 (84.6)	10 (90.9)	12 (85.7)	190 (77.9)	132 (81.0)
Asian	5 (3.0)	2 (3.8)	0	0	7 (2.9)	8 (4.9)
Black or African American	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
Other	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
Unknown	33 (19.8)	6 (11.5)	1 (9.1)	1 (7.1)	41 (16.8)	21 (12.9)
Geographic Region, n (%)						
North America	85 (50.9)	37 (71.2)	11 (100)	14 (100)	147 (60.2)	107 (65.6)
Western Europe	57 (34.1)	6 (11.5)	0	0	63 (25.8)	40 (24.5)
Rest of the world	25 (15.0)	9 (17.3)	0	0	34 (13.9)	16 (9.8)
Asia	0	0	0	0	0	0
Height (cm)						
n	165	52	11	14	242	162
Mean (StD)	174.48 (10.705)	172.12 (10.427)	169.73 (10.330)	172.89 (9.595)	173.67 (10.588)	172.42 (9.789)
Median	175.50	171.00	165.10	172.45	174.25	172.70
Q1, Q3	165.00, 182.00	163.00, 179.55	162.60, 180.00	163.40, 182.60	164.00, 182.00	164.50, 179.50

表 1:11　人口統計学的特性 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	**AG881-C-004 post-crossover [c] N=52**	**AG881-C-002 N=11**	**AG120-881-C-001 N=14**	**Overall [d] N=244**	**AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163**
Min, Max	150.0, 207.0	152.0, 192.0	157.5, 188.0	156.7, 187.4	150.0, 207.0	150.0, 190.5
Weight (kg)						
n	167	52	11	14	244	163
Mean (StD)	81.98 (19.842)	80.17 (21.435)	76.65 (17.020)	92.56 (27.039)	81.96 (20.612)	79.12 (18.763)
Median	79.90	77.75	73.20	86.50	79.65	78.00
Q1, Q3	68.60, 93.10	63.75, 87.95	62.10, 95.80	75.10, 98.00	66.80, 93.45	65.00, 90.40
Min, Max	48.0, 155.2	46.0, 132.5	53.0, 102.0	61.5, 168.0	46.0, 168.0	45.5, 145.1
BMI (kg/m^2)						
n	165	52	11	14	242	162
Mean (StD)	26.81 (5.766)	27.04 (7.206)	26.51 (5.157)	30.84 (7.672)	27.08 (6.227)	26.52 (5.887)
Median	25.89	25.08	25.72	29.64	25.75	25.48
Q1, Q3	23.29, 29.20	22.61, 28.33	23.16, 29.31	24.42, 34.25	23.29, 29.20	22.32, 29.10
Min, Max	17.6, 60.3	17.9, 50.3	19.4, 38.4	20.7, 49.6	17.6, 60.3	17.7, 48.9

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.2.1.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.22. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Age is calculated using informed consent date.
Percentages are calculated based on N in each column.
BMI: Body mass index. BMI = Weight(kg)/[Height(m)]^2
StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.
The Unknown category includes both Unknown and Not Reported.
It is not permitted to collect information on Ethnicity or race in Western Europe.
a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

1.4.1.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD を投与された神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、年齢の中央値は 40 歳（範囲：21～89 歳）であった。半数以上の被験者は男性［142 例（56.6%）］であり、ヒスパニック系又はラテン系以外［191 例（76.1%）］及び白人［197 例（78.5%）］であった（表 1:12）。

いずれかの用量でボラシデニブを投与した、神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）で、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と比較して意義のある差は認められなかった（表 1:12）。

表 1:12　人口統計学的特性 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
Age (years)				
n	26	251	59	336
Mean (StD)	48.7 (13.94)	41.6 (11.16)	49.5 (14.49)	43.5 (12.45)
Median	50.0	40.0	51.0	42.0
Q1, Q3	39.0, 56.0	34.0, 49.0	39.0, 59.0	34.0, 52.0
Min, Max	18, 75	21, 89	16, 77	16, 89
Age (years) Category, n (%)				
12 - <18	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
18 - <40	7 (26.9)	119 (47.4)	14 (23.7)	140 (41.7)
40 - <65	15 (57.7)	128 (51.0)	34 (57.6)	177 (52.7)
≥65	4 (15.4)	4 (1.6)	10 (16.9)	18 (5.4)
Sex, n (%)				
Male	15 (57.7)	142 (56.6)	26 (44.1)	183 (54.5)
Female	11 (42.3)	109 (43.4)	33 (55.9)	153 (45.5)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	16 (6.4)	6 (10.2)	22 (6.5)
Not Hispanic or Latino	23 (88.5)	191 (76.1)	41 (69.5)	255 (75.9)
Unknown	3 (11.5)	44 (17.5)	12 (20.3)	59 (17.6)
Race, n (%)				
White	21 (80.8)	197 (78.5)	43 (72.9)	261 (77.7)
Asian	2 (7.7)	7 (2.8)	1 (1.7)	10 (3.0)
Black or African American	1 (3.8)	2 (0.8)	0	3 (0.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Other	0	2 (0.8)	2 (3.4)	4 (1.2)
Unknown	2 (7.7)	41 (16.3)	12 (20.3)	55 (16.4)
Geographic Region, n (%)				
North America	26 (100)	154 (61.4)	59 (100)	239 (71.1)
Western Europe	0	63 (25.1)	0	63 (18.8)
Rest of the world	0	34 (13.5)	0	34 (10.1)
Asia	0	0	0	0
Height (cm)				
n	24	249	58	331
Mean (StD)	173.95 (7.532)	173.42 (10.611)	169.54 (11.145)	172.78 (10.597)
Median	173.60	174.00	169.85	172.70
Q1, Q3	167.70, 180.15	163.00, 181.60	160.20, 177.80	163.00, 180.30
Min, Max	163.0, 188.5	150.0, 207.0	144.8, 198.1	144.8, 207.0
Weight (kg)				
n	26	251	59	336
Mean (StD)	79.13 (17.462)	81.74 (20.466)	77.54 (20.426)	80.80 (20.256)
Median	79.75	79.60	77.00	79.10
Q1、Q3	64.60, 89.80	66.00, 93.10	62.20, 87.70	65.00, 90.90

表 1:12　人口統計学的特性 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
Min, Max	43.5, 125.0	46.0, 168.0	46.3, 151.7	43.5, 168.0
BMI (kg/m^2)				
n	24	249	58	331
Mean (StD)	25.83 (4.794)	27.08 (6.155)	26.74 (5.496)	26.93 (5.950)
Median	25.69	25.82	26.49	25.89
Q1, Q3	22.42, 28.17	23.30, 29.20	22.30, 29.16	23.12, 29.16
Min, Max	16.4, 35.2	17.6, 60.3	18.8, 42.9	16.4, 60.3

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.2.1.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.22. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Age is calculated using informed consent date.
Percentages are calculated based on N in each column.
BMI: Body mass index. BMI = Weight(kg)/[Height(m)]^2
StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.
The Unknown category includes both Unknown and Not Reported.
It is not permitted to collect information on Ethnicity or race in Western Europe.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

1.4.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患患者（N=46）の年齢中央値は 68 歳（範囲：26～86 歳）であった。半数以上の被験者は男性［30 例（65.2%）］であり、ヒスパニック系又はラテン系以外［32 例（69.6%）］及び白人［34 例（73.9%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.1.2】。

1.4.2　ベースライン特性及び前治療

1.4.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ベースライン特性は、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）とプラセボ群（N=163）の被験者において均衡がとれていた。ほとんどの被験者の KPS スコアは 80～100 であった。ほとんどの被験者でベースライン時の腎機能及び肝機能は正常であった。いずれの群でも重度の腎機能障害又は肝機能障害が認められた被験者はいなかった（表 1:13）。

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体では、AG881-C-004 試験の被験者と比較して、ベースライン特性に意義のある差は認められなかった（表 1:13）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者の解析を、【5.3.5.3_ISS Table 18.2.2.2】に示す。

表 1:13　　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
ECOG Performance Status, n (%)						
0	0	0	6 (54.5)	0	6 (2.5)	0
1	0	0	4 (36.4)	0	4 (1.6)	0
2	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.4)	0
Unknown	167 (100)	52 (100)	0	14 (100)	233 (95.5)	163 (100)
Karnofsky Performance Scale, n (%)						
100	90 (53.9)	25 (48.1)	0	5 (35.7)	120 (49.2)	87 (53.4)
90-80	76 (45.5)	27 (51.9)	0	9 (64.3)	112 (45.9)	76 (46.6)
70-60	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
Unknown	0	0	11 (100)	0	11 (4.5)	0
Histological subtype, n (%)						
Astrocytoma	80 (47.9)	32 (61.5)	4 (36.4)	6 (42.9)	122 (50.0)	79 (48.5)
Oligodendroglioma	87 (52.1)	20 (38.5)	5 (45.5)	8 (57.1)	120 (49.2)	84 (51.5)
Other	0	0	2 (18.2)	0	2 (0.8)	0
Time from initial diagnosis to randomization or first dose (months)						
n	167	52	11	14	244	163
Mean (StD)	39.569 (28.9573)	51.764 (35.9958)	130.673 (69.1191)	68.834 (36.6586)	47.954 (38.7238)	37.524 (29.4067)
Median	35.023	42.694	109.930	64.657	39.179	29.602
Q1, Q3	22.111, 46.062	32.444, 58.546	71.589, 183.326	43.992, 89.133	26.267, 54.144	19.154, 50.234
Min, Max	11.93, 233.92	20.63, 245.36	45.24, 248.28	3.68, 149.22	3.68, 248.28	11.04, 230.11
Number of prior surgeries, n (%)						
<2	125 (74.9)	39 (75.0)	4 (36.4)	12 (85.7)	180 (73.8)	134 (82.2)
≥2	42 (25.1)	13 (25.0)	7 (63.6)	2 (14.3)	64 (26.2)	29 (17.8)
Type of most recent surgery, n (%)						
Gross total	81 (48.5)	30 (57.7)	3 (27.3)	5 (35.7)	119 (48.8)	90 (55.2)
Subtotal	75 (44.9)	19 (36.5)	6 (54.5)	6 (42.9)	106 (43.4)	64 (39.3)

表 1:13　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Subtotal	11 (6.6)	3 (5.8)	0	3 (21.4)	17 (7.0)	9 (5.5)
None	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.4)	0
Other	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.4)	0
Baseline renal function by creatinine clearance (mL/min), n (%)						
Normal (≥90)	156 (93.4)	49 (94.2)	9 (81.8)	11 (78.6)	225 (92.2)	154 (94.5)
Mild (60-<90)	10 (6.0)	3 (5.8)	2 (18.2)	3 (21.4)	18 (7.4)	9 (5.5)
Moderate (30-<60)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
Severe (15-<30)	0	0	0	0	0	0
Baseline renal function by eGFR (mL/min/1.73m^2), n (%)						
Normal (≥90)	123 (73.7)	39 (75.0)	5 (45.5)	5 (35.7)	172 (70.5)	129 (79.1)
Mild (60-<90)	42 (25.1)	12 (23.1)	6 (54.5)	7 (50.0)	67 (27.5)	33 (20.2)
Moderate (30-<60)	2 (1.2)	1 (1.9)	0	2 (14.3)	5 (2.0)	1 (0.6)
Severe (15-<30)	0	0	0	0	0	0
Baseline liver function by NCI ODWG criteria, n (%)						
Normal	148 (88.6)	48 (92.3)	9 (81.8)	12 (85.7)	217 (88.9)	157 (96.3)
Mild	19 (11.4)	4 (7.7)	2 (18.2)	2 (14.3)	27 (11.1)	5 (3.1)
Moderate	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Severe	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.2.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.12. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Baseline is defined as the last assessment collected on or prior to the date of start of study treatment.

Percentages are calculated based on N in each column.

StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.

The Unknown category includes both Unknown and Not Reported.

Only Study AG881-C-002 collected ECOG Performance Status, and only Studies AG120-881-C-001 and AG881-C-004 collected Karnofsky Performance Scale.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

1.4.2.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD を投与された、神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ほとんどの被験者が 80～100 の KPS スコアを有していた。ほとんどの被験者はベースライン時に肝機能及び腎機能が正常であった。ベースライン時に重度の肝機能又は腎機能を有していた被験者はいなかった（表 1:14）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた被験者と比較して、いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する全集団（N=336）において、ベースライン特性に意義のある差は認められなかった（表 1:14）。

表 1:14　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
ECOG Performance Status, n (%)				
0	5 (19.2)	7 (2.8)	21 (35.6)	33 (9.8)
1	10 (38.5)	9 (3.6)	37 (62.7)	56 (16.7)
2	1 (3.8)	2 (0.8)	1 (1.7)	4 (1.2)
Unknown	10 (38.5)	233 (92.8)	0	243 (72.3)
Karnofsky Performance Scale, n (%)				
100	4 (15.4)	120 (47.8)	0	124 (36.9)
90-80	6 (23.1)	112 (44.6)	0	118 (35.1)
70-60	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Unknown	16 (61.5)	18 (7.2)	59 (100)	93 (27.7)
Histological subtype, n (%)				
Astrocytoma	10 (38.5)	122 (48.6)	16 (27.1)	148 (44.0)
Oligodendroglioma	11 (42.3)	120 (47.8)	10 (16.9)	141 (42.0)
Bile ductular	1 (3.8)	1 (0.4)	4 (6.8)	6 (1.8)
Conventional	0	0	2 (3.4)	2 (0.6)
Intraductal	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
Other	1 (3.8)	4 (1.6)	10 (16.9)	15 (4.5)
Unknown	2 (7.7)	4 (1.6)	17 (28.8)	23 (6.8)
Time from initial diagnosis to randomization or first dose (months)				
n	26	251	59	336
Mean (StD)	98.144 (75.2231)	47.282 (38.6431)	56.070 (56.9082)	52.761 (47.7667)
Median	87.573	39.031	33.610	39.179
Q1, Q3	22.702, 144.986	25.593, 54.505	16.986, 78.784	23.556, 60.698
Min, Max	12.45, 274.43	2.43, 248.28	2.96, 287.01	2.43, 287.01
Number of prior surgeries, n (%)				
<2	10 (38.5)	186 (74.1)	23 (39.0)	219 (65.2)
≥2	16 (61.5)	65 (25.9)	36 (61.0)	117 (34.8)
Type of most recent surgery, n (%)				
Gross total	8 (30.8)	119 (47.4)	12 (20.3)	139 (41.4)
Subtotal	14 (53.8)	107 (42.6)	14 (23.7)	135 (40.2)
Biopsy	1 (3.8)	21 (8.4)	19 (32.2)	41 (12.2)
None	1 (3.8)	2 (0.8)	4 (6.8)	7 (2.1)

表 1:14　ベースライン特性及び前治療 – 神経膠腫を含むすべての固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26	**40 mg [b] N=251**	**>40 mg [c] N=59**	**Overall N=336**
Other	2 (7.7)	2 (0.8)	10 (16.9)	14 (4.2)
Baseline renal function by creatinine clearance (mL/min), n (%)				
Normal (≥90)	16 (61.5)	228 (90.8)	39 (66.1)	283 (84.2)
Mild (60-<90)	8 (30.8)	21 (8.4)	18 (30.5)	47 (14.0)
Moderate (30-<60)	2 (7.7)	2 (0.8)	2 (3.4)	6 (1.8)
Severe (15-<30)	0	0	0	0
Baseline renal function by eGFR (mL/min/1.73m^2), n (%)				
Normal (≥90)	8 (30.8)	175 (69.7)	23 (39.0)	206 (61.3)
Mild (60-<90)	14 (53.8)	69 (27.5)	32 (54.2)	115 (34.2)
Moderate (30-<60)	4 (15.4)	7 (2.8)	4 (6.8)	15 (4.5)
Severe (15-<30)	0	0	0	0
Baseline liver function by NCI ODWG criteria, n (%)				
Normal	24 (92.3)	220 (87.6)	49 (83.1)	293 (87.2)
Mild	2 (7.7)	31 (12.4)	9 (15.3)	42 (12.5)
Moderate	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
Severe	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.2.2.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.12. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022)
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Baseline is defined as the last assessment collected on or prior to the date of start of study treatment.
Percentages are calculated based on N in each column.
StD: Standard deviation, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 3.
The Unknown category includes both Unknown and Not Reported.
Only Study AG881-C-002 collected ECOG Performance Status, and only Studies AG120-881-C-001 and AG881-C-004 collected Karnofsky Performance Scale.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

1.4.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）の ECOG パフォーマンスステータススコアは、大半が 1［29 例（63.0%）］又は 0［11 例（23.9%）］であった。ボラシデニブの用量別の血液悪性疾患を有する被験者におけるベースライン特性及び前治療を、【AG881-C-001 CSR_Table 14.1.3】に示す。

1.4.3　併用薬

予定されている過去に手術歴のある神経膠腫を有する対象患者集団については、AG-120-881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験のデータは AG881-C-004 試験と類似しており、基礎疾患特性とともに全体的に一致しているため、併用薬の総合的な概要は本初回製造販売承認申請には記載していない。

さらに、1.1.2 項に要約したように、AG881-C-001 試験のデータは、疾患特性及び変異型 IDH 標的療法に対する反応の根本的な違いにより、神経膠腫を含む固形癌を有する被験者を対象とした試験と統合しなかった。

併用薬に関する情報は、各試験それぞれの CSR に記載されている（【AG881-C-004 Primary CSR_10.4.4】、【AG881-C-001 CSR_11.2.4】、【AG881-C-002 CSR_10.4.4】、【AG120-881-C-001 CSR_10.4.4】）。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の概要

2.1.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）においてプラセボ群（N=163）よりも、いずれかのグレードの治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合が高かった［それぞれ 109 例（65.3%）対 95 例（58.3%）］（表 2:1）。

- グレード 3 以上の TEAE 及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE は、プラセボ群［22 例（13.5%）及び 6 例（3.7%）］よりもボラシデニブ群［38 例（22.8%）及び 22 例（13.2%）］で多く発現した。ボラシデニブ群とプラセボ群では、重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者の割合は同程度であり［それぞれ 11 例（6.6%）対 8 例（4.9%）］、ボラシデニブ群の 3 例（1.8%）に治験薬と関連のある SAE が発現したのに対し、プラセボ群の被験者には認められなかった。死亡に至った TEAE はなかった。
- TEAE による投与中断の頻度は、ボラシデニブ群［50 例（29.9%）］とプラセボ群［37 例（22.7%）］で同程度であり、減量に至った TEAE を発現した被験者は、ボラシデニブ群の方が多かった［それぞれ 18 例（10.8%）対 5 例（3.1%）］。TEAE による投与中止の頻度は、ボラシデニブ群［6 例（3.6%）］とプラセボ群［2 例（1.2%）］で同程度であった（表 2:1）。
- 注目すべき有害事象（AESI）の発現割合は、ボラシデニブ群の被験者［73 例（43.7%）］のほうがプラセボ群［34 例（20.9%）］よりも高く、ボラシデニブ群の被験者 1 例（0.6%）に重篤な AESI が発現した（表 2:1）。AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験では、グレード 2 以上の肝トランスアミナーゼ上昇［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇］が AESI として報告された。本概要の目的において、AESI は、肝

酵素値上昇の可能性を示す医学的に同等の用語を含む、肝臓関連臨床検査、徴候および症状に関する広域の MedDRA 標準検索式（SMQ）により定義される。AESI の詳細な概要を 2.1.9 項に示す。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、ほとんどの被験者［223 例（91.4%）］にいずれかのグレードの TEAE が発現し、治験薬と関連のあるいずれかのグレードの TEAE は 151 例（61.9%）に発現した（表 2:1）。

- グレード 3 以上の TEAE は 56 例（23.0%）の被験者に発現し、そのうち 27 例（11.1%）に治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE が発現した。計 23 例（9.4%）の被験者に SAE が発現し、6 例（2.5%）に治験薬と関連のある SAE が発現した。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は少なく［8 例（3.3%）］、ボラシデニブの投与中断及び減量に至った TEAE は、それぞれ 67 例（27.5%）及び 22 例（9.0%）に発現した。
- 計 101 例（41.4%）の被験者に AESI が発現した。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の全体的な TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.4.2】に示す。

表 2:1　　試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要 –神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
Number (%) of subjects with	**AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)**	**AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)**	**AG881-C-002 N=11 n (%)**	**AG120-881-C-001 N=14 n (%)**	**Overall [d] N=244 n (%)**	**AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)**
Any TEAEs	158 (94.6)	40 (76.9)	11 (100)	14 (100)	223 (91.4)	152 (93.3)
Grade ≥3 TEAEs	38 (22.8)	6 (11.5)	3 (27.3)	9 (64.3)	56 (23.0)	22 (13.5)
Treatment-related TEAEs	109 (65.3)	23 (44.2)	8 (72.7)	11 (78.6)	151 (61.9)	95 (58.3)
Grade ≥3 treatment-related TEAEs	22 (13.2)	4 (7.7)	0	1 (7.1)	27 (11.1)	6 (3.7)
Serious TEAEs	11 (6.6)	4 (7.7)	1 (9.1)	7 (50.0)	23 (9.4)	8 (4.9)
Serious treatment-related TEAEs	3 (1.8)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	6 (2.5)	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	6 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	8 (3.3)	2 (1.2)
TEAEs leading to study treatment interruption	50 (29.9)	11 (21.2)	2 (18.2)	4 (28.6)	67 (27.5)	37 (22.7)
TEAEs leading to study treatment dose reduction	18 (10.8)	2 (3.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	22 (9.0)	5 (3.1)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Any AESIs [f]	73 (43.7)	15 (28.8)	5 (45.5)	8 (57.1)	101 (41.4)	34 (20.9)
Serious AESIs [f]	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
AESIs leading to death [f]	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.4.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

Grading of TEAE severity used CTCAE v5.0 for Study AG881-C-004 and CTCAE v4.03 for Studies AG881-C-002 and AG120-881-C-001.

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category. If a same AE appears more than once with different intensity or grade, then the event with the highest grade is considered.

Percentages are calculated based on N in each column.

TEAEs with relationship missing (unknown), probable, or possible are also considered as treatment-related.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

f. For the purpose of this Summary of Clinical Safety, adverse events of special interest (AESIs) are defined by a broad standard MedDRA query (SMQ) of liver-related investigations, signs, and symptoms that included medically equivalent terminology that could represent potential hepatic enzyme elevations.

2.1.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD を投与された神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（N=251）では、ほとんどの被験者［230 例（91.6%）］にいずれかのグレードの TEAE が発現し、155 例（61.8%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した（表 2:2）。

- グレード 3 以上の TEAE は 59 例（23.5%）の被験者に発現し、そのうち 27 例（10.8%）の被験者にグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE が発現した。SAE は 24 例（9.6%）の被験者に発現し、そのうち 6 例（2.4%）の被験者に治験薬と関連のある SAE が発現した。死亡に至った TEAE はなかった。
- 治験薬の投与中止又は減量に至った TEAE を発現した被験者は少数であった［それぞれ 8 例（3.2%）及び 22 例（8.8%）］。治験薬の投与中断に至った TEAE は 69 例（27.5%）の被験者に発現した。
- 計 104 例（41.4%）の被験者に AESI が発現した。AESI は、肝酵素値上昇の可能性を示す医学的に同等の用語を含む肝機能検査、徴候及び症状の広範な SMQ により定義した。3 例（1.2%）の被験者に重篤と判断された AESI が発現した。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する全体集団（N=336）では、TEAE の概要は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と類似していた（表 2:2）。ボラシデニブ 40 mg 超 QD 投与群の被験者 1 例（0.3%）に死亡に至った TEAE が発現したが、ボラシデニブとの関連なしと判定された。死亡に至った TEAE が発現した被験者に関する詳細は、2.1.6.2 項に記載する。

表 2:2　試験治療下で発現した有害事象全体の概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
Number (%) of subjects with	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
Any TEAEs	26 (100)	230 (91.6)	59 (100)	315 (93.8)
Grade ≥3 TEAEs	8 (30.8)	59 (23.5)	19 (32.2)	86 (25.6)
Treatment-related TEAEs	13 (50.0)	155 (61.8)	45 (76.3)	213 (63.4)
Grade ≥3 treatment-related TEAEs	1 (3.8)	27 (10.8)	4 (6.8)	32 (9.5)
Serious TEAEs	6 (23.1)	24 (9.6)	11 (18.6)	41 (12.2)
Serious treatment-related TEAEs	0	6 (2.4)	4 (6.8)	10 (3.0)
TEAEs leading to study treatment discontinuation	0	8 (3.2)	3 (5.1)	11 (3.3)
TEAEs leading to study treatment interruption	4 (15.4)	69 (27.5)	17 (28.8)	90 (26.8)
TEAEs leading to study treatment dose reduction	1 (3.8)	22 (8.8)	7 (11.9)	30 (8.9)
TEAEs leading to death	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0
Any AESIs [d]	7 (26.9)	104 (41.4)	32 (54.2)	143 (42.6)
Serious AESIs [d]	0	3 (1.2)	4 (6.8)	7 (2.1)
AESIs leading to death [d]	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.4.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
Grading of TEAE severity used CTCAE v5.0 for Study AG881-C-004 and CTCAE v4.03 for Studies AG881-C-002 and AG120-881-C-001.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category. If a same AE appears more than once with different intensity or grade, then the event with the highest grade is considered.
Percentages are calculated based on N in each column.
TEAEs with relationship missing (unknown), probable, or possible are also considered as treatment-related.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.
d. For the purpose of this Summary of Clinical Safety, adverse events of special interest (AESIs) are defined by a broad standard MedDRA query (SMQ) of liver-related investigations, signs, and symptoms that included medically equivalent terminology that could represent potential hepatic enzyme elevations.

2.1.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患患者（N=46）では、全例［46 例（100%）］にいずれかのグレードの TEAE が発現し、そのうち 26 例（56.5%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。グレード 3 以上の TEAE は 41 例（89.1%）の被験者に発現し、そのうち 8 例（17.4%）の被験者にグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE が発現した。SAE は 39 例（84.8%）に発現し、そのうち 4 例（8.7%）に治験薬と関連のある SAE が発現した。治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った TEAE は、それぞれ 10 例（21.7%）、20 例（43.5%）及び 2 例（4.3%）に発現した。9 例（19.6%）の被験者に治療中に死亡に至った TEAE が発現した。詳細は 2.1.6.3 項に記載する。

2.1.2　比較的よくみられた有害事象

2.1.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、プラセボ群（N=163）と比較して、ボラシデニブ群（N=167）で 2%以上多くの被験者で発現した、発現割合が 10%以上の TEAE は、それぞれ以下の通りであった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［65 例（38.9%）対 24 例（14.7%）］、COVID-19［55 例（32.9%）対 47 例（28.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［48 例（28.7%）対 13 例（8.0%）］、下痢［41 例（24.6%）対 27 例（16.6%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［26 例（15.6%）対 8 例（4.9%）］、及び痙攣発作［23 例（13.8%）対 19 例（11.7%）］（表 2:3）。プラセボ群では、ボラシデニブ群と比較して 2%以上多くの被験者で発現した、発現割合が 10%以上の TEAE は認められなかった。COVID-19 の世界的大流行は、表 2:3 に含まれる試験の実施中にも継続しており、申請者は、COVID-19 をボラシデニブの副作用（ADR）とはみなしていない。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 20%以上に発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［91 例（37.3%）］、疲労［74 例（30.3%）］、COVID-19［68 例（27.9%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［65 例（26.6%）］、頭痛［64 例（26.2%）］、下痢［51 例（20.9%）］、及び悪心［49 例（20.1%）］であった（表 2:3）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の AE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.5.2】に示す。

表 2:3　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 クロスオーバーなし [b] N=167 n（%）	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	158 (94.6)	40 (76.9)	11 (100)	14 (100)	223 (91.4)	152 (93.3)
神経系障害	93 (55.7)	15 (28.8)	10 (90.9)	10 (71.4)	128 (52.5)	84 (51.5)
頭痛	45 (26.9)	5 (9.6)	8 (72.7)	6 (42.9)	64 (26.2)	44 (27.0)
痙攣発作	23 (13.8)	3 (5.8)	4 (36.4)	4 (28.6)	34 (13.9)	19 (11.7)
浮動性めまい	25 (15.0)	2 (3.8)	4 (36.4)	2 (14.3)	33 (13.5)	26 (16.0)
臨床検査	85 (50.9)	18 (34.6)	6 (54.5)	9 (64.3)	118 (48.4)	49 (30.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	65 (38.9)	14 (26.9)	5 (45.5)	7 (50.0)	91 (37.3)	24 (14.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (28.7)	9 (17.3)	4 (36.4)	4 (28.6)	65 (26.6)	13 (8.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (15.6)	4 (7.7)	1 (9.1)	2 (14.3)	33 (13.5)	8 (4.9)
胃腸障害	85 (50.9)	11 (21.2)	9 (81.8)	11 (78.6)	116 (47.5)	79 (48.5)
下痢	41 (24.6)	2 (3.8)	2 (18.2)	6 (42.9)	51 (20.9)	27 (16.6)
悪心	36 (21.6)	3 (5.8)	4 (36.4)	6 (42.9)	49 (20.1)	37 (22.7)
便秘	21 (12.6)	1 (1.9)	1 (9.1)	4 (28.6)	27 (11.1)	20 (12.3)
感染症及び寄生虫症	79 (47.3)	10 (19.2)	2 (18.2)	10 (71.4)	101 (41.4)	76 (46.6)
COVID-19	55 (32.9)	9 (17.3)	1 (9.1)	3 (21.4)	68 (27.9)	47 (28.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (42.5)	10 (19.2)	5 (45.5)	9 (64.3)	95 (38.9)	69 (42.3)
疲労	54 (32.3)	9 (17.3)	4 (36.4)	7 (50.0)	74 (30.3)	52 (31.9)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.5.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.2.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、グレードを問わず発現頻度が高かった（20%以上の被験者に発現）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［91 例（36.3%）］、疲労［78 例（31.1%）］、COVID-19［68 例（27.1%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［67 例（26.7%）］、頭痛［64 例（25.5%）］、下痢［53 例（21.1%）］、悪心［51 例（20.3%）］であった（表 2:4）。COVID-19 の世界的大流行は、表 2:4 に含まれる試験の実施中にも継続しており、申請者は、COVID-19 をボラシデニブの ADR とはみなしていない。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する全集団（N=336）において、グレードを問わず発現頻度が高かった TEAE（20%以上の被験者に発現）は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と類似していた（表 2:4）。ボラシデニブ 40 mg QD を投与された被験者（N=251）と比較して、ボラシデニブ 40 mg 超 QD を投与された被験者（N=59）で 10%以上多く発現した TEAE は、悪心、便秘、嘔吐及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 2:4　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（N=336）（器官別大分類及び基本語別）- 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	26 (100)	230 (91.6)	59 (100)	315 (93.8)
胃腸障害	19 (73.1)	121 (48.2)	44 (74.6)	184 (54.8)
悪心	9 (34.6)	51 (20.3)	26 (44.1)	86 (25.6)
下痢	5 (19.2)	53 (21.1)	10 (16.9)	68 (20.2)
便秘	6 (23.1)	28 (11.2)	19 (32.2)	53 (15.8)
嘔吐	2 (7.7)	26 (10.4)	16 (27.1)	44 (13.1)
神経系障害	19 (73.1)	130 (51.8)	32 (54.2)	181 (53.9)
頭痛	10 (38.5)	64 (25.5)	19 (32.2)	93 (27.7)
痙攣発作	5 (19.2)	34 (13.5)	9 (15.3)	48 (14.3)
浮動性めまい	2 (7.7)	34 (13.5)	5 (8.5)	41 (12.2)
臨床検査	10 (38.5)	123 (49.0)	35 (59.3)	168 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (19.2)	91 (36.3)	25 (42.4)	121 (36.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (19.2)	67 (26.7)	25 (42.4)	97 (28.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	33 (13.1)	3 (5.1)	36 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (46.2)	100 (39.8)	36 (61.0)	148 (44.0)
疲労	11 (42.3)	78 (31.1)	22 (37.3)	111 (33.0)
感染症及び寄生虫症	10 (38.5)	105 (41.8)	21 (35.6)	136 (40.5)
COVID-19	1 (3.8)	68 (27.1)	1 (1.7)	70 (20.8)
代謝及び栄養障害	11 (42.3)	69 (27.5)	26 (44.1)	106 (31.5)
食欲減退	2 (7.7)	24 (9.6)	11 (18.6)	37 (11.0)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.5.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、全被験者にいずれかのグレードの TEAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。グレードを問わず発現頻度が高かった TEAE（25%以上の被験者に発現）は、疲労［15 例（32.6%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［14 例（30.4%）］、血中アルカリホスファターゼ増加及び下痢［各 13 例（28.3%）］、並びに嘔吐［12 例（26.1%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.3】。

2.1.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象

2.1.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、プラセボ群（N=163）と比較して、ボラシデニブ群（N=167）でグレード 3 以上の TEAE を発現した被験者の割合が高かった［それぞれ 38 例（22.8%）対 22 例（13.5%）］。ボラシデニブ群の被験者の 5%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16 例（9.6%）］のみであった。プラセボ群と比較して、ボラシデニブ群で 2%以上多くの被験者に発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16 例（9.6%）対 0 例］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［7 例（4.2%）対 0 例］であった。ボラシデニブ群と比較してプラセボ群で 2%以上多くの被験者に発現したグレード 3 以上の TEAE はなかった（表 2:5）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 5%以上で発現したグレード 3 以上の TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった（表 2:5）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）のグレード 3 以上の AE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.8.2】に示す。

表 2:5　全体で発現頻度が高かった（2%以上）グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	38 (22.8)	6 (11.5)	3 (27.3)	9 (64.3)	56 (23.0)	22 (13.5)
臨床検査	21 (12.6)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	26 (10.7)	3 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (9.6)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	21 (8.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.2)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	10 (4.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.0)	0	0	0	5 (2.0)	2 (1.2)
神経系障害	11 (6.6)	2 (3.8)	2 (18.2)	3 (21.4)	18 (7.4)	11 (6.7)
痙攣発作	7 (4.2)	1 (1.9)	2 (18.2)	1 (7.1)	11 (4.5)	4 (2.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.8.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.3.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）又はいずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた集団全体（N=336）では、被験者の 5%以上で発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった［それぞれ 21 例（8.4%）及び 25 例（7.4%）］（表 2:6）。

表 2:6　全体で発現頻度が高かった（2%以上）グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（N=336）（器官別大分類及び基本語別）-神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象症例）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	8 (30.8)	59 (23.5)	19 (32.2)	86 (25.6)
臨床検査	0	27 (10.8)	9 (15.3)	36 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	21 (8.4)	4 (6.8)	25 (7.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	10 (4.0)	3 (5.1)	13 (3.9)
神経系障害	2 (7.7)	18 (7.2)	5 (8.5)	25 (7.4)
痙攣発作	1 (3.8)	11 (4.4)	3 (5.1)	15 (4.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.8.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.3.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、41 例（89.1%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。発現頻度の高かった（10%以上の被験者に発現）グレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症［11 例（23.9%）］、肺感染［10 例（21.7%）］、肺炎［7 例（15.2%）］、貧血［6 例（13.0%）］、敗血症及び血小板減少症［各 5 例（10.9%）］であった【AG881-C-001 CSR_ Table 14.3.1.4】。

2.1.4　発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象

2.1.4.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団：

AG881-C-004 試験では、プラセボ群（N=163）よりも、ボラシデニブ群（N=167）でいずれかのグレードの治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合が高かった［それぞれ 109 例（65.3%）対 95 例（58.3%）］。プラセボ群と比較してボラシデニブ群で 2%以上多くの被験者に発現し、グレードを問わず発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［61 例（36.5%）対 18 例（11.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［41 例（24.6%）対 9 例（5.5%）］、疲労［35 例（21.0%）対 29 例（17.8%）］及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［22 例（13.2%）対 5 例（3.1%）］であった。ボラシデニブ群と比較して、プラセボ群で 2%以上多くの被験者に発現し、グレードを問わず発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE はなかった（表 2:7）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、グレードを問わず被験者の 10%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［81 例（33.2%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［55 例（22.5%）］、疲労［49 例（20.1%）］、悪心［31 例（12.7%）］及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［27 例（11.1%）］であった（表 2:7）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）で発現頻度の高かった（被験者の 10%以上に発現）治験薬との関連があるグレードを問わない TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.22.2】に示す。

表 2:7 発現頻度が高かった（10%以上）治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
基本語（PT）	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	109 (65.3)	23 (44.2)	8 (72.7)	11 (78.6)	151 (61.9)	95 (58.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61 (36.5)	10 (19.2)	5 (45.5)	5 (35.7)	81 (33.2)	18 (11.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (24.6)	7 (13.5)	4 (36.4)	3 (21.4)	55 (22.5)	9 (5.5)
疲労	35 (21.0)	6 (11.5)	4 (36.4)	4 (28.6)	49 (20.1)	29 (17.8)
悪心	25 (15.0)	1 (1.9)	3 (27.3)	2 (14.3)	31 (12.7)	26 (16.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (13.2)	3 (5.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	27 (11.1)	5 (3.1)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.22.1; Module 5.3.5.3, ISS Table 18.9.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

Most common related TEAEs are defined as the related TEAEs reported by ≥10% subjects overall under a PT.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

Preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.4.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、グレードを問わず被験者の 10%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［81 例（32.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［56 例（22.3%）］、疲労［50 例（19.9%）］、及び悪心［31 例（12.4%）］であった（表 2:8）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、グレードを問わず被験者の 10%以上で発現した治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［106 例（31.5%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［79 例（23.5%）］、疲労［70 例（20.8%）］、悪心［45 例（13.4%）］、及び下痢［34 例（10.1%）］であった（表 2:8）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、ボラシデニブ 40 mg QD を投与された被験者（N=251）と比較して、ボラシデニブ 40 mg 超 QD を投与された被験者（N=59）において 10%以上多くの被験者に発現した。

表 2:8　発現頻度が高かった（10%以上）治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別） – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	13 (50.0)	155 (61.8)	45 (76.3)	213 (63.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (15.4)	81 (32.3)	21 (35.6)	106 (31.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (11.5)	56 (22.3)	20 (33.9)	79 (23.5)
疲労	6 (23.1)	50 (19.9)	14 (23.7)	70 (20.8)
悪心	3 (11.5)	31 (12.4)	11 (18.6)	45 (13.4)
下痢	4 (15.4)	23 (9.2)	7 (11.9)	34 (10.1)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.22.3; Module 5.3.5.3, ISS Table 18.9.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

Most common related TEAEs are defined as the related TEAEs reported by ≥10% subjects overall under a PT.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

Preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.

b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.

c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.4.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患患者（N=46）では、26 例（56.5%）にいずれかのグレードの治験薬と関連のある TEAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。グレードを問わず発現頻度の高かった（10%以上の被験者に発現）治験薬と関連のある TEAE は、分化症候群［8 例（17.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び疲労［各 6 例（13.0%）］、並びに悪心［5 例（10.9%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.5.1】。

2.1.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象

2.1.5.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の方がプラセボ群（N=163）よりもグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合が高かった［それぞれ 22 例（13.2%）対 6 例（3.7%）］。ボラシデニブ群の 2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16 例（9.6%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［7 例（4.2%）］及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（2.4%）］であった。プラセボ群においては、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE はすべて、各 1 例（0.6%）での発現であった（表 2:9）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［20 例（8.2%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［9 例（3.7%）］、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（1.6%）］であった（表 2:9）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.10.2】に示す。

表 2:9　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	22 (13.2)	4 (7.7)	0	1 (7.1)	27 (11.1)	6 (3.7)
臨床検査	19 (11.4)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	23 (9.4)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (9.6)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	20 (8.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.2)	2 (3.8)	0	0	9 (3.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	1 (0.6)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
好中球数減少	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
肝不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
肝壊死	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
下痢	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
疲労	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
痙攣発作	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
呼吸困難	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)

表 2:9　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.10.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.5.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［20 例（8.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［9 例（3.6%）］、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（1.6%）］であった（表 2:10）。

いずれかのボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［23 例（6.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［11 例（3.3%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（1.2%）］、及び疲労［2 例（0.6%）］であった（表 2:10）。

表 2:10　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	1 (3.8)	27 (10.8)	4 (6.8)	32 (9.5)
臨床検査	0	23 (9.2)	4 (6.8)	27 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	20 (8.0)	3 (5.1)	23 (6.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (3.6)	2 (3.4)	11 (3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.6)	0	4 (1.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好中球数減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
疲労	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
肝胆道系障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
自己免疫性肝炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝不全	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝壊死	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
貧血	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下痢	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痙攣発作	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.10.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.5.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、8 例（17.4%）に治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、分化症候群［3 例（6.5%）］及び血中ビリルビン増加［2 例（4.3%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.5.2】。

2.1.6　治療中の死亡

各試験の治療期間は 1.1.5 項に定義する。治療中の死亡に関する叙述は 2.2 項に記載する。

2.1.6.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験におけるボラシデニブ群（N=167）又はプラセボ群（N=163）の被験者、若しくはボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、死亡に至った TEAE は認められなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.18.1】。

いずれかの用量のボラシデニブを投与された神経膠腫を有する被験者（N=295）では、死亡に至った TEAE は認められなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.18.2】。

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を有する被験者（N=244）における治療中の死亡及び全死因による死亡の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.23.1】に、任意の用量を投与した神経膠腫を有する被験者（N=295）における治療中の死亡及び全死因による死亡の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.23.2】に示す。

2.1.6.2　ボラシデニブの用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、死亡に至った TEAE は報告されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.18.3】。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、ボラシデニブ 40 mg 超 QD 投与コホートにおいて、印環細胞癌を有する被験者 1 例に死亡に至った TEAE が報告された【5.3.5.3_ISS Table 18.18.3】。死因は大腸穿孔であり、治験対象の疾患又はその治療と関連ありと報告されたが、ボラシデニブとは関連なしと判断された【5.3.5.3_ISS Table 18.19.3】。この死亡に至った TEAE の詳細を 2.2 項に記載する。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与（N=251）及びいずれかの用量のボラシデニブの投与（N=336）を受けた神経膠腫含むすべての固形癌を有するより広範な集団における治療中の死亡及び全死因による死亡の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.23.3】に示す。

2.1.6.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する全被験者（N=46）において、治療中の死亡に至った TEAE が 9 例（19.6%）に発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.3.1】。2例以上の被験者で発現した死亡に至ったTEAEは、肺感染及び肺炎［各2例（4.3%）］であり、脳血腫、頭蓋内出血、多臓器機能不全症候群、呼吸不全及び敗血症は各 1 例（2.2%）で発現した。いずれもボラシデニブと関連なしと評価された【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.5.3】。

2.1.7　重篤な有害事象

2.1.7.1　試験治療下で発現した重篤な有害事象

2.1.7.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）とプラセボ群（N=163）で同程度の割合で SAE が発現した［それぞれ 11 例（6.6%）対 8 例（4.9%）］。ボラシデニブ群において 2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［5 例（3.0%）］のみであった。プラセボ群において 2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［3 例（1.8%）］及び自殺念慮［2 例（1.2%）］であった（表 2:11）。いずれかの痙攣発作（痙攣発作、部分発作、及びてんかん）を含む SAE に関して、全体的な発現頻度は両群間で一致しており、ボラシデニブ群の 5 例（3.0%）に痙攣発作が発現し、プラセボ群の 5 例（3.1%）に痙攣発作［3 例（1.8%）］若しくは部分発作又はてんかん［各 1 例（0.6%）］が発現した。

ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［8 例（3.3%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］であった（表 2:11）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の SAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.11.2】に示す。

表 2:11　重篤な試験治療下で発現した有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	11 (6.6)	4 (7.7)	1 (9.1)	7 (50.0)	23 (9.4)	8 (4.9)
神経系障害	5 (3.0)	2 (3.8)	1 (9.1)	3 (21.4)	11 (4.5)	6 (3.7)
痙攣発作	5 (3.0)	1 (1.9)	1 (9.1)	1 (7.1)	8 (3.3)	3 (1.8)
失語症	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
水頭症	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
部分発作	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.6)
てんかん	0	0	0	0	0	1 (0.6)
中毒性脳症	0	0	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	2 (1.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
胆道ジスキネジア	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
肝不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
脳膿瘍	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
処置後感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
臨床検査	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
心臓障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
各種物質毒性	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
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 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0

表 2:11　重篤な試験治療下で発現した有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
肺の悪性新生物	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
腎結石症	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	0	0	0	0	2 (1.2)
自殺念慮	0	0	0	0	0	2 (1.2)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.11.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.7.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［8 例（3.2%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］であった（表 2:12）。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）において、2 例以上に発現した SAE は、痙攣発作［13 例（3.9%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6 例（1.8%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2 例（0.6%）］であった（表 2:12）。

表 2:12　試験治療下で発現した重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**<40 mg N=26 n (%)**	**40 mg [b] N=251 n (%)**	**>40 mg [c] N=59 n (%)**	**Overall N=336 n (%)**
いずれかの事象を発現した被験者	6 (23.1)	24 (9.6)	11 (18.6)	41 (12.2)
神経系障害	4 (15.4)	11 (4.4)	3 (5.1)	18 (5.4)
痙攣発作	3 (11.5)	8 (3.2)	2 (3.4)	13 (3.9)
失語症	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳浮腫	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
脳虚血	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
水頭症	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
部分発作	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	3 (1.2)	4 (6.8)	7 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	3 (5.1)	6 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.4)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	3 (1.2)	2 (3.4)	5 (1.5)
脳膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
脊髄炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
処置後感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	3 (1.2)	1 (1.7)	4 (1.2)
自己免疫性肝炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆道ジスキネジア	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆道閉塞	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
肝不全	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
胃炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腸閉塞	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腸穿孔	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
小腸閉塞	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
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）	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腫瘍疼痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (0.4)	0	2 (0.6)
血尿	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)

表 2:12　試験治療下で発現した重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
腎結石症	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	0	1 (1.7)	2 (0.6)
胸水	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
肺塞栓症	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
心臓障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
発熱	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
各種物質毒性	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
高カルシウム血症	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
背部痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.11.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.7.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、39 例（84.8%）に SAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1】。5%以上の被験者に発現した SAE は、発熱性好中球減少症及び肺感染［各 9 例（19.6%）］、肺炎［7 例（15.2%）］、敗血症［5 例（10.9%）］、骨痛、分化症候群、鼻出血及び白血球増加症［各 3 例（6.5%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.1.1】。

2.1.7.2　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象

2.1.7.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、治験薬と関連のある SAE の発現は少なく、ボラシデニブ群（N=167）の 3 例（1.8%）のみに発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎及び肝不全が各 1 例（0.6%）で報告された。プラセボ群（N=163）の被験者では、治験薬と関連のある SAE は発現しなかった（表 2:13）。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、6 例（2.5%）に治験薬と関連のある SAE が発現した。2 例以上に発現した SAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］のみであった（表 2:13）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）における治験薬と関連のある SAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.12.2】に示す。

表 2:13　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別） – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	3 (1.8)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	6 (2.5)	0
臨床検査	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
肝胆道系障害	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
肝不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
神経系障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
痙攣発作	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.12.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.7.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた、神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）と比較して、さらなる SAE が発現した被験者はいなかった（表 2:14）。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた、神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）において、2 例以上に発現した治験薬と関連のある SAE は、アラニンアミノトラン

スフェラーゼ増加［6 例（1.8%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2 例（0.6%）］であった（表 2:14）。

表 2:14　試験治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）― 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	0	6 (2.4)	4 (6.8)	10 (3.0)
臨床検査	0	3 (1.2)	4 (6.8)	7 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	3 (5.1)	6 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.4)	2 (0.6)
肝胆道系障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
自己免疫性肝炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝不全	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痙攣発作	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.12.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.7.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、4 例（8.7%）に治験薬と関連のある SAE が発現した【AG881-C-001 CSR_Table.14.3.1.1.1】。2 例以上の被験者に発現した治験薬と関連のある SAE は分化症候群［3 例（6.5%）］のみであった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.1.2】。

2.1.8　その他の重大な有害事象

2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.8.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群（N=167）でプラセボ群（N=163）よりも高かった［それぞれ 6 例（3.6%）対 2 例（1.2%)］。ボラシデニブ群の 2 例以上の被験者で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5 例（3.0%)］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.8%)］であり、プラセボ群においては 2 例以上の被験者で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（表 2:15)。

治験薬の投与中止に至ったいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、プラセボ群（N=163）と比較してボラシデニブ群（N=167）で早く、ボラシデニブ群のほとんどの被験者では最初の発現までの期間は治験薬の初回投与後 60 日以内であった【5.3.5.3_ISS Table 18.50.1.1】。TTR 中央値は両投与群で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.51.1.1】。

ボラシデニブ群の被験者（N=167）のうち（表 2:15、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.51.1.1】)、

- 合計 6 例（3.6%）に、治験薬の投与中止に至ったいずれかのグレードの TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：15～170 日）であった。
  - TTR 中央値は TEAE 発現後 65.5 日（範囲：12～155 日）であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、発現頻度が高かった（2 例以上に発現）事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5 例（3.0%)］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.8%)］であった。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：15～170 日)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては、57.0 日（範囲：30～201 日）であった。
  - TEAE 発現後の TTR 中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては 75.0 日（範囲：45～155 日)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては 56.0 日（範囲：50～100 日）であった。

プラセボ群の被験者（N=163）のうち、

- 合計 2 例（1.2%）に、治験薬の投与中止に至ったいずれかのグレードの TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 151.5 日（範囲：7～296 日）であった。
  - TTR 中央値は TEAE 発現後 57.0 日（範囲：42～72 日）であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）（表 2:15、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table18.51.1.1】）において、

- 合計 8 例（3.3%）に、治験薬の投与中止に至ったいずれかのグレードの TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 71.5 日（範囲：15～844 日）であった。
  - TTR 中央値は TEAE 発現後 56.0 日（範囲：12～155 日）であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、発現頻度が高かった（2 例以上に発現）事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［7 例（2.9%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［4 例（1.6%）］であった。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：15～844 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては、129.0 日（範囲：30～844 日）であった。
  - TEAE 発現後の TTR 中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては 65.5 日（範囲：45～155 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては 56.0 日（範囲：50～100 日）であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table18.15.2】に示す。

表 2:15　試験治療下で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	6 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	8 (3.3)	2 (1.2)
臨床検査	5 (3.0)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	7 (2.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.0)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	7 (2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	0	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (0.6)
疲労	0	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.15.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.8.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）又はいずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた集団全体（N=336）において、2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 7 例（2.8%）及び 9 例（2.7%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 4 例（1.6%）及び 5 例（1.5%）］であった（表 2:16）。

表 2:16　試験治療下で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）–神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	0	8 (3.2)	3 (5.1)	11 (3.3)
臨床検査	0	7 (2.8)	2 (3.4)	9 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (2.8)	2 (3.4)	9 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.6)	1 (1.7)	5 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
大腸穿孔	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自己免疫性肝炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.15.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Date: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.8.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を伴う被験者（N=46）では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 10 例（21.7%）に発現した【AG881-C-001 CSR_Table.14.3.1.1.1】。2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は肺感染［3 例（6.5%）］のみであった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.1】。

2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.1.8.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）ではプラセボ群（N=163）よりも、治験薬の投与中断に至った TEAE を発現した被験者の割合が高かった［50 例（29.9%）対 37 例（22.7%）］（表 2:17）。ボラシデニブ群及びプラセボ群の両群で 2 例を超える被験者で発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、それぞれアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［24 例（14.4%）対 3 例（1.8%）］、COVID-19［15 例（9.0%）対 12 例（7.4%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10 例（6.0%）対 3 例（1.8%）］であった。治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、ボラシデニブ群において 2 例を超える被験者及びプラセボ群において 2 例以下の被験者に発現した事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった［それぞれ 4 例（2.4%）対 0 例］。治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、プラセボ群において 2 例を超える被験者及びボラシデニブ群において 2 例以下の被験者に発現した事象は、それぞれ悪心［5 例（3.1%）対 2 例（1.2%）］、下痢［3 例（1.8%）対 2 例（1.2%）］、疲労［3 例（1.8%）対 1 例（0.6%）］及び不安［3 例（1.8%）対 0 例］であった。

治験薬の投与中断に至った TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、プラセボ群（N=163）よりもボラシデニブ群（N=167）の方が、短かった【5.3.5.3_ISS Table 18.50.2.1】。TTR の中央値（1.1.5 項に定義）は、プラセボ群よりもボラシデニブ群で長く、その範囲は投与群間で類似していた【5.3.5.3_ISS Table 18.51.2.1】。

ボラシデニブ群の被験者（N=167）のうち（表 2:17、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.2.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.51.2.1】）、

- 合計 50 例（29.9%）に、治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 73.5 日（範囲：2～639 日）であった。
  - TTR の中央値は TEAE 発現後 30.5 日（範囲：1～389 日）であった。
- 治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、発現頻度が高かった（2 例超に発現）事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［24 例（14.4%）］、COVID-19［15 例（9.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10 例（6.0%）］及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（2.4%）］であった。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加においては治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：14～451 日）、COVID-19 においては 331.0 日（範囲：50～639 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加においては 51.5 日（範囲：15～446 日）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加においては 49.0 日（範囲：15～83 日）であった。
  - TTR の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加においては TEAE 発現後 129.5 日（範囲：5～389 日）、COVID-19 においては 11.0 日（範囲：5～24 日）、アスパラ

ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加においては 38.0 日（範囲：5～155 日）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加においては 196.5 日（範囲：112～281 日）であった。

プラセボ群の被験者（N=163）のうち、

- 合計 37 例（22.7%）に、いずれかのグレードの治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 138.0 日（範囲：1～568 日）であった。
  - TTR の中央値は、TEAE 発現後 11.0 日（範囲：1～369 日）であった。
- 治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、発現頻度の高かった（2 例超に発現）事象は、COVID-19［12 例（7.4%）］、悪心［5 例（3.1%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、不安、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び下痢［各 3 例（1.8%）］であった。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、COVID-19 では治験薬初回投与後 331.5 日（範囲：20～540 日）、悪心では 116.0 日（範囲：1～325 日）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加では 203.0 日（範囲：170～223 日）、不安では 217.0 日（範囲：43～357 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加では 146.0 日（範囲：113～223 日）、疲労では 7.0 日（範囲：1～9 日）、下痢では 210.0 日（範囲：37～323 日）であった。
  - TTR の中央値は、COVID-19 では TEAE 発現後 12.0 日（範囲：5～61 日）、悪心では 19.0 日（範囲：1～43 日）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加では 15.0 日（範囲：4～28 日）、不安では 2.0 日（範囲：1～93 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加では 10.5 日（範囲：8～162 日）、疲労では 99.5 日（範囲：42～157 日）、下痢では 8.0 日（範囲：2～51 日）であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）（表 2:17、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.2.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.51.2.1】）において、

- 合計 67 例（27.5%）に、いずれかのグレードの治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 80.0 日（範囲：1～1049 日）であった。
  - TTR 中央値は TEAE 発現後 31.0 日（範囲：1～901 日）であった。
- 治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、発現頻度が高かった（5%以上に発現）事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［34 例（13.9%）］で、COVID-19［16 例（6.6%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［14 例（5.7%）］であった。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：7～1049 日）、COVID-19 に関しては 292.5 日（範囲：50～639 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては、69.5 日（範囲：15～647 日）であった。

– TEAE 発現後の TTR の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては 102.0 日（範囲：5～389 日）、COVID-19 に関しては 11.0 日（範囲：5～24 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては 31.0 日（範囲：4～155 日）であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の治験薬の投与中断に至った TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.16.2】に示す。

表 2:17　試験治療下で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	50 (29.9)	11 (21.2)	2 (18.2)	4 (28.6)	67 (27.5)	37 (22.7)
臨床検査	28 (16.8)	7 (13.5)	0	3 (21.4)	38 (15.6)	5 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (14.4)	7 (13.5)	0	3 (21.4)	34 (13.9)	3 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.0)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	14 (5.7)	3 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	0
血小板数減少	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	18 (10.8)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	20 (8.2)	16 (9.8)
COVID-19	15 (9.0)	1 (1.9)	0	0	16 (6.6)	12 (7.4)
乳房膿瘍	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
結膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
処置後感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
歯感染	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
無症候性 COVID-19	0	0	0	0	0	2 (1.2)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	4 (2.4)	2 (3.8)	1 (9.1)	0	7 (2.9)	2 (1.2)
痙攣発作	2 (1.2)	1 (1.9)	1 (9.1)	0	4 (1.6)	0
浮動性めまい	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
失語症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
平衡障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
注意力障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
硬膜動静脈瘻	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
頭痛	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.4)	1 (0.6)
部分発作	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
てんかん	0	0	0	0	0	1 (0.6)

表 2:17　試験治療下で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
胃腸障害	4 (2.4)	0	1 (9.1)	0	5 (2.0)	6 (3.7)
下痢	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.8)
悪心	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	5 (3.1)
腹痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
口腔知覚不全	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.4)	0
嘔吐	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.2)
代謝および栄養障害	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.6)
低リン血症	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
高血糖	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
低カルシウム血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
低血糖	0	0	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	2 (1.2)
急性心筋梗塞	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (0.6)
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
白内障	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	6 (3.7)
疲労	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.8)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (0.6)
発熱	0	0	0	0	0	2 (1.2)
肝胆道系障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
各種物質毒性	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.6)

表 2:17　試験治療下で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象の概要 （器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.2)
椎間板突出	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.6)
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 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
脊索腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
呼吸困難	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	0	0	0	0	5 (3.1)
不安	0	0	0	0	0	3 (1.8)
自殺念慮	0	0	0	0	0	2 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	2 (1.2)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.16.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.8.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、5%以上の被験者に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［34 例（13.5%）］、COVID-19［16 例（6.4%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［14 例（5.6%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.16.3】。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、5%以上の被験者に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42 例（12.5%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［21 例（6.3%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.16.3】。

2.1.8.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、治験薬の投与中断に至った TEAE が 20 例（43.5%）に発現した【AG881-C-001 CSR_Table .14.3.1.1.1】。2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、分化症候群及び肺炎［各 3 例（6.5%）］並びに白血球増加症［2 例（4.3%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.3】。

2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象

2.1.8.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団：

AG881-C-004 試験では、減量に至った TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群［5 例（3.1%）］よりもボラシデニブ群［18 例（10.8%）］で高かった（表 2:18、【5.3.5.3_ISS Table 18.4.1】）。ボラシデニブ群の被験者では、2 例を超える被験者に発現した減量に至った TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［13 例（7.8%）］のみであったが、プラセボ群において 2 例を超える被験者に減量に至った TEAE はなかった。減量に至った TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、プラセボ群よりもボラシデニブ群で短く、ボラシデニブ群（N=167）及び全体（N=244）のほとんどの被験者で、治験薬の初回投与から最初の発現までの期間は 60 日以内であった【5.3.5.3_ISS Table 18.50.3.1】。TTR の中央値（1.1.5 項に定義）は、プラセボ群よりもボラシデニブ群で長かった【5.3.5.3_ISS Table 18.51.3.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち（表 2:18、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.3.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.51.3.1】）、

- 計 18 例（10.8%）に減量に至った TEAE が発現した。
  - 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 54.5 日（範囲：14～145 日）であった。
  - TTR 中央値は TEAE 発現後 106.5 日（範囲：5～389 日）であった。
- 2 例を超える被験者に発現した減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［13 例（7.8%）］のみであった。

– 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 46.0 日（範囲：14～100 日）であった。
– TTR の中央値は TEAE 発現後 155.0 日（範囲：44～389 日）であった。

プラセボ群の被験者（N=163）のうち、

• 計 5 例（3.1%）に減量に至った TEAE が発現した。
– 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 99.0 日（範囲：1～196 日）であった。
– TTR の中央値は TEAE 発現後 73.0 日（範囲：28～157 日）であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）（表 2:18、【5.3.5.3_ISS Table 18.50.3.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.51.3.1】）において、

• 計 22 例（9.0%）に、減量に至ったいずれかのグレードの TEAE が発現した。
– 最初の事象発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 57.0 日（範囲：14～1040 日）であった。
– TTR の中央値は、TEAE 発現後 111.0 日（範囲：5～1259 日）であった。
• 2 例を超える被験者に発現した減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［17 例（7.0%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%））］であった。
– 最初の事象発現までの期間の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては治験薬の初回投与後 52.0 日（範囲：14～1040 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては、137.0 日（範囲：85～1737 日）であった。
– TEAE 発現後の TTR の中央値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に関しては 155.0 日（範囲：5～1259 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に関しては 61.0 日（範囲：5～169 日）であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の減量に至った TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.17.2】に示す。

表 2:18　2 例以上の被験者において試験治療下で発現した治験薬の減量に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）– 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD の投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	18 (10.8)	2 (3.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	22 (9.0)	5 (3.1)
臨床検査	14 (8.4)	2 (3.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	18 (7.4)	3 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (7.8)	2 (3.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	17 (7.0)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0	1 (9.1)	0	3 (1.2)	0
胃腸障害	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
腹痛	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
下痢	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
神経系障害	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
失語症	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.17.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.8.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）又はいずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた集団全体（N=336）において、5%以上の被験者に発現した治験薬の減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 17 例（6.8%）及び 24 例（7.1%）］であった（表 2:19）。

表 2:19　試験治療下で発現した治験薬の減量に至った有害事象の概要（器官別大分類及び基本語別）–神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	1 (3.8)	22 (8.8)	7 (11.9)	30 (8.9)
臨床検査	1 (3.8)	18 (7.2)	7 (11.9)	26 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	17 (6.8)	6 (10.2)	24 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	3 (5.1)	6 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
腹痛	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
下痢	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
神経系障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
失語症	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
浮動性めまい	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
平衡障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注意力障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
錯乱状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.17.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.

b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.8.3.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの QD 投与を受けた血液悪性疾患被験者（N=46）では、減量に至った TEAE が 2 例（4.3%）に発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.1.1 及び AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.2】。

2.1.9　注目すべき有害事象

AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験の実施中の臨床所見（【2.7.2_3.4】に要約）に加え、非臨床肝臓所見（【2.6.6_3、2.6.6_8 及び 2.6.7_6】に要約）に基づき、肝トランスアミナーゼ上昇はボラシデニブの特定されたリスクであると考えられた。このリスクをさらに評価するため、肝トランスアミナーゼ上昇をボラシデニブの治験実施計画書に AESI として記載した。進行中の試験の治験実施計画書を改訂し、これらの事象を AESI として報告し、用量を調整するガイドラインを記載した。また、ピボタル試験である AG881-C-004 試験を含む臨床開発プログラムにおける以降のすべての治験実施計画書にも同様の情報を記載した。

本製造販売承認申請において、ボラシデニブによる肝トランスアミナーゼ上昇の特定されたリスク及び AESI を包括的に評価するため、肝酵素値上昇及び肝毒性の検索戦略を実施した（表 10:1）。さらに、以下の基準を満たす肝機能検査における臨床検査値の評価を実施した：10 日以内に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上及び ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）であることが認められた。

肝酵素値上昇の検索戦略には、肝臓関連臨床検査、徴候および症状の広域 SMQ 内の PT が含まれた。肝毒性の検索戦略には、薬剤に関連する肝障害－包括的検索の SMQ、並びに血中アルブミン減少（SMQ に既に含まれている低アルブミン血症と同義）及び免疫性胆汁うっ滞（SMQ に既に含まれている胆道系障害）の 2 つの追加 PT が含まれた。この追加検索戦略を使用して、肝臓関連臨床検査、徴候および症状の SMQ に含まれなかった肝酵素値上昇に関連する重度及び重篤な転帰を有する可能性がある臨床的に意義のある TEAE を特定した。

肝酵素値上昇検索戦略及び広範な肝毒性検索戦略の検索結果及び解析をそれぞれ 2.1.9.1 項及び 2.1.9.2 項に示す。特定の臨床検査値の評価結果を 2.1.9.3 項に示す。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験のプラセボ対照比較を含む検索結果及び解析に基づき、ボラシデニブの肝トランスアミナーゼ上昇の特定されたリスク及び AESI を以下のように再度分類する。

- 肝毒性は、ボラシデニブの重要な特定されたリスクである。
- ALT 上昇、AST 上昇及び GGT 上昇は、ボラシデニブの ADR である（8.1.5 項）。

2.1.9.1　肝酵素値上昇検索戦略

2.1.9.1.1 項、2.1.9.1.2 項及び 2.1.9.1.3 項は、特に明記しない限り、肝臓関連臨床検査、徴候および症状の広域 SMQ を用いて実施した解析の結果の要約である。

2.1.9.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、広域 SMQ 内で TEAE を発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群（N=167）でプラセボ群（N=163）よりも高かった［それぞれ 73 例（43.7%）対 34 例（20.9%）］（表 2:20）。同様に、治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者は、プラセボ群と比較して、ボラシデニブ群で多かった［それぞれ 26 例（16.0%）対 65 例（38.9%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.24.5.1】。両群で特定された PT のほとんどは、グレード 1 又はグレード 2【5.3.5.3_ISS Table 18.24.3.1】及び非重篤【5.3.5.3_ISS Table 18.24.8.1】であった。ボラシデニブ群の被験者 1 例（0.6%）に、治験薬投与と関連がある SAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した。プラセボ群では SAE は発現しなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.8.1】。死亡に至った TEAE は報告されなかった（表 2:20）。

抱合ビリルビン増加を除き、広域 SMQ 内のすべての PT は、プラセボ群よりもボラシデニブ群の被験者でより高頻度に発現した。ボラシデニブ群で発現頻度が高かった PT（被験者の 5%以上に発現）は次のとおりであった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.2.1】。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［ボラシデニブ群では 65 例（38.9%）、プラセボ群では 24 例（14.7%）］
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［ボラシデニブ群 48 例（28.7%）対プラセボ群 13 例（8%）］
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［ボラシデニブ群の 26 例（15.6%）対プラセボ群の 8 例（4.9%）］

血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、及び抱合ビリルビン増加の PT は両群でほとんど報告されなかった。

グレード 2、3 又は 4 の TEAE の発現頻度は、以下のように、プラセボ群よりもボラシデニブ群で高かった（表 2:20、【5.3.5.3_ISS Table 18.24.3.1】）。

- グレード 2 以上の TEAE は、ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者でそれぞれ 35 例（21.0%）及び 10 例（6.1%）に発現した。
  - グレード 2 以上の治験薬と関連のある TEAE は、ボラシデニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 34 例（20.4%）及び 6 例（3.7%）に発現した。
- グレード 3 以上の TEAE は、ボラシデニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 19 例（11.4%）及び 2 例（1.2%）に発現した。ボラシデニブ群の 2 例以上の被験者に発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16 例（9.6%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［7 例（4.2%）］及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［5 例（3.0%）］であった。また、プラセボ群の 2 例（1.2%）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.24.4.1】。
  - グレード 3 以上の治験薬と関連がある TEAE は、ボラシデニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 18 例（10.8%）及び 1 例（0.6%）に発現した。

- グレード 4 の TEAE は、ボラシデニブ群の 4 例（2.4%）に発現した。プラセボ群ではグレード 4 の TEAE を発現した被験者はいなかった。ボラシデニブ群では、4 例（2.4%）にグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、2 例（1.2%）にグレード 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象が発現した。いずれの事象も治験薬と関連ありと判定された【5.3.5.3_ISS Table 18.24.3.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.1】。

ボラシデニブ群の方がプラセボ群と比較してそれぞれ、投与中止［5 例（3.0%）対 0 例］、投与中断［28 例（16.8%）対 5 例（3.1%）］及び減量［14 例（8.4%）対 2 例（1.2%）］に至った TEAE を発現した被験者が多かった（表 2:20）。

ボラシデニブ群（N=167）におけるいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は 57.0 日（範囲：1～451 日）であり、ほとんどの被験者で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。プラセボ群の被験者では最初の事象発現までの期間の中央値は 116.0 日（範囲：5～308 日）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.10.1】。全体として、グレードを問わず TEAE の多くは投与開始後最初の 12 サイクル以内に発現し、投与のサイクル 20 以降にグレードを問わず ALT 増加、AST 増加、GGT 増加の TEAE が発現した被験者はいなかった。グレード 3 以上の ALT 増加又は AST 増加の TEAE が発現した被験者では、これらの事象の多くが最初の 5 サイクル以内に初めて発現した。1 例でサイクル 9 にグレード 3 以上の ALT 増加、別の 1 例でサイクル 10 にグレード 3 以上の ALT 増加、1 例でサイクル 9 にグレード 3 以上の AST 増加が発現した。同様に、投与の 14 サイクル以降に初めて発現した、グレード 3 以上の GGT 増加の TEAE はなかった。TEAE が発現した被験者数を投与サイクル別に示した図を、ALT 増加【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Figure 66.1.166.1】、AST 増加【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Figure 66.1.166.2】及び GGT 増加【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Figure 66.1.166.3】について示す。

ボラシデニブ群の 2 例以上の被験者に発現したグレード 3 以上の TEAE の TTR の中央値（1.1.5 項に定義）は以下のとおりである【5.3.5.3_ISS Table 18.24.14.1】。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれかのグレード）の TTR の中央値は、ボラシデニブ群の被験者の方がプラセボ群よりも長かった［56.0 日（範囲：5～389 日）対 28.5 日［範囲：4～113 日）］。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれかのグレード）の TTR の中央値は両群で同じで、29.0 日であった（範囲：ボラシデニブ群では 5～537 日、プラセボ群では 6～162 日）。
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレードを問わない）の TTR の中央値は、ボラシデニブ群の方がプラセボ群よりも長かった［57.0 日（範囲：8～337 日）対 29.0 日（範囲：27～112 日）］。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、広域 SMQ 内の TEAE は、性質、重症度、及び報告された種類においてピボタル試験である AG881-C-004 試験と類似していた（表 2:20）。最初の事象発現までの期間の中央値も同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.10.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）における肝臓関連臨床検査、徴候および症状の広域 SMQ 内の TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.24.1.2】に示す。

表 2:20 SMQ（広域検索）による肝臓関連の検査、徴候及び症状に基づく試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約-神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
Number (%) of subjects with	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Any TEAEs	73 (43.7)	15 (28.8)	5 (45.5)	8 (57.1)	101 (41.4)	34 (20.9)
Grade ≥2 TEAEs	35 (21.0)	7 (13.5)	0	3 (21.4)	45 (18.4)	10 (6.1)
Grade ≥3 TEAEs	19 (11.4)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	24 (9.8)	2 (1.2)
Treatment-related TEAEs	65 (38.9)	10 (19.2)	5 (45.5)	5 (35.7)	85 (34.8)	26 (16.0)
Grade ≥2 Treatment-related TEAEs	34 (20.4)	5 (9.6)	0	2 (14.3)	41 (16.8)	6 (3.7)
Grade ≥3 Treatment-related TEAEs	18 (10.8)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	22 (9.0)	1 (0.6)
Serious TEAEs	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
Serious treatment-related TEAEs	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	5 (3.0)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	7 (2.9)	0
TEAEs leading to study treatment interruption	28 (16.8)	7 (13.5)	0	3 (21.4)	38 (15.6)	5 (3.1)
TEAEs leading to study treatment dose reduction	14 (8.4)	2 (3.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	18 (7.4)	2 (1.2)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.24.1.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.1. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

Grading of TEAE severity used CTCAE v5.0 for Study AG881-C-004 and CTCAE v4.03 for Studies AG881-C-002 and AG120-881-C-001.

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category. If a same AE appears more than once with different intensity or grade, then the event with the highest grade is considered.

Percentages are calculated based on N in each column.

Treatment-emergent AEs with relationship missing (unknown), probable, or possible are also considered as treatment-related.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.

d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects

treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.9.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、104 例（41.4%）で広域 SMQ 内の肝酵素値上昇の TEAE が 1 件以上発現し、86 例（34.3%）に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.24.1.3】。5%以上の被験者に発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［91 例（36.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［67 例（26.7%）］及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［33 例（13.1%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）の結果は、ピボタル試験である AG881-C-004 試験の 2.1.9.1.1 項に要約した結果と同様であった。143 例（42.6%）に、SMQ 内のいずれかのグレードの TEAE が発現した。115 例（34.2%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した。32 例（9.5%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。7 例（2.1%）に SAE が発現した。死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.1.3】。全体として、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する被験者（N=336）の結果は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と一致していた。注目すべきこととして、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた被験者（N=251）と比較して、ボラシデニブ 40 mg 超の QD 投与を受けた被験者（N=59）で 10%多く認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.24.2.3】。

2.1.9.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患被験者（N=46）では、23 例（50.0%）で広域 SMQ 内の肝酵素値上昇の TEAE が 1 件以上発現し、11 例（23.9%）に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.24.1.4】。5%以上の被験者に発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［14 例（30.4%）］、血中アルカリホスファターゼ増加［13 例（28.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［11 例（23.9%）］、血中ビリルビン増加［4 例（8.7%）］及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（8.7%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.2.4】。

グレード 2 以上の TEAE は 18 例（39.1%）で報告され、グレード 3 以上の TEAE は 10 例（21.7%）で報告された［200 mg 以下のボラシデニブの投与を受けた 8 例（17.4%）、400～1100 mg の投与を受けた 2 例（4.3%）］。1 例（2.2%）に SAE が発現したが、治験薬と関連なしと判定された。4 例（8.7%）に治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した。死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.1.4】。

2.1.9.2　肝毒性検索戦略

2.1.9.2.1 項、2.1.9.2.2 項及び 2.1.9.2.3 項に、特に明記しない限り、薬剤に関連する肝障害－包括的検索の SMQ と血中アルブミン減少及び免疫性胆汁うっ滞の PT から成る検索戦略を用いて実施した解析の結果を要約する。

2.1.9.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）がプラセボ群の被験者（N=163）よりも肝毒性検索戦略内の TEAE を発現した割合が高かった［それぞれ 73 例（43.7%）対 34 例（20.9%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.49.1.1】。これらの結果は、肝臓関連臨床検査、徴候および症状の広域 SMQ で認められた結果と一致していた（2.1.9.1.1 項）。

肝酵素値上昇の SMQ に含まれない、ボラシデニブ群（N=167）の肝毒性検索戦略内の特定された追加の PT には、ボラシデニブ群の 2 例（1.3%）に発現した脂肪肝、各 1 例（0.6%）に発現した低アルブミン血症、自己免疫性肝炎、肝の良性新生物、肝不全及び肝壊死が含まれていた【5.3.5.3_ISS Table 18.49.2.1】。プラセボ群では、追加の PT の事象を発現した被験者はいなかった。

1 例の自己免疫性肝炎の事象、1 例の肝不全及び肝壊死の事象は、2.1.9.3 項に定義した基準を満たす臨床検査値と関連していた。両被験者の簡単な叙述を以下に示す。被験者の完全な叙述は【AG881-C-004 Primary CSR_14.3.3】に記載する。

ボラシデニブ群：

- 被験者 1 例に、Day 246 に治験薬と関連のある SAE であるグレード 3 の肝不全、Day 248 に治験薬と関連のある非重篤な TEAE であるグレード 4 の肝壊死が発現した。いずれの事象も、被験者が Day 227 にボラシデニブの最終投与を受けた後に発現した。これらの事象の前に、治験薬の投与中止を要するグレード 2 及びグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加並びにグレード 3 及びグレード 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が発現した。Day 248 に、肝生検により重度の免疫介在性の血管損傷による肝実質壊死が認められた。Day 249 に、グレード 2 の低アルブミン血症の TEAE が報告された。Day 251 に、被験者の臨床検査値には、グレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加、グレード 2 の総ビリルビン増加及びグレード 1 の ALP 増加 ULN の 2 倍未満）が含まれた。当該被験者の肝臓の臨床検査値は Day 283 にグレード 1（ビリルビン、AST、ALP）及びグレード 2（ALT）に回復し、肝不全及び肝壊死の事象は Day 291 の時点で消失した。Day 324 までに、肝臓の臨床検査値はすべてグレード 1 又は正常であった。全体として、これらの所見は薬物に関連する肝障害の臨床所見を裏付けるものであったが、トランスアミナーゼ上昇が継続中に、paracetamol の併用及び自己申告による 1 日当たりワイン 3～4 杯を飲酒していたことにより、これらの事象は交絡していると考えられた。
- 被験者 1 例に、Day 123 に治験薬と関連のある SAE であるグレード 4 の自己免疫性肝炎が発現し、ボラシデニブの投与中止が必要となった。この SAE の前の Day 43 にグレード 1 の ALT 及び AST の臨床検査値の上昇が発現し、Day 110 にそれぞれグレード 3 に悪

化した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は、消失したが自己免疫性肝炎の後遺症であると判断された。Day 123 に、グレード 4 の ALT 及び AST の増加、グレード 1 のビリルビンの増加が発現したが、ALP は正常範囲内であった。Day 131 に、肝生検により自己免疫パターンを有する肝炎が示された。Day 133 に、被験者の総ビリルビンはグレード 2 まで増加した。翌日（Day 134）、自己免疫性肝炎の転帰は回復したが後遺症ありで、ALT 及び AST の増加並びにビリルビンの増加はそれぞれグレード 3 及びグレード 2 で持続した。ALP は正常範囲内であった。AST 及び ALT の増加は、それぞれ Day 175 及び Day 182 にグレード 1 に回復し、データカットオフ時点ではグレード 1 で持続していた。被験者は、Day 90 に発現した中間事象であるグレード 2 のインフルエンザにより Day 90 から Day 109 まで paracetamol、Day 97 から Day 103 までアモキシシリン／クラブラン酸の投与を受けており、本事象と交絡していた。さらに、再燃した真の自己免疫性肝炎が依然として原因と考えられる。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、103 例（42.2%）に肝毒性検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.49.1.1】。AG881-C-004 試験のボラシデニブ群（N=167）では特定されなかったが神経膠腫コホート全体で特定された TEAE は、1 例（0.4%）で発現した国際標準比増加のみであった【5.3.5.3_ISS Table 18.49.2.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けたすべての神経膠腫患者（N=295）の肝毒性の検索戦略に含まれる TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.49.1.2】に示す。

2.1.9.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、肝毒性検索戦略内で 106 例（42.2%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.49.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、肝毒性検索戦略内で 148 例（44.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.49.2.3】。この集団で特定された TEAE のうち、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では特定されなかった TEAE は、腹水［5 例（1.5%）］、高ビリルビン血症及びプロトロンビン時間延長［各 2 例（0.6%）］、血中非抱合ビリルビン増加及び黄疸［各 1 例（0.3%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.49.2.3】。

2.1.9.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、肝毒性検索戦略内で 25 例（54.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.49.1.4】。検索戦略を用いた TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.49.2.4】に示す。

2.1.9.3　肝機能検査値の概要

以下の項では、以下の基準を満たす肝機能検査値の評価を要約する：10 日以内に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上及び ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）であることが認められた。

2.1.9.3.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群の被験者 33 例（19.8%）及びプラセボ群の被験者 5 例（3.1%）に、ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST の増加が報告された。ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上及び ULN の 20 倍以上の ALT 又は AST の増加は、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）でそれぞれ 17 例（10.2%）、9 例（5.4%）及び 6 例（3.6%）で報告され、プラセボ群（N=163）ではこれらの基準を満たす臨床検査値が認められた被験者はいなかった（表 2:21）。

ボラシデニブ群の被験者 2 例（1.2%）に、2.1.9.3 項に定義した基準を満たす臨床検査値が認められた。また、両被験者で肝毒性の検索戦略内の TEAE が発現した。簡潔な叙述を 2.1.9.2.1 項に、詳細な叙述を【AG881-C-004 Primary CSR_14.3.3】に示す。

プラセボ群（N=163）では、1 例（0.6%）の被験者に上記の臨床検査値の基準を満たす臨床検査値が認められた。レビュー後、これは検査機関の正常範囲単位の報告に誤りがあり、正常範囲内であった総ビリルビンの値が ULN を上回っていたと考えられたことによるものであると判断された。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST が 44 例（18.0%）で報告された。ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上及び ULN の 20 倍以上の ALT 又は AST の増加がそれぞれ 22 例（9.0%）、12 例（4.9%）及び 8 例（3.3%）に認められた（表 2:21）。上記の AG881-C-004 試験のボラシデニブ群の被験者に加えて、上記の基準を満たす被験者はいなかった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けたすべての神経膠腫患者（N=295）における肝機能検査値の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.47.1.2】に示す。

表 2:21 肝機能検査値増加の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

Category	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
ALT ≥3xULN	32 (19.2)	8 (15.4)	0	3 (21.4)	43 (17.6)	3 (1.8)
ALT ≥5xULN	16 (9.6)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	21 (8.6)	0
ALT ≥10xULN	9 (5.4)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	12 (4.9)	0
ALT ≥20xULN	6 (3.6)	1 (1.9)	0	0	7 (2.9)	0
AST ≥3xULN	14 (8.4)	4 (7.7)	0	1 (7.1)	19 (7.8)	2 (1.2)
AST ≥5xULN	8 (4.8)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	11 (4.5)	0
AST ≥10xULN	5 (3.0)	0	0	1 (7.1)	6 (2.5)	0
AST ≥20xULN	3 (1.8)	0	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0
(ALT or AST) ≥3xULN	33 (19.8)	8 (15.4)	0	3 (21.4)	44 (18.0)	5 (3.1)
(ALT or AST) ≥5xULN	17 (10.2)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	22 (9.0)	0
(ALT or AST) ≥10xULN	9 (5.4)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	12 (4.9)	0
(ALT or AST) ≥20xULN	6 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (7.1)	8 (3.3)	0
Total bilirubin ≥2xULN	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)
ALT ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN within 10 days	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0
AST ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN within 10 days	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
(ALT or AST) ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN within 10 days	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
(ALT or AST) ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN and ALP ≥2xULN within 10 days	0	0	0	0	0	0
(ALT or AST) ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN and (ALP <2xULN or missing) within 10 days	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.47.1.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.15. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Liver dysfunction: (ALT or AST) ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN within 10 days.

Percentages are calculated based on N in each column.

Categories are cumulative.

Subjects who meet a criterion more than once will be counted only once within each category.

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.9.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上及び ULN の 20 倍以上の ALT 又は AST がそれぞれ 46 例（18.3%）、22 例（8.8%）、12 例（4.8%）及び 8 例（3.2%）に認められた。3 例（1.2%）（AG881-C-004 試験の 2 例及び AG881-C-002 試験の 1 例）が 2.1.9.3 項【5.3.5.3_ISS Table 18.47.1.3】に定義した臨床検査基準を満たした。AG881-C-004 試験の被験者に関する詳細は、2.1.9.2.1 項に記載する。

AG881-C-002 試験の被験者は神経膠腫以外の固形癌を有していた。Day 18 に、当該被験者に NR の範囲内の ALT 及びビリルビン、グレード 1 の AST 増加［94（NR：14～59）U/L］並びに ULN の 2 倍未満［136（NR：38～126）U/L］の ALP が認められた。これらの臨床検査値が認められた時点から 10 日以内（Day 25 の EOT 時）に、AST 増加［232（NR：14～59）U/L］、ビリルビン増加［68.4（NR：3.42～22.23）μmol/L］、ALT 増加［80（NR：9～72）］及び ALP 増加［510（NR：38～126）］が認められた。EOT 時に、4 つの肝機能検査すべてを同日に評価し、その時点で ALT、AST 及びビリルビン増加が ALP 増加と同時に認められた【5.3.5.3_ISS Listing 19.15】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上及び ULN の 20 倍以上の ALT 又は AST がそれぞれ 62 例（18.5%）、28 例（8.3%）、14 例（4.2%）及び 9 例（2.7%）に認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.47.1.3】。このコホートでは、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）において記載した臨床検査基準に加えて、2.1.9.3 項に定義した臨床検査基準を満たした被験者はいなかった。

肝酵素値上昇の AESI 及び肝毒性の臨床的に注目すべきその他の事象に関する TEAE の更なる解析については、それぞれ 2.1.9.1.1 項及び 2.1.9.2 項に記載する。

2.1.9.3.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患被験者（N=46）では、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上及び ULN の 20 倍以上の ALT 又は AST がそれぞれ 15 例（32.6%）、6 例（13.0%）、1 例（2.2%）及び 1 例（2.2%）に認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.47.1.4】。

1 例（2.2%）の被験者の臨床検査基準が 2.1.9.3 項に定義した基準を満たした。これらの臨床検査所見の時点で、被験者は治験薬と関連のない致死的な SAE である多臓器機能不全症候群を併発した【AG881-C-001 CSR_Listing 16.2.7.1】。

2.1.10　重要な潜在的リスク

神経学的障害、胃腸障害、ECG QT 延長及び皮膚障害は当初、ボラシデニブの非臨床所見及び臨床開発プログラムから得られた臨床所見に基づき、ボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた。分化症候群もボラシデニブの重要な潜在的リスクであるが、血液悪性疾患に特異的である。

ボラシデニブの重要な潜在的リスクごとの検索戦略を表 10:1 に示す。検索結果及び解析を以下の項に示す。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験のプラセボ対照比較を含む検索結果及び解析に基づくと、神経学的障害、胃腸障害、ECG QT 延長及び皮膚障害は、ボラシデニブの重要な潜在的リスクとはみなされなくなった。胃腸障害の検索戦略下で PT として記録されている下痢は、ボラシデニブの ADR である（8.1.5 項）。

2.1.10.1　神経学的障害

神経学的障害は非臨床所見に基づき、当初ボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた【2.6.6_2、2.6.6_3】。ボラシデニブを投与した被験者の神経学的障害の特性をさらに明らかにするため、PT であるジストニア振戦及び斜頚に加えて、高位語（HLT）の振戦（先天性振戦を除く）、協調運動及び平衡障害を用いて、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定するために包括的な検索を実施した。この検索戦略を神経学的障害の検索戦略と呼び、結果を以下に示す。

2.1.10.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）において、神経学的障害の検索戦略内の TEAE が発現した被験者は少数であった［それぞれ 4 例（2.4%）及び 3 例（1.8%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.1】。ボラシデニブ群及びプラセボ群のそれぞれの被験者で発現した検索戦略内の TEAE は、平衡障害［2 例（1.2%）対 0 例］、運動失調［各 1 例（0.6%）］、反復拮抗運動不全［1 例（0.6%）対 0 例］及び振戦［0 例対 2 例（1.2%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.2.1】。いずれも非重篤で、グレードは低かった（グレード 1 又はグレード 2）【5.3.5.3_ISS Table 18.45.3.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.45.8.1】。各群の 1 例（0.6%）で検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.45.5.1】。これらの治験薬と関連のある TEAE は、グレード 1 の平衡障害（ボラシデニブ群）及び振戦（プラセボ群）であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。

いずれの群でも、治験薬の投与中止又は死亡に至った検索戦略内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.1】。検索戦略内で、治験薬の投与中断又は減量に至った TEAE は、ボラシデニブ群でそれぞれ 1 例（0.6%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。

検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［294.0（範囲：3～599）日］よりもボラシデニブ群［246.5（範囲：41～265）日］で短かった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.10.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合［6 例（2.5%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、

4 例（2.4%）］と同程度であった。このコホート内では、臨床的に意義のある TEAE は他に特定されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団について、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.2】に示す。

2.1.10.1.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）において、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合［7 例（2.8%）］は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体［N=244、6 例（2.5%）］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.3】。神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例（0.4%）で、治験薬と関連のない非重篤なグレード 1 の平衡障害の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.45.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）と比較して、治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った検索戦略内の TEAE が発現したさらなる被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 55.0（範囲：3～265）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.10.3】。ボラシデニブ 40 mg QD コホートの半数以上の被験者（7 例中 4 例）で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、被験者 15 例（4.5%）に検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.3】。全集団（N=336）において以下の TEAE が発現した被験者の割合は、それぞれボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と同程度であった。平衡障害［5 例（1.5%）対 4 例（1.6%）］、運動失調及び振戦［3 例（0.9%）対 1 例（0.4%）］並びに反復拮抗運動不全［1 例（0.3%）対 1 例（0.4%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.45.2.3】。大半はグレード 1 又はグレード 2 であり、すべてが非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.3.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。3 例（0.9%）の被験者に検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.45.5.3】。内訳はグレード 2 の運動失調、グレード 1 の平衡障害及びグレード 2 の振戦であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。

ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）では認められなかった、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫（N=336）を含むすべての固形癌を有する集団全体で発現した検索戦略内の TEAE は、AG881-C-002 試験の 2 例（神経膠腫を有する 1 例又は神経膠腫以外の固形癌を有する 1 例）に発現した協調運動異常、AG120-881-C-001 試験の神経膠腫を有する 1 例に発現した眼振であった【5.3.5.3_IS Table 18.45.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。すべての事象はグレード 1 であり、治験薬と関連なしと判断された。AG881-C-002 試験の 300 mg 用量コホートの星細胞腫を増強する神経膠腫を有する被験者 1 例に、グレード 3 の平衡障害の事象が 1 件発現した

【5.3.5.3_ISS Table 18.45.3.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。この事象は疾患の自然経過に起因すると考えられ、治験薬と関連なしと判断された【5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた全被験者（N=336）のうち、検索戦略内の TEAE を発現し、治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った被験者数は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と同じであった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値［55.0（範囲：2～661）日］は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート［N=251、55.0（範囲：3～265）日］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.10.3】。

2.1.10.1.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患被験者（N=46）では、神経学的障害の検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.45.1.4】。

2.1.10.2 胃腸障害

胃腸障害は非臨床所見に基づき、当初ボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた（【2.6.6_3 及び 2.6.6_8】）。ボラシデニブ投与中の被験者の胃腸障害の特性をさらに明らかにするため、MedDRA バージョン 25.1 に基づく、高位グループ語（HLGT）の「消化管徴候および症状」、並びに「消化管運動および排泄障害」から成る検索戦略を用いた包括的な検索を実施した。検索戦略の結果を以下に示す。

2.1.10.2.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）で、胃腸障害の検索戦略内の TEAE が発現した被験者の割合は同程度であった［それぞれ 76 例（45.5%）及び 74 例（45.4%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.1】。検索戦略内の TEAE のうち、ボラシデニブ群又はプラセボ群の被験者の 5%以上に発現した事象は、下痢［41 例（24.6%）対 27 例（16.6%）］、悪心［36 例（21.6%）対 37 例（22.7%）］、便秘［21 例（12.6%）対 20 例（12.3%）］、腹痛［14 例（8.4%）対 14 例（8.6%）］及び嘔吐［11 例（6.6%）対 16 例（9.8%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.1】。記載した TEAE のうち、下痢はプラセボ群よりもボラシデニブ群で 2%以上多く発現したが、嘔吐はボラシデニブ群よりもプラセボ群で 2%以上多く発現した。検索戦略内のすべての TEAE は非重篤であった。各群の被験者 1 例（0.6%）のみにグレード 3 以上の TEAE が発現し、これらは治験薬投与と関連ありと判断された下痢の事象であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.3.1、5.3.5.3_ISS Table 18.25.8.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。

ボラシデニブ群とプラセボ群で、治験薬と関連のある検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は同程度であった［それぞれ 49 例（29.3%）及び 45 例（27.6%）］。ボラシデニブ群又はプラセボ群の 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある検索戦略内の TEAE は、それぞれ悪心［25 例（15.0%）及び 26 例（16.0%）］、下痢［20 例（12.0%）及び 16 例（9.8%）］、便秘［11 例（6.6%）及び 10 例（6.1%）］及び腹痛［10 例（6.0%）及び 5 例（3.1%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.5.1】。死亡に至った検索戦略内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table

18.25.1.1】。ボラシデニブ群及びプラセボ群で用量変更に至った検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合は同程度であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.2 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.25.6.1】。

- 投与中断に至った TEAE がそれぞれ 4 例（2.4%）及び 6 例（3.7%）に発現した。
- 減量に至った TEAE がそれぞれ 2 例（1.2%）及び 1 例（0.6%）に発現した。
- 投与中止を要する TEAE がそれぞれ 0 例及び 1 例（0.6%）に発現した。

検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、ボラシデニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 16.0（範囲：1～516）日及び 15.0（範囲：1～344）日と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.10.1】。ボラシデニブ群（76 例中 53 例）及びプラセボ群（74 例中 56 例）のほとんどの被験者で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。

ボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合［105 例（43.0%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、76 例（45.5%）］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、検索戦略内の胃腸障害の TEAE を発現した被験者の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.2】に示す。

2.1.10.2.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、胃腸障害の検索戦略内で 110 例（43.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.3】。5%以上の被験者に発現した TEAE は、悪心［51 例（20.3%）］、下痢［53 例（21.1%）］、便秘［28 例（11.2%）］、嘔吐［26 例（10.4%）］及び腹痛［19 例（7.6%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.3】。いずれも非重篤であり、検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE が発現した被験者は 2 例（0.8%）のみであった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.8.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.25.3.3】。AG881-C-004 試験の被験者のうち、治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE の下痢を発現した被験者に加えて、AG881-C-002 試験の神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例にグレード 3 の TEAE の悪心及び嘔吐が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された【5.3.5.3_ISS Table 18.25.4.2 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。

ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）では、被験者 64 例（25.5%）に検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した。5%以上の被験者で発現した検索戦略内の TEAE は、悪心［31 例（12.4%）］、下痢［23 例（9.2%）］、便秘［15 例（6.0%）］及び腹痛［13 例（5.2%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.5.3】。治験薬の投与中止又は死亡に至った検索戦略内の TEAE を発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.3】。検索戦略内の TEAE により治験薬の投与中断又は減量を必要とした被験者は少数であった［それぞれ 4 例（1.6%）及び 2 例（0.8%）］。

ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 16.0（範囲：1～1010）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.10.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、被験者 168 例（50.0%）に検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.3】。本集団全体において TEAE の下痢を発現した被験者の割合［68 例（20.2%）］は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート［N=251、53 例（21.1%）］と同程度であった。5%以上の被験者で発現し、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）よりも本集団全体（N=336）で 2%以上多い被験者で発現した検索戦略内の TEAE は、悪心［86 例（25.6%）］、便秘［53 例（15.8%）］、嘔吐［44 例（13.1%）］及び腹痛［33 例（9.8%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.3】。いずれも非重篤であり、4 例（1.2%）にグレード 3 以上の TEAE が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.25.8.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.25.3.3】。注目すべきこととして、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した被験者（N=251）と比較して、ボラシデニブ 40 mg 超 QD を投与した被験者（N=59）で 10%多く発現した検索戦略内の TEAE は、悪心、便秘、嘔吐及び腹痛であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.3】。

検索戦略内のグレード 3 の TEAE を発現したボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）の 2 例に加えて、AG881-C-002 試験で 300 mg QD の投与を受けた神経膠腫患者 1 例にグレード 3 の TEAE の悪心及び嘔吐の 2 件の事象が発現し、100 mg QD の投与を受けた神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例にグレード 4 の TEAE の腹痛が 1 件発現した。いずれも治験薬と関連なしと判断された【5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、本集団全体（N=336）とボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）とで同程度であった。いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた全被験者集団（N=336）で、2 件のレッチング（1 件は治験薬と関連あり、1 件は治験薬と関連なし）及び 1 件の消化器痛が認められたが、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた被験者集団（N=251）では認められなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.25.5.3】。いずれの事象もグレード 1 であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。集団全体（N=336）において検索戦略内の TEAE が発現し、治験薬の投与中止（0 例）、死亡（0 例）、投与中断［4 例（1.6%）］又は減量［2 例（0.8%）］に至った被験者の割合は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート［N=251；それぞれ 0、0、9（2.7%）及び 2 例（0.6%）］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.3】。

集団全体（N=336）において、治験薬の初回投与後の検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の事象発現までの期間［15.0（範囲：1～1010）日］は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート［N=251、16.0（範囲：1～1010）日］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.10.3】。

2.1.10.2.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、26 例（56.5%）に胃腸障害の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.4】。全体の 5%以上の被験者に発現した検索戦略内の TEAE は、下痢［13 例（28.3%）］、嘔吐［12 例（26.1%）］、悪心［11 例（23.9%）］、腹痛［5 例（10.9%）］及び便秘［4 例（8.7%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.2.4】。3 例（6.5%）に検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE が発現し、2 例に SAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.25.3.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.25.8.4】。事象はグレー

ド 3 の下痢が 2 例（1 例は重篤、1 例は非重篤）、非重篤グレード 3 の便秘が 1 例であった。治験薬と関連のある事象はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.4.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。治験薬と関連のあるグレード 2 の SAE である悪心が 1 例で報告された【5.3.5.3_ISS Table18.25.9.4 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.2】。全体で被験者 6 例（13.0%）に治験薬と関連のある検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現し、悪心［5 例（10.9%）］及び嘔吐［3 例（6.5%）］の事象が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.25.5.4】。グレード 3 以上の事象はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.4】。治験薬の投与中止、死亡又は減量に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.1.4】。1 例（2.2%）の被験者で、治験薬の投与中断に至った検索戦略内の TEAE が 1 件以上報告された。

いずれかのボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、グレードを問わず検索戦略内の TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 13.0（範囲：1～401）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.25.10.4】。

2.1.10.3 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は非臨床所見に基づき、当初ボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた【2.6.6_3.2.2 及び 2.6.6_8.1】。ECG QT 延長事象は、ボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を有する被験者でまれに観察されている。観察された事象は、主に低グレード、非重篤であり、自然治癒し、治験薬の変更は不要であった。心電図 QT 延長は、AG881-C-004 試験並びに神経膠腫及び固形癌に関する裏付けとなる試験のデータに基づくと、ボラシデニブの重要な潜在的リスク又は潜在的リスクとはみなされなくなった。これは、濃度-QTc モデリング報告書の所見によりさらに裏付けられており、この報告書では、Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）延長に対するボラシデニブの血漿中濃度の有意な影響は示されていない【2.7.2_2.3.5】。

ボラシデニブ投与中の被験者の心電図 QT 延長の特性をさらに明らかにするため、MedDRA バージョン 25.1 に基づくトルサード　ド　ポアント/QT 延長の広域 SMQ を用いた包括的な検索を実施し、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定した。検索戦略の結果を以下に示す。

2.1.10.3.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、トルサード　ド　ポアント/QT 延長の広域 SMQ 内の TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の両方で低かった［6 例（3.6%）及び 3 例（1.8%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1】。ボラシデニブ群及びプラセボ群で発現した SMQ 内の TEAE は、それぞれ心電図 QT 延長［各 2 例（1.2%）］、失神［3 例（1.8%）対 1 例（0.6%）］及び意識消失［1 例（0.6%）対 0 例］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.2.1】。いずれも非重篤であった。

SMQ 内のグレード 3 以上の TEAE が、ボラシデニブ群の 3 例（1.8%）及びプラセボ群の 1 例（0.6%）に発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1】。すべての事象（両群）はグレード 3 の失神であり、治験薬との関連はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.4.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.9】。ボラシデニブ群の被験者のうち 3 例が、基礎疾患である指標疾患を除き、各被験者は抗てんかん薬を併用していた【AG881-C-004 Primary CSR_[Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.1]】:

- 1 例に失神の病歴があり、グレード 3 の失神と同日にグレード 1 の低血糖が発現した。
- 1 例に低血圧の病歴があり、グレード 1 の高血糖の事象が数件発現した。グレード 3 の失神が発現した日と同日に、COVID-19 ワクチン接種も受けていた。

ボラシデニブ群の被験者 3 例のうち 1 例のみが、失神が発現した日と同日（Day 351）の QTc 値が得られ、値は 398 ms であった。別の被験者では、失神事象発現（Day 171）の 2 日前（Day 169）の QTc 値が得られ、値は 446 ms であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.9 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.13】。

プラセボ群の 2 例（1.2%）に SMQ 内の治験薬と関連のある TEAE が発現した。3 件の事象はいずれも非重篤なグレード 1 の TEAE である心電図 QT 延長であった。治験薬の投与中止又は死亡に至った SMQ 内の TEAE を発現した被験者はいなかった。投与中断又は減量を要した SMQ 内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1】。

SMQ 内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［254（範囲：122～270）日］と比較して、ボラシデニブ群［156.0（範囲：28～351）日］で短かった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.10.1】。

ボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、SMQ 内の TEAE を発現した被験者の割合［7 例（2.9%）］は、ボラシデニブ群［N=167、6 例（3.6%）］と同程度であり、安全性の懸念は示されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1】。ボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、さらに 1 例に SMQ 内の TEAE が発現した。Day 114 に発現した治験薬と関連があるグレード 1 の心電図 QT 延長の事象であったが、Day 142 に用量変更することなく消失した【5.3.5.3_ISS Table 18.46.2.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.9】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、SMQ 内の TEAE を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.2】に示す。

2.1.10.3.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、トルサード　ド　ポアント/QT 延長の広域 SMQ 内の TEAE を発現した被験者の割合［7 例（2.8%）］は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体［N=244、7 例（2.8%）］と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、11 例（3.3%）に SMQ 内の TEAE が 1 件以上発現し、2 例（0.6%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.3】。発現した SMQ 内の TEAE は、心電図 QT 延長［6 例（1.8%）］、失神［3 例（0.9%）］及び意識消失［2 例（0.6%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.2.3】。いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.3】。SMQ 内のグレード 3 以上の TEAE が発現した被験者は 1 例のみであった。この事象はグレード 3 の意識消失であり、ボラシデニブ 100 mg QD の投与を受けた神経膠腫被験者 1 例に発現し、治験薬との関連はなかった【5.3.5.3_ISS Listing 19.9】。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫患者（N=251）の 3 例（1.2%）に加え、集団全体（N=336）において以下の心電図 QT 延長の TEAE が発現した。ボ

ラシデニブ 10 mg QD の投与を受けた神経膠腫患者 1 例（治験薬と関連のあるグレード 1 の事象、関連のないグレード 2 の事象）、ボラシデニブ 100 mg QD の投与を受けた神経膠腫患者 1 例（治験薬と関連のないグレード 1 の事象）及びボラシデニブ 200 mg BID の投与を受けた神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例（治験薬と関連のないグレード 2 の事象）。いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた全被験者（N=336）のうち、SMQ 内の TEAE を発現し、治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った被験者の割合（各 0 例）は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251、各 0 例）と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.3】。

集団全体（N=336）において発現した SMQ 内のいずれかのグレードの TEAE の、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）［141.0（範囲：28～351）日］と比較して短かった［114.0（範囲：1～351）日］【5.3.5.3_ISS Table 18.46.10.3】。

2.1.10.3.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、トルサード　ド　ポアント/QT 延長の広域 SMQ 内の TEAE が 5 例（10.9%）に 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.4】。発現した唯一の SMQ 内の TEAE は心電図 QT 延長（5 例、10.9%）であり、いずれの事象も非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.2.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.46.8.4】。1 例（2.2%）の被験者に SMQ 内のグレード 3 以上の TEAE が発現した。これは治験薬と関連のないグレード 3 の事象であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.4.4 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.9】。2 例の被験者に SMQ 内の治験薬と関連のある TEAE が発現した。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.5.4 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.9】。治験薬の投与中止又は死亡に至った SMQ 内の TEAE を発現した被験者はいなかった。投与中断又は減量を要した SMQ 内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、グレードを問わず SMQ 内の TEAE の最初の発現までの期間の中央値は 1.0（範囲：1～11）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.46.10.4】。

2.1.10.4 皮膚障害

皮膚障害は当初、ボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた。ボラシデニブ投与中の被験者の皮膚障害の特性をさらに明らかにするため、皮膚および皮下組織障害の SOC 下で検索戦略を用いて、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定するために包括的な検索を実施した。さらに、MedDRA バージョン 25.1 に基づく HLT の表皮剥脱から成る検索戦略を実施した。この検索戦略に基づく TEAE はいずれの被験者でも報告されなかった【5.3.5.3_ISS Listing 19.10】。皮膚および皮下障害の検索戦略の結果を以下に示す。

ボラシデニブの投与を受けている被験者に最もよくみられる皮膚障害の 1 つは発疹である。したがって、発疹について別の検索戦略を実施し、結果を 2.1.11.4 項に示す。

2.1.10.4.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）で、皮膚および皮下組織障害の SOC 下の TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は同程度であった［30 例（18.0%）及び 30 例（18.4%）］（表 2:22）。SOC 内の TEAE のうち、ボラシデニブ群で 2%以上の被験者で発現した事象及びプラセボ群と比較して 2%以上多くの被験者で発現した事象は、多汗症［5 例（3.0%）対 1 例（0.6%）］のみであった。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であり、非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.6.1】。SOC 内の TEAE のうち、プラセボ群で 2%以上の被験者で発現した事象及びボラシデニブ群と比較して 2%以上多くの被験者で発現した事象はなかった。

ボラシデニブ群では、9 例（5.4%）の被験者に治験薬と関連のある SOC 内の TEAE が発現し、いずれもグレード 1 であった【5.3.5.3_ISS Table 18.7.1】。プラセボ群では、10 例に治験薬と関連のある SOC 内の TEAE が発現した。ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。プラセボ群の 1 例にグレード 3 の TEAE の斑状丘疹状皮疹が発現した。重篤な事象はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.11.1】。

ボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、SOC 内の TEAE を発現した被験者の割合［45 例（18.4%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、30 例（18.0%）］と同程度であり、安全性の懸念は示されなかった（表 2:22）。

いずれかの用量のボラシデニブを投与した神経膠腫集団（N=295）の皮膚および皮下組織障害の SOC 内の TEAE を発現した被験者の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.5.2】に示す。

表 2:22　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a] AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	Vorasidenib 40 mg QD [a] Overall [c] N=244 n (%)	Placebo AG881-C-004 pre-crossover [d] N=163 n (%)
皮膚および皮下組織障害	30 (18.0)	45 (18.4)	30 (18.4)
そう痒症	4 (2.4)	7 (2.9)	2 (1.2)
多汗症	5 (3.0)	6 (2.5)	1 (0.6)
脱毛症	4 (2.4)	5 (2.0)	2 (1.2)
発疹	4 (2.4)	5 (2.0)	2 (1.2)
光線過敏性反応	2 (1.2)	4 (1.6)	4 (2.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.8)	4 (1.6)	5 (3.1)
接触皮膚炎	2 (1.2)	3 (1.2)	2 (1.2)
皮膚乾燥	2 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.8)
ざ瘡	1 (0.6)	2 (0.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.6)
湿疹	2 (1.2)	2 (0.8)	0
寝汗	2 (1.2)	2 (0.8)	0
頭部粃糠疹	0	1 (0.4)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.4)	0
薬疹	0	1 (0.4)	0
紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.6)

表 2:22　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫に対するボラシデニブ 40 mg QD 投与（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]		Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	Overall [c] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [d] N=163 n (%)
手皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.6)
過角化	0	1 (0.4)	0
陥入爪	0	1 (0.4)	0
爪破損	1 (0.6)	1 (0.4)	0
斑状皮疹	1 (0.6)	1 (0.4)	0
丘疹性皮疹	1 (0.6)	1 (0.4)	0
皮膚刺激	1 (0.6)	1 (0.4)	0
皮膚臭異常	0	1 (0.4)	0
水疱	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.6)
乾癬	0	0	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0	0	2 (1.2)
皮膚色素減少	0	0	1 (0.6)
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.6)
蕁麻疹	0	0	1 (0.6)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.5.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002
d. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.10.4.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、皮膚および皮下組織障害の SOC 内の TEAE を発現した被験者の割合［46 例（18.3%）］は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート［N=244、45 例(18.4%)］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.5.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.5.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、60 例（17.9%）に SOC 内の TEAE が 1 件以上発現し、17 例（5.1%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.9.3】。2%以上の被験者に発現した SOC 内の TEAE は、そう痒症［12 例（3.6%）］、発疹及び斑状丘疹状皮疹［各 8 例（2.4%）］、多汗症［7 例（2.1%）］（表 2:23、【5.3.5.3_ISS Table 18.5.3】）であり、いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.11.3】。SOC 内のグレード 3 以上の TEAE が発現した被験者は 1 例のみであった。この事象はグレード 3 の TEAE の斑状出血であり、ボラシデニブ 100 mg QD の投与を受けた神経膠腫被験者 1 例に発現し、治験薬と関連のない事象であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.20】。いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた集団（N=336）のうち、SOC 内の TEAE を発現し、治験薬の投与中止（0 例）、死亡（0 例）、投与中断［1 例（0.3%）］又は減量（0 例）に至った被験者の割合は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251、各 0 例）と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.15.3、5.3.5.3_ISS Table 18.16.3、5.3.5.3_ISS Table 18.17.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.18.3】。

表 2:23　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
皮膚および皮下組織障害	7 (26.9)	46 (18.3)	7 (11.9)	60 (17.9)
そう痒症	1 (3.8)	8 (3.2)	3 (5.1)	12 (3.6)
発疹	1 (3.8)	6 (2.4)	1 (1.7)	8 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)	4 (1.6)	1 (1.7)	8 (2.4)
多汗症	0	6 (2.4)	1 (1.7)	7 (2.1)
脱毛症	0	5 (2.0)	0	5 (1.5)
皮膚乾燥	1 (3.8)	3 (1.2)	0	4 (1.2)
光線過敏性反応	0	4 (1.6)	0	4 (1.2)
接触皮膚炎	0	3 (1.2)	0	3 (0.9)
寝汗	0	2 (0.8)	1 (1.7)	3 (0.9)
ざ瘡	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
湿疹	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)
皮膚刺激	0	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.6)
頭部粃糠疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚炎	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
薬疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
斑状出血	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
手皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
陥入爪	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
爪破損	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
斑状皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚変色	1 (3.8)	0	0	1 (0.3)
皮膚臭異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 2:23　皮膚および皮下組織障害の器官別大分類内の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
蕁麻疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.5.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.10.4.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、14 例（30.4%）に皮膚および皮下組織障害の SOC 内の TEAE が 1 件以上発現した【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.2】。5%以上の被験者に発現した SOC 内の TEAE は、発疹［4 例（8.7%）及び寝汗 3 例（6.5%）］であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.2】。いずれも非重篤で、治験薬と関連はなく、グレード 3 以上の TEAE はなかった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.1.1、AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.5.1 及び AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.4】。治験薬の投与中止、死亡、投与中断、減量に至った SOC 内の TEAE を発現した被験者はいなかった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.1、AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.2、AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.2.3 及び AG881-C-001 CSR_Table 14.3.2.3.1】。

2.1.10.5 血液学的悪性腫瘍特有の重要な潜在的リスク - 分化症候群

分化症候群は重篤な疾患であり、治療せずに放置すると生命を脅かす又は致死的となる可能性がある。分化症候群は、IDH1 及び IDH2 阻害薬の作用機序の既知の作用である。ボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者を対象とした臨床試験で認められており【5.3.5.3_ISS Table 18.44.1.4】、【AG881-C-001 CSR_Section 12.2.3.2.1】で考察されている。

分化症候群の PT を用いた検索戦略に基づくと、神経膠腫を含むすべての固形癌を有する被験者では、これまでに TEAE は報告されていない【5.3.5.3_ISS Table 18.44.1.1、5.3.5.3_ISS Table

18.44.1.2 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.44.1.3】。申請者は分化症候群を、この集団におけるボラシデニブの潜在的リスクとはみなしていない。

2.1.11　その他の臨床的に注目すべき有害事象

他の IDH 阻害薬で認められた所見及び神経膠腫患者でよくみられる併存疾患に基づき、ギラン・バレー症候群（GBS）（2.1.11.1 項）、胃腸障害（2.1.11.2 項）、痙攣発作（2.1.11.3 項）、発疹（2.1.11.4 項）、疲労（2.1.11.5 項）及び白血球減少症／好中球減少症（2.1.11.6 項）の臨床的に注目すべきその他の AE について包括的な検索戦略を実施した。

臨床的に注目すべきその他の各 AE の検索戦略を表 10:1 に示す。これらの検索の結果を以下の項に示す。ピボタル試験である AG881-C-004 試験のプラセボ対照比較を含むこれらの検索及び解析の結果に基づき、ボラシデニブの使用による追加のリスクは特定されなかったが、その後、ボラシデニブの ADR として下痢、疲労及び腹痛が追加された。詳細は 8 項を参照のこと。

2.1.11.1　ギラン・バレー症候群

GBS は、中枢神経系を侵すまれで重篤な自己免疫障害であり、この重度の急性麻痺性ニューロパチーは生命を脅かす可能性や永続的な障害に至る可能性がある。GBS の症状は、免疫系が末梢神経を攻撃し、その髄鞘の絶縁体を損傷したときに生じる。GBS は先行する細菌感染又はウイルス感染によって誘発されることがある。

GBS は他の IDH 阻害薬を投与した血液悪性疾患患者で認められているため、ボラシデニブの臨床的に注目すべき AE として評価した。ボラシデニブを投与した被験者の GBS の特性をさらに明らかにするため、他に分類されていない急性多発ニューロパチー、慢性多発ニューロパチー、単ニューロパチー、又は末梢性ニューロパチーの HLT を用いて包括的検索を実施した（表 10:1）。これらの検索結果及び解析に基づくと、GBS はボラシデニブの使用に伴うリスクとはみなされない。

2.1.11.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）の被験者 4 例に GBS 検索戦略内の TEAE である末梢性運動ニューロパチー（1 例）、末梢性感覚ニューロパチー（2 例）及び神経圧迫（1 例）が 1 件以上発現した。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 で、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。プラセボ群（N=163）では、2 例に検索戦略内の TEAE である帯状疱疹及び末梢性感覚ニューロパチーが発現した。いずれの群でも GBS の事象は報告されなかった【5.3.5.3_ISS Listing 19.27】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE の糖尿病性ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーが各 1 例に発現した。いずれの事象もグレード 1 で、非重篤であり、治験薬との関連はなかった。いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する被験者（N=295）では、TEAE の帯状疱疹が 3 例で報告された【5.3.5.3_ISS Listing 19.27】。

2.1.11.1.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、7 例に GBS 検索戦略下の TEAE が 1 件以上発現した。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であり、重篤と判断された事象はなく、ほとんどは治験薬と関連なしと判断された。GBS の事象は報告されなかった。神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例に、治験薬と関連があるグレード 2 の TEAE の末梢性ニューロパチーが発現した。治験薬の投与を中断し、データカットオフ時点で当該事象は消失した【5.3.5.3_ISS Listing 19.27】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、16 例に検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した（神経膠腫を有する被験者 9 例、神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 7 例）。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 で、非重篤であり、ほとんどは治験薬と関連なしと判断された。GBS の事象は報告されなかった。200 mg BID の投与を受けた神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 1 例に、グレード 2 の TEAE の末梢性ニューロパチーが発現したが、治験薬との関連はなく、消失した。200 mg QD の投与を受けた神経膠腫を有する被験者 1 例に、治験薬と関連のあるグレード 1 の TEAE の帯状疱疹が発現し、消失した【5.3.5.3_ISS Listing 19.27】。

2.1.11.1.3 血液悪性疾患集団

AG881-C-001 試験でボラシデニブ 25 mg QD の投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）の 1 例に、GBS 検索戦略内の TEAE が 1 件発現した。Day 8 にグレード 1 の末梢性ニューロパチーが発現したが、治験薬との関連はなく、データカットオフ時点で消失していなかった【5.3.5.3_ISS Listing 19.27】。

2.1.11.2 胃腸障害

ボラシデニブ開発プログラムの被験者に発現した胃腸障害に関連する TEAE の概要を 2.1.10.2 項に示す。

2.1.11.3 痙攣発作

グレード 2 又は 3 の神経膠腫患者では，痙攣発作は最もよくみられる症状である。さらに、*IDH* 変異腫瘍によって産生される腫瘍代謝産物である 2-HG は、痙攣発作の発現に関与するグルタミン酸受容体を活性化できるグルタミン酸類似体であり、これにより *IDH* 変異神経膠腫患者における発作活性の機序の根拠が得られる [1)]。機序に関する非臨床試験は実施されていないが、げっ歯類を用いた Irwin 試験では、痙攣発作に関してボラシデニブの機能的観察的作用は示されなかった【AG881-N-012-R1】。

ボラシデニブ投与中の被験者の痙攣発作の特性をさらに明らかにするため、MedDRA バージョン 25.1 に基づく痙攣の広域 SMQ を用いた包括的な検索を実施し、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定した。検索戦略の結果を以下に示す。これらの検索結果及び解析に基づくと、痙攣発作はボラシデニブのリスクとはみなされない。

2.1.11.3.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者で広域 SMQ 内の TEAE の痙攣が発現した割合は同程度であった［それぞれ 28 例（16.8%）対 28 例（17.2%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.1】。発現した SMQ 内の TEAE のうち、ボラシデニブ群又はプラセボ群の 5%以上の被験者で発現した事象は、痙攣発作のみであった［それぞれ 23 例（13.8%）対 19 例（11.7%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.27.2.1】。各群の各 5 例（3.0%及び 3.1%）に SMQ 内の SAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.27.8.1】。

ボラシデニブ群の 7 例（4.2%）及びプラセボ群の 6 例（3.7%）に SMQ 内のグレード 3 以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.1】。

- ボラシデニブ群の被験者 7 例に、治験薬と関連のないグレード 3 の発作が計 9 件発現し、そのうち 4 件は重篤と判断された【5.3.5.3_ISS Listing 19.4】。7 例中 4 例に痙攣発作の既往歴があった【AG881-C-004 Primary CSR_Listing 16.2.4.3】。
  - 5 件の事象は用量変更なしで消失し、2 件の事象は用量変更なしで消失したが後遺症あり、1 件の事象は投与中断後に消失した。1 件の事象はデータカットオフ時点で消失しておらず、用量変更は行わなかった。
- プラセボ群の 6 例に計 6 件のグレード 3 の事象が発現した。4 件のグレード 3 の TEAE の痙攣発作が発現し、用量変更を必要とした事象はなかった。2 件は重篤だが消失し、2 件はデータカットオフ時点で消失していなかった。
  - グレード 3 の SAE の部分発作 1 件は消失したが後遺症あり、用量変更を必要としなかった。グレード 3 の SAE のてんかん 1 件は投与中断後に消失した。

各群の被験者各 2 例（1.2%）に SMQ 内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.27.5.1】。これらの治験薬と関連のある TEAE は、ボラシデニブ群の被験者 2 例（1.2%）の痙攣発作、プラセボ群の被験者 1 例（0.6%）の痙攣発作及び被験者 1 例（0.6%）の前兆であった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.5.1】。

治験薬の投与中止又は死亡に至った SMQ 内の TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.1】。投与中断に至った SMQ 内の TEAE は、ボラシデニブ群の 2 例（1.2%）及びプラセボ群の 1 例（0.6%）に発現した。減量に至った SMQ 内の TEAE はなかった。

SMQ 内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［109.0（範囲：3～380）日］よりもボラシデニブ群［141.0（範囲：13～731）日］で長かった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.10.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、SMQ 内の TEAE を発現した被験者の割合［41 例（16.8%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、28 例（16.8%）］と同程度であり、安全性の懸念は示されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、SMQ 内の TEAE の痙攣を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.2】に示す。

2.1.11.3.2 神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）と比較して、SMQ 内の TEAE の痙攣が発現した追加の被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）の被験者で発現しなかった SMQ 内の TEAE は発現しなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.2.3】。

2.1.11.3.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、SMQ 内の TEAE の痙攣が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.27.1.4】。

2.1.11.4 発疹

皮膚障害は、臨床開発プログラム中のボラシデニブの重要な潜在的リスクであった（2.1.10.4 項に要約）。皮膚および皮下組織障害の SOC 内で最も多く報告された PT である発疹も、非臨床所見及び IDH 阻害薬のクラスエフェクトの可能性に基づき、臨床的に注目すべき AE とみなされる。

ラット及びサルを用いた反復投与試験のデータは、皮膚が標的組織である可能性を示唆している。ラットを用いた 28 日間試験では、100 mg/kg/日の用量で原発性皮膚表皮過形成及び皮脂腺肥大が認められ、ラットを用いた 13 週間試験では、50 mg/kg/日群で表皮過形成の発現割合が高かった。これらの所見は回復期間終了時に回復した。ラットの最低毒性量である 15 mg/kg/日では、ヒトの曝露量と比較して、動物の曝露量は 70 倍高いままであり、有意であった。サルを用いた 28 日間試験では、40 mg/kg/日の用量で落屑が認められた。この所見は、13 週間毒性試験では最高用量でも認められず、結果として 28 日間試験と比較し曝露量が高かった。したがって、皮膚は当該動物種における毒性の標的とはみなされなかった【2.6.6_8.1】。

ボラシデニブ投与中の被験者の発疹の特性をさらに明らかにするため、MedDRA バージョン 25.1 に基づき、他に分類されていない HLT の「発疹および皮疹」内の PT から成る検索戦略を用いて、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定するため、包括的な検索を実施した。検索戦略の結果を以下に示す。

2.1.11.4.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の被験者 9 例（5.4%）及びプラセボ群（N=163）の被験者 9 例（5.5%）に、発疹の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.1】。検索戦略内の TEAE が発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群とプラセボ群で同程度であり、それぞれ、発疹［4 例（2.4%）対 2 例（1.2%）］、斑状丘疹状皮疹［3 例（1.8%）対 5 例（3.1%）］、斑状皮疹［1 例（0.6%）対 0 例］、丘疹性皮疹［1 例（0.6%）対 0 例］及びそう痒性皮疹［0 例対 2 例（1.2%）］であった（表 2:24）。いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table

18.28.8.1】。プラセボ群の 1 例（0.6%）にグレード 3 の TEAE の斑状丘疹状皮疹が 1 件発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.3.1】。各群の各 2 例（1.2%）で、検索戦略内で治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.5.1】。これらの治験薬と関連のある TEAE は、ボラシデニブ群ではグレード 1 の斑状皮疹及びグレード 1 の丘疹性皮疹、プラセボ群ではグレード 3 の斑状丘疹状皮疹及びグレード 1 の斑状丘疹状皮疹であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.5】。

治験薬の投与中止又は死亡に至った検索戦略内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.1】。プラセボ群の被験者 2 例（1.2%）に検索戦略内の TEAE が 2 件発現し、投与中断に至った。減量に至った検索戦略内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.5】。

検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［60.0（範囲：2～297）日］と比較して、ボラシデニブ群［169.0（範囲：1～688）日］で長かった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.10.1】。プラセボ群のほとんどの被験者（9 例中 5 例）で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群（N=167）と比較して、観察された検索戦略内のその他の TEAE は、1 例に発現したグレード 1 の斑状丘疹状皮疹及び 1 例に発現したグレード 1 の発疹であった（表 2:24、【5.3.5.3_ISS Table 18.28.3.1】）。いずれの事象も安全性の懸念を示さなかった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、発疹の検索戦略内の TEAE を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.2】に示す。

表 2:24　発疹の SMQ（広域検索）の試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]		Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	Overall [c] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [d] N=163 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	9 (5.4)	11 (4.5)	9 (5.5)
発疹	4 (2.4)	5 (2.0)	2 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.8)	4 (1.6)	5 (3.1)
斑状皮疹	1 (0.6)	1 (0.4)	0
丘疹性皮疹	1 (0.6)	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	2 (1.2)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.28.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.5. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

Percentages are calculated based on N in each column.
a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.
c. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
d. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

2.1.11.4.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、12 例（4.8%）に発疹の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.3】。ボラシデニブ 40 mg QD コホートの被験者（N=251）で報告された検索戦略内の TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=244）と同様であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.2.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.28.2.3】。追加で神経膠腫以外の固形癌を有する被験者 2 例に非重篤な TEAE の発疹（治験薬と関連のないグレード 1 及び関連のあるグレード 2）が発現した。グレード 2 の治験薬と関連のある事象は Day 11 に発現し、Day 85 までに用量変更なしで消失した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.5】。ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）で治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった。これは、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=244）と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）では、発疹の検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 165.5（範囲：1～895）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.10.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、被験者 18 例（5.4%）に検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.3】。集団全体（N=336）において発疹及び斑状丘疹状皮疹［各 8 例（2.4%）］並びに斑状皮疹及び丘疹性皮疹［各 1 例（0.3%）］の TEAE を発現した割合は、ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と同程度であった（表 2:25）。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であり、いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.3.3、5.3.5.3_ISS Table 18.28.8.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.8】。集団全体（N=336）で 6 例（1.8%）に検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した。ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）と比較して、集団全体（N=336）においてさらに 2 例にグレード 1 の斑状丘疹状皮疹が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.5.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.5】。

ボラシデニブ 40 mg QD コホート（N=251）では報告されなかった、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）で発現した TEAE の PT は認められなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.2.3】。

集団全体（N=336）では、発疹の検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 146.5（範囲：1～895）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.10.3】。

表 2:25　発疹の SMQ（広域検索）からの試験治療下で発現した有害事象の基本語別概要 – 神経膠腫及び神経膠腫以外の固形癌（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Glioma and Non-glioma Solid Tumors [a]			
	<40 mg N=26 n (%)	40 mg [b] N=251 n (%)	>40 mg [c] N=59 n (%)	Overall N=336 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	4 (15.4)	12 (4.8)	2 (3.4)	18 (5.4)
発疹	1 (3.8)	6 (2.4)	1 (1.7)	8 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)	4 (1.6)	1 (1.7)	8 (2.4)
斑状皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.28.2.3; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.5. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
Percentages are calculated based on N in each column.
a. Glioma and non-glioma solid tumors population includes data from subjects treated with vorasidenib in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma and non-glioma solid tumors treated with vorasidenib in Study AG881-C-002.
b. 40 mg QD population includes subjects treated with 50 mg QD uncoated.
c. >40 mg QD population does not include subjects treated with 50 mg QD uncoated.

2.1.11.4.3 個別有害事象の文章による説明

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、発疹の検索戦略内で合計 6 例（13.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.4】。検索戦略内の TEAE は発疹［4 例（8.7%）］及び斑状丘疹状皮疹［2 例（4.3%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.2.4】。いずれも非重篤で、グレード 3 以上の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.3.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.28.8.4】。検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.4】。治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.1.4】。

いずれかのボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患被験者（N=46）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 20.0（範囲：2～35）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.28.10.4】。

2.1.11.5 疲労

疲労は、ピボタル試験である AG881-C-004 試験実施中に報告された事象の有病率により、ボラシデニブ投与後の臨床的に注目すべき有害事象として特性が明らかにされている。ボラシデニブのリスクとして疲労を評価するため、盲検解除後の解析を実施した。

被験者の投与の盲検解除後、ボラシデニブ群（N=167）とプラセボ群（N=163）で同程度の割合の被験者に疲労が発現した。

ボラシデニブ投与中の被験者の疲労の特性をさらに明らかにするため、MedDRA バージョン 25.1 に基づき、無力症、癌疲労及び疲労の PT から成る検索戦略を用いて、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定するため、包括的な検索を実施した。検索戦略の結果を以下に示す。

2.1.11.5.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の被験者 61 例（36.5%）及びプラセボ群（N=163）の被験者 58 例（35.6%）に、疲労の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.1】。検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群とプラセボ群でそれぞれ同程度であり、疲労［54 例（32.3%）対 52 例（31.9%）］及び無力症［9 例（5.4%）対 6 例（3.7%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.2.1】。いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.8.1】。ボラシデニブ群の 1 例（0.6%）及びプラセボ群の 2 例（1.2%）に、グレード 3 の TEAE の疲労が各 1 件発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.28.3.1】。検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群及びプラセボ群で同程度であった［それぞれ 39 例（23.4%）及び 33 例（20.2%）］。ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者で発現した検索戦略法内の治験薬と関連のある TEAE は、疲労［35 例（21.0%）及び 29 例（17.8%）］及び無力症［6 例（3.6%）及び 4 例（2.5%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.5.1】。

死亡に至った検索戦略内の TEAE はなかった。プラセボ群の 1 例（0.6%）に、治験薬の投与中止に至った検索戦略内の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.1】。各群の 1 例（0.6%）に減量に至った検索戦略内の TEAE が発現し、ボラシデニブ群の 1 例（0.6%）及びプラセボ群の 3 例（1.8%）に投与中断に至った TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.3】。

検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［21.5（範囲：1～416）日］と比較して、ボラシデニブ群［28.0（範囲：1～529）日］で長かった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.10.1】。ボラシデニブ群（61 例中 43 例）、プラセボ群（58 例中 40 例）及び全体（81 例中 53 例）のほとんどの被験者で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合［81 例（33.2%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、61 例（36.5%）］と同程度であり、安全性の懸念は示されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、疲労の検索戦略内の TEAE を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.2】に示す。

2.1.11.5.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、86 例（34.3%）に疲労の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.3】。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団［N=251、86 例（34.3%）］において検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合は、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体［N=244、81 例（33.2%）］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.3】。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、神経膠腫以外の固形癌を有する被験者において TEAE の疲労（4 例）及び無力症（2 例）が発現した。いずれもグレード 1 又はグレード 2 であり、重篤なものはなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.3.1、5.3.5.3_ISS Table 18.26.3.3 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.3】。神経膠腫以外の固形癌を有するこれらの被験者のうち、各 1 例に治験薬と関連がある TEAE の疲労及び無力症が発現した。いずれもグレード 2 であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.3】。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団で、治験薬の投与中止、死亡及び減量に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者の数はそれぞれ 0 例、0 例及び、1 例（0.4%）であり、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体［N=244、それぞれ 0 例、0 例、1 例（0.4%）］と一致していた。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団［N=251、2 例（0.8%）］の 1 例に、投与中断に至った TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.2 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 27.0（範囲：1～1010）日であり、ほとんどの被験者（86 例中 57 例）で、治験薬の初回投与から最初の事象発現までの期間は 60 日以内であった。【5.3.5.3_ISS Table 18.26.10.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、被験者 120 例（35.7%）に検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.3】。集団全体（N=336）のうち、疲労［111 例（33.0%）］及び無力症［13 例（3.9%）］の TEAE を発現した割合は、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団［N=251、それぞれ 78 例（31.1%）及び 11 例（4.4%）］と同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.2.3】。すべての TEAE は非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.8.3】。3 例（0.9%）にグレード 3 の TEAE の疲労が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.3.3】。集団全体（N=336）の 76 例（22.6%）の被験者に、検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.5.3】。これらの TEAE には、70 例（20.8%）に発現した疲労及び 8 例（2.4%）に発現した無力症が含まれた。

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では報告されなかった、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）で発現した検索戦略内の TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.2.3】。集団全体（N=336）では、疲労の検索戦略内のいずれかのレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 23.0（範囲：1～1010）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.10.3】。

2.1.11.5.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、検索戦略内で合計 17 例（37.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.4】。検索戦略内の TEAE は、疲労［15 例（32.6%）］及び無力症［2 例（4.3%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.2.4】。3 例（6.5%）に検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE が発現し、1 例に SAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.3.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.26.8.4】。事象の内訳は、グレード 3 の非重篤な疲労 2 例、グレード 3 の非重篤な無力症 1 例、グレード 2 の SAE の無力症 1 例であった【5.3.5.3_ISS Listing 19.3】。グレード 3 の TEAE の無力症は治験薬との関連があった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.4.4 及び 5.3.5.3_ISS Listing 19.3】。グレード 2 の SAE の無力症は治験薬との関連はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.9.4】。7 例（15.2%）に検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.4】。その内訳は、疲労が 6 例（13.0%）、無力症が 1 例（2.2%）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.5.4】。治験薬の投与中止、死亡又は投与中断に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった。2 例（4.3%）に減量に至った TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.26.1.4】。

いずれかのボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、グレードを問わず検索戦略内の TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 19.0（範囲：1～200）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.26.10.4】。

2.1.11.6 白血球減少症／好中球減少症

白血球減少症／好中球減少症は、他の IDH 阻害薬に関連するクラスエフェクトである可能性があるため、ボラシデニブ投与後の臨床的に注目すべき有害事象として特性が明らかにされている。ボラシデニブ投与中の被験者の白血球減少症／好中球減少症の特性をさらに明らかにするため MedDRA バージョン 25.1 に基づき、内部の重要リスク事象（IRE）リストの好中球減少症を含む白血球減少症からなる検索戦略を用いて、臨床的に意義のある可能性のある TEAE を特定するために包括的な検索を実施した。

検索方法の結果を以下に示す。

2.1.11.6.1 ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、好中球減少症を含む白血球減少症の検索戦略内の事象はいずれの群においても発現頻度が低く、いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.8.1】。検索戦略内の TEAE は、ボラシデニブ群（N=167）の被験者 11 例（6.6%）及びプラセボ群（N=163）の被験者 15 例（9.2%）で報告された【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.1】。

- グレード 3 の好中球数減少の TEAE は、ボラシデニブ群の被験者 2 例（1.2%）で報告され、グレード 3 の好中球減少症及びグレード 3 のリンパ球数減少の TEAE は、プラセボ群の被験者各 1 例（0.6%）で報告された【5.3.5.3_ISS Table 18.29.3.1】。
- ボラシデニブ群とプラセボ群で、治験薬と関連のある検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は同程度であった［それぞれ 4 例（2.4%）及び 8 例（4.9%）］:
  - ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者で発現した治験薬と関連のある検索戦略内の TEAE はそれぞれ、好中球数減少［1 例（0.6%）及び 3 例（1.8%）］、リンパ球数減少［1 例（0.6%）及び 0 例］、白血球減少症［1 例（0.6%）及び 0 例］、白血球数減少［1 例（0.6%）及び 3 例（1.8%）］及び好中球減少症［0 例及び 5 例（3.1%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.5.1】。

いずれの群でも、治験薬の投与中止、死亡又は減量に至った検索戦略内の TEAE はなかった。プラセボ群の 1 例（0.6%）に、投与中断に至った検索戦略内の TEAE が発現した。ボラシデニブ群では、投与中断に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.1】。

検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE については、治験薬の初回投与後の最初の事象発現までの期間の中央値は、プラセボ群［43.0（範囲：1～394）日］と比較して、ボラシデニブ群［85.0（範囲：1～418）日］で長かった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.10.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、検索戦略内の TEAE を発現した被験者数［17 例（7.0%）］は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群［N=167、11 例（6.6%）］と同程度であり、安全性の懸念は示されなかった。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群（N=167）と比較して、検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE はその他に報告されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫集団（N=295）について、好中球減少症を含む白血球減少症の検索戦略内の TEAE を発現した被験者の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.2】に示す。

2.1.11.6.2 ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、17 例（6.8%）に検索戦略内の TEAE である好中球減少症を含む白血球減少症が 1 件以上発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.3】。発現した検索戦略内の TEAE のうち、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）で発現したものは、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を有する被験者（N=244）で報告されたものと一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.29.2.3】。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った TEAE が発現した被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与から 74.0（範囲：1～982）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.10.3】。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）において、検索戦略内の TEAE を発現した被験者の割合［27 例（8.0%）］は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団［N=251、17 例（6.8%）］と同程度であり、いずれも非重篤であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.3】。3 例（0.9%）にグレード 3 の TEAE の好中球数減少が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.29.3.3】。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では報告されなかった、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）で発現した TEAE の PT はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.2.3】。集団全体（N=336）のうち被験者 16 例（4.8%）に検索戦略内の治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した。その内訳は、好中球数減少が 10 例（3.0%）、白血球数減少が 7 例（2.1%）、リンパ球数減少が 4 例（1.2%）、リンパ球減少症が 2 例（0.6%）及び白血球減少症が 1 例（0.3%）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.5.3】。

集団全体（N=336）では、検索戦略内のいずれかのグレードの TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 58.0（範囲：1～982）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.10.3】。

2.1.11.6.3 血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、合計 16 例（34.8%）に好中球減少症を含む白血球減少症の検索戦略内の TEAE が 1 件以上発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.4】。検索戦略内の TEAE は、発熱性好中球減少症［11 例（23.9%）］、好中球減少症［4 例（8.7%）］、リンパ球数減少［1 例（2.2%）］及び好中球数減少［1 例（2.2%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.2.4】。14 例（30.4%）に検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE が発現した。事象の内訳は、1 例（2.2%）のグレード 4 の好中球数減少、11 例（23.9%）のグレード 3 の発熱性好中球減少症及び 2 例（4.3%）のグレード 3 の好中球減少症であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.29.3.4】。9 例（19.6%）の被験者に検索戦略内の SAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.29.1.4】。治験薬の投与中止、死亡、投与中断又は減量に至った検索戦略内の TEAE が発現した被験者はいなかった。

いずれかのボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、グレードを問わず検索戦略内の TEAE の最初の発現までの期間の中央値は、治験薬の初回投与後 9.5（範囲：3～92）日であった【5.3.5.3_ISS Table 18.29.10.4】。

2.1.12　有害事象に関する結論

ピボタル試験である AG881-C-004 試験でボラシデニブに無作為化された被験者で認められた TEAE の種類、性質、重症度及び重篤度は、プラセボ群の被験者、並びに裏付けとなる第 I 相試験である AG881-C-002 試験（神経膠腫を含む進行固形癌）及び AG120-881-C-001 試験（非造影病

変を有する神経膠腫を対象とした周術期試験）の被験者と同等であった。AG881-C-001 試験（進行性血液悪性疾患）では、裏付けとなるデータがさらに得られた。

全試験を通じて、ボラシデニブは予定している用量である 40 mg QD（50 mg の曝露量に相当）の忍容性は良好であり、安全性に関連する用量調節及び投与中止の発生率が低いことに反映されるように、神経膠腫患者において管理可能な安全性プロファイルであった。TEAE は主に低グレードで非重篤であった。AG881-C-004 試験では、グレードを問わず TEAE を発現した被験者の全体的割合は、ボラシデニブ群とプラセボ群とで同程度であった。プラセボ群（N=163）と比較して、グレードを問わず発現頻度の高かった TEAE のうち、ボラシデニブ投与群（N=167）では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、痙攣発作及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の絶対発現割合（2%以上）が高かった。グレード 3 以上の TEAE の全体的な発現割合は、ボラシデニブ投与被験者の方が高かった（22.8%対 13.5%）が、プラセボ群と比較して、ボラシデニブ投与群の絶対発現割合が 2%以上高いグレード 3 以上の TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のみであった。SAE の発現割合は、ボラシデニブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 6.6%対 4.9%）が、治験薬と関連のある SAE は、ボラシデニブ群（N=167、3 例）でのみ報告され、肝胆道系障害及び臨床検査の SOC 内の事象で発現した。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含む固形癌を有する全被験者（N=244）及びいずれかのボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含む固形癌を有する被験者（N=336）で観察された安全性プロファイルは、ピボタル試験のボラシデニブ群と一致していた。

痙攣発作は神経膠腫患者における既知の疾患関連症状であり、痙攣発作の TEAE は、AG881-C-004 試験でボラシデニブ群（13.8%）及びプラセボ群（11.7%）の両群の被験者で高頻度に報告された。注目すべきことに、神経膠腫以外の固形癌を有する被験者及び脳転移を有する被験者において痙攣発作の TEAE が 1 件のみ報告され、第 I 相 AG881-C-001 試験（血液悪性疾患）では報告されなかった。痙攣の広域 SMQ 内では、ボラシデニブ群とプラセボ群で報告されたグレードを問わず TEAE の全体的な頻度は同程度であり（16.8%対 17.2%）、この事象が神経膠腫患者の基礎疾患に関連している可能性が高いことが更に裏付けられた。

肝毒性は、ボラシデニブの主な安全性所見である。第 I 相 AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験の実施中における非臨床及び臨床所見に基づき、肝トランスアミナーゼ上昇は、ボラシデニブの特定されたリスクとみなされ、ボラシデニブの治験実施計画書に AESI として記載され、治験実施計画書に特定の用量変更ガイダンスが作成された。第 III 相 AG881-C-004 試験では、ボラシデニブの投与を受けた被験者において肝毒性の検索戦略内で多く報告された TEAE は、肝トランスアミナーゼ上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。AG881-C-004 試験では、肝毒性の検索戦略内の TEAE の全体的な発現割合は、プラセボ群と比較してボラシデニブ群で 2 倍超であった（それぞれ 20.9%対 43.7%）。この検索戦略における TEAE のほとんどは低グレード（グレード 1～2）であり、肝毒性検索戦略内のグレード 3 以上の TEAE は、プラセボ群の 1.2%に対し、ボラシデニブ群では 11.4%に発現した。いずれの群でもグレード 5 の TEAE は認められ

なかった。肝毒性検索戦略内のグレードを問わず TEAE の最初の発現までの期間の中央値は 57.0 日であり、発現からの TTR 中央値は 2.0～57.0 日であった。

AG881-C-004 試験でボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた被験者 2 例に、肝機能障害の臨床症状に関連した肝毒性の SAE が発現した。1 例に治験薬と関連のある SAE であるグレード 3 の肝不全が発現し、関連する事象であるグレード 4 の肝壊死が発現したが、これらは別途の SAE とはみなされなかった。2 例目の被験者に、治験薬と関連がある SAE であるグレード 4 の自己免疫性肝炎が発現した。これらの事象は致死的ではなく、正常な肝機能の回復を含め、いずれも治験薬の投与中止後に消失した。いずれの場合も、治験担当医師は全身性ステロイドの投与を開始したが、肝機能はこの介入に迅速には反応しないと考えられた。同様の事象は、これより前の相の試験では報告されなかった。

ボラシデニブを投与した被験者で認められた肝臓関連の TEAE 全体に基づき、重要な特定されたリスクの肝トランスアミナーゼ上昇を「肝毒性」に変更した。さらに、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加は、ボラシデニブの添付文書（案）で予定している副作用の一覧に、特定のモニタリング及び管理ガイドラインと共に記載されている。

非臨床所見（神経障害、胃腸障害、ECG QT 延長、皮膚障害及び分化症候群）に基づき、これまでボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた TEAE は、神経膠腫を有する被験者におけるボラシデニブの重要なリスク又は潜在的リスクとはみなされなくなった。臨床試験の安全性データ全体によると、これらのリスクは、医療現場では確認されなかった。

神経膠腫を含むすべての固形癌を対象とした第 I 相試験で裏付けられているように、AG881-C-004 試験の統計学的に頑健かつ臨床的に意義のある結果は、主に非造影病変の神経膠腫を有する被験者において、ボラシデニブが許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有することを示している。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI を含むその他の臨床的に重要な TEAE について、完全な被験者の叙述を記述した。被験者の叙述はモジュール 5 に記載されている。個々の被験者の叙述のカテゴリー及び基準の全一覧は、以下の表に示す各試験の CSR の各項に記載されている。

Study	Data Cutoff Date	CSR Narrative Criteria Information	Module Narrative Location
AG881-C-004	06 September 2022	Section 14.3.3	Module 5.3.5.1
AG120-881-C-001	[redacted]20[redacted]	Section 14.3.3	Module 5.3.3.2
AG881-C-002	17 October 2022	Section 14.3.3	Module 5.3.3.2
AG881-C-001	[redacted]20[redacted]	Section 14.3.3	Module 5.3.5.2

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

3.1.1　新規に発現した又は悪化した血液学的検査値異常

3.1.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、グレードを問わず 5%以上に発現し、かつプラセボ群（N=163）より 2%以上多く発現した血液学的パラメータの新規発現又は悪化は、ヘモグロビン高値［それぞれ 21 例（12.6%）対 4 例（2.5%）］、リンパ球低値［それぞれ 18 例（10.8%）対 13 例（8.0%）］、好中球低値［それぞれ 24 例（14.4%）対 20 例（12.3%）］及び血小板低値［それぞれ 20 例（12.0%）対 7 例（4.3%）］であった。プラセボ群［4 例（2.4%）］の発現割合にかかわらず、ボラシデニブ群の 2%以上の被験者に発現した唯一のグレード 3～4 の項目は好中球低値であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、グレードを問わず血液学的項目の新規発現又は悪化が認められた被験者の割合は、AG881-C-004 試験のボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の血液学的パラメータの新規発現又は悪化の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.2】に示す。

3.1.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、2%以上の被験者に発現したグレード 3～4 の新規又は悪化した血液学的パラメータは、好中球低値［5 例（2.0%）］のみであった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、2%以上の被験者に発現したグレード 3～4 の新規又は悪化した血液学的パラメータは、リンパ球低値［14 例（4.2%）］及び好中球低値［10 例（3.0%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.3】。

3.1.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）において、2%以上に発現した臨床検査の SOC 内のグレード 3 以上の TEAE は、血小板数減少［3 例（6.5%）］及び好中球数減少［1 例（2.2%）］のみであった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.4】。

3.1.2　血液学的パラメータの変化

3.1.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、以下の血液学的パラメータにベースラインからの 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.1】：

- **グレード 0 からグレード 2**：白血球低値［3 例（1.8%）］、リンパ球高値［5 例（3.0%）］、リンパ球低値［3 例（1.8%）］及び好中球低値［14 例（8.4%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：リンパ球低値［2 例（1.2%）］及び好中球低値［4 例（2.4%）］。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、以下の血液学的検査パラメータにベースラインからの 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.1】：

- **グレード 0 からグレード 2**：白血球低値［4 例（1.6%）］、リンパ球高値［5 例（2.0%）］、リンパ球低値［10 例（4.1%）］及び好中球低値［16 例（6.6%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：リンパ球低値［2 例（0.8%）］及び好中球低値［5 例 2.0%）］。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の血液学的パラメータのベースラインから治療期間中の最悪グレードへの変化の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.2】に示す。

3.1.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、以下の血液学的検査パラメータにベースラインからの 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.3】：

- **グレード 0 からグレード 2**：白血球低値［4 例（1.6%）］、リンパ球高値［5 例（2.0%）］、リンパ球低値［10 例（4.0%）］及び好中球低値［16 例（6.4%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：リンパ球低値［3 例（1.2%）］及び好中球低値［5 例（2.0%）］。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では以下の血液学的検査パラメータにベースラインからの 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.3】：

- **グレード 0 からグレード 2**：ヘモグロビン低値［3 例（0.9%）］、白血球低値［8 例（2.4%）］、リンパ球高値［5 例（1.5%）］、リンパ球低値［17 例（5.1%）］及び好中球低値［20 例（6.0%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：ヘモグロビン低値［2 例（0.6%）］、リンパ球低値［6 例（1.8%）］及び好中球低値［7 例（2.1%）］。

3.1.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、以下の血液学的パラメータに、ベースラインから治療期間中の 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.4.2.2】：

- **グレード 0 からグレード 2**：リンパ球高値［3 例（6.5%）］、好中球低値［3 例（6.5%）］及び白血球低値［2 例（4.3%）］。

- **グレード 0 からグレード 3**：リンパ球低値［3 例（6.5%）］及び白血球低値［7 例（15.2%）］。
- **グレード 0 からグレード 4**：リンパ球低値［6 例（13.0%）］及び好中球低値［2 例（4.3%）］。
- **グレード 1 からグレード 3**：ヘモグロビン低値［5 例（10.9%）］。
- **グレード 1 からグレード 4**：リンパ球低値［2 例（4.3%）］、好中球低値［4 例（8.7%）］及び血小板低値［2 例（4.3%）］。
- **グレード 2 からグレード 4**：好中球低値［2 例（4.3%）］及び血小板低値［2 例（4.3%）］。

3.2　血液生化学的検査

3.2.1　新規に発現した又は悪化した血液生化学的検査値異常

3.2.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、グレードを問わず 5%以上で発現し、プラセボ群（N=163）よりも 2%以上多い被験者で発現した、新規発現又は悪化した血液生化学的パラメータには、以下が含まれた：ALT 高値［それぞれ 99 例（59.3%）対 41 例（25.2%）］、AST 高値［それぞれ 76 例（45.5%）対 33 例（20.2%）］、ALP 高値［それぞれ 16 例（9.6%）対 11 例（6.7%）］、カルシウム高値［それぞれ 10 例（6.0%）対 3 例（1.8%）］、カルシウム低値［それぞれ 16 例（9.6%）対 11 例（6.7%）］、クレアチニン高値［それぞれ 19 例（11.4%）対 11 例（6.7%）］、GGT 高値［それぞれ 63 例（37.7%）対 17 例（10.4%）］及びカリウム高値［それぞれ 39 例（23.4%）対 33 例（20.2%）］。プラセボ群での発現割合にかかわらず、ボラシデニブ群の 2%以上の被験者に発現したグレード 3～4 のパラメータは、ALT 高値［16 例（9.6%）］、AST 高値［8 例（4.8%）］、GGT 高値［5 例（3.0%）］及びグルコース低値［4 例（2.4%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.2.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）において、2%以上の被験者で発現したグレード 3～4 の新規又は悪化した血液生化学的パラメータは、ALT 高値［21 例（8.6%）］、AST 高値［11 例（4.5%）］及び GGT 高値［5 例（2.1%）］のみであった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.2.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の血液生化学検査値異常の新規発現又は悪化の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.31.2.2】に示す。

3.2.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、2%以上の被験者に発現したグレード 3～4 の新規発現又は悪化した血液生化学的パラメータは、ALT 高値［21 例（8.4%）］、AST 高値［11 例（4.4%）］及び GGT 高値［5 例（2.1%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホートを含むすべての固形癌を有する被験者（N=366）において、2%以上の被験者で発現したグレード 3～4 の新規発現又は悪化した血液生化学的パラメータは、ALT 高値［25 例（7.4%）］、AST 高値［13 例（3.9%）］、GGT 高値［6 例（2.2%）］及びナトリウム低値［7 例（2.1%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.2.3】。

3.2.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、2%以上に発現した、血液生化学的検査値異常を示す検査の SOC 内のグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4 例（8.7%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（6.5%）］、血中ビリルビン増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［各 2 例（4.3%）］及び ALP 増加［1 例（2.2%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.49.4.4 及び AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.4】。

3.2.2　血液生化学的パラメータの変化

3.2.2.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、以下の血液生化学的パラメータにベースラインから投与期間中の 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.2.1】：

- **グレード 0 からグレード 2**：ALT 高値［14 例（8.4%）］、AST 高値［6 例（3.6%）］、カルシウム低値［6 例（3.6%）］、クレアチニン高値［13 例（7.8%）］、GGT 高値［7 例（4.2%）］、グルコース低値［2 例（1.2%）］、カリウム高値［7 例（4.2%）］及びカリウム低値［4 例（2.4%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：ALT 高値［8 例（4.8%）］、ALP 高値［2 例（1.2%）］、AST 高値［5 例（3.0%）］、GGT 高値［5 例（3.0%）］及びグルコース低値［2 例（1.2%）］。
- **グレード 0 からグレード 4**：ALT 高値［5 例（3.0%）］、AST 高値［3 例（1.8%）］及びグルコース低値［2 例（1.2%）］。
- **グレード 1 からグレード 3**：ALT 高値［3 例（1.8%）］

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、以下の血液生化学的パラメータにベースラインからの投与期間中の 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.2.1】：

- **グレード 0 からグレード 2**：ALT 高値［20 例（8.2%）］、アルブミン低値［2 例（0.8%）］、AST 高値［8 例（3.3%）］、ビリルビン高値［2 例（0.8%）］、カルシウム低値［6 例（2.5%）］、クレアチニン高値［18 例（7.4%）］、GGT 高値［8 例（3.3%）］、グルコース低値［3 例（1.2%）］、カリウム高値［10 例（4.1%）］及びカリウム低値［6 例（2.5%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：ALT 高値［11 例（4.5%）］、ALP 高値［2 例（0.8%）］、AST 高値［7 例（2.9%）］、GGT 高値［5 例（2.1%）］、グルコース低値［2 例（0.8%）］及びカリウム高値［2 例（0.8%）］。

- **グレード 0 からグレード 4**：ALT 高値［6 例（2.5%）］、AST 高値［4 例（1.6%）］及びグルコース低値［2 例（0.8%）］。
- **グレード 1 からグレード 3**：ALT 高値［4 例（1.6%）］。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の血液生化学的パラメータのベースラインから投与期間中の最悪グレードへの変化の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.30.2.2】に示す。

3.2.2.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、以下の血液生化学的パラメータにベースラインからの投与期間中の 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.2.3】:

- **グレード 0 からグレード 2**：ALT 高値［20 例（8.0%）］、アルブミン低値［2 例（0.8%）］、AST 高値［8 例（3.2%）］、ビリルビン高値［2 例（0.8%）］、カルシウム低値［6 例（2.4%）］、クレアチニン高値［20 例（8.0%）］、GGT 高値［8 例（3.3%）］、グルコース低値［3 例（1.2%）］、カリウム高値［10 例（4.0%）］及びカリウム低値［6 例（2.4%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：ALT 高値［11 例（4.4%）］、ALP 高値［2 例（0.8%）］、AST 高値［7 例（2.8%）］、ビリルビン高値［2 例（0.8%）］、GGT 高値［5 例（2.1%）］、グルコース低値［2 例（0.8%）］及びカリウム高値［3 例（1.2%）］。
- **グレード 0 からグレード 4**：ALT 高値［6 例（2.4%）］、AST 高値［4 例（1.6%）］及びグルコース低値［2 例（0.8%）］。
- **グレード 1 からグレード 3**：ALT 高値［4 例（1.6%）］。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、以下の血液生化学的パラメータにベースラインからの 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.30.2.3】:

- **グレード 0 からグレード 2**：ALT 高値［29 例（8.6%）］、アルブミン低値［5 例（1.5%）］、AST 高値［11 例（3.3%）］、ビリルビン高値［4 例（1.2%）］、カルシウム低値［6 例（1.8%）］、クレアチニン高値［27 例（8.0%）］、GGT 高値［8 例（2.9%）］、グルコース低値［6 例（1.8%）］、カリウム高値［13 例（3.9%）］及びカリウム低値［19 例（5.7%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：ALT 高値［14 例（4.2%）］、ALP 高値［3 例（0.9%）］、AST 高値［9 例（2.7%）］、ビリルビン高値［2 例（0.6%）］、GGT 高値［5 例（1.8%）］、グルコース低値［3 例（0.9%）］、カリウム高値［4 例（1.2%）］及びナトリウム低値［3 例（0.9%）］。
- **グレード 0 からグレード 4**：ALT 高値［7 例（2.1%）］、AST 高値［4 例（1.2%）］、カルシウム高値［3 例（0.9%）］及びグルコース低値［2 例（0.6%）］。

- **グレード 1 からグレード 3**：ALT 高値［4 例（1.2%）］及びナトリウム低値［3 例（0.9%）］。

3.2.2.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、以下の血液生化学的パラメータに、ベースラインから投与期間中の 2 以上のグレードの変化（2 例以上）が認められた【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.4.2.1】。

- **グレード 0 からグレード 2**：アルブミン低値［10 例（21.7%）］、ALP 高値［3 例（6.5%）］、ALT 高値［6 例（13.0%）］、AST 高値［3 例（6.5%）］、カルシウム低値［6 例（13.0%）］、クレアチニン高値［7 例（15.2%）］、グルコース高値［8 例（17.4%）］、カリウム低値［9 例（19.6%）］及びリン酸低値［7 例（15.2%）］。
- **グレード 0 からグレード 3**：AST 高値［2 例（4.3%）］、クレアチニン高値［2 例（4.3%）］、グルコース高値［2 例（4.3%）］、カリウム低値［8 例（17.4%）］、リン酸低値［2 例（4.3%）］、ナトリウム低値［5 例（10.9%）］、尿酸高値［4 例（8.7%）］。
- **グレード 0 からグレード 4**：尿酸高値［3 例（6.5%）］。

4.　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見

4.1　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサイン異常は TEAE として報告され、2 項で考察した。バイタルサインに関連する安全性シグナルは認められなかった。個々のデータは、【AG881-C-004 Primary CSR_ Listing 16.2.9.1、AG120-881-C-001 CSR_Listing 16.2.9.1、AG881-C-002 CSR_Listing 16.2.9.1.1 及び AG881-C-001 CSR_Listing 16.2.9.1】に示す。

4.1.1　ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者で、グレード 3 以上と報告されたバイタルサインの TEAE は高血圧であった［それぞれ 2 例（1.2%）及び 3 例（1.8%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.6.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受け神経膠腫コホート全体（N=244）で、グレード 3 以上と報告されたバイタルサインの TEAE は、高血圧［2 例（0.8%）］、本態性高血圧症［1 例（0.4%）］及び処置による低血圧［1 例（0.4%）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.6.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する被験者（N=295）の SOC、PT 及び最悪グレード別のグレード 3 以上の TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.6.2】に示す。

4.1.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、グレード 3 以上と報告されたバイタルサインの TEAE は、高血圧［2 例（0.8%）］、本態性高血圧症［1 例（0.4%）］及び処置による低血圧［1 例（0.4%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.6.3】。

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、グレード3以上と報告されたバイタルサインのTEAEは、発熱［2例（0.6%）］、頻脈［1例（0.3%）］、上室性頻脈［1例（0.3%）］、高血圧［3例（0.9%）］、本態性高血圧症［1例（0.3%）］並びに低血圧及び処置による低血圧［各1例（0.3%）］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.6.3】。

4.1.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、グレード3以上と報告されたバイタルサインのTEAEは低血圧［3例（6.5%）］のみであった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.1.4】。

4.2　身体検査所見

何らかの異常所見はTEAEとして報告することとしたため、身体検査データは記載しなかった。電子症例報告書でのデータ収集は評価が実施されたかどうかに依存するため限定的である。被験者の身体検査一覧は提供されない。

4.3　心電図

心電図QT延長のTEAEは、すべての安全性解析対象集団で発現した。事象は非重篤で、主に低グレードであり、事象の管理のためにボラシデニブの用量に対して措置を講じる必要はなかった。トルサード　ド　ポアント/QT延長の広域SMQ内のTEAEの概要を2.1.10.3項に示す。

4.3.1　ボラシデニブ40 mg QDの投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004試験では、ボラシデニブ40 mg QD群の被験者（N=167）のうち、QTcFの60 ms超のベースラインからの延長が4例（2.4%）で報告されたのに対し、プラセボ群の被験者（N=163）では2例（1.2%）であった（表4:1）。各群の1例（0.6%）のQTcF値は480 ms超であった。ボラシデニブの投与を受けた被験者の簡潔な概要を以下に示す。

- ボラシデニブ群の被験者1例で、Day 229（サイクル9、Day 1）の投与前にQTcFが500 msであった。このQTcF値に対して、治療が行われたり、ボラシデニブについて措置が講じられたりすることはなかった。治験担当医師は測定値が異常であると判断したが、臨床的に重要とは判断されなかったため、TEAEとして報告されなかった【5.3.5.3_ISS Listing 19.13】。この被験者に関する叙述は、【AG881-C-004 Primary CSR_14.3.3】に記載されている。

ボラシデニブ群又はプラセボ群でQTcF値が500 ms超であった被験者はいなかった。

ボラシデニブ40 mg QDの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、QTcFの60 ms超の延長を伴うベースラインからの延長が5例（2.1%）で報告された。2例（0.8%）に480 ms超のQTcFが発現した。ボラシデニブを投与した被験者の詳細を上記に示す。1例（0.4%）に500 ms超のQTcFが発現したが、この事象はTEAEとして報告されなかった（表4:1）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、投与期間中の顕著なECG値の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.34.2】に示す。

表 4:1 投与期間中の顕著な ECG 値の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
ECG Parameter	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n/N1 (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n/N1 (%)	AG881-C-002 N=11 n/N1 (%)	AG120-881-C-001 N=14 n/N1 (%)	Overall [d] N=244 n/N1 (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n/N1 (%)
QT (ms)						
>30 increase from baseline	61/167 (36.5)	8/51 (15.7)	6/11 (54.5)	7/14 (50.0)	82/243 (33.7)	58/163 (35.6)
>60 increase from baseline	7/167 (4.2)	0/51	1/11 (9.1)	1/14 (7.1)	9/243 (3.7)	5/163 (3.1)
>450	35/167 (21.0)	12/51 (23.5)	2/11 (18.2)	2/14 (14.3)	51/243 (21.0)	30/163 (18.4)
>480	12/167 (7.2)	2/51 (3.9)	0/11	1/14 (7.1)	15/243 (6.2)	5/163 (3.1)
>500	4/167 (2.4)	0/51	0/11	1/14 (7.1)	5/243 (2.1)	2/163 (1.2)
QTcF (ms)						
>30 increase from baseline	36/167 (21.6)	10/51 (19.6)	1/11 (9.1)	6/14 (42.9)	53/243 (21.8)	32/163 (19.6)
>60 increase from baseline	4/167 (2.4)	0/51	0/11	1/14 (7.1)	5/243 (2.1)	2/163 (1.2)
>450	21/167 (12.6)	9/51 (17.6)	0/11	2/14 (14.3)	32/243 (13.2)	15/163 (9.2)
>480	1/167 (0.6)	0/51	0/11	1/14 (7.1)	2/243 (0.8)	1/163 (0.6)
>500	0/167	0/51	0/11	1/14 (7.1)	1/243 (0.4)	0/163
QTcB (ms)						
>30 increase from baseline	65/167 (38.9)	17/51 (33.3)	2/11 (18.2)	7/14 (50.0)	91/243 (37.4)	63/163 (38.7)
>60 increase from baseline	14/167 (8.4)	2/51 (3.9)	1/11 (9.1)	1/14 (7.1)	18/243 (7.4)	11/163 (6.7)
>450	51/167 (30.5)	12/51 (23.5)	5/11 (45.5)	6/14 (42.9)	74/243 (30.5)	51/163 (31.3)
>480	9/167 (5.4)	1/51 (2.0)	0/11	2/14 (14.3)	12/243 (4.9)	9/163 (5.5)
>500	6/167 (3.6)	1/51 (2.0)	0/11	1/14 (7.1)	8/243 (3.3)	6/163 (3.7)
RR (ms)						
>200	167/167 (100)	51/51 (100)	11/11 (100)	14/14 (100)	243/243 (100)	163/163 (100)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.34.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.13. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group with at least one post-Baseline assessment during the on-treatment period or (for changes from Baseline only) both Baseline and at least one post-Baseline assessment during the on-treatment period.

Baseline is defined as the last assessment collected on or prior to the date of start of study treatment.

Each ECG value is counted in all qualifying categories.

QTcB (ms) = QT (ms)/[RR (sec)$^{0.5}$].

QTcF (ms) = QT (ms)/[RR (sec)$^{(1/3)}$].

a. 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects in Study AG881-C-004 who were randomized to and treated with vorasidenib 40 mg QD, those randomized to placebo but received at least one dose of vorasidenib without crossover, and pre-crossover data from subjects who received at least one dose of vorasidenib prior to cross over.

c. Includes data from subjects who were randomized to placebo who subsequently crossed over to receive vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004. Only data after crossover is included in this column.
d. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
e. Includes data from subjects whose actual treatment was placebo in Study AG881-C-004. For subjects that subsequently cross over to receive vorasidenib 40 mg QD, only data before crossover is included.

4.3.2　ボラシデニブの用量別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、QTcF の 60 ms 超のベースラインからの延長が 5 例（2.0%）で報告された。2 例（0.8%）の QTcF は 480 ms 超であった。AG120-881-C-001 試験の 1 例（0.4%）の QTcF は 500 ms 超であった【5.3.5.3_ISS Table 18.34.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、さらなる被験者 1 例［合計 3 例（0.9%）］において QTcF が 480 ms 超であった。QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長及び QTcF 値 500 ms 超の結果は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.34.3】。

4.3.3　血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、3 例（6.5%）で QTcF がベースラインから 60 ms 超変化し、3 例（6.5%）で QTcF が 480～500 ms 超であった【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.6.2】。QTcF が 500 ms 超であった被験者 5 例（10.9%）のうち、3 例は疾患進行の状況で事象が発現し、1 例は基礎にある指標疾患に関連する致死的な多臓器不全の状況で事象が発現し、1 例は機器エラーによりこの閾値に達した。

QTcF が 500 ms 超であった被験者 5 例に関する叙述は、【AG881-C-001 CSR_ 14.3.3】に記載されている。ECG パラメータの経時的変化及びベースラインからの変化量を【AG881-C-001 CSR_Table 14.3.6.2】に要約する。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

AG881-C-004 試験に登録した日本人被験者のサブセットについては、内因性要因、外因性要因又は特別な状況に基づく解析を計画していない。したがって、本項には JAS に基づく概要を記載しない。

5.1　内因性要因

5.1.1　性別、人種、民族、年齢、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能及び組織学的サブタイプ別の有害事象

5.1.1.1　性別ごとの有害事象

5.1.1.1.1　性別ごとのボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者において、TEAE を発現した被験者の割合は、男性［95.0%（101 例中 96 例）対 93.0%（86 例中 80 例）］と女性［93.9%（66 例中 62 例）対 93.5%（77 例中 72 例）］で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.35.1.1】。ボラシデニブを投与した被験者では、女性の方が男性よりも TEAE のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［37.9%（66 例中 25 例）対 22.8%（101 例中 23 例）］、悪心［30.3%（66 例中 20 例）対 15.8%（101 例中 16 例）］及び浮動性めまい［22.7%（66 例中 15 例）対 9.9%（101 例中 10 例）］の発現割合が 10%以上高かった【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.1】。

神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は男性（92.9%）と女性（89.3%）とで同程度であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、男性（19.9%）と比較して女性（35.9%）で 10%以上高い発現割合で発現した唯一の TEAE であった（表 5:1【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.1】）。

AG881-C-004 試験においてボラシデニブ投与群（N=167）のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた被験者又はボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）において、男性の方が女性よりも 10%以上高い発現割合で発現した TEAE はなかった（表 5:1【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.1】）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、男性及び女性被験者別並びに用量別に分類した TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.2】に示す。

表 5:1　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別及び性別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a] Overall [b] N=244 Male N1=141 n (%)	Vorasidenib 40 mg QD [a] Overall [b] N=244 Female N1=103 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	131 (92.9)	92 (89.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (34.0)	43 (41.7)
COVID-19	41 (29.1)	27 (26.2)
疲労	41 (29.1)	33 (32.0)
頭痛	34 (24.1)	30 (29.1)
下痢	30 (21.3)	21 (20.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (19.9)	37 (35.9)

表 5:1　全体で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語別及び性別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	Vorasidenib 40 mg QD [a]	
	Overall [b] N=244	
	Male N1=141 n (%)	Female N1=103 n (%)
悪心	24 (17.0)	25 (24.3)
痙攣発作	21 (14.9)	13 (12.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (12.1)	16 (15.5)
浮動性めまい	15 (10.6)	18 (17.5)
不眠症	15 (10.6)	7 (6.8)
便秘	14 (9.9)	13 (12.6)
嘔吐	11 (7.8)	11 (10.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.35.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.1.2　ボラシデニブの用量別及び性別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD ボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、TEAE を発現した被験者の割合は男性［93.0%（142 例中 132 例）］と女性［89.9%（109 例中 98 例）］で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.35.1.3】。女性では男性より高い発現割合（10%以上の差）で TEAE のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した［35.8%（109 例中 39 例）対 19.7%（142 例中 28 例）］【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE を発現した被験者の割合は男性［94.5%（183 例中 173 例）］及び女性［92.8%（153 例中 142 例）］で同程度であった。女性では男性より高い発現割合（10%以上）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［37.3%（153 例中 57 例）対 21.9%（183 例中 40 例）］及び悪心［32.0%（153 例中 49 例）］対 20.2%（183 例中 37 例）］が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD 又はいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する被験者（それぞれ N=251 及び N=336）において、男性の方が女性よりも10%以上高い発現割合で発現した TEAE はなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.3】。

5.1.1.1.3　性別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、TEAE を発現した被験者の割合は、男性と女性で同程度であった［男性：30 例（100.0%）、女性：16 例（100.0%）］【5.3.5.3_ISS Table 18.35.1.4】。

以下の TEAE の発現割合は男性の方が女性よりも高く（10%以上）、疲労［40.0%（30 例中 12 例）対 18.8%（16 例中 3 例）］、血中アルカリホスファターゼ増加［33.3%（30 例中 10 例）対 18.8%（16 例中 3 例）］、呼吸困難［23.3%（30 例中 7 例）対 6.3%（16 例中 1 例）］及び低血圧［16.7%（30 例中 5 例）対 6.3%（16 例中 1 例）］であった。対して、以下の TEAE の発現割合は女性の方が男性よりも高く（10%以上）、嘔吐［43.8%（16 例中 7 例）対 16.7%（30 例中 5 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［37.5%（16 例中 6 例）対 26.7%（30 例中 8 例）］、頭痛［31.3%（16 例中 5 例）対 10.0%（30 例中 3 例）］、骨痛［25.0%（16 例中 4 例）対 3.3%（30 例中 1 例）］及び発疹［18.8%（16 例中 3 例）対 0 例］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.4】。

5.1.1.2　人種別の有害事象

西欧では、人種の収集は認められていないため、多様な人種サブグループ間の比較が制限される。特定の PT で顕著な差が認められたが、利用可能なデータが限られているため、多様な人種サブグループ間の比較に基づく意義のある結論は得られなかった。したがって、各安全性解析対象集団のサブグループ内の被験者数のデータを示す。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団の西欧の被験者は、ボラシデニブ群で 63 例、プラセボ群で 40 例であった（対して、西欧以外の被験者はそれぞれ 181 例及び 123 例）【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.1】。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、63 例が西欧の被験者（対して、西欧以外の被験者は 273 例）であり【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.3】、血液悪性疾患集団では 10 例が西欧の被験者（対して、西欧以外の被験者は 36 例）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.4】。地理的地域に基づく TEAE のデータを 5.2.1 項に示す。

5.1.1.2.1　人種別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、両投与群でほとんどの被験者が白人であり、ボラシデニブ群（N=167）では 124 例（74.3%）、プラセボ群（N=163）では 132 例（81.0%）であった。ボラシデニブ群及びプラセボ群では、それぞれ、アジア人［5 例（3.0%）及び 8 例（4.9%）］又は黒人若しくはアフリカ系アメリカ人［2 例（1.2%）及び 1 例（0.6%）］は少数であった。残りの被験者は、「その他」の人種［3 例（2.0%）及び 1 例（0.6%）］又は人種「不明」［33 例（19.8%）及び 21 例（12.9%）］に分類された【5.3.5.3_ISS Table 18.36.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.36.2.1】。

ボラシデニブ群の被験者のほとんどで、人種にかかわらず TEAE が発現した［白人被験者の 95.2%（124 例中 118 例）、アジア人被験者の 100%（5 例中 5 例）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者の 100%（2 例中 2 例）］。

- ボラシデニブ群の白人被験者（N1=124）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［46 例（37.1%）］、疲労［39 例（31.5%）］、COVID-19［38 例（30.6%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛［それぞれ 34 例（27.4%）］、下痢［30 例（24.2%）］、悪心［28 例（22.6%）］、痙攣発作［20 例（16.1%）］、浮動性めまい［18 例（14.5%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［17 例（13.7%）］並びに便秘及び高血糖［それぞれ 14 例（11.3%）］であった。
- ボラシデニブ群のアジア人被験者（N1=5）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 4 例（80.0%）］並びに COVID-19、疲労及び低リン血症［それぞれ 2 例（40.0%）］であった。
- ボラシデニブ群の黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者（N1=2）：両方の被験者に発現した TEAE は背部痛及び頭痛であった。

プラセボ群の被験者のほとんどで、人種にかかわらず TEAE が発現した［白人被験者の 93.2%（132 例中 123 例）、アジア人被験者の 100%（8 例中 8 例）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者の 100%（1 例中 1 例）］。

- プラセボ群の白人被験者（N1=132）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、疲労［41 例（31.1%）］、COVID-19 及び頭痛［それぞれ 33 例（25.0%）］、悪心［30 例（22.7%）］、浮動性めまい［23 例（17.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［22 例（16.7%）］、下痢［21 例（15.9%）］、痙攣発作［16 例（12.1%）］及び嘔吐［15 例（11.4%）］であった。
- プラセボ群のアジア人被験者（N1=8）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、COVID-19 及び疲労［それぞれ 4 例（50.0%）］、頭痛［3 例（37.5%）］並びに便秘、下痢、皮膚乾燥及び悪心［それぞれ 2 例（25.0%）］であった。
- プラセボ群の黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者（N1=1）：COVID-19、てんかん、頭痛、悪心及び失神寸前の状態の TEAE が発現した。

AG881-C-004 試験の導入期及び JAS に対する追加のサブ解析を 6.1 項に示す。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）のほとんどの被験者で、人種にかかわらず TEAE が発現した［白人被験者の 91.1%（190 例中 173 例）、アジア人被験者の 100%（7 例中 7 例）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者の 100%（2 例中 2 例）］（表 5:2、【5.3.5.3_ISS Table 18.36.2.1】）。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の白人被験者（N1=190）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［69 例（36.3%）］、疲労［57 例（30.0%）］、頭痛［52 例（27.4%）］、

COVID-19［50 例（26.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［49 例（25.8%）］、悪心［39 例（20.5%）］、下痢［36 例（18.9%）］、痙攣発作［31 例（16.3%）］、浮動性めまい［24 例（12.6%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［23 例（12.1%）］、嘔吐［22 例（11.6%）］及び便秘［19 例（10.0%）］であった。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体のアジア人被験者（N1=7）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 5 例（71.4%）］、疲労［3 例（42.9%）］並びに COVID-19 及び低リン血症［それぞれ 2 例（28.6%）］であった。
- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者（N1=2）：両方の被験者に発現した TEAE は背部痛及び頭痛であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、人種群及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.36.2.2】に示す。

表 5:2　全体（N=244）で発現頻度の高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び人種別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]				
	Overall [b] N=244				
基本語	White N1=190 n (%)	Black or African American N1=2 n (%)	Asian N1=7 n (%)	Other N1=4 n (%)	Unknown N1=41 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	173 (91.1)	2 (100)	7 (100)	4 (100)	37 (90.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	69 (36.3)	1 (50.0)	5 (71.4)	0	16 (39.0)
疲労	57 (30.0)	1 (50.0)	3 (42.9)	1 (25.0)	12 (29.3)
頭痛	52 (27.4)	2 (100)	0	0	10 (24.4)
COVID-19	50 (26.3)	1 (50.0)	2 (28.6)	0	15 (36.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (25.8)	0	5 (71.4)	0	11 (26.8)
悪心	39 (20.5)	1 (50.0)	0	1 (25.0)	8 (19.5)
下痢	36 (18.9)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (25.0)	12 (29.3)
痙攣発作	31 (16.3)	0	1 (14.3)	0	2 (4.9)
浮動性めまい	24 (12.6)	0	1 (14.3)	2 (50.0)	6 (14.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23 (12.1)	1 (50.0)	1 (14.3)	0	8 (19.5)
嘔吐	22 (11.6)	0	0	0	0
便秘	19 (10.0)	0	1 (14.3)	1 (25.0)	6 (14.6)
高血糖	18 (9.5)	0	0	1 (25.0)	3 (7.3)
不眠症	18 (9.5)	0	1 (14.3)	0	3 (7.3)
低リン血症	15 (7.9)	0	2 (28.6)	0	0
腹痛	15 (7.9)	1 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (4.9)
関節痛	15 (7.9)	0	1 (14.3)	0	2 (4.9)
食欲減退	15 (7.9)	0	0	1 (25.0)	4 (9.8)
背部痛	11 (5.8)	2 (100)	1 (14.3)	0	1 (2.4)
筋肉痛	11 (5.8)	1 (50.0)	0	0	3 (7.3)
不安	11 (5.8)	0	0	0	2 (4.9)
錯感覚	10 (5.3)	0	0	1 (25.0)	1 (2.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.36.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data cutoff dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.2.2　ボラシデニブの用量別及び人種別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、TEAE が発現した白人被験者の割合は 91.4%（197 例中 180 例）であった。アジア人被験者全例（7 例）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者全例（2 例）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.36.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE が発現した白人被験者の割合は 93.5%（261 例中 244 例）であった。アジア人被験者全例（10 例）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者全例（3 例）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.36.2.3】。

5.1.1.2.3　人種別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、白人全例（34 例）及び人種不明全例（12 例）に TEAE が発現した。黒人、アフリカ系アメリカ人又はアジア人の被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.36.1.4】。

5.1.1.2.4　日本人対非アジア人集団

AG881-C-008 試験の概要を【2.7.2_2.2.1.1】に示す。この試験では、日本人及び非アジア人の健康成人被験者に 10 mg 又は 50 mg の用量で単回投与したボラシデニブは概して安全であり、忍容性は良好であった。死亡、SAE、治験薬と関連がある AE、AE による中止は報告されなかった。日本人被験者及び非アジア人被験者のいずれにおいても、治験薬の投与中断に至った AE はなかった。大半の AE は軽度であり、治験薬との関連なしと判断され、回復した。全体として、1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は日本人被験者と非アジア人被験者で同程度であり［それぞれ 1 例（6.25%）対 5 例（31.25%）］、グレード 3 以上の TEAE は日本人被験者には発現しなかったのに対し非アジア人被験者では 1 例（6.25%）に発現した【AG881-C-008 CSR_Table 14.3.1.1】。詳細を【AG881-C-008 CSR】に記載する。

5.1.1.3　民族別の有害事象

西欧では、民族の収集は認められないため、多様な民族サブグループ間の比較が制限される。特定の PT で顕著な差が認められたが、利用可能なデータが限られているため、多様な民族サブグループ間の比較に基づく意義のある結論は得られなかった。したがって、各安全性解析対象集団の各サブグループ内の被験者の割合及び数でデータを示す。

5.1.1.3.1　民族別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、両投与群でほとんどの被験者がヒスパニック系又はラテン系ではなく、ボラシデニブ群（N=167）では 121 例（72.5%）、プラセボ群（N=163）では 135 例（82.8%）であった。いずれの群でもヒスパニック系又はラテン系の被験者はほとんどいなかった［ボラシデニブ群 9 例（5.4%）及びプラセボ群 9 例（5.5%）］。残りの被験者は民族不明に分類された【5.3.5.3_ISS Table 18.37.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.37.2.1】。

ボラシデニブ群の被験者のほとんどで、民族にかかわらず TEAE が発現した［ヒスパニック系又はラテン系以外では 95.9%（121 例中 116 例）、ヒスパニック系又はラテン系では 100%（9 例中 9 例）］。

- ボラシデニブ群のヒスパニック系又はラテン系以外の被験者（N1=121）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［47 例（38.8%）］、疲労［39 例（32.2%）］、COVID-19［38 例（31.4%）］、頭痛［36 例（29.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［35 例（28.9%）］、下痢［28 例（23.1%）］、悪心［27 例（22.3%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［20 例（16.5%）］、浮動性めまい及び痙攣発作［それぞれ 18 例（14.9%）］、高血糖［15 例（12.4%）］、便秘［14 例（11.6%）］及び不眠症［13 例（10.7%）］であった。
- ボラシデニブ群のヒスパニック系又はラテン系の被験者（N1=9）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6 例（66.7%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び下痢［それぞれ 4 例（44.4%）］、COVID-19、浮動性めまい、頭痛及び悪心［それぞれ 3 例（33.3%）］、関節痛、背部痛、疲労及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［それぞれ 2 例（22.2%）］であった。

プラセボ群の被験者のほとんどで、民族にかかわらず TEAE が発現した［ヒスパニック系又はラテン系以外では 92.6%（135 例中 125 例）、ヒスパニック系又はラテン系では 100%（9 例中 9 例）］。

- プラセボ群のヒスパニック系又はラテン系以外の被験者（N1=135）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、疲労［41 例（30.4%）］、COVID-19［35 例（25.9%）］、頭痛［32 例（23.7%）］、悪心［31 例（23.0%）］、浮動性めまい［24 例（17.8%）］、下痢［22 例（16.0%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［20 例（14.8%）］、嘔吐［15 例（11.1%）］、便秘及び痙攣発作［それぞれ 14 例（10.4%）］であった。
- プラセボ群のヒスパニック系又はラテン系の被験者（N1=9）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、疲労及び頭痛［それぞれ 4 例（44.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び COVID-19［それぞれ 3 例（33.3%）］並びに関節痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、低リン血症、不眠症、悪心及び痙攣発作［それぞれ 2 例（22.2%）］であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）のほとんどの被験者で、民族に関係なく TEAE が発現した［ヒスパニック系又はラテン系以外では 91.4%（186 例中 170 例）、ヒスパニック系又はラテン系では 100%（15 例中 15 例）］（表 5:3、【5.3.5.3_ISS Table 18.37.2.1】）。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体のヒスパニック系又はラテン系以外の被験者（N1=186）：発現頻度の高かった（10%以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［70 例（37.6%）］、疲労［58 例（31.2%）］、頭痛［53 例（28.5%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［51 例（27.4%）］、COVID-19［49 例（26.3%）］、悪心［38 例（20.4%）］、下痢［35 例（18.8%）］、痙攣発作［28 例（15.1%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［27 例（14.5%）］、浮動性めまい［25 例（13.4%）］、嘔吐［21 例（11.3%）］、便秘及び高血糖［それぞれ 20 例（10.8%）］並びに不眠症［19 例（10.2%）］であった。
- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体のヒスパニック系又はラテン系の被験者（N1=15）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［9 例（60.0%）］、下痢［6 例（40.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛［それぞれ 5 例（33.3%）］、COVID-19 及び悪心［それぞれ 4 例（26.7%）］、浮動性めまい［3 例（20.0%）］、不安、関節痛、背部痛、血中乳酸脱水素酵素増加、うつ病、疲労及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［それぞれ 2 例（13.3%）］であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、民族及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.37.2.2】に示す。

表 5:3　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び民族別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
基本語	**Not Hispanic or Latino N1=186 n (%)**	**Hispanic or Latino N1=15 n (%)**	**Unknown N1=43 n (%)**
いずれかの事象を発現した被験者	170 (91.4)	15 (100)	38 (88.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	70 (37.6)	9 (60.0)	12 (27.9)
疲労	58 (31.2)	2 (13.3)	14 (32.6)
頭痛	53 (28.5)	5 (33.3)	6 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51 (27.4)	5 (33.3)	9 (20.9)
COVID-19	49 (26.3)	4 (26.7)	15 (34.9)
悪心	38 (20.4)	4 (26.7)	7 (16.3)
下痢	35 (18.8)	6 (40.0)	10 (23.3)

表 5:3　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び民族別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	Not Hispanic or Latino N1=186 n (%)	Hispanic or Latino N1=15 n (%)	Unknown N1=43 n (%)
痙攣発作	28 (15.1)	1 (6.7)	5 (11.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27 (14.5)	2 (13.3)	4 (9.3)
浮動性めまい	25 (13.4)	3 (20.0)	5 (11.6)
嘔吐	21 (11.3)	1 (6.7)	0
便秘	20 (10.8)	1 (6.7)	6 (14.0)
高血糖	20 (10.8)	1 (6.7)	1 (2.3)
不眠症	19 (10.2)	1 (6.7)	2 (4.7)
関節痛	14 (7.5)	2 (13.3)	2 (4.7)
背部痛	12 (6.5)	2 (13.3)	1 (2.3)
不安	11 (5.9)	2 (13.3)	0
うつ病	5 (2.7)	2 (13.3)	1 (2.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6)	2 (13.3)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.37.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.3.2　ボラシデニブの用量別及び民族別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、TEAE を発現した被験者の割合は、ヒスパニック系又はラテン系の被験者では 100%（16 例中 16 例）、ヒスパニック系又はラテン系以外の被験者では 91.6%（191 例中 175 例）であった。民族が不明な被験者では、88.6%（44 例中 39 例）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.37.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE を発現した被験者の割合は、ヒスパニック系又はラテン系の被験者では 100%（22 例中 22 例）、ヒスパニック系又はラテン系以外の被験者では 93.7%（255 例中 239 例）であった。民族が不明な被験者では、91.5%（59 例中 54 例）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.37.2.3】。

5.1.1.3.3　民族別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、ヒスパニック系又はラテン系以外の全被験者（N1=32）、ヒスパニック系又はラテン系の全被験者（N1=3）及び民族が不明な全被験者（N1=11）（いずれも 100%）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.37.1.4】。

5.1.1.4　年齢別の有害事象

5.1.1.4.1　年齢別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者において、TEAE を発現した 18 歳以上 40 歳未満の被験者の割合は同程度であった［93.3%（75 例中 70 例）対 92.0%（87 例中 80 例）］。40 歳以上 65 歳未満の被験者でも同じ傾向が認められた［95.6%（90 例中 86 例）対 94.6%（74 例中 70 例）］。両群の 65 歳以上の全被験者（100%）（ボラシデニブ群の 2 例及びプラセボ群の 1 例）で TEAE が発現した。12 歳以上 18 歳未満の被験者は 1 例のみであった。この被験者はプラセボ群に無作為化され、1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.39.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は、18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満で同程度であった（89.1%対 93.5%）。18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満の被験者における TEAE のうち、これら 2 つの年齢コホート間で発現割合の差が 10%以上であった事象はなかった。12 歳以上 18 歳未満の被験者はおらず、65 歳以上の被験者は 2 例のみであった（表 5:4【5.3.5.3_ISS Table 18.39.2.1】）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）の年齢コホート及び用量別に分類した TEAE の概要を、【5.3.5.3_ISS Table 18.39.2.2】に示す。

表 5:4　全体（N=244）で発現頻度が高かった（2 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び年齢別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	18-<40 years N1=119 n (%)	40-<65 years N1=123 n (%)	≥65 years N1=2 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	106 (89.1)	115 (93.5)	2 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (34.5)	49 (39.8)	1 (50.0)

表 5:4　全体（N=244）で発現頻度が高かった（2 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及び年齢別）– ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	18-<40 years N1=119 n (%)	40-<65 years N1=123 n (%)	≥65 years N1=2 n (%)
頭痛	32 (26.9)	32 (26.0)	0
疲労	31 (26.1)	42 (34.1)	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (24.4)	36 (29.3)	0
悪心	27 (22.7)	22 (17.9)	0
COVID-19	27 (22.7)	40 (32.5)	1 (50.0)
下痢	23 (19.3)	28 (22.8)	0
浮動性めまい	18 (15.1)	15 (12.2)	0
便秘	16 (13.4)	11 (8.9)	0
痙攣発作	14 (11.8)	20 (16.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (10.1)	21 (17.1)	0
高血糖	7 (5.9)	15 (12.2)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.39.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.4.2　ボラシデニブの用量別及び性別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満の被験者における TEAE を発現した被験者の割合は、それぞれ 89.1%（119 例中 106 例）及び 93.8%（128 例中 120 例）であった。65 歳以上の全被験者（100%）（N=4）に TEAE が発現した。12 歳以上 18 歳未満の被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.39.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE を発現した被験者の割合は、18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満の被験者で同程度であった［それぞれ 90.7%（140 例中 127 例）及び 95.5%（177 例中 169 例）］。65 歳以上の被験者（18 例）については、各群の全例（100%）に TEAE が発現した。12 歳以上 18 歳未満の被験者は 1 例のみであった。この被験者は AG881-C-002 試験でボラシデニブ 40 mg 超 QD コホートに無作為化され、1 件以上の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.39.1.3】。

様々な年齢コホートの被験者で発現した TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与又はいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）とボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者で同様であった。

5.1.1.4.3　年齢別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、各年齢コホートの全被験者（100%）に TEAE が発現した。28 例が 65 歳以上、17 例が 40 歳以上 65 歳未満、1 例が 18 歳以上 40 歳未満であり、12 歳以上 18 歳未満の被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.39.1.4】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者と比較した、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）に発現した TEAE の種類の差は、神経膠腫と血液悪性疾患との間の基礎疾患の特性の差によるものであった。

5.1.1.5　ベースライン腎機能別の有害事象

5.1.1.5.1　クレアチニンクリアランス

利用可能なデータが限られているため、腎機能（クレアチニンクリアランス）サブグループ間の比較に基づく意義のある結論は得られなかったが、特定の PT で顕著な差が認められた。したがって、各安全性解析対象集団の各サブグループ内の被験者の割合及び数でデータを示す。

5.1.1.5.1.1　クレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ベースライン時のクレアチニンクリアランスに基づき、両投与群のほとんどの被験者で腎機能が正常であり、その内訳は、ボラシデニブ群（N=167）で 156 例（93.4%）、プラセボ群（N=163）で 154 例（94.5%）であった。いずれの群でも軽度の腎機能障害が認められた被験者は少数［ボラシデニブ群の 10 例（6.0%）及びプラセボ群の 9 例（5.5%）］であり、ボラシデニブ群の 1 例に中等度の腎機能障害が認められた。いずれの群でも、ベースライン時に重度の腎機能障害が認められた被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.1】。

ボラシデニブ群の被験者のほとんどにおいて、ベースライン腎機能に関係なく TEAE が発現した［腎機能が正常な被験者の 94.2%（156 例中 147 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の 100%

（10例中10例）］。ボラシデニブ群に無作為化された中等度の腎機能障害を有する被験者1例に、1件以上のTEAEが発現した。

- ボラシデニブ群の腎機能が正常な被験者（N1=156）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAEは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［61例（39.1%）］、COVID-19［51例（32.7%）］、疲労［50例（32.1%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［44例（28.2%）］、頭痛［42例（26.9%）］、下痢［37例（23.7%）］、悪心［34例（21.8%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［24例（15.4%）］、浮動性めまい［23例（14.7%）］、痙攣発作［20例（12.8%）］、便秘［19例（12.2%）］及び不眠症［16例（10.3%）］であった。
- ボラシデニブ群の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=10）：発現頻度の高かった（2例以上）TEAE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、COVID-19、下痢及び疲労［それぞれ4例（40.0%）］、頭痛及び痙攣発作［それぞれ3例（30.0%）］、失語症、背部痛、便秘、咳嗽、食欲減退、注意力障害、浮動性めまい、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び悪心［それぞれ2例（20.0%）］であった。
- ボラシデニブ群の中等度の腎機能障害を有する被験者（N1=1）：口内乾燥、好中球減少症及び耳下腺炎のTEAEが認められた。

プラセボ群の被験者のほとんどにおいて、ベースライン腎機能に関係なくTEAEが発現した［腎機能が正常な被験者の94.2%（154例中145例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の77.8%（9例中7例）］。

- プラセボ群の腎機能が正常な被験者（N1=154）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAEは、疲労［50例（32.5%）］、COVID-19［45例（29.2%）］、頭痛［40例（26.0%）］、悪心［36例（23.4%）］、浮動性めまい［25例（16.2%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢［それぞれ24例（15.6%）］並びに便秘及び痙攣発作［それぞれ18例（11.7%）］であった。
- プラセボ群の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=9）：発現頻度の高かった（2例以上）TEAEは、頭痛［4例（44.4%）］、下痢［3例（33.3%）］、錯乱状態、便秘、COVID-19、疲労、不眠症及び筋痙縮［それぞれ2例（22.2%）］であった。

ボラシデニブ40 mg QDの投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）のほとんどの被験者で、ベースライン腎機能に関係なくTEAEが発現した［腎機能が正常な被験者の91.1%（225例中205例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の94.4%（18例中17例）、中等度の腎機能障害を有する被験者の100%（1例中1例）］。重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった（表5:5、【5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.1】）。

- ボラシデニブ40 mg QDの投与を受けた神経膠腫コホート全体の腎機能が正常な被験者（N1=225）：発現頻度の高かった（15%以上の被験者）TEAEは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［83例（36.9%）］、疲労［67例（29.8%）］、COVID-19［62例

（27.6%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛［それぞれ 57 例（25.3%）］、下痢［47 例（20.9%）］及び悪心［45 例（20.0%）］であった。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=18）：発現頻度の高かった（5 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 8 例（44.4%）］、疲労及び頭痛［それぞれ 7 例（38.9%）］並びに COVID-19 及び痙攣発作［それぞれ 6 例（33.3%）］であった。
- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の中等度の腎機能障害を有する被験者（N1=1）：口内乾燥、好中球減少症及び耳下腺炎の TEAE が認められた。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.2】に示す。

表 5:5　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及びクレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別）－ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	Normal N1=225 n (%)	Mild N1=18 n (%)	Moderate N1=1 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	205 (91.1)	17 (94.4)	1 (100) [c]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83 (36.9)	8 (44.4)	0
疲労	67 (29.8)	7 (38.9)	0
COVID-19	62 (27.6)	6 (33.3)	0
頭痛	57 (25.3)	7 (38.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 (25.3)	8 (44.4)	0
下痢	47 (20.9)	4 (22.2)	0
悪心	45 (20.0)	4 (22.2)	0
浮動性めまい	30 (13.3)	3 (16.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (13.3)	3 (16.7)	0
痙攣発作	28 (12.4)	6 (33.3)	0
便秘	25 (11.1)	2 (11.1)	0
嘔吐	19 (8.4)	3 (16.7)	0
高血糖	19 (8.4)	3 (16.7)	0
食欲減退	18 (8.0)	2 (11.1)	0
関節痛	16 (7.1)	2 (11.1)	0
背部痛	11 (4.9)	4 (22.2)	0

表 5:5　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及びクレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
基本語	Normal N1=225 n (%)	Mild N1=18 n (%)	Moderate N1=1 n (%)
高血圧	11 (4.9)	3 (16.7)	0
咳嗽	10 (4.4)	4 (22.2)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.40.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.
c. The single subject with moderate renal dysfunction experienced TEAEs of neutropenia, dry mouth, and parotitis.

5.1.1.5.1.2　ボラシデニブの用量別及びクレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別の神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ベースライン時のクレアチニンクリアランスに基づく様々なレベルの腎機能を有する被験者における TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者［91.2%（228 例中 208 例）］、軽度の腎機能障害を有する被験者［95.2%（21 例中 20 例）］及び中等度の腎機能障害を有する被験者［100%（2 例中 2 例）］で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.1.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、ベースライン時のクレアチニンクリアランスに基づく様々なレベルの腎機能を有する被験者における TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者［92.9%（283 例中 263 例）］、軽度の腎機能障害を有する被験者［97.9%（47 例中 46 例）］及び中等度の腎機能障害を有する被験者［100%（6 例中 6 例）］で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.1.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与又はいずれかの用量のボラシデニブ投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）では、ベースライン時のクレアチニンクリアランスに基づく重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.1.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.3】。

様々なベースライン腎機能サブグループ全体で被験者に発現した TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD の投与及びいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）において、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）と同様であった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.1】。

5.1.1.5.1.3　クレアチニンクリアランスに基づくベースライン腎機能別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、ベースライン時のクレアチニンクリアランスに基づき、腎機能が正常な被験者（18 例中 18 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者（19 例中 19 例）及び中等度の腎機能障害を有する被験者（9 例中 9 例）の全例（100%）に TEAE が発現した。ベースライン時に重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.40.1.4 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.40.2.4】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者と比較した、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）に発現した TEAE の種類の差は、神経膠腫と血液悪性疾患との間の基礎疾患の特性の差によるものであった。

5.1.1.5.2　推算糸球体濾過率

5.1.1.5.2.1　推算糸球体濾過率に基づくベースライン腎機能別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）に基づき、両投与群のほとんどの被験者で腎機能が正常であり、その内訳は、ボラシデニブ群（N=167）で 123 例（73.7%）、プラセボ群（N=163）で 129 例（79.1%）であった。両投与群で軽度の腎機能障害を有する被験者は少なかった［ボラシデニブ群 42 例（25.1%）、プラセボ群 33 例（20.2%）］。ボラシデニブ群 2 例及びプラセボ群 1 例が中等度の腎機能障害を有していた。いずれの群でも、ベースライン時に重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.41.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.41.2.1】。

ボラシデニブ群のほとんどの被験者で、ベースライン腎機能に関係なく TEAE が発現した［腎機能が正常な被験者の 93.5%（123 例中 115 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の 97.6%（42 例中 41 例）］。ボラシデニブ群に無作為化された中等度の腎機能障害を有する被験者 2 例［100%（2 例中 2 例）］に、1 件以上の TEAE が発現した。

- ボラシデニブ群の腎機能が正常な被験者（N1=123）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［43 例（35.0%）］、疲労［38 例（30.9%）］、COVID-19［36 例（29.3%）］、頭痛［34 例（27.6%）］、悪心［32 例

（26.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［30 例（24.4%）］、下痢［29 例（23.6%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［21 例（17.1%）］、痙攣発作［17 例（13.8%）］、浮動性めまい［15 例（12.2%）］並びに関節痛及び便秘［それぞれ 14 例（11.4%）］であった。

- ボラシデニブ群の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=42）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［21 例（50.0%）］、COVID-19［19 例（45.2%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［17 例（40.5%）］、疲労［15 例（35.7%）］、下痢［11 例（26.2%）］、浮動性めまい［10 例（23.8%）］、頭痛［9 例（21.4%）］、高血糖［8 例（19.0%）］、便秘［7 例（16.7%）］、食欲減退、不眠症及び痙攣発作［それぞれ 6 例（14.3%）］並びに背部痛及び筋肉痛［それぞれ 5 例（11.9%）］であった。
- ボラシデニブ群の中等度の腎機能障害を有する被験者（N1=2）：両被験者で発現した TEAE は頭痛のみであった。

プラセボ群の被験者のほとんどで、ベースライン腎機能に関係なく TEAE が発現した［腎機能が正常な被験者の 93.0%（129 例中 120 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の 93.9%（33 例中 31 例）］。プラセボ群に無作為化された中等度の腎機能障害を有する被験者 1 例に、1 件以上の TEAE が発現した。

- プラセボ群の腎機能が正常な被験者（N1=129）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、疲労［43 例（33.3%）］、COVID-19［38 例（29.5%）］、頭痛［36 例（27.9%）］、悪心［34 例（26.4%）］、浮動性めまい［20 例（15.5%）］、下痢［19 例（14.7%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［18 例（14.0%）］、便秘［16 例（12.4%）］、嘔吐［15 例（11.6%）］並びに不安及び痙攣発作［それぞれ 14 例（10.9%）］であった。
- プラセボ群の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=33）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、COVID-19 及び疲労［それぞれ 9 例（27.3%）］、下痢及び頭痛［それぞれ 7 例（21.2%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい［それぞれ 6 例（18.2%）］、低血糖及び痙攣発作［それぞれ 5 例（15.2%）］並びに関節痛、便秘、高血圧、不眠症及び錯感覚［それぞれ 4 例（12.1%）］であった。
- プラセボ群の中等度の腎機能障害を有する被験者（N1=1）：下痢及び頭痛の TEAE が認められた。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）のほとんどの被験者で、ベースライン腎機能に関係なく TEAE が発現した［腎機能が正常な被験者の 90.7%（172 例中 156 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者の 92.5%（67 例中 62 例）、中等度の腎機能障害を有する被験者の 100%（5 例中 5 例）］。ベースライン時の eGFR に基づく重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった（表 5:6、【5.3.5.3_ISS Table 18.41.2.1】）。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の腎機能が正常な被験者（N1=172）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトラン

スフェラーゼ増加［58 例（33.7%）］、疲労［51 例（29.7%）］、COVID-19［45 例（26.2%）］、頭痛［41 例（23.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［40 例（23.3%）］、悪心［38 例（22.1%）］、下痢［36 例（20.9%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［25 例（14.5%）］、痙攣発作［22 例（12.8%）］、浮動性めまい［21 例（12.2%）］であった。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の軽度の腎機能障害を有する被験者（N1=67）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［29 例（43.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び COVID-19［それぞれ 22 例（32.8%）］、疲労及び頭痛［それぞれ 20 例（29.9%）］、下痢［14 例（20.9%）］、浮動性めまい［12 例（17.9%）］、高血糖及び痙攣発作［それぞれ 11 例（16.4%）］、便秘［10 例（14.9%）］、悪心［9 例（13.4%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び不眠症［それぞれ 7 例（10.4%）］であった。
- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の中等度の腎機能障害を有する被験者（N1=5）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び背部痛［それぞれ 4 例（80.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び頭痛［それぞれ 3 例（60.0%）］並びに貧血、悪心、各種物質毒性及び嘔吐［それぞれ 2 例（40.0%）］であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、eGFR に基づくベースライン腎機能別及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.41.2.2】に示す。

表 5:6　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び eGFR に基づくベースライン腎機能別）（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
基本語	Normal N1=172 n (%)	Mild N1=67 n (%)	Moderate N1=5 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	156 (90.7)	62 (92.5%)	5 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58 (33.7)	29 (43.3)	4 (80.0)
疲労	51 (29.7)	20 (29.9)	3 (60.0)
COVID-19	45 (26.2)	22 (32.8)	1 (20.0)
頭痛	41 (23.8)	20 (29.9)	3 (60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (23.3)	22 (32.8)	3 (60.0)
悪心	38 (22.1)	9 (13.4)	2 (40.0)
下痢	36 (20.9)	14 (20.9)	1 (20.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (14.5)	7 (10.4)	1 (20.0)

表 5:6　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10 例以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び eGFR に基づくベースライン腎機能別）（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	Normal N1=172 n (%)	Mild N1=67 n (%)	Moderate N1=5 n (%)
痙攣発作	22 (12.8)	11 (16.4)	1 (20.0)
浮動性めまい	21 (12.2)	12 (17.9)	0
便秘	17 (9.9)	10 (14.9)	0
嘔吐	16 (9.3)	4 (6.0)	2 (40.0)
不眠症	14 (8.1)	7 (10.4)	1 (20.0)
食欲減退	13 (7.6)	6 (9.0)	1 (20.0)
低リン血症	13 (7.6)	3 (4.5)	1 (20.0)
高血糖	11 (6.4)	11 (16.4)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.41.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.5.2.2　ボラシデニブの用量別及び推算糸球体濾過率に基づくベースライン腎機能別の神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、ベースライン時に eGFR に基づく腎機能が正常な被験者の 90.9%（175 例中 159 例）に TEAE が発現した。軽度の腎機能障害を有する被験者の 92.8%（69 例中 64 例）、中等度の腎機能障害を有する被験者の 100%（7 例中 7 例）に TEAE が発現した。ベースライン時の eGFR に基づく重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.41.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、ベースライン時の eGFR に基づく腎機能が正常な被験者、軽度の腎機能障害を有する被験者及び中等度の腎機能障害を有する被験者に TEAE が発現した割合は、それぞれ

92.2%（206 例中 190 例）、95.7%（115 例中 110 例）及び 100%（15 例中 15 例）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.41.1.3】。ボラシデニブ 40 mg QD 又はいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫コホート全体（それぞれ N=244 及び N=336）で、ベースライン時の eGFR に基づき重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった。

様々なベースライン腎機能サブグループ全体で被験者に発現した TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD 及びいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）において、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）と同様であった【5.3.5.3_ISS Table 18.41.2.3 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.41.2.1】。

5.1.1.5.2.3　推算糸球体濾過率に基づくベースライン腎機能別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、ベースライン時の eGFR に基づき、腎機能が正常な被験者（23 例中 23 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者（16 例中 16 例）、中等度の腎機能障害を有する被験者（6 例中 6 例）及び重度の腎機能障害を有する被験者（1 例中 1 例）の全例（100%）に TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.41.1.4】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者と比較した、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）に発現した TEAE の種類の差は、神経膠腫と血液悪性疾患との間の基礎疾患の特性の差によるものであった。

5.1.1.6　ベースライン肝機能別の有害事象

5.1.1.6.1　ベースライン肝機能別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、両投与群でほとんどの被験者が、National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づくベースライン肝機能が正常であり、その内訳は、ボラシデニブ群（N=167）で 148 例（88.6%）及びプラセボ群（N=163）で 157 例（96.3%）であった。いずれの群でも軽度の肝機能障害を有する被験者は少数であり［ボラシデニブ群の 19 例（11.4%）、プラセボ群の 5 例（3.1%）］、プラセボ群の 1 例が中等度の肝機能障害を有していた。いずれの群でも、ベースライン時に重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.42.1.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.42.2.1】。

ボラシデニブ群の被験者のほとんどで、ベースライン肝機能に関係なく TEAE が発現した［肝機能が正常な被験者の 94.6%（148 例中 140 例）、軽度の肝機能障害を有する被験者の 94.7%（19 例中 18 例）］。

- ボラシデニブ群の肝機能が正常な被験者（N1=148）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［57 例（38.5%）］、疲労［49 例（33.1%）］、COVID-19［48 例（32.4%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［40 例（27.0%）］、頭痛［39 例（26.4%）］、下痢［36 例（24.3%）］、悪心［34 例（23.0%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［24 例（16.2%）］、痙攣発作及び浮

動性めまい［それぞれ 22 例（14.9%）］、便秘［20 例（13.5%）］並びに高血糖及び不眠症［それぞれ 15 例（10.1%）］であった。

- ボラシデニブ群の軽度の肝機能障害を有する被験者（N1=19）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 8 例（42.1%）］、COVID-19［7 例（36.8%）］、頭痛［6 例（31.6%）］、下痢及び疲労［それぞれ 5 例（26.3%）］、食欲減退［4 例（21.1%）］、関節痛、浮動性めまい及び耳鳴［それぞれ 3 例（15.8%）］、腹痛、不安、呼吸困難、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脂肪肝、筋肉痛、鼻閉、悪心、口腔咽頭痛及び嘔吐［それぞれ 2 例（10.5%）］であった。

プラセボ群の被験者のほとんどで、ベースライン肝機能に関係なく TEAE が発現した［肝機能が正常な被験者の 93.0%（157 例中 146 例）、軽度の肝機能障害を有する被験者の 100%（5 例中 5 例）、中等度の肝機能を有する被験者の 100%（1 例中 1 例）］。

- プラセボ群の肝機能が正常な被験者（N1=157）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、疲労［51 例（32.5%）］、COVID-19 及び頭痛［それぞれ 43 例（27.4%）］、悪心［37 例（23.6%）］、下痢［26 例（16.6%）］、浮動性めまい［24 例（15.3%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［22 例（14.0%）］、痙攣発作［19 例（12.1%）］、便秘［18 例（11.5%）］及び嘔吐［16 例（10.2%）］であった。
- プラセボ群の軽度の肝機能障害を有する被験者（N1=5）：発現頻度の高かった（2 例以上）TEAE は、COVID-19［3 例（60.0%）］並びに低リン血症及び筋肉痛［それぞれ 2 例（40.0%）］であった。
- プラセボ群の中等度の肝機能障害を有する被験者（N1=1）：腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、節足動物刺傷、血中ビリルビン増加、便秘、COVID-19、下痢、浮動性めまい、疲労、頭痛、高カリウム血症、低血糖、筋攣縮、筋肉痛及び蕁麻疹の TEAE が認められた。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）のほとんどの被験者で、ベースライン肝機能に関係なく TEAE が発現した［肝機能が正常な被験者の 90.8%（217 例中 197 例）、軽度の肝機能障害を有する被験者の 96.3%（27 例中 26 例）］。中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった（表 5:7、【5.3.5.3_ISS Table 18.42.2.1】）。

- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の肝機能が正常な被験者（N1=217）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［82 例（37.8%）］、疲労［67 例（30.9%）］、COVID-19［61 例（28.1%）］、頭痛［57 例（26.3%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［56 例（25.8%）］、悪心［45 例（20.7%）］、下痢［43 例（19.8%）］、痙攣発作［33 例（15.2%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［30 例（13.8%）］、浮動性めまい［28 例（12.9%）］及び便秘［24 例（11.1%）］であった。
- ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体の軽度の肝機能障害を有する被験者（N1=27）：発現頻度の高かった（10%以上の被験者）TEAE は、アラニンア

ミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 9 例（33.3%）］、下痢［8 例（29.6%）］、COVID-19、疲労及び頭痛［それぞれ 7 例（25.9%）］、食欲減退及び浮動性めまい［それぞれ 5 例（18.5%）］、悪心［4 例（14.8%）］並びに腹痛、不安、関節痛、便秘、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脂肪肝、高血糖、鼻閉及び耳鳴［それぞれ 3 例（11.1%）］であった。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、NCI-ODWG 基準に基づくベースライン肝機能別及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.42.2.2】に示す。

表 5:7 全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要（基本語及びベースライン肝機能別） – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]	
	Overall [b] N=244	
基本語	Normal N1=217 n (%)	Mild N1=27 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	197 (90.8)	26 (96.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82 (37.8)	9 (33.3)
疲労	67 (30.9)	7 (25.9)
COVID-19	61 (28.1)	7 (25.9)
頭痛	57 (26.3)	7 (25.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (25.8)	9 (33.3)
悪心	45 (20.7)	4 (14.8)
下痢	43 (19.8)	8 (29.6)
痙攣発作	33 (15.2)	1 (3.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (13.8)	3 (11.1)
浮動性めまい	28 (12.9)	5 (18.5)
便秘	24 (11.1)	3 (11.1)
不安	10 (4.6)	3 (11.1)
高血糖	19 (8.8)	3 (11.1)
腹痛	16 (7.4)	3 (11.1)
食欲減退	15 (6.9)	5 (18.5)
関節痛	15 (6.9)	3 (11.1)
耳鳴	6 (2.8)	3 (11.1)
鼻閉	5 (2.3)	3 (11.1)
脂肪肝	0	3 (11.1)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.42.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted]20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.

The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.

a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.

b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.1.1.6.2　ボラシデニブの用量別及びベースライン肝機能別の神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、NCI-ODWG 基準に基づき、ベースライン肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者で TEAE が認められた被験者の割合は同程度であった［それぞれ 90.9%（220 例中 200 例）及び 96.8%（31 例中 30 例）］【5.3.5.3_ISS Table 18.42.1.3】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、ベースライン時に NCI-ODWG 基準に基づく中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった。集団全体（N=336）では、重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった。集団全体（N=336）でボラシデニブ 40 mg 超の投与を受けた被験者 1 例が中等度の肝機能障害が有しており、この被験者には上腹部痛、便秘、悪心、疲労、食欲減退及び背部痛の TEAE が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.42.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE を発現した被験者の割合は、NCI-ODWG 基準に基づくベースライン時に肝機能が正常な被験者［93.2%（293 例中 273 例）］とベースライン時に軽度の肝機能障害を有する被験者［97.6%（42 例中 41 例）］との間で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.42.1.3】。

様々なベースライン肝機能サブグループ全体の被験者で発現した TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD 及びいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）とボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者で同様であった。

5.1.1.6.3　ベースライン肝機能別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、ベースライン時に NCI-ODWG 基準に基づく肝機能が正常な被験者及び軽度の肝機能障害を有する被験者で TEAE の発現割合は同程度であった［それぞれ 100%（25 例中 25 例）及び（17 例中 17 例）］。3 例が中等度の肝機能障害を有しており、全例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。ベースライン時に重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.42.1.4】。

様々なベースライン肝機能サブグループ全体で、いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）及びボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）に発現した TEAE の種類の差は、基礎疾患の差によるものであった。

5.1.1.6.4　軽度から中等度の肝機能障害を有する集団

中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチさせた肝機能が正常な被験者を対象にボラシデニブ 20 mg の PK、安全性及び忍容性を評価する非盲検、単回投与試験である PKH-95032-008 試験に関する情報については、【2.7.2_2.2.1.5】を参照のこと。

5.1.1.7　組織学的サブタイプ別の有害事象

5.1.1.7.1　組織学的サブタイプ別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者において、TEAE を発現した被験者の割合は、星細胞腫を有する被験者群［95.0%（80 例中 76 例）対 93.7%（79 例中 74 例)］と乏突起膠腫を有する被験者群［94.3%（87 例中 82 例）対 92.9%（84 例中 78 例)］とで同程度であった。いずれの群でも他の種類の腫瘍を有する被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.43.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は、星細胞腫を有する被験者［89.3%（122 例中 109 例)］と乏突起膠腫を有する被験者［93.3%（120 例中 112 例)］とで同程度であった。その他の神経膠腫が認められたのは 2 例のみであり、いずれも（100%）1 件以上の TEAE が発現した。このサブグループの被験者数が限られているため、他の神経膠腫を有する被験者との比較について意義のある結論を導くことはできない。乏突起膠腫を有する被験者と比較して、星細胞腫を有する被験者では 10%以上高い発現割合で発現した TEAE はなかった。星細胞腫を有する被験者と比較して乏突起膠腫を有する被験者で発現割合が高かった（10%以上）TEAE は、COVID-19［33.3%（120 例中 40 例）対 23.0%（122 例中 28 例)］及び下痢［26.7%（120 例中 32 例）対 14.8%［122 例中 18 例)］であった【5.3.5.3_ISS Table 18.43.2.1】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、組織学的サブタイプ及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.43.2.2】に示す。

5.1.1.7.2　ボラシデニブの用量別及び組織学的サブタイプ別の神経膠腫を含むすべての固形癌集団

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有するより広範な集団（N=251）では、TEAE を発現した被験者の割合は、星細胞腫を有する被験者［89.3%（122 例中 109 例)］と乏突起膠腫を有する被験者［93.3%（120 例中 112 例)］で同程度であった。2 例にその他の神経膠腫が認められ、1 例に神経膠腫以外の固形癌（細胆管）が認められ、2 例にその他の神経膠腫以外の固形癌が認められ、4 例に不明な神経膠腫以外の固形癌が認められた。全例（100%）に 1 件以上の TEAE が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.43.1.3】。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を有する集団全体（N=336）では、TEAE を発現した被験者の割合は、星細胞腫を有する被験者［91.2%（148 例中 135 例)］と乏突起膠腫を有する被験者［94.3%（141 例中 133 例)］とで同程度であった。6 例にその他の神経膠腫が認められ、6 例に神経膠腫以外の固形癌（細胆管）が認められ、2 例に神経膠腫以外の固形癌（従来型）が認められ、1 例に神経膠腫以外の固形癌（胆管内）が認められ、9 例にその他の神経膠腫以外の固形癌が認められ、23 例に不明な神経膠腫以外の固形癌が認められた。全例（100%）に 1 件以上の TEAE が認められた【5.3.5.3_ISS Table 18.43.1.3】。

様々な組織学的サブタイプサブグループ全体の被験者で発現した TEAE は、ボラシデニブ 40 mg QD 及びいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべての固形癌を

有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）で、ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）の被験者と同様であった【5.3.5.3_ISS Table 18.43.2.3】。

5.2　外因性要因

5.2.1　地理的地域別の有害事象

AG881-C-004 試験及び AG881-C-001 試験は、全世界的に臨床試験が実施され、その他の臨床試験はすべて米国（US）で実施された（表 1:1）。ほとんどの被験者が北米に所在していため、地理的地域別の TEAE の意義のある比較は限定的であった。

5.2.1.1　地理的地域別のボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の TEAE が発現した被験者の割合は、北米［それぞれ 95.3%（85 例中 81 例）対 91.6%（107 例中 98 例）］、西欧［それぞれ 93.0%（57 例中 53 例）対 95.0%（40 例中 38 例）］及び「その他の地域」［それぞれ 96.0%（25 例中 24 例）対 100%（16 例中 16 例）］で同程度であった。いずれの群にもアジア所在の被験者はいなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホートの被験者（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は、北米（91.8%）、西欧（90.5%）及びその他の地域（91.2%）で同程度であった（表 5:8）。

その他の地域サブグループの被験者数が限られていたため、比較は TEAE が発現した北米及び西欧の被験者に限定された。北米で西欧と比較して発現割合が高かった（10%以上）TEAE は、頭痛［28.6%（147 例中 42 例）対 17.5%（63 例中 11 例）］、悪心［25.9%（147 例中 38 例）対 11.1%（63 例中 7 例）］、嘔吐［12.2%（147 例中 18 例）対 1.6%（63 例中 1 例）］及び高血糖［13.6%（147 例中 20 例）対 3.2%（63 例中 2 例）］であった。西欧では、北米の被験者と比較して 10%以上多くの被験者で発現した TEAE はなかった（表 5:8、【5.3.5.3_ISS Table 18.38.2.1】）。

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を有する全被験者（N=295）について、地理的地域及び用量別に分類した TEAE の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.38.2.2】に示す。

表 5:8　全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び地理的地域別）（安全性解析対象集団）

基本語	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
	North America N1=147 n (%)	Western Europe N1=63 n (%)	Rest of the World N1=34 n (%)
いずれかの事象を発現した被験者	135 (91.8)	57 (90.5)	31 (91.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62 (42.2)	21 (33.3)	8 (23.5)
疲労	48 (32.7)	16 (25.4)	10 (29.4)

表 5:8 全体（N=244）で発現頻度が高かった（10%以上）試験治療下で発現した有害事象の概要 – ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫（基本語及び地理的地域別）（安全性解析対象集団）

	Vorasidenib 40 mg QD [a]		
	Overall [b] N=244		
基本語	North America N1=147 n (%)	Western Europe N1=63 n (%)	Rest of the World N1=34 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45 (30.6)	15 (23.8)	5 (14.7)
頭痛	42 (28.6)	11 (17.5)	11 (32.4)
悪心	38 (25.9)	7 (11.1)	4 (11.8)
COVID-19	38 (25.9)	21 (33.3)	9 (26.5)
下痢	33 (22.4)	13 (20.6)	5 (14.7)
浮動性めまい	22 (15.0)	5 (7.9)	6 (17.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (14.3)	6 (9.5)	6 (17.6)
高血糖	20 (13.6)	2 (3.2)	0
痙攣発作	18 (12.2)	9 (14.3)	7 (20.6)
嘔吐	18 (12.2)	1 (1.6)	3 (8.8)
便秘	15 (10.2)	7 (11.1)	5 (14.7)
不眠症	15 (10.2)	4 (6.3)	3 (8.8)
口腔咽頭痛	6 (4.1)	0	4 (11.8)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.38.2.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.11. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 ([redacted] 20[redacted]); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).
Notes: The Safety Analysis Set for this table includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-002 and AG120-881-C-001 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen from baseline during the on-treatment period.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v25.1.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group and in each level of the subgroup variable.
a. The vorasidenib 40 mg QD population includes subjects treated with vorasidenib 50 mg QD uncoated.
b. Includes data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004, post crossover data from subjects treated with vorasidenib 40 mg QD after crossover in Study AG881-C-004, data from subjects treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG120-881-C-001, and data from subjects with glioma treated with vorasidenib 50 mg QD in Study AG881-C-002.

5.2.1.2 ボラシデニブの用量別及び地理的地域別における神経膠腫を含むすべての固形癌集団

US 以外で実施された併合戦略内の臨床試験は AG881-C-004 試験のみであったため、地理的地域サブグループに基づく様々な安全性解析対象集団間のばらつきは限定的である。したがって、ボラシデニブ 40 mg QD 又はいずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた神経膠腫を含むすべ

ての固形癌を有する広範な集団（それぞれ N=251 及び N=336）において地理的地域サブグループ間で意義のある比較を行うことはできない（5.2.1.1 項、【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.3】）。

5.2.1.3　地理的地域別の血液悪性疾患集団

いずれかの用量のボラシデニブの投与を受けた血液悪性疾患を有する被験者（N=46）では、36 例が北米出身、10 例が西欧出身であり、全例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。西欧サブグループの被験者数が限られているため、北米と西欧の地理的地域サブグループ間の比較について意義のある結論を導くことはできない【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.4】。

5.2.2　ボラシデニブ曝露量に対する食事の影響

ボラシデニブ曝露量に対する食事の影響を、【2.7.2_3.3.5】に示す。ボラシデニブは食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが推奨される。

5.2.3　薬物相互作用

薬物間相互作用に関する情報については、【2.7.2_2.1.7 及び 2.7.2_2.1.8】を参照のこと。

5.2.4　ボラシデニブに対する他の薬剤の影響

強い CYP1A2 阻害薬（シプロフロキサシン及びフルボキサミン）とボラシデニブの相互作用に関する情報については、【2.7.2_3.3.1.1】を参照のこと【PKH-95032-009 試験、AG881-C-META-PBPK】。中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）については、【2.7.2_3.3.1.2】を参照のこと。また、胃酸分泌抑制薬（オメプラゾール）とボラシデニブの相互作用に関する情報については、【2.7.2_3.3.1.3】を参照のこと【AG881-C-007 試験】。

5.2.5　他の薬剤に対するボラシデニブの影響

ボラシデニブと以下の薬剤との相互作用に関する情報については、モジュール 2.7.2 を参照のこと：P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質【2.7.2_3.3.2.1】、CYP 酵素【2.7.2_3.3.2.2】、UGT1A4 基質（ラモトリギン、【2.7.2_3.3.2.3】）及びホルモン避妊薬【2.7.2_3.3.3】。

5.3　受胎能、妊娠及び授乳時の使用

5.3.1　受胎能

非臨床データに基づくと、受胎能障害はボラシデニブの重要な潜在的リスクである【2.6.6_6】。妊娠を希望する患者には、投与を開始する前に生殖に関するカウンセリングを受けるよう助言すること。

5.3.2　妊娠及び授乳

非臨床データに基づくと、胚・胎児発生毒性はボラシデニブの重要な潜在的リスクである。

動物を用いた試験の結果に基づくと、妊婦に投与した場合、ボラシデニブは胎児に対し有害作用を起こす可能性がある。動物を用いた胚・胎児発生毒性試験では、妊娠ラットにボラシデニブを経口投与したところ、ヒト治療 1 日用量での濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づき定常状態での臨床曝露量の 61 倍で胚・胎児毒性が認められた。妊娠ウサギでは、治療 1 日用量での AUC

に基づく定常状態での臨床曝露量の 11 倍では直接的な胎児毒性は認められなかった。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性は、ボラシデニブの投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は非ホルモン性の効果の高い避妊法を使用すること【2.6.6_6】。

ボラシデニブ又はその代謝物が、ヒトの乳汁中に移行することによる乳児に対する有害作用、あるいは乳汁の分泌への影響に関するデータはないが、授乳中の乳児に ADR が発現する可能性があるため、ボラシデニブ投与中及び最終投与後 2 カ月間は授乳をしないよう女性に指導すること。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験の実施中、プラセボ群に無作為化された被験者 1 例が妊娠し、治験薬（プラセボ）の投与を直ちに中止しなかった。被験者は選択的人工妊娠中絶を行い、治験薬の投与を再開した【AG881-C-004 Primary CSR_Listing 16.2.4.5 及び AG881-C-004 CSR_Listing 16.2.5.1】）。

5.4　投薬過誤

TEAE 一覧のマニュアル作業によるレビューを実施したが、投薬過誤の SMQ に基づく投薬過誤の TEAE は報告されなかった。

5.5　過量投与

過量投与の事象発生後 7 日以内に発現した TEAE は、過量投与に関連する可能性があると判断された。ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫集団の被験者では、過量投与発生後 7 日以内に計 5 件の TEAE が報告された。治験薬と関連のある TEAE はなかった。

AG881-C-002 試験では、過量投与の事象発生後 7 日以内に TEAE が 1 件報告された。Day 564 に、当該被験者は 1 日を通してボラシデニブ 400 mg を使用した。Day 568 に、当該被験者に高血糖の TEAE が発現し、Day 590 に消失した。

AG881-C-004 試験では、過量投与の事象発生後 7 日以内に TEAE が 3 件報告された。Day 13 に、当該被験者は 1 日を通してボラシデニブ 80 mg を使用した。当該被験者に、Day 15 に急性心筋梗塞（Day 17 に消失）、Day 16 に本態性高血圧症（持続中）、Day 20 に非心臓性胸痛（Day 20 に消失）の TEAE が各 1 件発現した。当該被験者には、非典型肥大型心筋症、本態性高血圧症、高コレステロール血症、心臓カテーテル検査の心臓関連の既往歴があった。

プラセボの投与を受けた被験者 1 例で、過量投与の事象発生後 7 日以内に 1 件の TEAE が報告された。Day 8 に、当該被験者は 1 日を通してプラセボ 50 mg を使用した。当該被験者は、Day 15 にヘモグロビン増加の TEAE を報告し、TEAE は Day 29 に消失した。

過量投与の事象発生後 7 日以内に報告された TEAE はいずれも過量投与との因果関係を示さず、ボラシデニブと関連なしと評価された。ボラシデニブの過量投与への治療に関する情報は得られていない。過量投与が発生した場合には、観察及び一般的な支持療法を行うこと。過量投与の発生時には、ボラシデニブに関連する ADR の悪化として毒性が発現する可能性がある。患者を注意深くモニタリングし、適切な支持療法を行うこと。ボラシデニブの過量投与に対する特定の解毒剤はない。

5.6　薬物乱用

ボラシデニブを用いたいずれの試験でも、ボラシデニブの薬物依存又は薬物乱用の可能性は認められていない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

ボラシデニブの投与を突然中止した後に安全性の懸念は特定されておらず、ボラシデニブ投与中止に伴う離脱症候群も認められていない。「薬剤離脱症候群」（MedDRA PT）の TEAE は報告されていない。

5.8　自動車運転又は機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に対するボラシデニブの影響はないか、無視できる程度である。

6.　日本人被験者のサブセット

日本人サブセットには、AG881-C-004 試験でボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫集団の日本人被験者を含めた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】。これには、本試験の安全性導入期の日本人被験者 3 例及び無作為化期の日本人被験者 16 例が含まれた。安全性導入期の日本人被験者 3 例、及びクロスオーバー前後にボラシデニブを 1 回以上投与された日本人被験者 16 例からなる JAS の被験者について、個別にデータを示した。さらに、すべての日本人被験者のデータは国際共同の IA2 患者集団のデータとは別に示し、統合神経膠腫集団に関するいずれの解析からも除外した。JAS においてボラシデニブとプラセボの安全性データの比較は行わなかった。

6.1　安全性導入期の概要

日本人被験者 3 例が安全性導入期に登録された。データカットオフ日時点で、1 例がボラシデニブの投与を継続している。1 例は治験担当医師が評価した疾患進行により投与を中止し、1 例は用量制限毒性ではない TEAE により投与を中止した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.1.1a】。

日本人被験者の年齢は 49 歳から 65 歳【AG881-C-004 JPN CSR Addendum Listing 16.2.4.1a】、KPS スコアは 60～70 であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum Listing 16.2.4.2a】。2 例は乏突起膠腫と診断され、被験者 1 例は星細胞腫と診断された。安全性導入期の被験者は、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、ペランパネル、chlorphenamine maleate、ネオスチグミン、メチル硫酸塩、アスパラギン酸カリウム、ピリドキシン塩酸塩、レチノールパルミチン酸エステル、tetryzoline hydrochloride、tocopheryl acetate、ブテナフィン塩酸塩、テモゾロミドの前治療を受けていた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.4.4a】。

3 例全例がボラシデニブ 40 mgQD を投与され【AG881-C-004 JPN CSR Addendum Listing 16.2.5.1a】、用量制限毒性を発現した被験者はいなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum Listing 16.2.7.8a】。1 例の日本人被験者が、靭帯捻挫、穿孔性虫垂炎、胃腺癌、膵神経内分泌腫瘍の SAE を発現した。治験担当医師は、これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.2a】。

Day 335 に発現したグレード 2 の胃腺癌の SAE により【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.3a】、この被験者への治験薬の投与は Day 392 に中止した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.5.1a】。安全性導入期において、死亡【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.6a】、AESI【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.5a】、肝機能検査値のグレード 2 以上の上昇【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.8.4a】、又は QTcF 値が 450ms 超【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing16.2.9.3a】が発現した日本人被験者はいなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12】。

6.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（JAS）

日本人被験者計 16 例を無作為化し、プラセボ（9 例）又はボラシデニブ（7 例）のいずれかを投与した（FAS の日本人被験者）【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.1.1.2.1】。2023 年 3 月 7 日の治験の盲検解除時、日本人被験者 13 例が無作為化され、内訳はプラセボ 8 例及びボラシデニブ 5 例であり、13 例すべてが治験薬の投与を継続していた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.1.2】。治験の盲検解除後に 3 例が無作為化され、2 例がボラシデニブの投与、1 例がプラセボの投与に無作為化された。

プラセボを投与されていた 9 例すべてがボラシデニブ 40 mg QD にクロスオーバーした。プラセボに無作為化されボラシデニブにクロスオーバーした被験者のプラセボ投与期間は 12～94 日であった。【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.5.3】。

無作為化された 16 例すべてが、クロスオーバーせずに又はクロスオーバー後にボラシデニブを 1 回以上投与されたため、JAS に含めた。

本邦で登録された被験者のデータカットオフ時点で（2024 年 3 月 14 日）、大半の被験者（81.3%）がボラシデニブの投与を継続していた。3 例（18.8%）がボラシデニブの投与を中止しており【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.1.1.2.2】、2 例（12.5%）は TEAE による中止、1 例（6.3%）は治験担当医師が評価した PD による中止であった。

データカットオフ時点で、1 例（6.3%）は PFS の追跡調査中【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.1.2】、2 例（12.5%）は OS の追跡調査中であった。

日本人被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要を、【2.7.3_[2.1.3.1.1, 2.1.3.1.2, 2.1.3.1.3]】に示す。

6.3　全般的な曝露状況

JAS では、投与期間の中央値（範囲）は 11.14（1.5～13.2）カ月であった。

曝露期間は次のとおりであった。

- 0～6 カ月：2 例（12.5%）
- 6～12 カ月：11 例（68.8%）
- 12 カ月超：3 例（18.8%）

予定していた用量強度及び実際の用量強度の中央値（範囲）は、それぞれ 1217.50 mg/月（1217.5～1438.1 mg/月）及び 1186.94 mg/月（504.2～1221.0 mg/月）であった。相対用量強度の

中央値（範囲）は 97.49%（41.2%～100.3%）であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.1.16】。

6.4　有害事象の解析

特に明記しない限り、安全性解析はすべて JAS について実施した。

6.4.1　有害事象の概要

JAS（N=16）では全例に 1 件以上の TEAE が発現した（表 6:1）。大半の TEAE は治験薬と関連があり、被験者の 25.0%に治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE が発現した。死亡に至った TEAE はなかった。

表 6:1　TEAE の概要（日本解析対象集団）

Number (%) of subjects with	**Vorasidenib N=16 n (%)**
Any TEAE	16 (100)
Grade ≥3 TEAEs	4 (25.0)
Treatment-related TEAEs	13 (81.3)
Grade ≥3 treatment-related TEAEs	4 (25.0)
Serious TEAEs	2 (12.5)
Serious treatment-related TEAEs	1 (6.3)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	2 (12.5)
TEAEs leading to dose reduction of study drug	5 (31.3)
TEAEs leading to interruption of study drug	8 (50.0)
TEAEs leading to death	0
Any AESIs[a]	8 (50.0)
Serious AESIs[a]	1 (6.3)

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.1.1.
Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; JAS = Japanese Analysis Subset; TEAE = treatment=emergent adverse event.
[a] In the JAS of Study AG881-C-004, an AESI was defined as any Grade 2 or worse ALT or AST elevation regardless of seriousness.

6.4.2　比較的よくみられた有害事象

JAS（N=16）で発現割合が 25%以上であった TEAE は肝トランスアミナーゼ上昇であり、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加が含まれた（表 6:2）。

表 6:2　　発現頻度が高かった（25%以上）TEAE（基本語別）（日本解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Subjects with TEAE n (%)
Subjects with events	16 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (68.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (56.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (31.3)

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.1.2; Data Cutoff Date: 14 Mar 2024
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Japan Analysis Set; n = number of subjects in the Japan Analysis Set in each category; PT = preferred term.
The denominator used to calculate percentages was N.
Subjects with multiple AEs within a PT were counted only once in that PT.
MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0 were used.

6.4.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象

JAS（N=16）では、報告されたグレード 3 以上の TEAE は、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加及び倦怠感であった（表 6:3）。ALT 増加のみ、被験者の 20%以上で報告された。

表 6:3　　グレード 3 以上の TEAE（基本語別）（日本解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Grade ≥3 Treatment-Emergent Adverse Events n (%)
Subjects with events	4 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
倦怠感	1 (6.3)

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.1.2; Data Cutoff Date: 14 Mar 2024
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Japan Analysis Set; n = number of subjects in the Japan Analysis Set in each category; PT = preferred term.
The denominator used to calculate percentages was N.
Subjects with multiple AEs within a PT were counted only once in that PT.
MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0 were used.

6.4.4　発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象

JAS（N=16）では、報告頻度が高かった治験薬と関連のある TEAE は肝トランスアミナーゼ上昇と関連しており、ALT 増加及び AST 増加の発現割合が最も高かった（それぞれ 68.8%及び 56.3%）。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は 31.3%に発現した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.5】。

発現頻度が低い、その他の治験薬と関連のある TEAE は、悪心［2 例（12.5%）］並びに血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、倦怠感、発熱及び歯肉炎［各 1 例（6.3%）で報告］であった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.4】。

6.4.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象

治験薬と関連のあるグレード 3 以上の AE は 4 例（25.0%）で報告された。大半の TEAE がグレード 3 であり、ALT 増加［3 例（18.8%）］、AST 増加［3 例（18.8%）］、GGT 増加［1 例（6.3%）］及び倦怠感［1 例（6.3%）］が含まれた。1 例（6.3%）にグレード 4 の ALT 増加の TEAE が発現し、治験担当医師により関連ありと判断された【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.1】。グレード 5 の TEAE はなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.5】。

6.4.6　治療中の死亡

JAS（N=16）では、データカットオフ時点で治療中の死亡は報告されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.11】。

6.4.6.1　全死因による死亡

データカットオフ日時点で死亡は報告されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.2.1】。

6.4.7　重篤な有害事象

6.4.7.1　重篤な試験治療下で発現した有害事象

JAS（N=16）では、2 例（12.5%）が SAE を発現した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.6】。1 例はグレード 2 の重篤な加齢黄斑変性を発現し、1 例は重篤なグレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 3 の倦怠感の TEAE を発現した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.2】。

6.4.7.2　重篤な治験薬と関連のある有害事象

JAS（N=16）では 1 例（6.3%）が SAE を発現し、治験担当医師によりボラシデニブとの関連ありと判断された【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.7】。この被験者は、治験薬と関連のある SAE であるグレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 3 の倦怠感を発現した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.2】。この被験者の簡潔な叙述を以下に示す。

乏突起膠腫と診断された 7[redacted]歳男性被験者【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.4.2.1】は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にボラシデニブの初回投与を受けた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.5.1】。Day 41 に発熱し、Day 42 まで paracetamol 400 mg による治療を受けた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.4.4]】。翌日、Day 43 に、重篤な AESI である ALT 増加（グレード 4）及び AST 増加（グレード 3）が発現し、グレード 4 の ALT 増加への対応として治験実施計画書に従い Day 48 にボラシデニブの投与を中止した。Day 47 にネオファーゲン（システイン、グリシン及びグリチルリチン酸）20 mL QD の静脈内投与を開始した。Day 56（ボラシデニブの最終投与の 9 日後）に、ALT 増加はグレード 3 まで改善し、グレード 3 の AST 増加は持続した。Day 57 にネオファーゲンの投与を中止し【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.4.4】、同日にグレード 3 の SAE である倦怠感が発現した。Day 67 の規

定外来院時（ボラシデニブの最終投与の 20 日後）、ULN の 3 倍超の ALT 上昇（406、NR：10～42）、ULN の 3 倍超の AST 上昇（182、NR：12～30）、非重篤な TEAE であるグレード 2 のビリルビン増加［51.312、ULN の 2 倍超（NR：5.1～22.2）］及びグレード 1 の ALP 増加［223、ULN の 2 倍未満（NR：38～113）］により、6.4.9.3 項に規定された臨床検査基準を満たした【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.8.1】。グレード 1 の ALP 増加は治験担当医師により TEAE と判断されなかった。有害事象である AST 増加及び ALT 増加はそれぞれ Day 69 及び Day 74 に非重篤となり、臨床検査値はそれぞれ Day 131 及び Day 152 に正常範囲内まで回復した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.8.1】。グレード 3 の SAE である倦怠感は Day 71 に回復した。ビリルビンは Day 117 まで継続的に減少し、Day 117 に正常範囲内まで戻った【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.8.1】。治験担当医師は、SAE である ALT 増加、AST 増加、倦怠感及び非重篤なビリルビン増加を、ボラシデニブと関連ありと判断した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.2】。全体として、これらの所見は薬物に関連する肝障害の臨床所見を支持するものであったが、これらの事象は paracetamol の使用により交絡していると考えられた。スクリーニング時にグレード 1 の ALP 上昇も発現しており、入院中に超音波検査で肝門周辺のリンパ節腫脹を認めた。この被験者について、完全な被験者の叙述を【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_14.3.3】に記載する。

6.4.8　その他の重大な有害事象

6.4.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

JAS（N=16）では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（12.5%）に発現し【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.8】、以下のとおりであった。

- 1 例が重篤な AESI であるグレード 4 の ALT 増加を発現し、投与を中止した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12.2.2】。
- 1 例が非重篤な AESI であるグレード 2 の ALT 増加（以前に発現した TEAE であるグレード 2 の ALT 増加による投与中断後に再発）により、ボラシデニブの投与を中止した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_[Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.1]】。

6.4.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

JAS（N=16）では、TEAE により 8 例（50.0%）がボラシデニブの投与を中断した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.9】。ボラシデニブの投与中断の大半は ALT 増加によるものであり［7 例（43.8%）］、これに AST 増加が続いた［3 例（18.8%）］。投与中断に至ったその他の TEAE は加齢黄斑変性及び胃腸炎であり、1 例（6.3%）に発現した。

6.4.8.3　治験薬の減量に至った有害事象

JAS（N=16）では、TEAE により 5 例（31.3%）がボラシデニブを減量した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.10】。治験薬の減量に至った TEAE は肝トランスアミナーゼ上昇と関連しており、ALT 増加［5 例（31.3%）］、次いで AST 増加［2 例（12.5%）］が含まれた。

6.4.9　注目すべき有害事象

日本の SAP 補遺については特別な解析を予定しなかった。ただし、2.1.9.1 項に記載した検索戦略を用いて肝酵素値上昇を評価するため、及び 2.1.9.2 項に記載した検索戦略を用いて肝毒性を評価するため、JAS サブセット（N=16）でレビューを実施した。その結果、最も発現頻度の高かった TEAE が肝酵素値上昇であったことが明らかになっている（6.4.2 項）。薬剤に関連する肝障害の臨床の TEAE はなかった。

6.4.9.1　肝酵素値上昇

JAS（N=16）では、グレード 2 以上の ALT 増加又は AST 増加という AESI の定義に基づき、肝酵素値上昇の解析を実施した。（表 6:4 の注釈を参照）。

JAS では、AESI であるグレード 2 以上の ALT 増加又は AST 増加が 8 例（50.0%）で報告された。グレード 2 以上の TEAE である ALT 増加を発現した被験者の割合［8 例（50.0%）］は、AST 増加［5 例（31.3%）］より高かった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.14】。グレード 3 以上の AESI は 4 例（25.0%）で報告された【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.13】。これらのうち、1 例（6.3%）はグレード 4 の ALT 増加を発現し【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.4】、永続的な投与中止に至った。大半の AESI はデータカットオフ時点までにグレード 1 又は正常範囲内に回復した。

AESI の発現日の範囲を以下のとおり示す【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.7.4】。

- グレード 2 の ALT 増加及びグレード 2 の AST 増加は、Day 41～311 及び Day 57～283 の間に報告された。
- グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加は、Day 41～83 及び Day 41～83 の間に報告された。
- グレード 4 の ALT 増加は Day 43 に報告された。

各 1 件のグレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加及びグレード 3 の ALT 増加が 1 例で SAE として報告された。重篤な AESI の概要を【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12.2.2】に示す。2 例（12.5%）が TEAE である ALT 増加により治験薬の投与を中止した【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.1.15】。

表 6:4　　注目すべき TEAE（日本解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	**Vorasidenib N=16**		
	Grade 2 n (%)	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**
Subjects with events	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)	3 (18.8)	0

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.1.14; Data Cutoff Date: 14 Mar 2024
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = common technical criteria for AEs; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects in the Japan Analysis Set within each treatment arm in each category; N = number of subjects in the Japan Analysis Set within each treatment arm; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed for vorasidenib.
In the JAS of Study AG881-C-004, an AESI was defined as any Grade 2 or worse ALT or AST elevation regardless of seriousness.
The denominator used to calculate percentages was N.
Subjects with multiple AEs within a PT were counted only once in that PT.
MedDRA version 26.1 and CTCAE version 5.0 were used.

6.4.9.2　肝毒性

日本の SAP 補遺の JAS（N=16）については、2.1.9.2 項に記載した検索戦略に基づく肝毒性の概要解析を予定していなかった。ただし、JAS において、検索戦略に基づき事象のレビューを行い、このリスクを評価した。その結果、最も発現頻度の高かった TEAE が肝酵素値上昇であったことが明らかになった（6.4.2 項）。肝毒性検索戦略において、臨床的に意義のある TEAE である、薬剤に関連する肝障害はなく、AG881-C-004 試験においてボラシデニブ 40 mg QD を投与した被験者（N=167）及びボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫集団全体（N=244）との一貫性が明らかとなった。

6.4.9.3　肝機能検査値の概要

以下の項では、JAS における治療期間中の肝機能検査値の評価を要約する。

JAS（N=16）では ALT 又は AST の上昇が以下のとおり報告された（表 6:5）。

- ULN の 3 倍超（グレード 2 に相当）：8 例（50.0%）
- ULN の 5 倍超（グレード 3 に相当）：4 例（25.0%）
- ULN の 20 倍超（グレード 4 に相当）：1 例（6.3%）

TEAE として報告されたグレード 3 及びグレード 4 の肝トランスアミナーゼ上昇に関する詳細情報を、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12.2.2（重篤な TEAE）、12.2.3（投与の中止、中断又は用量変更に至った TEAE）及び 12.2.4（試験治療下で発現した AESI）】に記載する。

1 例が、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超及び ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）の併発と定義される臨床検査基準を満たした。この被験者は肝臓関連の SAE（グレード 4 の ALT 増加及びグレード 3 の AST 増加）を報告した。この被験者の簡潔な叙述を 6.4.7.2 項に記載し、完全な被験者の叙述を【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_14.3.3】に記載する。

表 6:5　　治療期間中に肝機能検査値が上昇した被験者（日本解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Vorasidenib N=16 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	
>3×ULN	8 (50.0)
>5×ULN	4 (25.0)
>10×ULN	2 (12.5)
>20×ULN	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
>3×ULN	5 (31.3)
>5×ULN	3 (18.8)
>10×ULN	1 (6.3)
>20×ULN	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
>3×ULN	8 (50.0)
>5×ULN	4 (25.0)
>10×ULN	2 (12.5)
>20×ULN	1 (6.3)
総ビリルビン >2×ULN	1 (6.3)
ALT >3×ULN 及び総ビリルビン >2×ULN の併発	1 (6.3)
AST >3×ULN 及び総ビリルビン >2×ULN の併発	1 (6.3)
(ALT 又は AST) >3×ULN 及び総ビリルビン >2×ULN の併発	1 (6.3)
(ALT 又は AST) >3×ULN 及び総ビリルビン >2×ULN 及び ALP ≥2×ULN の併発	0
(ALT 又は AST) >3×ULN 及び総ビリルビン >2×ULN 及び (ALP <2×ULN 又は欠測) の併発	1 (6.3)

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.3.5; Data Cutoff Date: 14Mar2024
Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of subjects in the Japan Analysis Set; n = number of subjects in the Japan Analysis Set in each category; ULN = upper limit of normal.
The denominator used to calculate percentages was N.
Categories were cumulative. Concurrent measurements were those occurring on the same date.
Subjects who met a criterion more than once were counted only once within each category.

6.4.10　重要な潜在的リスク

日本の SAP 補遺の JAS（N=16）については、2.1.10 項に記載した検索戦略に基づく重要な潜在的リスクの解析を予定していなかった。代替として、JAS（N=16）においてこれらのリスクの評価レビューを実施した。本レビューに基づくと、AG881-C-004 試験（N=167）又はボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）で報告された TEAE に基づく解釈を変更すべき新たな安全性シグナルや傾向は認められなかった。

6.4.11　その他の臨床的に注目すべき有害事象

日本の SAP 補遺の JAS（N=16）については、2.1.11 項で記載した検索戦略に基づく、臨床的に注目すべき AE である GBS、胃腸障害、痙攣発作、発疹、疲労及び白血球減少症／好中球減少症の解析を予定していなかった。代替として JAS（N=16）においてこれらのリスクの評価レビューを実施した。AG881-C-004 試験（N=167）又はボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）で報告された TEAE に基づく解釈を変更すべき新たな安全性シグナルや傾向は認められなかった。

6.4.12　日本人サブセットの有害事象に関する結論

JAS の安全性の解析から、ボラシデニブ投与の安全性プロファイルは、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群の被験者（N=167）及びボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫集団全体（N=244）で認められた安全性プロファイルに類似することが示された。一貫して、報告頻度が高かった TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は、ALT 増加及び AST 増加を含む肝酵素値上昇と主に関連していた。1 例が、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超及び ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）の併発と定義される臨床検査基準を満たした。ただし、これにはトランスアミナーゼ上昇が持続している間の paracetamol の併用が交絡していた。被験者にはスクリーニング時にグレード 1 の ALP 上昇も発現しており、入院中に超音波検査で肝門部周辺のリンパ節腫脹を認めた。この被験者は肝臓関連の SAE（グレード 4 の ALT 増加及びグレード 3 の AST 増加）を報告したが、ボラシデニブの投与中止後に回復した。日本人被験者のサブセットで新たな安全性シグナルや傾向は特定されず、ピボタル試験である AG881-C-004 試験の安全性解析対象集団における TEAE のレビューで特定されてはいなかったものの JAS のレビューで特定された、追加の ADR もなかった。

要約すると、TEAE は主に低グレードで非重篤であり、用量変更及び投与中止の発生が少なかったことから明らかなように、JAS においてボラシデニブの忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルであった。

6.5　日本人サブセットの文章による説明

死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI を含むその他の臨床的に重要な TEAE について、被験者の叙述を記述した。被験者の叙述はモジュール 5 に記載されている。個々の被験者の叙述のカテゴリー及び基準の一覧は、以下の表に示す各試験の CSR の各項に記載されている。

Study	Data Cutoff Date	CSR Narrative Criteria Information	Module Narrative Location
AG881-C-004 JAS	14 March 2024	Section 14.3.3	Module 5.3.5.1

6.6　臨床検査値の評価

6.6.1　血液学的検査

6.6.1.1　新規に発現した又は悪化した血液学的検査値異常

JAS（N=16）では、投与期間中に新規に発現した又は悪化した、グレードを問わない血液学的パラメータの大半が低値であった（表 6:6）。新規に発現した又は悪化したグレード 3 の血液学的パラメータは、ヘモグロビン低値及び好中球低値について各 1 例（6.3%）で報告された。グレード 4 の高値又は低値の血液学的検査結果は報告されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.3.7】。

表 6:6　新規に発現した又は悪化したいずれかのグレード及びグレード 3～4 の血液学的パラメータ

Parameter	Vorasidenib N=16	
	Any Grade n (%)	Grades 3-4 n (%)
高値		
リンパ球 (10^9/L)	1 (6.3)	0
低値		
白血球 (10^9/L)	6 (37.5)	0
リンパ球 (10^9/L)	5 (31.3)	0
ヘモグロビン (g/L)	3 (18.8)	1 (6.3)
好中球 (10^9/L)	4 (25.0)	1 (6.3)
血小板 (10^9/L)	3 (18.8)	0

Source: AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.3.8; Data Cutoff Date: 14Mar2024
Abbreviations: CTCAE = common terminology criteria for adverse events; n = number of subjects in the Japan Analysis Set with an assessment at Baseline and at least one postbaseline assessment at the visit; N = number of subjects in the Japan Analysis Set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter.
The denominator used to calculate percentages is N.
Subjects were counted only once based on the worst on-treatment grade, in each of the “Any Grade” and “Grade 3-4” categories.
CTCAE criteria version 5.0 was used.

6.6.1.2　血液学的パラメータの変化

表 6:7 に、JAS（N=16）において血液学的パラメータにベースラインから 2 以上のグレードの悪化が認められた被験者の発現割合を要約する。血液学的パラメータにおいて 2 例以上に認められたベースラインから 2 グレード以上の変化はリンパ球低値［グレード 0 からグレード 2、4 例（25%）］であった。【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.3.7】。

グレード 4 の血液学的パラメータはなかった。

表 6:7　ベースラインから 2 以上のグレードの変化による悪化が認められた血液学的パラメータ

Parameter	Grade Shift Baseline to worst on-treatment grade	Vorasidenib N=16 n (%)
高値		
リンパ球 (10^9/L)	Grade 0 to Grade 2	1 (6.3)
低値		
リンパ球(10^9/L)	Grade 0 to Grade 2	4 (25.0)
ヘモグロビン (g/L)	Grade 0 to Grade 2	1 (6.3)
	Grade 0 to Grade 3	1 (6.3)
白血球 (10^9/L)	Grade 0 to Grade 2	1 (6.3)
好中球 (10^9/L)	Grade 0 to Grade 3	1 (6.3)

Source AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.3.7; Data Cutoff Date: 14Mar2024
Abbreviations: CTCAE = common terminology criteria for adverse events; n = number of subjects in the Japan Analysis Set with an assessment at Baseline and at least one postbaseline assessment at the visit; N = number of subjects in the Japan Analysis Set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter.
The denominator used to calculate percentages was N.
Baseline was defined as the last assessment on or before start of study treatment.
Grade 0: Non-missing laboratory value that did not meet any of the criteria for Grades 1 through 4.
CTCAE criteria version 5.0 was used.

6.6.2　血液生化学的検査

6.6.2.1　新規に発現した又は悪化した血液生化学的検査値異常

JAS（N=16）では、グレードを問わない血液生化学的パラメータが新規に発現した又は悪化した被験者の大半に肝トランスアミナーゼ上昇がみられ、ボラシデニブの安全性プロファイルと一致していた（表 6:8）。

表 6:8　新規に発現した又は悪化したいずれかのグレード及びグレード 3～4 の血液生化学的パラメータ

Parameter	Vorasidenib N=16	
	Any Grade n (%)	Grades 3-4 n (%)
高値		
ALT (U/L)	12 (75.0)	4 (25.0)
GGT (U/L)	10 (62.5)	1 (6.3)
AST (U/L)	9 (56.3)	3 (18.8)
ALP (U/L)	3 (18.8)	0
ナトリウム (mmol/L),	2 (12.5)	0
ビリルビン (µmol/L)	1 (6.3)	0
カリウム (mmol/L)	1 (6.3)	0

低値		
グルコース (mmol/L)	2 (12.5)	0
アルブミン (g/L)	1 (6.3)	0
マグネシウム (mmol/L)	1 (6.3)	0
カリウム (mmol/L)	1 (6.3)	1 (6.3)
ナトリウム (mmol/L)	1 (6.3)	0

Source AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.3.3; Data Cutoff Date: 14Mar2024
Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; GGT = gamma-glutamyl transferase; n = number of subjects in the Japan Analysis Set with an assessment at Baseline and at least one postbaseline assessment at the visit; N = number of subjects in the Japan Analysis Set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter.
The denominator used to calculate percentages was N.
Subjects were counted only once based on the worst on-treatment grade, in each of the “Any Grade” and “Grade 3-4” categories.
CTCAE criteria version 5.0 was used.

6.6.2.2　血液生化学的パラメータの変化

表 6:9 に、JAS（N=16）で血液生化学的パラメータにベースラインから 2 以上のグレードの悪化が認められた被験者の発現割合を要約する。以下の血液生化学的パラメータにベースラインから 2 グレード以上の変化（2 例以上）が認められた【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.3.2】。

- ALT 高値、グレード 0 からグレード 2、4 例（25.0%）
- ALT 高値、グレード 0 からグレード 3、3 例（18.8%）
- AST 高値、グレード 0 からグレード 2、2 例（12.5%）
- AST 高値、グレード 0 からグレード 3、3 例（18.8%）

ALT 増加はグレード 0 からグレード 4 に悪化した唯一の血液生化学的パラメータであった［1 例（6.3%）］。

表 6:9　ベースラインから 2 以上のグレードの変化による悪化が認められた血液生化学的パラメータ

Parameter	**Grade Shift Baseline to Worst On-Treatment Grade**	**Vorasidenib N=16 n (%)**
高値		
ALT (U/L)	Grade 0 to Grade 2	4 (25.0)
	Grade 0 to Grade 3	3 (18.8)
	Grade 0 to Grade 4	1 (6.3)
AST (U/L)	Grade 0 to Grade 2	2 (12.5)
	Grade 0 to Grade 3	3 (18.8)
ビリルビン (µmol/L)	Grade 0 to Grade 2	1 (6.3)
GGT (U/L)	Grade 0 to Grade 2	1 (6.3)
	Grade 0 to Grade 3	1 (6.3)

低値		
カリウム (mmol/L)	Grade 0 to Grade 3	1 (6.3)

Source AG881-C-004 JPN CSR Addendum Table 14.3.3.2; Data Cutoff Date: 14Mar2024
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; C1D1 = cycle 1 day 1; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; GGT = gamma-glutamyl transferase; n = number of subjects in the Japan Analysis Set with an assessment at Baseline and at least one postbaseline assessment at the visit; N = number of subjects in the Japan Analysis Set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter.
The denominator used to calculate percentages was N.
Baseline was defined as the last assessment on or before start of study treatment.
Grade 0: Non-missing laboratory value that did not meet any of the criteria for Grades 1 through 4.
CTCAE criteria version 5.0 was used.
To be included in this study subjects were to have AST and ALT results within the normal limits, as described in the inclusion criteria in the study Protocol. If a subject had Grade 1 ALT or AST at C1D1 (ie, at baseline), they were considered eligible to participate in the study because they met the inclusion criteria.

6.7　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見

6.7.1　バイタルサイン

JAS（N=16）ではバイタルサインの TEAE は報告されなかった。すべてのパラメータでベースラインからの変化は軽微であり、バイタルサインに関連する安全性シグナルは認められなかった。バイタルサインの結果を来院別に【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.4.1】に要約する。

個別データを【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Listing 16.2.9.1】に記載する。

6.7.2　身体検査所見

何らかの異常所見は TEAE として報告することとしたため、身体検査データは記載しなかった。電子症例報告書でのデータ収集は評価が実施されたかどうかに限定した。被験者の身体検査一覧は提供されない。

6.7.3　心電図

JAS（N=16）では QT 延長の TEAE は報告されなかった。QTcF の 60 ms 超のベースラインからの延長は報告されず、QTcF 値が 480 ms 超であった被験者はいなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_Table 14.3.4.4】。

7.　市販後データ

2024 年 10 月の時点で、VORANIGO は米国で承認されている（承認日：2024 年 8 月 6 日）。ただし、いずれの保健当局にも安全性関連の報告書はまだ提出されていない。

8.　副作用

[redacted]

[redacted]

8.1 企業中核データシートにおける副作用の選択

[redacted]

8.1.1 データソース

[redacted]

8.1.2 方法

[redacted]

[redacted]

8.1.3 [redacted]

[redacted]

表 8:1

[redacted]

表 8:1 [redacted]

[redacted]

8.1.4 [redacted]

[redacted]

表 8:2 [redacted]

[redacted]

8.1.5 [redacted]

[redacted]

8.2　本邦の添付文書における副作用

MHLW の通知 [2] に従い、添付文書に記載される ADR は、ボラシデニブ群の被験者の 5%以上で報告された治験薬に関連のある試験治療下で発現した有害事象に基づいて作成されており、疲労、悪心、下痢、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、頭痛、浮動性めまい、便秘、腹痛、食欲減退が含まれる【AG881-C-004 CSR_Table 14.3.1.4】。

9.　引用文献

1）Chen H, Judkins J, Thomas C, et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology.* 2017;88(19):1805-1813. doi:10.1212/WNL.0000000000003911
2）医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について　薬生安発 0618 第 1 号, 2023 年 2 月 17 日最終改正
3）*FDA Guidance for industry: adverse reactions section of labeling for human prescription drug and biological products — content and format.*
4）*European Commission A guideline on summary of product characteristics.*
5）*EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.*
6）*EMA Designated medical event (DME) list*. European Medicines Agency

10.　付録

10.1　安全性併合解析に含まれる表及び一覧

本文書で参照するすべての表及び一覧は、【5.3.5.3_ISS Table of Contents】に記載されている。

10.2　有害事象検索戦略

表 10:1　注目すべき有害事象、重要な潜在的リスク、及びその他の臨床的に注目すべき有害事象の検索戦略

Topic	Category	Search Strategy Based on MedDRA Version 25.1
Hepatic Enzymes Elevation	AE of Special Interest	Liver-related investigations, signs, and symptoms (SMQ) – broad
Hepatotoxicity	Important Identified Risk	TME drug-related hepatic disorders – comprehensive SMQ includes: ・ Hepatotoxicity search list consisted of drug-related hepatic disorders – comprehensive search (SMQ) with 2 additional PTs (“blood albumin decreased” and “immune-mediated cholestasis”)
Neurological Disturbances	Important Potential Risk	HLT tremor (excluding congenital) + PT “dystonic tremor” + HLT coordination and balance disturbances + PT “torticollis”

Gastrointestinal Disorders	Important Potential Risk; Other AEs of Clinical Interest	HLGT gastrointestinal signs and symptoms and HLGT gastrointestinal motility and defaecation conditions
Electrocardiogram QT Prolongation	Important Potential Risk	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) – broad
Skin Disorders	Important Potential Risk	HLT: exfoliative conditions
Differentiation Syndrome	Important Potential Risk	PT: “differentiation syndrome”
Guillain-Barré Syndrome	Other AEs of Clinical Interest	HLTs: acute polyneuropathies, chronic polyneuropathies, mononeuropathies, or peripheral neuropathies not elsewhere classified
Seizures	Other AEs of Clinical Interest	Convulsions (SMQ) – broad
Rash	Other AEs of Clinical Interest	PTs from HLT rashes, eruptions and exanthems not elsewhere classified
Fatigue	Other AEs of Clinical Interest	3 PTs: “asthenia,” “cancer fatigue,” and “fatigue”
Leukopenia/Neutropenia	Other AEs of Clinical Interest	4020 IRE leukopenia including neutropenia

Abbreviations: AE = adverse event; GI = gastrointestinal; HLGT = high level group term; HLT = high level term; IRE = important risk event; PT = preferred term; SMQ = standard MedDRA query; TME = targeted medical event.

10.3　SAE の一覧

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG120-881-C-001	[redacted]	M	3[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1468)	[redacted] (1)	神経系障害/ 痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	4[redacted]	NR	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (533)	[redacted] (15)	感染症および寄生虫症/ 脳膿瘍	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (6)	神経系障害/ 水頭症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	4[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1491)	[redacted] (37)	肝胆道系障害/ 胆道ジスキネジア	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	3[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1476)	[redacted] (37)	神経系障害/ 失語症	3	Unknown	Recovered/resolved	Not-Related
AG120-881-C-001		F	3[redacted]	W	AG-881 10 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (371)	[redacted] (7)	神経系障害/ 脳浮腫	4	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 10 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (947)	[redacted] (3)	神経系障害/ 痙攣発作	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (3)	腎および尿路障害/ 血尿	1	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	3[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (97)	[redacted] (6)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
AG120-881-C-001		F	4[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (842)	[redacted] (5)	腎および尿路障害/ 腎結石症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		F	4[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (931)	[redacted] (5)	傷害、中毒および処置合併症/ 各種物質毒性	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG881-C-001	[redacted]	F	5[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (44)	[redacted] (8)	感染症および寄生虫症/ RS ウイルス肺炎	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		F	5[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (44)	[redacted] (2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		F	5[redacted]	W	AG-881 400 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (83)	[redacted] (8)	神経系障害/ くも膜下出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (4)	感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	7[redacted]	W	AG-881 1100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (55)	[redacted] (3)	感染症および寄生虫症/ 大腸菌性菌血症	3	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
AG881-C-001		M	8[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (34)	[redacted] (6)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	7[redacted]	NR	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (170)	[redacted] (4)	胃腸障害/ 胃腸出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	6[redacted]	NR	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (308)	[redacted] (2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (4)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	4	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	NR	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (308)	[redacted] (55)	血液およびリンパ系障害/ 白血球増加症	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (9)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺障害	2	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related

試験	被験者番号	性別 [a]	年齢 (Y)	人種 [b]	用量	投与日 (期間)	発現日 (期間)	MedDRA SOC PT [c]	重症度 [d]	講じた措置 [e]	転帰 [f]	関連性
	[redacted]	F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (47)	[redacted] (47)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	精神障害/自殺念慮	4	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (47)		精神障害/うつ病	4	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
							[redacted] (22)	感染症および寄生虫症/肺炎	4	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/肺炎	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
	[redacted]	F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (104)	[redacted] (38)	血液およびリンパ系障害/白血球増加症	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (104)		血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
								感染症および寄生虫症/爪囲炎	3	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
							[redacted] (30)	血液およびリンパ系障害/リンパ節症	1	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (104)	[redacted] (1)	血液およびリンパ系障害/白血球増加症	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (32)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/肺水腫	4	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (43)	心臓障害/心不全	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG881-C-001	[redacted]	F	7[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (104)	[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態/ 無力症	2	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
							(1)	神経系障害/ 脳血腫	4	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎	2	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related
							(1)	神経系障害/ 脳血腫	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	5[redacted]	NR	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (68)	[redacted] (14)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (10)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	4	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	5	Drug withdrawn	Fatal	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	6[redacted]	NR	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (19)	[redacted] (17)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (40)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	4	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎	4	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別 [a]	年齢 (Y)	人種 [b]	用量	投与日 (期間)	発現日 (期間)	MedDRA SOC PT [c]	重症度 [d]	講じた措置 [e]	転帰 [f]	関連性
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	5	Drug withdrawn	Fatal	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	NR	AG-881 400 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1)	[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎	4	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
		M	7[redacted]	W	AG-881 1100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (98)	[redacted] (15)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (3)	傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下血腫	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	7[redacted]	W	AG-881 1100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (98)	[redacted] (5)	傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下血腫	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (2)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (25)	感染症および寄生虫症/ ブドウ球菌性敗血症	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	M	7[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (86)	[redacted] (4)	血管障害/ 低血圧	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		M	7[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (86)	[redacted] (9)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	4	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
	[redacted]	M	8[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (18)	[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
							[redacted] (8)	一般・全身障害および投与部位の状態/多臓器機能不全症候群	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	8[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (18)	[redacted] (1)	一般・全身障害および投与部位の状態/多臓器機能不全症候群	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
		M	8[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (69)	[redacted] (7)	感染症および寄生虫症/蜂巣炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (4)	胃腸障害/下痢	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		M	8[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (69)	[redacted] (14)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		F	7[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (58)	[redacted] (27)	感染症および寄生虫症/肺炎	4	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (3)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/肺炎	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	5[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (66)	[redacted] (13)	感染症および寄生虫症/上気道感染	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (8)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	6[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (63)	[redacted] (10)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
							[redacted] (4)	胃腸障害/ 下部消化管出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	6[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (63)	[redacted] (27)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted]	肝胆道系障害/ 高ビリルビン血症	4	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 敗血症	5	Dose not changed	Fatal	Not-Related
	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (18)	[redacted] (3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		M	6[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (40)	[redacted] (11)	筋骨格系および結合組織障害/ 関節痛	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (7)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted]	腎および尿路障害/ 急性腎障害	4	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	7[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (17)		筋骨格系および結合組織障害/ 骨痛	3	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (30)		精神障害/ 精神状態変化	3	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Not-Related
		M	6[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (65)	[redacted] (8)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		M	6[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (65)	[redacted] (21)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
							[redacted] (1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	6[redacted]	W	AG-881 1100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (513)	[redacted] (27)	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）/ 分化症候群	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Related
		F	6[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (144)	[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 骨痛	3	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related
		M	7[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (41)	[redacted] (20)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		M	7[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (41)	[redacted] (8)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (1)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (21)	[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 白血球増加症	4	Drug interrupted	Not recovered/not resolved	Not-Related
								血液およびリンパ系障害/ 播種性血管内凝固	4	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	5[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (45)	[redacted] (17)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (8)	感染症および寄生虫症/ 医療機器関連感染	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
							[redacted] (5)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (5)	胃腸障害/悪心	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
AG881-C-001	[redacted]	M	5[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (36)	[redacted] (2)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (4)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted]	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	7[redacted]	W	AG-881 400 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (100)	[redacted] (3)	一般・全身障害および投与部位の状態/発熱	2	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (2)	血液およびリンパ系障害/貧血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (11)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (27)	胃腸障害/胃腸出血	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (62)	[redacted] (20)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (23)	一般・全身障害および投与部位の状態/発熱	1	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	M	5[redacted]	W	AG-881 1100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (74)	[redacted] (7)	胃腸障害/上部消化管出血	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (451)	[redacted] (9)	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）/ 分化症候群	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
							[redacted] (4)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱	1	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (38)	神経系障害/ ベル麻痺	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (451)	[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Not-Related
								感染症および寄生虫症/ 敗血症	4	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related
								腎および尿路障害/ 急性腎障害	4	Not applicable	Not recovered/not resolved	Not-Related
	[redacted]	F	8[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (74)	(2)	血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症	4	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		F	8[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (74)	[redacted] (10)	感染症および寄生虫症/ 肺炎	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
							[redacted] (10)	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）/ 分化症候群	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
							[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 骨痛	3	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG881-C-001	[redacted]	M	6[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (471)	[redacted] (9)	血液およびリンパ系障害/溶血性貧血	4	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (5)	血液およびリンパ系障害/発熱性好中球減少症	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	2[redacted]	W	AG-881 600 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (63)	[redacted] (3)	感染症および寄生虫症/副鼻腔炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted]	神経系障害/頭痛	3	Drug interrupted	Not recovered/not resolved	Not-Related
AG881-C-001	[redacted]	F	7[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (31)	(7)	心臓障害/うっ血性心不全	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (7)	感染症および寄生虫症/敗血症性ショック	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (7)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	6[redacted]	NR	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (32)	[redacted] (5)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-001		F	6[redacted]	NR	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (32)	[redacted] (10)	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (17)	神経系障害/頭蓋内出血	3	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted]	感染症および寄生虫症/肺炎	3	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
							(1)	神経系障害/頭蓋内出血	5	Drug withdrawn	Fatal	Not-Related

試験	被験者番号	性別 [a]	年齢 (Y)	人種 [b]	用量	投与日 (期間)	発現日 (期間)	MedDRA SOC PT [c]	重症度 [d]	講じた措置 [e]	転帰 [f]	関連性
AG881-C-001	[redacted]	M	7[redacted]	NR	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (137)	[redacted] (10)	胃腸障害/ 上部消化管出血	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-002		F	3[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1241)	[redacted] (1)	神経系障害/ 痙攣発作	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (79)	[redacted] (17)	神経系障害/ 脳虚血	2	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
		F	7[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (114)	[redacted] (9)	感染症および寄生虫症/ 脊髄炎	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-002		M	5[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (30)	[redacted] (2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		F	4[redacted]	NR	AG-881 200 mg BID	20[redacted] - 20[redacted] (107)	[redacted] (36)	肝胆道系障害/ 胆道閉塞	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (3)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱	3	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-002		M	5[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1318)	[redacted] (3)	神経系障害/ 痙攣発作	1	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
		F	5[redacted]	W	AG-881 300 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (52)	[redacted] (40)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (6)	[redacted] (21)	胃腸障害/ 小腸閉塞	3	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (4)	胃腸障害/ 大腸穿孔	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
AG881-C-002	[redacted]	M	5[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (6)	[redacted] (1)	胃腸障害/ 大腸穿孔	5	Not applicable	Fatal	Not-Related
		F	7[redacted]	W	AG-881 200 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (67)	[redacted] (4)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
		M	1[redacted]	W	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (363)	[redacted] (4)	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	Dose reduced	Recovered/resolved with sequelae	Related
							[redacted] (10)	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-002	[redacted]	F	4[redacted]	NR	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (30)	[redacted] (9)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Related
							[redacted] (19)	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
							[redacted] (6)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Related
AG881-C-002	[redacted]	F	4[redacted]	NR	AG-881 100 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (30)	[redacted] (12)	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Drug interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Related
		M	4[redacted]	W	AG-881 10 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1824)	[redacted] (2)	神経系障害/ 痙攣発作	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		F	6[redacted]	W	AG-881 25 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (24)	[redacted]	代謝および栄養障害/ 高カルシウム血症	4	Drug interrupted	Not recovered/not resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
	[redacted]	F	4[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (76)	[redacted] (3)	胃腸障害/胃炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-002	[redacted]	F	4[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (76)	[redacted] (6)	胃腸障害/腸閉塞	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	M	7[redacted]	W	AG-881 400 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (54)	[redacted] (6)	神経系障害/痙攣発作	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	5[redacted]	W	AG-881 50 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (29)	[redacted] (2)	神経系障害/痙攣発作	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004	[redacted]	F	4[redacted]	NR	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (110)	[redacted] (12)	肝胆道系障害/自己免疫性肝炎	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved with sequelae	Related
AG881-C-004	[redacted]	M	5[redacted]	NR	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (279)	[redacted] (7)	神経系障害/痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	4[redacted]	NR	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (572)	[redacted] (2)	神経系障害/痙攣発作	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	M	3[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (302)	[redacted] (3)	神経系障害/痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]*	M	7[redacted]	A	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (47)	[redacted] (13)	臨床検査/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Related
AG881-C-004	[redacted]*	M	7[redacted]	A	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (47)	[redacted] (27)	臨床検査/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Related
							[redacted] (19)	臨床検査/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Not applicable	Recovered/resolved	Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
							[redacted] (15)	一般・全身障害および投与部位の状態/倦怠感	3	Not applicable	Recovered/resolved	Related
AG881-C-004	[redacted]	F	6[redacted]	A	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (391)	[redacted] (72)	傷害、中毒および処置合併症/靭帯捻挫	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted]	感染症および寄生虫症/穿孔性虫垂炎	3	Drug interrupted	Recovering/resolving	Not-Related
								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）/胃腺癌	2	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Not-Related
AG881-C-004	[redacted]	F	6[redacted]	A	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (391)		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）/膵神経内分泌腫瘍	2	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Not-Related
	[redacted]*	M	6[redacted]	A	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (340)		眼障害/加齢黄斑変性	2	Drug interrupted	Not recovered/not resolved	Not-Related
	[redacted]	F	5[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (1)	(2)	神経系障害/痙攣発作	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Related
AG881-C-004		F	2[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (267)	[redacted] (3)	神経系障害/痙攣発作	2	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (93)	[redacted] (3)	心臓障害/急性心筋梗塞	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
		F	2[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (443)	[redacted] (3)	感染症および寄生虫症/感染性小腸結腸炎	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
	[redacted]	M	5[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (268)	[redacted] (7)	心臓障害/心筋虚血	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004		M	5[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (268)	[redacted] (137)	血管障害/血腫	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (10)	神経系障害/部分発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
					AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (138)	[redacted] (5)	神経系障害/部分発作	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
		M	3[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (373)	[redacted] (3)	神経系障害/痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
		M	5[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (541)	[redacted] (2)	神経系障害/痙攣発作	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004		F	3[redacted]	B	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (453)	[redacted] (1)	神経系障害/てんかん	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
		F	4[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (227)	[redacted] (46)	肝胆道系障害/肝不全	3	Not applicable	Recovered/resolved	Related
		F	5[redacted]	NR	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (87)	[redacted] (40)	臨床検査/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Related
		M	5[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (439)	[redacted] (2)	神経系障害/痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004		F	5[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (720)	[redacted] (4)	精神障害/自殺念慮	2	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related

試験	被験者番号	性別[a]	年齢（Y）	人種[b]	用量	投与日（期間）	発現日（期間）	MedDRA SOC PT[c]	重症度[d]	講じた措置[e]	転帰[f]	関連性
	[redacted]	M	3[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (349)	[redacted] (12)	筋骨格系および結合組織障害/骨壊死	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
							[redacted] (3)	筋骨格系および結合組織障害/骨壊死	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004	[redacted]	M	2[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (260)	[redacted] (5)	神経系障害/痙攣発作	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related
		F	2[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (102)	[redacted] (14)	臨床検査/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Related
		F	4[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (52)	[redacted] (6)	精神障害/自殺念慮	4	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (2)	神経系障害/中毒性脳症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004	[redacted]	F	4[redacted]	W	Placebo	20[redacted] - 20[redacted] (52)	[redacted] (1)	神経系障害/脳症	3	Dose not changed	Recovered/resolved	Not-Related
							[redacted] (2)	精神障害/自殺念慮	4	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
	[redacted]	F	4[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (777)	[redacted] (23)	感染症および寄生虫症/処置後感染	3	Drug interrupted	Recovered/resolved	Not-Related
		M	3[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (385)	[redacted] (8)	神経系障害/頭痛	2	Not applicable	Recovered/resolved	Not-Related
AG881-C-004		F	5[redacted]	W	AG-881 40 mg QD	20[redacted] - 20[redacted] (255)	[redacted] (67)	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）/肺の悪性新生物	3	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Not-Related

試験	被験者番号	性別 [a]	年齢 (Y)	人種 [b]	用量	投与日 (期間)	発現日 (期間)	MedDRA SOC PT [c]	重症度 [d]	講じた措置 [e]	転帰 [f]	関連性
AG881-C-007	[redacted]	M	3[redacted]	W	40 mg omeprazole + 50 mg AG-881 (post-AG-881 dosing on Day 4)	20[redacted] - 20[redacted] (67)	[redacted] (14)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/間質性肺疾患	3	Hospitalization or prolongation of hospitalization required	Subject recovered without sequelae	Not-Related

The Safety Analysis Set includes all subjects from AG881-C-004 who have received at least 1 dose of vorasidenib or placebo, and subjects from AG881-C-001, AG881-C-002, AG120-881-C-001, or AG881-C-007 who have received at least 1 dose of vorasidenib.
* Japanese
a Sex: M=Male, F=Female.
b Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, AA=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or other Pacific Islander, O=Other, U=Unknown, NR=Not Reported.
c System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA v26.1 for AG881-C-004 Japan study, and MedDRA v25.1 for other studies.
d Grading of TEAE severity used CTCAE v5.0 for Study AG881-C-004 and CTCAE v4.03 for Studies AG881-C-001, AG881-C-002, and AG120-881-C-001. Grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life Threatening, 5=Fatal.
e Drug interrupted, Drug withdrawn, Dose reduced, Dose not changed, Unknown, Not applicable.
f Recovered/resolved, Recovered/resolved with sequelae, Recovering/resolving, Not recovered/not resolved, Fatal, Unknown.
Data Cutoff Date:
AG120-881-C-001: [redacted]20[redacted]
AG881-C-002: 17OCT2022
AG881-C-004 CSR: 06SEP2022
AG881-C-004 JPN_CSR: 14MAR2024
AG881-C-001: [redacted]20[redacted]
AG881-C-007: [redacted]20[redacted]

ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）

2.7.5　参考文献

日本セルヴィエ株式会社

臨床概要で引用した参考文献は、以下の各モジュールの参考文献の項に記載し、各文献をモジュール 5.4 に添付した。

モジュール 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要
モジュール 2.7.2　臨床薬理の概要
モジュール 2.7.3　臨床的有効性の概要
モジュール 2.7.4　臨床的安全性の概要

ボラシデニブ　クエン酸水和物

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

1.　臨床試験一覧表 6
2.　AG120-881-C-001 試験の概要 8
3.　AG881-C-001 試験の概要 22
4.　AG881-C-002 試験の概要 31
5.　AG881-C-004 試験の概要 42
5.1　2 回目の中間解析 42
5.2　日本人サブ解析 53
6.　AG881-C-005 試験の概要 64
7.　AG881-C-006 試験の概要 72
8.　AG881-C-007 試験の概要 78
9.　AG881-C-008 試験の概要 87
10.　PKH-95032-008 試験の概要 96
11.　PKH-95032-009 試験の概要 103
12.　死亡例及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細な叙述 117
12.1　AG881-C-004 試験（非日本人） 117
12.2　AG881-C-004 試験（日本人） 176
12.3　AG120-881-C-001 試験 186

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration -time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$ $AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$ $AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration- time curve from 0 to the last measurable concentration	定量可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance following oral administration	見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CR	complete response	完全奏効
CRU	Clinical Research Unit	臨床試験病棟
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DDS	Dose-Determining Set	用量決定解析対象集団
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
ECHO	echocardiogram	心エコー

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）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EOT	End of Treatment	投与終了
EWOC	escalation with overdose control	過大用量の制御を伴う増量法
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	—
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	geometric Mean Ratio	幾何平均値の比
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IA2	Interim Analysis 2	2回目の中間解析
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ITT	intent-to-treat	—
JAS	Japan analysis set	日本解析対象集団
KM	Kaplan-Meier	—
KPS	Karnofsky Performance Scale	—
LPPS	Lansky Play-Performance Scale	—
LSM	least squares mean	最小二乗平均
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
mR	minor response	最小奏効
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRS	magnetic resonance spectroscopy	磁気共鳴スペクトロスコピー
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	multi-gated acquisition	マルチゲート収集法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効率
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per-Protocol Set	—
PR	partial response	部分奏効

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）
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas	—
RBC	red blood cell	赤血球
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
StD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TGR	tumor growth rate	腫瘍増殖率
T_{max}	time to reach maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度到達時間
TTNI	time to next intervention	次介入開始までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vz/F	apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral administration	経口投与後の終末相における見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.　臨床試験一覧表

実施地域、開発の相	試験番号（資料 ID）	試験報告書の添付場所	健康被験者又は患者の診断名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験者数	用法・用量、投与方法	投与期間	試験の進行状況、報告書の種類
海外 第 I 相	AG881-C-007 (np41876)	5.3.1.1	健康被験者	2 種類の製剤（F1 と s）の PK 比較、 食事の影響、DDI	非盲検、 3 順序 4 期試験	36	ボラシデニブ 50 mg QD 経口投与 ボラシデニブ 50 mg QD 経口投与　オメプラゾール 40 mg QD 経口投与	ボラシデニブ単回投与 オメプラゾール QD × 4 日	完了 最終 CSR
海外 第 I 相	AG881-C-005 (np41892)	5.3.3.1	健康被験者	経口投与時のマスバランス、バイオアベイラビリティ	非盲検試験	5	［^{14}C］ボラシデニブ 50 mg 経口投与、 ［$^{13}C_3{}^{15}N_3$］ボラシデニブ 100 μg 静脈内投与	ボラシデニブ単回経口投与、 マイクロドーズ静脈内投与	完了 最終 CSR
海外 第 I 相	AG881-C-002 (np42430)	5.3.3.2	固形癌	安全性、忍容性、PK/PD	非盲検、用量漸増試験	93 （神経膠腫以外：41 神経膠腫：52）	神経膠腫以外：ボラシデニブ 25 mg QD～400 mg QD 経口投与 神経膠腫：ボラシデニブ 10 mg QD～300 mg QD 経口投与	疾患進行までボラシデニブ QD	完了 中間 CSR
海外 第 I 相	AG120-881-C-001 (np42428)	5.3.3.2	神経膠腫	腫瘍中の 2-HG 濃度	無作為化、対照、非盲検試験	49 （ボラシデニブ：24）	イボシデニブ 500 mg QD 経口投与 250 mg BID 経口投与 ボラシデニブ 50 mg QD 経口投与 10 mg QD 経口投与	疾患進行までボラシデニブ QD、イボシデニブ QD	進行中 中間 CSR
海外 第 I 相	AG881-C-008 (np41878)	5.3.3.3	健康被験者	日本人及び非アジア人における PK	非盲検、単回投与試験	32	ボラシデニブ 10 mg QD 経口投与 50 mg QD 経口投与	ボラシデニブ単回投与	完了 最終 CSR
海外 第 I 相	PKH-95032-008 (np42432)	5.3.3.3. 	健康被験者	肝機能障害患者における PK	非盲検、単回投与試験	20	ボラシデニブ 20 mg QD 経口投与	ボラシデニブ単回投与	完了 最終 CSR

実施地域、開発の相	試験番号（資料 ID）	試験報告書の添付場所	健康被験者又は患者の診断名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験者数	用法・用量、投与方法	投与期間	試験の進行状況、報告書の種類
海外 第 I 相	AG881-C-006 (np41875)	5.3.3.4	健康被験者	PK – ラモトリギンとの DDI	非盲検、DDI 試験（ラモトリギン）	22	ボラシデニブ 50 mg QD 経口投与 ラモトリギン 50 mg QD 経口投与	ボラシデニブ QD × 15 日 ラモトリギン単回投与	完了 最終 CSR
海外 第 I 相	PKH-95032-009 (np42433)	5.3.3.4	健康被験者	PK – 食事の影響、シプロフロキサシンとの DDI	非盲検、単回投与試験（食事、シプロフロキサシン）	サブ試験 A：36 サブ試験 B：28	［A］ボラシデニブ 40 mg QD 経口投与 ［B］ボラシデニブ 20 mg QD 経口投与 シプロフロキサシン 500 mg QD 経口投与	ボラシデニブ QD シプロフロキサシン QD × 14 日	完了 最終 CSR
国際共同 第 III 相	AG881-C-004 (np42431)	5.3.5.1	神経膠腫	有効性、安全性	二重盲検、プラセボ対照試験	331	ボラシデニブ 40 mg QD 経口投与 プラセボ	疾患進行までボラシデニブ QD	進行中 中間 CSR
国際共同 第 III 相 日本人サブセット	AG881-C-004 (np42431)	5.3.5.1	神経膠腫	有効性、安全性	二重盲検、プラセボ対照試験	3（安全性導入期） 16（無作為化期）	ボラシデニブ 40 mg QD 経口投与 プラセボ	疾患進行までボラシデニブ QD	進行中 中間 CSR
海外 第 I 相	AG881-C-001 (np41873)	5.3.5.2	血液悪性疾患	安全性、忍容性	非盲検、用量漸増試験	46	ボラシデニブ 25 mg QD 経口投与～1100 mg QD 経口投与	疾患進行又は DLT 発現までボラシデニブ QD	完了 最終 CSR

2.　AG120-881-C-001 試験の概要

治験の標題：*IDH1* 変異を有する非造影病変を有する再発低悪性度神経膠腫患者を対象に AG-120 及び AG-881 を評価する第 I 相、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、周術期試験

治験責任医師／治験調整医師：[redacted], MD

治験実施医療機関数及び参加国数：7 施設（米国）

治験期間：

開始日：2018 年[redacted]月[redacted]日

完了日：進行中、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間データカットオフ日）

治験の開発の相：第 I 相

公表文献（参考文献）：

Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(3):615-622. doi:10.1038/s41591-022-02141-2

治験の背景及び根拠：

本第 I 相周術期試験（AG120-881-C-001）は、脳組織中の 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の抑制を測定することによりイボシデニブ（治験成分記号：S095031 又は AG-120）及びボラシデニブ（治験成分記号：S095032 又は AG-881）の薬力学的活性を評価すること、及び治験薬投与後の薬物濃度を測定することにより薬物動態（PK）を評価することを目的として実施した。また、本試験は、各薬剤について 2-HG の抑制が認められた最小有効量を最大 2 つの用量（検討した用量）から特定することも目的とした。

表 2:1　　目的、評価項目及び estimand

目的	評価項目
主要目的 • 本試験の主要目的は、外科的切除が必要なイソクエン酸脱水素酵素タンパク質 1（*IDH1*）R132H 変異を有し、非造影病変を有するグレード 2 又は 3 の再発低悪性度神経膠腫（LGG）患者を対象に、術前にイボシデニブ又はボラシデニブを投与し、切除した腫瘍と非投与対照群の腫瘍中の 2-HG 濃度を測定し、比較することであった。	**主要評価項目** • 主要評価項目は、外科的切除した腫瘍中の 2-HG 濃度であった。
Estimand の特性：	
副次的目的 • イボシデニブ又はボラシデニブの安全性プロファイルを選択された 2 つの用量まで評価する • イボシデニブ又はボラシデニブの投与前及び投与後の血漿中 2-HG の変化量を非投与対照群と比較評価する • 腫瘍組織中及び血漿中のイボシデニブ又はボラシデニブの PK を評価する • LGG を対象に、改訂 Response Assessment in Neuro-oncology for low-grade glioma（RANO-LGG）基準を指標として、残存病変におけるイボシデニブ又はボラシデニブ単剤療法の予備的臨床効果を評価する	**副次評価項目** • 有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、及び投与中止に至った AE。AE の重症度は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver. 4.03 により評価する。安全性臨床検査パラメータ、身体検査所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、左室駆出率（LVEF）の評価、及び Karnofsky Performance Scale（KPS）。 • 血漿中の 2-HG 濃度のベースラインからの変化量 • 投与後の腫瘍組織中のイボシデニブ又はボラシデニブの濃度、血漿中濃度－時間プロファイル、及びイボシデニブ又はボラシデニブの PK パラメータ • 画像検査［磁気共鳴画像法（MRI）］を継続的に治験担当医師が評価し、改訂 RANO-LGG 基準に基づき奏効を判定する。

試験デザイン：

本試験は、外科的切除が必要な、*IDH1* R132H 変異を有し、非造影病変を有するグレード 2/3 の再発 LGG 患者を対象に、イボシデニブ及びボラシデニブを経口投与する第 I 相、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、周術期試験であった。本試験の主要目的は、術前にイボシデニブ又はボラ

シデニブを投与したときの、*IDH1* R132H 変異を有する非造影病変を有するグレード 2/3 の再発 LGG 患者から切除した腫瘍中の 2-HG 濃度を測定し、非投与対照群の腫瘍中の 2-HG 濃度と比較することであった。

副次的目的には、安全性評価項目の評価、投与後の血漿検体における 2-HG 濃度を非投与対照群と比較した評価、投与後の腫瘍組織及び血漿検体中の薬物濃度の評価、及び改訂 RANO-LGG 基準を指標として評価する残存病変でのイボシデニブ又はボラシデニブ単剤療法の予備的臨床効果の評価が含まれた。

本試験には約 45 例の評価可能被験者を組み入れる計画であった。本試験への組入れは逐次的であり、初めにイボシデニブ 500 mg 1 日 1 回（QD）、ボラシデニブ 50 mg QD、及び非投与群を評価する。約 10 例の評価可能被験者にイボシデニブ 500 mg QD を投与し、約 10 例の被験者にボラシデニブ 50 mg QD を投与した。追加の約 5 例の評価可能被験者には、イボシデニブもボラシデニブも投与しなかった（非投与群、術前対照群）。これらの 3 つの投与群への組入れは同時に開始されることになっていた。試験の適格基準をすべて満たした被験者を、イボシデニブ 500 mg QD 投与群、ボラシデニブ 50 mg QD 投与群又は術前に治験薬を投与しない群に 2:2:1 で無作為に割り付けた。イボシデニブ 500 mg QD 投与群、ボラシデニブ 50 mg QD 投与群及び非投与対照群の評価後、イボシデニブ 250 mg 1 日 2 回（BID）投与群及びボラシデニブ 10 mg QD 投与群の組入れを開始した。

被験者をイボシデニブ 250 mg BID 投与群又はボラシデニブ 10 mg QD 投与群のいずれかに 1:1 で無作為に割り付けた。約 10 例の評価可能被験者がイボシデニブ 250 mg BID の投与を、約 10 例の被験者がボラシデニブ 10 mg QD の投与を受けた。

術前に治験薬投与を受ける群に割り付けられた被験者には、術前にあらかじめ規定された期間（28 日間）にわたってイボシデニブ又はボラシデニブを投与し、非投与群に割り付けられた被験者は事前に規定された期間よりも早く手術に進むことが許容された。術後、すべての被験者（術前に非投与群に無作為化された被験者を含む）に、疾患進行又は許容できない毒性の発現のいずれかに該当する最も早い時点までイボシデニブ又はボラシデニブを投与する選択肢が与えられた。

各被験者の投与期間は以下の期間で構成された：

<u>スクリーニング期間</u>

同意取得後、手術前の Cycle 1 Day 1（C1D1）の 28 日以内にすべての被験者にスクリーニング手順を実施し、適格性を判定した。

同意取得時から適格性が確認されるまでの期間に、治験関連の手順から生じた SAE のうち、治験関連の手順と関連ありと評価された SAE を報告した。

すべての被験者に対してスクリーニング時に画像検査（MRI）を実施し、中央判定のため中央画像診断施設に提出し、非造影病変の確定及び腫瘍の大きさの測定を実施した。被験者はいずれも、2D T2 強調画像、3D T2 強調画像、又は fluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）画像のいずれかによりスライス厚が 5 mm 以下及びスライス間ギャップが最大 1 mm、1×1×1 cm の非造影病変を有する腫瘍が 1 個以上ある、MRI により非造影な病変を有する疾患であることが中央検査機関で確定され

ていなければならなかった。また、すべての被験者が治験実施医療機関での評価に基づき、*IDH1* R132H 変異神経膠腫であることが確認されていなければならなかった。

2×2×2 cm 以上の大きさの腫瘍が 1 個以上あることが中央検査機関の評価により確定された被験者サブグループについて、標準化磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）プロトコルを用いて腫瘍の 2-HG の測定を実施した。これらの被験者には、スクリーニング期間に MRI-MRS スキャンを 2 回実施し、中央検査機関の解析に提出するように求めた。

すべての被験者を対象としたその他のスクリーニング手順には、既往歴、手術歴及び投薬歴、詳細な身体検査、身長及び体重、バイタルサイン、KPS、12 誘導 ECG の 3 回連続測定、LVEF の評価、遺伝子変異解析のための口腔粘膜スワブ検査、保存腫瘍検体の採取、臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び妊娠検査）が含まれた。

術前投与期間及び手術

イボシデニブ又はボラシデニブを投与した被験者は、手術当日を含め最低 28 日間投与を受けた（+7 日の追加投与が許容された）。イボシデニブ又はボラシデニブの 28 日間（+7 日の追加投与が許容された）の投与後に手術に進むことができなかった被験者は、メディカルモニターと協議の上、手術まで投与を継続することが認められた。臨床的に必要な場合は、組入れ後 28 日（+7 日）よりも早く手術に進むことが許容された。

すべての被験者（手術前に非投与群に無作為化された被験者を含む）は、投与期間を通して安全性評価を受けた。これには、限定的な身体検査、バイタルサイン（体重を含む）、KPS、ECG 及び臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び妊娠検査）が含まれた。

すべての被験者（非投与対照群の被験者を含む）から、規定された時点に血漿中 2-HG 濃度の解析用として一連の血液検体を採取した。投与を受けた被験者の検体を解析し、イボシデニブ又はボラシデニブの血漿中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータを特定した。

投与期間中の MRI 検査により疾患進行の程度を評価し、スクリーニング時の MRS で 2-HG ピークが測定可能な被験者については、外科的切除前 1 週間以内に投与中の MRI-MRS スキャンを実施した。手術当日（術前 2 日以内が許容された）、すべての被験者は、以下を含む安全性評価を受けた：体重を含めた詳細な身体検査、バイタルサイン、KPS、ECG 及び臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、妊娠検査）。また、臨床的に実施可能な場合は、すべての被験者から脳脊髄液（CSF）検体を採取した。手術中（腫瘍切除から約 30 分以内）も、すべての被験者（非投与対照群の被験者を含む）から 2-HG 濃度及び PK パラメータ（投与被験者のみ）用に血液検体を採取した。

術後投与期間

手術及び臨床的に重要な毒性から十分に回復した後、すべての被験者（手術前に非投与群に無作為化された被験者を含む）は、疾患進行又は許容できない毒性の発現のいずれかに該当するまで、28 日間サイクルでイボシデニブ又はボラシデニブの投与を受けることを選択できた。術後、被験者はイボシデニブ又はボラシデニブの投与を開始し、最低でも 2 週間、最長で 6 週間まで投与した。被験者は、術前に割り付けられた薬剤の投与を同用量で継続し、非投与対照群に組み入れられた被験者は、開始用量としてイボシデニブ 500 mg QD 又はボラシデニブ 50 mg QD のいずれかに 1:1 で無

作為に割り付けられた。術後投与期間において、イボシデニブ 250 mg BID 投与群に割り付けられ、イボシデニブ 250 mg BID の投与を受けていた被験者は、メディカルモニターと協議の上でイボシデニブ 500 mg QD を投与する選択肢があり、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群に割り付けられ、ボラシデニブ 10 mg QD を投与していた被験者には、メディカルモニターと協議の上でボラシデニブ 50 mg QD の投与を受ける選択肢があった。別の用量を投与するためには、、薬剤に起因する用量調節が必要な AE が発現することなく、術後に最初に割り付けられた用量を 1 サイクル以上投与する必要があった。

すべての被験者は投与期間を通して安全性評価を受ける必要があり、これには、限定的な身体検査、体重、KPS、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、妊娠検査）が含まれた。

すべての被験者は、投与の延期及び／又は投与の中断にかかわらず治験薬投与期間中（術後にイボシデニブ又はボラシデニブの投与を継続している被験者について）及び／又は疾患進行が疑われた場合はいつでも、疾患重症度の程度を評価するために MRI を受けなければならなかった。

投与終了及び安全性追跡調査

治験薬投与の永続的な中止後、すべての被験者は、投与終了（EOT）評価（治験薬の最終投与後 7 日以内）及び投与後の安全性追跡調査来院［最終投与後 28 日（+5 日以下）以上経過した時点］を実施することとされていた。本試験への参加同意が撤回されていない限り、治験実施計画書に明記されている評価を実施するために、あらゆる努力がなされた。追跡調査来院時に実施する評価には、KPS、ECG 及び AE 並びに併用薬の記録が含まれた。被験者が手術後にイボシデニブ又はボラシデニブの投与を受けなかった場合は、手術時の来院を EOT 来院とみなすことができた。

試験終了

各被験者は、試験終了来院（被験者がイボシデニブ又はボラシデニブの投与を永続的に中止した時点と定義）を実施することとされており、安全性評価のために最終投与後 28 日間（+5 日以下）、又は死亡、追跡不能、若しくは同意の撤回まで追跡調査した。

被験者数（計画時及び解析時、ボラシデニブ群）：

計画時：約 10 例の被験者をボラシデニブ 50 mg QD 投与群に、約 10 例の被験者をボラシデニブ 10 mg QD 投与群に、及び約 5 例の被験者を非投与対照群に無作為に割り付けることとした。

解析時：計 24 例の被験者に、術前又は術後のいずれかにボラシデニブを投与した。14 例の被験者をボラシデニブ 50 mg QD 投与群に（術前に非投与群に割り付けられ、術後にボラシデニブ 50 mg QD 投与群に割り付けられた 2 例の被験者を含む）、10 例をボラシデニブ 10 mg QD 投与群に無作為に割り付けた。ボラシデニブを投与した 12 例が投与を継続中である。

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たした被験者を本試験への組入れに適格とした：

1. 年齢 18 歳以上

2. グレード 2 又は 3 の再発 LGG（WHO 分類 2016 年版に従った乏突起膠腫又は星細胞腫）であることが組織学的又は細胞学的に確定されている
3. 治験実施医療機関の検査により *IDH1* R132H 遺伝子変異を有することが確認されており、治験実施医療機関の検査で *1p19q* 又は *ATRX* 変異状態が記録されている
4. 2D T2 強調画像、3D T2 強調画像、又は FLAIR のいずれかで、スライス厚 5 mm 以下、スライス間ギャップ最大 1 mm、1×1×1 cm の非造影病変を有する腫瘍が 1 個以上あり、MRI により本質的に非造影病変を有する疾患であることが中央検査機関で確定されている
5. 臨床的切除の対象であるが、その手術が緊急に必要ではない（例：2～4 カ月以内の手術が適切）
6. KPS が 60%以上である
7. 推定生存期間が 12 カ月以上である
8. 以下の基準により証明される適切な骨髄機能がある：
   a. 絶対好中球数≥1.5×10^9/L
   b. ヘモグロビン≥9 g/dL（9 g/dL 未満の場合は 9 g/dL まで輸血してもよい）
   c. 血小板≥100×10^9/L
9. 以下の基準により証明される適切な肝機能がある：
   a. 血清中の総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下である。ただし、ジルベール症候群又は疾患病変が原因と考えられ、メディカルモニターによる承認を得た場合を除く）。
   b. 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）が基準値内であること並びにアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2.5 倍以下である
10. 以下の基準により証明される適切な腎機能がある：
    a. 血清クレアチニンが 2.0 × ULN 以下
       又は
    b. Cockcroft-Gault 式糸球体濾過量（GFR）推算値に基づきクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超：
       (140−年齢) × (体重 kg) × (女性の場合は 0.85)/72 × 血清クレアチニン
11. ベースラインまでに受けた手術、放射線療法、又はその他の抗がん療法の臨床的に重要な毒性の影響から回復している。ただし、医学的な管理下で安定している場合を除く。
12. 妊娠可能な女性は、投与開始前の血清妊娠検査で陰性でなければならない。血清妊娠検査結果が曖昧な場合は産科医により陰性であることが確認されなければならない。妊娠可能な女性は、性的に成熟した女性で、子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は卵管閉塞術を受けていない、又は自然閉経（24 カ月間連続する無月経）に至っておらず過去 24 カ月間に月経があった女性と定義する。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性パートナーがいる生殖能力のある男性は、同意書を提出した時点から本試験中を通して及び治験薬の最終投与後 90 日間（男女とも）、性的禁欲又は 2 種類の効果的な避妊法（少なくとも 1 種類はバリア法）を使用することに同意しなければならない。効果的な避妊法とは、ホルモン避妊薬（経口、注射、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、コンドームと殺精子剤の併用、又は男性パートナーの不妊手術と定義する。

13. 同意説明文書を理解でき、同意書に署名する意思があり、来院スケジュール及び試験に関するすべての手順を遵守する意思がある。治験実施医療機関及び／又は治験実施医療機関の治験審査委員会（IRB）／独立倫理委員会（IEC）により許容され、承認された場合は、同意書を提出することができない被験者に代わり、法的に認められた代諾者が同意することが許容された。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験から除外した：

1. イボシデニブ若しくはボラシデニブの初回投与前 1 カ月以内に全身抗がん療法を受けた、又はイボシデニブ若しくはボラシデニブの初回投与前 14 日までに別の治験薬の投与を受けた。さらに、その治験薬の消失半減期の 5 倍以上の期間が経過するまでイボシデニブ又はボラシデニブの初回投与を実施してはならない。
2. イボシデニブ又はボラシデニブの初回投与前 6 カ月以内に放射線療法を受けた（注：生検又は手術前の放射線照射は許容された）
3. IDH 阻害薬の投与歴がある
4. ベバシズマブ（アバスチン）の投与歴がある
5. 妊娠中又は授乳中である
6. Day 1 前 7 日以内に全身の抗感染療法が必要な活動性感染又は 38.5°C を超える原因不明の発熱がある（治験担当医師の判断で、腫瘍熱の被験者は組み入れ可能）
7. イボシデニブ又はボラシデニブの成分のいずれかに対する既知の過敏症がある
8. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス III 又は 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、治験薬の投与開始前 6 カ月以内に重大な活動性心疾患がある、又は心エコー（ECHO）若しくはマルチゲート収集法（MUGA）スキャンによる LVEF が 40%未満である
9. Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）が 450 ms 以上、又は QT 延長リスク又は不整脈事象のリスクを高める他の因子（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QTcF 間隔延長のある患者は、メディカルモニターが検討した上で組入れを判断する。
10. QT 間隔を延長させることが知られている薬物療法を受けている。ただし、治験薬投与前に他の薬物療法に切り替え、消失半減期の 5 倍以上の期間が経過している、又は試験期間中に当該薬物療法を適切にモニタリングすることが可能な場合を除く。（代替療法が利用できない場合は、QTcF を慎重にモニタリングする）。
11. 活動性 B 型肝炎（HBV）又は活動性 C 型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査陽性、又は既知の AIDS 関連疾患がある。HCV に対するウイルス学的著効を示す患者又は過去の HBV 感染に対する免疫のある患者は許容された。治験実施医療機関の治療慣習に従って適切に抑制されている慢性 HBV のある患者は許容された。

12. 活動性の炎症性胃腸疾患、慢性下痢、胃切除歴又はラップバンド術を施した嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与した薬剤の消化又は胃腸での吸収を制限する他の疾患がある。医学的治療下の胃食道逆流性疾患は許容される（薬物相互作用の可能性がない場合）。
13. MRI 又はコンピュータ断層撮影（CT）スキャンのいずれかにより頭蓋内又は腫瘍内出血のエビデンスがある。術後の変化、点状出血、又はヘモジデリンが消失している患者は適格とする。
14. ：最近（Day 1 前 12 カ月以内）又は現時点での自殺念慮若しくは自殺行動、試験参加又は治験薬の投与に関連するリスクが増大する可能性がある又は試験成績の解釈を妨げる可能性がある、及び治験担当医師の判断により被験者を本試験に組入れることが不適切となる可能性がある臨床検査値の異常など、その他の急性又は慢性の医学的又は精神的状態がある。
15. 進行性多巣性白質脳症（PML）の既往歴がある。

治験薬／被験薬：

治験薬はすべて治験依頼者が供給した。ボラシデニブは経口投与用の 5 mg 及び 25 mg 錠剤で供給した。イボシデニブは経口投与用の 250 mg 錠剤で供給した。

- イボシデニブ 500 mg QD
- イボシデニブ 250 mg BID
- ボラシデニブ 50 mg QD
- ボラシデニブ 10 mg QD

手術に先立ち、各投与群の被験者にイボシデニブ又はボラシデニブを 28 日（+7 日）間経口投与した。非投与対照群の被験者には術前にいずれの治験薬も投与しなかった。被験者には、臨床的に必要なため手術が早く実施された場合を除き、28 日（+7 日）間のすべての治験薬を服用するためにあらゆる努力をするよう指示した。手術当日は術前に少量の水で服用するよう指示した。

術後の治験薬を投与することを選択した被験者は、術後、イボシデニブ又はボラシデニブを 28 日間サイクルの Day 1～28 に経口投与した。投与は継続して行われ、休薬期間は予定されなかった。

被験者には、治験依頼者が包装及びラベル表示した瓶を術前の Day 1 に 28 日間の投与ができる適切な数、及び術後の各サイクルの D1 に 28 日間の投与ができる適切な数を処方した。

別の方法として、次の予定来院までの適切な数の瓶を処方した。未使用の錠剤（又は空の瓶）は次回の予定来院時にすべて返却するように依頼した。

被験者に、治験薬の服用に関する情報（毎日の服用の確認、服用しなかった理由など）を記録するための各サイクル用の投与日誌を配布した。

被験者には、毎日ほぼ同じ時間に服用するように指示した。各用量はコップ一杯の水で、可能な限り短い時間で服用することとした。錠剤は丸ごと飲み込み、噛まないように指示した。毎日の各用量は 2 時間以上絶食後（飲水は許容）に服用することとした。ボラシデニブの投与後少なくとも 1 時間は食物の摂取を避けることとした。イボシデニブ投与群の被験者は食事と関係なく錠剤を服用できた。イボシデニブ錠剤を食事とともに服用する場合は、グレープフルーツ又はグレープフルーツ製品を避け、高脂肪食の摂取を避けるよう助言した。

統計手法：

本項では、ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群及び非投与対照群［N=5（5 例すべての被験者の術前データが含まれ、ボラシデニブに割り付けられた 2 例の被験者の術後データが含まれる）］から得た結果を詳述する。

本試験では以下の解析対象集団を評価し、データの提示に用いた。

- Intent to Treat 解析対象集団（ITT）：無作為化されたすべての被験者。ITT は、人口統計学的特性、被験者の内訳、過去の療法及びベースライン特性の解析に用いられる主要解析対象集団である。
- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。被験者は、受けた投与に従って分類する。受けた投与とは、1 回以上投与した場合は割り付けられた投与群、割り付けられた投与を 1 回も実施しなかった場合は最初の投与群と定義する。SAS は、安全性解析の主要な解析対象集団であり、特に記載のない限り、他のすべての解析の既定の解析対象集団である。
- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、外科的切除を受けた、免疫組織化学（IHC）により *IDH1* R132H 変異陽性で、2-HG 解析用に十分な腫瘍量及び評価可能な腫瘍内容物があったすべての被験者。投与を受けた場合は、割り付けられた投与を術前に 1 回以上受け、術前の 2 週間以内には未服用がない被験者を含める。被験者は割り付けられた投与群に従って分類する。FAS は主要評価項目の主要解析対象集団である。
- 最大の解析対象集団-血漿（FAS-Plasma）：無作為化され、IHC 又は遺伝子シーケンシングにより *IDH1* R132H 変異陽性であったすべての被験者。ベースライン時の血漿から 2-HG 濃度が入手可能であり、ベースライン以降の測定値が 1 つ以上あり、投与を受けた場合は、術前 2 週間以内に、2回以上の未服用がなく、かつ2回以上誤った用量での服用がなかった被験者を含める。被験者は割り付けられた投与群に従って分類される。FAS-Plasma は、血漿検体中の 2-HG 濃度の解析に主要な解析対象集団である。
- 有効性解析対象集団（EAS）：無作為化され、術後に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者で、ベースラインのスキャン及びベースライン後のスキャンが 1 つ以上入手でき、奏効が評価可能な集団。被験者は、割り付けられた投与群に従って分類される。EAS は臨床効果の解析に主要な解析対象集団となる。

薬物動態解析対象集団（PAS）

薬物動態解析対象集団は無作為化され、ボラシデニブについて評価可能な PK データを提供する血液検体、腫瘍検体、又は CSF 検体が 1 つ以上あるすべての被験者で構成された。PAS は、腫瘍組織、血漿及び CSF を用いた PK データの要約及び一覧表並びに得られた血漿中 PK パラメータの一覧表及び要約についての主要な解析対象集団であった。

主要有効性評価項目の評価方法

切除した腫瘍組織中の 2-HG 濃度について、投与群別［ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群（開始された場合）、非投与対照群］に記述統計量を示すこととした。

投与群（ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群、イボシデニブ 500 mg QD 投与群、イボシデニブ 250 mg BID 投与群）と非投与群とを比較するために、階層ベイズモデル

を適用して 2-HG 濃度を対数スケールで解析することとした。このモデルでは、バンクに保存されている非投与の凍結参照検体及び組み入れられた非投与対照群の被験者間の 2-HG の濃度情報を動的に利用することが可能であり、その結果、2 つのデータソース（バンクに保存されている凍結参照検体と本試験の非投与被験者）が類似している場合は検出力の増加に、2 つのデータソースが大幅に異なる場合は、バイアスの制御につながる。2-HG の抑制が十分か否かを各投与群と非投与対照群間で評価するための比較を以下の 2 つの記述の事後確率により評価することとした：

1. 投与群の 2-HG 濃度は非投与群よりも低い
2. 投与群の 2-HG 濃度は非投与群の被験者よりも−0.7 単位以上低い（2-HG 濃度スケールで 80%の低下を表す）。

各投与群（ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群、イボシデニブ 500 mg QD 投与群、イボシデニブ 250 mg BID 投与群、非投与対照群）の対数スケールでの 2-HG 濃度の事後平均及び 95%信用区間、並びに投与群と非投与対照群の差を示した。各投与群の対数スケールでの 2-HG 濃度が未投与群よりも低い事後確率、及び各投与群の対数スケールでの 2-HG 濃度が−0.7 以上低い（2-HG 濃度スケールで非投与群に対して 80%の低下を表す）事後確率を示した。

各投与群［ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群（開始された場合）、イボシデニブ 500 mg QD 投与群、イボシデニブ 250 mg BID 投与群（開始された場合）、非投与対照群］の 2-HG 濃度の事後中央値及び 95%信用区間、並びに投与群の非投与対照群と比較した 2-HG の抑制率（%）を記載した。

FAS は主要評価項目の主要解析対象集団である。

切除された腫瘍の 2-HG 濃度を被験者別に記載する。

主要有効性評価項目の探索的解析は分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施し、投与による差を評価した。術前投与群の対数スケールでの 2-HG 濃度の最小二乗平均（LSM）推定値、標準誤差、及び 95%信頼区間（CI）を示した。術前投与群間の LSM の差も、p 値（両側）及び 95% CI とともに記載した。

副次的有効性評価項目の評価方法

血漿中 2-HG 濃度の変化

血漿検体中の 2-HG 濃度の実測値及びベースラインからの変化量（投与前）の推移の記述統計量を投与群別（ボラシデニブ 50 mg QD 投与群、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群、非投与群）に要約した。血漿検体中の 2-HG 濃度は被験者別及び来院別でも要約した。

反復測定混合効果モデル（MMRM）を用い、MMRM が収束した場合は、血漿検体中の 2-HG 濃度の対数スケールでのベースラインからの変化量の推移（来院別）を解析した。

MMRM が収束した場合は、MMRM に投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの血漿検体中の 2-HG 濃度を共変量として用いた。無構造の分散－共分散構造を用いて残差の分散－共分散行列マトリックスを作成した。この解析が収束しなかった場合は、以下の構造を検討した：複合対称（CS）又は分散成分（VC）。解析には、赤池情報量規準により決定されるとおり、ベストフィットに収束する分散－共分散構造を用いた。ベースラインからの変化量の MMRM による LSM 推定値、標準誤差、及び 95% CI を投与群別及び来院別に示す。来院別の投与群と非投与対照

群間の LSM の差を p 値（両側）及び 95% CI とともに示す。血漿中 2-HG 濃度のベースラインからの変化率及び 95% CI を投与群及び来院別に示す。

MMRM 解析では、特定の来院時における被験者の血漿中 2-HG 濃度の欠測は補完しなかった。FAS-Plasma 解析対象集団が、血漿検体中の 2-HG 濃度解析用の主要な解析対象集団であった。

薬物動態

予定された時点での腫瘍組織、血漿及び CSF 中のボラシデニブ濃度について、記述統計量［被験者数、平均値、標準偏差（StD）、幾何平均値及び変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値］を要約した。

記述統計量（例：被験者数、平均値及び StD）を用いて各群の血漿中の PK パラメータを要約した。

臨床効果

各時点での奏効及び最良総合効果（BOR）を被験者別に一覧にした。各カテゴリの奏効率及び全奏効率（ORR）は群別［ボラシデニブ 50 mg QD 群、ボラシデニブ 10 mg QD 群、非投与群（該当する場合）］に要約した。奏効率について両側 95% CI を算出した。

各時点（来院時）の治験担当医師判定による奏効を被験者別及び期間別（術前及び術後）に一覧にした。

Kaplan-Meier 法を用いて、術後の C1D1 から疾患進行又は死亡日までの期間［無増悪生存期間（PFS）］を推定した。必要に応じて点推定値及び 95%CI を示した。

奏効は、実施医療機関の治験担当医師が改訂 RANO-LGG 基準を用いて実施医療機関で評価した。

ORR 及び PFS の要約解析については、進行（PD）の奏効評価がなされた時点で、以降の奏効評価は臨床効果解析の評価に含まれなかった。個々の奏効評価はすべて改訂 RANO-LGG 基準関連データ一覧に含めた。

臨床効果解析の主要な解析対象集団は EAS であった。

被験者数の決定

バンクに保存された凍結参照検体と非投与被験者間の 2-HG 濃度の情報を動的に借用することが可能となる階層ベイズモデルを用いて、ボラシデニブ 50 mg QD 群と非投与群とを比較した。薬剤曝露データ、安全性データ及びボラシデニブ 50 mg QD 投与で 2-HG の十分な抑制が達成されたか否かを評価する事後確率を含めたデータ全体を、ボラシデニブ 10 mg QD 群の組入れに進むかどうかを決定する上ですべて検討した。ボラシデニブ 10 mg QD 群と非投与群に対しても同様の比較を実施した。

広範囲な統計シミュレーションを実施し、本試験デザインの動作特性を評価した。

シミュレーションに基づき、非投与群とバンクに保存された凍結参照検体間の 2-HG 濃度が同程度（StD 0.28）で 2 つのデータソース間の適切な借用が可能であり、最初に検討した群と非投与対照群間の真の差が対数スケールで−1（2-HG 濃度スケールで 90%の低下）、最初に検討した群で被験者 10 例、非投与対照群で被験者 5 例、及びバンクに保存された参照検体からの動的借用が 25 例と仮定すると、投与群の 2-HG 濃度が非投与群の被験者よりも低い確率が 97.5%以上及び投与群の 2-HG 濃

度が非投与群の被験者より−0.7 単位以上低い（2-HG 濃度スケールで 80%の低下を表す）確率が 70%以上となる確率は 94%であった。

主要解析は、ボラシデニブ 50 mg QD 又はボラシデニブ 10 mg QD で投与したときの腫瘍中の 2-HG 濃度を非投与対照群と比較することであった。

主要有効性評価項目の主要な解析対象集団は FAS であった。

ベースライン特性：

治験実施医療機関内の検査により、すべての被験者で、治験実施計画書で組入れに必要とされた *IDH1* R132H 変異が確認された。ベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむねバランスが取れていた。被験者の半数が乏突起膠腫であり（50 mg 投与群：57.1%、10 mg 投与群：50%）、大多数がスクリーニング時点でグレード 2 の腫瘍であった（50 mg 投与群：92.9%、10 mg 投与群：90%）。

1p19q 状態が入手可能な SAS の被験者（22/24 例）では、ボラシデニブ 50 mg QD 群の被験者 8/13 例（61.5%）及びボラシデニブ 10 mg QD 群の被験者 4/9 例（44.4%）が *1p19q* 共欠失の腫瘍を有していた。

有効性の結果：

非投与対照群と比較して、ボラシデニブを 50 mg QD 投与及び 10 mg QD 投与したときの腫瘍中の 2-HG 濃度に関する主要有効性目的は達成された。階層ベイズモデルに基づき、対数スケールでの平均 2-HG 濃度は、非投与群と比較して 50 mg QD 投与群及び 10 mg QD 投与群において数値的に低かった。腫瘍の 2-HG の事後低下率中央値（95%信用区間）は、非投与群の被験者の腫瘍と比較して、ボラシデニブ 50 mg QD 投与群の被験者の腫瘍で 92.6%（76.1%～97.6%）、ボラシデニブ 10 mg QD 投与群の被験者の腫瘍で 63.5%（−22.2%～88.4%）であった。

RANO-LGG 基準に従って、術後にボラシデニブを投与したときの予備的臨床効果が認められ、ORR［CR+PR+最小奏効（mR）］は、ボラシデニブ 50 mg QD を投与した被験者で 50.0%、ボラシデニブ 10 mg QD を投与した被験者で 37.5%であった。術後にボラシデニブを投与した EAS の 22 例の被験者全体で、治験担当医師の評価に基づき 4 例（18.2%）が PR を達成し、6 例（27.3%）が mR を達成した。

安全性の結果：

外科的切除を必要とする *IDH1* R132H 変異を有する再発、非造影、グレード 2/3 の LGG の被験者計 24 例にボラシデニブを投与した。計 14 例の被験者（術前に非投与群に割り付けられ、術後にボラシデニブ 50 mg QD 投与群に割り付けられた 2 例を含む）をボラシデニブ 50 mg QD 投与群に、10 例をボラシデニブ 10 mg QD 投与群に無作為に割り付けた。全体の投与期間（術前の期間を含む）の中央値（最小値、最大値）は、ボラシデニブ 50 mg QD 投与群及び 10 mg QD 投与群の被験者でそれぞれ 40.54 カ月（2.0 カ月、47.1 カ月）及び 37.78 カ月（5.4 カ月、39.8 カ月）であった。全体の半数を超える被験者が手術後 36 カ月以上引き続き投与を受けた。

ボラシデニブを投与した 24 例のすべての被験者（100%）に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告され、66.7%に治験担当医師により治験薬に関連すると判定された TEAE が報告された。

すべての被験者（24 例）において発現割合の高い TEAE（25%以上に発現）は、頭痛（50.0%）、疲労及び悪心（各 45.8%）、ALT 増加（41.7%）、下痢（33.3%）、AST 増加及び便秘（各 29.2%）、痙攣発作及び貧血（各 25.0%）であった。

すべての被験者（24 例）のうち 13 例（54.2%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。最も発現割合の高いグレード 3 以上の TEAE は、ALT 増加［2 例（全体の 8.3%）、2 例ともボラシデニブ 50 mg QD 群］及び痙攣発作［2 例（全体の 8.3%）、ボラシデニブ 10 mg QD 群 1 例及びボラシデニブ 50 mg QD 群 1 例］であった。

9 例（37.5%）の被験者［ボラシデニブ 50 mg QD 群の被験者 7 例（50%）及びボラシデニブ 10 mg QD 群の被験者 2 例（20%）］に SAE が発現した。

被験者 3 例（12.5%）に試験治療下で発現した注目すべき有害事象（AESI）が発現した［グレード 2 の ALT 増加（1 例）、グレード 3 の ALT 増加（1 例）、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加（1 例）、すべてボラシデニブ 50 mg QD 群の被験者］。

報告期間中に死亡例は発生しなかった。

全体として、ボラシデニブは管理可能な安全性プロファイルを示し、減量、投与中断及び中止を必要とする被験者はほとんどいなかった。ボラシデニブに関連する TEAE は、治験実施計画書に記載したリスク最小化対策により管理可能であった。

考察：

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で組入れは完了しており、AG120-881-C-001 試験は進行中である。計 24 例の被験者をボラシデニブ投与に無作為に割り付け、24 例（100%）が治験薬を 1 回以上投与された。14 例がボラシデニブ 50 mg QD 群（術前に非投与群に割り付けられ、術後にボラシデニブ 50 mg QD 投与群に割り付けられた 2 例の被験者を含む）に、10 例がボラシデニブ 10 mg QD 群に割り付けられた。12 例が引き続きボラシデニブを投与している。

有効性

主要な有効性の目的は、術前のボラシデニブの投与後に切除した腫瘍の 2-HG 濃度を測定することにより達成された。腫瘍の 2-HG に用量依存的な低下が認められ、事後低下率中央値は、非投与対照群の腫瘍と比較して、ボラシデニブ 50 mg QD 群の被験者で 92.6%（95%信用区間：76.1%, 97.6%）、ボラシデニブ 10 mg QD 群の被験者で 63.5%（95%信用区間：22.2%, 88.4%）であった。術前の投与後の腫瘍組織内のボラシデニブは測定可能であり、ボラシデニブ 50 mg QD 群における平均脳/血漿中濃度比は 1.96（90% CI：1.35, 2.03）であり、ボラシデニブの脳移行性が示された。

術後のボラシデニブ投与により予備的臨床効果が認められ、有効性が評価可能な被験者 22 例全体の ORR は PR 4 例（18.2%）及び mR 6 例（27.3%）を含めて 45.5%であった。

安全性

ボラシデニブ 50 mg QD 及び 10 mg QD の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。ボラシデニブを投与した 24 例の被験者で投与期間中央値は 38.23 カ月であり、14 例（58.3%）が 36 カ月以上投与を継続した。被験者 1 例（4.2%）が TEAE のため投与を中止し、1 例（4.2%）に減量に至った TEAE が発現し、6 例（25%）に投与中断に至った TEAE が発現した。投与中止の主な理由は、疾患進行［9 例（37.5%）］、治験担当医師の判断［2 例（8.3%）］、及び TEAE［1 例（4.2%）］であった。ボラシデニブ 50 mg QD 群の被験者 3 例（12.5%）に AESI である肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、そのうち 1 例が投与中止に至った。3 例に発現した事象はいずれも用量調節又は投与中止により消失した。

薬物動態／薬力学

平均脳腫瘍組織/血漿比は 1.69～2.94 の範囲であり、脳腫瘍組織への高い移行性が示唆され、ボラシデニブ 10 mg QD と 50 mg QD とで同程度であった。ボラシデニブ濃度は脳腫瘍組織中と比較して CSF 中ではるかに低かったが、ボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg を 1 日 1 回、約 28 日間反復経口投与したとき、CSF 中の濃度は Day 1 と比較して高い濃度が認められた。手術時の脳腫瘍組織中のボラシデニブ濃度が高いことを踏まえ、ボラシデニブは CNS 移行性の薬剤であることが確認された。平均脳腫瘍組織/血漿比の 90% CI が 2 つの投与レジメンで重なることから、異なる投与レジメンによって、血漿中で循環するボラシデニブ濃度に対する脳腫瘍への移行性が同等であることが示唆される。

結論

全体として、本試験の結果から、ボラシデニブに脳移行性があること及び術前のボラシデニブの投与により切除腫瘍組織内でオンコメタボライトである 2-HG が抑制されたことが確認された。これらのデータから、*IDH* 変異を有するグレード 2/3 の非造影病変を有する神経膠腫の被験者における管理可能な安全性プロファイル及び予備的臨床効果のエビデンスとともに、ボラシデニブのベネフィットーリスクプロファイルが望ましいものであり、*IDH1* 変異又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫患者を対象としたさらなる評価が正当であることが示された。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.　AG881-C-001 試験の概要

治験の標題：*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する進行血液悪性疾患患者を対象として AG-881 を経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：米国の 6 施設及びフランスの 1 施設（合計 7 施設）

公表文献（参考文献）：なし

治験期間（年）：

最初の被験者を登録した日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

最後の被験者が完了した日：2018 年 3 月 21 日

開発の相：第 I 相

目的：

主要目的：

- 進行血液悪性疾患患者における AG-881 の最大耐量（MTD）及び／又は第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。
- 進行血液悪性疾患患者に対し、AG-881 単剤を 28 日間サイクルの Day 1 から Day 28 に反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

- 進行血液悪性疾患患者における AG-881 の PK の特性を解析する。
- 血液検体を使用して AG-881 と 2-HG 阻害の PK／薬力学（PD）の関係を評価する。
- 進行血液悪性疾患患者における AG-881 の臨床効果の特徴を予備的に解析する。

探索的目的：

- 必要に応じ、血漿中及び尿中の AG-881 の主な代謝物を特定する。
- 骨髄、尿及び腫瘍生検の検体を使用して AG-881 と 2-HG 阻害の PK／PD 関係を評価する。
- 血漿から得た循環中 DNA について、変異型イソクエン酸脱水素酵素（IDH）及びその他の遺伝子発現量を評価する。
- チトクロム P450（CYP）3A4 の潜在的な誘導マーカーとして血漿中コレステロール及び 4β-OH-コレステロール値に対する影響を評価する。
- 骨髄、末梢血及び／又は生検検体を使用して、遺伝子、エピジェネティクス、遺伝子発現プロファイル及び形態と機能に対する影響を評価し、臨床アウトカムと相関する可能性のある感度／抵抗性のバイオマーカーとパターンを特定し特徴を解析する。
- 血漿、尿及び腫瘍生検検体を使用して、細胞代謝プロファイルの変化を評価する。
- IDH1 及び IDH2 野生型酵素の活性をモニタリングする（可能な場合）。

- AG-881 に対する反応と *IDH* 変異体アレルの頻度との関係を、患者が過去に受けた IDH 阻害薬療法との比較で評価する（可能な場合）。
- AG-120／AG-221 の試験に参加経験のある患者について、臨床、遺伝子及び分子データの関係性を AG-881 と AG-120／AG-221 の間で探索的に評価する。

治験方法：

AG881-C-001 試験は、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する進行血液悪性疾患患者を対象として AG-881 を経口投与し、安全性、PK／PD 及び臨床効果を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験であった。本試験は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、多発性骨髄腫（MM）、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（AITL）及びその他の血液悪性疾患を有する 18 歳以上の成人患者を対象として行われた。被験者は *IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異を有することが確認されている必要があった。

本試験では、過大用量の制御を伴う増量法（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）を使用して用量漸増を決定し、AG-881 の MTD を推定又は RP2D を決定した。EWOC に基づく BLRM では、これまで得られている情報を組み入れ、新しいコホートの被験者が Cycle 1 を完了するたびに Cycle 1 で観察された用量制限毒性（DLT）に基づいてモデルのパラメータを更新した。試験の各段階でモデルが推奨する用量は、現在及び過去のコホートから得た Cycle 1 での DLT に基づいている。更新されたモデルは、現在試験中の用量及び次に評価する用量など、いずれかの用量で DLT が発現する可能性について情報を提供する。用量漸増は、その時点で適切な BLRM、被験者の安全性と忍容性、PK、PD 及び臨床効果の統計的推定に基づいて臨床試験チームが決定した。用量漸増の決定及び決定の根拠となった情報は、要約して記録した。

用量漸増を決定するために、各投与コホートは 3～6 例の新たに登録した被験者で構成され、被験者に規定の用量を投与した。安全性を検討して次の用量への漸増を決定するには、コホートで 3 例以上の評価可能な被験者が Cycle 1 の治験薬投与を完了する必要がある。評価可能な被験者とは、本試験の投与と安全性評価の最低要件に一致した被験者及び／又は Cycle 1 で DLT が発現した被験者とした。Cycle 1 で予定された用量の約 75%以上の AG-881 が投与されており、DLT が発現していないと結論付けるために十分な安全性データが得られていると臨床試験チームが判断すれば、投与と安全性を評価するための最低要件に一致するとした。評価可能な 3 例という条件が満たされない場合には、上記の投与と安全性評価の最低要件に一致していない被験者及び DLT が発現しなかった被験者は補充することとした。用量漸増は MTD 又は RP2D が特定されるまで継続することとした。

同意取得後、Cycle 1 Day 1（C1D1）以前の 28 日間に被験者全員に対してスクリーニング手順を実施して適格性を判断した。被験者は、各治験実施医療機関での検査に基づいて *IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異疾患を有する必要があった。

被験者は試験スケジュールに従って試験のための来院を実施し、安全性と忍容性、PK／PD、臨床効果の評価を受けることとした。

治験薬投与は、疾患進行、許容できないその他の毒性の発現、妊娠の確認、造血幹細胞移植（HSCT）、死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれか早い方まで継続することとした。

適用される奏効基準による疾患進行が認められていても投与のベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合には、メディカルモニターの承認を受けた上で治験薬投与を継続することができた。

AG-881 の投与に対して十分な奏効を達成し、HSCT を受ける基準に一致した被験者は、AG-881 の投与を中止して HSCT を受けることが認められた。AG-881 の投与中止後に HSCT を受けた被験者は、再発、追跡不能、同意撤回、又は試験終了のいずれか早い方まで試験を継続するが、HSCT 後には AG-881 の投与は再開しないこととした。

被験者全員に対し治験薬最終投与から 7 日以内に EOT 評価を実施することとした。定期的な規定来院時に治験薬投与を中止した場合には、その来院時に EOT 評価を実施した。毒性のために治験薬投与を中断しその後再開しなかった被験者は、治験薬投与を最初に保留した日を EOT とし、その後 EOT 評価を実施した。また、AG-881 の最終投与から 28 日後に、追跡安全性評価を実施する予定とした。

被験者数（計画時及び解析時）:

各用量で 1 コホートに評価可能な被験者 3～6 例を登録し、このうち MTD 又は RP2D の被験者を 6 例以上とした。同じ用量で複数のコホートを順に登録することが可能であった。DLT 評価の最低要件に一致しない被験者の補充、代替の投与レジメンの評価、及び RP2D 選択の基礎となる安全性、PK、PD 又は予備的な臨床効果の探索のために、推定 MTD 又は RP2D 未満のいずれかの用量で 1～6 例からなるコホートを登録した。統計モデルが MTD の推奨に関連する妥当な動作特性を得るために、21 例以上に対して治験薬を投与する予定とした。

7 つの用量コホート全体で合計 46 例を登録し、AG-881 を 1 回以上投与し、解析した。

診断及び主な選択基準:

本試験に登録するためには、被験者は以下のすべての選択基準に一致しなければならない：

1. 18 歳以上
2. 各治験実施医療機関での検査で *IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異疾患であると確認されている（その後中央検査機関で後ろ向きに検査を実施）
3. 以下のいずれかの進行血液悪性疾患の既往がある
   a. *IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を伴う AML 患者についての要件は以下のとおりである。
      - IDH 阻害薬による治療歴があり、疾患進行（PD）又は治療を続けても臨床的ベネフィットがないと治験担当医師が判断した安定（SD）である、又は薬剤に関連する毒性のため治療に対して不耐容である。上記以外の理由で AG-221 又は AG-120 の投与を中止した患者（同意撤回又は医師の判断による中止など）は不適格である。AG-221 又は AG-120 の投与歴がある患者は、AG-221 又は AG-120 の最終投与から AG-881 の初回投与まで 2 週間以上のウォッシュアウト期間を開ける必要がある。又は、
      - AG-221 又は AG-120 の投与後に HSCT を受け、その後再発し、HSCT から AG-881 の初回投与までに 60 日以上経過している
   b. *IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を伴う AML を有さない患者の要件は以下のとおりである。

- 再発性又は難治性 MDS。臨床的ベネフィットが得られることが知られていると担当医が考える確立された治療に対して不耐容である又は当該治療を拒否した患者の場合は、メディカルモニターの承認を得る。
- 再発性又は難治性 MPN、又は
- 再発性又は難治性 MM、又は
- 再発性又は難治性 AITL、又は
- その他の進行血液悪性疾患
  （慢性骨髄単球性白血病などの、その他の再発性及び／又は原発性難治性血液がんであって、選択／除外基準に照らして適格と考えられる患者はケースバイケースで考慮するが、メディカルモニターの承認が必要である）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

AG-881 は、5、25 及び 100 mg の経口錠剤として提供された。開始用量は 25 mg、QD であった。

AG-881 は QD の用法で 28 日間サイクルの Day 1～28 に経口投与し、サイクル間に休薬期間は設けなかった。被験者全員に対して Day -3（反復投与開始の 3 日前）に治験薬を初回単回投与し、薬物濃度と 2-HG 濃度を評価するために 72 時間にわたり安全性及び PK／PD を評価した。治験薬の 2 回目の投与は C1D1 に実施し、この日から反復投与を開始した。投与中断基準に該当しなければ Cycle 1 以降も投与を継続した。臨床的に意味があると考えられる用量を投与する被験者数を最適化するために、メディカルモニターの承認を得た上で同一被験者にて漸増することが可能であった。

試験に使用した各力価の AG-881 錠のロット番号は以下のとおりである：

AG-881 5 mg 錠：[redacted]

AG-881 25 mg 錠：[redacted]、[redacted]

AG-881 100 mg 錠：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（AG-881 の本ロットは AG-881-C-002 試験に割り当てられていたが、被験者 2 例に本ロットが投与された）。

投与期間：

AG-881 投与は、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、死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれか早い方まで継続した。適用される奏効基準による疾患進行が生じていても治験薬投与のベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合には、メディカルモニターの承認を受けた上で治験薬投与を継続することができた。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当せず

評価基準：

安全性：

安全性は以下に従って評価した：

- AG-881 投与初回サイクルにおける DLT 発現率

- AE、SAE、及び投与中止に至った AE の発現割合
- 安全性臨床検査の結果、身体検査所見、バイタルサイン測定値、12 誘導 ECG 所見、LVEF の評価、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）のスコア

薬物動態及び薬力学：

AG-881 の PK と PD のプロファイルは以下に基づいて評価した：

- 血液検体を規定の各時点で採取し、AG-881 の血漿中濃度－時間プロファイルと PK パラメータを測定する
- 血液検体を規定の各時点で採取して、2-HG 濃度を測定し、AG-881 の PD 作用の特性を解析する。

臨床効果：

臨床効果は以下に基づいて評価した：

- 血液及び骨髄の検体を連続採取して、奏効を International Working Group（IWG）による AML 及び MDS の効果判定基準改訂版に基づいて治験担当医師が評価する。
- AITL を有する被験者については、画像検査所見、身体検査所見、及び皮膚と骨髄の評価（場合により）を連続して実施し、治験担当医師が改訂 IWG 基準に基づいて奏効を評価する。
- 試験対象の悪性疾患における奏効を評価するためのその他の適切な評価

臨床効果の評価項目は、客観的奏効率（ORR）、完全寛解（CR）率、CR 期間（DOCR）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、及び CR までの時間（TTCR）などであった。臨床効果のその他の尺度には、輸血の必要性及び感染症発現率などであった。

統計手法：

カテゴリカルデータは頻度分布（被験者数と割合）、連続データは記述統計量（平均値、StD、中央値、最小値及び最大値）で要約した。

評価及びデータの提示に使用した被験者集団（解析対象集団）は以下のとおりである：

- 用量決定解析対象集団（DDS）：Cycle 1 で DLT が生じた被験者、又は Cycle 1 に予定されていた投与の 75%以上（28 日間のうち 21 日間）を完了し、Cycle 1 の間に DLT が生じていないと臨床試験チームが判断できる十分な安全性データが得られている被験者。この解析対象集団の被験者は、漸増を判断するための DLT と MTD の推定を評価可能であるとする。被験者は受けた投与に従って分類する。
- SAS：試験に登録され治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。被験者は受けた投与に従って分類する。受けた投与とは、1 回以上投与した場合は割り付けた用量／スケジュール、割り付けた投与を 1 回も実施しなかった場合は最初の用量／スケジュールと定義する。SAS は、安全性解析の主要な解析対象集団であり、特に記載のない限り、他のすべての解析の既定の解析対象集団である（有効性の解析では SAS を使用しない）。
- FAS：試験に登録され治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。被験者は割り付けた用量とスケジュールに従って分類する。FAS は有効性解析の主要解析対象集団である。

- EAS：FAS のうち、ベースライン時の奏効評価、及びベースライン後の Day 28 又は Day 28 以降に 1 回以上の奏効評価が得られていて評価可能であり、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。

すべての安全性データを被験者別一覧に示した。安全性の要約には、特に記載のない限り治療期間中に収集したデータのみを含めた。安全性データの一覧及び要約には SAS を使用した。安全性データは用量／スケジュール別に要約した。

AE の要約表には、TEAE のみを含め、TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 28 日までに発現又は悪化したすべての AE と定義した。すべての AE を一覧に示した。特に記載のない限り、有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 を使用してコード化した。

治験薬の忍容性は、SAS の各投与群又は全投与群で、投与中断回数及び減量回数を要約して評価した。投与中断及び減量の理由を要約し、被験者別に一覧に示した。

臨床効果の主要解析は FAS を用いて実施した。各評価時点での奏効及び BOR を被験者別に一覧に示した。奏効率及び ORR を要約し、奏効率の両側 95% CI を算出した。臨床効果の評価を、疾患種類別に各用量及び全体で要約した。進行（PD）が確認されても試験を継続している被験者については、疾患進行が確認された後の奏効評価は臨床効果の解析には含めなかった。臨床効果のその他の尺度である輸血非依存及び感染症発現率も評価した。赤血球（RBC）及び血小板輸血データを要約した。

要約－結論：

AG881-C-001 試験の 7 つの投与コホートに合計 46 例を登録し、AG-881 を 1 回以上投与した。FAS（46 例）全体で、投与期間の中央値は 2.15 カ月（範囲：0.0、22.6）であり、MDS を有する被験者 2 例は AG881-C-001 試験参加完了後に、個別患者に対する Investigational New Drug 申請に基づき AG-881 の投与を継続した。SAS の 46 例では、AG-881 投与期間が 6 カ月以上であった被験者は 17.4%、12 カ月以上であった被験者は 10.9%であった。相対用量強度は全体的に高く、SAS（46 例）での中央値は 95.3%、最低値は 1100 mg QD コホートの 34.0%であった。

治験薬を投与した 46 例の内訳は、男性が 65.2%、女性が 34.8%であった。年齢は 65 歳以上が多く（60.9%）、中央値は 68 歳（範囲：26、86）であった。また、白人が多く（73.9%）、ヒスパニック系又はラテン系以外が 69.6%であった。46 例のうち、AML が 73.9%、MDS が 23.9%、AITL が 2.2%であった。細胞遺伝学的リスク（治験担当医師による評価）は中等度が 23.9%、不良が 17.4%であった。全身抗がん療法の前治療数の中央値は 3.5（範囲：1、7）であった。全体として、IDH 阻害薬による前治療がある被験者の割合は enasidenib が 52.2%、イボシデニブが 23.9%であった。

46 例で治験薬投与を永続的に中止した理由は、PD が最も多く（56.5%）、次に AE であった（26.1%）。試験中止理由は死亡が最も多く（58.7%）、次に PD 及び同意撤回（いずれも 13.0%）であった。

被験者の内訳、人口統計学的データ、ベースラインでの疾患の特性及び抗がん療法歴は、AML を有する被験者と試験対象集団全体とで同様であった。

安全性の結果：

IDH1 及び／又は *IDH2* 変異を有する血液悪性疾患被験者に対する AG-881 の探索的用量は、25～1100 mg QD とした。増量は BLRM に従って実施した。試験中に MTD に至った被験者はおらず、AG-881 は 600 mg QD まで忍容性が認められた。1100 mg QD コホートの評価可能被験者 6 例のうち 3 例にグレード 2 の TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した。これらの事象は治験実施計画書に規定した DLT の定義に一致しないが、臨床試験チームは本事象を用量制限となる AE と判断した。グレード 2 の ALT 増加に対処するためこの 3 例全例で AG-881 の用量を変更したため、臨床試験チームは 1100 mg QD は不耐容であると判断した。

SAS で AG-881 を投与した 46 例全例でいずれかのグレードの TEAE が 1 件以上報告された。治験担当医師が AG-881 と関連ありと判断した事象が 1 件以上発現した被験者は 56.5%であった。高頻度に報告された TEAE は（25%以上）、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、下痢及び嘔吐であった。

大半の被験者（89.1%）でグレード 3 以上の TEAE が 1 件以上発現したが、このうち治験担当医師が AG-881 と関連ありと判断した TEAE が発現した被験者は 17.4%であった。

試験治療中の死亡に至った TEAE が報告された被験者は、AG-881 を投与した被験者の 19.6%であった。治験担当医師はすべての致死的な TEAE について、治験薬と関連なしと判断した。SAE を発現した被験者は全体で 84.8%であり、治験担当医師が AG-881 と関連ありと判断した SAE を発現した被験者は 8.7%であった。

試験中、用量を減量した被験者はほとんどいなかった。TEAE により用量を減量した被験者は被験者全体の 4.3%であった。投与中断に至った TEAE を発現した被験者は全体で 43.5%、AML を有する被験者で 47.1%であった。投与の永続的な中止に至った TEAE を発現した被験者は全体で 21.7%、AML を有する被験者で 23.5%であった。治験担当医師は、投与中止に至ったすべての TEAE について、AG-881 と関連なしと判断した。

治験実施計画書では、IDH 分化症候群、QT 延長、トランスアミナーゼ増加及び光毒性を AESI と定義した。SAS の 46 例のうち、IDH 分化症候群の TEAE を発現した被験者は 17.4%で、重篤と報告された被験者は 6.5%であった。46 例のうち、QT 延長が生じた被験者は 10.9%、グレード 3 の事象が生じた被験者は 2.2%であったが、治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。肝機能検査に関連する TEAE、及び臨床検査値異常（ALT 増加及び AST 増加）に関連する TEAE の頻度は高かったが、多くの事象はグレード 1 又は 2 であり、これらの TEAE を理由として治験薬の投与を中止した被験者又は死亡した被験者はおらず、被験者の約 70%が試験中にアゾール系抗真菌薬を使用していた。肝機能検査に関連するグレード 3 以上の TEAE のうち全体で 2 例以上に発現した TEAE 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、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び高ビリルビン血症などであった。治療中の死亡又は投与の永続的な中止に至った IDH 分化症候群、QT 延長又はトランスアミナーゼ増加の事象はなかった。光毒性事象は報告されていない。

全体で、QTcF 値が 450 msec 超及び 480 msec 以下に延長した被験者は 26.1%、480 msec 超及び 500 msec 以下に延長した被験者は 6.5%、500 msec を超えた被験者は 10.9%であった。ベースラインからの QTcF の最大変化が 30 msec 超及び 60 msec 以下であった被験者は 23.9%、60 msec 超であった被験者は 6.5%であった。

ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの平均値は、ベースラインからの増加が観察された。全体で 4.3%の被験者が、肝機能不全の基準［ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超、及び関連する総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上（±10 日）］に一致した。

試験に登録した投与群全体で安全性プロファイルは一貫しており、AML を有する被験者と試験対象集団全体で同様であった。

臨床効果の結果：

臨床効果は、奏効率｛BOR、CR 率［AML を有する被験者については CR +部分的血液学的回復を伴う完全寛解（CRh）及び CRh 率］及び ORR を含む｝、輸血非依存、及び感染症発現率で評価した。

AML を有する被験者では CR 又は CRh を達成した被験者はおらず、BOR は SD が多く（64.7%）、形態学的に白血病細胞がない状態（MLFS）が 5.9%、PD が 17.6%であった。ORR［CR、血小板数の回復が不完全な完全寛解／血液学的回復が不完全な完全寛解、部分寛解（PR）及び MLFS を達成した被験者を含む］は 5.9%（95% CI：0.7%, 19.7%）であった。MDS を有する被験者では、BOR は CR が 27.3%、骨髄 CR（mCR）が 9.1%、SD が 45.5%、治療失敗及び PD がそれぞれ 9.1%であった。ORR（CR、mCR 及び PR を達成した被験者を含む）は 36.4%（95% CI：10.9%, 69.2%）であった。全般に AML を有する被験者は MDS を有する被験者及び AITL を有する被験者と比べて前治療数が多く、全例が変異型 IDH 阻害薬による前治療歴があり、直近の前治療として変異型 IDH 阻害薬を使用していた可能性が高かった。

ベースラインでの輸血依存は、治験薬初回投与前 56 日以内に輸血（血小板又は RBC）を 1 回以上受けていることと定義した。46 例のうち多く（67.4%）が治験薬初回投与前 56 日以内に輸血（RBC 及び／又は血小板）を 1 回以上受けていた。全体として、ベースラインで輸血依存（血小板又は RBC）であり、ベースライン後 28 日又は 56 日までに輸血非依存となった被験者は、それぞれ 19.4%と 6.5%であった。全般に、対象としたすべての疾患を含めて評価した場合でも、AML と MDS を別々に評価した場合でも、ベースライン時に輸血非依存（血小板、RBC 又は両方）であった被験者の多くは、ベースライン後も輸血非依存であった。輸血に関する結果は、AML を有する被験者と試験対象集団全体とで同様であった。

感染症発現率の評価では、器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」（すべてのグレード及びグレード 3 以上）、及び基本語（PT）の「発熱性好中球減少症」（すべてのグレード）に分類される TEAE について、曝露量で調整した発現率を算出した。全体として、すべてのグレードの感染症 TEAE 及びグレード 3 以上の感染症 TEAE について、曝露量で調整した 100 人・月あたりの発現率はそれぞれ 31.9 と 21.6 であった。すべてのグレードの発熱性好中球減少症の 100 人・月あたりの発現率はこれより低く 7.2 であった。AML を有する被験者では、これらの 3 つのカテゴリの TEAE について、曝露量で調整した発現率は試験対象集団全体の約 2 倍であった。

結論：

AG-881-C-001 試験の結果、AG-881 の忍容性は良好で毒性プロファイルは許容可能であることが示された。報告割合が高かった TEAE は、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、下痢及び嘔吐であった。血液悪性疾患患者では、これらの事象は基礎疾患に関連した併存疾患及びこれらの併存疾患を治療するために使用される薬物療法が原因で発現

する可能性があり、また、これらの事象は投与群全体で一貫していた。肝トランスアミナーゼ上昇はAG-881投与の特定されたリスクと判断され、用量変更ガイドラインで管理した。臨床試験では、IDH 分化症候群と QT 延長の潜在的なリスクは、治験実施計画書に従い投与中断と支持療法で管理した。試験中に用量を減量した被験者はまれであり（4.3%）、減量の理由は無力症、貧血及び疲労であった。投与中止に至ったTEAEについては、治験担当医師はいずれもAG-881と関連なしと評価し、多くの TEAE は本試験が対象とする疾患の合併症であると判断した。肝機能検査値に関連したTEAEによる投与中止又は死亡はなかった。

本試験では副次的目的として、AG-881 の臨床効果を評価した。ORR は MDS を有する被験者では36.4%で、この患者集団で臨床的な意味がある値であったが、AML を有する被験者では 5.9%であった。全般に AML を有する被験者は MDS を有する被験者と比べて前治療数が多く、全例に変異型IDH 阻害薬による前治療歴があり、直近の前治療として変異型 IDH 阻害薬を使用していた可能性が高かった。他の臨床的ベネフィットは、血液学的改善による血小板及び／又は RBC 輸血非依存（28日間超）などである。ベースラインで輸血依存であった被験者の 20%が輸血非依存となり、ベースラインで輸血非依存であった被験者の 67%は非依存状態を維持しており（28 日間超）、発熱性好中球減少症と感染症の発現率は低下した。

これらのデータは、AG-881 の安全性プロファイルが忍容可能であり臨床効果がみられること、すなわちリスク・ベネフィットプロファイルが良好であることを示しており、*IDH1* 変異及び／又は *IDH2* 変異を有する血液悪性疾患患者を対象として AG-881 の評価を継続することが支持された。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

4.　AG881-C-002 試験の概要

治験の標題：*IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象として AG-881 を経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験

治験責任医師／治験調整医師：

[redacted], MD, [redacted], [redacted], [redacted]

[redacted]

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

治験実施医療機関数及び参加国数：米国の治験実施医療機関 10 施設

治験期間：

開始日：2015 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の来院日）

完了日：2022 年 10 月 17 日（中間データカットオフ日）

：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースロック日）

開発の相：第 I 相

公表文献（参考文献）：

Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human Phase I trial. *Clinical Cancer Res*. 2021;27(16):4491-4499. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0611

背景及び試験の根拠：

本試験はヒト初回投与第 I 相試験（AG881-C-002）であり、目的は神経膠腫以外の進行固形癌患者及び神経膠腫患者におけるボラシデニブ（治験成分記号：S095032 又は AG-881）の MTD 及び／又は RP2D を決定すること、及び神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象として 28 日間サイクルの Day 1～28 にボラシデニブ単剤を反復経口投与し安全性及び忍容性を評価することであった。また、本試験では、血液検体を使用してボラシデニブの PK プロファイル、及びボラシデニブと 2-HG 阻害の PK／PD 関係も評価した。

表 4:1　　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的 • 神経膠腫以外の進行固形癌患者及び神経膠腫患者における MTD 及び／又は RP2D を決定する。 • 神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象として 28 日間サイクルの Day 1～28 にボラ	**主要評価項目** • ボラシデニブ投与の初回のサイクル中に生じた DLT[a] の発現率 • AE、SAE 及び投与中止に至った AE。AE の重症度は NCI-CTCAE ver. 4.03 に従って評価した。

シデニブ単剤を経口反復投与し安全性及び忍容性を評価する。	• 安全性臨床検査パラメータ、身体検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG、LVEF 及び ECOG PS
副次的目的 • 神経膠腫を含む進行固形癌患者におけるボラシデニブの PK の特性を解析する。 • 血液検体を使用してボラシデニブと 2-HG 阻害の PK／PD 関係を評価する。 • 神経膠腫を含む進行固形癌患者[b]におけるボラシデニブの臨床効果の特性を予備的に解析する。	**副次評価項目** • 血液検体を規定の各時点で採取し、ボラシデニブの血漿中濃度－時間プロファイルと PK パラメータを測定する。 • 血液検体を規定の各時点で採取し、2-HG 濃度を測定してボラシデニブの PD 作用の特性を解析する。 • 画像検査（CT 又は MRI）を継続的に治験担当医師が評価し、奏効を判定する。判定は神経膠腫以外の被験者では RECIST v1.1、神経膠腫を有する被験者では改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施する。さらに、非造影病変を有する神経膠腫被験者では、MRI 検査（FLAIR 及び／又は T2 シーケンス）を継続的に実施し、腫瘍量増加の変化をボラシデニブ投与前後で比較して評価する。入手可能な場合には投与前スキャンデータも評価に含める（スクリーニング時スキャンは除く）。

略語：2-HG=2-ヒドロキシグルタル酸；AE=有害事象；CSR=治験総括報告書；CT=コンピュータ断層撮影；CTCAE=有害事象共通用語規準；DLT=用量制限毒性；ECG=心電図；ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group；FLAIR=fluid attenuated inversion recovery；LGG=低悪性度神経膠腫；LVEF=左室駆出率；MRI=磁気共鳴画像法；NCI=米国国立がん研究所；PS=performance status；RANO=Response Assessment in Neuro-oncology；RECIST=固形がんの治療効果判定基準；SAE=重篤な有害事象

a. DLT は投与の Cycle 1 に生じた CTCAE グレード 3 以上のすべての事象と定義した。ただし、基礎疾患と明らかに関連があるか、基礎疾患について既知の合併症である場合は除く。ボラシデニブと関連なしと明らかに判断できない AE は DLT に関連すると判断し、臨床試験チームが検討した。また臨床試験チームは、DLT 基準で明らかに定義されていないその他の毒性（Cycle 1 以外で生じた事象など）も検討し、DLT に指定する必要性を判断した。

b.本文書には、神経膠腫コホートの被験者から得たデータのみが記載されている。神経膠腫以外の固形癌コホートの被験者から得たデータは最終 CSR で示す。

試験デザイン：

本試験は、神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象にボラシデニブを経口投与し、安全性、PK／PD 及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であった。本試験の適格な被験者は、各治験実施医療機関において *IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異疾患であることが確認された被験者とした。遺伝子変異の検証分析を中央検査機関で後ろ向きに実施し、コンパニオン診断薬の同時開発を裏付けた。試験参加候補者は、18 歳以上の成人であり、組織学的又は細胞学的に確認され RECIST v 1.1 で評価可能な病変を有する神経膠腫以外の固形癌患者、及び改訂 RANO 又は

RANO-LGG 基準で評価可能な病変を有する神経膠腫患者であった。IDH1 及び／又は IDH2 阻害薬の前治療歴がある場合、14 日間のウォッシュアウト期間を設ければ試験に参加することが可能であった。

本試験では、EWOC の原則に基づく BLRM を使用して用量漸増を決定し、ボラシデニブの MTD を推定又は RP2D を決定した。EWOC に基づく BLRM では、これまで得られている情報を組み入れ、新しいコホートが Cycle 1 を完了するたびに Cycle 1 で観察された DLT に基づいてモデルのパラメータを更新した。試験の各段階でモデルが推奨する用量は、現在又は過去のコホートから得た Cycle 1 DLT に基づいている。更新されたモデルは、現在試験中の用量及び次に評価する用量など、いずれかの用量で DLT が生じる可能性について情報を提供する。用量漸増は、その時点で適切な BLRM、被験者の安全性と忍容性、PK、PD 及び臨床効果の統計的推定に基づいて臨床試験チームが決定した。

スクリーニング期間：同意取得後、Cycle 1 Day 1（C1D1）の前 28 日以内にすべての被験者に対してスクリーニング手順を実施して適格性を判断した。被験者は、各治験実施医療機関での検査に基づいて *IDH1* 及び／又は *IDH2* 変異疾患を有する必要があった。

投与期間：適格性が確認された被験者を試験に組み入れた。すべての被験者に対して Day -3（反復投与開始の 3 日前）に治験実施医療機関でボラシデニブを単回投与し、投与前及び投与後 72 時間にわたり血液検体を採取して、ボラシデニブと 2-HG の濃度を評価した。ボラシデニブの反復投与は C1D1 から開始した。投与期間中は安全性及び忍容性、PK／PD、並びに臨床効果を評価した。

ボラシデニブ投与は、疾患進行、許容できないその他の毒性、妊娠の確認、死亡、同意撤回、追跡不能、又は試験終了のいずれか早い方まで継続した。RECIST v1.1、改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準に照らして疾患進行が生じていても投与のベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合には、メディカルモニターの承認を受けた上で治験薬投与を継続することができた。

投与終了／安全性追跡調査：すべての被験者に対し、治験薬最終投与から 7 日以内に EOT 評価を実施した。定期的な規定来院時に治験薬投与を中止した場合には、その来院時に EOT 評価を実施した。毒性のために治験薬投与を中断しその後再開しなかった場合には、治験薬投与を最初に保留した日を EOT とし、その後 EOT 評価を実施した。また最終投与から 28 日後に、追跡安全性評価を実施する予定とした。

試験終了は、すべての被験者がボラシデニブ投与を中止し、最終投与から 28 日後までの安全性評価を目的とした追跡調査が完了した時点、死亡した時点、追跡不能になった時点、又は同意を撤回した時点と定義した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：神経膠腫以外の固形癌に対する用量漸増段階には少なくとも 21 例、神経膠腫に対する用量漸増段階には 18 例に治験薬を投与する予定とした。

解析時：2022 年 10 月 17 日時点［中間治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ日］で、合計 52 例の神経膠腫を有する被験者を登録し治験薬を投与した。このうち 22 例は非造影病変を有する神経膠腫、30 例は造影病変を有する神経膠腫であった。

診断及び主な選択／除外基準：

選択基準：

1. 18 歳以上
2. 組織学的又は細胞学的に確認された神経膠腫を含む固形癌であって、*IDH1* 及び／又は *IDH2* 遺伝子変異を有することが各治験実施医療機関で確認されている。標準治療後及び／又は変異型 IDH1 及び／又は変異型 IDH2 に対する阻害薬による治療後に疾患が再発又は進行した、当該治療が奏効しない、又は治験担当医師が適切な療法がないと判断した患者（メディカルモニターの承認が必要）。軟骨肉腫、又は治験担当医師が、標準治療がない又は奏効する可能性がないと判断したその他の疾患の場合は、治験担当医師とメディカルモニターの協議の上、前治療がなくても参加することができた。
3. RECIST v1.1 により評価可能な病変がある神経膠腫以外の固形癌患者、改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準により評価可能な病変がある神経膠腫患者。神経膠腫患者は、放射線療法完了から 12 週間以上経過しており、軸方向の 2 スライス以上で測定可能な病変がみられ、垂直直径が 10 × 10 mm 以上でなければならない。
   - 神経膠腫患者は、Day 1 前 14 日以内にベースライン時の脳 MRI を受け、ベースライン時の MRI スキャン前 5 日間はグルココルチコイドを使用していない、又はグルココルチコイドの毎日の用量が安定していなければならない。最初のベースラインスキャンから治験薬初回投与までにグルココルチコイドの用量が変化したときには、新しいベースライン時スキャンが必要である。
4. 後ろ向きに *IDH* 変異を確認し、追加の探索的トランスレーショナル試験に使用するために、原発腫瘍生検又は手術検体、あるいは再発又は転移巣の生検が入手可能である。試験に登録し、治験依頼者又は治験依頼者が指定した検査機関に送付するために、長さ 100 ミクロン以上のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織又は組織ブロックが入手できなければならない。十分な材料が入手できない場合、主要な評価に十分な材料があるかどうかを治験依頼者が評価し確認すれば、治験依頼者との協議の上、適格とした。
5. 試験期間中、末梢血と尿のサンプリング及び生検を継続的に受けることができる
6. 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。治験実施医療機関及び／又は治験実施医療機関の治験審査委員会／独立倫理委員会により許容され、承認された場合は、同意書を提出することができない被験者に代わり、法的に認められた代諾者が同意することが許容される。
7. ECOG PS 0～2
8. 予想される生存期間が 3 カ月以上
9. 以下の基準により証明される適切な骨髄機能を有する。
   - 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上
   - ヘモグロビンが 9 g/dL 以上（9 g/dL 未満の場合は 9 g/dL まで輸血してもよい）
   - 血小板が 75×10^9/L 以上
10. 以下の基準により証明される適切な肝機能を有する。

- 血清総ビリルビンが、ULN の 1.5 倍以下。ただし、ジルベール症候群又は疾患病変が原因と考えられ、メディカルモニターによる承認を得た場合を除く。
- AST、ALT 及び ALP が ULN の 2.5 倍以下。骨転移を有する患者及び／又は疾患に関連して肝機能又は胆道に異常があると疑われ、AST、ALT 及び ALP が高値になっている場合には、ULN の 5 倍以下であれば、メディカルモニターの承認を受けた上で試験に登録してもよい。

11. 以下の基準により証明される適切な腎機能を有する。
    - 血清クレアチニンが 2.0 × ULN 以下、又は
    - Cockcroft-Gault 式 GFR 推算値に基づきクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超：
      (140 – 年齢) × (体重) × (女性の場合は 0.85)/72 × 血清クレアチニン
12. 過去にがんの治療として受けた手術、放射線療法及びその他のいずれかの療法の、臨床上意味のある毒性の影響から回復している（例えば過去の化学療法によるグレード 1 の毒性が残存している場合や、グレード 2 の末梢性ニューロパチーが安定している場合には、メディカルモニターの承認を受けた上で試験に登録することができる）。
13. 妊娠可能な女性患者は、治験薬初回投与前 7 日以内に受けた血清妊娠検査の結果が陰性でなければならない。妊娠可能な患者とは、性的に成熟した女性であって、子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は卵管閉塞術を受けていない、あるいは自然閉経（24 カ月連続する無月経）に至っておらず過去 24 カ月間に月経があった女性と定義する。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性パートナーがいる生殖能力のある男性は、同意提出から試験期間中及びボラシデニブの最終投与から 90 日後まで性的禁欲する、又は 2 種類の非常に効果的な避妊法を使用すること（女性及び男性）に同意しなければならない。非常に効果的な避妊法は、ホルモン剤避妊薬（経口剤、注射剤、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、及び男性パートナーの不妊手術と定義する。

除外基準：

1. 治験薬初回投与前 21 日までに全身抗がん療法又は放射線療法を受けている。
2. 治験薬初回投与前 14 日までに他の治験薬（AG-120 又は AG-221 を含む）の投与を受けている。また、AG-120 又は AG-221 以外の治験薬の場合には、当該治験薬の半減期の 5 倍以上の期間が経過していなければボラシデニブの初回投与はできない。
3. 神経膠腫に対してベバシズマブ（アバスチン）による前治療歴がある
4. CYP 酵素の CYP3A4、CYP2B6 及び／又は CYP2C9 の基質であって、治療域が狭い薬剤による治療を受けている場合には、登録前に別の薬物療法に切り替えない限り本試験に参加することはできない。相互作用を受けやすい CYP2B6、CYP2C9 又は CYP3A4 の基質である薬剤による治療を受けている場合には、本試験の治験薬投与前に別の薬物療法に切り替えた上で上記の基質である薬剤の半減期の 5 倍以上の期間が経過している、又は本試験の期間中に上記の基質である薬剤による薬物療法を適切にモニタリングしているなどの要件が必要である。これらの要件に一致しない場合には、上記の基質である薬剤の用量調節が必要になる可能性がある。

5. 根治的と考えられる抗がん療法が使用可能である。
6. 妊娠中又は授乳中
7. スクリーニング来院時又は治験薬初回投与日に、全身の抗感染療法が必要な重度の活動性感染又は38.5℃を超える原因不明の発熱がある（治験担当医師の判断で、腫瘍熱の被験者は組み入れ可能）。
8. ボラシデニブのいずれかの成分に対して既知の過敏症を有する
9. NYHA 心機能分類でクラス III 又は IV のうっ血性心不全がある、あるいは C1D1 前約 28 日以内に実施した ECHO 又は MUGA スキャンで LVEF が 40%未満
10. スクリーニング前 6 カ月以内に心筋梗塞の病歴がある
11. 不安定又はコントロール不良の狭心症を有する
12. 重度及び／又はコントロール困難な既知の心室性不整脈を有する
13. QTc 間隔が 450 ms 以上、あるいは QT 延長リスク又は不整脈事象のリスクを高める他の因子（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 間隔延長のある患者は、メディカルモニターが検討した上で組み入れを判断する。
14. QT 間隔を延長させることが知られている薬物療法を受けている。ただし、治験薬初回投与前に他の薬物療法に切り替え、当該薬剤の半減期の 5 倍以上の期間が経過している、又は試験期間中に当該薬物療法を適切にモニタリングすることが可能な場合を除く。
15. 既知の HIV 感染、活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎感染を有する
16. その他の医学的又は心理学的状態により同意書への署名や試験に協力的に参加する能力に支障が生じる可能性があると治験担当医師が判断した場合
17.経口薬の摂取又は消化管での吸収を制限する既知の嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又はその他の状態を有する
18. 未治療、症候性、又は症状を管理するための治療が必要な脳転移がある、又は治験薬初回投与前の 1 カ月以内に放射線療法、手術又はその他の治療を受けている（症状を管理するための治療を含む）。スクリーニング時の MRI 前に安定したステロイド投与レジメンを受けている神経膠腫患者は、メディカルモニターの承認の上で試験に登録することができる。合併症がなく、1 カ月以内に中枢神経系生検による診断が行われ、処置から完全に回復していると治験担当医師が判断する患者は、本試験に適格とする。
19. MRI 又は CT スキャンのいずれかにより頭蓋内又は腫瘍内出血のエビデンスがある神経膠腫患者。術後の変化、点状出血又はヘモジデリンが消失した患者は適格である。

治験薬／被験薬：ボラシデニブは経口投与用の 5、25 及び 100 mg 錠剤として治験依頼者から提供された。各被験者に投与するボラシデニブの用量は割り付けたコホートに基づいて決定した。ボラシデニブは 28 日間サイクルの Day 1～28 まで、QD で経口投与した。C1D1 に開始して連続的に投与し、サイクル間で休薬期間は設けなかった。

被験者には各サイクルの Day 1 に、治験依頼者が包装及びラベル表示した治験薬の瓶を、28 日間投与する又は次の規定来院日まで投与するために適切な数で提供した。被験者に、治験薬の服用に

関する情報（毎日の服用の確認、服用しなかった理由など）を記録するための各サイクル用の投与日誌を配布した。

被験者には、毎日ほぼ同じ時間に服用するように指導した。2 時間以上絶食後（飲水は許容）、可能な限り短い時間で、コップ 1 杯の水で服用することとした。治験薬投与から少なくとも 1 時間は食物の摂取を避けることとした。

対照薬：該当せず

投与期間：

ボラシデニブの投与は、疾患進行、その他の許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の終了のいずれか早い方まで継続した。RECIST v1.1、改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準に照らして疾患進行が生じていても、投与のベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合には、メディカルモニターの承認を受けた上で治験薬投与を継続することができた。

統計手法：

試験データは、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の特性、並びに安全性、PK、PD 及び臨床効果パラメータについて要約した。カテゴリカルデータは頻度分布（被験者数と割合）、連続データは記述統計量（平均値、StD、中央値、最小値及び最大値）で要約した。

特に記載のない限り、神経膠腫以外の固形癌を有する被験者と神経膠腫を有する被験者は別々に解析した。

本試験の解析対象集団（試験対象集団）は以下のとおりである。

- DDS：Cycle 1 で DLT が生じた被験者、又は Cycle 1 に予定されていた投与の 75%以上（28 日間のうち 21 日間）を完了し、Cycle 1 の間に DLT が生じていないと臨床試験チームが判断できる十分な安全性データが得られている被験者。この解析対象集団の被験者は用量漸増を判断するための DLT と MTD の推定を評価可能であるとする。
- FAS：治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。被験者は、1 回以上投与していれば割り付けた用量／スケジュール、割り当付けた投与を 1 回も服用していなければ最初の用量／スケジュールで分類する。FAS は有効性解析の主要解析対象集団とした。
- SAS：治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。本試験は非無作為化試験であり、FAS と SAS は同一である。
- Per-Protocol Set（PPS）：FAS の被験者であって、ベースライン時のスキャンが得られており、ベースライン後に奏効評価が 1 回以上得られ、奏効が評価可能であり、選択基準 2 に該当するすべての被験者。

臨床効果は、BOR、客観的奏効（OR）、TTR、DOR 及び PFS に基づいて評価した。非造影病変を有する神経膠腫を有する被験者では腫瘍増殖率（TGR）も探索的に評価した。

奏効は、神経膠腫以外の固形癌を有する被験者ではRECIST v1.1、神経膠腫を有する被験者では改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準に基づいて治験担当医師が評価した。OR の解析は、PPS に基づいて再度実施し、感度を確認した。

DDS に基づいてすべての DLT を一覧で示し、疾患の種類別、投与群別及び全体を要約した。

すべての TEAE（重篤な TEAE 及び AESI を含む）を、頻度分布で要約した。バイタルサインの経時的な実測値（及び／又はベースラインからの変化）について、記述統計量で示した。ECOG パフォーマンススコアの経時的な変化を頻度別に記述統計量で要約した。ECG データの実測値とベースラインからの経時的な変化を記述統計量で要約した。QTc 間隔は Bazett 補正及び Fridericia 補正を使用して算出した。さらに、治療期間全体で QTc 間隔をカテゴリカルに解析した。最長 QTc 間隔とベースラインからの最大変化も同様に要約して別に表示した。ECG 異常所見はデータ一覧で示した。ECHO／MUGA で得た LVEF データの実測値とベースラインからの経時的な変化について記述統計量を要約した。

結果及び結論の要約：

ベースライン時の特性：本試験では *IDH1/2* 変異を有する合計 52 例の神経膠腫の被験者を、6 つの用量コホート（10 mg QD、25 mg QD、50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD 及び 300 mg QD）に登録し、ボラシデニブを 1 回以上投与した。年齢中央値（範囲）は 42.5 歳（16、73）であった。男女は同数で（各 50%）、42 例（80.8%）が白人であった。

登録した 52 例中、22 例は非造影病変有する神経膠腫、30 例は造影病変を有する神経膠腫であった。

最も多かった腫瘍の種類は乏突起膠腫であり［13 例（25.0%）］、最も多かった腫瘍の原発巣は前頭葉であった［21 例（40.4%）］。ほとんどの腫瘍は世界保健機関（WHO）グレード II［25 例（48.1%）］又は III［22 例（42.3%）］であった（最新の WHO 分類に基づく）。*IDH1* 変異はほとんどが R132H であった［44 例（84.6%）］。

合計で46例（88.5%）が治験薬投与を中止し、理由は疾患進行が最も多かった［37例（71.2%）］。CSR のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた被験者は 6 例（11.5%）であった。

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：全体で投与期間の中央値（範囲）は 6.34 カ月（0.2、83.2）であった。投与期間は非造影病変を有する神経膠腫コホートのほうが造影病変を有する神経膠腫コホートより長かった（中央値でそれぞれ 29.96 カ月と 3.25 カ月）。非造影病変を有する神経膠腫コホートでは、11 例（50.0%）が 36 カ月以上、5 例（22.7%）が 60 カ月間投与を継続していたが、造影病変を有する神経膠腫コホートでは、60 カ月以上投与を継続した被験者は 1 例（3.3%）であった。

有効性の結果：

副次的目的である有効性は、画像検査（CT 又は MRI）を継続的に治験担当医師が評価し、改訂 RANO 又は RANO-LGG 基準に基づいて奏効を判定して検討した。非造影病変を有する神経膠腫を有する被験者については、MRI 検査（FLAIR 及び／又は T2 シーケンス）を連続的に実施しボラシデニ

ブ投与前後の腫瘍量増加の変化を評価した。入手可能な場合には投与前スキャンデータも評価に含めた（スクリーニング時スキャンは除く）。

- 投与期間の中央値（範囲）はFASの52例全体で6.34カ月（0.2、83.2）、非造影病変を有する神経膠腫を有する被験者と造影病変を有する神経膠腫を有する被験者ではそれぞれ29.96カ月（1.0、80.5）と3.25カ月（0.2、83.2）であった。12カ月及び36カ月時点で投与を継続していた被験者はそれぞれ19例（36.5%）と12例（23.1%）であった。最長投与期間は83.2カ月であった。
- FASの52例全体でORR（95% CI）は9.6%（3.2%, 21.03%）であり、うち2例（3.8%）はPR（腫瘍が50%以上縮小）、3例（5.8%）はmR（腫瘍が25%以上50%未満縮小）であった。32例（61.5%）はBORがSDであった。
  - 非造影病変を有する神経膠腫コホートの22例では、ORR（95% CI）は18.2%（5.19%, 40.28%）であり、うち1例（4.5%）はPR、3例（13.6%）はmRであった。16例（72.7%）はBORがSDであった。
  - 造影病変を有する神経膠腫コホートの30例では、ORR（95% CI）は3.3%（0.08%, 17.22%）であり、1例（3.3%）PRであった。16例（53.3%）はBORがSDであった。
- 非造影病変を有する神経膠腫コホート（22例）では、3例（13.6%）がmR、1例がPRであった。この他に16例のBORがSDであり、うち12例（75.0%）は、腫瘍が縮小したが奏効基準に合致せず、8例では縮小率は10%超であった。
- 造影病変を有する神経膠腫コホート（30例）では、1例（3.3%）で腫瘍が50%以上縮小し、改訂RANO基準でPRの閾値に一致した。BORがSDであった16例のうち、5例（31.3%）では腫瘍が縮小したが奏効基準に合致しなかった。
- ORがみられた5例（9.6%）のTTR中央値（範囲）は30.95カ月（9.5、48.8）であった。非造影病変を有する神経膠腫コホートではTTR中央値（範囲）は22.51カ月（9.5、31.1）（4例）、造影病変を有する神経膠腫コホートではTTRは48.79カ月（1例）であった。
- 非造影病変を有する神経膠腫コホートでは、4例（18.2%）がORを示し、DORの範囲は11.762～57.035カ月であった。mRを示した2例はデータカットオフ時に治験薬投与を継続していた。
- 造影病変を有する神経膠腫コホートでは、1例（3.3%）がORを示し、DORは33.38カ月であった。この被験者はPRを示し、データカットオフ時点に治験薬投与を継続していた。
- 神経膠腫を有する被験者全体で、PFS中央値（95% CI）は7.5カ月（3.7, 12.9）であり、75%でイベントが報告された。非造影病変を有する神経膠腫と造影病変を有する神経膠腫のPFSの中央値（95% CI）はそれぞれ36.8カ月（14.9, 60.2）と3.6カ月（1.9, 7.5）であり、イベントはそれぞれ63.6%と83.3%に報告された。
- 非造影病変を有する神経膠腫については、TGR（95% CI）（投与6カ月あたりの腫瘍量）は3.4%（1.4%, 5.4%）と推定された。

<u>安全性の結果</u>：

- DLTは全体で5例に報告され、100 mg QD以上の用量でグレード2以上のALT増加又はグレード2以上のAST増加がそれぞれ3例（6.3%）に報告された。3例のDLTはCycle 1の間、2例は

Cycle 1 の後に生じた。1 例は Cycle 1 の後に 100 mg QD から 200 mg QD に増量し、200 mg QD の 3 回目のサイクルで DLT が生じた。もう 1 例は 300 mg QD から投与を開始し、Cycle 2 で DLT が生じた。

- SAS でボラシデニブを投与した 52 例では、すべての被験者（100%）で 1 件以上の TEAE が発現し、治験担当医師は 39 例（75.0%）の TEAE は投与と関連があると判断した。
- すべての被験者で発現割合が高かった TEAE（20%以上に発現した TEAE）は、頭痛［25 例（48.1%）］、ALT 増加［23 例（44.2%）］、AST 増加［21 例（40.4%）］、悪心と疲労［各 17 例（32.7%）］、痙攣発作［15 例（28.8%）］及び嘔吐［11 例（21.2%）］であった。
- グレード 3 以上の TEAE は 10 例（19.2%）で発現した。発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は痙攣発作［4 例（7.7%）］、ALT 増加［3 例（5.8%）］及び AST 増加［2 例（3.8%）］であった。グレード 3 以上の ALT 増加と AST 増加は、100 mg QD 以上を投与した被験者にのみ発現した。グレード 4 の TEAE の ALT 増加 1 件、及びグレード 4 の TEAE の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件は各 1 例に報告され（非造影病変を有する神経膠腫）、いずれの被験者も 100 mg QD が投与されていた。
- 試験治療期間中、死亡に至った TEAE が報告された被験者はいなかった。
- 9 例（17.3%）に重篤な TEAE が生じた。発現割合が高かった重篤な TEAE は、痙攣発作［4 例（7.7%）］、ALT 増加［3 例（5.8%）］及び AST 増加［2 例（3.8%）］であった。
  - ボラシデニブ 100 mg QD 未満の用量で報告された重篤な TEAE は痙攣発作のみであった。
  - 重篤な ALT 増加［3 例（5.8%）］と重篤な AST 増加［2 例（3.8%）］が報告されたのは、100 mg QD 以上の投与群であった。
- 投与中止に至った TEAE（ALT 増加と AST 増加）は、2 例（3.8%）で発現した。100 mg QD 群の 1 例は ALT と AST がともに増加し、200 mg QD 投与群の 1 例は ALT 増加によりいずれも治験薬投与を中止した。
- 減量に至った TEAE は 8 例（15.4%）で発現し、内訳は ALT 増加［7 例（13.5%）］と AST 増加［3 例（5.8%）］であった。減量に至った ALT 増加は最低用量（10 mg QD）を除くすべての用量で発現した。減量に至った AST 増加は 50 mg QD と 100 mg QD の投与群のみで発現した。
- 肝トランスアミナーゼに関連する AESI（グレード 2 以上の ALT 増加及び／又は AST 増加と定義）は 10 例（19.2%）に発現した。グレード 2 以上の ALT 増加及び AST 増加はそれぞれ 9 例（17.3%）と 5 例（9.6%）で報告された。最高グレードの AESI はグレード 4 の ALT 増加で、100 mg QD 投与群の 1 例で報告された。肝トランスアミナーゼに関連するすべての AESI は治験薬投与中断、減量又は中止で管理し、値はグレード 1 又は正常値まで低下した。治験担当医師はこれらの AESI すべてについて治験薬と関連ありと判断した。
- 肝トランスアミナーゼ上昇以外には生化学検査に臨床的に意味のある所見はなかった。血液学的パラメータ及び凝固パラメータのベースライン後評価も臨床的に意味のある所見はなかった。
- ALT 及び AST が ULN の 3 倍超に増加した事象の大半は、ボラシデニブ 100 mg QD 以上を投与した被験者で報告された。ALT 及び AST の ULN の 10 倍超の増加は 100 mg QD 投与群の 1 例にのみ報告された。
- Hy’s Law 基準に合致した被験者はいなかった。

- バイタルサイン、身体検査、ECG、LVEF、ECOG PS に臨床的に意味のある所見はなかった。
- ボラシデニブ 25 mg QD を投与した 1 例で投与後一過性に QTcF 間隔が延長したが（範囲：481.821 ms～485.625 ms）、治験担当医師は臨床的な意味はないと判断した。

結論：

ボラシデニブの安全性プロファイルは、100 mg QD 未満で良好であった。本試験から得た安全性、PK 及び予備的な臨床効果のデータに基づき、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する神経膠腫患者を対象とした試験で今後使用するボラシデニブの用量として 50 mg QD を選択した。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5.　AG881-C-004 試験の概要

5.1　　2 回目の中間解析

治験の標題：*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

開発の相：第 III 相

治験責任医師／治験調整医師：

[redacted], MD, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

治験実施医療機関数及び参加国数：

カナダ（2 施設）、フランス（3 施設）、ドイツ（4 施設）、イスラエル（4 施設）、イタリア（4 施設）、オランダ（3施設）、スペイン（3施設）、スイス（2施設）、英国（4施設）及び米国（38施設）の 10 カ国

試験期間（主要治験総括報告書）：

試験開始日：2020 年 1 月[redacted]日

データカットオフ日：2022 年 9 月 6 日

公表文献（参考文献）：

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. N Engl J Med 2023; 389:589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194

治験の背景及び根拠：

本試験は、イソクエン酸脱水素酵素（*IDH*）1 又は 2 に変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象として、プラセボと比較したボラシデニブ（治験成分記号 S095032、AG-881）の有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

表 5:1　　目的及び評価項目：

主要目的	主要評価項目
IDH1 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫で、前治療が手術のみであった患者を対象として、BIRC により画像判定された PFS に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を検証する。	• PFS：無作為化日から画像判定で進行（PD）が最初に記録された日（BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って判定）又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義する。

主な副次的目的	主な副次評価項目
TTNI に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を検証する。	• TTNI：無作為化からその後の最初の抗がん療法（プラセボに無作為化された後にクロスオーバーした被験者のボラシデニブを含む）の開始又は死亡（原因を問わない）までの期間と定義する。
その他の副次的目的	**その他の副次評価項目**
ボラシデニブの安全性及び忍容性を評価する。	• AE、SAE、投与中止又は死亡に至った AE、及び NCI-CTCAE ver. 5.0 に従って評価した AE の重症度 • 安全性臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導 ECG、LVEF、KPS／LPPS 及び併用薬物療法
BIRC の判定による腫瘍量に基づく TGR に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。	• 腫瘍量に基づく TGR。BIRC の判定による、6 カ月ごとの腫瘍量の変化率と定義する。
BIRC 及び治験担当医師の判定による奏効に関して、OR、CR+PR、TTR、CR+PR までの時間、DOR、及び CR+PR 期間に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を評価する。	• OR：治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて判定する CR、PR 又は mR の BOR と定義する。 • CR+PR：治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて判定する CR 又は PR の BOR と定義する。 • TTR：レスポンダーについて、無作為化日から、CR、PR 又は mR の最初の記録日までの期間と定義する。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施する。 • CR+PR までの期間：CR 又は PR の被験者について、無作為化日から、CR 又は PR の最初の記録日までと定義する。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施する。 • DOR：CR、PR 又は mR の最初の記録日から、死亡日（原因を問わない）又は画像判定で PD が最初に記録された日のいずれか早い方までの期間と定義する。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施する。

	• CR+PR 期間：CR 又は PR の最初の記録日から、死亡日（原因を問わない）又は画像判定で PD が最初に記録された日のいずれか早い方までの期間と定義する。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施する。
OS に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。	• OS：無作為化日から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義する。
FACT-Br 質問票で評価した HRQoL に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。	• FACT-Br 質問票で評価した HRQoL
治験担当医師の評価による PFS に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。	• 治験担当医師が改訂 RANO-LGG 基準に従って評価した PFS
血漿中のボラシデニブ及びボラシデニブの血中代謝物である AGI-69460 の PK を評価する。	• 規定の時点で連続又はスパース血液サンプリングを実施して測定したボラシデニブとボラシデニブの血中代謝物である AGI-69460 の血漿中濃度

略語：AE=有害事象；BIRC=盲検下独立評価委員会；BOR=最良総合効果；CR=完全奏効； DOR=奏効期間；ECG=心電図；FACT-Br=Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain；HRQoL=健康関連の生活の質；IDH=イソクエン酸脱水素酵素；KPS=Karnofsky Performance Scale；LPPS=Lansky Play-Performance Scale；LVEF=左室駆出率；mR=最小奏効；NCI-CTCAE=米国国立がん研究所有害事象共通用語規準；OR=客観的奏効；OS=全生存期間；PD=進行；PFS=無増悪生存期間；PK=薬物動態；PR=部分奏効；RANO-LGG=Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas；SAE=重篤な有害事象；TGR=腫瘍増殖率；TTNI=次介入開始までの時間；TTR=奏効までの期間

試験デザイン：

本試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象としてプラセボと比較したボラシデニブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

被験者の適格性は、*IDH* 変異を無作為化の 84 日前までに行われるプレスクリーニングにおいて、中央検査機関で確認して判定した。*IDH* 変異状態の確認後、無作為化前 28 日をスクリーニング期間とした。

すべての適格性基準に一致した被験者を、ボラシデニブ 40 mg QD 経口投与又はボラシデニブに対応するプラセボ QD 経口投与に 1：1 で無作為に割り付けた。被験者は、各治験実施医療機関が評価した *1p19q* 共欠失状態（共欠失の有無）及びベースライン時の腫瘍の大きさ（最長径が 2 cm 以上又は 2 cm 未満）に基づいて層別化した。Cycle 1 Day 1（C1D1）に投与を開始して継続した。

盲検下独立評価委員会（BIRC）は、画像判定による本試験登録への適格性、有効性の主要評価項目である改訂 RANO-LGG 基準に基づく PFS の画像判定、及び有効性の副次評価項目である腫瘍量に基づく TGR を評価した。また BIRC は、治験担当医師の画像判定による PD を確認し、盲検解除やクロスオーバーを行う際にも使用された。奏効を評価するための画像による疾患評価（MRI を用いる）は、試験期間中の規定の時点又は PD が疑われたすべての時点で実施した。治験担当医師に

よる腫瘍奏効性判定については、各治験実施医療機関の放射線科医／治験担当医師が標的病変の選択及びRANO-LGG基準による腫瘍奏効性の判定を行った。治験実施計画書に従って必要とされるスキャン取得時のパラメータは、治験実施医療機関ごとの画像取得手順書に詳述した。画像取得手順書に従い、すべてのMRIスキャンをBIRCに送付した。

本試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施した。

被験者数：

計画時：約340例をボラシデニブ又はボラシデニブに対応するプラセボに1：1で無作為に割り付け、治験薬は1日1回経口投与する予定とした。被験者は、治験実施医療機関で評価した *1p19q* 状態（共欠失の有無）及びベースライン時の腫瘍の大きさ（最長径が2 cm以上又は2 cm未満）に基づき層別化した。

登録時：2022年9月6日のデータカットオフ時点までに、合計331例をプラセボ（163例）又はボラシデニブ（168 例）に無作為に割り付けた。本試験は継続中である。解析したデータセットは以下のとおりであった。

FAS：331例（無作為化したすべての被験者）

SAS：330例

PPS：329例

診断及び主な選択／除外基準：

本試験の対象は12歳以上、体重40 kg以上で、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異を有するグレード2の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO分類 2016年版）の診断が組織学的に確認されている患者とした。1回以上の手術歴があり（生検、亜全摘術又は肉眼的全摘術）、最後の手術が無作為化日の少なくとも1年前から5年前以内に行われていることとした。他の治療（全身化学療法又は放射線療法を含む）を受けたことがなく、ハイリスクの特徴がない又は直ちに化学療法又は放射線療法を受ける必要がないと治験担当医師が判断した患者を試験に登録した。

治験薬投与：

ボラシデニブ40 mg錠又は10 mg錠をQD経口投与した。

本試験の初版の治験実施計画書では、開始用量として50 mg QD（素錠、臨床製剤）を選択した。50 mg錠は、相対的バイオアベイラビリティ試験で40 mg（フィルムコーティング錠、市販製剤）をQD投与したときの曝露量［血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）］が臨床製剤の50 mg錠をQD投与したときの曝露量とほぼ同じであることが確認されるまで、少数の被験者に使用した。治験実施計画書の改訂第1版で臨床製剤を市販製剤に変更した。

初版の治験実施計画書下で9例を無作為化し、まず臨床製剤である素錠を投与した。9例中5例がボラシデニブ群に無作為化されボラシデニブを投与し、4 例がプラセボ群に無作為化されプラセボを投与した。ボラシデニブ群に無作為化された5 例には最初の 1 カ月から 3 カ月の間は臨床製剤を投与したが、その後市販製剤に切り替えた。治験実施計画書改訂後は、ボラシデニブ群に無作為化されたすべての被験者に対し開始用量として40 mgを投与した。

治験薬は 28 日間のサイクルで連続的に QD 投与した。特定の AE について治験実施計画書で用量調節ガイドラインを設定した。

対照薬：

対照薬として、ボラシデニブと外観を一致させたプラセボを使用した。

投与期間：

投与期間：プラセボ群とボラシデニブ群で投与期間の中央値（Q1、Q3）はそれぞれ 11.17 カ月（8.44、14.95）と 12.65 カ月（8.67、17.48）であった。

統計手法：

連続データの記述統計量には、要約に含めたデータを有する被験者数（n）、平均値、StD、中央値、四分位数、最小値、最大値を含めた。カテゴリカルデータ／質的データの記述統計量には頻度と割合を含めた。

イベントまでの時間の評価項目は、Kaplan-Meier（KM）法で解析した。点推定値及び 95% CI を適宜示し、中央値及びその他の四分位数を推定し、各時点でのイベント発現率（3、6 及び 12 カ月での発現率など）を示した。一部の評価項目については一覧を示した。

有効性の主要評価項目：有効性の主要解析では、BIRC の判定による PFS を、片側層別ログランク検定により 2 群間で比較した。検定は *1p19q* 状態とベースライン時の腫瘍の大きさに基づいて層別化した。無作為化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを使用して、PFS のハザード比（HR）及び 95% CI を推定した。片側層別ログランク検定で得た P 値を示した。

有効性の主な副次評価項目：次介入開始までの期間（TTNI）を、片側層別ログランク検定により 2 群間で比較した。検定は *1p19q* 状態とベースライン時の腫瘍の大きさに基づいて層別化した。無作為化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを使用して、TTNI の HR 及び 95% CI を推定した。片側層別ログランク検定で得た P 値を示した。

有効性のその他の副次評価項目：有効性のその他の評価項目は TGR、OR、CR+PR、奏効までの時間、CR+PR までの時間、DOR、CR+PR 期間、OS、FACT-Br スコアで測定した HRQoL、及び治験担当医師の判定による PFS などであった。特に記載のない限り、有効性の評価項目については、改訂 RANO-LLG 基準に従った BIRC による判定と治験担当医師による判定を別々に解析した。

安全性の評価項目：安全性は、AE の発現割合、重症度及び種類、並びにバイタルサイン、KPS／LPPS、臨床検査の結果、ECG 及び LVEF データ（臨床的に適応となる場合）に基づいて評価した。特に記載のない限り、安全性解析対象集団で治療期間に得たすべての安全性データを被験者別に一覧に示し、投与群別に要約した。治療期間は、治験薬投与開始日から、治験薬投与終了から 28 日後又は次の抗がん療法が開始される前日までのいずれか早い方までとした。

薬物動態評価項目：ボラシデニブ及びボラシデニブの代謝物 AGI-69460 の血漿中濃度の記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、StD、CV%、幾何平均 CV%、最小値、中央値、最大値）を要約した。

本文書で報告する試験データは、データカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）までに得られたすべての被験者のデータに基づいている。

解析対象集団：

データの評価及び提示に使用した解析対象集団は以下のとおりである。

表 5:2　解析対象集団

解析対象集団	説明	評価項目
FAS	ITT原則に従い、無作為化されたすべての被験者	人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性、被験者の内訳、治験実施計画書からの主な逸脱、その後に行われた治療、有効性
PPS	FASの一部。PPSでは以下のいずれかの基準に合致した被験者を除外した。 • 無作為化された治療を1回以上受けていない。 • ベースライン時に測定可能病変がない（BIRCが改訂RANO-LGG基準に従って判定） • WHO分類2016年版の基準に従った、組織学的に診断されたグレード2の乏突起膠腫又は星細胞腫ではない（選択基準3に一致していない） • 神経膠腫に対し、全身化学療法、放射線療法、ワクチン、低分子薬、IDH阻害薬、治験薬などの手術（生検、亜全摘術、肉眼的全摘術）以外の抗がん療法歴がある。（除外基準1に抵触する）	PFS及びTTNI
SAS	治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。受けた治療に従って被験者を分類した。プラセボに無作為化されたが、クロスオーバー前にボラシデニブが1回以上投与された被験者はボラシデニブ群に分類した。	曝露量及び併用療法、並びに安全性

略語：BIRC=盲検下独立評価委員会；IDH=イソクエン酸脱水素酵素；ITT=intent-to-treat；PFS=無増悪生存期間；PK=薬物動態；RANO-LGG=Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas；TTNI=次介入開始までの期間；WHO=世界保健機関

結果及び結論の要約

被験者の内訳

本試験の主要 CSR のデータカットオフ時点では、割り付けられた治療を継続していた被験者の割合はボラシデニブ群のほうがプラセボ群よりも高かった［78.0%（n=131）vs. 58.3%（n=95）］。割り付けられた治療を中止した被験者は、ボラシデニブ群で 36 例（21.4%）、プラセボ群で 68 例（41.7%）であった。

ベースライン時の特性

合計 466 例が中央検査機関で *IDH* 変異状態を確認するプレスクリーニングを受けた。これらの被験者のうち 76 例はプレスクリーニング脱落と判断されたが、理由は主に中央検査機関で *IDH* 変異状態が確認できなかったことであった。合計 390 例が試験のスクリーニングに移行した。このうち 59 例は選択基準に一致しない又は除外基準の 1 項目以上に抵触してスクリーニング脱落となり、登録されなかった。この結果、331 例がプラセボ群（163 例）又はボラシデニブ群（168 例）のいずれかに無作為化され、このうち 163 例にプラセボが投与され、167 例にボラシデニブが投与された。ボラシデニブ群の 1 例は投与開始前に同意を撤回したため、治験薬は投与しなかった。

年齢中央値はプラセボ群で 39.0 歳、ボラシデニブ群で 40.5 歳であった。本試験では 12 歳以上、体重 40 kg 以上の青年被験者も適格とした。登録時に 1[redacted]歳であった小児患者 1 例はプラセボ群に無作為化された。その他の被験者はすべて 18 歳から 71 歳であった。

男女比について、プラセボ群では男女比はバランスがとれており、ボラシデニブ群では男性のほうが女性よりも多かった［60.1%（n=101）vs. 39.9%（n=67）］。

KPS は 70～100 の範囲であり、これらのスコアを報告した被験者の割合は投与群間で一致していた。

腫瘍組織サブタイプ別の被験者の割合（乏突起膠腫と星細胞腫）及び初回診断からの時間の中央値は、投与群間で同様であった。乏突起膠腫患者はプラセボ群で 84 例（51.5%）、ボラシデニブ群で 88 例（52.4%）であり、星細胞腫患者はそれぞれ 79 例（48.5%）と 80 例（47.6%）であった。初回診断からの時間の中央値は、プラセボ群で 29.60 カ月、ボラシデニブ群で 35.37 カ月であった。

すべての被験者が選択基準に従って神経膠腫に対する手術を 1 回以上受けていた。プラセボ群及びボラシデニブ群で、ほとんどの被験者でこれまでに受けた手術は 1 回であった［82.2%（n=134）vs. 75.0%（n=126）］。プラセボ群及びボラシデニブ群で、2 回以上の手術歴がある被験者はそれぞれ 29 例（17.8%）と 42 例（25.0%）であった。最後の手術からの経過時間は両群で同様であり、中央値（範囲）はプラセボ群及びボラシデニブ群でそれぞれ 2.21 年（0.9～5.0）と 2.52 年（0.2～5.2）であった。

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

データカットオフ時点で投与期間の中央値は、プラセボ群で 11.17 カ月、ボラシデニブ群で 12.65 カ月であり、多くの被験者で投与期間は 6～18 カ月であった。投与期間の範囲は 0.6～29.9 カ月であった。実際の用量強度の中央値は両群で同様であり、相対用量強度の中央値（範囲）はプラセボ群で 99.43%（42.9%～100.1%）、ボラシデニブ群で 99.39%（26.0%～100.1%）であった。

有効性の結果

優越性と無益性を評価する 2 回目の中間解析（IA2）はあらかじめ規定されていた。治験実施計画書に従い、PFS イベントが約 123 件（予想される 164 件のうち 75%）生じた時点に IA2 を実施することとした。2022 年 9 月 6 日（IA2 のデータカットオフ日）までに、情報分数 82%（135/164 件）に相当する 135 件の PFS イベントが観察された。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日に 2 回目の中間解析データ検討会議を開いた。クローズドミーティングで盲検解除したデータを検討し、IA2 で主要評価項目及び主な副次評価項目を達成し、有効性が早期に示されたことから、IDMC は試験の盲検解除を推奨した。Servier 社は IDMC の推奨に従い 2023 年 3 月 7 日に盲検を解除した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に、主要評価項目と主な副次評価項目を達成したため被験者の投与割り付けの盲検化を解除するように治験責任医師に伝達した。盲検解除時にプラセボ投与を継続していた被験者には、所定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブ投与にクロスオーバーする機会が提供された。

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目を IA2 の時点で達成した。BIRC の判定による PFS を、治験実施計画書であらかじめ規定した階層検定方法及び α 消費関数に従って解析した。BIRC の判定による PFS は、ボラシデニブ群ではプラセボ群と比べて有意に改善し、HR は 0.39（95% CI：0.27, 0.56；P=0.000000067）であった。PFS 中央値はボラシデニブ群とプラセボ群でそれぞれ 27.7（95% CI：17.0, NE）カ月と 11.1（11.0, 13.7）カ月であった。

統計解析計画書（SAP）に記載したすべてのサブグループ解析及び感度分析において、BIRC の判定による PFS の結果はボラシデニブ群のほうが良好であり、FAS における PFS の有効性の主要解析結果と一致していた。

主な副次評価項目：

主な副次評価項目も IA2 の時点で達成した。主要評価項目が IA2 で統計学的に有意であったことから、治験実施計画書で、あらかじめ規定した階層検定方法と α 消費関数に従って TTNI を解析した。TTNI はボラシデニブ群でプラセボ群に比べて有意に改善し、HR は 0.26（95% CI：0.15, 0.43；P=0.000000019）であった。

SAP に記載したすべてのサブグループ解析において、TTNI の結果はボラシデニブ群のほうが良好であり、FAS における TTNI についての有効性の主要な解析結果と一致していた。

その他の副次評価項目：

ボラシデニブ群に無作為化された被験者では投与後に腫瘍量が減少し、6 カ月ごとの平均減少率は 2.5%［TGR は-2.5%（95% CI：-4.7, -0.2）］であったが、プラセボ群では増加し、6 カ月ごとの平均増加率は 13.9%［TGR は 13.9%（95% CI：11.1, 16.8）］であった。腫瘍量の経時的な平均変化率はボラシデニブが腫瘍縮小を誘発することを示唆し、プラセボを投与した被験者から得たデータ全体は腫瘍増殖が継続していることを示した。

治験担当医師の判定による PFS の結果は、有効性の主要解析である BIRC が判定した結果と一致していた。治験担当医師の判定による PFS はボラシデニブ群でプラセボ群に比べて改善し、HR は 0.35（95% CI：0.23, 0.54：P=0.000000243）であった。

BIRC の判定による OR はボラシデニブ群のほうが良好であり、ORR は、ボラシデニブ群で 10.7%（2 例の PR 及び 16 例の mR を含む）、プラセボ群では 2.5%であった（PR の報告なし）。ORR のオッズ比は 4.88（95% CI：1.56, 15.25、P=0.003）であった。

OR のサブグループ解析では、すべてのサブグループ（共欠失状態別のサブグループを含む）においてボラシデニブ群のほうが良好であった。

ボラシデニブ群で奏効（CR、PR 又は mR）がみられた 18 例では、BIRC の判定による DOR 中央値は 16.6 カ月（95% CI：2.8, 16.6）であった。プラセボ群（4 例）では DOR は評価不能であった。

BIRC の判定による奏効（CR、PR 又は mR）までの時間の中央値（範囲）は、ボラシデニブ群で 11.0（6～14）カ月、プラセボ群で 6.9（3～11）カ月であった。

いずれの投与群でもデータカットオフまでに死亡例はなかった。OS 追跡調査期間の中央値はプラセボ群とボラシデニブ群で同様であり、それぞれ 14.3（95% CI：12.7, 15.4）カ月と 14.0（12.9、15.4）カ月であった。

ベースライン時の FACT-Br 総スコア及び下位尺度スコアについては、両群間で意味のある差はなかった。両群において、Cycle 13 までのいずれの時点でも、FACT-Br 総スコア、Physical Well-Being 及び脳腫瘍の下位尺度スコアについてベースラインからの改善はなかった。EOT 時の平均（StD）FACT-Br 総スコアに、両群間で意味のある差はなかった［プラセボ群で 151.8（31.09）、ボラシデニブ群で 150.8（29.5）］。いずれの群でも Cycle 13 まで、FACT-Br 総スコア及び下位尺度スコアのアンカーに基づく推定値又は分布に基づく推定値に、意味のある悪化は認められなかった。MMRM で解析したところ、Month 13 までのいずれの時点でもボラシデニブ群及びプラセボ群間で FACT-Br 総スコア、Physical Well-Being 及び脳腫瘍の下位尺度に実質的な差はなかった。

ベースラインでは、各群の 20 例で痙攣発作活動性が報告された（治験薬投与開始前 30 日の間に 1 回以上痙攣発作が生じたことと定義）。Cycle 13 までの一部のサイクルでは、各群でベースラインと比べ 1 回以上の痙攣発作が報告された被験者数が減少した。Cycle 13 に 1 回以上の痙攣発作が報告された被験者は、プラセボ群で 10 例、ボラシデニブ群で 8 例であった。

<u>安全性の結果</u>

いずれの群でもデータカットオフ時点までに死亡の報告はなかった。

TEAE が報告された被験者の割合はボラシデニブ群とプラセボ群で同程度であった（94.6% vs 93.3%）。

治験薬に関連のある TEAE が発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群よりも高かった（65.3% vs. 58.3%）。

グレード 3 以上の TEAE、治験薬に関連のあるすべてのグレードの TEAE、治験薬に関連のある重篤な TEAE、投与中止、投与中断及び減量に至った TEAE、AESI（重篤及び非重篤）、及び COVID-19 に関連した TEAE が発現した被験者の割合は、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群よりも高かった。

10%以上の被験者で報告された TEAE（すべてのグレード）のうち、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群に比べ発現割合が 2%以上高かった TEAE は、ALT 増加（38.9% vs. 14.7%）、AST 増加（28.7%

vs. 8.0%）、COVID 19（32.9% vs. 28.8%）、下痢（24.6% vs. 16.6%）、GGT 増加（15.6% vs. 4.9%）及び痙攣発作（13.8% vs. 11.7%）であった。

グレード 3 以上の TEAE のうち、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群に比べ発現割合が 2%以上高かった TEAE は、ALT 増加（9.6% vs. 0）及び AST 増加（4.2% vs. 0）であった。

治験薬に関連のあるグレード 4 の TEAE は、ボラシデニブ群（3.0%）のみで報告された。これらは肝臓の異常に関連しており、ALT 増加（2.4%）、AST 増加（1.2%）、自己免疫性肝炎及び肝壊死（各 0.6%）であった。

治験薬に関連のあるグレード 3 の TEAE はボラシデニブ群で 17 例（10.2%）に報告され、ALT 増加（7.2%）、AST 増加（3.0%）、GGT 増加（2.4%）、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、好中球数減少、下痢、疲労、呼吸困難、及び肝不全（各 0.6%）であった。

重篤な TEAE が生じた被験者の割合は両群で同程度であり、1 件以上の SAE が報告された被験者はプラセボ群で 4.9%、ボラシデニブ群で 6.6%であった。

2 例以上で報告された SAE は、痙攣発作［プラセボ群で 3 例（1.8%）、ボラシデニブ群で 5 例（3.0%）］及び自殺念慮［プラセボ群で 2 例（1.2%）］であった。治験担当医師が投与と関連ありと評価した重篤な TEAE はいずれも肝臓の異常に関連しており、ボラシデニブ群のみで発現し［3 例（1.8%）］、自己免疫性肝炎、肝不全及び ALT 増加［各 1 例（0.6%）］などであった。

ボラシデニブ群で合計 4 例にグレード 4 の ALT 増加が生じ、治験薬投与が中止された。これらの被験者のうち 1 例に発現したグレード 4 の ALT 増加は重篤な TEAE と報告された。この他にボラシデニブ投与中止に至ったグレード 4 及び 3 の ALT 増加、並びにグレード 3 の AST 増加はいずれも非重篤な AESI と報告された。

AESI を発現した被験者の割合はボラシデニブ群のほうがプラセボ群よりも高かった（18.6% vs. 2.5%）。ボラシデニブ群のほうが割合が高かった AESI は、グレード 2 以上の ALT 増加（18.0%）とグレード 2 以上の AST 増加（8.4%）であった。グレード 3 以上の AESI は、ボラシデニブ群［17 例（10.2%）］のみで報告された。

生化学検査について、ベースラインではグレード 0 であったがベースライン後にグレード 4 へ悪化した項目はボラシデニブ群のみでみられ、ALT、AST 及びクレアチニンの増加、及びブドウ糖減少などであった。ベースラインではグレード 0 又は 1 であったがベースライン後にグレード 3 へ悪化した項目は、ボラシデニブ群で ALT、ALP、AST、ビリルビン、GGT 及びカリウムの増加、及びブドウ糖、カリウム及びナトリウムの減少であった。プラセボ群で 3 グレード悪化した項目は、ALP、ビリルビン及び GGT の増加、並びにカリウム及びナトリウムの減少などであった。

新規に発現した又は悪化した生化学検査値異常のうち、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群に比べて発現割合が 2%以上高かった項目は、ALP、ALT、AST、クレアチニン、GGT、カリウムの増加、及びカルシウムの増加及び減少であった。プラセボ群のほうがボラシデニブ群に比べて発現割合が 2%以上高かった項目は、ブドウ糖、カリウム及びナトリウムの減少であった。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超増加（グレード 2 に相当）した事象は、プラセボ群で 3.1%、ボラシデニブ群で 19.2%に報告された。ALT 又は AST が ULN の 5 倍超増加（グレード 3 に相当）、20 倍超増加（グレード 4 に相当）はボラシデニブ群のみで報告され、それぞれ 10.2%と 3.6%であった。

ボラシデニブを投与された 2 例が、Hy's Law の臨床検査基準に一致した。いずれの被験者も肝臓に関連した SAE を発現し、自己免疫性肝炎と肝不全がそれぞれ 1 例で報告された。

ベースライン時にグレード 0 であってベースライン後にグレード 4 に悪化した血液パラメータは好中球数減少のみであり、プラセボ群の 1 例で報告された。

ベースライン時にグレード 0 であってベースライン後にグレード 3 に悪化した項目は、ボラシデニブ群でヘモグロビン、白血球、リンパ球及び好中球の減少であった。ベースライン時にグレード 0 又は 1 であってベースライン後にグレード 3 に悪化した項目は、プラセボ群でリンパ球、好中球及び白血球の減少であった。

新規に発現した又は悪化した血液検査値異常のうち、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群に比べ発現割合が 2%以上高かった項目は、ヘモグロビンの増加、リンパ球、好中球及び血小板の減少であった。新規に発現した又は悪化した血液検査値異常のうち、プラセボ群のほうがボラシデニブ群に比べ発現割合が 2%以上高かった項目はヘモグロビンの減少であった。

バイタルサイン、LVEF 及び ECG パラメータではベースラインからの変化はわずかで、安全性シグナルは観察されなかった。

いずれの投与群でも、ベースラインからの QTcF の変化に著明な差はなかった。いずれの群でも QTcF が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

結論

AG881-C-004 試験においてボラシデニブは臨床的に意味のある有効性の結果を示し、安全性プロファイルは管理可能であった。この結果は、手術による治療歴のみがある *IDH* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者において、ボラシデニブは安全で効果的な標的療法であることを示している。

作成日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日

5.2　日本人サブ解析

治験の標題：*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

開発の相：第 III 相

治験責任医師／治験調整医師：

[redacted], MD, [redacted], [redacted], [redacted],
[redacted]
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

治験実施医療機関数及び参加国数：本項には日本の 8 施設のデータが含まれる。

治験期間（日本 CSR 付録）：
開始日：2022 年[redacted]月[redacted]日
データカットオフ日：2024 年 3 月 14 日

公表文献（参考文献）：

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. N Engl J Med 2023; 389:589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194

治験の背景及び根拠：

本試験は、*IDH1* 又は *IDH2* に変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象として、プラセボと比較したボラシデニブ（治験成分記号 S095032、AG-881）の有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。試験は 2020 年 1 月[redacted]日に開始された。その後日本国内の試験開始が決定し、安全性導入期は 2022 年[redacted]月に開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月に DLT 評価が完了した。安全性導入期の完了後、日本での無作為化期が開始され、最初の被験者の無作為化は 2022 年 12 月 [redacted] 日に行われた。

この試験で事前に規定されていた IA2 のデータカットオフ日は 2022 年 9 月 6 日で、日本での最初の被験者は 2022 年 12 月 [redacted] 日に無作為化された。IDMC は、20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日に IA2 データ検討会議を開き、有効性が早期に示されたことから［本試験で主要評価項目（PFS）及び主な副次評価項目（TTNI）を達成している］、本試験の盲検解除を推奨し、IA2 の結果は国際共同試験の最終的なものとみなされた。本試験は 2023 年 3 月 7 日に盲検解除され、その時点でプラセボを投与されていた被験者（日本で登録された被験者を含む）には、所定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブ群にクロスオーバーする機会が与えられた。日本人被験者は IA2 データカットオフ後に無作為化されたため、IA2 の結果に日本人のデータは含まれていない。

試験の盲検解除後、試験を継続したすべての被験者についてデータ収集が継続された。日本で登録された被験者に関しては、主要評価項目の解析は、被験者が少なくとも 12 カ月間 PFS の追跡を受

けた後、あるいは PD のため治験担当医師によって投与中止された後、又は試験全体の参加への同意を撤回した後（いずれか早い方）に行った。

国際共同試験の主要な IA2 解析の結果は、5.1 項に記載した。

本項には、日本で登録された被験者（以下、本項では「日本人被験者」という）から得られた結果を記載する。

表 5:3　　目的及び評価項目

主要目的	**主要評価項目**
IDH1 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫で、前治療が手術のみであった患者を対象として、BIRC により画像判定された PFS に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を検証する。	• PFS は以下のとおり定義した。 – FASの日本人被験者：無作為化日からBIRCの判定によるPDが最初に記録された日又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間。 – JAS：ボラシデニブの初回投与から、BIRCの判定によるPDが最初に記録された日又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間。
主な副次的目的	**主な副次評価項目**
TTNI に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を検証する。	• TTNI は以下のとおり定義した: – FASの日本人被験者：無作為化からその後の最初の抗がん療法の開始又は死亡（原因を問わない）までの期間。 – JAS：ボラシデニブの初回投与から、その後の最初の抗がん療法の開始又は死亡（原因を問わない）までの期間。
その他の副次的目的	**その他の副次評価項目**
ボラシデニブの安全性及び忍容性を評価する。	• ボラシデニブの初回投与から： – AE、SAE、投与中止又は死亡に至ったAE、及びNCI-CTCAE ver. 5.0に従って評価したAEの重症度 – 安全性臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12誘導ECG、LVEF、KPS及び併用薬物療法
BIRC の判定による腫瘍量に基づく TGR に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。[a]	• TGR は、ボラシデニブ治療下 6 カ月ごとの腫瘍量の変化率と定義した。
BIRC 及び治験担当医師の判定による奏効に関して、OR、CR+PR、TTR、CR+PR までの時間、DOR、及び CR+PR 期間に基づき、プラセボと比較したボラシデニブの有効性を評価する。[a]	• ボラシデニブの初回投与から PD が最初に記録された日までの異なる評価時点での奏効に基づく BOR。 • CR+PR：治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて判定する CR 又は PR の BOR と定義した。 • TTR：OR の被験者について、ボラシデニブの初回投与から、その後に確認された OR

	（CR、PR 又は mR）が最初に記録された日までの期間と定義した。 • CR+PR までの期間：CR 又は PR の被験者について、ボラシデニブの初回投与から CR 又は PR の最初の記録日までと定義した。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施した。 • DOR：CR、PR 又は mR の最初の記録日から、死亡日（原因を問わない）又は画像判定で PD が最初に記録された日のいずれか早い方までの期間と定義した。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施した。 • CR+PR 期間：CR 又は PR の最初の記録日から、死亡日（原因を問わない）又は画像判定で PD が最初に記録された日のいずれか早い方までの期間と定義した。判定は、治験担当医師及び BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に基づいて実施した。
OS に関して、ボラシデニブとプラセボを評価する。[a]	• OS：ボラシデニブの初回投与から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義した。
FACT-Br 質問票で評価した HRQoL に関して、ボラシデニブを評価する。[a]	• FACT-Br 質問票で評価した HRQoL
治験担当医師の評価による PFS に関して、ボラシデニブを評価する。[a]	• 治験担当医師が改訂 RANO-LGG 基準に従って評価した PFS
血漿中のボラシデニブ及びボラシデニブの血中代謝物である AGI-69460 の PK を評価する。[a]	• 規定の時点で連続又はスパースサンプリングを実施して測定したボラシデニブとボラシデニブの循環代謝物である AGI-69460 の血漿中濃度

略語：AE=有害事象；BIRC=盲検下独立評価委員会；BOR=最良総合効果；CR=完全奏効； CSR=治験総括報告書；DOR=奏効期間；ECG=心電図；FACT-Br=Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain；FAS=最大の解析対象集団；HRQoL=健康関連の生活の質；IDH=イソクエン酸脱水素酵素；JAS＝日本解析対象集団；KPS=Karnofsky Performance Scale；LVEF=左室駆出率；mR=最小奏効；NCI-CTCAE=米国国立がん研究所有害事象共通用語規準；OR=客観的奏効；OS=全生存期間；PD=進行；PFS=無増悪生存期間；PK=薬物動態；PR=部分奏効；RANO-LGG=Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas；SAE=重篤な有害事象；TGR=腫瘍増殖率；TTNI=次介入開始までの期間；TTR=奏効までの期間

a. 目的は、AG881-C-004 試験の主要 CSR の表現に従った。ただし、その他の副次評価項目に関して、本項に記載されている日本人被験者において、ボラシデニブとプラセボの比較は行われていない。

試験デザイン：

本試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象としてプラセボと比較したボラシデニブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

被験者の適格性は、無作為化の 84 日前までに行われるプレスクリーニングにおいて、*IDH* 変異を中央検査機関で確認して判定した。*IDH* 変異状態の確認後、無作為化前 28 日をスクリーニング期間とした。

安全性導入期：本試験で日本人被験者が無作為に割り付けられた治療を開始する前に、放射線療法及び／又は化学療法後に進行又は再発した、あるいは治療が奏効しなかった *IDH* 変異を有する神経膠腫の被験者 3 例を非盲検安全性導入期に組み入れ、非盲検下でボラシデニブ 40 mg を 28 日間のサイクルで連続的に QD 投与した。被験者は、投与初回サイクルにおいて DLT を評価された。

各治験実施医療機関の画像判定による PD が確認されるまで、又は、許容できない毒性の発現、治験担当医師の見解による化学療法又は放射線療法やその他の抗がん療法開始の必要性、妊娠の確認、死亡、治療からの同意撤回、追跡不能、治験依頼者による試験の終了までのいずれか早い方まで非盲検下でボラシデニブを投与した。

安全性評価は、治験実施計画書の改訂第 3 版（v4.4）で概説されている来院スケジュールに従って、各治験実施医療機関の検査施設で行った。日本人被験者における忍容性は、安全性導入期に登録された被験者が DLT 基準を満たす AE を発現したかどうかによって判定した。

無作為化期：すべての試験適格性基準に一致した被験者をボラシデニブ 40 mg QD 経口投与又はボラシデニブに対応するプラセボ QD 経口投与に 1 : 1 で無作為に割り付けた。被験者は、各治験実施医療機関が評価した *1p19q* 共欠失状態（共欠失の有無）及びベースライン時の腫瘍の大きさ（最長径が 2 cm 以上又は 2 cm 未満）に基づいて層別化した。Cycle 1 Day 1（C1D1）に投与を開始して継続した。

合計 16 例の日本人被験者を本試験の無作為化期に登録した（7 例がボラシデニブ群に、9 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた）。被験者は、BIRC の中央判定による PD、許容できない毒性、又はその他の中止基準に該当するまで、盲検下投与を継続することとした。2023 年 3 月、国際共同試験の盲検解除に続いて、無作為化された日本人被験者の投与割り付けの盲検化が解除され、プラセボ投与を受けていた被験者には、ボラシデニブ投与にクロスオーバーする機会が与えられた。データカットオフ時（2024 年 3 月 14 日）、プラセボ投与の被験者 9 例全員がボラシデニブ投与にクロスオーバーした。

本項では、2024 年 3 月 14 日のカットオフ日時点のすべての日本人被験者の結果を記載する。特に記載のない限り、ボラシデニブが 1 回以上投与された 16 例の無作為化された被験者（クロスオーバーなし又はクロスオーバー後に投与、JAS）について、結果を要約した。安全性導入期に登録された被験者 3 例のデータは、被験者別一覧として提供し、要約から除外した。

BIRC は、画像判定による本試験登録への適格性を評価し、改訂 RANO-LGG 基準に基づく各時点での奏効の判定、腫瘍量に基づく評価を行った。また、治験担当医師の画像判定による PD を確認し、盲検解除やクロスオーバーを許可した。奏効を評価するための画像による疾患評価（MRI を用いる）は、試験期間中の規定の時点又は PD が疑われたすべての時点で実施した。治験担当医師による治療効果の評価については、各治験実施医療機関の放射線科医／治験担当医師が標的病変の選択及び改訂 RANO-LGG 基準により評価を行った。

被験者数：

日本人被験者のサンプルサイズは、統計的手法ではなく、国際共同試験の一環として日本地域を含めることに基づいて決定した。本試験では、合計 16 例の日本人被験者を無作為化した（プラセボ

群 9 例、ボラシデニブ群 7 例)。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ時点の 16 例すべての被験者のデータを対象とした。

解析したデータセットは以下のとおりであった。

FAS（無作為化したすべての被験者）の日本人被験者：16 例

JAS（クロスオーバーなし又はクロスオーバー後、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者）：16 例

Japan Per-Protocol Set（日本の Per-Protocol Set）：16 例

診断及び主な選択／除外基準：

本試験の対象は 18 歳以上とした。安全性導入期の対象は、各治験実施医療機関の評価に基づき *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異を有すると記録され、グレード 2 又はグレード 3 の *IDH* 変異神経膠腫が組織学的に確認されている患者で、放射線療法及び／又は化学療法後に再発又は進行、及び／又は当該治療が奏効しない疾患を有する患者とした。

無作為化期の対象は、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO 分類 2016 年版）の診断が組織学的に確認されている患者とした。1 回以上の手術歴があり（生検、亜全摘術又は肉眼的全摘術)、最後の手術が無作為化日の少なくとも 1 年前から 5 年前以内に行われていることとした。他の治療（全身化学療法又は放射線療法を含む）を受けたことがなく、ハイリスクの特徴がない及び／又は直ちに化学療法又は放射線療法を受ける必要がないと治験担当医師が判断した患者を試験に登録した。

治験薬投与：

ボラシデニブは 40 mg 錠又は 10 mg 錠として治験依頼者から提供された治験薬を経口投与した。

治験薬は 28 日間のサイクルで連続的に QD 投与した。特定の AE について治験実施計画書で用量調節ガイドラインを設定した。

対照薬：

無作為化期では、対照薬として、ボラシデニブと外観を一致させたプラセボを使用した。

投与期間：

ボラシデニブが 1 回以上投与された（クロスオーバー後も含む）すべての被験者において、投与期間の中央値（範囲）は 11.14 カ月（1.5、13.2）であった。

統計手法：

連続データの記述統計量には、要約に含めたデータを有する被験者数（n)、平均値、StD、中央値、四分位数、最小値、最大値を含めた。カテゴリカルデータ／質的データの記述統計量には頻度と割合を含めた。

イベントまでの時間の評価項目は、KM 法で解析した。点推定値及び 95% CI を適宜示し、中央値及びその他の四分位数を推定し、各時点でのイベント発現率（3、6 及び 12 カ月での発現率など）を示した。一部の評価項目については一覧を示した。

有効性の主要評価項目：主要評価項目の PFS は次のように定義した：

- JAS：ボラシデニブの初回投与日から、改訂 RANO-LGG 基準に基づいて（BIRC により）画像判定で PD が最初に記録された日又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間。BIRC による改訂 RANO-LGG 基準に基づく中央画像判定での PD 又は死亡が確認されていない被験者の PFS は、最終の疾患評価日をもって打ち切りとした。
- FAS の日本人被験者：JAS で記載されているように、無作為化日から中央画像判定で PD が最初に認められた日又は死亡日（原因を問わない）までの期間。

有効性の主な副次評価項目：主な副次評価項目の TTNI は次のように定義した：

- JAS：ボラシデニブの初回投与日から、その後の最初の抗がん療法の開始又は死亡（原因を問わない）までの期間。被験者がその後の抗がん治療を開始しなかった、又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合、TTNI は最終生存確認日をもって打ち切りとした。
- FAS の日本人被験者：JAS で記載されているように、無作為化からその後の最初の抗がん療法の開始又は死亡（原因を問わない）までの期間。

有効性のその他の副次評価項目：有効性のその他の評価項目は、JAS で得た TGR、BOR、OR、DOR、TTR、OS、FACT-Br スコアで測定した HRQoL、及び治験担当医師の判定による PFS などであった。特に記載のない限り、有効性の評価項目は、改訂 RANO-LLG 基準に従った BIRC による判定と治験担当医師による判定を別々に解析した。

安全性の評価項目：安全性は、AE の発現割合、重症度及び種類、並びにバイタルサイン、KPS、臨床検査の結果、ECG 及び LVEF データ（臨床的に適応となる場合）に基づいて評価した。特に記載のない限り、JAS で治療期間に得たすべての安全性データを被験者別に一覧に示し、投与群別に要約した。治療期間は、ボラシデニブ投与開始日から、ボラシデニブ投与終了 28 日後又は次の抗がん療法が開始される前日までのいずれか早い方までとした。

薬物動態評価項目：薬物動態解析対象集団を使用して、ボラシデニブ及びボラシデニブの代謝物 AGI-69460 の血漿中濃度の記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、StD、CV%、幾何平均 CV%、最小値、中央値、最大値）を要約した。

本項で解析し、報告する試験データは、データカットオフ日（2024 年 3 月 14 日）までに得られたすべての日本人被験者のデータに基づいている。

解析対象集団：

データの評価及び提示に使用した解析対象集団は以下のとおりである。

表 5:4　　解析対象集団

解析対象集団	説明	評価項目
日本スクリーニング被験者	スクリーニングを受けた日本のすべての被験者	スクリーニング時の被験者の内訳、スクリーニング脱落の概要、及び死亡例の一覧
FAS の日本人被験者	無作為化され、無作為割り付け群に従って分類された日本のすべての被験者	無作為化時の人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性、被験者の内訳、PFS、TTNI、治療割り付け、無作為化時の層別因子

解析対象集団	説明	評価項目
JAS	無作為化され、ボラシデニブが 1 回以上投与された日本のすべての被験者	人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性、被験者の内訳、治験実施計画書からの主な逸脱、曝露量、その後に行われた治療、有効性、安全性
Japan Per-Protocol Set	JAS の一部。Japan Per-Protocol Set では以下のいずれかの基準に合致した被験者を除外した。 • ベースライン時に測定可能病変がない（BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って判定） • WHO 分類 2016 年版の基準に従った、組織学的に診断されたグレード 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫ではない（選択基準 3 に一致していない） • 神経膠腫に対し、全身化学療法、放射線療法、ワクチン、低分子薬、IDH 阻害薬、治験薬などの手術（生検、亜全摘術、肉眼的全摘術）以外の抗がん療法歴がある（除外基準 1 に抵触する）	BIRC による PFS
日本 PK 解析対象集団	ボラシデニブ又はボラシデニブの代謝物 AGI-69460 について評価可能な PK データを提供する投与後の血液検体が 1 つ以上ある日本のすべての被験者	ボラシデニブ及び AGI-69460 の総血漿中濃度及び非結合型の血漿中濃度

略語：BIRC=盲検下独立評価委員会；FAS=最大の解析対象集団；IDH=イソクエン酸脱水素酵素；JAS=日本解析対象集団；PFS=無増悪生存期間；PK=薬物動態；RANO-LGG=Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas；TTNI=次介入開始までの期間；WHO=世界保健機関
安全性導入期：被験者別一覧は、安全性導入期に登録された被験者では別に提供した。

結果及び結論の要約

被験者の内訳

FAS **の日本人被験者**：合計 16 例の日本人被験者が無作為化され、プラセボ（9 例）又はボラシデニブ（7 例）の投与を受けた。国際共同試験の盲検解除の時点では、8 例のプラセボ、5 例のボラシデニブ投与例を含む 13 例の日本人被験者が無作為化され、13 例すべての被験者が投与を継続していた。試験の盲検解除後に無作為化された被験者は 3 例で、そのうち 2 例がボラシデニブに、1 例がプラセボに無作為化され、投与を受けた。プラセボが投与された被験者で、試験盲検解除後に無作為化された 1 例を含む 9 例すべてが、ボラシデニブ 40 mg QD にクロスオーバーした。無作為化された 16 例すべての被験者が、クロスオーバーなし又はクロスオーバー後、1 回以上のボラシデニブ投与を受けていたため、JAS にも含まれた。

JAS：本項のデータカットオフ時点では、13 例の被験者（81.3%）がボラシデニブの投与を継続しており、3 例の被験者（18.8%）が投与を中止していた。2 例の被験者（12.5%）は TEAE のためボラシデニブ投与を中止した。1 例の被験者（6.3%）は治験担当医師により PD が判定されたため投与を中止した。

16 例すべての被験者が試験を継続していた。データカットオフ時点では 1 例の被験者（6.3%）が PFS 追跡調査中、2 例の被験者（12.5%）が OS 追跡調査中であった。

特に記載のない限り、結果は JAS に含まれている。

ベースライン時の特性（JAS）

年齢中央値は44歳で、ほとんどの被験者が65歳未満であった。被験者の半数以上が男性（n=10、62.5%）で、体格指数（BMI）の中央値は 21.20 kg/m^2 であった。ベースライン時の Karnofsky Performance Scale スコアは 80～100 の範囲であった。

1 例を除くすべての被験者（93.8%）が *IDH1* 変異陽性の腫瘍を有していた。これらの被験者はすべて R132H 変異であった（1 例の被験者は *IDH2* R172K 変異を有していた）。染色体 *1p19q* 共欠失状態は、ほとんどの被験者で共欠失有りであった（62.5%）。ベースライン時の腫瘍の大きさは、87.5%の被験者で 2 cm 以上であった。初回診断からの時間の中央値は 39 カ月であった。

すべての被験者が、選択基準に従って神経膠腫に対する手術を 1 回以上受けていた。ほとんどの被験者（81.3%）でこれまでに受けた手術は 1 回で、2 回以上の手術歴がある被験者は 3 例（18.8%）であった。最後の手術からの経過時間の中央値（範囲）は 2.0（1～5）年であった。

治験薬が投与された期間及び用量

データカットオフ時点でボラシデニブの投与期間の中央値は 11.14 カ月であり、ほとんどの被験者で投与期間は 6～12 カ月であった。計画された及び実際の用量強度の中央値（範囲）は、1 カ月あたり 1217.50 mg（1217.5～1438.1 mg）及び 1186.94 mg（504.2～1221.0 mg）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 97.49%（41.2%～100.3%）であった。

有効性の結果

PFS は、ボラシデニブの初回投与日（JAS）又は無作為化日（FAS の日本人被験者）から画像判定で PD が最初に記録された日（BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って判定）又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。

有効性の主要評価項目- PFS：

- JAS：JAS（N=16）では、PFS の中央値は評価不能であった。12 カ月時点で、BIRC の判定による KM で推定した PFS 率は 100%であった。PD イベントや死亡は報告されなかった。追跡調査期間の中央値は 11.1（95% CI：8.4, 11.1）カ月であった。

- FAS の日本人被験者：FAS の日本人被験者の結果は JAS での結果と同様であった。

主な副次評価項目 - TTNI：

- JAS：12 カ月時点での TTNI の割合は 93.8%（95% CI：63.2%, 99.1%）であった。その後の抗がん療法を 1 種類以上開始した被験者は 1 例（6.3%）であった。

- FAS の日本人被験者：TTNI イベントとして、プラセボ群のすべての被験者（N=9）がボラシデニブにクロスオーバーしていた。日本人被験者の状況及び試験の盲検解除の時期を考慮すると、プラセボに無作為化されたすべての被験者が、プラセボの初回投与後 4 カ月以内にボラシデニブにクロスオーバーした。

その他の副次評価項目：

その他の副次評価項目は、JAS のみで解析した。

治験担当医師の判定による 12 カ月時の PFS 率の中央値は 93.8%（95% CI：63.2%, 99.1%）であった。PD イベントが 2 件報告された。

JAS における治療中の腫瘍量のベースラインからの 6 カ月ごとの平均変化率は、0%（95%CI： -11.0%, 12.4%）であった。

BIRC の判定による ORR は 6.3%（95% CI：0.2%, 30.2%）であり、mR は 1 例の被験者で認められた。この被験者の TTR は 4.3 カ月であり、DOR は 8.15 カ月であった。15 例の被験者で最良効果が SD であった。

データカットオフ時までに死亡した被験者はいなかった。OS 追跡調査期間の中央値は 11.4（95% CI：10.9, 12.4）カ月であった。

ベースライン時の平均（StD）FACT-Br 総スコアは高く［156.0（27.44)］、Cycle 13 を通じて悪化は認められなかった。

ボラシデニブ投与開始前の 30 日間に痙攣発作が報告された被験者はいなかった。ボラシデニブ投与による痙攣発作活動性に顕著な差は認められなかった。ベースライン時に、9 例の被験者（56.3%）で 1 種類以上の痙攣発作抑制薬が投与されていた。ベースライン時に 2 種類の痙攣発作抑制薬が投与されていた被験者は 6 例（37.5%）であった。ボラシデニブの投与中に 1 種類以上追加の痙攣発作抑制薬を必要とした被験者は 2 例であった。ベースライン時に痙攣発作抑制薬を投与されていなかった 7 例の被験者のうち、ボラシデニブ投与中に痙攣発作抑制薬が必要となった被験者は 1 例もいなかった。

安全性の結果

安全性導入期

- 安全性導入期中に日本人被験者で DLT の発現はなく、本試験はボラシデニブ 40 mg QD の無作為化に移行した。
- SAE は 1 例の日本人被験者で発現したが、これらの事象はいずれも治験担当医師により治験薬に関連しないと判断された。この被験者は胃腺癌の SAE のため治験薬投与を中止した。
- 日本人安全性導入被験者においてデータカットオフ日の時点で、死亡、AESI 及び肝機能検査値のグレード 2 以上の上昇、450 ms を超える QTcF 結果の報告はなかった。

無作為化期（JAS）

特に記載のない限り、すべての安全性解析は JAS で行われた。

- データカットオフ日の時点で、TEAE による死亡は報告されなかった。
- 16 例すべての被験者で 1 件以上の TEAE が報告された。
- 報告頻度の高い（被験者の 25%以上）TEAE（すべてのグレード）は、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加などであった。
- 報告頻度の高いグレード 3 以上の TEAE は、ALT、AST 及び GGT 増加であった。
- 治験薬に関連のある TEAE は 81.3%の被験者に報告され、治験薬に関連のあるグレード 3 以上の TEAE を発現した被験者は 25.0%であった。治験薬に関連のある報告頻度の高い TEAE は、肝トランスアミナーゼ上昇と関連しており、特に ALT 増加及び AST 増加であった。
- 重篤な TEAE を発現した被験者は 2 例（12.5%）であった。1 例の被験者が、グレード 2 の加齢黄斑変性を発現した。残りの重篤な TEAE はグレード 3 以上で、単一の被験者で報告され、グレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 3 の倦怠感であった。
- ボラシデニブの投与中止、減量、及び投与中断に至った被験者はそれぞれ 12.5%、31.3%、及び 50.0%であった。
- グレード 2 以上の ALT 又は AST 増加の AESI は、50.0%の被験者で報告された。これらのうち、25.0%にグレード 3 以上の AESI が発現した。グレード 2 以上の ALT 増加（50.0%）が発現した被験者の割合は、グレード 2 以上の AST 増加（31.3%）と比べて高かった。
- ベースラインではグレード 0 であったがベースライン後にグレード 4 へ悪化した生化学パラメータは ALT 増加のみであった（6.3%）。ベースラインではグレード 0 であったがベースライン後にグレード 2 又は 3 へ悪化した項目は、ALT、AST、ビリルビン及び GGT の増加とカリウムの減少であった。
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、5 倍超、及び 20 倍超増加（それぞれグレード 2、3、及び 4 に相当）した被験者は、それぞれ 8 例（50.0%）、4 例（25.0%）、及び 1 例（6.3%）であった。
- 1 例の被験者が、Hy's Law の臨床検査基準に一致した（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、及び ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）を同時に満たすと定義）。この被験者では、肝臓に関連した SAE が報告された（グレード 4 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加）。
- ベースライン時のグレード 0 からベースライン後にグレード 3 に悪化した項目は、ヘモグロビンの減少及び好中球の減少であった。血液検査値にベースラインからの変化が認められた被験者では、ベースライン時のグレード 0 からベースライン後にグレード 2 に悪化したリンパ球の減少の発現割合が最も高かった（25.0%）。
- 新規に発現した又は悪化したグレード 3 の血液検査値の変化は、ヘモグロビンの減少及び好中球の減少がそれぞれ 1 例の被験者で報告された。グレード 4 の血液検査値は報告されなかった。
- バイタルサイン、LVEF 及び ECG パラメータではベースラインからの変化はわずかであり、安全性シグナルは観察されなかった。
- QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

結論

JAS における有効性の結果は、AG881-C-004 試験の主要 CSR で国際共同試験対象集団について報告された臨床的に意味のある有効性の結果と一致していた。日本人被験者におけるボラシデニブの安全性プロファイルも国際共同試験の対象集団と一致しており、新たな安全性シグナルは観察されず、前治療が手術のみであり、*IDH* 変異陽性のグレード 2 の残存又は再発神経膠腫を有する日本人被験者において、ボラシデニブは安全で効果的な標的療法であることを示している。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

6.　AG881-C-005 試験の概要

治験の標題：健康な男性被験者を対象に、[^{14}C]AG-881 を単回経口投与と[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 のマイクロドーズ静脈内投与を併用したときの吸収、分布、代謝及び排泄を検討し、絶対バイオアベイラビリティを評価する第 I 相非盲検試験

治験責任医師：[redacted], MD

公表文献：なし

治験期間：2019 年 5 月 [redacted] 日（初回同意取得日）～2019 年 9 月 7 日（試験後の最終観察日）

開発の相：第 I 相

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- [^{14}C]AG-881 の総放射能のマスバランスを特定する。
- [^{14}C]AG-881 の総放射能の消失経路を特定する。
- 血漿中の AG-881 及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 並びに全血中及び血漿中の総放射能の PK 特性を明らかにする。
- [^{14}C]AG-881 を経口投与したときの AG-881 の絶対バイオアベイラビリティを[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 の静脈内投与と比較して特定する。
- [^{14}C]AG-881 を経口投与したときの血漿中、尿中、及び糞便中の代謝物プロファイルを特定する。
- [^{14}C]AG-881 を経口投与したときの血漿中、尿中、及び可能であれば糞便中の代謝物の構造を特定する。
- [^{14}C]AG-881 を経口投与したときの AG-881 の尿中排泄を特定する。

本試験の副次的目的は以下のとおりであった：

- 健康な男性被験者に投与したときの[^{14}C]AG-881 及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、健康な男性被験者を対象に、[^{14}C]AG-881 の単回経口投与及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 のマイクロドーズ単回静脈内投与の併用により実施する第 I 相、非盲検、非無作為化、経口マスバランス及び絶対バイオアベイラビリティ試験であった。

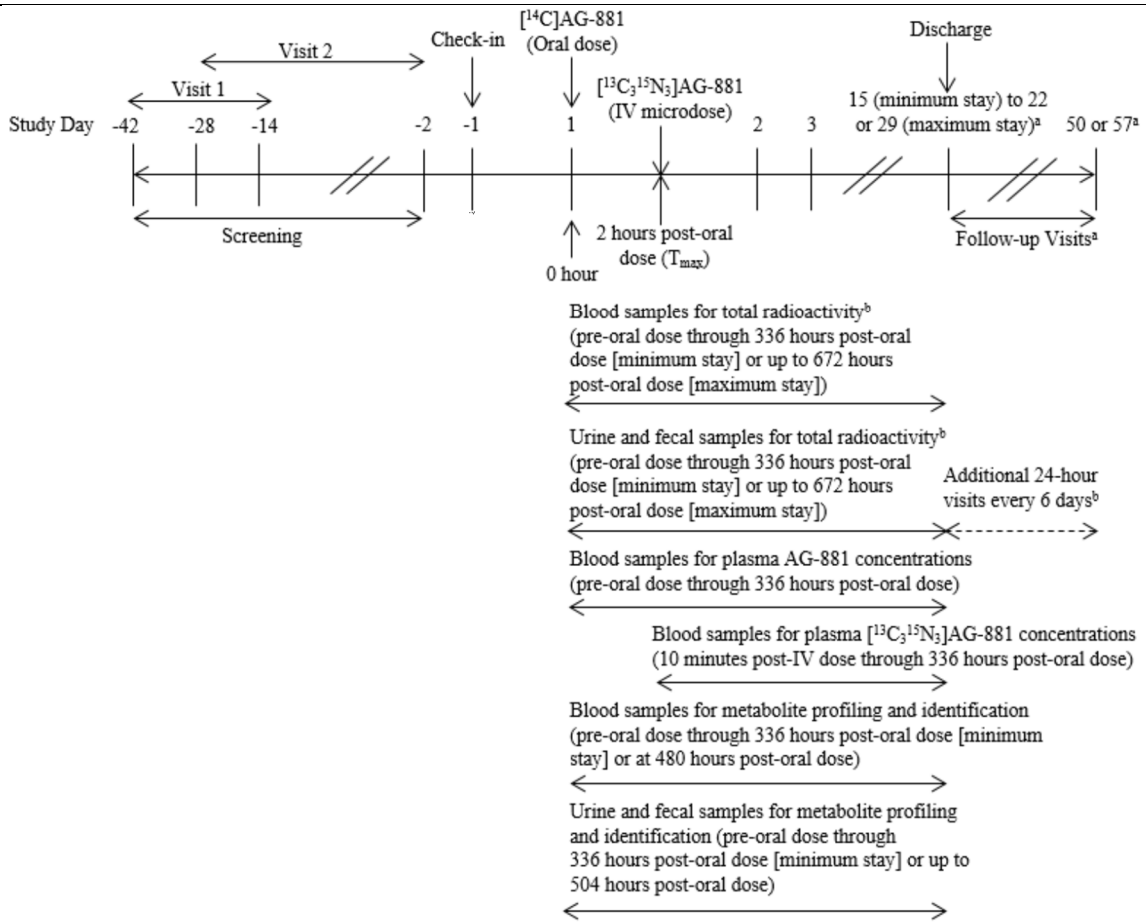
被験者に投与前 42 日以内にスクリーニングを実施し、本試験への組入れの適格性を評価した（スクリーニングは 2 回の来院で構成された）。被験者は、CYP2D6 の高代謝能（extensive metabolizer、EM）、急速代謝能（ultra-rapid metabolizer、UM）、低代謝能～中間代謝能（poor to intermediate metabolizer）、又は低代謝能（poor metabolizer、PM）の保有者として確定した。被験者は Day -1 に臨床試験病棟（CRU）に入院し、少なくとも Day 15 まで（最短入院期間）入院を継続した。Day 1 に

10 時間以上絶食した後、被験者 5 例に[^{14}C]AG-881 約 100 μCi を含有する AG-881 約 50 mg（遊離型）を単回経口投与し、2 時間後［すなわち、経口投与での最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）後］に[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 約 100 μg をマイクロドーズ単回静脈内投与した。

被験者は、以下の退院基準の両方に該当する場合、Day 15 に CRU を退院した：マスバランスの回収率が 90%以上の場合、及び便検体が提出された 24 時間の併合排泄物（尿及び糞便）中で回収された総放射能量が 3 回連続で 1%以下の場合。Day 15 までにこの 2 つの退院基準に該当しない場合は、退院基準が 2 つとも満たされるまで、又は Day 22（Day 15 の尿中及び糞便中の総放射能回収率が 75%を超える場合）若しくは Day 29（Day 15 の尿中及び糞便中の総放射能回収率が 75%未満の場合）のいずれかの最長継続入院期間まで引き続き CRU に入院し、治験依頼者及び治験担当医師が別途合意しない限り、総放射能測定用の血液、尿及び糞便の採取を継続した。Day 22 又は Day 29 までに退院基準に該当しない場合は、退院基準が満たされるまで、又は Day 50 若しくは Day 57 の最大治験入院期限に到達するまでのいずれか早い方まで、尿中及び糞便中の残留放射能を測定するために最大 4 回、週 1 回来院し、24 時間 CRU に滞在することが求められた。

そのため：

- Day 22 に退院した被験者は、尿中及び糞便中の残留放射能を測定するために Day 28～29 に来院し、以降は退院基準に該当するまで又は Day 50 までのいずれか早い方まで、追加で 6 日ごと（すなわち、Day 35～36、Day 42～43、Day 49～50）に 24 時間治験実施医療機関に滞在する必要があった。
- Day 29 に退院した被験者は、尿中及び糞便中の残留放射能を測定するために Day 35～36 に来院し、以降は退院基準に該当するまで又は Day 57 までのいずれか早い方まで、追加で 6 日ごと（すなわち、Day 42～43、Day 49～50、Day 56～57）に 24 時間治験実施医療機関に滞在する必要があった。



略語：IV=静脈内投与

図 6:1　　AG881-C-005 試験の概略図

被験者数（計画時及び解析時）:

5 例の被験者が本試験を完了するために最大 8 例の被験者を組み入れる計画であった。CYP2D6 EM と確定された 3 例と CYP2D6 PM と確定された 2 例の計 5 例を組み入れた。本試験に組み入れたすべての被験者のデータを PK 及び安全性解析の対象とした。

診断及び主な選択基準：

18 歳以上 55 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、全体重 50 kg 以上 100 kg 以下の健康な男性被験者（人種は問わない）。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

マスバランス及び絶対バイオアベイラビリティ：前日の晩から 10 時間以上絶食後、カプセルとして放射性炭素約 100 μCi を含有する[^{14}C]AG-881（遊離型）約 50 mg を単回経口投与。

絶対バイオアベイラビリティの決定：[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 約 100 μg をマイクロドーズ単回静脈内投与。

投与期間：

予定スクリーニング期間：約 41 日間

予定試験期間（スクリーニングから追跡調査まで）：最長約 14 週間

評価基準：

薬物動態：

AG-881 及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 の濃度及び総放射能の解析には、血液検体を採取した。AG-881 の濃度及び総放射能の解析には、尿検体を採取した。総放射能の解析には、糞便検体を採取した。標準的なノンコンパートメント法を用いて AG-881、[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 及び総放射能の PK パラメータを算出した。

[^{14}C]AG-881 の総放射能のマスバランスを特定し、[^{14}C]AG-881 の総放射能の消失経路を特定するために、尿中及び糞便中の総放射能について以下の PK パラメータ評価項目を算出した：尿中及び糞便中に排泄された総放射能量（それぞれ A_{eu} 及び A_{ef}）、尿中及び糞便中に排泄された総放射能の累積量（それぞれ Cum A_{eu} 及び Cum A_{ef}）、尿中及び糞便中に排泄された総放射能の割合（%）（それぞれ f_{eu} 及び f_{ef}）、尿及び糞便中に排泄された総放射能の累積率（それぞれ Cum f_{eu} 及び Cum f_{ef}）、総排泄物（糞便+尿）中の総放射能の割合。尿中では AG-881 の濃度を定量できなかったため、AG-881 の尿中の PK パラメータは算出しなかった。

健康な男性被験者に AG-881 を経口投与及び静脈内投与したときの AG-881 の PK を特徴付け、総放射能を測定するために、血漿中の AG-881 及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881、並びに全血中及び血漿中の総放射能について以下の PK パラメータの評価項目を算出した：

定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与後 72 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}72}$）、無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、T_{max}、見かけの終末相消失半減期（$t_{½}$）、血漿中 AG-881 の $AUC_{0\text{-}\infty}$／血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}\infty}$（AUC の血漿中 AG-881／総放射能比）、血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する全血中の総放射能の $AUC_{0\text{-}\infty}$（AUC の血中／血漿中比）、静脈内投与後の総クリアランス（CL、[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 のみ）、見かけの経口クリアランス（CL/F、AG-881 のみ）、静脈内投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}、[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 のみ）、及び経口投与後の終末相における見かけの分布容積（V_z/F、AG-881 のみ）。濃度が定量可能な最終時点（T_{last}）及び最初に濃度が検出可能な直前の時点（T_{lag}）も算出した。AG-881 の絶対バイオアベイラビリティ（F）を特定した。血漿中、尿中及び糞便中の AG-881 の代謝プロファイル及び代謝物の構造も得た。

安全性：

本試験の安全性評価項目は、バイタルサイン測定値の評価、12誘導ECGパラメータ、臨床検査の評価、身体検査、並びにAEの種類、発現割合、重症度及び投与との因果関係であった。

統計手法：

薬物動態：

推計的な統計解析は計画されなかった。濃度及びPKパラメータは、記述統計を用いて要約した。血漿中AG-881、血漿中[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881、血漿中総放射能及び全血中総放射能のPKパラメータ及び濃度を要約し、一覧表で示した。血漿中 AG-881、血漿中[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881、血漿中総放射能及び全血中総放射能の濃度は、算術平均プロット（±StD）、全被験者の濃度－時間プロファイル及び被験者別の濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール）によりグラフで示した。

安全性：

推計的な統計解析は計画されなかった。

要約－結論：

薬物動態の結果：

AG-881の経口投与の薬物動態：

[^{14}C]AG-881 50 mg（100 μCi）を単回経口投与したとき、AG-881はT_{max}中央値2.50時間で吸収された。C_{max}到達後、AG-881の血漿中濃度は多相性を示して低下し、投与後48～336時間は血漿中で継続して定量可能で、T_{last}中央値は投与後144.00時間であった。5例のAG-881の血漿中濃度－時間プロファイルはいずれも投与後8～16時間時点で2番目のピークを示し、腸肝の再循環を示唆した。算術平均$t_{½}$は84.4時間であり、個々の値は12.4～184時間の範囲であった。しかし、推定された$t_{½}$と被験者の代謝能の状態（PM又はEMのいずれか）の間に明らかな相関関係は認められなかった。最短及び最長の消失半減期は両方ともEMに分類された被験者であった。

被験者の消失相はいずれも、$t_{½}$が最短であったAG-881の経口プロファイルを除き、消失半減期の2倍未満の期間にわたり推定したため、慎重に解釈する必要がある。

幾何平均CV% CL/F及びV_z/Fの推定値は、それぞれ69.7（92.2）L/h及び5470（40.8）Lであり、バイオアベイラビリティの推定を考慮すると、静脈内投与したときの終末相における CL及び分布容積の推定値（V_z）と一致した。

幾何CV%に基づき、曝露量の被験者間のばらつきは大きく、$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}はそれぞれ52.4%、84.6%、92.0%及び47.6%であった。

[^{14}C]AG-881 50 mg（100 μCi）を単回経口投与及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 100 μg をマイクロドーズ単回静脈内投与したとき、AG-881の絶対バイオアベイラビリティはばらつきがあり、算術平均推定値は34.1%、個々の値は 14.2%～58.5%の範囲であった。絶対バイオアベイラビリティのばらつきは、被験者の代謝能の状態（PM又はEMのいずれか）によっては説明できなかった。

[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881の静脈内投与の薬物動態：

[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 を静脈内投与したとき、3 例の被験者では 10 分の注入の終了時点で T_{max} に到達し、残る 2 例の被験者では注入開始後約 15 分及び 22 分の時点で到達した。C_{max} 到達後、血漿中濃度は多相性を示して低下し、2 例では投与後 118 時間まで継続して定量可能で、T_{last} 中央値は 70.00 時間であった。算術平均 $t_{½}$は 47.6 時間で、個々の値は 18.3～84.9 時間の範囲であり、$t_{½}$と被験者の代謝能の状態（PM 又は EM のいずれか）との間に明らかな相関は認められなかった。しかし、算出された消失半減期はいずれも消失半減期の 2 倍未満の期間であったため、慎重に解釈する必要がある。3 例の被験者については、静脈内及び経口投与後の消失半減期は同程度であり、吸収が長引いたことにより $t_{½}$の真の推定値が交絡しなかったことが示唆される。はるかに長い検体採取間隔にわたり経口プロファイルが定量可能であった 2 例については、経口での $t_{½}$が長く、これら 2 例の被験者の経口プロファイルにおいて遅く、緩やかな相が定量可能であった結果と考えられる。プロファイルはおおむね十分に定義され、外挿される割合（$\%AUC_{extrap}$）は 10.2%～24.1%の範囲であった。$\%AUC_{extrap}$ 値が 20%を超えた 2 例の被験者の消失半減期に依存するパラメータは、要約統計から除外した。幾何平均（CV%）クリアランスは 24.8（27.8）L/h で中程度であり、肝血流量の約 25%であった。幾何平均（CV%）V_{ss}及びV_zは高く、それぞれ 572（53.9）L 及び 1110（30.5）L であり、広範囲な組織分布が示された。

幾何 CV%に基づく被験者間の全身曝露量のばらつきは AUC では低～中程度で、AUC_{0-72}、AUC_{0-last}及び $AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 19.6%、26.9%及び 27.6%であった。C_{max} の被験者間のばらつきは大きく、幾何平均 CV%は 50.4%であった。AUC に基づき、経口投与したときの全身曝露量のばらつきがより大きいことが、被験者間のバイオアベイラビリティのばらつきが大きいこと（80.7%）にも反映されている。

血漿中及び全血中の総放射能の経口投与の薬物動態：

[^{14}C]AG-881 を単回経口投与したとき、総放射能は血漿中及び全血中とも中央値 2.50 時間（T_{max}）で最高値に達し、個々の推定値は投与後 1.92～8.00 時間の範囲であった。C_{max} 到達後、総放射能は多相性を示して穏やかに低下し、血漿中及び血中濃度－時間プロファイルはおおむね同様であった。算術平均 $t_{½}$は、血漿中で 298 時間（個々の範囲：177～406 時間）、全血中で 491 時間（個々の範囲：220～745 時間）であった。消失半減期はすべて消失半減期の 2 倍未満の期間にわたり算出されたため、慎重に解釈する必要がある。血漿中及び全血中の総放射能量は、2 例の被験者で投与後 336 時間まで、3 例では 504 時間まで定量可能であった。

AUC_{0-72} 及び AUC_{0-last} に基づく幾何平均血漿中 AG-881／総放射能比は、それぞれ 0.334 及び 0.119 であり、循環代謝物の存在が示された。

総放射能の AUC_{0-72} 及び AUC_{0-last} に基づく幾何平均全血／血漿比は、それぞれ 1.14 及び 1.33 であり、放射性物質が RBC に分布したことを示した。

幾何平均 CV%に基づく被験者間のばらつきは、AUC_{0-72} については中程度～大きく、血漿及び全血でそれぞれ 45.1%及び 36.2%、AUC_{0-last} については大きく、血漿及び全血でそれぞれ 64.1%及び 62.5%であり、経口投与したときの親薬物 AG-881 の曝露量に被験者間でばらつきが大きいことを広く反映している。

総放射能の尿中及び糞便中排泄及び AG-881 の尿中排泄：

44 日間の試験にわたる総放射能の全体的な平均（StD）回収率は約 89.2（4.54）%であり、個々の被験者における回収率は 82.0%～93.3%の範囲であった。糞便中排泄が主な消失経路であり、総放射能の算術平均（StD）回収率は、糞便中で 84.7（5.62）%、尿中で 4.52（2.36）%であった。放射能は尿中及び糞便中において、2 例の被験者で 312～336 時間、2 例で 480～504 時間、1 例で 1008～1032 時間の時間間隔まで回収され、投与された放射能の大部分（78.8%）が投与後最初の 168 時間に回収された。尿中の AG-881 濃度はすべて定量下限未満（BLQ）であり、AG-881 が尿中に未変化体として排泄されていないことを示した。

代謝物のプロファイリング及び特定：

[^{14}C]AG-881 は、単回経口投与後に中程度の代謝を受け、代謝及び未変化体の親薬物の排泄を介して消失した。糞便中で回収された放射能の大部分は未変化体の AG-881 に関連し（投与量の 55.5%）、一方、尿中では未変化体の AG-881 は検出されなかった。代謝物 M515、M460-1、M499、M516/M460-2 及び M472/M476 が糞便中で最も多く特定された代謝物であり、それぞれが放射能投与量の約 2%～5%を占めた。代謝物 M266（N-脱アルキル化-AG-69460）は尿中で最も多く特定された代謝物であり、平均で投与量の 2.54%を占めた。尿中及び糞便中に残る放射性成分は、それぞれ投与量の 1%未満であった。96～336 時間（$AUC_{96\text{-}336}$）の血漿プール中の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び AUC の代謝プロファイルに基づき、未変化体 AG-881 は、それぞれ総放射能の 66.24%及び 29.47%であった。代謝物 M458 は、$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{96\text{-}336}$ 血漿プール中の総放射能のそれぞれ 9.10%及び 43.92%であった。残りの放射性成分は血漿中の総放射能の 6%未満であり、特定されなかった。

代謝物の構造に基づき、[^{14}C]AG-881 は酸化及びグルタチオン抱合を介して代謝され、その後グルタチオン加水分解によりシステイン抱合体が生成された。システイン抱合体はアセチル化、S-脱アルキル化、チオールメチル化、還元、酸化的脱アミノ化、N-脱アルキル化などの一連の生体内変換反応によりさらに変換された。

安全性の結果：

健康な男性被験者を対象とした[^{14}C]AG-881 50 mg（100 μCi）の単回経口投与及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 100 μg の単回静脈内投与の忍容性は良好であると考えられた。

全体で、被験者 5 例のうち 3 例（60%）に軽度（NCI-CTCAE グレード 1）の TEAE が 10 件報告され、そのうち 6 件の TEAE が治験担当医師により AG-881 と関連ありと判定された。AG-881 と関連ありと判断された TEAE のうち、高頻度に報告された TEAE は、「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象であった。1 例（20.0%）に頭痛 1 件及び感情不安定 1 件、1 例（20.0%）に錯感覚 1 件、熱感 1 件及び注入部位疼痛 1 件が発現した。また、1 例に下痢 1 件が報告された。治験薬と関連のある TEAE の大多数［6 件中 5 件（83.3%）］は Day 1 の静脈内投与後約 2 時間以内に発現し、治験薬と関連のある TEAE はいずれも併用薬を使用せずに回復した。

結論：

- 44 日間の試験にわたり、尿検体及び糞便検体中の全体的な平均放射能回収率は約 89.2%であり、個々の被験者の回収率は 82.0%～93.3%の範囲であった。投与された放射能の大部分（78.8%）が 168 時間以内に回収された。

- 糞便中排泄が主な消失経路であり、総放射能の算術平均（StD）回収率は、糞便中で 84.7（5.62）%、尿中で 4.52（2.36）%であった。すべての被験者について、いずれの時点でも尿中の AG-881 濃度は定量できなかった。
- 経口投与したとき、AG-881 は T_{max} 中央値 2.50 時間で吸収された。
- AG-881 の算術平均 $t_{½}$値は、静脈内投与後が 47.6 時間、経口投与後が 84.4 時間であり、被験者の代謝能の状態（PM 又は EM のいずれか）との明らかな相関関係は認められなかった。$t_{½}$推定値が曲線のごく一部であった被験者については、静脈内及び経口投与の $t_{½}$推定値は同程度であった。
- 血漿及び全血中の総放射能の T_{max} 中央値は 2.50 時間であった。総放射能は緩やかに低下し、算術平均 $t_{½}$は、血漿中で 298 時間、全血中で 491 時間であった。
- $AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に基づく総放射能の幾何平均全血／血漿中比は、それぞれ 1.14 及び 1.33 であり、放射性物質が RBC に分布したことが示唆された。
- $AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に基づく幾何平均血漿中 AG-881／総放射能比は、それぞれ 0.334 及び 0.119 であり、循環代謝物の存在が示唆された。
- 静脈内投与したとき、[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 の幾何平均クリアランスは 24.8 L/h で中程度であった。V_{ss} 及び V_z 値はそれぞれ 572 及び 1110 L であり、組織内分布が示された。
- [^{14}C]AG-881 50 mg（100 μCi）を単回経口投与及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 100 μg をマイクロドーズ単回静脈内投与したときの AG-881 の算術的平均絶対バイオアベイラビリティは 34.1%であり、個々の値は 14.2%～58.5%の範囲であった。
- 糞便中で回収された[^{14}C]AG-881 由来の放射能の大部分が未変化体の親薬物であった（55.5%）。最も多かった 7 種類の糞便代謝物（投与量の 2%～5%）は、最初の酸化及び／又はグルタチオン抱合、その後グルタチオン部分の加水分解、さらに下流の代謝の産物であった。
- 親薬物 AG-881 は尿中では検出されず、尿中の主な代謝物は、グルタチオン抱合、加水分解及び酸化後の N-脱アルキル化産物であった。
- 男性被験者において[^{14}C]AG-881 は中程度の代謝を受け、構造的に計 13 種類の代謝物が特定された。[^{14}C]AG-881 は、代謝及び未変化体の親薬物の排泄を介して消失した。
- 3 例の被験者に軽度（NCI-CTCAE グレード 1）の TEAE が 10 件報告された。そのうち 6 件の TEAE は治験担当医師により AG-881 と関連ありと判定された。中等度～重度の TEAE、AESI 及び SAE の発現はなかった。
- 本試験において、健康な男性成人被験者を対象とした[^{14}C]AG-881 50 mg（100 μCi）の単回経口投与及び[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]AG-881 100 μg の単回静脈内投与は安全とみなされ、忍容性は良好であった。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

7.　AG881-C-006 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象として、ラモトリギンを単回投与したときの薬物動態に AG-881 が及ぼす影響を評価する第 I 相非盲検試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：

Celerion

2420 West Baseline Road, Tempe, Arizona 85283, USA

公表文献（参考文献）：該当なし

治験期間：

（最初の被験者を登録した日）

2019 年 7 月 15 日

（最後の被験者が完了した日）

2019 年[redacted]月[redacted]日

開発の相：第 I 相

目的：

主要目的：

健康成人被験者を対象に、ラモトリギンを単回投与したときの PK に AG-881 反復投与が及ぼす影響を検討する。

副次的目的：

健康成人被験者を対象に、AG-881 を反復投与及びラモトリギンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、非盲検、2 期、固定順序試験であった。

被験者は、CRU が指示した第 1 期 Day -1 の時点から、48 時間の採血及び／又は試験手順が完了するまで入院した。また、CRU が指示した第 2 期 Day -1（第 1 期の Day 7）の時点から、第 2 期 Day 21 の試験手順が完了するまで入院した。第 1 期 Day 1 の Hour 0 にラモトリギン 50 mg を単回経口投与し、その後 168 時間（7 日間）にわたり PK 測定用の血液検体を採取した。第 2 期では Day 1～15 まで 15 日間連続して AG-881 を 50 mg QD で経口投与し、Day 14 の Hour 0 にラモトリギン 50 mg を単回経口投与した。Day 14 のラモトリギン投与後 168 時間（7 日間）にわたりラモトリギン PK 測定用の血液検体を採取した。AG-881 の PK 測定用の血液検体は Day 1 及び Day 13 の 24 時間（1 日間）にわたり採取した。投与前の AG-881 の PK 測定用の血液検体は、Day 2、12、13 及び 14 に採取した。第 2 期では CYP3A4 誘導を評価するために、コレステロール及び 4β-ヒドロキシ-コレステロール測定用の血漿検体を、Day 1、7、9、11、13 及び 14 の投与前に採取した。

被験者は、第 1、2、3 群の 3 投与群に分け、第 1 群の 4 例、第 2 群及び第 3 群のそれぞれ 9 例に投与した。第 2 期で AG-881 を 7 日間以上投与して得た安全性／忍容性データを治験責任医師及び治験依頼者が検討できるよう、各群の第 1 期 Day 1 の投与はずらして行った。

- 第 1 群：本試験はこの群の被験者から開始した。
- 第 2 群：この群の被験者は、第 1 群の第 2 期で 7 日間以上 AG-881 を投与して得たデータで安全性及び忍容性を検討した後、第 1 期を開始した。
- 第 3 群：この群の被験者は、第 1 群から得たデータ及び第 2 群の第 2 期で 7 日間以上 AG-881 を投与して得たデータで安全性及び忍容性を検討した後、第 1 期を開始した。

試験中、臨床評価及び臨床検査を数回実施して安全性をモニタリングした。

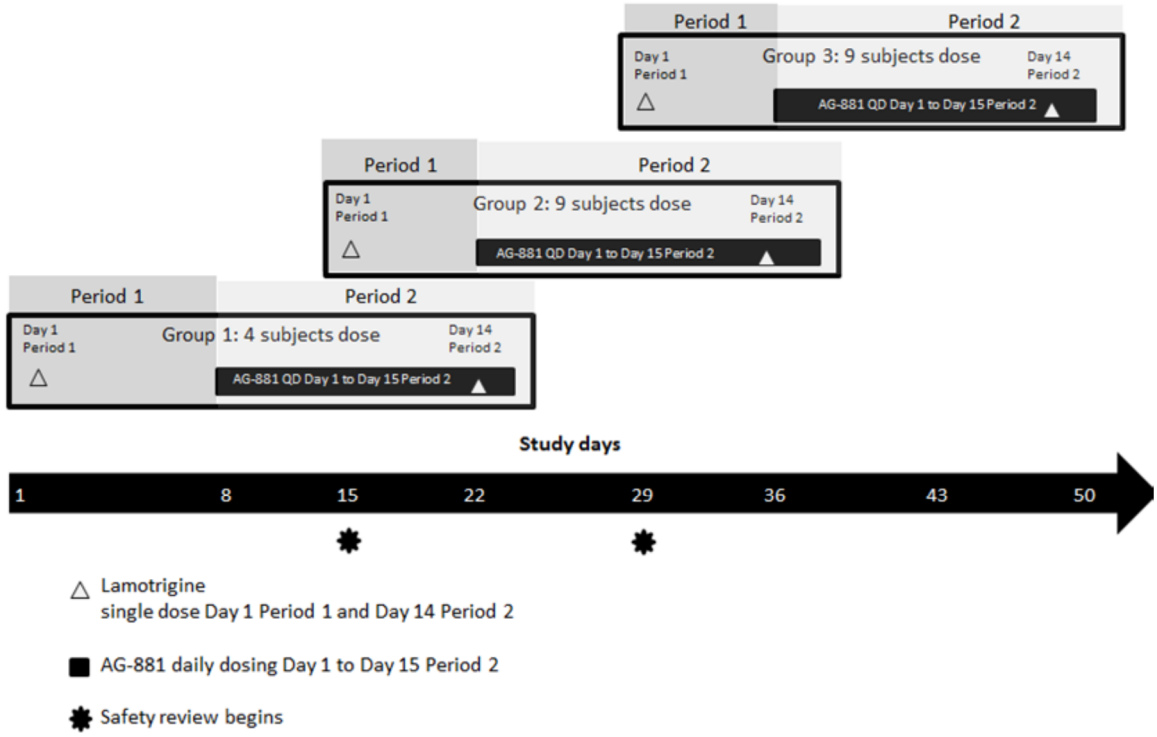


図 7:1　　AG881-C-006 試験の概略図

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験に登録し試験を完了した全 22 例の被験者（被験者番号[redacted]～[redacted]）を PK 及び安全性の解析に含めた。第 2 期の 1 例（被験者番号[redacted]）は第 2 期（Day 14）のラモトリギンの投与前濃度が C_{max} の 5%を超えたため、濃度と PK パラメータの記述統計量の算出、及びこの期間の統計解析から除外した。

診断及び主な選択基準：

18 歳以上 55 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性被験者又は妊娠可能ではない女性被験者。

被験薬、用量、投与期間、投与方法及びロット番号：

被験薬は AG-881 クエン酸塩 25 mg 錠（ロット番号[redacted]）であり、Day 1～15 まで約 240 mL の水とともに QD で経口投与した。

投与期間：

各被験者の試験参加期間（スクリーニング期間を含めた合計期間）は約 77 日間であった。それぞれ 14～15 日間の 2 つの期があり、ウォッシュアウト期間は第 1 期 Day 1 のラモトリギン投与から第 2 期 Day 14 のラモトリギン投与までの 20 日間であった。

対照薬、用量、投与期間、投与方法及びロット番号：

対照薬は Lamictal® 25 mg 錠（ラモトリギン）、ロット番号[redacted]であった。

ラモトリギン 50 mg（2 × 25 mg 錠）を第 1 期 Day 1 及び第 2 期 Day 14 に単回投与した。

治験薬はいずれも約 240 mL の水とともに経口投与した。

評価基準：

<u>薬物動態</u>

第 1 期と第 2 期でラモトリギンの測定に使用した血液検体の採取スケジュールは、以下のとおりであった：

第 1 期：Day 1 のラモトリギン投与前（0 時間）、及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間時点

第 2 期：Day 14 のラモトリギンと AG-881 投与前（0 時間）、及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24（Day 15、AG-881 投与前）、48、72、96、120、144 及び 168 時間時点

第 2 期で AG-881 の測定に使用した血液検体の採取スケジュールは、以下のとおりであった：Day 1 及び Day 13 の AG-881 投与前（0 時間）、及び Day 1 と 13 の投与後 0.5、1、2、3、4、6、10 及び 24 時間時点（Day 2 又は Day 14、AG-881 投与前）。Day 12 にも投与前検体を採取した。

血漿中のラモトリギンと AG-881 の濃度を、真度、精度、直線性、感度、及び特異性についてバリデートされた方法を使用して測定した。定量下限（LLOQ）は AG-881 については 1 ng/mL、ラモトリギンについては 5 ng/mL であった。個別の血漿中ラモトリギンと AG-881 について、濃度－時間データをノンコンパートメント PK アプローチで解析した（Phoenix® WinNonlin® Version [redacted]を使用）。算出した PK パラメータは以下のとおりである：定量可能な最終時点までの AUC（AUC_{0-t}）、AUC_{0-24}（AG-881 のみ）、AUC_{0-48}（ラモトリギンのみ）、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、C_{trough}（AG-881 のみ）、CL/F、K_{el}、MTT（ラモトリギンのみ）、T_{last}、T_{max}、$t_{½}$及び V_z/F（ラモトリギンのみ）。

<u>安全性</u>

安全性は 12 誘導 ECG、バイタルサイン測定、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、臨床検査、AE 及び身体検査に基づいて評価した。

統計手法：

<u>薬物動態</u>

PK 解析対象集団のすべての被験者について、ラモトリギン、AG-881、4β-ヒドロキシ-コレステロール及びコレステロールの血漿中濃度、並びに血漿中のコレステロールに対する 4β-ヒドロキシ-コレステロールの比率を投与別及び時点別に一覧にして要約した。要約統計量［被験者数（n）、算術平均値（平均値）、StD、CV%、平均値の標準誤差（SEM）、最小値、最大値及び中央値など］を示した。除外した被験者から得た値は、血漿中濃度表には含めるが要約統計量の算出からは除外し、その旨を表に記載した。血漿中濃度が BLQ の場合は、定量可能な最初の濃度までは 0 としその後は欠測値として、記述統計量を算出した。血漿中濃度の一覧表にはすべての BLQ 値を「BLQ」と表示し、その旨を脚注に記載した。

PK パラメータは被験者別に一覧に示し、投与別に表にまとめ、記述統計量［被験者数、平均値、StD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何平均 CV%］で要約した。除外した被験者から得た値は、PK パラメータ一覧表には含めるが要約統計量の算出からは除外し、その旨を脚注に記載した。

AG-881 がラモトリギンに及ぼす影響を評価するため、血漿中ラモトリギンの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-48}及びAUC_{0-inf}）を自然対数変換して解析した。対数変換したパラメータは、SAS®の PROC MIXED で線形混合効果モデルを使用して比較した。線形混合効果モデルでは、投与を固定効果、被験者を変量効果とした。推測の結果（LSM、LSM の差、差の 90% CI）を元のスケールに逆変換した。幾何 LSM、幾何平均値の比（GMR）及び 90% CI を示した。LSM の GMR は、投与間の LSM の差を逆変換して算出した。GMR は、ラモトリギン単独投与時に対する比率として表示する。比率の 90% CI を、投与間の LSM の差について得た CI を逆変換して導出した。CI はラモトリギン単独投与時に対する比率として表示する。AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、AUC_{0-48}及び C_{max} の GMR を、ラモトリギンと AG-881 の併用投与時（第 2 期）とラモトリギン単独投与時（第 1 期）で比較し、GMR の 90% CI がデフォルトの no-effect boundary である 80.00%～125.00%の範囲に完全に収まる場合、臨床的に意味のある薬物相互作用はないと結論付けた。

安全性

本試験中に生じたすべての AE を、MedDRA®バージョン 22.0 でコード化した。TEAE は、SOC 及び PT 別に集計した。要約表には、AE を報告した被験者数、及び投与群別に治験薬が投与された被験者数のうち AE を報告した被験者数の割合を含めた。AE の件数も一覧表に示した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインのパラメータの記述統計量を時点別に示した。これらの安全性パラメータについてベースラインからの変化も要約した。試験中に記録されたすべての併用薬を、WHO の Drug Dictionary バージョン 01（2019 年 3 月、b3）でコード化し一覧に示した。すべての安全性データの結果を個別の一覧として示した。安全性データについては、推測的な統計は行わなかった。

要約－結論

薬物動態の結果

ラモトリギン

血漿中ラモトリギン曝露量を AUC の GMR 及び C_{max} の GMR に基づき比較すると、AG-881 50 mg 反復投与の併用時（第 2 期）とラモトリギン単独投与時（第 1 期）で同程度であった。ラモトリギ

ン 50 mg と AG-881 50 mg の併用投与時は投与後約 1.5 時間（T_{max} 中央値）、単独投与時は投与後 1 時間（T_{max} 中央値）で、血漿中ラモトリギン濃度がピークに達した。第 1 期でも第 2 期でもラモトリギンは採取間隔を通して定量可能であり（いずれの期でも T_{last} 中央値は約 168 時間）、$t_{½}$平均値は同程度であった（AG-881 との併用投与時は 37.3 時間、単独投与時は 41.1 時間）。平均クリアランス（CL/F）及び分布容積（Vz/F）も、第 2 期と第 1 期で同程度であった（CL/F は第 2 期で 1.63 L/hr、第 1 期で 1.46 L/hr；V_z/F はそれぞれ 81.6 L と 76.9 L）。

ラモトリギン 50 mg の単独投与時（第 1 期）と、AG-881 50 mg 反復投与との併用時（第 2 期）の、ラモトリギンの PK パラメータを統計学的に比較した表を以下に示す。

表 7:1　ラモトリギン 50 mg 投与時の血漿中ラモトリギンの PK パラメータの統計学的な比較の要約：AG-881 50 mg 反復投与との併用時と単独投与時

	Lamotrigine + AG-881 (Test)		Lamotrigine Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	19440	21	20420	22	95.16	92.98 - 97.39	4.36
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	31090	21	33550	22	92.67	88.99 - 96.50	7.62
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	33330	21	36170	22	92.15	88.23 - 96.25	8.19
C_{max} (ng/mL)	732.3	21	769.4	22	95.18	89.51 - 101.22	11.62

Lamotrigine Alone: 50 mg lamotrigine (2 x 25 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1.
Lamotrigine with AG-881: 50 mg AG-881 (2 x 25 mg tablets) administered QD (from Day 1 to Day 15) with a single dose of 50 mg lamotrigine (2 x 25 mg tablets) coadministered at Hour 0 on Day 14.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: Table 14.2.1.11
Program: /CA28008/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas [redacted]20[redacted]

AG-881 50 mg とラモトリギン 50 mg の併用投与時の総曝露量（AUC_{0-48}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）並びにピーク濃度（C_{max}）は、単独投与時と同程度（AUC の GMR は 92%～95%、C_{max} の GMR は 95%）であった。

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の GMR の 90% CI はいずれも、no-effect boundary である 80.00%～125.00%の範囲に完全に収まっており、AG-881 はラモトリギンの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示された。被験者内の変動は小さく、AUC については約 4%～8%、C_{max} については 12%であった。

AG-881

AG-881 50 mg QD 反復投与時の Day 13 の全体の曝露量（AUC）とピーク濃度（C_{max}）は、AG-881 単回投与時の Day 1 の AUC 及び C_{max} に比べ増加した。単回投与でも反復投与でも投与後約 2 時間

（T_{max} 中央値）で、ピーク濃度に達した。AG-881 は Day 1 と 13 の採取間隔全体で定量可能であった（T_{last} 中央値は Day 1 及び 13 で約 24 時間）。

4β-ヒドロキシ-コレステロール／コレステロール

血漿中コレステロールに対する 4β-ヒドロキシ-コレステロールの比率について、ベースラインからの変化率は、平均で 2.5%から 9.4%に上昇した。この結果は、AG-881 が CYP3A4 の強い誘導薬である可能性は低いことを示している。

安全性の結果

本試験では、死亡、SAE 又は AE による被験者の参加中止はなかった。TEAE は合計 5 件（すべてグレード 1／軽度）が 4 例（18%）に報告され、5 件のうち 3 件は AG-881 の単独投与中に発現した。合計 2 件の臨床検査関連の AE が（ALT 増加及び AST 増加）1 例に生じ、治験責任医により AG-881 と関連ありと判断された。1 件の頭痛の TEAE がもう 1 例に生じ、AG-881 と関連ありと判断された。

5 件のうち残りの 2 件はラモトリギンの単独投与中に報告された。1 件は 1 例に発現した不安の TEAE であり、治験責任医師によりラモトリギンと関連なしと判断された。もう 1 件は 1 例に発現した頭痛の TEAE であり、ラモトリギンと関連ありと判断された。AG-881 とラモトリギンの併用投与中に TEAE は報告されなかった。

安全性に関して、臨床検査の結果、バイタルサイン及び ECG 所見について治験薬に関連した傾向はみられなかった。C-SSRS の回答に自殺企図や自殺念慮はみられなかった。

結論

- AG-881 とラモトリギンを併用投与した結果、AG-881 はラモトリギンの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。
- 本試験に参加した健康な男女被験者において、AG-881 反復投与とラモトリギン単回投与の併用は全般的に安全で忍容性も良好であった。

作成日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日

8.　AG881-C-007 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象として、相対バイオアベイラビリティを 2 種類の AG-881 の製剤間での比較、並びに AG-881 を単回投与したときの薬物動態に対する食事及びオメプラゾール反復投与の影響を評価する第 I 相非盲検試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：

Celerion
2420 West Baseline Road
Tempe, Arizona 85283, USA

公表文献（参考文献）：該当なし

治験期間：

（最初の被験者を登録した日）
2019 年[redacted]月[redacted]日
（最後の被験者が完了した日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相：第 I 相

目的：

主要目的：

健康成人被験者に 2 種類の製剤（製剤 1 及び 2）の AG-881 を単回投与したときの PK を比較する。

健康成人被験者に AG-881（製剤 2）を単回投与したときの PK に対する食事の影響を検討する。

健康成人被験者に AG-881（製剤 2）を単回投与したときの PK に対するオメプラゾール反復投与の影響を検討する。

副次的目的：

健康成人被験者に AG-881（製剤 1 及び 2）を単独で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。また、AG-881（製剤 2）を食後又は絶食下投与したとき及びオメプラゾールとともに投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、非盲検、無作為化、3 順序、4 期試験であった。健康な男女の成人被験者［女性は妊娠の可能性がない女性（WONCBP)］36 例を登録し、3 つのグループのいずれかに無作為に割り付けた。

治験薬初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。

第 1 期、第 2 期及び第 3 期の Day 1、並びに第 4 期の Day 1～4 に、4 種類の投与法のうちいずれか 1 種類で治験薬を投与した。投与法の詳細は以下のとおりであった。

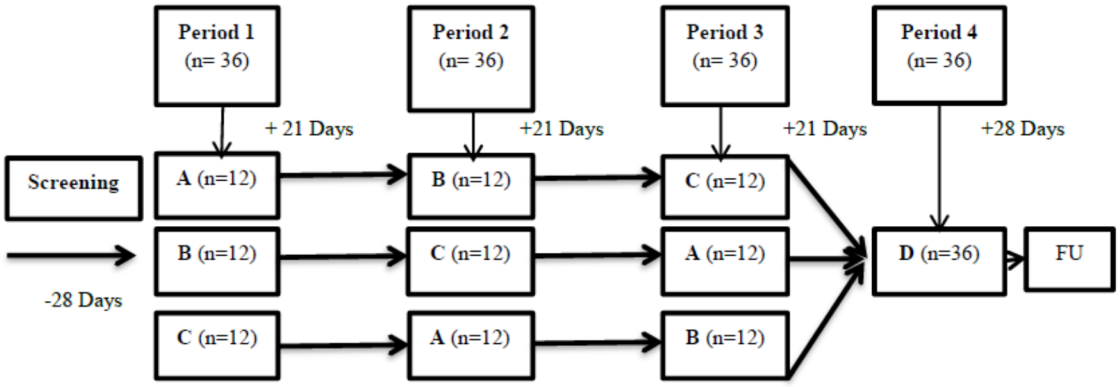
1)　絶食条件下で AG-881（製剤 1） 50 mg を単回経口投与（投与法 A）
2)　絶食条件下で AG-881（製剤 2） 50 mg を単回経口投与（投与法 B）
3)　食後条件下（高脂肪／高カロリー食）で AG-881（製剤 2） 50 mg を単回経口投与（投与法 C）
4)　絶食条件下でオメプラゾール 40 mg QD を 4 日間連続（Day 1～4）反復経口投与し、Day 4 のオメプラゾール投与から約 60 分後に AG-881（製剤 2） 50 mg を単回経口投与（投与法 D）

各期の Day 1 の投与から次の期の Day 1 の投与までの 21 日間をウォッシュアウト期間とした。

すべての投与法について AG-881 投与前、及び投与後 504 時間（21 日間）にわたり、AG-881 の PK を評価するための血液検体を採取した。

試験中、臨床評価及び臨床検査を数回実施して安全性をモニタリングした。

試験を中止した被験者がいた場合は、治験依頼者の判断により補充することができた。



略語：FU=フォローアップ

図 8:1　　AG881-C-007 試験の概略図

被験者数（計画時及び解析時）：

合計 36 例（被験者番号[redacted]～[redacted]）を試験に登録し、各投与法に無作為に割り付けた。被験者 1 例（被験者番号[redacted]）は、第 1 期に投与法 B、第 2 期に投与法 C を受けた後、第 3 期の Day −1 に試験を中止した。36 例全員を PK 解析の対象とした。第 2 期の 2 例［被験者番号[redacted]及び[redacted]（投与法 A）］、並びに第 3 期の 5 例［被験者番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]（投与法 A）、被験者番号[redacted]及び[redacted]（投与法 B）］では、投与前の AG-881 濃度が各期の AG-881 の C_{max} の 10%超であったため、濃度及び PK パラメータの記述統計量の算出、並びにその期の統計解析から除外した。

診断及び主な選択基準：

18 歳以上 55 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性被験者又は妊娠可能ではない女性被験者。

被験薬、用量、投与期間、投与方法及びロット番号：

被験薬はAG-881 50 mgフィルムコーティング錠（ロット番号[redacted]）（製剤2）であった。オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル（ロット番号：[redacted]）を使用した。いずれも約240 mLの水とともに投与した。

対照薬、用量、投与期間、投与方法及びロット番号：

対照薬は AG-881 クエン酸塩 25 mg 素錠（ロット番号 [redacted]）（製剤 1）であり、240 mLの水とともに投与した。

投与期間：

各被験者の試験参加期間は合計約 119 日であり、第 1～第 3 期はそれぞれ約 21 日間、第 4 期は約28 日間であった。AG-881の各投与の間の21日間をウォッシュアウト期間とした。

評価基準：

<u>薬物動態</u>

第1期、第2期及び第3期における血漿中AG-881の測定に使用する血液検体の採取スケジュールは次のとおりであった：Day 1のAG-881投与前（0時間）、及び投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、24、48、72、120、168、240、336及び504時間時点（504時間時点の検体は後続の第2期、第3期又は第4期の投与前検体であった）。第4期では、AG-881のPK評価に使用する検体は、Day 4のAG-881投与前（0時間）、及びDay 4のAG-881及びオメプラゾール投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、24、48、72、120、168、240、336及び504時間時点に採取した。

血漿中 AG-881 濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析で測定した（定量範囲：1～1000 ng/mL）。個別の血漿中 AG-881 濃度-時間データをノンコンパートメント PK アプローチで解析した（Phoenix® WinNonlin® Version[redacted]を使用）。AG-881について算出したPKパラメータは以下のとおりであった：$AUC_{0\text{-}504}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、CL/F、K_{el}、$t_{½}$、t_{lag}、T_{last}、T_{max}及びV_d/F。

<u>安全性</u>：

安全性は、12誘導ECG（3回計測）、バイタルサイン測定、C-SSRS、臨床検査、AE及び身体検査に基づいて評価した。

統計手法：

<u>薬物動態</u>：

PK解析対象集団のすべての被験者について、血漿中AG-881濃度を投与法別及び時点別に一覧を示して要約した。要約統計量は、被験者数（n）、算術平均値、StD、CV%、SEM、最小値、最大値、中央値、幾何平均値及び幾何平均CV%であった。除外した被験者でみられた濃度は血漿中濃度表には示すが、要約統計量の算出からは除外し、その旨を表に記載した。BLQ 値は血漿中濃度の一覧表には「BLQ」と示し、その旨の脚注をつけた。

PKパラメータは被験者別に一覧にし、投与法別に表にまとめ、記述統計量（被験者数、平均値、StD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何平均 CV%）で要約した。除外

した被験者は、PK パラメーター一覧には示すが、要約統計量の算出からは除外し、その旨を表に記載した。

主要目的の解析では、AG-881 の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）を自然対数変換して、以下の比較を実施した。

1. 投与法 B［絶食条件下の AG-881（製剤 2）単独投与］と投与法 A［絶食条件下の AG-881（製剤 1）単独投与］の比較
2. 投与法 C［食後条件下の AG-881（製剤 2）単独投与］と投与法 B［絶食条件下の AG-881（製剤 2）単独投与］の比較
3. 投与法 D［絶食条件下の AG-881（製剤 2）とオメプラゾールの併用投与］と投与法 B［絶食条件下の AG-881（製剤 2）単独投与］の比較

自然対数変換した PK パラメータを、SAS®の PROC MIXED で線形混合効果モデルを使用して比較した。比較 1 と 2 における線形混合効果モデルでは投与法、順序及び時期を固定効果、順序にネストした被験者を変量効果とした。比較 3 における線形混合効果モデルでは、投与法と順序を固定効果、被験者を変量効果とした。推測の結果（LSM、LSM の差及び差の 90%CI）を元のスケールに逆変換した。幾何 LSM、GMR 及び 90% CI を示した。LSM の GMR は、投与法間の LSM の差を逆変換して算出した。GMR は、比較 1 では投与法 A に対する比率、比較 2 と 3 では投与法 B に対する比率として表示した。比率の 90% CI を、投与法間の LSM の差について得た CI を逆変換して導出した。CI は、比較 1 では投与法 A に対する比率、比較 2 と 3 では投与法 B に対する比率として表示した。

自然対数変換した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及び C_{max} を解析して導出した LSM について、対照薬（製剤 1）に対する被験薬（製剤 2）の比率の 90%CI が 67%～150%に含まれた場合、製剤間で差はないと判断した。

自然対数変換した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及び C_{max} について、食後投与と絶食下投与間の GMR の 90%CI が 67%～150%に含まれた場合、製剤 2 のバイオアベイラビリティに対して食事は影響を及ぼさないことが確認される。

AG-881（製剤 2）の血漿中濃度（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及び C_{max}）について、GMR（AG-881 とオメプラゾールの併用投与／AG-881 単独投与）の 90%CI がデフォルトの no-effect boundary である 67%～150%に完全に収まる場合、臨床的に意味のある薬物相互作用（DDI）はないと結論付けた。

各統計学的な比較では、投与前の AG-881 濃度が、対応する期で C_{max} の 5%超であった被験者を除外して感度分析を実施した。この感度分析は、上記の比較 1、2 及び 3 について記載した線形混合効果モデルと同じモデルを使用して実施した。

安全性：

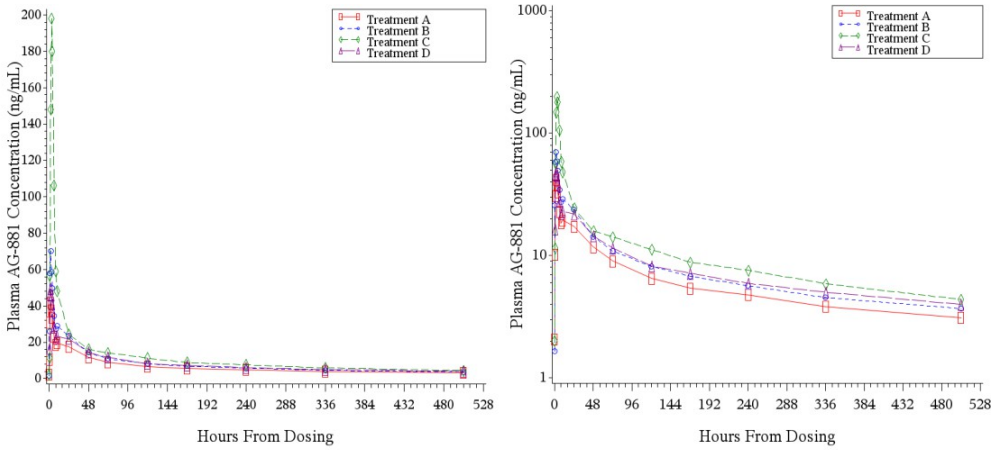
本臨床試験中に生じたすべての AE を、MedDRA®バージョン 22.0 でコード化した。TEAE は、SOC 及び PT 別に集計した。要約表には、AE を報告した被験者数、及び投与法別に治験薬が投与された被験者数のうち AE を報告した被験者数の割合を記載した。AE の件数も一覧表に示した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインのパラメータの記述統計量を、各時点別及び投与法別に示した。これらの安全性パラメータについてベースラインからの変化も要約した。試験中に記録されたすべての併用薬を、WHO の Drug Dictionary バージョン 01（2019 年 9 月、b3）でコード化し一覧に示した。

すべての安全性データの結果を個別の一覧として示した。安全性データについては、推測的な統計は行わなかった。

要約－結論

薬物動態の結果：

絶食条件下での AG-881 50 mg（製剤 1、2 × 25 mg 錠）の投与、絶食条件下及び食後条件下での AG-881 50 mg（製剤 2、1 × 50 mg 錠）の投与、及び絶食条件下での AG-881 50 mg（製剤 2）とオメプラゾール 40 mg 反復投与の併用後にみられた、平均血漿中 AG-881 濃度－時間プロファイルを以下の図に線形スケール及び片対数スケールで示す。



Treatment A: 50 mg AG-881 Formulation 1 (Fasted)
Treatment B: 50 mg AG-881 Formulation 2 (Fasted)
Treatment C: 50 mg AG-881 Formulation 2 (Fed)
Treatment D: Multiple 40 mg QD omeprazole + single 50 mg AG-881 Formulation 2 (Fasted)
Program: /CA28347/sas_prg/pksas/adam_intext_meangraph2.sas [redacted]20[redacted]

図 8:2　AG-881 50 mg の製剤 1 の投与（絶食条件下）、製剤 2 の投与（絶食条件下）、製剤 2 の投与（食後条件下）、及び製剤 2 とオメプラゾール 40 mg 反復投与の併用投与（絶食条件下）（投与法 A、B、C 及び D）後の算術平均血漿中 AG-881 濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール）

製剤間の差（製剤 1 と 2）

AG-881 の製剤 2（1 × 50 mg 錠）投与後は、製剤 1（2 × 25 mg 錠）の投与後と比べ、約 2 時間時点での AG-881 の平均ピーク濃度が高かった。ピークに達した後は製剤 1 と 2 で平行した多相性の減少を示し、投与後の各時点で製剤 2 は製剤 1 より AG-881 濃度がわずかに高かった。

食事の影響（比較 2）

AG-881 の平均ピーク濃度は、食後条件下で投与したときのほうが絶食条件下で投与したときより高くなった。食後条件下の投与では平均ピーク濃度までの時間も 1 時間長くなり、絶食条件下で投与後 2 時間であったのに対し、食後条件下では投与後 3 時間であった。ピーク後の減少は食後及び

絶食条件下投与のいずれでも同様の多相性の挙動を示したが、食事とともに投与したときには、投与後 48 時間以降の AG-881 濃度は継続してわずかに高かった。

薬物相互作用（製剤 2 とオメプラゾール）

オメプラゾールと併用投与すると、約 2 時間後の AG-881 の平均ピーク濃度は AG-881 を単独投与したときと比べ低くなった。ピーク後の減少は単独投与及びオメプラゾールとの併用投与のいずれでも同様のマルチコンパートメントの挙動を示した。

AG-881 の薬物動態パラメータ

いずれの投与法でも、採取間隔全体で AG-881 は定量可能であった（T_{last} 中央値は約 504 時間）。

絶食条件下で AG-881 50 mg を製剤 2（1 × 50 mg）で投与した場合、製剤 1（2 × 25 mg）で投与した場合と比べて全体の曝露量及びピーク濃度が増加した（$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 1.5 倍、C_{max} は 1.6 倍）。ピーク濃度到達時間は製剤 1 と 2 で同程度であり、T_{max} 中央値は投与後約 2 時間であった。平均半減期（$t_{½}$）も同程度で製剤 2 では 303 時間、製剤 1 では 262 時間であった。

食後条件下で AG-881 50 mg（製剤 2）を投与すると、絶食条件下で投与したときと比べ $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} が増加した（$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 1.3 倍、C_{max} は約 3 倍）。食後条件下ではピーク濃度到達時間はわずかに遅くなり、T_{max} 中央値は食後条件下で約 3 時間、絶食条件下で約 2 時間であった。平均 $t_{½}$ は絶食条件下（303 時間）と食後条件下（265 時間）で同程度であった。

絶食条件下でオメプラゾールを AG-881 50 mg（製剤 2）と併用すると、AG-881 を単独投与したときと比べ $AUC_{0\text{-}inf}$ は同程度であったが、C_{max} は減少した（比率は 0.7）。ピーク濃度到達時間は同程度で、T_{max} 中央値は併用時も単独投与時でも投与後約 2 時間であった。平均 $t_{½}$ は併用時（260 時間）と単独投与時（303 時間）と同程度であった。

絶食条件下で AG-881 50 mg を製剤 1（2 × 25 mg 錠）、製剤 2（1 × 50 mg 錠）で投与したときの血漿中 AG-881 PK パラメータを統計学的に比較し、以下の表に要約する。

表 8:1　投与法 B と投与法 A について、血漿中 AG-881 の PK パラメータの統計学的な比較の要約

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	3428	34	2476	30	138.43	124.83 - 153.51	24.66
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	4748	34	3501	29	135.60	122.49 - 150.12	23.94
C_{max} (ng/mL)	75.64	34	46.08	30	164.14	143.53 - 187.71	32.49

Treatment A: 50 mg AG-881 Formulation 1 (2 x 25 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment B: 50 mg AG-881 Formulation 2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the mixed effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from mixed effects model.
Source: Table 14.2.1.11
Program: /CA28347/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas [redacted]20[redacted]

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の GMR の 90% CI は、製剤間の差がないと判定される範囲の 67%～150%に含まれていなかった。すべてのパラメータで 90% CI の上限は同等性の上限である 150%を超えており、製剤 2（1 × 50 mg 錠）では製剤 1（2 ×25 mg 錠）と比べ、曝露量が増加することが示された。被験者内変動は、AUC については約 24%又は 25%と中程度であったが、C_{max} については 32%と高かった。

AG-881 50 mg の製剤 2（1 × 50 mg 錠）を絶食条件下及び食後条件下で投与したときの血漿中 AG-881 PK パラメータを統計学的に比較し、以下の表に要約する。

表 8:2 投与法 B と C について、血漿中 AG-881 の PK パラメータの統計学的な比較の要約

	Treatment C (Test)		Treatment B (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	4715	36	3428	34	137.53	124.65 - 151.75	24.66
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	6143	36	4748	34	129.40	117.59 - 142.40	23.94
C_{max} (ng/mL)	237.1	36	75.64	34	313.48	275.95 - 356.10	32.49

Treatment B: 50 mg AG-881 Formulation 2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment C: 50 mg AG-881 Formulation 2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fed)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the mixed effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from mixed effects model.
Source: Table 14.2.1.12
Program: /CA28347/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas [redacted]20[redacted]

AUC_{0-inf}の GMR の 90% CI は、食事の影響がないと判定される範囲の 67%～150%に含まれており、絶食条件下と比較して高脂肪食とともに AG-881 を投与しても AG-881 の総曝露量は変化しないことが示唆された。しかし、AUC_{0-t} と C_{max} については GMR の 90% CI は食事の影響がないと判定される範囲の 67%～150%に含まれなかった。AUC_{0-t} については 90% CI の上限は、製剤 2 のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はないと判定される範囲の上限 150%を超えており、C_{max} については 90% CI は全体として上限 150%を超えていた。

絶食条件下で AG-881 50 mg の製剤 2（1 × 50 mg 錠）を単独投与又はオメプラゾール 40 mg 反復投与と併用したときの血漿中 AG-881 の PK パラメータを統計学的に比較し、以下の表に要約する。

表 8:3 投与法 D と投与法 B について、血漿中 AG-881 の PK パラメータの統計学的な比較の要約

	Treatment D (Test)		Treatment B (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**

AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	3367	35	3442	34	97.83	87.17 - 109.79	29.16
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	4494	35	4777	34	94.07	83.96 - 105.39	28.70
C_{max} (ng/mL)	54.18	35	75.69	34	71.58	63.26 - 80.99	31.38

Treatment B: 50 mg AG-881 Formulation 2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 1 (fasted)
Treatment D: 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) administered approximately every 24 hours at Hour -1 for 4 consecutive days (from Day 1 to Day 4 [prior to breakfast]) with a single dose of 50 mg AG-881 Formulation 2 (1 x 50 mg tablet) administered at Hour 0 on Day 4 (fasted)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the mixed effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from mixed effects model.
Source: Table 14.2.1.13
Program: /CA28347/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas [redacted]20[redacted]

AUC_{0-t}と AUC_{0-inf}の GMR の 90% CI は、臨床的に意味のある DDI はないと判定される範囲として事前に規定した 67%～150%に含まれており、オメプラゾールが AG-881 の総曝露量を大幅に変化させることはないことが示された。しかしC_{max}について、90% CI の下限は DDI がないとされる 67%をわずかに下回っており、オメプラゾール併用下ではピーク濃度は減少することが示された。

安全性の結果：

- 本試験では死亡又は AESI はみられなかった。
- 1 例がグレード 2 の発疹及びそう痒症の AE により試験を中止し、治験責任医師は AG-881 と関連ありと判断した。
- 1 例でグレード 3 の SAE として間質性肺疾患がオメプラゾールと AG-881（製剤 2）の最終投与から 31 日後に発現したが、AG-881 又はオメプラゾールのいずれにも関連なしと判断された。
- 被験者の 10%超に発現した発現割合の高い TEAE は、頭痛 8 例（22%）、便秘 7 例（19%）、咳嗽 5 例（14%）、悪心 4 例（11%）であった。非重篤な TEAE はいずれもグレード 1 及び 2 であった。
- 安全性に関して、臨床検査、バイタルサイン、ECG 又は身体検査結果に著明な所見はなかった。C-SSRS の回答に自殺企図や自殺念慮はみられなかった。
- AG-881（製剤 1 及び 2）の食後又は絶食時の投与、単独投与又はオメプラゾールとの併用投与は全般的に安全であり、忍容性は良好であった。

結論：

- AG-881 を製剤 2 で投与したときを、製剤 1 で投与したときと比較すると、製剤間で違いがみられた。製剤 2 では製剤 1 に比べ AG-881 の総曝露量が 35%増加し、C_{max}が 64%増加した。
- 製剤 2（1 × 50 mg 錠）を高脂肪食とともに投与したときを、絶食条件下で投与したときと比較すると AG-881 の総曝露量（AUC）は 29%、ピーク濃度（C_{max}）は 213%増加した。
- オメプラゾールと AG-881（製剤 2）を併用投与したとき、AG-881 の AUC には意味のある影響はなかったが、C_{max}はわずかに減少した。
- 安全性に関して、臨床検査、バイタルサイン、ECG 又は身体検査結果に著明な所見はなかった。C-SSRS の回答に自殺企図や自殺念慮はみられなかった。

- AG-881（製剤 1 及び 2）の食後又は絶食時の投与、単独投与又はオメプラゾールとの併用投与は、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

9.　AG881-C-008 試験の概要

治験の標題：日本人及び非アジア人の健康被験者を対象とした AG-881 の第 I 相、非盲検、単回漸増投与試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：WCCT Global, 5630 Cerritos Ave, Cypress, CA, USA

公表文献（参考文献）：本報告に基づいた公表文献はない。

治験期間（年）：

最初の被験者を登録した日：2019 年 10 月[redacted]日

データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相：第 I 相

目的：

主要：

- 日本人及び非アジア人の健康被験者にボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg を単回経口投与したときのボラシデニブの PK の特性を明らかにして比較する。

副次的：

- 日本人及び非アジア人の健康被験者にボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg を単回経口投与したときのボラシデニブの安全性を評価する。

治験方法：

本試験は、日本人及び非アジア人の健康な成人男女被験者においてボラシデニブの PK 及び安全性を評価する第 I 相単回漸増投与試験であった。試験参加を自ら中止した又は中止となった被験者は、補充してよいこととした。適格性を評価するため、最長 28 日間のスクリーニング期を設けた。DNA 検査に同意したすべての被験者からファーマコゲノミクス（PGx）検体を採取した。適格な被験者は、Day -1 に治験実施医療機関に入院し、夜間に 10 時間以上絶食した。すべての被験者には、第 1 期 Day 1 にボラシデニブ 10 mg を 1 回投与した後、約 20 日間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期 Day 22 にボラシデニブ 50 mg を 1 回投与することとした。

被験者は、Day -1（入院日）から Day 4（退院日）の投与後 72 時間時点の PK 血液検体採取まで臨床試験病棟に継続して入院した。被験者は追加の PK 血液検体採取のために Day 6、8、11 及び 15 に治験実施医療機関に来院した。被験者は、第 2 期を開始するため、Day 21 に治験実施医療機関に再入院し、Day 25 の投与後 72 時間時点の PK 血液検体採取まで継続して入院した。Day 27、29、32、36 及び 43 に追加の PK 血液検体を採取した。Day 43（又は早期中止時）に最後の PK 血液検体を採取した後、簡易な身体検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査、AE 及び併用薬の使用を含む EOT 評価を実施し、C-SSRS 質問票を実施した。AE 及び SAE の追跡調査のため、最終投与 28 日後に電話連絡を実施した。

ボラシデニブ濃度分析用の血液検体は、両期のいずれでも投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、24、48、72、120、168、240、336 及び 504 時間後に採取した。

臨床検査、身体検査、バイタルサイン、ECG、AE 及び併用薬を含む安全性評価は、試験中を通して実施した。

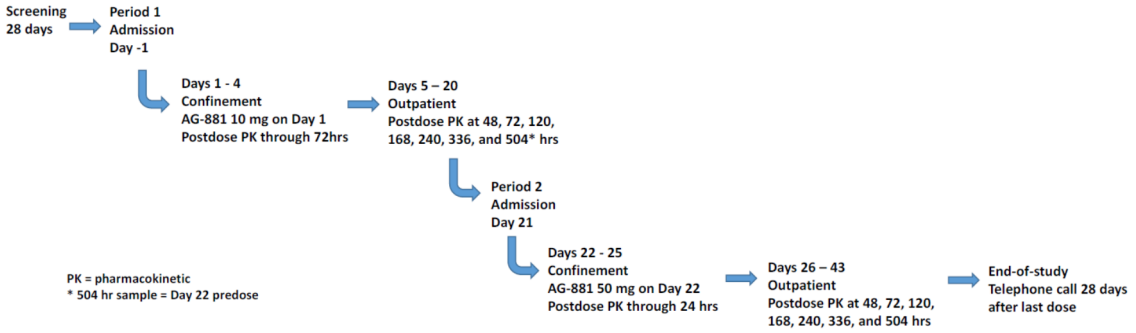


図 9:1　　AG881-C-008 試験の概略図

被験者数（計画時及び解析時）：

計画した被験者数は計 32 例であり、登録した被験者数は計 32 例（日本人 16 例、非アジア人 16 例）であった。

PK 解析対象集団は 28 例（87.5%）、SAS は 32 例（100.0%）であった。

診断及び主な選択基準：

選択基準

以下の基準をすべて満たした者を本試験への参加に適格な被験者とした。

1. 自らの意思で同意文書に署名した者
2. スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の健康な成人男女［妊娠可能ではない女性（WONCBP）］
3. 被験者の自己報告に基づき、初回投与前の 3 カ月間以上及び試験中を通して、ニコチンを含有する製品を使用していない継続的な非喫煙者
4. スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上、32.0 kg/m^2 以下の者
5. 治験責任医師又は被指名者によって臨床的に重大と判断された既往歴、身体検査結果、臨床検査プロファイル、バイタルサイン又は ECG 所見がない医学的に健康な者。肝機能検査［血清中の ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）］が ULN 以下の者
6. 女性の被験者については、妊娠可能ではない者（初回投与の 6 カ月以上前に以下の避妊手術のいずれかを受けた女性と定義）
   - 子宮鏡下避妊術
   - 両側卵管結紮術又は両側卵管摘除術
   - 子宮摘出術
   - 両側卵巣摘除術

- 又は、初回投与の 1 年以上前から無月経で、卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が閉経後の状態と一致する閉経後女性

7. 精管切除を受けていない男性の被験者は、試験中及び最終投与 90 日後まで、殺精子剤を含むコンドームを使用する又は性交を行わないことに同意する必要があった。（初回治験薬投与の 4 カ月以上前に精管切除を受けた男性については、制約を不要とした。初回投与前 4 カ月未満のあいだに精管切除を受けた男性は、精管切除を受けていない男性と同じ制約に従う必要があった。）
8. 男性の被験者は、初回投与から最終投与 90 日後まで、精子提供を行わないことに同意する必要があった。
9. 同意説明文書の治験手順を理解し、治験実施計画書を遵守する意思及び能力のある者

日本人被験者における追加の選択基準：

10. 被験者との面談により、以下のすべての条件を満たす日系 1 世であることが確認できた者
    - 日本で出生した。
    - 生物学上の両親及び生物学上の祖父母 4 人が日本人である。
    - 日本国外の居住期間が 5 年未満である。
    - 日本を離れてから、食事などの生活様式に著しい変化がない。

非アジア人被験者における追加の選択基準：

11. 非アジア人被験者は、生物学上の両親及び生物学上の祖父母 4 人が非アジア系である者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は、試験から除外した。

1. スクリーニング来院時に精神的又は法的な能力がない、若しくは著しい情動的な問題がある又は試験実施中にこれらの状態が予期される者
2. 治験責任医師又は被指名者の意見において、臨床的に重大な医学的又は精神的な病態又は疾患がある、若しくはその既往歴がある者
3. 治験責任医師又は被指名者の意見において、試験結果に影響を及ぼす又は試験参加によって被験者に追加のリスクが生じる可能性がある疾患の既往歴（例：発疹又はその既往歴）を有する者
4. 吸収／分泌を変化させる可能性がある胃手術又は腸手術の既往歴を有する者、スクリーニング前の 3 カ月以内に大手術を受けた者
5. 重度及び／又はコントロール不良の心室性不整脈、若しくは QT 延長又は不整脈事象のリスクを上昇させる他の因子（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）の既往歴を有する者
6. 初回投与前の 2 年以内にアルコール依存症又は薬物乱用がある又はその既往歴がある者
7. 治験薬又は関連する化合物に対する過敏症又は特異体質反応がある又はその既往歴を有する者
8. C-SSRS で自殺行動／自殺念慮に関する回答が「はい」であった者
9. 妊娠可能な女性

10. 妊娠検査が陽性又は授乳中の女性
11. スクリーニング時又は Day -1／Day 21 の尿検査で薬物又はアルコールが陽性の者
12. スクリーニング時に HIV 抗体、B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の者
13. スクリーニング時に QTcF が 450 ms 超、QRS 間隔が 110 ms 超、PR 間隔が 220 ms 超、若しくは治験責任医師又は被指名者によって臨床的に重大な異常であると判断された ECG 所見が認められた者
14. スクリーニング時に仰臥位で測定した血圧が 90/40 mg Hg 未満又は 140/90 mm Hg 超であった者
15. スクリーニング時に仰臥位で測定した心拍数が 40 回/分（bpm）未満又は 99 bpm 超であった者
16. スクリーニング時の推定クレアチニンクリアランスが 90 mL/分未満であった者
17. 以下の使用を中止できない又は以下の使用が予期される者
    - 薬剤（処方薬及び非処方薬を含む）、ハーブ薬及びビタミン補給剤の初回投与 14 日前から試験中の期間。初回投与後は、治験責任医師又は被指名者の裁量において、アセトアミノフェン（24 時間に 2 g 未満）を使用可とした。ホルモン補充療法は不可とした。
    - セント・ジョーンズ・ワート及び／又は胃酸分泌抑制薬（例：プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬、制酸薬）など、CYP3A、CYP2C9 又は CYP2C19 酵素の強い誘導薬であることが既知の薬剤又は QT 間隔を延長する可能性がある薬剤の初回投与 28 日前から試験中の期間。治験薬との PK／PD 相互作用がないことを確認するため、適切な情報源（例：Flockhart Table™）を参照した。
18. 初回投与の 48 時間前から試験中を通してアルコールを飲まないことを拒否した者
19. 初回投与の 14 日前から試験中を通してグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する食品又は飲料を摂取しないことを拒否した者
20. 初回投与前の 56 日以内に献血した又は大量の失血があった者
21. 初回投与前の 7 日以内に血漿成分を献血した者
22. 初回投与前の 2 カ月以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者
23. 初回投与前の 30 日以内に他の臨床試験に参加した者。30 日の許容範囲は、過去の試験における最終採血日又は最終投与日のいずれか遅い方から本試験における第 1 期 Day 1 までの期間とした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験者は、一晩絶食した後、非炭酸水 8 oz（240 mL）とともにボラシデニブを以下の通り経口投与した。

- 第 1 期：ボラシデニブ 10 mg を 1 錠
- 第 2 期：ボラシデニブ 50 mg を 1 錠

本試験で使用したボラシデニブのロット番号を以下に示す。

表 9:1　　ボラシデニブのロット番号

含量	Agios社ロット番号	[redacted]	社ロット番号
10 mg	[redacted]		
50 mg			

投与期間：

各被験者の試験期間は、28 日間のスクリーニング期及び 43 日間の投与・追跡調査期を含む約 10 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

薬物動態：

AUC_{last}：線形台形法を用いて算出した投与後 0 時間から t 時間（定量可能な最終時点）までの血漿中濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-\infty}$：無限大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}：最高血漿中濃度到達時間

$t_{1/2}$：血漿中における終末相消失半減期の推定値

CL/F：経口投与における見かけの総血漿クリアランス

V_z/F：終末相における見かけの分布容積

安全性：

ボラシデニブの投与を受けたすべての被験者において、AE、併用薬、臨床検査結果、12 誘導 ECG の 3 回測定所見、身体検査所見、バイタルサイン測定及び C-SSRS 質問票を含む安全性評価を実施した。

TEAE（ボラシデニブ投与後から Day 43 までに発現したすべての新規 AE、並びにベースラインと比較して重症度又は頻度が悪化した AE と定義）を記録した。ボラシデニブ投与後に消失しなかった AE は、ボラシデニブ最終投与の最長 28 日後まで追跡することとした。

同意取得後から投与前については、治験実施計画書で規定された介入によって発現した SAE のみ報告することとした。

統計手法：

PK 及び安全性データは、記述統計を用いて要約した。日本人被験者と非アジア人被験者を比較するため、C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$を自然対数変換したデータを用い、人種、用量及び人種と用量の交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析を実施した。各用量及び全体における幾何平均値及び人種群間の GMR、並びに対応する 90%CI を推定した。

結果：

最初の被験者の初回治験薬投与は、2019 年 10 月[redacted]日であった。最後の被験者の最終来院は 2019 年 12 月 11 日、最後の追跡調査の電話連絡は 2019 年 12 月 18 日であった。本治験総括報告書のデータベースロック日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

計 38 例の日本人被験者で本試験のスクリーニングを実施し、22 例（57.89%）が Day -1 でスクリーニング脱落となり、16 例（42.11%）を登録した。全 16 例（100.0%）が第 1 期を完了し、15 例（93.75%）が第 2 期を完了した。1 例（6.25%）が試験を中止した。

計 33 例の非アジア人被験者で本試験のスクリーニングを実施し、17 例（51.52%）が Day -1 でスクリーニング脱落となり、16 例（48.48%）を登録した。全 16 例（100.0%）が第 1 期を完了し、11 例（68.75%）が第 2 期を完了した。第 2 期を中止した 5 例のうち、4 例（12.50%）は Day 21 でスクリーニング脱落となり、1 例（6.25%）が試験を中止した。

被験者の内訳に対する COVID-19 感染拡大の影響はなかった（COVID-19 に関連する中止理由はなかった）。

試験のコア期に報告された 4 件の主要な治験実施計画書逸脱について、Day 21 の第 2 期入院時に不遵守が認められた 3 例の非アジア人被験者は、コチニン検査で陽性と判断され、スクリーニング脱落となった。Day 21 の第 2 期入院時に不遵守が認められたもう 1 例の非アジア人被験者は、コカイン検査で陽性と判断され、スクリーニング脱落となった。5 件目の主要な治験実施計画書逸脱は、PGx 検体採取に同意していなかった被験者 1 例において、誤って Day -1 に PGx 検体を採取した。被験者は、PGx 検体採取（人為的ミス）について連絡を受け、検体の廃棄に合意した。検体は分析前に廃棄された。当該被験者の安全性及び本試験のデータの完全性に対する影響はなかった。

また、Day 43 に非アジア人被験者 1 例における軽微な逸脱が認められた。当該被験者で ALT が 61 U/L［基準値（NR）：女性 0～40 U/L、男性 0～55 U/L］、AST が 69 U/L［NR：女性 0～35 U/L、男性 0～50 U/L］となり、肝トランスアミナーゼ上昇を示す臨床検査結果が記録された。これらの増加は CTCAE の重症度分類に基づくグレード 1 に相当するが、治験分担医師はこれらの増加を重大でないと判断し、当該被験者における AE として報告しなかった。同日、当該被験者にグレード 3 の「クレアチニンキナーゼ」（原文のまま）値 1,678 が認められたが、治験分担医師は重大ではないと判断した。被験者は症状及び疲労を否定し、造園作業をしていたと報告された。AE は報告されなかった。

PK 解析対象集団は 28 例（87.5%）、SAS は 32 例（100.0%）であった。

本試験の被験者 32 例における年齢の中央値は 35 歳（範囲：18～54 歳）であり、男性が 93.75%であった。日本人の女性被験者は登録されなかった。

計 12 例（37.5%）に 1 件以上の医学的な（手術を含む）既往事象があった。日本人被験者 3 例（18.8%）及び非アジア人被験者 3 例（18.8%）で報告された近視を除き、いずれの人種群においても 2 例以上で報告された既往事象（PT）はなかった。

治療歴を報告した被験者はいなかった。

併用療法を報告した日本人被験者はいなかった。非アジア人被験者 1 例（3.1%）で paracetamol の併用が報告された。

全 32 例（100.0%）が第 1 期でボラシデニブ 10 mg の単回投与を受け、26 例（81.25%）が第 2 期でボラシデニブ 50 mg の単回投与を受けた。

薬物動態：

ボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg の単回経口投与後、ボラシデニブは双指数関数的に速やかに吸収及び排泄された。濃度－時間プロファイルは、日本人被験者と非アジア人被験者で概して同様であった。

表 9:2　　AG-881 の PK パラメータの要約統計量－PK 解析対象集団

Parameter Statistic	10 mg AG-881		50 mg AG-881	
	Japanese Subjects (N = 16)	Non-Asian Subjects (N = 16)	Japanese Subjects (N = 15)	Non-Asian Subjects (N = 11)
AUC(0-inf) (hr*ng/mL), n	16	12	15	11
Geo Mean	631.32	468.11	3311.73	3193.13
Geo CV%	60.09	113.73	60.50	78.79
AUC(0-last) (hr*ng/mL), n	16	12	15	11
Geo Mean	434.97	315.56	2697.39	2402.48
Geo CV%	56.49	92.76	57.87	62.26
Half-life λz (hr), n	16	12	15	11
Geo Mean	103.54	75.97	184.96	212.10
Geo CV%	77.32	207.82	40.60	79.13
C_{max} (ng/mL), n	16	12	15	11
Geo Mean	21.34	19.16	66.65	68.29
Geo CV%	39.83	47.49	48.78	54.88
t_{max} (hr), n	16	12	15	11
Median	2.50	1.01	2.00	2.00
Min, Max	0.83, 6.00	1.00, 4.00	1.00, 6.00	0.50, 3.00

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$= area under the concentration × time curve from 0 hours to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration × time curve from 0 to t of last measurable assessment (hours); C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; geo=geometric; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in specific group; n=number of subjects with observation for specific parameter; PK=pharmacokinetic; SD=Standard deviation; tmax =time to maximum observed concentration; t½=elimination half-life.

PK 解析対象集団については、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}last}$及び C_{max} の GMR の 90% CI に 1 が含まれており、日本人被験者と非アジア人被験者で曝露量が同程度であることが示された。

表 9:3　AG-881 の $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} における人種間比較 – PK 解析対象集団

Parameter (unit)	Treatment	Japanese Geometric Mean (95% CI)	Non-Asian Geometric Mean (95% CI)	Japanese / Non-Asian Geometric Mean Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	10 mg	631.3 (445.9, 893.92)	468.1 (313.3, 699.45)	1.35 (0.87, 2.09)
	50 mg	3355.3 (2361.7, 4766.83)	3366.9 (2241.4, 5057.41)	1.00 (0.64, 1.56)
	Overall			1.16 (0.76, 1.77)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	10 mg	435.0 (319.4, 592.38)	315.6 (220.9, 450.79)	1.38 (0.93, 2.04)
	50 mg	2743.8 (2007.5, 3750.14)	2424.6 (1687.7, 3483.08)	1.13 (0.76, 1.68)
	Overall			1.25 (0.86, 1.81)
C_{max} (ng/mL)	10 mg	21.3 (17.0, 26.86)	19.2 (14.7, 24.99)	1.11 (0.83, 1.49)
	50 mg	67.3 (53.2, 85.05)	67.4 (51.3, 88.53)	1.00 (0.74, 1.34)
	Overall			1.05 (0.81, 1.38)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration × time curve from 0 hours to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration × time curve from 0 to t of last measurable assessment (hours); C_{max}=maximum observed concentration; CI=confidence interval; PK=pharmacokinetics.
Note: Geometric Mean Ratio (GMR) presented as the ratio of geometric means of Japanese/Non-Asian. The GMR is based on a mixed effects model for log-transformed data with Race, Dose and Race-by-Dose as fixed effects, and Subject as a random effect. The GMR (and the corresponding CI) is calculated by exponentiating the model-based Race difference (and the corresponding CI). The GMR for "Overall" is based on statistical analysis using a mixed effect model with race, dose, and race by dose as fixed factors.

用量及び体重で補正したボラシデニブの $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} についても、日本人被験者と非アジア人被験者で比較した。$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR の 90% CI は 1 を含んでおり、日本人被験者と非アジア人被験者で曝露量が同程度であることが示された。

表 9:4　用量及び体重で補正した AG-881 の $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} における人種間比較 – PK 解析対象集団

Parameter (unit)	Treatment	Japanese Geometric Mean (95% CI)	Non-Asian Geometric Mean (95% CI)	Japanese / Non-Asian Geometric Mean Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr*ng/mL)*kg/mg	10 mg	4381.8 (3026.6, 6343.79)	3892.0 (2538.8, 5966.65)	1.13 (0.70, 1.80)
	50 mg	4671.2 (3216.2, 6784.43)	5644.2 (3663.2, 8696.43)	0.83 (0.52, 1.33)
	Overall			0.97 (0.61, 1.52)
$AUC_{0\text{-}last}$ (hr*ng/mL) *kg/mg	10 mg	3019.0 (2176.3, 4188.05)	2623.7 (1797.9, 3828.67)	1.15 (0.76, 1.74)
	50 mg	3821.3 (2745.1, 5319.47)	4061.6 (2768.2, 5959.45)	0.94 (0.62, 1.43)
	Overall			1.04 (0.70, 1.55)
C_{max} (ng/mL)	10 mg	148.1 (117.8, 186.15)	159.3 (122.3, 207.40)	0.93 (0.70, 1.24)

Parameter (unit)	Treatment	Japanese Geometric Mean (95% CI)	Non-Asian Geometric Mean (95% CI)	Japanese / Non-Asian Geometric Mean Ratio (90% CI)
*kg/mg	50 mg	93.8 (74.3, 118.38)	113.0 (86.2, 148.19)	0.83 (0.62, 1.12)
	Overall			0.88 (0.67, 1.14)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration × time curve from 0 hours to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration × time curve from 0 to t of last measurable assessment (hours); C_{max} = maximum observed concentration;CI = confidence interval; PK = pharmacokinetics.
Note: Geometric Mean Ratio (GMR) presented as the ratio of geometric means of Japanese/Non-Asian. The GMR is based on a mixed effects model for log-transformed data with Race, Dose and Race-by-Dose as fixed effects, and Subject as a random effect. The GMR (and the corresponding CI) is calculated by exponentiating the model-based Race difference (and the corresponding CI).
Dose Normalized Parameter = (Parameter*Body Weight)/Dose

安全性：

死亡例、SAE、治験薬と関連のある AE、AE による投与中止例は認められなかった。

第 1 期において、ボラシデニブ 10 mg の単回投与後に TEAE が発現した日本人被験者はいなかった。非アジア人被験者では 3 例（18.75%）に 1 件以上の TEAE が認められ、1 例は下痢、1 例は食中毒、1 例は嘔吐及び頭痛であった。これらの AE は軽度であり、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断され、回復／消失した。

第 2 期において、ボラシデニブ 50 mg の単回投与後、日本人被験者 1 例（6.25%）で咳嗽及び上気道感染の軽度 TEAE が発現し、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断され、回復／消失した。非アジア人被験者では 2 例（18.18%）に 1 件以上の TEAE が認められた。1 例（6.25%）は軽度の上気道感染であり、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断され、回復／消失した。もう 1 例（6.25%）では軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、重度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。これらの事象は、治験薬との関連なしと判断された。AE の転帰は不明であった。

バイタルサイン、身体検査、12 誘導 ECG 又は C-SSRS において、臨床的に重大な異常所見は認められなかった。

結論：

ボラシデニブ 10 mg 及び 50 mg を単回経口投与したときのボラシデニブの血漿中曝露量は、日本人被験者と非アジア人被験者で概して同程度であった。

日本人と非アジア人の健康成人におけるボラシデニブ 10 mg 又は 50 mg の単回投与は、概して安全で忍容性は良好であると考えられた。

作成日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日

10. PKH-95032-008 試験の概要

治験の標題：中等度又は軽度の肝機能障害を有する被験者及び対応する正常な肝機能を有する被験者を対象としたボラシデニブ 20 mg の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、単回投与試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：American Research Corporation, 607 Camden Street, Suite 101, San Antonio, TX 78215 USA

公表文献（参考文献）：なし

治験期間：

2023 年 3 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 7 月 18 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相：第 I 相

目的：

主要目的

本試験の主要目的は、肝機能障害を有する被験者と対応する正常な肝機能を有する健康対照被験者の比較において、中等度又は軽度の肝機能障害がボラシデニブ 20 mg 単回経口投与時の PK プロファイルに及ぼす影響を推定することであった。

副次的目的

本試験の副次的目的は、肝機能障害を有する被験者及び対応する健康対照被験者にボラシデニブ 20 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ことであった。

治験方法：

本試験は、中等度又は軽度の肝機能障害がボラシデニブの PK に及ぼす影響と、当該集団におけるボラシデニブの安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 I 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であった。Reduced study design を採用し、2 期に分けた。第 1 期では、中等度の肝機能障害を有する被験者（n=8）及び対応する正常な肝機能を有する健康被験者（n=8）を登録した。第 2 期を実施する場合は、軽度の肝機能障害を有する被験者（n=8）及び対応する正常な肝機能を有する健康被験者（n=8）を登録することとした。第 2 期は任意であった。第 1 期から第 2 期に移行するかどうかは、得られた血漿中ボラシデニブの PK 及び安全性評価の結果に基づいて判断することとし、第 2 期を実施しない可能性もあった。

第 1 期で中等度の肝機能障害を有する被験者においてボラシデニブ曝露量に臨床的に意義のある増加が認められた場合は、第 2 期を実施し、軽度の肝機能障害を有する被験者（n=8）及び対応する正常な肝機能を有する健康被験者（n=8）でボラシデニブの PK、安全性及び忍容性を評価する計画であった。

スクリーニング後、すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しない適格な被験者を登録し、以下のとおり、肝機能障害の Child-Pugh 分類に準じていずれかの試験群に割り当てた。

表 10:1　Child-Pugh 分類に準じた試験群の割り当て

群	肝機能の状態	Child-Pugh分類	被験者数
A	正常 （対照：B群と対応）	—	8
B	中等度の肝機能障害	B（7～9点）	8
C	正常 （対照：D群と対応） （第2期を実施した場合）	—	8
D	軽度の肝機能障害 （第2期を実施した場合）	A（5～6点）	8

健康被験者は、異なる肝機能障害群の 1 例を超える被験者と対応する可能性はあったが、各肝機能障害群内の 1 例を超える被験者と対応することはなかった。

健康対照被験者（A 群及び C 群）は、性別、人種、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び喫煙状況に基づき、肝機能障害を有する被験者（B 群及び D 群）とそれぞれ対応させた。

第 2 期を実施するかどうかを判断するため、軽度の肝機能障害を有する被験者（D 群）及び対応する健康対照被験者（C 群）を登録する前に、中等度の肝機能障害を有する被験者（B 群）及び対応する健康対照被験者（A 群）から得た安全性及び PK データを検討した。

ボラシデニブ及び代謝物 AGI-69460 の血漿中濃度を解析するため、血液検体を Day 1 のボラシデニブ投与前（0 時間）から投与 504 時間後まで連続して採取した。ボラシデニブの血漿タンパク結合（非結合型薬物濃度）評価用の血液検体は Day 1 の投与 2 時間及び 24 時間後に採取し、CYP1A2 のファーマコゲノミクス評価用の血液検体は Day 1 に採取した。

AE、臨床検査結果（血液学的検査、凝固検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 結果及び身体検査所見のモニタリング及び記録により、安全性及び忍容性を評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験には、最大 32 例［中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例、軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例（第 2 期を実施した場合）、各肝機能障害を有する被験者と対応する健康対照被験者各 8 例］を登録する計画であった。

第 1 期

20 例（中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例、健康対照被験者 11 例）を登録した。登録したすべての被験者を安全性及び PK 解析対象集団の対象とした。

第 2 期

6 組の被験者における予備的な PK 及び安全性評価に基づき、任意である本試験の第 2 期（軽度の肝機能障害を有する被験者及び対応する健康被験者）は実施しなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例と、性別、人種、年齢、BMI 及び喫煙状況を対応させた肝機能正常被験者 1 例をあわせて 1 組とした。

診断及び主な選択基準：

18 歳以上 70 歳以下、BMI 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の男女被験者を登録した。肝機能障害を有する被験者は、Child-Pugh 分類で中等度（7～9 点）と評価された慢性（6 カ月超）及び安定した（スクリーニング前の 30 日以内に肝機能の悪化による急性疾患のエピソードがない）肝機能障害を有する者とした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- ボラシデニブ 20 mg（2 × 10 mg 経口用錠剤）、ロット番号[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- 該当なし

投与期間：

本試験は、スクリーニング期（Day -28～Day -2）、入院（Day -1）、投与期［投与（Day 1）、入院評価（Day 1～Day 3）、治験実施医療機関からの退院（Day 4）、来院（Day 6、8、11、15、22）及び追跡調査来院（Day 28［±1 日］）］で構成された。各被験者の試験期間は、スクリーニングを除き約 29 日間であった。

評価基準：

薬物動態：

ボラシデニブ及び AGI-69460 の PK 解析用の血液検体は、事前に規定した時点で採取した。ボラシデニブ及び AGI-69460 の評価項目として、実際の採血時点を用い、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

総ボラシデニブ及び AGI-69460

- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}t}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$
- $t_{1/2}$
- CL/F
- V_z/F

非結合型のボラシデニブ及び AGI-69460

- 定量可能な最終時点までの非結合型の AUC（$AUC_{0\text{-}t,u}$）
- 無限大時間まで外挿した非結合型の AUC（$AUC_{0\text{-}inf,u}$）
- 非結合型の最高血漿中濃度（$C_{max,u}$）
- 投与 2 時間後に測定された非結合分画（$F_{u,2hr}$）
- 投与 24 時間後に測定された非結合分画（$F_{u,24hr}$）
- Day 1（2 時間及び 24 時間）に測定されたすべての非結合型濃度の算術平均 F_u（$F_{u,ave}$）
- 血漿タンパク結合で補正した見かけの経口クリアランス（CL/F_u、ボラシデニブのみ）

- 血漿タンパク結合で補正した終末相の見かけの分布容積（V_z/F_u、ボラシデニブのみ）

CYP1A2 ファーマコゲノミクス用の血液検体は、Day 1 に採取した。

安全性：

血液検査、生化学検査、尿検査及びスクリーニング検査用の血液及び尿検体は、スクリーニング、入院（Day -1）、Day 2、4、6、8、11、15、22 及び追跡調査／試験終了時（EOS）に採取した。

バイタルサインは、スクリーニング及び入院（Day -1）時、Day 1 のボラシデニブ投与前 15 分以内、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 2、3、 4、 6、8、11、15、22 の朝及び追跡調査／EOS 時に 5 分以上の座位を経て測定した。

詳細な身体検査をスクリーニング及び入院（Day -1）時に実施した。簡易な身体検査を Day 4 及び追跡調査／EOS 時に実施した。

12 誘導 ECG の 1 回測定をスクリーニング、入院（Day -1）、Day 1 のボラシデニブ投与後（+1 時間）、Day 4 の退院前及び追跡調査／EOS 時に 5 分以上の座位を経て実施した。

統計手法：

薬物動態：

すべての PK パラメータの一覧及び個別の濃度－時間プロファイルは、安全性解析対象集団を用いて示した。薬物動態の表、平均値の図及びすべての統計解析は、PK 解析対象集団を用いて示した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ を自然対数変換したデータに線形混合効果モデルを用い、肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類）と対応する健康対照被験者（B 群 vs A 群）における GMR 及びその 90% CI を算出した。線形混合効果モデルは、肝機能障害群（該当する場合に応じて正常、軽度及び中等度）を固定効果とし、対応するペアを変量効果とした。GMR（B 群 vs A 群）及びその 90% CI を示した。被験者間のばらつきは、100 * sqrt［exp（対応するペアの変量効果の推定値）-1］として算出した。

主要解析は、肝機能障害を有する被験者及び対応する健康対照被験者のみを対象として実施した。また、感度解析は、データが得られたすべての被験者（肝機能障害を有する被験者と対応しない健康対照被験者を含む）を対象として実施した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ を自然対数変換し、$AUC_{0\text{-}inf}$、$C_{max,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}t,u}$ を従属変数、自然対数変換した肝機能の各推定値［Child-Pugh スコア（B 群のみ）、ベースライン時の血清ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間］を独立変数として、線形回帰モデルを実施した。回帰モデルに基づき、PK パラメータと肝機能推定値の関係を示す回帰係数とその 90% CI を推定し、散布図で示した（ボラシデニブ及び AGI-69460）。

安全性：

すべての AE は、MedDRA（バージョン 26.0）を用いてコード化した。TEAE は、SOC、PT、重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。データ一覧にすべての AE を示した。治験薬と関連のある AE、SAE、及び試験中止に至った AE については、データ一覧を作成した。ボラシデニブを投与した被験者で認められたグレード 2 以上の ALT 又は AST 増加を AESI とした。AESI は、治験薬との因果関係及び重症度別に集計した。

各時点における血液学的検査、凝固検査、生化学検査及び尿検査の実際の結果及びベースラインからの変化量は、安全性解析対象集団における肝機能の状態別に集計した。血液学的検査、凝固検査及び生化学検査におけるベースラインからの変化（低値／正常／高値）、尿検査におけるベースラインからの変化（正常／異常）は、安全性解析対象集団における肝機能の状態別に集計した。

各時点におけるすべてのバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量は、安全性解析対象集団における肝機能の状態別に集計した。

ECG の数値データの実測値及びベースラインからの変化量は、安全性解析対象集団における来院及び肝機能の状態別に集計した。

ECG 結果の解釈におけるベースラインからの変化は、各分類における頻度及び被験者の割合を用い、来院及び肝機能の状態別に集計した。

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体検査の結果は、データ一覧に示した。

結果：

被験者の内訳及び人口統計学的情報：

本試験に計 20 例を登録した。中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例を正常な肝機能を有する健康被験者 9 例と対応させた。健康被験者 2 例は、治験実施計画書で規定した対応基準に該当しなかったが、試験を継続した。登録被験者 20 例のうち、19 例は試験を完了し、中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例は同意を撤回し、試験を中止した。

被験者の大半は男性［15 例（75%）］、白人［18 例（90.0%）］、ヒスパニック系又はラテン系［13 例（65.0%）］、及び非喫煙者［12 例（60.0%）］であった。年齢の平均値は 53.1 歳（範囲：21.0～64.0 歳）、ベースライン時の平均 BMI は 30.19 kg/m^2（範囲：26.2～34.3 kg/m^2）であった。

薬物動態の結果：

中等度の肝機能障害を有する被験者（B 群）及び肝機能正常被験者（A 群）にボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したとき、B 群の C_{max} は A 群と同程度であり、総血漿中曝露量（AUC_{0-t}）では A 群と比べて中程度の増加が認められた。

ボラシデニブの PK パラメータにおいては、A 群では被験者間に中程度のばらつきが認められたが、B 群では高いばらつきが認められた。T_{max} の中央値は、対照被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者でわずかに早く認められたが、最小値及び最大値の範囲は重複していた。ボラシデニブの消失半減期の幾何平均値は、肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。ボラシデニブ及び AGI-69460 の非結合分画において時間（2 時間と 24 時間）による変化はなく、F_u の平均値（$F_{u,ave}$）は中等度の肝機能障害を有する被験者と対応する健康被験者で一致していると考えられた。

いずれの群でもボラシデニブ投与後に定量可能濃度の AGI-69460 はほとんど認められなかったため、AGI-69460 の PK パラメータに関する解釈には注意が必要である。中等度の肝機能障害を有する被験者では、AGI-69460 の総 C_{max} 及び $C_{max,u}$ 及び曝露量（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-t,u}$）がわずかに低い傾向が認められた。中等度の肝機能障害を有する被験者における T_{max} の中央値は投与後 0 時間であり、被験者の半数でボラシデニブ 20 mg の単回投与後に定量可能濃度の AGI-69460 が認められなかったことが示された。

中等度の肝機能障害を有する被験者と対応する肝機能正常被験者における同等性の統計評価では、中等度の肝機能障害によるボラシデニブのピーク濃度への影響はないことが示された。総血漿中曝露量（AUC_{0-t}）は、肝機能正常被験者群と比較して 26%の増加が認められた。被験者数が少なく、被験者間に中程度のばらつきが認められたため、広い幅の 90% CI が算出され、C_{max} 及び AUC_{0-t} のいずれでも 100 が含まれた。中等度の肝機能障害群において、対応する健康被験者と比較し、ボラシデニブの曝露量（AUC）に臨床的に関連のある増加は認められなかった。

PK パラメータと肝機能の推定値（Child-Pugh スコア、ベースライン時の血清ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間）における線形回帰モデルを実施した。明らかな関連性は認められなかった。

安全性の結果：

- 正常な肝機能を有する健康被験者 11 例中 3 例（27.3%）、中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例中 2 例（22.2%）を含む、全体 20 例中 5 例（25.0%）において、試験中に 1 件以上の TEAE が発現した。計 10 件の TEAE（正常な肝機能を有する健康被験者 3 例で 7 件、中等度の肝機能障害を有する被験者 2 例で 3 件）が認められた。
- グレード 3 の TEAE が、中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例で 1 件（AST 増加）認められた。グレード 2 の TEAE は、正常な肝機能を有する健康被験者 1 例で認められた 3 件（脂肪肝、ALT 増加及び AST 増加）、中等度の肝機能障害を有する被験者 2 例で認められた 2 件（無力症及び ALT 増加）を含む計 5 件であった。残りの 4 件の TEAE（嘔吐、頭痛、ALT 増加及び AST 増加）はすべてグレード 1 であり、正常な肝機能を有する健康被験者 3 例で認められた。グレード 1 の ALT 及び AST 増加は、当初グレード 2 の AESI として発現した事象であり、後にグレード 1 に改善した。
- 発現割合の高い TEAE は ALT 増加及び AST 増加であり、計 3 件の ALT 増加が 2 例［正常な肝機能を有する健康被験者 1 例（9.1%）、中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例（11.1%）］、計 3 件の AST 増加が 2 例［正常な肝機能を有する健康被験者 1 例（9.1%）及び中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例（11.1%）］で認められた。残りの TEAE は、すべて各 1 例（5.0%）に認められた。
- 全体では、中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例の 2 件［AST 増加（グレード 3）及び ALT 増加（グレード 2）］、正常な肝機能を有する健康被験者 1 例の 2 件（AST 増加及び ALT 増加、いずれもグレード 2）を含む計 4 件の AESI が 2 例に認められた。中等度の肝機能障害を有する被験者で認められた AESI［AST 増加（グレード 3）及び ALT 増加（グレード 2）］は回復した。正常な肝機能を有する健康被験者で認められた AESI（AST 増加及び ALT 増加、いずれもグレード 2）はグレード 1 に改善し、回復したが後遺症ありと報告された。その後、グレード 1 の AST 増加は回復し、グレード 1 の ALT 増加は EOS までに回復しなかった。
- 中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例に認められた 2 件の TEAE［ALT 増加（グレード 2）及び AST 増加（グレード 3）］は治験薬と関連があるかもしれないと判断され、正常な肝機能を有する健康被験者 1 例に認められた 1 件の頭痛（グレード 1）は治験薬と関連ありと判断された。

- 正常な肝機能を有する健康被験者 1 例で認められた 2 件の TEAE［ALT 増加（グレード 1）及び脂肪肝（グレード 2)］は回復しなかったが、それ以外の TEAE はすべて EOS までに回復又は回復したが後遺症ありであった。
- 試験中に死亡例、SAE 又は早期中止に至った AE は認められなかった。
- TEAE として報告された血液学的検査、凝固検査、尿検査評価、バイタルサイン、身体検査又は 12 誘導 ECG の個別所見はなかった。2 例において、生化学検査結果の異常（AST 及び ALT 増加）が TEAE として報告された。
- 中等度の肝機能障害群及び肝機能正常被験者群の 2 群間で安全性における明らかな差は認められなかった。

結論：

薬物動態：

- 対応する肝機能正常被験者と比較し、中等度の肝機能障害によるボラシデニブの血漿中ピーク濃度への影響は認められず（同程度の C_{max}）、総血漿中曝露量（AUC_{0-t}）に中程度の増加（26%）が認められた。
- PK パラメータと肝機能推定値（Child-Pugh スコア、ベースライン時の血清ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間）に明らかな相関性は認められなかった。
- ボラシデニブ及び AGI-69460 の非結合分画において時間（2 時間と 24 時間）による変化はなく、$F_{u,ave}$ は中等度の肝機能障害を有する被験者と対応する健康被験者で一致していると考えられた。
- 全体のデータでは、ボラシデニブ 20 mg を単回経口投与したとき、中等度の肝機能障害がボラシデニブの総濃度又は遊離型（非結合型）濃度や PK パラメータに臨床的に重要な変化を生じさせないことが示唆された。

安全性：

- ボラシデニブ 20 mg の単回投与は、中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者において忍容性のある安全性プロファイルを示した。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

11. PKH-95032-009 試験の概要

治験の標題：健康被験者を対象としてボラシデニブの薬物動態に対する低脂肪食及びシプロフロキサシン反復投与の影響を評価する第 I 相非盲検試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：PPD Development, LP, 7551 Metro Center Drive, Suite 200, Austin, TX 78744, USA

公表文献（参考文献）：なし

治験期間：

2023 年 4 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 7 月 28 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相：第 I 相

目的：

主要目的：本試験の主要目的は、以下のとおりであった。

サブ試験 A（低脂肪食）：健康な成人被験者にボラシデニブ 40 mg を単回経口投与したときの低脂肪食によるボラシデニブの PK への影響を評価する。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：健康な成人被験者にボラシデニブを単回投与したときの PK に対するシプロフロキサシン（強い CYP1A2 阻害薬）反復投与の影響を評価する。

副次的目的：本試験の副次的目的は、以下のとおりであった。

サブ試験 A（低脂肪食）：健康な成人被験者にボラシデニブ 40 mg を単回経口投与し、低脂肪食の摂取時又は非摂取時の安全性及び忍容性を評価する。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：健康な成人被験者にボラシデニブ 20 mg を単回経口投与し、シプロフロキサシン 500 mg の反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

この第 I 相非盲検試験は、2 つのサブ試験で構成された。

サブ試験 A（低脂肪食）：

サブ試験 A（低脂肪食）は、健康な成人被験者にボラシデニブ 40 mg を単回経口投与したときの低脂肪食によるボラシデニブの PK への影響を評価することを目的とした非盲検、無作為化、バランス化、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。

第 1 期において、被験者は Day -1 に入院し、Day 1 に投与を受け、Day 4 まで治験実施医療機関に継続して入院し、入院評価を受けた。十分に安全性評価を実施し、試験関連手順を完了した後、被験者は Day 4 に退院し、Day 6、8 及び 11 に来院した。Day 15 に再入院し、Day 16 及び 17 に治験実施医療機関で活性炭製剤の投与を受け、Day 18 に退院した。

第 2 期において、被験者は Day -1（第 1 期 Day 21 と同日）に入院し、Day 1 に投与を受け、Day 4 まで治験実施医療機関に入院し、入院評価を受けた。十分に安全性評価を実施し、試験関連手順を完了した後、被験者は Day 4 に退院し、Day 6、8、11 及び 15 に来院した。また、Day 22 に試験終了時（EOS）のため治験実施医療機関に来院した。

適格性のスクリーニングを実施し、第 1 期 Day 1 に適格な被験者を 2 順序のいずれか（AB 又は BA）に無作為に割り付けた。割り付けた順序に準じ、各期の Day 1 に以下の投与を実施した。

- 投与 A：絶食下でボラシデニブ 40 mg 1 錠を単回経口投与
- 投与 B：低脂肪食の摂取後、ボラシデニブ 40 mg 1 錠を単回経口投与

すべての被験者は、投与の少なくとも 10 時間前から一晩絶食した。投与 A（絶食下）の被験者は、投与後 4 時間以上絶食を継続した。投与 B の被験者は、投与前に標準的な低脂肪（食事の総カロリー含有量の約 25%）・低カロリー（約 400～500 カロリー）の朝食を摂取した。食事は、提供後 30 分以内に完食することとした。食事開始の 30 分後（±5 分）に投与を実施することとした。投与 B の被験者は、投与後 4 時間以上絶食した。

ボラシデニブは、室温の水約 240 mL と一緒に経口投与した。各治験薬投与の 1 時間前から 1 時間後までは摂水を制限したが（各投与時に提供した水を除く）、それ以外のすべての時間は自由摂水とした。

第 1 期 Day 1 と第 2 期 Day 1 の間には、21 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。第 1 期のすべての被験者が Day 15 に治験実施医療機関に再来院し、Day 18 の退院時まで継続して入院した。Day 16 及び 17 には、治験実施医療機関スタッフの監督下で、各食事（朝食、昼食及び夕食）の 1.5～2 時間後に活性炭製剤の経口懸濁液 50 g を投与した。

ボラシデニブ及び代謝物 AGI-69490 の PK 解析に用いる血液検体は、各期の Day 1 の投与前及びボラシデニブ投与 504 時間後（Day 22）までの規定時点で連続的に採取した。

AE、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 結果及び身体検査所見のモニタリング及び記録により、安全性及び忍容性を評価した。AE は、異常の臨床的重大性を治験担当医師による判断に基づいて報告した。

ボラシデニブ最終投与の 28 日後に各被験者に安全性追跡調査の電話連絡を実施した。各被験者の試験期間は、スクリーニングを除き約 52 日間であった。

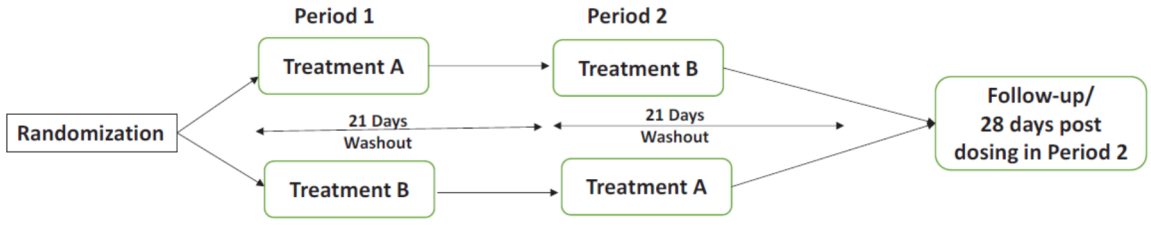


図 11:1　PKH-95032-009 試験（サブ試験 A）の概略図

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）は、28 例の健康な成人被験者においてボラシデニブ単回投与時の PK に対するシプロフロキサシン（強い CYP1A2 阻害薬）反復投与の影響を評価することを目的とした非盲検、非無作為化、2 期 1 順序クロスオーバー試験であった。

被験者の適格性のスクリーニングを実施した。適格な被験者は、各期の Day -1 に治験実施医療機関に来院し（入院）、第 1 期は Day 4、第 2 期は Day 15 の退院時まで治験実施医療機関に継続して入院した。適格な被験者は、第 1 期 Day 1 に投与を開始した。すべての適格な被験者には、以下のとおり、絶食下で同じ順序による投与レジメンを実施した。

- **第 1 期（投与 A）**：Day 1 にボラシデニブ 2 × 10 mg 錠を単回経口投与
- **第 2 期（投与 B）**：Day 1 にボラシデニブ 2 × 10 mg 錠を単回経口投与し、Day 1 から Day 14 までシプロフロキサシン 1 × 500 mg 錠を 1 日 2 回（朝と夜）経口投与

第 1 期 Day 1 と第 2 期 Day 1 の投与の間には、21 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

第 1 期において、被験者は、治験薬投与の少なくとも 10 時間前から一晩絶食した（水以外の飲料及び食事は摂取しなかった）。治験薬投与後 4 時間は絶食を継続した。第 2 期では、朝の治験薬投与の少なくとも 10 時間前から一晩絶食した（水以外の飲料及び食事は摂取しなかった）。Day 1 に、ボラシデニブ投与の約 60 分前にシプロフロキサシンを投与し（朝の投与）、ボラシデニブ投与後 4 時間は絶食を継続した。夜のシプロフロキサシン投与では、投与 2 時間前から投与 2 時間後まで絶食した。Day 2 から Day 14 までは、朝と夜のシプロフロキサシン投与 2 時間前から絶食し、投与 2 時間後まで絶食を継続した。

すべての治験薬は、室温の水約 240 mL と一緒に経口投与した。各治験薬投与の 1 時間前から 1 時間後までは摂水を制限したが（各投与時に提供した水を除く）、それ以外のすべての時間は自由摂水とした。

ボラシデニブ及び代謝物 AGI-69460 の PK 解析に用いる血液検体は、各期の Day 1 の投与前及びボラシデニブ投与 504 時間後（Day 22）までの規定時点で連続的に採取した。また、シプロフロキサシンの PK 解析に用いる血液検体は、Day 1 及び Day 14（第 2 期）の朝のシプロフロキサシン投与前と投与 12 時間後まで採取し、シプロフロキサシン（相互作用薬）の血漿中曝露量を記録した。

AE、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 結果及び身体検査所見のモニタリング及び記録により、安全性及び忍容性を評価した。AE は、異常の臨床的重大性を治験担当医師による判断に基づいて報告した。

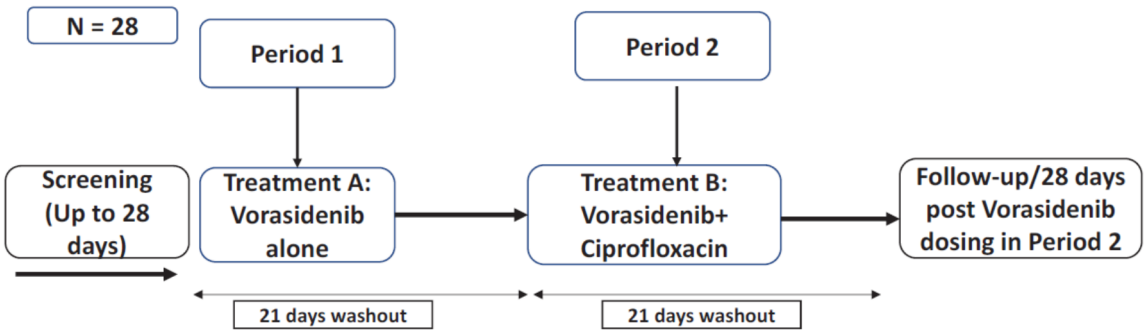


図 11:2　PKH-95032-009 試験（サブ試験 B）の概略図

被験者数（計画時及び解析時）：

サブ試験 A（低脂肪食）

32 例以上の評価可能な被験者を得るため、米国の単一施設で約 36 例の健康な男女被験者をサブ試験 A に登録する計画であった。計 36 例を AB あるいは BA の投与順に無作為に割り付け、32 例が試験を完了した。34 例を安全性及び PK 解析対象集団の対象として解析を実施した。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）

24 例以上の評価可能な被験者を得るため、米国の単一施設で約 28 例の健康な男女被験者をサブ試験 B に登録する計画であった。計 28 例を登録し、26 例が試験を完了した。28 例を安全性及び PK 解析対象集団の対象として解析を実施した。

診断及び主な選択基準：

18 歳以上 55 歳以下、BMI 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の男性及び妊娠・授乳していない女性の被験者を選択基準及び除外基準に準じて登録した。スクリーニング及び入院時の既往歴、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 結果及び身体検査所見に基づき、治験担当医師が全般的な健康状態が良好であると判断した者を被験者として組み入れた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

サブ試験 A（低脂肪食）：

- 絶食下（投与 A）及び低脂肪食の摂取後（投与 B）にボラシデニブ錠（1 × 40 mg）を単回経口投与：ロット番号[redacted]
- 投与第 1 期の 2 日間、各食事（朝食、昼食及び夕食）後に活性炭製剤 50 g を投与：ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

- 第 1 期及び第 2 期の Day 1 にボラシデニブ錠（2 × 10 mg 錠）を単回経口投与：ロット番号[redacted]
- 第 2 期の Day 1 から Day 14 までシプロフロキサシン錠（1 × 500 mg）を 1 日 2 回（朝と夜）経口投与：ロット番号[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

各被験者の試験期間：

サブ試験 A（低脂肪食）：

試験は、スクリーニング期（Day -28～Day -1）、3 回の入院［第 1 期 Day -1、第 1 期 Day 15、第 2 期 Day -1（第 1 期 Day 21 と同日）］、第 1 期 Day 1 と第 2 期 Day 1 の投与の間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた 2 つの投与期、EOS 来院（第 2 期 Day 22）及び安全性追跡調査の電話連絡［Day 50（±1 日）］で構成された。各被験者の試験期間は、スクリーニングを除き約 52 日間であった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

試験は、スクリーニング期（Day -28～Day -1）、2 回の入院［第 1 期 Day -1 及び第 2 期 Day -1（第 1 期 Day 21 と同日）］、2 つの投与期（第 1 期：投与 A、第 2 期：投与 B）、EOS 来院（第 2 期 Day 22）

及び安全性追跡調査の電話連絡［Day 50（±1 日）］で構成された。各被験者の試験期間は、スクリーニングを除き約 52 日間であった。

評価基準：

薬物動態：

サブ試験 A（低脂肪食）：

ボラシデニブ及び AGI-69460 の PK 解析に用いる血液検体は、各期の投与前（Day 1）からボラシデニブ投与 504 時間後（Day 22）までの規定時点で採取した。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

血漿中のボラシデニブ及び AGI-69460 の PK 解析に用いる血液検体は、各期の投与前（Day 1）からボラシデニブ投与 504 時間後（Day 22）までの規定時点で採取した。

シプロフロキサシン PK 解析用の血液検体は、投与前（第 2 期 Day 1 及び Day 14）から朝の投与 12 時間後（第 2 期 Day 1 及び Day 14）までの規定時点で採取した。

ボラシデニブ、AGI-69490 及びシプロフロキサシンの評価項目として、以下の血漿 PK パラメータを算出した。

サブ試験 A（低脂肪食）

主要 PK 評価項目：

ボラシデニブの PK

- C_{max}
- T_{max}
- 投与後 x 時間までの AUC（AUC_{0-x}）
- AUC_{0-t}
- AUC_{0-inf}

副次的 PK 評価項目：

ボラシデニブの PK

- $t_{1/2}$
- CL/F
- Vz/F

AGI-69460 の PK

- C_{max}
- T_{max}
- AUC_{0-t}
- AUC_{0-inf}

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）

主要 PK 評価項目：

ボラシデニブの PK

- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}t}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$

副次的 PK 評価項目：

ボラシデニブの PK

- $t_{1/2}$
- CL/F
- Vz/F

AGI-69460 の PK

- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}t}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$

シプロフロキサシンの PK

- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}t}$
- 投与後 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12}$）

安全性：

AE、臨床検査結果（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査）、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG 結果及び身体検査所見の評価項目をモニタリング及び記録し、安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

血漿中濃度データは、被験者数、算術平均値、StD、CV、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV の記述統計量を用い、各投与［サブ試験 A：投与 A（絶食下）及び投与 B（食後）、サブ試験 B：ボラシデニブ、シプロフロキサシン+ボラシデニブ］の時点別に要約した。個別及び平均血漿中濃度－規定時点プロファイルは、線形グラフ及び片対数グラフの図に示した。

サブ試験 A（低脂肪食）：

ボラシデニブ及び AGI-69460 の PK に対する食事の影響を評価するため、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}336h}$、$AUC_{0\text{-}504h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を自然対数変換し、投与、期及び順序を固定効果、順序内の被験者を変量効

果とした線形混合効果モデルを用いて解析を実施した。投与 B（食後）／投与 A（絶食下）の比較を実施するため、各パラメータの最小二乗 GMR 及び対応する 90% CI を算出した。

ボラシデニブ及び AGI-69460 の T_{max} における投与による差の検討には、ノンパラメトリック法（Wilcoxon符号順位検定）を用いた。投与による差の中央値としてHodges-Lehmann推定量及びその 90% CI を算出し、Wilcoxon 符号順位検定で p 値を算出した。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

ボラシデニブ及び AGI-69460 の PK に対するシプロフロキサシンの影響を評価するため、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を自然対数変換し、投与を固定効果、順序内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析を実施した。シプロフロキサシンとボラシデニブの併用投与時とボラシデニブ単独投与時の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$を比較するため、対応する PK パラメータの自然対数を用いた線形混合効果モデルから最小二乗平均の差の真数を求め、最小二乗GMR及び対応する90% CI を算出した。最小二乗 GMR の 90% CI は、平均値の差の信頼限界の真数として算出した。多重性の調整は実施しなかった。

ボラシデニブ及び AGI-69460 の T_{max} における投与による差の検討には、ノンパラメトリック法（Wilcoxon符号順位検定）を用いた。投与による差の中央値としてHodges-Lehmann推定量及びその 90% CI を算出し、Wilcoxon 符号順位検定で p 値を算出した。

安全性：

AE は、MedDRA（バージョン 26.0）を用い、PT 及び SOC 別にコード化し、投与別及び全体で集計した。データ一覧にすべての AE データを示した。TEAE は、投与、全体、重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE もデータ一覧に示し、投与別及び全体で集計した。AE は、異常の臨床的重大性を治験担当医師による判断に基づいて報告した。

各時点における臨床検査、バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の実測値及びベースラインからの変化量は、記述統計量（被験者数、平均値、StD、中央値、最小値及び最大値）を用い、投与別に集計した。臨床検査値のシフトテーブルを作成した。身体検査所見はデータ一覧に示した。

結果：

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

サブ試験 A（低脂肪食）：

サブ試験 A には、AB 及び BA の各順序に 18 例ずつ、計 36 例を登録した。うち 32 例が試験を完了し、4 例は試験を中止した。3 例（順序 AB の 2 例及び順序 BA の 1 例）は医師の判断による試験中止、順序 BA の 1 例は TEAE による試験中止であった。

被験者の大半は男性［21 例（61.8%）］、白人［20 例（58.8%）］、ヒスパニック系又はラテン系以外［25 例（73.5%）］、及び非喫煙者［32 例（94.1%）］であった。年齢の平均値は 38.4 歳（範囲：19.0～55.0 歳）、BMI の平均値は 26.81 kg/m^2（範囲：20.3～31.6 kg/m^2）であった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

サブ試験 B には計 28 例を登録し、うち 26 例（92.9%）が試験を完了し、2 例（7.1%）が試験を中止した。1 例は投与 A を実施したが、家族の事情で早期中止し、もう 1 例は投与 A 及び B を実施したが、14 日間のシプロフロキサシン投与を完了せずに個人的な理由により試験を中止した。

被験者の大半は男性［16 例（57.1%）］、白人［17 例（60.7%）］、及び非喫煙者［27 例（96.4%）］であった。全体で 14 例（50.0%）がヒスパニック系又はラテン系、14 例（50.0%）がヒスパニック系又はラテン系以外であった。年齢の平均値は 34.4 歳（範囲：19.0～48.0 歳）、BMI の平均値は 27.00 kg/m^2（範囲：18.7～31.3 kg/m^2）であった。

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：

サブ試験 A（低脂肪食）：

無作為化した計 36 例のうち、2 例が偽名及び偽造の身分証明書で同意取得及びスクリーニング中の試験手順を実施していたことが判明し、Day 16 及び Day 21 に試験を中止した。GCP 違反のため、両被験者を安全性解析対象集団の解析から除外し、PK 解析対象集団の解析からも除外した。安全性解析対象集団 34 例のうち、32 例は計画したボラシデニブ投与をすべて実施した。2 例は医師の判断に基づき試験を早期中止した（1 例は投与 A のみ、1 例は投与 B のみの実施）。

したがって、33 例が投与 A で計画したボラシデニブ投与を実施し、33 例が投与 B で計画したボラシデニブ投与を実施した。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

安全性解析対象集団の全 28 例が投与第 1 期で計画したボラシデニブ投与を実施した。投与第 2 期については、安全性解析対象集団の 26 例が計画したボラシデニブ及びシプロフロキサシンの投与をすべて実施した。早期中止例は 2 例であり、1 例は第 2 期に計画したボラシデニブ及びシプロフロキサシンを全く投与せず、もう 1 例は Day 11 の朝の投与までシプロフロキサシンの投与を実施した。

薬物動態の結果：

サブ試験 A（低脂肪食）

表 11:1　ボラシデニブの血漿中 PK パラメータの要約 – 主要（絶対値）解析（PK 解析対象集団）

		Treatment A - Fasted	**Treatment B - Fed**
Parameter (unit)		**(N=33)**	**(N=33)**
C_{max} (ng/mL)	n	31	33
	Geometric Mean	75.4	177
	Geometric CV%	43.9	27.0
T_{max} (h)	n	31	33
	Median	2.00	2.00
	Minimum	0.517	1.00
	Maximum	4.08	4.00
T_{last} (h)	n	31	33
	Median	503	504
	Minimum	168	168
	Maximum	509	504
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	n	31	33

		Treatment A - Fasted	Treatment B - Fed
Parameter (unit)		**(N=33)**	**(N=33)**
	Geometric Mean	2810	3800
	Geometric CV%	58.5	56.7
AUC_{0-336} (ng•h/mL)	n	31	33
	Geometric Mean	2420	3270
	Geometric CV%	48.5	47.1
AUC_{0-504} (ng•h/mL)	n	31	33
	Geometric Mean	2840	3840
	Geometric CV%	56.5	54.4
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	n	22	22
	Geometric Mean	2860	4040
	Geometric CV%	55.7	68.8
$t_{1/2}$ (h)	n	29	30
	Geometric Mean	238	239
	Geometric CV%	57.4	67.3
CL/F (L/h)	n	22	22
	Geometric Mean	14.0	9.91
	Geometric CV%	55.7	68.8
V_z/F (L)	n	22	22
	Geometric Mean	3930	2720
	Geometric CV%	39.9	37.1

Treatment A: Single oral dose of 1×40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions, Treatment B: Single oral dose of 1×40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
t1/2 and associated parameters were excluded from summary statistics if Rsq <0.7. AUC_{0-inf} values were excluded where %AUCext >30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.
CV = Coefficient of variation; N = Number of subjects in the group; n = Number of subjects with evaluable values.

表 11:2　ボラシデニブの血漿中 PK パラメータの統計解析 – 主要（絶対値）解析（PK 解析対象集団）

	Geometric LS Mean				Ratio of Geometric LS Mean			
Parameter (unit)	**n**	**Test**	**n**	**Reference**	**Estimate**	**Lower 90% CI**	**Upper 90% CI**	**Intra-subject CV [1]**
C_{max} (ng/mL)	33	177	31	76.2	232.48	205.14	263.47	29.7
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	33	3800	31	2830	134.13	123.00	146.27	19.9
AUC_{0-336} (ng•h/mL)	33	3290	31	2440	134.80	124.21	146.29	18.9
AUC_{0-504} (ng•h/mL)	33	3850	31	2880	134.06	123.14	145.94	19.6
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	22	4070	22	2910	139.70	123.01	158.64	22.0

Treatment A: Single oral dose of 1×40 mg vorasidenib tablet administered under fasted conditions, Treatment B: Single oral dose of 1×40 mg vorasidenib tablet administered under fed conditions following a low-fat meal.
Test = Treatment B (Fed); Reference = Treatment A (Fasted).
[1] Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
A linear mixed model was fitted to ln-transformed data with fixed effects for treatment, period and sequence, and subject within sequence as a random effect; results are presented as percentages.
AUC_{0-inf} values were excluded where $\%AUC_{ext}$ > 30%.
Subjects excluded for the affected treatment where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.
CI = Confidence interval, CV = coefficient of variation; LS = least squares; n = number of observations.

ボラシデニブ錠 40 mg の単回経口投与において、血漿中ボラシデニブのピーク濃度及び総曝露量は、絶食下投与時と比較して食後投与時で高かった（表 11:1）。低脂肪食の摂取後におけるボラシデニブ 40 mg の単回投与では、ピーク濃度（C_{max}）は絶食下投与時の 2.32 倍であった（表 11:2）。同様に、総曝露量（AUC_{0-t}、AUC_{0-336}、AUC_{0-504} 及び AUC_{0-inf}）は絶食下投与時と比較して食後投与時で 1.34～1.40 倍であり、LS GMR 及び対応する 90% CI の上限は許容限度外であった。T_{max} の中央値は 2 時間であり、食後投与時と絶食下投与時で同程度であった。これらの所見はボラシデニブの曝露量に対する食事の影響を示すものであった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）

表 11:3　ボラシデニブの血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

		Treatment A	Treatment B
Parameter (unit)		**(N=28)**	**(N=27)**
C_{max} (ng/mL)	n	28	26
	Geometric Mean	33.5	43.4
	Geometric CV%	49.5	61.9
T_{max} (h)	n	28	26
	Median	2.00	2.00
	Minimum	0.50	1.00
	Maximum	168	4.03
T_{last} (h)	n	28	26
	Median	336	504
	Minimum	72.0	72.0
	Maximum	527	506
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	n	28	26
	Geometric Mean	1030	1980
	Geometric CV%	59.1	75.0
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	n	10	13
	Geometric Mean	1020	2450
	Geometric CV%	51.9	32.7
$t_{1/2}$ (h)	n	24	23
	Geometric Mean	229	319
	Geometric CV%	107	54.5
CL/F (L/h)	n	10	13
	Geometric Mean	19.6	8.18
	Geometric CV%	51.9	32.7
V_z/F (L)	n	10	13
	Geometric Mean	2880	2680
	Geometric CV%	36.9	35.0

Treatment A: Single oral dose of vorasidenib 2×10 mg tablet administered on Day 1, Treatment B: Single oral dose of vorasidenib 2×10 mg tablet administered on Day 1 and twice daily (morning and evening) oral doses of ciprofloxacin 1×500 mg tablet on Days 1 through 14.

$t_{1/2}$ and associated parameters were excluded from summary statistics if Rsq < 0.7. AUC_{0-inf} values were excluded where $\%AUC_{ext}$ > 30%.

Subjects excluded where vorasidenib predose concentration >5% C_{max}.

CV = Coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations.

表 11:4　ボラシデニブに対する CYP1A2 阻害作用の統計評価（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LS Mean					Ratio of Geometric LS Mean			Intra-subject CV [1]
	n	Test	n	Reference		Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI	
C_{max} (ng/mL)	26	43.1	28	33.5		128.63	116.36	142.20	21.5
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	26	2000	28	1030		194.43	167.50	225.69	32.4
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	13	2570	10	1020		253.12	201.79	317.51	24.6

Treatment A: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablet administered on Day 1, Treatment B: Single oral dose of vorasidenib 2 × 10 mg tablet administered on Day 1 and twice daily (morning and evening) oral doses of ciprofloxacin 1 × 500 mg tablet on Days 1 through 14.
Test = Treatment B (ciprofloxacin + vorasidenib); Reference = Treatment A (vorasidenib).
[1] Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root (exp[residual variance]-1).
A linear mixed model was fitted to ln-transformed data with treatment as a fixed effect and subject as a random effect; results are presented as percentages.
AUC_{0-inf} values were excluded where $\%AUC_{ext}$ >30%.
CI = Confidence interval, CV = coefficient of variation; LS = least squares; n = number of observations.

ボラシデニブ 2 × 10 mg 錠単回投与とシプロフロキサシン反復投与の併用時において、血漿中ボラシデニブのピーク濃度及び総曝露量は、ボラシデニブの単独投与時と比較して高かった（表 11:3）。ボラシデニブ 20 mg の単回投与とシプロフロキサシンの併用では、ピーク濃度（C_{max}）はボラシデニブ単独投与時の 1.29 倍であった（表 11:4）。総曝露量（AUC_{0-t}及び AUC_{0-inf}）はシプロフロキサシン併用時で 1.94 倍及び 2.53 倍であり、ボラシデニブとシプロフロキサシンの薬物相互作用が示唆された。

T_{max} の中央値は 2 時間であり、ボラシデニブ単独投与時とシプロフロキサシン併用時で同程度であった。

安全性の結果：

サブ試験 A（低脂肪食）：

- 全体では、34 例中 19 例（55.9%）に試験中 1 件以上の TEAE が発現した。投与 A では 33 例中 12 例（36.4%）、投与 B では 33 例中 10 例（30.3%）であった。計 57 件の TEAE（投与 A で 31 件、投与 B で 26 件）が報告された。
- 投与 A において、グレード 2 の TEAE である上気道感染が 1 件、グレード 3 の TEAE である失神寸前の状態が 1 件、各 1 例（3.0%）に認められた。いずれの TEAE も治験薬との関連なしと判断された。その他のすべての TEAE はグレード 1 であった。
- ボラシデニブの投与と関連のある TEAE は 6 例（17.6%）で計 7 件認められ、投与 A では 3 例（9.1%）に 4 件、投与 B では 3 例（9.1%）に 3 件認められた。活性炭製剤と関連のある TEAE は 15 例（44.1%）で計 36 件認められ、投与 A では 8 例（24.2%）に 18 件、投与 B では 7 例（21.2%）に 18 件認められた。ボラシデニブ又は活性炭製剤と関連のある TEAE はすべてグレード 1 であった。

- 被験者の 10%以上に発現した発現割合の高い TEAE（PT 別）は、悪心 12 例（35.3%）、頭痛 10 例（29.4%）、嘔吐 7 例（20.6%）、腹部膨満 4 例（11.8%）、排便回数減少 4 例（11.8%）であった。これら TEAE の多くは、活性炭製剤と関連ありと報告された。
- 投与 B で 1 例にグレード 1 の TEAE として報告された妊娠を除き、すべての TEAE は EOS までに回復した。本試験の報告書最終版において、妊娠の転帰は不明であった。当該被験者の治験薬投与は早期中止した。
- サブ試験 A において、死亡、SAE 又は AESI は認められなかった。
- TEAE として報告された血液学的検査、凝固検査、生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査又は 12 誘導 ECG の個別所見はなかった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）：

- 全体では、28 例中 16 例（57.1%）に試験中 1 件以上の TEAE が発現した。その内訳は投与 A の 28 例中 9 例（32.1%）及び投与 B の 27 例中 13 例（48.1%）であった。計 44 件の TEAE（投与 A で 9 例に 12 件、投与 B で 13 例に 32 件）が報告された。
- 投与 B において、グレード 3 の TEAE（失神寸前の状態）が 1 例（3.7%）に認められた。本 TEAE は、治験薬との関連なしと判断され、発現日に回復した。その他の TEAE はすべてグレード 1 であった。
- 治験薬と関連のある TEAE は 9 例（32.1%）で計 19 件認められ、すべてがグレード 1 であった。投与 A では、ボラシデニブと関連のある TEAE は 4 例（14.3%）に 6 件認められた。投与 B では、シプロフロキサシンと関連のある TEAE は 1 例（3.7%）に 3 件認められ、ボラシデニブとシプロフロキサシンとに関連のある TEAE は 7 例（25.9%）に 10 件認められた。
- 被験者の 10%以上に発現した発現割合の高い TEAE（PT 別）は、頭痛 8 例（28.6%）、四肢痛 3 例（10.7%）、肉離れ 3 例（10.7%）であった。
- すべての TEAE は EOS までに回復した。
- サブ試験 B において、死亡、SAE、AESI 又は早期中止に至った TEAE は認められなかった。
- TEAE として報告された血液学的検査、凝固検査、生化学検査、尿検査、バイタルサイン又は 12 誘導 ECG の個別所見はなかった。2 例では、身体検査の異常所見が TEAE として報告された。

結論：

薬物動態：

サブ試験 A（低脂肪食）

- 低脂肪食の摂取後にボラシデニブ 40 mg を単回経口投与したとき、絶食下投与したときと比較して C_{max} に 2.32 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ にそれぞれ 1.34 倍及び 1.40 倍の増加が認められた。T_{max} は、食後投与時と絶食下投与時で同程度であった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）

- ボラシデニブ 2 × 10 mg 錠単回経口投与と強い CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシン反復投与を併用したとき、C_{max} に 1.29 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ にそれぞれ 1.94 倍及び 2.53 倍の増加

が認められ、ボラシデニブとシプロフロキサシン間に中程度の薬物相互作用が示された。T_{max}は、ボラシデニブ単独投与時とシプロフロキサシン併用時で同程度であった。

- シプロフロキサシンを反復投与したとき、血漿中シプロフロキサシン曝露量の蓄積はほとんど認められなかった。公表されているシプロフロキサシン 500 mg BID の PK データと比較し、ボラシデニブ併用によるシプロフロキサシン曝露量への影響は認められず、シプロフロキサシンの併用期間中はシプロフロキサシンがボラシデニブの代謝を効果的に阻害したことが確認された。

安全性：

サブ試験 A（低脂肪食）

- 低脂肪食の摂取時及び非摂取時におけるボラシデニブ 40 mg の単回経口投与の忍容性は、健康な成人被験者で概して良好であった。

サブ試験 B（CYP1A2 阻害）

- シプロフロキサシン 500 mg の反復投与と併用したときのボラシデニブ 20 mg の単回経口投与の忍容性は、健康な成人被験者で概して良好であった。

作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

12. 死亡例及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細な叙述

12.1　AG881-C-004 試験（非日本人）

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	4[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	110		
		試験治療中止の理由：	有害事象		

叙述の理由：SAE、AEによる試験治療の中止、AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（110）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（122）	関連あり	グレード3	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	N
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（110）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（122）	関連あり	グレード3	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	N
自己免疫性肝炎（自己免疫様肝炎）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（123）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（134）	関連あり	グレード4	SAE、疾患進行又は死亡に至ること	投与中止	回復／消失したが後遺症あり	N

				なく試験治療を中止			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（135）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（148）	関連あり	グレード3	AESI	該当なし	回復／消失したが後遺症あり	N
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（135）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（148）	関連あり	グレード3	AESI	該当なし	回復／消失したが後遺症あり	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年に右前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：頭痛及び鎌状赤血球症（ヘテロ接合性）。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の初回事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：helicidine及びサルブタモール。helicidineの投与は自己免疫性肝炎事象発現前に中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 11 U/L（NR：10～33）、AST 19 U/L（NR：10～36）、ALP 48 U/L（NR：30～115）、ビリルビン3.9 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満（NR：0～6.8）、GGT 17 U/L（NR：5～32）及びアルブミン44 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 51 U/L、グレード1）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 37 U/L、グレード1）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 56 U/L、ビリルビン5.3 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 31 U/L及びアルブミン48 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 56）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）は消失した。翌日の臨床検査結果は、ALT 35 U/L、AST 28 U/L、ALP 49 U/L、ビリルビン4.8 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 34 U/L（グレード1）及びアルブミン44 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 85）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 60 U/L、グレード1）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 95 U/L（グレード1）、ALP 51 U/L、ビリルビン5.5 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 40 U/L（グレード1）及びアルブミン45 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 89）、ウイルス肝炎血清学的検査の結果は、B型肝炎表面抗原陰性

及びC型肝炎ウイルス抗体陰性であった。エプスタイン・バーウイルス（EBV）血清学的検査の結果は抗VCA IgM陰性、抗VCA IgG陽性及び抗EBNA IgG陽性であり、この結果は以前の感染と一致していた。サイトメガロウイルス（CMV）血清学的検査の結果はCMV IgM陰性及びCMV IgG陽性であり、以前の感染と一致していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 90）、インフルエンザ（グレード2）の非重篤なAEが報告され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 91）のPCR検査ではインフルエンザ陽性であった。治療として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 90）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 94）までブタ膵臓由来alpha-amylase及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルスプレー式点鼻薬、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 90）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 109）まで6時間ごとにparacetamol 1 g、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 97）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 103）までアモキシシリン／クラブラン酸、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 97）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 114）までhelicidine、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 98）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 100）までプレドニゾロン60 mg/日、及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 101）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 102）までプレドニゾロン40 mg/日が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 103）、インフルエンザの事象は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 110）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEは、それぞれ**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 486 U/L、グレード3。NR：0～55）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 284 U/L、グレード3。NR：5～34）の注目すべき有害事象（AESI）に悪化した。その他の臨床検査結果は、ALP 53 U/L（NR：40～150）、ビリルビン8.6 µmol/L（NR：3.4～20.5）及びGGT 99 U/L（グレード2。NR：9～36）であった。本事象のためAG-881の投与は翌日（Study Day 111）中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 119）、肝臓超音波検査の結果は正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 122）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）及びアスパラギン酸アミノトランスファラーゼ増加（グレード3）のAESIは、自己免疫性肝炎の後遺症を残して消失した。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはAG-881と関連があると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 123）、**自己免疫性肝炎**（グレード4）のSAEが報告された。臨床検査結果は、ALT 1371 U/L（グレード4。NR：0～35）、AST 1169 U/L（グレード4。NR：0～35）、ALP 90 U/L（NR：35～105）、ビリルビン24 µmol/L（グレード1。NR：0～21）、GGT 265 U/L（グレード3。NR：0～40）、アルブミン42.4 g/L（NR：35～52）、α 3.20 g/L（NR：2.10～3.50）、α-2 5.20 g/L（NR：5.10～8.50）、β-1 5.20 g/L（NR：3.40～5.20）、β-2 5.50 g/L（NR：2.30～4.70）及びγ 18.70 g/L（NR：8.00～13.50）であった。電解質及び腎機能は正常限度（WNL）内であった。自己免疫性肝炎のSAEのためAG-881の投与は同日中止され、最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 110）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 124）、ウイルスパネル検査［肝炎（A、B、C、E）、EBV、CMV、Sars-CoV-2、及びアデノウイルス、梅毒トレポネーマ、パルボウイルス、リケッチア、バルトネラ］の結果は陰性であった。抗アクチン、抗ミトコンドリア、肝腎ミクロソーム抗体（抗LKM）、肝細胞質抗原抗体（抗LC1）、及び抗可溶性肝臓抗原（抗SLA）検査の結果も陰性であった。自己免疫様肝炎に対して、メトクロプラミド、フロログルシン及びトリメブチンによる治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 126）、被験者は自己免疫性肝炎のSAEのため入院した。臨床検査結果は、ALT 1596 U/L（グレード4。NR：0～55）、AST 1478 U/L（グレード4。NR：5～34）、ALP 106 U/L（NR：40～150）、ビリルビン35.9 µmol/L（グレード2。NR：3.4～

20.5）、直接ビリルビン22.3 µmol/L（NR：0～8.6）、GGT 310 U/L（グレード3。NR：9～36）及びアルブミン35.7 g/L（NR：35～50）であり、INRは1.39（グレード1。NR：0.8～1.2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 127）、免疫学的血液検査では抗体、抗活性ミトコンドリア、抗LKM、抗LC1又は抗SLAは検出されなかった。肝炎の血清学的検査及びPCRの結果、感染は除外された。抗核抗体スクリーニングは陽性であり（抗体価320）、核の小片がみられたが、抗SSA、SSB、SM、RNP、Ko-1、Sc170又はセントロメアB自己抗体は検出されなかった。臨床検査結果は、ALT 1455 U/L （グレード4。NR：0～35）、AST 1447 U/L（グレード4。NR：0～35）、ALP 105 U/L（NR：35～105）、ビリルビン32 µmol/L（グレード2。NR：0～21）、直接ビリルビン25 µmol/L（NR：0～5）、GGT 319 U/L（グレード3。NR：0～40）、及びアルブミン39.1 g/L（NR：35～52）であり、INRは1.44（グレード1。NR：0.8～1.3）であった。電解質及び腎機能検査の結果はWNLであった。自己免疫疾患の既往は知られておらず、同様な事象発現歴も報告されていない。phytomenadioneの静脈内投与による治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 128）、ALTはULNの41倍であった。phytomenadioneの静脈内投与による治療は中止され、アセチルシステインの静脈内投与が開始された。メトクロプラミド、フロログルシン及びトリメブチンの投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 129）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60 mg/日の静脈内投与が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 130）、phytomenadioneが再度静脈内投与され、胸部CTスキャンでは、免疫アレルギーによる肺の異常はみられなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 131）、免疫グロブリン検査では、IgG 15.53 g/L、IgA 3.35 g/L及びIgM 2.77 g/Lであった（NRは提示されていない）。肝生検では、薬剤起因性自己免疫性肝炎と一致する自己免疫パターンを伴う肝炎が示され、標準の自己免疫性肝炎の急性再燃の可能性も残っていた。翌日（Study Day 132）の臨床検査結果は、ALT 1149 U/L（NR：0～35）、AST 776 U/L（NR：5～34）、ALP 108 U/L（NR：35～105）、ビリルビン56 µmol/L（NR：0～21）及び直接ビリルビン48 µmol/L（NR：0～5）であった。アセチルシステインの静脈内投与による治療は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 133）の臨床検査結果は、ALT 961 U/L（グレード4。NR：0～55）、AST 548 U/L（グレード3。NR：0～35）、ALP 108 U/L（NR：35～105）、ビリルビン48 µmol/L（グレード2。NR：0～21）、直接ビリルビン40 µmol/L（NR：0～5）、GGT 404 U/L（グレード3。NR：0～40）及びアルブミン32.8 g/L（グレード1。NR：35～52）などであり、INRは1.66（グレード2。NR：0.8～1.3）であった。腹部超音波検査では、左腎臓の良性の嚢胞以外に異常はみられなかった。その他の治療として、magnesium pidolateの投与及びphytomenadioneが静脈内投与され、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの静脈内投与は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 134）、自己免疫性肝炎のSAE（グレード4）は後遺症を残して消失し、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 700 U/L、グレード3。NR：0～35）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 318 U/L、グレード3。NR：0～35）はAESIとなった。これらの事象の発現日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 135）であった。その他の臨床検査結果は、ALP 101 U/L（NR：35～105）、ビリルビン44 µmol/L（グレード2。NR：0～21）、直接ビリルビン38 µmol/L（NR：0～5）、GGT 419（グレード3。NR：0～40）及びアルブミン28.4 g/L（グレード2。NR：35～52）であり、INRは1.65（グレード1。NR：0.8～1.3）であった。治験担当医師は、自己免疫性肝炎のSAEはAG-881と関連があると判断した。ステロイド療法はプレドニゾロン60 mg/日の経口投与に変更された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 137）、抱合ビリルビン増加（直接ビリルビン41 µmol/L、グレード3。NR：0～5）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 472 U/L、グレード3。NR：0

～40）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 531 U/L（グレード3。NR：0～35）、AST 221 U/L（グレード3。NR：0～35）、ALP 113 U/L（グレード1。NR：35～105）、ビリルビン47 µmol/L（グレード2。NR：0～21）及びアルブミン31.4 g/L（グレード1。NR：35～52）であり、INRは1.46（グレード1。NR：0.8～1.3）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 138）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 144）、B型肝炎ウイルスは陰性であった。臨床検査結果は、ALT 268 U/L（グレード2。NR：0～55）、AST 119 U/L（グレード2。NR：5～34）、ALP 94 U/L（NR：40～150）、ビリルビン30 µmol/L（グレード1。NR：3.4～20.5）、直接ビリルビン19.8 µmol/L（NR：0～8.6）、GGT 487 U/L（グレード3。NR：9～36）及びアルブミン32.6 g/L（NR：35～50）であり、INRは1.1（NR：0.8～1.2）であった。抱合ビリルビン増加（グレード3）の非重篤なAEはグレード2に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 149）の臨床検査結果は、ALT 198 U/L（グレード2。NR：0～55）、AST 82 U/L（グレード1。NR：5～34）、ALP 89 U/L（NR：40～150）、ビリルビン24.4 µmol/L（グレード1。NR：3.4～20.5）、直接ビリルビン15.7 µmol/L（NR：0～8.6）、GGT 389 U/L（グレード3。NR：9～36）及びアルブミン32.1 g/L（NR：35～50）であり、INRは1.17（NR：0.8～1.2）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESIは、それぞれグレード2とグレード1に改善した。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはAG-881と関連があると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 153）、プレドニゾロンの経口投与は40 mg/日に減量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 155）の臨床検査結果は、ALT 208 U/L（グレード2。NR：0～55）、AST 109 U/L（グレード2。NR：5～34）、ビリルビン24.1 µmol/L（グレード1。NR：3.4～20.5）、直接ビリルビン14 µmol/L（NR：0～8.6）及びGGT 329 U/L（グレード3。NR：9～36）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加事象は、グレード1からグレード2に悪化した。

抱合ビリルビン増加事象（グレード2）は引き続き改善して20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 161）にグレード1となり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 172）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 162）、プレドニゾロンの経口投与が60 mg/日に増量された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 170）、ウルソデオキシコール酸による治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 175）、肺炎マイコプラズマバクテリア、R. ricketsii、R typhi及びE型肝炎ウイルス検査は陰性であった。肺炎クラミジアの検査結果は、IgG 20 NTU及びIgM 14 NTU［NR：9 NTU未満（陰性）、9～11 NTU（疑わしい結果）、11 NTU超（陽性）］であった。結果は次のように解釈された：「一般集団における抗C肺炎IgGの有病率は約50%である。感染中は抗体の発現は緩徐で、2～3週間の間隔をあけて血清の分析を2回行うことが必要になる場合もある。この結果は臨床データ及び疫学データに基づいて解釈し、2～3週間後の2回目の血清検査で確認する。通常、再感染の場合にはIgMは再発しない」。同日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）の事象は改善し、グレード1となった。翌日（Study Day 176）の臨床検査結果は、ALT 172 U/L（グレード2。NR：0～55）及びAST 93 U/L（グレード1。NR：5～34））であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 182）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）はグレード1に改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 183）の臨床検査結果は、ALT 106 U/L（グレード1。NR：0～55）、AST 61 U/L（グレード1。NR：5～34）、ビリルビン10.6 µmol/L（NR：3.4～20.5）、直接ビリルビン6.1 µmol/L（NR：0～8.6）及びGGT 164 U/L（グレード2。NR：9～36）であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAEはグレード

2に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 207）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAEはグレード1に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 211）の臨床検査結果は、ALT 46 U/L（NR：0～55）、AST 33 U/L（NR：5～34）、ビリルビン9.8 µmol/L（NR：3.4～20.5）、直接ビリルビン4.4 µmol/L（NR：0～8.6）及びGGT 70 U/L（グレード1。NR：9～36）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 215）、プレドニゾロンの経口投与は50 mg/日に減量され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 230）には40 mg/日に減量された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード1）の各事象は持続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	279		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE、AESI

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALAT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（52）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（56）	関連あり	グレード3	AESI	投与中断、用量減量	回復／消失したが後遺症あり	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALAT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（55）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（60）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	N
痙攣発作（痙攣発作の増悪）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（154）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（160）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年に右前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は腹膜炎であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：前頭側頭型認知症、高血圧、痙攣発作及び2型糖尿病。

2回のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ブリーバラセタム、クロバザム、ラコサミド、レルカニジピン塩酸塩、メトホルミン、nebivolol、ペリンドプリルアルギニン及び塩化カリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 35 U/L（NR：10～40）、AST 25 U/L（NR：10～43）、ALP 65 U/L（NR：43～115）、ビリルビン16.2 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン5.1 µmol/L（NR：0～6.8）、GGT 30 U/L（NR：10～49）及びアルブミン49 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 52）、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 256 U/L、グレード3。NR：0～50）のAESIが報告された。その他の臨床検査結果は、AST 91 U/L（グレード1。NR：0～50）、ALP 66 U/L（NR：40～129）、ビリルビン7.1 µmol/L（NR：0～24）及びGGT 47 U/L（NR：5～80）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 55）、グレード3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIはグレード2の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 222 U/L、NR：0～50）のAESIに改善した。その他の臨床検査結果は、AST 83 U/L（グレード1。NR：10～43）、ALP 69 U/L（NR：43～115）、ビリルビン12 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン5.1 µmol/L（NR：0～6.8）、GGT 49 U/L（NR：10～49）及びアルブミン47 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 56）、AESIのためAG-881の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 61）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIは、非重篤なAE（ALT 137 U/L、グレード1。NR：0～50）に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 46 U/L（NR：0～50）、ビリルビン12.3 µmol/L（NR：0～24）、及び直接ビリルビン4.8 µmol/L（NR：0～5）であった。治験担当医師は、2回のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIはAG-881と関連があると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 83）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESI及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）のAEのため、AG-881は減量して（20 mg QD）再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 111）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の事象は消失した。臨床検査結果は、ALT 34 U/L（NR：10～40）、AST 21 U/L（NR：10～43）、ALP 58 U/L（NR：43～115）、ビリルビン9.9 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.9 µmol/L（NR：0～6.8）、GGT 34 U/L（NR：10～49）及びアルブミン45 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 154）、被験者は**痙攣発作**（増悪）（グレード3）のSAEのため入院した。焦点性発作が多数（17回）生じたが、意識は正常であった。AG-881に対して講じられた措置はなかった。

痙攣発作事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法は既に報告されたとおりであるが、インダパミドが追加された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 155）、ブリーバラセタムとクロバザムが増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 160）、痙攣発作のSAEは消失したと判断され、被験者は退院した。治験担当医師は、痙攣発作のSAEはAG-881と関連がなく、併用薬又は疾患によるもの

であり、対象疾患で予測される事象であると判断した。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	4[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	572		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（全般発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（319）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（320）	関連なし	グレード2	SAE	用量変更なし	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年、左前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は鉄欠乏であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：甲状腺機能低下症。

痙攣発作事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：レボチロキサシンナトリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 319）、被験者は**痙攣発作**（グレード2）のSAEのため入院した。プラセボに対して講じられた措置はなかった。クロバザムによる治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 320）、痙攣発作のSAEは消失したと判断され、被験者は退院した。治験担当医師は痙攣発作のSAEとプラセボとの関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 330）、クロバザムによる治療は中止され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 334）、レベチラセタムが開始された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	3[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	302		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（75）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（77）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年、左前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：痙攣発作、造影剤アレルギー及び接触皮膚炎。

痙攣発作事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法はない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 75）、被験者は**痙攣発作**（グレード3）のSAEのため入院した。被験者は全般発作1件を報告した。頭部CT検査では、外傷や切除後の変化はみられなかった。AG-881に対して講じられた措置はなかった。翌日（Study Day 76）、レベチラセタム（500 mg BID、経口）による治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 77）、脳波検査が行われた。痙攣発作のSAEは消失したと判断された。退院日は報告されていない。治験担当医師は、痙攣発作のSAEとAG-881との関連はないと判断した。本事象は対象疾患及び／又は患者集団で予測される事象である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 87）、レベチラセタムの経口投与は1000 mg BIDに増量された。
データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		試験治療を受けた総日数：	343	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	1
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	被験者の希望により試験治療を中止

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作の増悪）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2）	関連あり	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	Y

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得した。当被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボの初回投与を受けた。当初は本試験のプラセボ群に無作為に割り付けられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にAG-881群にクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年左前頭側頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴の報告はなかった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：薬物過敏症（Otrivinスプレー式点鼻薬）、閉経、骨粗鬆症、季節性アレルギー、痙攣発作及び外陰膣乾燥。

痙攣発作の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：炭酸カルシウム、エルゴカルシフェロール、エストラジオール、レベチラセタム及びリセドロン酸ナトリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 343）にプラセボの最終投与を受けた。中央判定により疾患進行が確定されたため、プラセボの投与は中止された。被験者はAG-881群にクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）、AG-881の初回投与から2時間後、SAEの痙攣発作（グレード3）が発現した。被験者は腫瘍科に運ばれ、そこでさらに3回痙攣発作が起こった。その後救急科に移され、ラコサミド300 mgの負荷用量の静脈内投与が行われ、その間にもさらに2回痙攣発作が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 2）、痙攣発作のSAEのため入院した。痙攣発作のSAEによりAG-881の投与は中断された。同日、痙攣発作のSAEは消失と判断され、退院した。退院時の処方薬にはラコサミド150 mg BIDが含まれた。治験担当医師は、SAEの痙攣発作をAG-881との関連ありと判定した。

AG-881の投与は被験者の希望により再開されなかったため、AG-881の最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）であった。

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、被験者は治験薬の投与を中止したが、試験参加は継続した。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	2[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	267		
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（137）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（139）	関連なし	グレード2	SAE	用量変更なし	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（2[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、20[redacted]年と20[redacted]年に左前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴：痙攣発作及びウイルス性髄膜炎。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：動物アレルギー、粉塵アレルギー、疲労及び片頭痛。

痙攣発作事象時に継続していた併用薬又は併用療法：大麻、エチニルエストラジオール／etonogestrel、フェキソフェナジン塩酸塩、レベチラセタム、paracetamol／トラマドール塩酸塩及びリザトリプタン安息香酸塩。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 137）、被験者はランニング中に意識を失い、**痙攣発作**（グレード2）のSAEのため救急治療室（ED）に入院した。全般発作後に数回の嘔吐及び両下肢の振戦エピソードが報告されたが、ED入院中にいずれの症状も消失した。AG-881に対して講じられた措置はなかった。治療としてレベチラセタム及び塩化ナトリウムが静脈内投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 138）、脳CTスキャンでは頭蓋内出血の所見はなかった。被験者は観察のため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 139）、痙攣発作のSAEは消失したと判断され、良好な全身状態で退院した。退院時の処方薬はレベチラセタムであった。治験担当医師は痙攣発作のSAEはAG-881との関連はないと判断した。本事象は対象疾患及び／又は患者集団で予測される事象である。

AG-881の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 267）であった。中央判定により疾患進行が確認されたため、AG-881の投与は中止された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		試験治療を受けた総日数：	266	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	93
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	疾患進行

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
急性心筋梗塞（非ST上昇型心筋梗塞）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（17）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	Y

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボの初回投与を受けた。当初は本試験のプラセボ群に無作為に割り付けられたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、AG-881群にクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年、初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年右前頭側頭葉の生検が行われた。

既往歴は心カテーテル検査であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：無力症、うつ病、本態性高血圧症、微細運動機能障害、耐糖能障害、高コレステロール血症、肥大型心筋症、聴力低下、不眠症、記憶障害、多発性硬化症、不随意性筋収縮、筋痙直、強迫性パーソナリティ障害、下垂体嚢胞及び尿失禁。

急性心筋梗塞の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：アルモダフィニル、エナラプリルマレイン酸塩、レルカニジピン塩酸塩、エゼチミブ、インターフェロンβ-

1a、メラトニン、オメガ3トリグリセリド、パラセタモール、ロスバスタチンカルシウム及びセルトラリン塩酸塩。

プラセボの最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 266）であった。中央判定により疾患進行が確定されたため、プラセボの投与は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 274）、非重篤なAEのCOVID-19（グレード1）が報告された。本事象は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 280）に消失した。

被験者はAG-881群にクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与（40 mg QD）を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 13）、被験者は誤ってAG-881を増量（80 mg）した。これに伴うAEは報告されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 14）、AG-881 40 mg QDの投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 15）、被験者は予定された来院に現れ、来院の途中に胸痛が発現したと報告した。血圧は185/112 mmHgであった。初回測定のトロポニン値は正常であったが、1日の間に5535 ng/L［NRは報告されていない］に上昇した。心臓専門医の診察を受け、その後**急性心筋梗塞**（グレード3）のSAEのため入院した。AG-881の投与はSAEの急性心筋梗塞のためその日に中断された。治療はフォンダパリヌクス、アセチルサリチル酸の静脈内投与及び硝酸イソソルビドのSL投与で行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 16）、非重篤なAEである本態性高血圧症（グレード3）が報告された。同日、心カテーテル検査が実施され（結果は提供されていない）、ステントが留置された。クロピドグレルの静脈内投与が1回行われ、ビソプロロール、ラミプリル及びアセチルサリチル酸の投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 17）、被験者は臨床的に改善し、臨床検査結果も改善した。急性心筋梗塞のSAEは消失とみなされ、被験者は退院した。退院時の処方薬はクロピドグレルであった。AG-881の投与は同日再開された。治験担当医師は、SAEの急性心筋梗塞をAG-881との関連はなしと判定した。本事象は併用薬又は合併症によるものであった。

疾患進行のためAG-881の投与は中止された。最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 93）であった。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で被験者は治験薬の投与を中止したが、試験参加は継続した。非重篤なAEの本態性高血圧症は持続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	2[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	443		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
感染性小腸結腸炎（感染性小腸結腸炎）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（380）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（382）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（2[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年に右頭頂葉の亜全摘出を受けた。

既往歴：良性乳房腫瘤除去及び尿路感染。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：不安、平衡障害、片耳難聴（左耳）、疲労、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、耐糖能障害、頭痛、同名性半盲、脂肪肝、鉄欠乏性貧血、記憶障害、筋肉痛、肥満、動悸、部分発作、多嚢胞性卵巣、顎関節症候群及び耳鳴。

感染性小腸結腸炎事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：アミトリプチリン、エソメプラゾール、フルボキサミンマレイン酸塩、葉酸、鉄、metamizole sodium、オクスカルバゼピン、ピリドキシン塩酸塩及びビタミンD。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 376）、腹痛及び発熱（38.3°C）が生じた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 379）、上腹部痛（グレード1）及び発熱（グレード1）の非重篤なAEが報告された

が、同日消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 380）、被験者は嘔吐と下痢のため来院し、**感染性小腸結腸炎**（グレード3）のSAEのため入院した。胸部X線及び腹部と骨盤のCTスキャンで、末端回腸炎又は盲腸炎が示唆された。AG-881に対して講じられた措置はなかった。治療としてmetamizole、メトクロプラミドの静脈内投与及び経口投与、メトロニダゾールの静脈内投与、及びシプロフロキサシンの静脈内投与が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 382）、治療としてグラニセトロンの静脈内投与が追加された。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 383）、感染性小腸結腸炎のSAEは非重篤なグレード2の事象に改善し、被験者は退院した。治験担当医師は、感染性小腸結腸炎のSAEはAG-881との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 383）、発熱（グレード1）の非重篤なAEが報告されたが、同日消失した。感染性小腸結腸炎（グレード2）の非重篤なAEのためAG-881の投与は中断された。シプロフロキサシンとメトロニダゾールは7日間継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 387）、AG-881の投与（40 mg QD）が再開された。上腹部痛（グレード1）の事象及び感染性小腸結腸炎（グレード2）の事象は持続していた。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		試験治療を受けた総日数：	268	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	138
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	被験者の希望により試験治療を中止

叙述の理由：SAE							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
心筋虚血（虚血性心疾患）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（72）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（78）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	N
血腫（左足趾の皮下血腫）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（142）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（278）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N
部分発作（焦点性発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（188）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（197）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N

部分発作（焦点性発作の増悪）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（136）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（140）	関連なし	グレード2	SAE	投与中断	回復／消失	Y

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意文書を取得した。当被験者のプラセボの初回投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に行われた。当初、本試験のプラセボ群に無作為割り付けられたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にAG-881群にクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年、初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、20[redacted]年に左前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴：細菌性関節炎、深部静脈血栓症、元タバコ使用者。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：薬物過敏症（ペニシリン）、不全片麻痺、高脂血症、毛包性角化症（ダリエー病）、筋力低下、痙攣発作、一過性棘融解性皮膚症（限局性グロヴァー病）。

心筋虚血の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ブリーバラセタム及びカルバマゼピン。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 57）、Cycle 3/Day 1のECG検査により心拍数50 bpm、ST上昇、2相性T波が認められた。ECG検査は異常で、臨床的に重要とみなされた。非重篤なAEの心筋虚血（グレード1）が報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 72）、虚血性心疾患が疑われたため心エコー検査が実施された（結果は提供されていない）。非重篤なグレード1のAEの心筋虚血が悪化し、同日、グレード3の**心筋虚血**のSAE（生命を脅かすと判断された）により入院した。本事象によりStudy Day 73に1日間プラセボの投与は中断された。治療には、アセチルサリチル酸、クロピドグレル、エノキサパリン、アトルバスタチンが用いられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 77）、冠動脈造影により一枝の冠動脈疾患（左冠動脈前下行枝近位部及び遠位部）、最近の心筋梗塞後の状態、軽度の左室機能不全及び左室心尖部血栓の疑いが示された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 78）、プラセボが1日中断され、ワルファリンが1回投与された。SAEの心筋虚血（グレード3）は消失とみなされ、被験者は退院した。治験担当医師はSAEの心筋虚血をプラセボとの関連はなしと判定した。

血腫の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法は、以前報告されたものに加えてクロピドグレル、アトルバスタチン、エノキサパリン、ビタミンB12及びビタミンDであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 137）、非重篤なAEの血腫（左足趾の皮下、グレード1）が報告された。治療薬には、セファレキシン及びクロトリマゾール／デキサメタゾン／ネオマイシン硫酸塩外用薬が含まれた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 142）、血腫が増悪し、同日、SAEの**血腫**（グレード3）による疼痛のため入院した。プラセボに対する措置は講じられなかった。治療にはmetamizoleが用いられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 145）、被験者は退院し、皮膚科で追跡調査することになっていた。

部分発作の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ブリーバラセタム、カルバマゼピン、クロピドグレル、アトルバスタチン、エノキサパリン、ビタミンB12、ビタミンD、クロトリマゾール／デキサメタゾン／ネオマイシン硫酸塩外用薬、アセチルサリチル酸。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 188）、右焦点性発作が発現し、被験者は救急科を受診した。他の症状は報告されなかった。SAEの**部分発作**（グレード3）により入院した。バイタルサイン、臨床検査結果及び頭部のコンピュータ断層撮影は正常であった。プラセボに対する措置は講じられなかった。治療には、フェニトイン600 mgの単回静脈内投与が含まれた。翌日（Study Day 189）、カルバマゼピンの用量（200 mg BID）が300 mg BID（3日間）に増量された。追加の治療薬には、フェニトイン300 mg QDの経口投与（3日間）及びクロナゼパム（0.5 mg）の単回経口投与が含まれた。被験者は右側の脱力のため引き続き入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 190）、治療にクロナゼパム0.5 mg BIDの経口投与及びデキサメタゾン（6 mg）の単回投与が含まれた。クロナゼパムは、翌日（Study Day 191）0.5 mg TIDに増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 192）、治療には、クロナゼパム1 mg 1日1回及び0.5 mg BIDの経口投与、カルバマゼピン700 mgの経口投与1回、フェニトイン200 mgの経口投与 1回、及びバルプロ酸ナトリウム500 mg QIDの経口投与が含まれた。デキサメタゾン6 mg 1日1回経口投与の8日間のコースが開始された。翌日、カルバマゼピン1000 mg 1日1回及びバルプロ酸ナトリウム500 mg BIDの投与が開始された。フェニトイン100 mg QDが3日間投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 196）、クロナゼパム0.5 mg QDの投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 197）、SAEの部分発作は右側脱力の後遺症を伴って消失と判断され、同日、デキサメタゾンの漸減及びカルバマゼピンを投与して退院した。治験担当医師は、SAEの部分発作をプラセボとの関連はなしと判断した。本事象は対象疾患及び／又は集団において予測されるものである。

プラセボの最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 268）に行われた。中央判定により疾患進行が確定されたため、プラセボの投与は中止された。被験者はAG-881群にクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［（プラセボ）Study Day 278］、SAEの血腫は消失とみなされた。治験担当医師は血腫のSAEをプラセボとの関連はなしと判定した。本事象は、抗凝固剤を投与しており、爪に影響する可能性のあるダリエー病を有する被験者における外傷（被験者自身が覚えていないほどの軽微な外傷）が原因の可能性があった。

2回目の部分発作発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ブリーバラセタム、カルバマゼピン、クロピドグレル、アトルバスタチン、エノキサパリン、ビタミンB12、ビタミンD、クロトリマゾール／デキサメタゾン／ネオマイシン硫酸塩外用薬、アセチルサリチル酸、バルプロ酸、クロナゼパム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 112）、非重篤なAEの痙攣発作（グレード2）が報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 136）、焦点性発作後、右腕に疼痛が発現した。脱力も感じ、立ち上がろうとしたときに数秒間意識を失った。胸やけの訴えもあった。被験者はその後、SAEの**部分発作**（グレード2）（増悪）により入院した。入院時、心エコー検査が実施され、左室（LV）機能が駆出率55%で正常値下限に近い状態であること及び局所壁運動の異常が認められた。治療にはバルプロ酸が含まれた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 139）、SAEの部分発作によりAG-881は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 140）、SAEの部分発作（グレード2）は消失し、被験者は退院した。退院処方薬は、デキサメタゾン2 mg QDであった。治験担当医師は、このSAEの部分発作をAG-881との関連はなしと判定した。本事象は、対象疾患及び／又は集団で予測されるものである。

AG-881は被験者の意志で再開されず、最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 138）であった。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、被験者は治験薬の投与を中止していたが、試験への参加は継続していた。非重篤なAEである痙攣発作（グレード2）は持続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	3[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）
		試験治療を受けた総日数：	373	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	128
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	継続中

叙述の理由：SAE, AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（23）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（56）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（59）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失	Y
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（56）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（59）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失	Y

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）、当被験者はプラセボの初回投与を受けた。被験者は当初本試験のプラセボ群に無作為割り付けられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にAG-881群にクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年、初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、20[redacted]年に左視床の生検を受け、20[redacted]年に左前頭側頭葉の亜全摘術及び左前頭側頭葉の亜全摘術、並びに20[redacted]年に左前頭頭頂葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は扁桃炎であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：浮動性めまい、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高脂血症、高血圧、肥満、錯感覚、痙攣発作、タバコ使用者。

痙攣発作の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：アセチルサリチル酸、アムロジピン、アトルバスタチンカルシウム、ベタヒスチン、レベチラセタム、ロサルタン及びバルプロ酸ナトリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 23）、嘔吐を伴う痙攣発作（全身性、焦点性）が発現し、**痙攣発作**（グレード3）のSAEにより入院した。非重篤なAEの嘔吐（グレード1）及び心房細動（グレード3）も報告された。入院時、血液検査によりバルプロ酸低値44 µg/dLが示され、バルプロ酸ナトリウムが必要に応じて投与されていなかったことが明らかになった。プラセボに対する措置は講じられなかった。痙攣発作に対してはバルプロ酸ナトリウム、心房細動に対してはニカルジピンの投与後にビソプロロールが投与された。同日、嘔吐は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 25）、SAEの痙攣発作は消失とみなされ、被験者は退院した。治験担当医師は、SAEの痙攣発作をプラセボとの関連はなしと判定した。本事象は併用薬又は合併症に起因するものであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 83）、心房細動（グレード3）がグレード2まで改善したが、引き続き持続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 373）、被験者はプラセボの最終投与を受けた。プラセボの投与が中止されたのは、中央判定により疾患進行が確定されたためであった。被験者はAG-881群にクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与を受けた。同日の臨床検査結果は、ALT 34 U/L（NR：10～40）、AST 33 U/L（NR：10～43）、ALP 66 U/L（NR：43～115）、ビリルビン3.08 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 60 U/L（NR：10-49、グレード1）及びアルブミン42 g/L（NR：35～55）であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ベタヒスチン、アムロジピン、レベチラセタム、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、ロサルタン、ビソプロロール、オメプラゾール、レルカニジピン、ベザフィブラート、ラコサミド、バルプロ酸ナトリウム、クロベタゾール外用薬、フェキソフェナジン。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 54）、非重篤なAEの下痢（グレード1）及び嘔吐（グレード1）が報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 56）、AESIの**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード2）（ALT 151 U/L）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（グレード2）（AST 201 U/L）が報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 64 U/L、ビリルビン3.93 µmol/L、GGT 89 U/L及びアルブミン42 g/Lであった。AESIのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレー

ド2）によりAG-881は同日中断された。非重篤なAEの頭痛（グレード1）、血中乳酸脱水素酵素増加（グレード1）及びCOVID-19（グレード1）も報告された。非重篤なAEの頭痛は同日に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 59）、AESIのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）及び非重篤なAEの血中乳酸脱水素酵素増加が消失した。翌日（Study Day 60）、AESIのグレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がグレード1のAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加に改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 60）、臨床検査結果でALT 50 U/L（NR：0～45、グレード1）、AST 29 U/L（NR：0～35）、ALP 78 U/L（NR：30～120）、ビリルビン6.84 µmol/L、（NR：5.13～20.52）及びアルブミン40 g/L（NR：35～52）であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIをAG-881との関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 61）、非重篤なAEの下痢及び嘔吐が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 63）、非重篤なAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）及びCOVID-19が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 64）、臨床検査結果、ALT 28 U/L（NR：10～40）、AST 33 U/L（NR：10～43）、ALP 71 U/L（NR：43～115）、ビリルビン4.28 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 84 U/L、及びアルブミン40 g/L（NR：35～55）であった。同日、AG-881の投与が再開された。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で被験者は治験薬の投与を継続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	541		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：**SAE**							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（253）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（254）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年、右前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴：鼠径ヘルニア、鼠径部ヘルニア修復、滑液嚢腫、滑液嚢腫切除。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態は報告されていない。

痙攣発作事象時に継続していた併用薬又は併用療法：エスシタロプラム及びロペラミド。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 253）、運転中に全般発作を随伴する失語痙攣発作が生じ、「数分間」継続した。被験者は救急車で救急治療室（ED）に搬送された。EDでの臨床検査では軽度の白血球増加症及び好中球増加症がみられた。COVID-19検査は陰性であった。脳CTスキャンで新たな病変はみられなかった。被験者は**痙攣発作**（グレード3）のSAEのため入院し、この事象は医学的に重要と判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 254）、発熱（グレード1）の非重篤なAEが報告された。痙攣発作のSAEは同日消失したと判断され、被験者は退院した。退院時の処方薬は、痙攣発作に対するバルプロ酸ナトリウム、及び発熱に対するparacetamolとセフィキシムであった。治験担当医師は痙攣発作のAEとAG-881との関連はないと判断した。本事象は対象疾患及び／又は患者集団で予測される事象である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 255）、痙攣発作のSAEのためAG-881の投与は中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 258）、発熱の事象は消失し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 268）、AG-881（40 mg QD）の投与が再開された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	3[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	453		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
てんかん（てんかん発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（100）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（100）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年、右前頭葉の生検を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：薬物過敏症（ペニシリン）及び甲状腺機能低下症。

てんかん事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はレボチロキシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 100）、被験者は**てんかん**（グレード3）のSAEに関する痙攣発作のため入院した。本事象のためプラセボの投与は同日に中断された。レベチラセタムによる治療が開始され、てんかんのSAEは同日消失したと判断された。治験担当医師は、てんかんのSAEとプラセボとの関連はなく、併用薬又は基礎疾患によるものと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 102）、被験者は退院した。レベチラセタムの投与は継続され、プラセボの投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 106）に再開された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	4[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	227		
		試験治療中止の理由：	有害事象		

叙述の理由：SAE、AEによる試験治療の中止、AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（201）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（227）	関連あり	グレード2	AESI	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（228）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（232）	関連あり	グレード3	疾患進行又は死亡に至ることなく試験治療を中止、AESI	投与中止	回復／消失したが後遺症あり	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（228）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（256）	関連あり	グレード4	疾患進行又は死亡に至ることなく試験治療を中止、AESI	投与中止	回復／消失したが後遺症あり	N

増加）							
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（233）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（250）	関連あり	グレード4	AESI	該当なし	回復／消失したが後遺症あり	N
肝不全（肝不全）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（246）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（291）	関連あり	グレード3	SAE	該当なし	回復／消失	N
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（251）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（256）	関連あり	グレード3	AESI	該当なし	回復／消失したが後遺症あり	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にAG-881（Study Day 1）が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年、左前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：不安、低血糖、不眠症、記憶障害、月経頭痛及び季節性アレルギー。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の最初の2回の事象、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の初回事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法は以下のとおりであった：コレカルシフェロール、レベチラセタム、酸化マグネシウム、メラトニン、ベンラファキシン塩酸塩、複合ビタミンB及びビタミン（詳細不明）。ビタミン（詳細不明）及び複合ビタミンBの投与は、2回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象及び肝不全事象の発現前に中止された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の3回目の事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法は以下のとおりであった：コレカルシフェロール、レベチラセタム、酸化マグネシウム、メラトニン、ベンラファキシン塩酸塩、オキシコドン、ロラタジン、パントプラゾールナトリウムセスキ水和物、オンダンセトロン、フィトナジオン、及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 22 U/L（NR：10～33）、AST 21 U/L（NR：10～36）、ALP 110 U/L（NR：30～115）、ビリルビン8.4 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満（NR：0～6.8）、GGT 21 U/L（NR：5～32）、アルブミン53 g/L（NR：35～55）であり、INRは0.9（NR：0.9～1.1）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 29）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 44）まで、及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 86）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 114）まで、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEが生じた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 108）、被験者はCOVID-19ブースター接種（トジナメラン）を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 170）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 47 U/L、グレード1）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、AST 25 U/L、ALP 99 U/L、ビリルビン3.9 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 29 U/L及びアルブミン45 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 201）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEは、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 161 U/L、グレード2）のAESIに悪化した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 87 U/L、グレード1）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 45 U/L、グレード1）の非重篤なAEも報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 99 U/L、ビリルビン8.4 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満及びアルブミン50 g/Lであった。AG-881に対して講じられた措置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 228）、グレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIは、グレード4の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 1436 U/L）のAESIに悪化した。グレード1のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（）の非重篤なAEは、グレード3の**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 664 U/L）のAESIに悪化した。グレード1のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEはグレード2（GGT 81 U/L）に悪化した。血中アルカリホスファターゼ増加（ALP 126 U/L、グレード1）及び疲労（グレード1）の非重篤なAEも報告された。その他の臨床検査結果は、ビリルビン11.6 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満及びアルブミン49 g/Lであった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード4）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESIのため、AG-881の投与は同日中止され、最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 227）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 233）、グレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはグレード4の**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 974 U/L、NR：15～41）に悪化した。その他の臨床検査結果は、ALT 1712 U/L（グレード4。NR：14～54）、ALP 95 U/L（NR：24～110）、ビリルビン20.5 µmol/L（NR：6.8～25.7）、GGT 88 U/L（グレード1。NR：7～50）、及びアルブミン41 g/L（NR：35～48）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 236）、肝臓超音波検査で管の閉塞がみられたが、腫瘤病変はみられなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 239）、軽度の上腹部不快感、背部のわずかな膨満感、疲労及び食欲減退が報告された。消化管出血の所見、発熱又は悪寒、肝疾患の既往歴はなかった。INRは1.3（グレード1）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 242）、疲労感及び食欲減退が持続していたが、脱水はなく、脳症、出血や内出血の徴候はなかった。腹痛や腹部膨満の訴えはなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 246）、肝検査値の上昇のため、評価及び場合により肝生検を行うため救急治療部に移された。**肝不全**（グレード3）のSAEが報告され、その他に血中ビリルビン増加（ビリルビン34.2 µmol/L、グレード1、NR：6.8～25.7、及び直接ビリルビン8.6 µmol/L、NR：1.7～10.3）、悪心（グレード2）及び浮動性めまい（グレード1）の非重

篤なAEも報告された。臨床検査結果は、ALT 2209 U/L（グレード4、NR：14～54）、AST 1302 U/L（グレード4、NR：15～41）、ALP 141 U/L（グレード1、NR：24～110）、GGT 145 U/L（グレード2、NR：7～50）、アルブミン37 g/L（NR：35～48）及びINR 1.6（グレード2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 247）、腹部と骨盤のCTスキャンが行われた（結果の報告なし）。肝臓の磁気共鳴画像法検査で右葉下部に約1.4 cmの低信号病変が示された。浮動性めまいの事象は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 248）、血中ビリルビン増加（グレード1）の非重篤なAEはグレード2（ビリルビン51.3 µmol/L、NR：6.8～25.7、及び直接ビリルビン8.6 µmol/L、NR：1.7～10.3）に悪化した。その他の臨床検査結果はALT 1734 U/L（グレード4。NR：14～54）、AST 1125 U/L（グレード4。NR：15～41）、ALP 135 U/L（グレード1。NR：24～110）及びアルブミン31 g/L（グレード1。NR：35～48）であり、INRは1.8であった。A型、B型及びC型肝炎、HBV DNA、エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルスの検査はいずれも陰性であった。毒物への曝露、アルコール摂取の増加、レクリエーション薬物使用は報告されていない。肝生検では、重度の免疫介在性血管損傷により、肝実質に壊死がみられた。所見は以下のとおりである：複数の組織片がみられたが、肝実質は9 mmのみであり、残りは腎実質；うっ血した中心帯及び広範囲にわたって境界が明確な（クッキーカッターパターンを示す）肝細胞壊死、間に実質虚脱を介して門脈三つ組へ架橋（門脈三つ組が中心静脈に接近）；中心静脈内膜増殖はなく、類洞閉塞症候群／肝静脈閉塞性疾患は示唆されない；一部の肝細胞にリンパ球浸潤及びこれに伴う損傷と脂質の蓄積；門脈三つ組に斑状の中等度の慢性炎症、炎症は小リンパ球、及びセロイドを有する多くのマクロファージを含む；一部の門脈に重度の内皮炎；小葉間胆管にリンパ球浸潤及び傷害（細胞質空胞化、核の極性消失、及び変性）；インターフェイス肝炎又は形質細胞群はみられず、傷害の自己免疫パターンを示唆する所見はない；肝実質は架橋壊死を含めて約50%壊死していた。臨床経過、事象の経過及び組織形態的所見全体から、薬物性肝障害という臨床的印象が支持された。肝壊死（グレード4）の非重篤なAEが報告された。INR高値に対してフィトナジオン投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 249）、低アルブミン血症（アルブミン26 g/L、グレード2。NR：35～48）の非重篤なAEが報告された。悪心の事象は同日消失した。低アルブミン血症の事象はStudy Day 250に消失した。翌日（Study Day 250）、トランスアミナーゼ増加に対してメチルプレドニゾロン61.25 mg/日の静脈内投与によるステロイド治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 251）、グレード4のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはグレード3の**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 734 U/L、NR：15～41）のAESIに改善した。その他の臨床検査結果は、ALT 1568 U/L（グレード4。NR：14～54）、ALP 150 U/L（グレード1。NR：24～110）、ビリルビン58.2 µmol/L（グレード2。NR：6.8～25.7）及びアルブミン30 g/L（グレード1。NR：35～48）であり、INRは2（グレード2）であった。ステロイド治療はプレドニゾン60 mg QDに変更された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 252）、悪心（グレード2）及び浮動性めまい（グレード1）の非重篤なAEが報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 254）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード2）及び血中ビリルビン増加（グレード2）の非重篤なAEがそれぞれグレード3に悪化した。臨床検査結果は、ALT 1194 U/L（グレード4。NR：14～54）、AST 316 U/L（グレード3。NR：15～41）、ALP 197 U/L（グレード1。NR：24～110）、ビリルビン95.8 µmol/L（グレード3。NR：6.8～25.7）、GGT 251 U/L（グレード3。NR：7～50）及びアルブミン37 g/L

（NR：35～48）であり、INRは1.7であった。Study Day 255にプレドニゾン75 mgが単回投与され、その後60 mg QDに減量して投与が継続された。被験者は退院したが日付は不明である。

日付は不明であるが、アルコール（ワイン3～4杯）を摂取し、アルコール摂取はトランスアミナーゼ増加の持続中にもしばらくの間継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 257。AG-881最終投与から31日後）、被験者は錯乱、傾眠増加及び食欲減退のため来院し、肝不全のため再度入院した。CTスキャンでは精神状態の変化の原因は示されなかった。グレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESI、グレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIは、それぞれグレード3とグレード2の事象に改善した。疲労の事象も同日消失した。臨床検査結果は、ALT 767 U/L（グレード3。NR：14～54）、AST 148 U/L（グレード2。NR：15～41）、ALP 216 U/L（グレード1。NR：24～110）、ビリルビン107.8 µmol/L（グレード3。NR：6.8～25.7）及びアルブミン35 g/L（NR：35～48）であり、INRは1.8であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはAG-881との関連ありと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 260）、リファキシミン及びラクツロース30 mL、1日2回が追加された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIはグレード1（AST 103 U/L）に改善した。被験者は精神状態も改善して退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 268）、グレード3の血中ビリルビン増加の事象はグレード2（ビリルビン77 µmol/L）に改善し、悪心及び浮動性めまいの事象は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 271）、プレドニゾンは40 mg QDに減量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 283）被験者のINRは1.1（正常）であった。翌日（Study Day 284）、プレドニゾンは30 mg QDに減量された。グレード3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はグレード2（ALT 200 U/L）に改善し、グレード2の血中ビリルビン増加（）の事象はグレード1に改善し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 290）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 291）、肝不全のSAE及び肝壊死の事象は改善した。治験担当医師は肝不全のSAEはAG-881との関連があると判断した。グレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はグレード1（157 U/L）に改善した。リファキシミン及びラクツロースによる治療は終了した。プレドニゾンはStudy Day 292で20 mg QD、Study Day 305で15 mg QD、Study Day 315で10 mg QDに漸減された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 324）の臨床検査結果は、ALT 73 U/L（グレード1。NR：14～54）、AST 58 U/L（グレード1。NR：15～41）、ALP 94 U/L（NR：24～110）、ビリルビン22.2 µmol/L（NR：6.8～25.7）、直接ビリルビン3.4 µmol/L（NR：1.7～10.3）及びアルブミン33 g/L（グレード1。NR：35～48）であった。翌日（Study Day 325）、プレドニゾンは5 mg QDに減量され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 349）に終了した。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。血中アルカリホスファターゼ増加（グレード1）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード3）の非重篤なAEの転帰は軽快であった。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	87		
		試験治療中止の理由：	有害事象		

叙述の理由：SAE、AEによる試験治療の中止、AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST値の上昇）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（84）	関連あり	グレード2	AESI	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT値の上昇）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）	関連あり	グレード3	AESI	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST値の上昇）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（85）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（156）	関連あり	グレード3	疾患進行又は死亡に至ることなく試験治療を中止、AESI	投与中止	回復／消失	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT値の上昇ー治験薬	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（92）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（	関連あり	グレード4	SAE、疾患進行又は死亡に至ることなく試験治療を中	投与中止	回復／消失	N

の投与中止）	131）			止、AESI			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 値の上昇）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（92）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（211）	関連あり	グレード2	疾患進行又は死亡に至ることなく試験治療を中止	投与中止	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年、左前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴は以下のとおりであった：子宮内膜アブレーション、子宮摘出、耳鳴、子宮平滑筋腫及び智歯抜歯。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：失語症、喘息、頭痛、嗅覚減退、記憶障害及び季節性アレルギー。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の2事象、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の2事象及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法はサルブタモールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 23 U/L（NR：10～33）、AST 18 U/L（NR：10～36）、ALP 58 U/L（NR：30～115）、ビリルビン3.4 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満（NR：0～6.8）、GGT 15 U/L（NR：5～32）及びアルブミン40 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 57）、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 456 U/L、グレード3）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 163 U/L、グレード2）のAESIが報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 71 U/L、ビリルビン4.8 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 25 U/L、及びアルブミン45 g/Lであった。AG-881に対して講じられた措置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 63）、併用薬としてマルチビタミン、ウコン／ショウガ、複数の生薬／複合ビタミン、イベルメクチン、及びケルセチンの投与が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 82）、大麻の投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 85）、グレード2のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはグレード3の**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 213 U/L）に悪化した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 70 U/L、グレード1）の非重篤なAEも報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 572 U/L（グレード3）、ALP 79 U/L、ビリルビン5.5 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満及びアルブミン43 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 92）、グレード3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIはグレード4の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 674 U/L）のAESIに悪化し、医学的に重要なSAEと判断された。グレード1のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEは、グレード2の**γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加**（GGT 91 U/L）の非重篤なAEに悪化した。その他の臨床検査結果は、AST 266 U/L（グレード3）、ALP 97 U/L、ビリルビン9.1 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満及びアルブミン45 g/Lであった。肝炎、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルスなど特異的スクリーニング検査は行わなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード4）及びアスパラギン酸

アミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESI、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード2）の非重篤なAEのためにAG-881の投与は中止され、最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 87）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 93）、大麻の投与が中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 123）、マルチビタミン、ウコン／ショウガ、複数の生薬／複合ビタミン、イベルメクチン及びケルセチンの投与が中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 132）、グレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のSAE／AESIはグレード3（ALT 564 U/L、NR：0～33）に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 258 U/L（グレード3。NR：0～32）、ALP 92 U/L（NR：35～140）、ビリルビン13.7 µmol/L（NR：0～20.5）、直接ビリルビン3.4 µmol/L （NR：0～3.4）、GGT 152 U/L（グレード2。NR：0～36）及びアルブミン43 g/L（NR：35～52）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 156）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESIは消失した。臨床検査結果は、ALT 344 U/L（グレード3。NR：0～33）、AST 157 U/L（グレード2。NR：0～32）、ALP 89 U/L（NR：35～140）、ビリルビン13.7 µmol/L（NR：0～20.5）、直接ビリルビン3.4 µmol/L（NR：0～3.4）及びアルブミン44 g/L（NR：35～52）であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のSAE／AESI、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESI、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード2）の非重篤なAEはAG-881との関連があると判断した。ただし治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード4）のSAE／AESIは、薬物療法、アルコール摂取の増加、THCグミ及びサプリメントとも関連があると述べた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 174）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 94 U/L、グレード1。NR：0～32）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 214 U/L（グレード3。NR：0～33）、ALP 76 U/L（NR：35～140）、ビリルビン10.3 µmol/L（NR：0～20.5）、直接ビリルビン3.4 µmol/L（NR：0～3.4）、GGT 108 U/L（NR：0～36、グレード2）及びアルブミン40 g/L（NR：35～52）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 211）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）の事象はグレード1に改善し、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード2）の事象は消失した。臨床検査結果は、ALT 76 U/L（グレード1。NR：0～33）、AST 47（グレード1。NR：0～32）、ALP 64 U/L（NR：35～140）、ビリルビン10.3 µmol/L（NR：0～20.5）、直接ビリルビン1.7 µmol/L（NR：0～3.4）、GGT 62 U/L（グレード1。NR：0～36）及びアルブミン43 g/L（NR：35～52）であった。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）事象の転帰は軽快、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）事象は未回復であった。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	439		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（全般発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（257）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（258）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2乏突起膠腫と診断され、同年に右前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態はなかった。

痙攣発作事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はラコサミドであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 257）。被験者は2分間持続する**痙攣発作**（全般発作）（グレード3）のSAEのため入院した。本事象のためにプラセボに対して講じられた措置はなかった。レベチラセタム500 mg BIDによる治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 258）、痙攣発作のSAEは消失し、被験者は退院した。治験担当医師は、痙攣発作のSAEはプラセボとの関連はないと判断した。レベチラセタムによる治療は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 309）に中止された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	720		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
自殺念慮（自殺念慮）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（568）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（571）	関連なし	グレード2	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年に左前頭葉の生検を受けた。

既往歴は光視症であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：不安、うつ病、浮動性めまい、疲労、頭痛、高血圧、甲状腺機能低下症、不眠症、片頭痛、痙攣発作及び硝子体浮遊物。

自殺念慮事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はアリピプラゾール、シタロプラム、エスシタロプラムシュウ酸塩、鉄、ラモトリギン、レボチロキシン、calcium mefolinate／シアノコバラミン／ピリドキシン／リボフラビン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩／paracetamol／フェニレフリン塩酸塩、オルメサルタン、サルブタモール、スマトリプタン、ユビデカレノン及び複合ビタミンBであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 564）、被験者は疾患を抱えながら生きていくことは困難で、打ちのめされていると試験チームに訴えた。電話で評価したところ自殺念慮は否定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 567）、アリピプラゾール5 mg QDが開始され、エスシタロプラ

ムは10 mg QDに減量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 568）、自殺念慮（グレード2）のSAEのため入院した。不安とうつ病も増大した。本事象のためプラセボの投与は同日1日間中断された。被験者は連日のグループセラピーに参加し、疾患についての教育を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 571）、自殺念慮のSAEは消失し、被験者は退院した。併用薬のアリピプラゾール、エスシタロプラムシュウ酸塩、シタロプラム、ユビデカレノン、calcium mefolinate／シアノコバラミン／ピリドキシン／リボフラビン及び複合ビタミンBの投与は中止された。治験担当医師は、自殺念慮のSAEはプラセボとの関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 575）、アリピプラゾール 5 mg BID及びエスシタロプラム 15 mg QDが開始された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていたが、妊娠検査の結果を待っていたため一時中断されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	3[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	349		
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
骨壊死（左股関節の虚血性骨壊死）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（237）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（248）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N
骨壊死（左股関節の虚血性骨壊死）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（286）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（288）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年に左側頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：不安、うつ病及び痙攣発作。

骨壊死の2事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はクロナゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム及びミルタザピンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 209）、骨壊死（左股関節）（グレード1）の非重篤なAEが報告された。CTスキャンが行われ、大腿骨頭骨折を伴う左側虚血性骨壊死が示された。20[redacted]年

[redacted]月[redacted]日（Study Day 223）、事象はグレード2に悪化した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 237）、左股関節の疼痛が重度となり救急治療室を受診し、大腿骨頭骨折が確認された。**骨壊死**（左股関節）（グレード3）のSAEの疼痛管理のため被験者は入院した。本事象のためにプラセボに対して講じられた措置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 238）、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 243）、左股関節の関節痛のためヒドロモルフォンPRNが開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 248）、グレード3の骨壊死（左股関節）のSAEはグレード2の非重篤なAEに改善した。翌日（Study Day 249）、有意な疼痛はないと報告された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 268）、ヒドロモルフォンによる治療は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 284）、予定されている左股関節の人工股関節全置換が近づいているためプラセボの投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 286）、グレード3の**骨壊死**（左股関節）のSAEのため入院し、同日、予定されていた左股関節の人工股関節全置換が行われた。Study Day 287及びStudy Day 288にオキシコドンPRNが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 288）、骨壊死（左股関節）のSAEは消失し、被験者は安定した状態で退院した。治験担当医師は、骨壊死（左股関節）のSAE 2事象はいずれもプラセボとの関連はないと判断した。本事象の原因は左大腿骨頭骨折であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 289）、プラセボの投与が再開された。

プラセボの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 349）であった。中央判定により疾患進行が確認されたため、プラセボの投与は中止された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	2[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	260		
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行		

叙述の理由：SAE							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
痙攣発作（痙攣発作の増悪）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（197）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（201）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（2[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年に左前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は痙攣発作であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：失語症、うつ病、注意力障害、浮動性めまい、疲労、頭痛、不眠症、記憶障害、悪心、錯感覚、痙攣発作、耳鳴、振戦及び嘔吐。

痙攣発作の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法はカルシウム／ビタミンD（詳細不明）、大麻、エスリカルバゼピン酢酸エステル（1200 mg QD）、ラコサミド（150 mg BID）、ロラゼパム（2 mg PRN）、メラトニン、ミダゾラム（5 mg PRN）及び複合ビタミンBであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 13）、グレード2の痙攣発作の非重篤なAEが報告され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 168）にグレード3の非重篤なAEに悪化した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 197）、被験者は予定されていた痙攣発作のモニタリング及び脳

波記録（EEG）のため入院したと報告された。入院中、痙攣発作は悪化し、**痙攣発作**（グレード3）のSAEのため入院が延長された。本事象のためにAG-881に対して講じられた措置はなかった。治療内容は、エスリカルバゼピン酢酸エステル800 mg単回投与、及びラコサミド100 mg単回投与であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 198）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 199）の間にラコサミド50 mgの追加投与が3回行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 200）、レベチラセタム1500 mg（静脈内投与）及びプレガバリン100 mgがいずれも単回投与され、被験者は退院した。退院時の処方薬は、ラコサミド（200 mg BIDに増量）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 201）、レベチラセタム1500 mg QD、ロラゼパム1 mg PRN、及びプレガバリン75 mg QDによる治療が開始された。痙攣発作のSAEの転帰は後遺症を残して消失であった。治験担当医師は、痙攣発作の事象はAG-881との関連はなく、併用薬又は疾患によるものであり、本事象は対象疾患及び／又は患者集団で予測される事象であると述べた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 208）、レベチラセタムは1000 mg BID、プレガバリンは75 mg BIDにそれぞれ増量された。1週間後（Study Day 215）、レベチラセタムは500 mg BIDに減量され、プレガバリンは225 mg QDに変更された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 221）、レベチラセタムの投与は中止され、翌日（Study Day 222）、プレガバリンは150 mg BIDに増量された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 223）、レベチラセタム1500 mgが単回静脈内投与され、翌日、レベチラセタム1500 mg BIDで静脈内投与が開始された。

AG-881の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 260）であった。中央判定により疾患進行が確認されたため、AG-881の投与は中止された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	2[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		試験治療を受けた総日数：	340	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	102
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	有害事象

叙述の理由：SAE、AEによる試験治療の中止、AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（102）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（109）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	Y
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（110）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（127）	関連あり	グレード3	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	Y
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（113）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失したが後遺症あり	Y
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（141）	関連あり	グレード4	SAE、疾患進行又は死亡に至	投与中止	回復／消失	Y

加）				ることなく試験治療を中止、AESI			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（155）	関連あり	グレード3	AESI	投与中断	回復／消失	Y

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（2[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）、当被験者はプラセボの初回投与を受けた。当初、プラセボ群に無作為に割り付けられたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にAG-881群にクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年、初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、20[redacted]年に右前頭葉の肉眼的全摘術、20[redacted]年に右前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は報告されなかった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：乾癬及び痙攣発作。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のすべての事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：レベチラセタム及びビタミンD。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 340）に被験者はプラセボの最終投与を受けた。中央判定により疾患進行が確定されたため、プラセボの投与は中止された。被験者はAG-881群にクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与を受けた。当日の臨床検査結果は以下のとおりであった：ALT 16 U/L（NR：10～33）、AST 12 U/L（NR：10～36）、ALP 56 U/L（NR：30～115）、ビリルビン7.87 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 10 U/L（NR：5～32）、アルブミン50 g/L（NR：35～55）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 16）、非重篤なAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（ALT 39 U/L）が報告された。その他の臨床検査結果は、AST 18 U/L、ALP 58 U/L、ビリルビン7.18 µmol/L、GGT 17 U/L及びアルブミン47 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 30）、非重篤なAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）が消失した。臨床検査結果は、ALT 27 U/L、AST 16 U/L、ALP 55 U/L、ビリルビン6.33 µmol/L、GGT 13 U/L及びアルブミン48 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 86）、非重篤なAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（ALT 55 U/L）が報告された。その他の臨床検査結果は、AST 23 U/L、ALP 56 U/L、ビリルビン7.01 µmol/L、GGT 19 U/L及びアルブミン49 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 102）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAEがグレード2のAESIの**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**［ALT 184 U/L（NR：0～54）］に増悪した。また、非重篤なAEのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）［AST 80 U/L（NR：0～30）］も報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 46 U/L（NR：0～125）、ビリルビン13.68 µmol/L（NR：0～17.10）、及びアルブミン47 g/L（NR：33～48）であった。AG-881は、AESIのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）及び非重篤なAEのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グ

レード1）により翌日（Study Day 103）中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 110）、AESIのグレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がAESIのグレード3の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 275 U/L、NR：10～33）に増悪した。その他の臨床検査結果は、AST 94 U/L（NR：10～36、グレード1）、ALP 61 U/L（NR：30～115）、ビリルビン8.38 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 21 U/L、及びアルブミン49 g/L（NR：35～55）であった。AG-881は引き続き中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 113）、AEのグレード1のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がAESIのグレード2の**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 139 U/L、NR：10～36）に増悪した。

その他の臨床検査結果は、ALT 358 U/L（NR：10～33、グレード3）、ALP 67 U/L（NR：30～115）、ビリルビン10.09 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 19 U/L、及びアルブミン46 g/L（NR：35～55）であった。AG-881は引き続き中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 128）、AESIのグレード3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がAESIのグレード4の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 800 U/L、NR：10～33）に増悪し、医学的に重要なSAEとみなされた。AESIのグレード2のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（）は、AESIのグレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 338 U/L、NR：10～36）に増悪した。その他の臨床検査結果は、ALP 66 U/L（NR：30～115）、ビリルビン11.46 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 29 U/L及びアルブミン50 g/L（NR：35～55）であった。肝超音波検査により、肝右葉に小さな低エコー腫瘤が認められ、肝臓の頭尾方向の直径は13.0 cmであり、エコー輝度が上昇したと考えられた。腹部の磁気共鳴画像法（MRI）検査が実施されたが、造影剤の注射後のシステム障害が原因で限定的であり、動脈相のシーケンスは得られなかった。MRIでも超音波検査で特定されたものと同一の小さな肝腫瘤が認められた。肝病変の軽度の造影が示唆された。肝内管拡張や腹水は認められなかった。胆嚢、脾臓、膵臓、副腎、大動脈、骨組織及び左腎には著変なしであった。腎臓の上端に近接する小さな右腎嚢胞が認められた。水腎症はみられなかった。精密検査は実施されていない。その後、AG-881の投与は、AESIのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード4）により中止された。本被験者のAG-881最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 102）であった。

A型肝炎、B型肝炎及びC型肝炎並びに自己免疫性肝炎に対する抗体検査は陰性であった（確認日不明）。毒物曝露、アルコール摂取、娯楽薬使用の報告はなく、追加の薬剤投与も報告されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 130）、ALT増加に対してprednisone 10 mg QD、胃食道逆流性疾患予防のためパントプラゾールの投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 134）、国際標準比（INR）は1.1であった。臨床検査結果は、ALT 871 U/L（NR：10～33、グレード4）、AST 333 U/L（NR：10～36、グレード3）、ALP 81 U/L（NR：30～115）、ビリルビン6.84 µmol/L（NR：0～18.81）、GGT 41 U/L（グレード1）及びアルブミン43 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 135）、臨床検査結果は、ALT 1034 U/L（NR：0～54、グレード3）、AST 414 U/L（NR：0～30、グレード3）、ALP 63 U/L（NR：0～125）、総ビリルビン0.8 mg/dL（NR：0～1）、及び直接ビリルビン0.2 mg/dL（NR：0～0.2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 149）、AESIのグレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がグレード3のAESIのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 608 U/L、NR：0～54）に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 222 U/L（NR：0～30、グレード3）、ALP 100 U/L（NR：0～125）及びビリルビン10.26 µmol/L（NR：0～17.10）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 151）、prednisoneが40 mg QDに増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 156）、AESIのグレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がグレード1のAE（AST 88 U/L、NR：0～30）に改善した。その他の臨床検査結果は、ALT 297 U/L（NR：0～54、グレード3）、ALP 63 U/L（NR：0～125）及びビリルビン15.39 µmol/L（NR：0～17.10）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 163）、AESIのグレード3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がグレード1のAE（ALT 153 U/L、NR：0～54）に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 55 U/L（NR：0～30、グレード1）、ALP 58（NR：0～125）、総ビリルビン0.9 mg/dL、直接ビリルビン0.2 mg/dLであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 207）、prednisoneが20 mg QDに減量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 236）、持続するALT増加に対してブデソニド3 mg TIDの投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 247）、肝MRIにより、後区域の肝ドーム部に1.1 cmの結節、T1強調画像の低信号、T2強調画像の高信号、早期造影及びウォッシュアウトの遅延が示された。他の異常は認められなかった。

治験担当医師は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIすべてをAG-881との関連ありと判定した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、被験者は治験薬の投与を中止していたが、試験への参加は継続していた。非重篤なAEのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）は持続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	4[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	52		
		試験治療中止の理由：	被験者の希望により試験治療を中止		

叙述の理由：SAE

MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
自殺念慮（自殺念慮）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（21）	関連なし	グレード4	SAE	投与中断	回復／消失	N
中毒性脳症（中毒性脳症）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（36）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（37）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N
脳症（脳症）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（43）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（43）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N
自殺念慮（自殺念慮）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（52）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（53）	関連なし	グレード4	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にプラセボが初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年に右前頭葉の生検及び肉眼的全摘

術を受けた。

既往歴は胆嚢切除、子宮摘出及び子宮平滑筋腫であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：不安、喘息、胆道ジスキネジア、うつ病、下痢、憩室炎、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛、高血圧、円錐角膜、悪心、痙攣発作及び嘔吐。

自殺念慮の初回事象の発現時及び中毒性脳症の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法は大麻、クロナゼパム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ファモチジン、リシノプリル、ニコチン、ニコチンポラクリレックス、オクスカルバゼピン、サルブタモール、ベンラファキシン及びビタミンE（詳細不明）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 16）のCycle 1／Day 15の来院時に、2週間の自殺念慮があると述べ、救急治療室（ED）へ入室させた。被験者は**自殺念慮**（グレード4）のSAEのため入院した。入院時に、睡眠障害、快感消失、頻繁な罪悪感、気力のなさ、集中力欠如、食欲不振、衝動的で反動的な行動、精神運動性激越及び希死念慮など、大うつ病に一致する症状が報告された。被験者は診断を受けてから気分が落ちこんでおり、最近では自殺念慮が受動的から能動的でより衝動的になり、この状態は腫瘍と関係がないのか腫瘍のためより衝動的になっているのか心配していると述べた。また、衝動性は診断以降大幅に増加したと述べたが、直接危害を及ぼしたことはなく、落ち着いていて協力的であった。さらに、薬物療法は効果がなく、主に腫瘍のため脱抑制となって苦悩や抑うつ症状を起こしていると報告した。また、食事をほとんどとらず、何日もとらないこともしばしばあるとも述べた。本SAEのため、プラセボの投与は当日中断された。

入院中の精神科的診断は、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、及びCOVIDや家族との対立、癌の予後について全般的に打ちのめされ泣くに伴いうつ病が悪化した。入院前約1カ月間に市販薬（OTC）の過量投与（OD）など、7回の自殺企図があった。担当の腫瘍専門医は、現在のところ治験薬がうつ病悪化の原因になっているというエビデンスはないが、次回の来院時まで治験薬投与の中断を継続するよう助言した。ベンラファキシンが225 mg QDから300 mg QDに増量されたが、忍容性は良好であった。さらに、サポートを強化するために個人療法及び作業療法（OT）の知覚評価を紹介した。グループ療法にも参加し、入院中に情動が著明に改善した。被験者は、改善した状態を維持することに非常に意欲的であった。自殺念慮を否定し、未来志向的となった。セラピストによる電話診察を受け、その診察内容が非常に役に立ったと感じていた。リスク因子、保護因子、入院時の状況、及び自傷と攻撃念慮を含む心的状態について、入院記録及び被験者との面談内容を用いて評価した。静的リスク因子と動的リスク因子を評価し、検討した。動的リスク因子について対応し、静的因子をリスク評価に組み込んだ。被験者は民族的出自、外傷歴、脳腫瘍などの主な医学的問題、自殺企図歴、衝動性歴、最近の入院及び物質乱用歴などのリスク因子があり、慢性的にリスクが高い状態であると考えられた。一方、性別、子供、安定した収入と住居、ケアへのアクセス、ケアへの参加、セラピストとの関係、社会的サポート、他者に対する責任感、現在の薬物療法遵守状況、積極的物質使用がないこと、及び火器へのアクセスがないことなど多数の保護因子もあった。被験者の気分は安定しており、活動性の精神病のエビデンスはなかった。さらに、現在、自殺念慮や殺人念慮はなく、自己又は他者に対する危害の計画や意図はなく、未来志向的であり、安全性計画に積極的に取り組み、薬物療法の管理及び外来での経過観察を継続する予定であると述べた。これらのことから、被験者は入院施設から退院する準備が整っており、精神状態は外来で管理できると評価された。

退院前（日付不明）の被験者の精神状態を評価したところ、行動は冷静、協力的でアイコンタクトも良好であり、「気分がよくなり家に帰りたい」と述べ、息子の話をする時や外

来担当セラピストと接する時はより感情的な反応があり、明るくなったと判断された。思考回路は合理的でまとまりがあり、妄想的要素はなく、幻聴／幻視（AH／VH）はなく、今後の予定を真剣に考えており、認知機能に問題はなく、洞察力や判断力も良好で、精神運動制止や精神運動性激越（PMR又はPMA）はなく、自殺念慮や殺人念慮もなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 21）、自殺念慮のSAEは消失し、被験者は退院した。退院時の処方薬はベンラファキシンであった。治験担当医師は自殺念慮のSAEはプラセボとの関連はないと判断し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 23）にプラセボの投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 36）、クロナゼパムを規定量以上摂取した後歩行困難、左側の回内筋ドリフト、及び不明瞭発語／精神状態変化が発現したため、EDに来院した。被験者は**中毒性脳症**（グレード3）のSAEのため入院し、この事象は医学的に重要と判断された。プラセボに対して講じられた措置はなかった。被験者の症状はすぐに消失し、中毒性脳症の診断が支持された。

頭部／頸部のCT血管造影（CTA）では（日付不明）、頭蓋内に急性所見はなかった。頭部のCTスキャンでは右前頭葉に手術による変化があったが、灰白質白質接合部に異常はなく、出血、浮腫又は占拠性腫瘤の所見もなく、急性虚血性変化もなかったが、頭蓋冠／頭皮に右前頭部の開頭術による変化がみられた。脳の磁気共鳴画像法（MRI）検査の所見により、右前頭葉の術後、乏突起膠腫切除後の変化は安定しており、腫瘍進行の所見はなく、急性梗塞、出血、頭蓋内腫瘤病変はないと結論付けられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 37）、中毒性脳症のSAEは消失し、被験者は退院した。治験担当医師は、中毒性脳症のSAEはプラセボとの関連はなく、本事象は併用薬又は合併症が原因であると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、Cycle 2/Day 15の来院が行われた。来院時に治験分担医師は、クロナゼパムとオクスカルバゼピンの過量投与に関連する脳症を疑った。被験者は**脳症**（グレード3）のSAE及び自殺念慮の可能性のためEDに入院し、脳症の事象は医学的に重要と判断された。脳症の事象の発現時に継続していた併用薬／療法は以前に報告されたとおりであるが、ファモチジンが除外され、アスコルビン酸、コレカルシフェロール及びイブプロフェンが追加された。プラセボに対して講じられた措置はなかった。治療として乳酸ハロペリドールが静脈内投与された。脳症のSAEは同日消失し、被験者は退院した。治験担当医師は、脳症のSAEはプラセボとの関連はなく、併用薬又は疾患が原因と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 52）、被験者は錠剤過量摂取の計画などの自殺念慮のためEDに入院した。被験者は**自殺念慮**（グレード4）のSAEのためEDに入院し、本事象は医学的に重要と判断された。2回目の自殺念慮の事象発現時に継続していた併用薬／併用療法は以前に報告されたとおりであるが、シアノコバラミンが追加された。被験者は措置入院となり、オランザピンPRNによる治療が行われた。本SAEのためプラセボの投与は翌日（Study Day 53）中断され、その後、同意撤回のため中止された。プラセボの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 52）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 53）、自殺念慮のSAEは消失し、被験者はEDを退院して精神科入院施設に転院した。治験担当医師は、自殺念慮のSAEはプラセボとの関連はなく、併用薬又は疾患が原因と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 79）、被験者は試験参加への同意を撤回した。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	4[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）		
		試験治療を受けた総日数：	777		
		試験治療中止の理由：	継続中		

叙述の理由：SAE							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
処置後感染（傷害、中毒および処置合併症［その他］：術後感染）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（609）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（631）	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	回復／消失	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の乏突起膠腫と診断され、同年に右前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴は足関節部骨折、関節痛、関節鏡検査、生検、皮膚生検、帝王切開、胆嚢切除、胆嚢炎、女性不妊手術、医療機器除去、骨折観血的整復、化膿性肉芽腫、子宮頸部スミア及び腱形成であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：関節痛、背部痛、皮膚良性新生物、血中乳酸脱水素酵素増加、うつ病、湿疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、胃食道逆流性疾患、片頭痛、肥満、睡眠時無呼吸症候群、表在性炎症性皮膚症及び霧視。

処置後感染事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はイブプロフェン、アセチルサリチル酸、カフェイン、paracetamol、オンダンセトロン、モダフィニル、酸化マグネシウム、スピロノラクトン、パントプラゾールナトリウムセスキ水和物、クロルフェニラミ

ンマレイン酸塩、デキストロメトロファン臭化水素酸塩、フェニレフリン塩酸塩、メチルプレドニゾロン、ノルトリプチリン塩酸塩、ドクサート、ヒドロモルフォン、ラベタロール、オキシコドン、paracetamol、センノシドa+b、アセタゾラミド、amfetamine aspartate、amfetamine sulfate、dexamfetamine saccharate、dexamfetamine sulfate、マクロゴール3350、メトクロプラミド、セフロキシム、ヘパリン、ヒドララジン、リシノプリル及びタムスロシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 601）、予定されていた手術のためAG-881の投与は中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 603）、頭蓋底MRIスキャンで最近発見された、関連のない骨突起を切除する半選択的手術を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 609）、**処置後感染**（グレード3）のSAEのため入院が延長された。術後、被験者は頭痛が悪化したと訴え、術前のベースラインでは7.1×10^9/Lであった白血球（WBC）数は14.8×10^9/L及び18.6×10^9/L（NR：3.8～10.6）に増加した。同日、鼻内視鏡検査、ドレーン留置を伴う腰椎穿刺が行われ、創培養が行われた。脳脊髄液は混濁しており多くのWBCがみられたが、微生物はなかった。脳皮弁の深創培養で、中等度のグラム陽性球菌及び少数のグラム陽性桿菌がみられた。処置後感染のSAEのためAG-881の投与中断は継続された。治療としてバンコマイシンが静脈内投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 614）、腰椎ドレーンが抜去された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 623）、被験者は退院した。退院時のWBC数は8.2×10^9/Lであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 625）、AG-881（40 mg）の投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 631）、処置後感染のSAEは消失したと判断された。治験担当医師は、処置後感染のSAEとAG-881との関連はなく、併用薬又は疾患（詳細不明）が原因と判断した。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は継続されていた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	AG-881	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	AG-881		
年齢（歳）：	5[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	255		
		試験治療中止の理由：	中央判定による疾患進行		

叙述の理由：SAE、AESI							
MedDRA基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（87）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（115）	関連あり	グレード2	AESI	投与中断	回復／消失	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（185）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（192）	関連あり	グレード2	AESI	複数	回復／消失	N
肺の悪性新生物（悪性の肺新生物）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（222）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（288）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N
アスパラギン酸アミノトラ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（256	関連あり	グレード2	AESI	用量変更なし	未回復／未消	N

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）	）／継続中					失	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（256）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（309）	関連あり	グレード3	AESI	用量変更なし	回復／消失したが後遺症あり	N

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳女性）からAG881-C-004試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にAG-881が初回投与された。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、同年に左半球の亜全摘術を受けた。

既往歴は基底細胞癌、帝王切開、癌手術、閉経、皮膚新生物切除、皮膚有棘細胞癌、滑液嚢腫、タバコ乱用、抜歯及び斜頚であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：感情不安定、不安、接触皮膚炎、薬物過敏症（アンピシリン、コデイン、フルバスタチン、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、プラバスタチン、プソイドエフェドリン、シンバスタチン、バレニクリン）、ドライアイ、足骨折、陰部ヘルペス、頭痛、高コレステロール血症、椎間板変性症、マグネシウム欠乏、記憶障害、複合アレルギー、拘束性肺疾患、側弯症、2型糖尿病、及びビタミンD欠乏。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の初回事象の発現時に継続していた併用薬又は併用療法はアセチルサリチル酸、下痢の抑制のためのプロバイオティクス、クエン酸カルシウム、コレカルシフェロール、ロラゼパム、グリシン酸マグネシウム、オメガ3脂肪酸及びparacetamol（325 mg PRN）であった。2回目及び3回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象、肺の悪性新生物の事象、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象の発現時点で継続していたその他の併用薬又は併用療法はユビデカレノン及びロスバスタチンカルシウムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 21 U/L（NR：10～33）、AST 16 U/L（NR：10～36）、ALP 115 U/L（NR：30～115）、ビリルビン3.4 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満（NR：0～6.8）、GGT 13 U/L（NR：5～32）及びアルブミン46 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 45）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 34 U/L、グレード1）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、AST 21 U/L、ALP 99 U/L、ビリルビン4.1 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 16 U/L及びアルブミン46 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 87）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEは、グレード2の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 107 U/L）のAESIに悪化した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 45 U/L、グレード1）の非重篤なAEも報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 93 U/L、ビリルビン

3.1 µmol/L、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 23 U/L及びアルブミン45 g/Lなどであった。翌日（Study Day 88）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIのためAG-881の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 93）、腹部超音波検査が行われ、脂肪肝がみられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 115）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIは、非重篤なAE（ALT 83 U/L、グレード1。NR：6～29）に改善した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEは消失した。その他の臨床検査結果は、AST 32 U/L（NR：10～35）、ALP 83 U/L（NR：37～153）、ビリルビン6.8 µmol/L（NR：3.4～20.5）及びアルブミン44 g/L（NR：36～51）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 125）、AG-881（40 mg QD）の投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 157）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 37 U/L、グレード1。NR：10～36）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 77 U/L（グレード1。NR：10～33）、ALP 92 U/L（NR：30～115）、ビリルビン2.9 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 22 U/L及びアルブミン46 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 185）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEは、グレード2の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 117 U/L、NR：10～33）のAESIに悪化した。その他の臨床検査結果は、AST 48 U/L（グレード1。NR：10～36）、ALP 103 U/L（NR：30～115）、ビリルビン2.5 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 25 U/L及びアルブミン45 g/L（NR：35～55）であった。翌日（Study Day 186）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIのためAG-881の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 192）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIは非重篤なAE（ALT 85 U/L、グレード1。NR：6～29）に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 37 U/L（グレード1。NR：10～35）、ALP 88 U/L（NR：37～153）、ビリルビン6.8 µmol/L（NR：3.4～20.5）及びアルブミン41 g/L（NR：36～51）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 202）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIのため、AG-881は減量（20 mg QD）して再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 222）、スクリーニングの目的で胸部CTスキャンが行われた。右上葉に肺小結節（17 × 12 mm）が確認され、悪性疾患の疑いがあった。**肺の悪性新生物**（グレード3）のSAEが報告された。AG-881に対して講じられた措置はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 256）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEは、グレード3の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT：208 U/L、NR：10～33）のAESIに悪化した。**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（AST 99 U/L、グレード2。NR：10～36）のAESIも報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 121 U/L（グレード1。NR：30～115）、ビリルビン4.6 µmol/L（NR：0～18.8）、直接ビリルビン3.4 µmol/L未満、GGT 45 U/L（グレード1）、及びアルブミン48 g/L（NR：35～55）であった。同日、中央判定により疾患進行が確認されたため、AG-881の投与は中止された。AG-881の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 255）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 288）、被験者は肺新生物に対して定位放射線照射を受け、肺

の悪性新生物のSAEの転帰は後遺症を残して消失と判断された。治験担当医師は、肺の悪性新生物のSAEはAG-881との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 309）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード3）のAESIの転帰は後遺症を残して消失であった。臨床検査の結果は報告されていない。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のAESIはいずれもAG-881との関連があると判断した。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード2）のAESIは未回復であった。

12.2　AG881-C-004 試験（日本人）

被験者の叙述					
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	乏突起膠腫	**実際の投与：**	ボラシデニブ		
年齢（歳）：	7[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	男性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	47		
		試験治療中止の理由：	有害事象		

叙述の理由：SAE、AE による試験治療の中止、AESI							
MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（43）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（55）	関連あり	グレード 4	SAE、AE による試験治療の中止、AESI	投与中止	回復／消失	N
アスパラギン酸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）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（43）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（69）	関連あり	グレード 3	SAE、AESI	用量変更なし	回復／消失	N
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（56）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（74）	関連あり	グレード 3	SAE、AESI	該当なし	回復／消失	N
倦怠感（倦怠感）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（71）	関連あり	グレード 3	SAE	該当なし	回復／消失	N

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（75）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（88）	関連あり	グレード 2	AESI	該当なし	回復／消失	N

Study Day はボラシデニブの初回投与からの日数を指す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（7[redacted]歳男性）から AG881-C-004 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブが初回投与された。

20[redacted]年に初めて乏突起膠腫（グレード 2）と診断され、同年に右前頭葉の肉眼的全摘術を受けた。

既往歴は報告されていない。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：便秘、椎間板突出及び痙攣発作。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の初回事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ラコサミド、酸化マグネシウム及びペランパネル。2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していたその他の併用薬又は併用療法：システイン、グリシン及びグリチルリチン酸。倦怠感及び 3 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ラコサミド、酸化マグネシウム、ペランパネル及びウルソデオキシコール酸。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）の臨床検査結果は、ALT 11 U/L（NR：10～40）、AST 12 U/L（NR：10～43）、ALP 107 U/L（NR：43～115）、ビリルビン 5.6 µmol/L（NR：0～18.8）、GGT 15 U/L（NR：10～49）及びアルブミン 44 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 29）の臨床検査結果は、ALT 14 U/L、AST 11 U/L、ALP 95 U/L、ビリルビン 2.9 µmol/L、GGT 19 U/L 及びアルブミン 41 g/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 4）（ALT 1083 U/L）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 3）（AST 454 U/L）の注目すべき有害事象（AESI）／SAE が報告された。血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）（ALP 186 U/L）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 2）（GGT 133 U/L）の非重篤な AE も報告された。その他の臨床検査結果は、ビリルビン 8.0 µmol/L 及びアルブミン 45 g/L であった。

日付は不明であるが、A 型肝炎、B 型肝炎及び B 型肝炎ウイルス DNA 検査は陰性であった。腹部超音波検査では、肝門部周囲のリンパ節腫脹が認められた。追加の肝検査は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 47）の臨床検査結果は、ALT 1199 U/L（NR：10～42、グレード 4）、AST 540 U/L（NR：12～30、グレード 3）、ALP 212 U/L（NR：38～113、グレード 1）、ビリルビン 18.8 µmol/L（NR：5.1～22.2）及び GGT 229 U/L（NR：9～54、グレード 2）であった。同日、被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 4）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）の AESI／SAE のため入院した。システイン、グリシン及びグリチルリチン酸の静脈内投与が開始された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 4）の AESI／SAE のため、ボラシデニブの投与は翌日（Study Day 48）中止され、最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 47）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 56、ボラシデニブ最終投与から 9 日後）、グレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の AESI／SAE は、グレード 3 の**アラニンアミノトランスフェ**

ラーゼ増加に改善した（ALT 666 U/L）。その他の臨床検査結果は、AST 245 U/L（グレード 3）、ALP 238 U/L（グレード 1）、ビリルビン 30.8 µmol/L（グレード 1）及び GGT 265 U/L（グレード 2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 57、ボラシデニブ最終投与から 10 日後）、被験者は退院した。ALT 増加及び AST 増加に対する治療がウルソデオキシコール酸に変更された。同日、被験者は疲労と食欲不振を報告し、**倦怠感**（グレード 3）の SAE が報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 67、ボラシデニブ最終投与から 20 日後）、血中ビリルビン増加（グレード 2）（ビリルビン 51.3µmol/L）の非重篤な AE が報告された。グレード 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE は、グレード 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 377 U/L）の非重篤な AE に増悪した。その他の臨床検査結果は、ALT 406 U/L（グレード 3）、AST 182 U/L（グレード 3）及び ALP 223 U/L（グレード 1）であった。被験者は疲労が増悪し、自力で歩くことができなくなった。被験者は倦怠感（グレード 3）の SAE のため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 70、ボラシデニブ最終投与から 23 日後）、グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の AESI／SAE は、グレード 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 80 U/L）の非重篤な AE に改善した。その他の臨床検査結果は、ALT 233 U/L（グレード 3）、ALP 206 U/L（グレード 1）、ビリルビン 46.2 µmol/L（グレード 2）及び GGT 360 U/L（グレード 3）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 71）、倦怠感の SAE は消失し、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 75、ボラシデニブ最終投与から 28 日後）、グレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の AESI／SAE は、グレード 2 の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 160 U/L）の AESI に改善した。グレード 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE は、グレード 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT 289 U/L）の非重篤な AE に改善した。その他の臨床検査結果は、AST 69 U/L（グレード 1）、ALP 201 U/L（グレード 1）及びビリルビン 30.8 µmol/L（グレード 1）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 89、ボラシデニブ最終投与から 42 日後）、グレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の AESI はグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE に改善し、血中ビリルビン増加（グレード 2）の非重篤な AE は消失した。臨床検査結果は、ALT 54 U/L（グレード 1）、AST 31 U/L（グレード 1）、ALP 158 U/L（グレード 1）、ビリルビン 24.0 µmol/L（グレード 1）及び GGT 205 U/L（グレード 2）であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の全 AESI／SAE、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の AESI、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の AESI／SAE、及び倦怠感の SAE はボラシデニブと関連があると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 117、ボラシデニブ最終投与から 70 日後）、グレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE は、グレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 153 U/L）の非重篤な AE に増悪した。その他の臨床検査結果は、AST 75 U/L（グレード 1）、ALP 154 U/L（グレード 1）、ビリルビン 22.2 µmol/L 及び GGT 216 U/L（グレード 2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 131、ボラシデニブ最終投与から 84 日後）、グレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE はグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE に改善し、グレード 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE はグレード 1 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE に改善し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）の非重篤な AE は消失した。臨床検査結果は、ALT 55 U/L（グレード 1）、AST 30 U/L、ALP 134 U/L（グレード 1）、ビリルビン 17.1 µmol/L 及び GGT 154 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 152、ボラシデニブ最終投与から 105 日後）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）の非重篤な AE は消失した。臨床検査結果は、ALT 24 U/L、AST 19 U/L、ALP 124 U/L（グレード 1）、ビリルビン 13.7 µmol/L 及び GGT 90 U/L（グレード 1）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 210、ボラシデニブ最終投与から 163 日後）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）と γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 1）の非重篤な AE は消失した。臨床検査結果は、ALT 12 U/L、AST 14 U/L、ALP 108 U/L、ビリルビン 12.0 µmol/L 及び GGT 31 U/L であった。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。

被験者の叙述					
被験者ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	無
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	ボラシデニブ		
年齢（歳）：	6[redacted]	**初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
性別：	女性	**最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
		試験治療を受けた総日数：	391		
		試験治療中止の理由：	有害事象		

叙述の理由：SAE、AEによる試験治療の中止

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
靭帯捻挫（左右の足関節捻挫）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（41）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（112）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失	N
穿孔性虫垂炎［急性虫垂炎（穿孔性）］	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（295）／継続中	関連なし	グレード3	SAE	投与中断	軽快	N
胃腺癌［胃癌（乳頭腺癌）］	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（335）／継続中	関連なし	グレード2	SAE、AEによる試験治療の中止	投与中止	未回復／未消失	N
膵神経内分泌腫瘍（膵臓の神経内分泌腫瘍）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（363）／継続中	関連なし	グレード2	SAE	用量変更なし	未回復／未消失	N

Study Day はボラシデニブの初回投与からの日数を指す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（6[redacted]歳女性）から AG881-C-004 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブが初回投与された。

20[redacted]年に初めて星細胞腫（グレード 2）と診断され、同年に左前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴：化学療法、卵巣摘除、卵巣嚢胞及び放射線療法。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：子宮内膜症、てんかん、頭痛、片麻痺及び子宮平滑筋腫。

靭帯捻挫の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：水酸化アルミニウム、apronal、カフェイン、イブプロフェン、paracetamol 及びバルプロ酸ナトリウム。水酸化アルミニウム、apronal、カフェイン、イブプロフェン及び paracetamol の投与は、穿孔性虫垂炎の事象発現前に中止された。

胃腺癌及び膵神経内分泌腫瘍の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：バルプロ酸ナトリウム。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 41）、転倒（グレード1）の非重篤なAEが報告されたが、同日中に消失した。**靭帯捻挫**（グレード3）のSAEも報告された。ボラシデニブに対して講じられた措置はない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、X線検査で骨折の所見はなかった。治療としてparacetamol及びケトプロフェンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 45）、被験者の足首の疼痛が増悪して日常生活動作が困難になり、同日、靭帯捻挫（グレード3）のSAEのため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 56）、被験者の疼痛と腫脹は改善し、日常生活動作が支障なく行えるようになった。被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 112）、靭帯捻挫（グレード3）のSAEは消失した。治験担当医師は、靭帯捻挫のSAEはボラシデニブと関連がないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 292）、下痢（グレード2）の非重篤なAEが報告された。治療としてclostridium butyricumが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 295）、被験者は下痢と持続的な右下腹部痛のため来院した。臨床検査結果（報告なし）とCTスキャンでは、急性虫垂炎が示された。同日、被験者は**穿孔性虫垂炎**（グレード3）のSAEのため入院した。被験者はnothing per os（NPO）となり、ピペラシリン／タゾバクタム静注、アミノ酸／電解質／グルコース／塩酸チアミン静注及びparacetamol静注による治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 296）、本事象のためボラシデニブの投与は中断された。継続中の下痢に対して抗生物質耐性乳酸菌の投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 302）、ピペラシリン／タゾバクタム静注療法及びアミノ酸（詳細不明）／電解質（詳細不明）／グルコース／塩酸チアミン静注療法が終了した。炎症の臨床所見が消失し、C-反応性蛋白は0.91 mg/dLであった（NRの報告なし）。同日、被験者は退院し、ボラシデニブの投与が再開された。穿孔性虫垂炎（グレード3）のSAEの転帰は軽快と判断された。治験担当医師は、穿孔性虫垂炎のSAEはボラシデニブと関連がないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 308）、非重篤な下痢（グレード2）のAEは消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 310）の臨床検査結果は、白血球数$4.98 \times 10^3/\mu L$（NRの報告なし）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 325）、結腸内視鏡検査が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 329）、被験者は20[redacted]年[redacted]月に予定されていた虫垂切除のため、術前検査を受けた。生検と詳細不明のX線検査に加え、被験者の希望により上部内視鏡検査が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 335）、上部内視鏡検査の結果、胃乳頭腺癌が発見された。**胃腺癌**（グレード2）の医学的に重要なSAEが報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 335）、上部内視鏡検査が再度行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 343）、PET／CTスキャンで膵臓腫瘍が示された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 349）、超音波内視鏡検査と詳細不明のX線検査が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 356）、超音波内視鏡下穿刺吸引法が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 363）、穿刺吸引の結果、膵臓の神経内分泌腫瘍が陽性であった。**膵神経内分泌腫瘍**（グレード 2）の医学的に重要な SAE が報告された。臨床検査結果に特記されるものはなかった。被験者からは重大な症状は報告されなかった。本事象のためにボラシデニブに対して講じられた措置はない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 391）、胃腺癌の SAE のためボラシデニブの投与は中止され、最終投与日は同日であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 400）、被験者はニボルマブ／オキサリプラチンによる治療を開始した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、治験薬投与は中止されていたが被験者は試験参加を継続していた。胃腺癌（グレード 2）及び膵神経内分泌腫瘍（グレード 2）の SAE は継続していた。治験担当医師は、胃腺癌及び膵神経内分泌腫瘍の SAE はボラシデニブと関連がないと判断した。

被験者の叙述					
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	プラセボ	**被験者のクロスオーバーの有無：**	有
診断：	星細胞腫	**実際の投与：**	プラセボ		
年齢（歳）：	6[redacted]	**クロスオーバー前の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の初回投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	男性	**クロスオーバー前の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**クロスオーバー後の最終投与日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）
		クロスオーバー前に試験治療を受けた総日数：	11	**クロスオーバー後に試験治療を受けた総日数：**	340
		クロスオーバー前の試験治療中止の理由：	その他：早期に有効性が確認されたため、治験依頼者が試験の開鍵を決定	**クロスオーバー後の試験治療中止の理由：**	継続中

叙述の理由：SAE、AESI

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**	**クロスオーバー後であったか（Y/N）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（155）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（168）	関連あり	グレード 2	AESI	投与中断	回復／消失	Y
加齢黄斑変性（加齢黄斑変性）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（343）／継続中	関連なし	グレード 2	SAE	投与中断	未回復／未消失	Y

Study Dayはボラシデニブの初回投与からの日数を指す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（6[redacted]歳男性）からAG881-C-004試験参加への、署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study-Day-30）にプラセボが初回投与された。当初、本試験のプラセボ群に無作為化されたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にボラシデニブにクロスオーバーして投与を受けた。

20[redacted]年に初めてグレード2の星細胞腫と診断され、20[redacted]年に右前頭葉の亜全摘術を受けた。

既往歴は虫垂炎、下肢骨折及びウイルス性髄膜炎であった。

試験組入れ時に持続していた疾患／状態：腰ヘルニア、シュワン細胞腫及び季節性アレルギー。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：ラクトミン及びウルソデオキシコール酸。加齢黄斑変性の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法：カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、カリジノゲナーゼ及びウルソデオキシコール酸。

プラセボの最終投与はクロスオーバー前の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day - 20）であった。有効性が早期に確認されたことにより、治験依頼者が試験の開鍵を決定したため、プラセボの投与は中止された。被験者はボラシデニブにクロスオーバーし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与を受けた。同日、ボラシデニブの初回投与前の臨床検査結果は、ALT 14 U/L（NR：10～40）、AST 20 U/L（NR：10～43）、ALP 62 U/L（NR：43～115）、ビリルビン4.6 µmol/L（NR：0～18.8）、GGT 40 U/L（NR：10～49、グレード1）及びアルブミン40 g/L（NR：35～55）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード1）（GGT 61 U/L）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 27 U/L、AST 26 U/L、ALP 64 U/L、ビリルビン9.1 µmol/L及びアルブミン42 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 113）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（ALT 56 U/L）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、AST 36 U/L、ALP 56 U/L、ビリルビン8.9 µmol/L、GGT 60 U/L（グレード1）及びアルブミン38 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 127）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（AST 55 U/L）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 94 U/L（グレード1）、ALP 62 U/L、ビリルビン8.6 µmol/L、GGT 65 U/L（グレード1）及びアルブミン41 g/Lであった。ウルソデオキシコール酸による治療が Study Day 134に開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 155）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の非重篤なAEが、グレード2の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（ALT 144 U/L）のAESIに増悪した。その他の臨床検査結果は、AST 75 U/L（グレード1）、ALP 58 U/L、ビリルビン9.2 µmol/L、GGT 66 U/L（グレード1）及びアルブミン40 g/Lであった。本事象のためStudy Day 160にボラシデニブの投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 169）、グレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のAESIは、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 87 U/L）の非重篤なAEに改善した。その他の臨床検査結果は、AST 48 U/L（グレード1）、ALP 63 U/L、ビリルビン7.5 µmol/L、GGT 64 U/L（グレード1）及びアルブミン39 g/Lであった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はボラシデニブと関連があると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 175）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEは消失した。翌日（Study Day 176）の臨床検査結果は、ALT 68 U/L（グレード1）、AST 37 U/L、ALP 61 U/L、ビリルビン8.9 µmol/L、GGT 61 U/L（グレード1）及びアルブミン38 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 185）、ボラシデニブの投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 193）、加齢黄斑変性（グレード1）の非重篤なAEが報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 197）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（AST 45 U/L）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 63 U/L（グレー

ド1）、ALP 58 U/L、ビリルビン6.3 µmol/L、GGT 59 U/L（グレード1）及びアルブミン39 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 200）、加齢黄斑変性に対してカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム及びカリジノゲナーゼによる治療が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 206）、蛍光血管造影が行われた（結果の報告なし）。

被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 230）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 289）にアフリベルセプトの眼内注射を受ける前に、モキシフロキサシン点眼薬を1週間予防目的で
使用した。また、被験者はStudy Day 230のアフリベルセプトの注射後に1回、オフロキサシンを使用した。ボラシデニブは2 回のアフリベルセプト注射の前後の合計 3日間は投与中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 321）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の非重篤なAEは消失した。臨床検査結果は、ALT 54 U/L（グレード1）、AST 41 U/L、ALP 67 U/L、ビリルビン6.0 µmol/L、GGT 79 U/L（グレード1）及びアルブミン40 g/Lであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 339）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）（AST 44 U/L）の非重篤なAEが報告された。その他の臨床検査結果は、ALT 73 U/L（グレード1）、ALP 61 U/L、ビリルビン10.3 µmol/L、GGT 72 U/L（グレード1）及びアルブミン40 g/Lであった。

ボラシデニブの投与は、予定されていた眼科処置のためStudy Day 341に中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 343）、加齢黄斑変性（グレード1）の非重篤なAEは**加齢黄斑変性**（グレード2）のSAEに増悪し、被験者は入院した。被験者に視力低下と黄斑出血が発現した。同日、被験者は眼内ガス留置術を受け、アフリベルセプトの眼内注射を受けた。予防的治療として、セフォチアム塩酸塩静注、ヒドロキシジン塩酸塩筋注、オフロキサシン外用、ペンタゾシン静注及びフェニレフリン点眼が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 344）、被験者は退院した。退院時の処方薬は、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液、セフジニル点眼液、エトドラク点眼液、モキシフロキサシン塩酸塩点眼液、ネパフェナク点眼液及びトロピカミド点眼液であった。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、加齢黄斑変性の SAE、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な AE は持続していた。治験担当医師は、加齢黄斑変性事象はボラシデニブと関連がないと判断した。

データカットオフ後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 346）にボラシデニブの投与が再開され、被験者はクロスオーバー後も治験薬投与を継続していた。

12.3　AG120-881-C-001 試験

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（星細胞腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
スクリーニング時の年齢（歳）：	3[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（継続中）
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	29
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	1401
		ボラシデニブの投与中止の理由：	継続中

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**ボラシデニブとの因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
痙攣発作（発作）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1284）／20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1284）	関連なし	グレード 3	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 [redacted]（3[redacted] 歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は報告されなかった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は痙攣発作、頭痛、季節性アレルギー、毛包炎、不安、注意欠如・多動性障害、うつ病、喘息、湿疹、注意力障害及び記憶障害であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 1092）、非重篤な AE として痙攣発作（グレード 2）が発現し、同日中に回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 1243）、別の非重篤な AE として痙攣発作（グレード 2）が発現し、同日中に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 1284）、ハイキング中に SAE の**痙攣発作**（グレード 3）が発現し、入院した。痙攣発作の結果、非重篤な AE として肋骨骨折（グレード 2）及び胸椎骨折（グレード 2）が発現した。入院時、頭部 CT スキャン、胸部 CT スキャン、上肢 X 線検査が実施された。本事象発現時に、被験者はボラシデニブ 50 mg QD の投与を受けていたが、本事象によ

りボラシデニブの用量は変更されなかった。痙攣発作発現時に継続中の併用薬又は併用療法はフルチカゾンプロピオン酸エステル、ブリーバラセタム、オメプラゾール、ラモトリギン、ラコサミド及びフィナステリドであった。痙攣発作の事象は同日中に消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1286）、被験者は退院した。本事象発現後、ラモトリギンの用量を 25 mg BID から 100 mg BID に増量した。治験担当医師は、痙攣発作の事象はボラシデニブとの関連なしと判断し、当該事象を併用薬又は併存疾患（痙攣発作の病歴）に起因すると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1328）、肋骨骨折及び胸椎骨折の事象は消失したと判断された。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はボラシデニブ 50 mg QD の投与を継続中であった。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（星細胞腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
スクリーニング時の年齢（歳）：	4[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	29
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	449
		ボラシデニブの投与中止の理由：	疾患進行

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
脳膿瘍（右前頭葉脳膿瘍）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（40）／20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（54）	関連なし	グレード 3	SAE	用量変更なし	回復／消失
水頭症（水頭症）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（69）／20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（74）	関連なし	グレード 3	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 [redacted]（4[redacted] 歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は虫垂炎、虫垂切除、胆嚢切除、脳室腹腔（VP）シャントであった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は痔核、胆嚢炎、高コレステロール血症、2 型糖尿病、筋骨格系胸痛、痙攣発作、高血圧、注意力障害及び（短期）記憶障害であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 29）、術前のボラシデニブ 50 mg QD の最終投与が行われ、合併症なく右前頭葉腫瘍切除術が実施された。術中に採取した腫瘍検体では悪性度が高くなり、グレード 2 の星細胞腫はグレード 4 の神経膠芽細胞腫となっており、病理組織学的所見が悪化していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 33）、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Study Day 39）、非重篤な AE として下痢（グレード 1）、悪心（グレード 1）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 1、体温 37.8°C）及び創離開又は創部分泌物を伴わない創傷部位の血腫（グレード 1）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 40）、下痢が継続し、発熱（38℃）があり、開頭部を覆う部位の波動性腫脹が増大したため、被験者は救急外来（ED）を受診した。SAE である右前頭葉**脳膿瘍**（グレード 3）により入院した。入院時の臨床検査結果は、WBC 数 21.93（NR：4.16～9.95、単位の報告なし）及び ANC 18.91（NR：1.8～6.9、単位の報告なし）であった。本事象の発現時点では手術後の回復期であったため、ボラシデニブの投与は再開されていなかった。脳膿瘍の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法はミネラル［他に明記なし（nos)］／ビタミン（nos)、ビタミン D（nos)、メトホルミン、レベチラセタム、オキシコドン、パントプラゾール及びデキサメタゾンであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 40)、バンコマイシンの静脈内投与が開始された。グリピジドの投与は中止され、同日にインスリングラルギン及びインスリンリスプロの投与が開始された。下痢、悪心、悪寒、発熱及び血腫の事象は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 41)、MRI では、内因的に切除腔深部に T1 高信号が認められ、進展する血腫に重なり、感染／膿瘍が最も疑われる高度の制限拡散と周囲の増強が示された。開頭部位の下、右前頭部に小さな硬膜外蓄膿がみられたが、進行性の腫瘤圧排効果、新規梗塞及び腫瘍の進行の所見は認められなかった。同日、右前頭葉血腫膿瘍の切除、VP シャントの除去及び置換、ウォッシュアウト及び左前頭脳室外ドレーン留置が実施された。肉眼的に境界不明瞭な壊死組織を伴う感染病変が認められ、脳の癒着が著しかった。本事象に対する追加治療として、セフェピム及びセフトリアキソンの静脈内投与が実施された。

日付不明、Clostridium difficile の血液培養、抗酸菌培養、真菌培養（外科用スワブ）及び嫌気性培養（スワブ）及び PCR 検査は陰性であった。グラム染色（外科用スワブ）では、中等度の黄色ブドウ球菌が認められた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は単離されなかった。入院中、デキサメタゾン（静脈内)、ヘパリン、ゲムフィブロジル、docusate 及びメラトニンの投与も行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 49)、オキサシリンの静脈内投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 54)、神経学的検査結果は安定、室内気で容易に呼吸し、腸機能も回復、食事を摂取できており、経口薬による疼痛コントロールは十分であった。治験担当医師は、被験者に敗血症は認めないと報告した。同日、脳膿瘍の事象は消失したと判断され、被験者は退院した。治験担当医師は、脳膿瘍の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。治験担当医師は、本事象は術後合併症に関連する可能性があると述べた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 69)、頭痛及び右前額部腫脹を呈したが、発熱はなかった。触診では軽度圧痛が認められ、体液貯留部に紅斑や温感は認められなかった。被験者は、前開頭部（右前額部）の前方帽状腱膜下の液貯留増加を伴う**水頭症**（グレード 3）の SAE により入院した。入院時、白血球数は 10.55 であった。脳 CT スキャンによる右前頭開頭術及び右前頭神経膠芽細胞腫切除後の状態は、脳室の消失が段階的に低下し周囲の血管原性浮腫は安定していた。新たな出血や腫瘤圧排効果の増悪はみられず、帽状腱膜下液貯留が増加していた。本事象の発現時点では手術後の回復期であったため、ボラシデニブの投与は再開されていなかった。水頭症の事象発現時に継続中の併用薬又は併用療法はミネラル［他に明記なし（nos)］、ビタミン（nos)、ビタミン D（nos)、メトホルミン、レベチラセタム、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、docusate、メラトニン、オキサシリン及び paracetamol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 72)、VP シャント交換が実施された。脳 CT スキャンによる左前頭脳室開窓術後の状態は、左脳室サイズの安定、右側脳室の消失が進んでおり、開頭皮弁に沿った硬膜外及び帽状腱膜下の液貯留量は安定、並びに右前頭葉及び脳梁を含む切除腔周囲の低信号に変化はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 74)、水頭症の事象は消失したと判断された。治験担当医師は、水頭症の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。治験担当医師は、本事象は術後合併症と関連があるかもしれないと述べた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 75）、被験者の神経学的検査は安定、室内気で呼吸し、腸機能も回復、食事を摂取できており、経口薬による疼痛コントロールは十分であった。MRI では、腫瘍の進行を示す明確な所見は認められず、脳室内径は特に左側脳室が軽度に増大し、開頭皮弁を覆っている右前頭帽状腱膜下脳脊髄液の強度貯留が持続していた。被験者の状態は安定と判断され、退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 85）、術後のボラシデニブ 50 mg QD の投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 533）、ボラシデニブの最終投与が行われた。疾患進行のためボラシデニブ投与は中止された。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（乏突起膠腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	4[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	32
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	1403
		ボラシデニブの投与中止の理由：	継続中

叙述の理由：SAE、AESI

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1049）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1058）	関連なし	グレード 2	AESI	投与中断	回復／消失
胆道ジスキネジア（運動低下性胆嚢）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1108）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1144）	関連なし	グレード 2	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。同日の臨床検査結果は、ALT 17 U/L（NR：0～55）、AST 16 U/L（NR：0～37）、ALP 72 U/L（NR：0～130）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：0～20.52）、直接ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：0～8.55）及び GGT 35 U/L（NR：0～68）であった。

既往歴は痙攣発作であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は視力障害、疲労、食物アレルギー（甲殻類）、関節痛、背部痛、椎間板突出、筋肉痛、頭痛及び、うつ病であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1029）、Cycle 36/Day 1 来院時の臨床検査結果は、ALT 15 U/L（NR：9～46）、AST 15 U/L（NR：10～35）、ALP 46 U/L（NR：35～144）、ビリルビン

6.84 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 1.71 µmol/L（NR：0～3.42）及び GGT 45 U/L（NR：3～95）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1049）、1 週間前から継続する暗色便、左下腹部痛及び右下腹部痛（夜間に発現、朝には消失したようであった）で救急外来（ED）を受診した。便潜血は陰性であった。腹部及び骨盤の造影 CT スキャンでは、左腎の 1 cm の嚢胞を除き、腹腔内や骨盤内に急性所見は認められなかった。臨床検査の結果は、ALT 249 U/L（NR：17～63、グレード 2）、AST 116 U/L（NR：15～41、グレード 1）、ALP 96 U/L（NR：45～117）、ビリルビン 13.68 µmol/L（NR：5.13～20.52）及び直接ビリルビン 4.45 µmol/L（NR：1.71～8.55）であった。非重篤な AESI として、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 2）、及び非重篤な AE として腹痛（グレード 2）が報告された。最近のアルコール摂取、新たな薬剤やハーブの摂取、毒素への曝露、及び併用薬の用量変更は否定された。治験中にその他の腹痛及びアミノトランスフェラーゼ増加の病歴はなかったと報告された。同日、パントプラゾールの静脈内投与を受け退院した。

消化器内科の診察の結果、トランスアミナーゼ上昇は慢性胆嚢炎によるものと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1052）、臨床検査結果は、ALT 121 U/L（NR：9～46、グレード 1）、AST 48 U/L（NR：10～35、グレード 1）、ALP 83 U/L（NR：35～144）、ビリルビン 6.84 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 1.71 µmol/L（NR：0～3.42）及び GGT 329 U/L（NR：3～95、グレード 2）であった。非重篤な AE として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 2）が報告された。同日、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象によりボラシデニブの投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1057）、臨床検査結果は、ALT 43 U/L（NR：9～46）、AST 17 U/L（NR：10～35）、ALP 65 U/L（NR：35～144）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 1.71 µmol/L（NR：0～3.42）及び GGT 225 U/L（NR：3～95、グレード 1）であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の事象は消失と判断された。腹部超音波検査では胆石の所見は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1058）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び腹痛の事象は消失したと判断された。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はボラシデニブとの関連なし、腹痛の事象はボラシデニブとの関連ありと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1059）、ボラシデニブ 50 mg QD の投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1075）の臨床検査結果は、ALT 18 U/L（NR：9～46）、AST 14 U/L（NR：10～35）、ALP 53 U/L（NR：35～144）、ビリルビン 6.84 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 1.71 µmol/L（NR：0～3.42）及び GGT 105 U/L（NR：3～95）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1108）、肝胆道系イミノ二酢酸（HIDA）スキャンが実施された。**胆道ジスキネジア**（グレード 2）と診断され、胆嚢切除が計画された。本事象発現時に、被験者はボラシデニブ 50 mg QD の投与を受けていたが、本事象によりボラシデニブの用量は変更されなかった。胆道ジスキネジアの事象発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は valproate semisodium、ロスバスタチンカルシウム、モダフィニル、リン酸二水素カリウム／リン酸水素ナトリウム／リン酸二水素ナトリウム、メラトニン、イブプロフェン、paracetamol、炭酸カルシウム、ロペラミド塩酸塩、simeticone、次サリチル酸ビスマス、トラゾドン、ミノキシジル及びパントプラゾールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1142）、予定された胆嚢切除のため、ボラシデニブの投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1144）、胆道ジスキネジアの SAE により入院し、胆嚢切除が実施された。胆道ジスキネジアの事象は消失し、被験者は同日退院した。治験担当医師は、胆道ジ

スキネジアの事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Study Day 1151）、ボラシデニブ 50 mg QD の投与が再開された。

データカットオフ時点で（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、被験者はボラシデニブ 50 mg QD の投与を継続中であった。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（乏突起膠腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	3[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	31
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	1403
		ボラシデニブの投与中止の理由：	継続中

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**ボラシデニブとの因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
失語症（不全失語症）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（71）	関連なし	グレード 3	SAE	不明	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は高血圧、耳管手術及び毛巣洞修復であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は疲労、耳帯状疱疹、痙攣発作、不安及び記憶障害であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 31）、ボラシデニブ 50 mg QD の術前最終投与を行い、腫瘍切除のため左側頭の覚醒下開頭を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 32）、非重篤な AE として頭痛（グレード 2）を発現し、paracetamol が投与された。デキサメタゾンの漸減も開始され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 34）に完了した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 35）、**失語症**（グレード 3）の SAE が発現し、その後入院した。本事象の発現時点で手術後の回復期であったため、ボラシデニブの投与は再開されていなかった。失語症の事象発現時に継続中の併用薬又は併用療法はラモトリギン、レベチラセタム、クロナゼパム及び paracetamol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 36）、被験者の母親は、ステロイド漸減中に、喚語困難の増悪

［非重篤なAEとして構語障害（グレード2）との報告］、右手の脱力［非重篤なAEとして筋力低下（グレード2）との報告］及び協調運動障害を報告した。被験者は救急外来（ED）を受診した。頭部CTスキャンを実施したところ、術後の変化は予測されたもののみであった。被験者は帰宅し、デキサメタゾンの経口ボーラス投与及びステロイドの常用量を漸減前のレベルまで増量するよう指示された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 37）、ステロイド増量により症状が改善しなかったため、緊急治療センターに来院した。検査では、表現性・受容性要素を主とする全失語と右腕の脱力が顕著であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 38）、精密検査のために入院し、術後浮腫、血管性の病因、血管痙攣、痙攣発作の予備的鑑別診断を行った。入院時、デキサメタゾン8 mg（12時間ごとに4 mg）の投与を受け、16 mg（6時間ごとに4 mg）に増量する予定であった。再度のCTスキャンでは、術後に予想される変化が認められた。脳磁気共鳴血管造影術では、血行動態学的に重要な狭窄／血管閉塞は認められなかった。脳磁気共鳴画像では急性所見は認められなかった。EEGでは、構造的病変を示唆する左側頭部の局所脳機能障害が認められ、てんかん様異常はなく、過剰なβ活性が認められた。痙攣発作は、レベチラセタム、ラモトリギン及びクロナゼパムで管理されていた。最終診断は失語症と確定され、言語療法が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 41）、レベチラセタムの用量が1500 mg BIDに増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 42）、ステロイド漸減により退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、頭痛の事象が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 49）、筋力低下の事象が回復した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 57）、術後にボラシデニブ50 mg QDの投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 71）、失語症の事象は消失したと判断された。治験担当医師は、失語症の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。治験担当医師は、本事象は最近の手術に起因すると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 168）、構語障害の事象は消失した。

データカットオフ時点で（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はボラシデニブ50 mg QDの投与を継続中であった。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 10 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（星細胞腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	3[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	女性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	32
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	315
		ボラシデニブの投与中止の理由：	疾患進行

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**ボラシデニブとの因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
脳浮腫（脳浮腫）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（34）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（40）	関連なし	グレード 4	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳女性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は痙攣発作、アデノイド切除、帝王切開（2 回）、膝手術及び子宮ポリープ切除であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は疲労、上顆炎、錯感覚、不安、うつ病及び不眠症であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 32）、術前のボラシデニブ 10 mg QD の最終投与を受け、左前頭開頭（両前頭骨板）再手術及び腫瘍切除を受けた。術直後の神経学的懸念は認められなかった。術後 MRI では、亜全摘が認められ、ゲルフォーム止血剤で腔後面に血液（予測された）が認められた。過去の手術により壊死組織及びその他の残屑が蓄積し、切除中に脳室系内に排出された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 34）、その結果、SAE である**脳浮腫**（グレード 4）及び水頭症に続発して意識が不安定となり、入院が延長された。原因不明の頭痛及び疲労の発現が増え始めた。CT スキャンでは、大脳溝、トルコ鞍上部及び大大脳静脈槽の消失により、頭蓋内圧上昇の特徴が示された。新たな頭蓋内出血や灌流域梗塞はみられなかったが、続発的に大後頭孔での圧迫性がわずかに亢進していた。無菌性髄膜炎の疑いは否定された。本事象の発現時点で手術

後の回復期であったため、ボラシデニブの投与は再開されていなかった。脳浮腫の事象発現時に継続中の併用薬又は併用療法はレベチラセタム、メラトニン、シタロプラム、ナプロキセンナトリウム、大麻、アンフェタミン／デキサンフェタミン、センノシド A+B、オキシコドン、オンダンセトロン、メトクロプラミド、パントプラゾール、デキサメタゾン、モルヒネ硫酸塩及び docusate sodium であった。

本事象に対する治療として、塩化ナトリウム静脈内投与、デキサメタゾン静脈内投与及び経口投与が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 36）、被験者の状態は変化せず、意識は不安定であり、感染の徴候は認められなかった。MRI／磁気共鳴静脈造影では矢状静脈洞が開存し、脳浮腫の著明な亢進は認められなかった。中脳圧迫は明らかであり、水頭症の発症による腫瘤圧排効果が反映されていると考えられた。脳室拡大は正常な脳室系と比較して著明な分布異常を示しており、これは過去の手術により左脳室前角が大きな体液腔に広く開口した結果である可能性が高かった。アセタゾラミドの静脈内投与が開始された。入院中に投与されたその他の薬剤は paracetamol、ロラゼパム、リン酸二水素カリウム、マンニトール、ヒドロモルフォン、レベチラセタム、enalaprilat、ビサコジル、パントプラゾール、硫酸マグネシウム及び塩化カリウムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 40）、脳浮腫の事象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。退院時の薬剤はデキサメタゾンの漸減であった。治験担当医師は、脳浮腫の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。

退院後の経過は良好で、手術前より少し「ボーッとする」ものの、毎日体調が改善していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 43）、バイタルサインは、血圧 111/79 mmHg、脈拍 84 bpm、呼吸数 16 回／分、酸素飽和度 98%及び体温 36.7°C であった。頭部 CT スキャンでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 36）から、腫脹減少、手術前のベースラインと同等の心室サイズに減少、軽度喚語困難、検査での認知低下、及び第 4 脳室の開存性改善を伴う腫瘤圧排効果の減少が認められ、急性水頭症はみられなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 57）、術後にボラシデニブ 10 mg QD の投与が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 343）、治験実施計画書に従い、ボラシデニブの用量が 10 mg QD から 50 mg QD に増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 371）、被験者はボラシデニブの最終投与を受けた。ボラシデニブの投与は疾患進行のため中止された。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 10 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（乏突起膠腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	5[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	29
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	896
		ボラシデニブの投与中止の理由：	疾患進行

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
痙攣発作（発作）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（387）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（389）	関連なし	グレード 3	SAE	投与中断	回復／消失
血尿（血尿）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（387）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（389）	関連なし	グレード 1	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（5[redacted]歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は膵の充実性偽乳頭状腫瘍、椎間板手術、関節炎及び睡眠時無呼吸症候群であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は季節性アレルギー、振戦、不安、うつ病、リビドー減退、鼻中隔弯曲、痙攣発作及び背部痛であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 248）、治験依頼者との協議後、治験実施計画書で許容されているとおり、ボラシデニブの用量が 10 mg QD から 50 mg QD に増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 387）、ボラシデニブ 50 mg QD の投与が行われた。18 時 25 分頃、全身性強直間代性大発作（自転車を漕ぐような動き）が発現した。被験者が叫び、妻は、被験者が舌を噛み、目を開けたままベッドで転げ回り、怯えた様子で、口から血が混じった泡沫や

涎を垂らし、無反応であることを発見した。発作は10～15分間持続した。被験者は救急外来（ED）に搬送された。バイタルサインは安定していたが、高血圧が認められ、血圧は198/105 mmHgであった。その後、SAEである**痙攣発作**（グレード3）により入院した。入院時の臨床検査結果は、二酸化炭素17 mmol/L（NR：23～31）であった。尿検査では、細菌はほとんど認められず、血液1 mg/dL以上［**血尿**（グレード1）のSAEとして報告］、タンパク質30～70 mg/dLであった。COVID-19検査及び呼吸器系ウイルスパネル検査は陰性であった。22時55分、ゾニサミド濃度は9.0 µg/mL（治療域：10～40）、オクスカルバゼピン代謝物は11.2 µg/mL（治療域：3～35）であった。23時頃、ぼんやりとした目つきと構語障害を伴う痙攣発作が再度発現し、その後、発作後状態に陥った。頻脈（心拍数120 bpm台）及び発汗が認められた。痙攣発作後の腹部仙痛、吐き気及び悪心が報告された。ベッドに横たわっていたため、痙攣発作中に腹部外傷は認められなかった。痙攣発作後のバイタルサインは、心拍数88 bpm、呼吸数20回／分であった。頭部単純CTスキャン（造影剤なし）では、大血管領域の梗塞は陰性で、急性頭蓋内出血は認められなかった。腹部及び骨盤の単純CTスキャン（造影剤なし）では、腎結石や閉塞の所見は示されなかった。事象発現時に、ボラシデニブ50 mg QDを服用していたが、痙攣発作の事象によりボラシデニブの投与を中断した。痙攣発作及び血尿の事象発現時に継続中の併用薬又は併用療法はオクスカルバゼピン、ロラゼパム、ブプロピオン塩酸塩、フルチカゾン、セレコキシブ、塩酸デュロキセチン、ロラタジン、大麻、メトカルバモール、センノシドA+B、オランザピン、simeticone及びオメプラゾールであった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 388）1時40分、鮮紅色の水様便が1回発現し、その後嘔吐した。その後、頻脈及び発汗が認められたが、安静後状態は改善した。4時に再度嘔吐し、悪心に対してロラゼパムが投与された。被験者が就寝中に、持続時間が不明な痙攣発作が、再び被験者の妻により観察された。オクスカルバゼピン及びゾニサミドによる治療が開始された。白血球増加症（WBC数13.3 K/µL（NR：4～11））が認められたが、感染の疑いが低いことから、痙攣発作発現時の反応であると考えられた。アニオンギャップ代謝性アシドーシスも認められた。直腸あたりに鮮やかな赤色の血液が認められ、小球性貧血がみられたが、これは痔核と比較して虚血性大腸炎によるものであると考えられた。消化管専門医の診察によると、ヘモグロビン（11.8 g/dL、NR：12.5～16.2）は安定していた。泌尿器科の診察では、入院中に血尿の改善が認められた。CTによる尿路造影では、右腎周囲液が微量に認められ、膀胱には非特異的で軽度の円周方向肥厚が認められた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 389）、被験者は怒り、医師の助言に反して退院させるよう要求した。1日を通して悪心を呈しており、治験薬に関連する難治性の悪心を緩和するために頼りにしていた医療マリファナを入手できないことに不満を抱いたと述べた。Dronabinolの投与が再開されたが、被験者は、処方された用量は症状を緩和するために全く十分なものではなかったと述べた。医師はdronabinolの増量を提案したが、被験者は断固として拒否した。医師の助言に反して退院すると主張し、抗てんかん薬レジメンに関する最終的な推奨事項がないまま退院すると生命を脅かす発作に至る可能性があるとの助言を受けた。医師によれば、被験者はそのリスクを受け入れたとのことであった。痙攣発作及び血尿の事象は消失したと判断され、被験者は完全な診察を完了する前に、医師の助言に反し退院した。医師の助言に反した退院時のバイタルサインは、血圧159/86 mmHg、心拍数82 bpm、体温36.7°C、呼吸数18回／分及び酸素飽和度98%であった。外眼筋運動は正常で、瞳孔の大きさは同程度で光に反応し、人、場所、時間への見当識が保たれていた。治験担当医師は、痙攣発作及び血尿の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 390）、ボラシデニブ50 mg QDの投与が再開された。 その後、非重篤なAEとして、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 432）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 442）までに痙攣発作（グレード2）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 567）に痙攣発作（グレード1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 694）に痙攣発作（グレード1）、及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 805）に痙攣発作（グレード1）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 925）、ボラシデニブの最終投与を受けた。ボラシデニブの投与は疾患進行により中止された。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（乏突起膠腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	3[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日
性別：	男性	**ボラシデニブの総投与日数（手術前）：**	35
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	28
		ボラシデニブの投与中止の理由：	医師の判断

叙述の理由：SAE、AESI

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（39）	関連なし	グレード 2	AESI	投与中断	回復／消失
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（98）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（121）	関連あり	グレード 2	AESI	投与中断	回復／消失
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（122）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（127）	関連あり	グレード 3	SAE、AESI	投与中断	回復／消失
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（175）	関連あり	グレード 2	AESI	投与中断	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。同日の臨床検査結果は、ALT 37 U/L（NR：10～50）、AST 27 U/L（NR：10～50）、ALP 92 U/L（NR：40～129）、ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：3.42～22.23）、直接ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：0～4.96）及び GGT 47 U/L（NR：8～61）であった。

既往歴は足関節形成及び痙攣発作であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は歩行障害及び筋力低下であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 7）、非重篤な AE としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）が報告された。Study Day 8 来院時の臨床検査結果は、ALT 53 U/L、AST 40 U/L、ALP 75 U/L、ビリルビン 6.84 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 48 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 24）、非重篤な AE として上気道感染（URTI）（グレード 1）が報告された。レボフロキサシンが 10 日間投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 28）、継続中の URTI（うっ血及び風邪の可能性）のため、手術が延期された。同日の臨床検査結果は、ALT 57 U/L、AST 38 U/L、ALP 80 U/L、ビリルビン 10.26 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 59 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 29）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 34）まで、被験者は日中及び夜間に副鼻腔への治療薬を服用した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 29）にセチリジン塩酸塩の投与も開始された。URTI の事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 34）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 35）、ボラシデニブ 50 mg QD の術前の最終投与が行われた。セチリジン塩酸塩の投与が中止された。非重篤な AE であるグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、非重篤な AESI であるグレード 2 の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**に増悪した。同日の臨床検査結果は、ALT 170 U/L、AST 82 U/L、ALP 78 U/L、ビリルビン 5.13 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 66 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 36）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2）の事象によりボラシデニブの投与が中断された。同日、開頭が行われ成功した。被験者の状態が改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 39）、グレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はグレード 1 に改善し、セチリジン塩酸塩の併用との関連ありと判断された。同日の臨床検査結果は、ALT 65 U/L、AST 29 U/L、ALP 51 U/L 及びビリルビン 5.13 µmol/L であった。被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 70）、術後のボラシデニブ 50 mg QD の投与が開始された。同日の臨床検査結果は、ALT 56 U/L、AST 32 U/L、ALP 90 U/L、ビリルビン 3.42 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 44 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月、B 型肝炎及び C 型肝炎の血清学的検査で陰性であった。治験実施施設は、被験者がアルコール又は paracetamol を使用していないことを確認し、追加評価は予定されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 98）、非重篤な AE であるグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が再度増悪し、非重篤な AESI であるグレード 2 の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**となった。同日の臨床検査結果は、ALT 170 U/L、AST 71 U/L、ALP 67 U/L、ビリルビン 5.13 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 42 U/L であった。被験者は「非常に元気」で無症状であり、アルコール摂取及びハーブサプリメントの使用を否定し、薬剤の変更はなかった。被験者は運動を再開しておらず、筋炎の徴候や症状はなかった。アラニンアミ

ノトランスフェラーゼ増加（グレード2）の事象により、ボラシデニブの投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 105）の臨床検査結果は、ALT 220 U/L、AST 89 U/L、ALP 71 U/L、ビリルビン 3.42 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 38 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 106）、肝臓超音波検査は正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 111）の臨床検査結果は、ALT 226 U/L、AST 83 U/L、ALP 73 U/L、ビリルビン 6.84 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 44 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 122）、被験者の ALT 増加は継続し、医学的に重要な SAE/AESI として**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード3）が報告された。臨床検査結果は、ALT 278 U/L、AST 103 U/L、ALP 75 U/L、ビリルビン 8.55 µmol/L、直接ビリルビン 3.42 µmol/L 及び GGT 54 U/L であった。ボラシデニブ 50 mg QD は、本事象により投与中断が継続されていた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続中の併用薬又は併用療法はレベチラセタム、ロラゼパム、クロナゼパム、ラコサミド、カルシウム／炭酸カルシウム／エルゴカルシフェロール及びメトカルバモールであった。本事象に対する治療は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 128）、グレード3の SAE/AESI であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、非重篤な AESI であるグレード2の**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**に改善した。同日の臨床検査結果は、ALT 223 U/L、AST 79 U/L、ALP 72 U/L 及びビリルビン 6.84 µmol/L であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象はボラシデニブとの関連ありと判断した。ボラシデニブの投与中断は継続されていた。

その後数週間にわたり、被験者の ALT 減少は継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 176）、非重篤な AESI であるグレード2のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はグレード1の事象に改善した。同日の臨床検査結果は、ALT 124 U/L、AST 57 U/L、ALP 71 U/L 及びビリルビン 6.84 µmol/L であった。

医師の判断によりボラシデニブの投与は再開されず、最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 97）であった。それ以降の臨床検査結果は報告されなかった。治験中止時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）の事象は継続していた。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	未治療
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（乏突起膠腫）	**再無作為化日：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	4[redacted]	**再無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
性別：	女性	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		最終投与日（ボラシデニブ）：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	842
		ボラシデニブの投与中止の理由：	有害事象

叙述の理由：SAE、AE による試験治療の中止、AESI

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**試験治療との因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（647）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（651）	関連あり	グレード 2	AESI	投与中断、用量減量	回復／消失
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（844）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（848）	関連なし	グレード 3	AE により試験治療を中止、AESI	投与中止	回復／消失
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（844）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（848）	関連なし	グレード 4	AE により試験治療を中止、AESI	投与中止	回復／消失

腎結石症（腎結石）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（844）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（848）	関連なし	グレード3	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、術前未治療対照群に登録した。

既往歴は甲状腺腫瘤、痙攣発作及び失語症であった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は心電図 QT 延長、片頭痛、睡眠時無呼吸症候群、うつ病、慢性疲労症候群、肥満、痔核、高血圧、大うつ病及び胃食道逆流性疾患であった。

手術前の未治療期間中に、非重篤な AE として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 1）が発現した。

再無作為化前の術後期間中に、非重篤な AE として、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 2）が発現した。

術後、被験者はボラシデニブ 50 mg QD 群に再無作為化され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）に初回投与が行われた。同日のベースラインの臨床検査結果は、ALT 23 U/L（NR：7～52）、AST 19 U/L（NR：9～30）、ALP 122 U/L（NR：36～118、グレード 1）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 0 µmol/L（NR：0～5.13）、GGT 227 U/L（NR：10～56、グレード 2）及びアルブミン 39 g/L（NR：37～54）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 647）、非重篤な AESI として**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 2）（ALT 106 U/L、NR：0～34）及び非重篤な AE としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）（AST 36 U/L、NR：0～32）が報告された。その他の臨床検査結果は、ALP 118 U/L（NR：35～104、グレード 1）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：0～5.13）及び GGT 66 U/L（NR：5～36、グレード 1）、アルブミン 41 g/L（NR：35～52）であった。被験者は、パラセタモールの使用、薬の変更及びアルコール摂取を否定した。B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルスの検査は陰性であった。自己免疫性肝炎パネル検査及び肝臓の画像診断検査は実施しなかった。同日、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象により、ボラシデニブの投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 651）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象は消失した。臨床検査の結果は、ALT 46 U/L（NR：4～35、グレード 1）、AST 24 U/L（NR：17～57）、ALP 110 U/L（NR：51～121）、ビリルビン 8.55 µmol/L（NR：0～17.1）、直接ビリルビン 1.71 µmol/L（NR：0～6.84）及びアルブミン 41 g/L（NR：36～54）であった。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象はボラシデニブとの関連ありと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 653）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象により、ボラシデニブを 25 mg QD に減量して再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 654）、臨床検査結果は、ALT 37 U/L（NR：10～50）、AST 25 U/L（NR：10～50）、ALP 111 U/L（NR：40～130）、ビリルビン 6.84 µmol/L（NR：0～17.1）、直接ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：0～5.13）、GGT 52 U/L（NR：5～36、グレード 1）及びアルブミ

ン 45 g/L（NR：35～52）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 756）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 785）までにγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 1）、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 757）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 785）までにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）の非重篤な AE が新たに発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 842）、過去に腹痛を訴えていたが、非重篤な AE である腎結石症（グレード 2）と診断された。オキシコドン、タムスロシン塩酸塩及び paracetamol（650 mg PRN）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 844）、被験者は腹痛（グレード 2）、悪心（グレード 2）及び嘔吐（グレード 2）の増悪を訴えて救急外来（ED）を受診し、**腎結石症**（グレード 3）の SAE により入院した。入院時の臨床検査結果は、ALT 324 U/L（NR：0～33、グレード 3）、AST 334 U/L（NR：0～32、グレード 3）、ALP 150 U/L（NR：35～104、グレード 1）、ビリルビン 5.81 µmol/L（NR：0～17.1）及びアルブミン 33 g/L（NR：35～52、グレード 1）であった。再検査の結果は、ALT 452 U/L（グレード 3）、AST 712 U/L（グレード 4）、ALP 166 U/L（グレード 1）、ビリルビン 9.41 µmol/L 及びアルブミン 34 g/L（グレード 1）であった。非重篤な AESI として、**アラニンアミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 3）及び**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加**（グレード 4）が報告された。事象発現時に被験者はボラシデニブ 25 mg QD を服用中であったが、被験者の手元に治験薬がなくなったため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 842）に最終投与が行われた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 4）の事象のため、ボラシデニブの投与が中止された。腎結石症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象発現時に継続していた併用薬又は併用療法はアスコルビン酸、シアノコバラミン、硫酸鉄、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、ロラゼパム、セルトラリン塩酸塩、リスデキサンフェタミン及びラモトリギンであった。右尿管ステント挿入を伴う膀胱鏡検査が実施された。追加の治療として、オンダンセトロン、ketorolac tromethamine、ヒドロモルフォン塩酸塩及びセフトリアキソンが静脈内投与された。Paracetamol の併用は中止された。被験者は同日退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 848）、腎結石症の事象は消失し、グレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びグレード 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象は非重篤なグレード 1 の AE に改善した。非重篤な AE として血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）が報告された。臨床検査結果は、ALT 88 U/L（NR：0～34、グレード 1）、AST 34 U/L（NR：0～32、グレード 1）、ALP 122 U/L（NR：35～104、グレード 1）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：3.42～20.52）、直接ビリルビン 3.42 µmol/L（NR：0～5.13）、GGT 59 U/L（NR：5～36、グレード 1）及びアルブミン 37 g/L（NR：35～52）であった。治験担当医師は、腎結石症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象はボラシデニブとの関連なしと判断した。治験担当医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を併用薬又は疾患によるものと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 856）、臨床検査結果は、ALT 35 U/L（NR：10～50）、AST 31 U/L（NR：10～50）、ALP 105 U/L（NR：40～130）、ビリルビン 5.13 µmol/L（NR：0～17.1）及びアルブミン 39 g/L（NR：35～52）であった。

治験完了時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腹痛、悪心、嘔吐、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血中アルカリホスファターゼ増加の事象は継続していた。

被験者の叙述			
被験者 ID：	[redacted]	**無作為化時の投与の割り当て：**	ボラシデニブ 50 mg QD
スクリーニング時の疾患特性（組織学的サブタイプ）：	グレード 2 の神経膠腫（星細胞腫）	**初回投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時の年齢（歳）：	4[redacted]	**最終投与日（ボラシデニブ）：**	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
性別：	女性	**ボラシデニブの総投与日数（術前）：**	29
		ボラシデニブの総投与日数（術後）：	449
		ボラシデニブの投与中止の理由：	疾患進行

叙述の理由：SAE

MedDRA 基本語（報告者の用語）	**発現日（Study Day）／終了日（Study Day）**	**ボラシデニブとの因果関係（治験担当医師の判定）**	**重症度（グレード）**	**叙述を要する基準**	**試験治療に講じられた措置**	**転帰**
各種物質毒性（ラミクタール毒性）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（930）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（934）	関連なし	グレード 3	SAE	用量変更なし	回復／消失

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）から AG120-881-C-001 試験参加への署名済みの同意書を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 1）にボラシデニブの初回投与が行われた。

既往歴は報告されなかった。試験組入れ時に持続していた疾患／状態は疲労、健忘、痙攣発作、不安、うつ病、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 930）、**各種物質毒性**（ラミクタール毒性）（グレード 3）の SAE が発現した。疲労（グレード 1）及び歩行障害（グレード 1）の非重篤な AE も発現した。被験者は質問に対して無反応であった。本事象発現時に、被験者はボラシデニブ 50 mg QD の投与を受けていたが、本事象によりボラシデニブの用量は変更されなかった。各種物質毒性の発現時点で継続中の併用薬又は併用療法はラモトリギン、ロラゼパム、レベチラセタム、ビタミン類［他に明記なし（nos）］、及びコレカルシフェロールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 931）、立ち上がろうとしても立ち上がれず、歩行困難となり、断続的に右側に傾き始めた。会話は可能だったが、少し遅く、考えるのにより多くの時間を要した。同日、ボラシデニブの最終投与が行われた。ボラシデニブは疾患進行のため投与中止され

た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 932）、錯乱及びアンバランスな歩行が続いていることを報告し、車椅子で規定外来院した。被験者はもう歩くことができなかった。その朝、被験者の夫は、被験者にラミクタール 800 mg を投与するよう指示されており、これは前日夕方の通常量である 400 mg に続くものだった。被験者はまだ会話可能であったが、ゆっくりで注意散漫に見えた。MRI で疾患進行が認められた。来院時に、被験者は傾眠状態になり、悪心及び嘔吐が発現した［非重篤な AE として嘔吐（グレード 1）と報告］。各種物質毒性（ラミクタール）のため救急外来（ED）に搬送され入院した。ED で、被験者は平熱であった。入院時のバイタルサインは、血圧 98/64 mmHg、心拍数 71 bpm、呼吸数 18 回／分、体温 37°C 及び酸素飽和度 97%であった。ラミクタール毒性に対する治療はデキサメタゾンの静脈内投与、及び嘔吐に対する治療はオンダンセトロンの静脈内投与であった。同日、嘔吐は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study Day 934）、発話は流暢で、錯語はなく、指示の遂行は迅速で、意識清明であり、人に対する見当識が保たれていた。各種物質毒性の事象は消失したと判断され、被験者は退院した。治験担当医師は、各種物質毒性の事象はボラシデニブとの関連なし、ラミクタールの併用に起因するものと判断した。

治験完了時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、疲労及び歩行障害の事象は継続していた。