ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　製品開発の根拠 9
1.1　緒言 9
1.2　薬理学的分類 10
1.3　申請効能又は効果並びに用法及び用量 10
1.4　科学的背景 10
1.4.1　*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌 10
1.4.2　胆道癌に対する開発の科学的根拠 13
1.5　臨床開発計画の概観 13
1.5.1　胆管癌患者における本剤の臨床薬理 14
1.5.2　胆道癌に対する本剤の適用（単剤療法） 15
1.6　規制当局との主要な相談の要約 17
1.6.1　AG120-C-005 試験に関する欧州規制当局の助言 17
1.6.2　CL2-95031-008 試験に関する PMDA の助言 19

2.　生物薬剤学に関する概括評価 21

3.　臨床薬理に関する概括評価 22
3.1　薬物動態 22
3.1.1　母集団 PK 解析 23
3.2　薬力学 24
3.3　内因性要因 24
3.3.1　腎機能障害 24
3.3.2　肝機能障害 25
3.3.3　民族的要因 25
3.3.4　その他の内因性要因 25
3.4　外因性要因 26
3.4.1　他の薬剤による本剤の PK への影響 26
3.5　曝露－反応解析の要約 26
3.6　血漿中濃度－QTc 解析の要約 27
3.7　臨床薬理の要約 28

4.　有効性の概括評価 30
4.1　試験デザイン及び試験の実施 30
4.2　被験者集団 30
4.3　有効性の評価項目 31
4.3.1　AG120-C-005 試験 31
4.3.2　CL2-95031-008 試験 31
4.3.3　AG120-C-002 試験 31
4.4　統計方法 32
4.4.1　AG120-C-005 試験 32
4.4.2　CL2-95031-008 試験 33
4.4.3　AG120-C-002 試験 34
4.5　臨床推奨用法・用量の設定根拠 34
4.6　有効性の結果 35
4.6.1　AG120-C-005 試験：海外第 III 相試験 35
4.6.2　CL2-95031-008 試験：国内第 II 相試験 48
4.6.3　AG120-C-002 試験：海外第 I 相試験 52
4.7　AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の頑健性 56

4.7.1　AG120-C-005 試験 56
4.7.2　CL2-95031-008 試験 58
4.8　有効性の結論 58

5.　安全性の概括評価 61
5.1　安全性評価の計画 61
5.2　曝露の程度 61
5.2.1　治験薬の曝露状況 61
5.2.2　用量変更 62
5.3　有害事象の概要 62
5.3.1　比較的よくみられる有害事象 63
5.3.2　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象 68
5.3.3　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象 71
5.3.4　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象 71
5.3.5　死亡及び他の重篤な有害事象 72
5.3.6　その他の重要な有害事象 78
5.4　特に注目すべき有害事象 79
5.4.1　心電図 QT 延長 79
5.5　臨床検査値の評価 81
5.5.1　血液学的検査値 81
5.5.2　血液生化学検査値 81
5.6　特別な患者集団における安全性 83
5.6.1　内因性要因及び外因性要因 83
5.7　他の安全性のトピック 86
5.8　市販後データ 86
5.9　安全性のまとめ 87

6.　ベネフィットとリスクに関する結論 89
6.1　治療の背景 89
6.2　ベネフィット・リスク評価 89

7.　参考文献 94

表目次

表 1:1　胆管癌を対象とした本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 14
表 1:2　PK/薬力学、モデリング及びシミュレーション解析報告書の一覧 15
表 1:3　胆管癌を対象として本剤の単剤投与で有効性及び安全性を評価した臨床試験 16
表 1:4　併合解析集団 17
表 4:1　PFS の概要（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 37
表 4:2　OS の概要－AG120-C-005 試験（ITT） 41
表 4:3　PFS の概要（IRC の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT） 50
表 4:4　胆管癌の被験者での PFS の概要－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 54
表 5:1　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 5%以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 65
表 5:2　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 69
表 5:3　死亡に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 73
表 5:4　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が PT で 2%以上の重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 76
表 6:1　胆道癌に対する本剤のベネフィット及びリスクの要約 91

図目次

図 4:1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）.....38
図 4:2　PFS の部分集団別のフォレストプロット（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）.....39
図 4:3　プラセボ群のクロスオーバーの影響を RPSFT モデルで調整した OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-005 試験（ITT）.....42
図 4:4　OS の部分集団別のフォレストプロット－AG120-C-005 試験（ITT）.....43
図 4:5　標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：ウォーターフォールプロット（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）.....45
図 4:6　本剤群及びプラセボ群の EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BIL21 スコアの変化量の MMRM 解析における最小二乗平均値の群間差（C2D1、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）.....47
図 4:7　胆管癌の被験者での PFS の Kaplan-Meier 曲線－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）.....55

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
%BAUEC	Percent inhibition for AUEC (plasma 2-HG percent inhibition based on AUEC)	AUEC に基づく阻害率（AUEC に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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
$AUC_{0\text{-}tau}$	AUC from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から次回投与前までの AUC
$AUC_{0\text{-}x}$	AUC from time 0 to x hours	0 時間から x 時間までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady-state	定常状態での AUC
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$	$AUC_{0\text{-}tau}$ at steady-state	定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$
AUEC	Area under the effect concentration-time curve (area under the plasma 2-HG concentration-time curve)	効果－時間曲線下面積（血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
BID	Twice daily	1 日 2 回
BOR	Best overall response	最良総合効果
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	—
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent clearance at steady-state	定常状態の見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態の C_{max}
$C_{min,ss}$	Minimum (plasma) concentration at steady state	定常状態の最低（血漿中）濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症 2019
CR	Complete response	完全奏効
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの performance status
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁

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）
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EORTC QLQ-BIL21	EORTC Quality of Life Questionnaires Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module	—
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaires Core 30	—
EQ-5D-5L	5-level EuroQol 5 Dimensions Questionnaire	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2	線維芽細胞増殖因子受容体 2
FOLFOX	Folinic acid (also called leucovorin, FA or calcium folinate), fluorouracil, and oxaliplatin	—
GC	Combination gemcitabine plus cisplatin	ゲムシタビン＋シスプラチン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GS	Combination of gemcitabine and S-1	ゲムシタビン＋S-1
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IRC	Independent Radiology Center	独立画像判定機関
ITT	Intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFOLFOX	Modified FOLFOX	—
MMRM	Mixed-effect model with repeated measurements	反復測定混合効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MSI-H	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	Not estimable/Not evaluable	推定不能/評価不能
NTRK	Neurotrophic tropomyosin receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存（期間）
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存（期間）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PGI-C	Patient Global Impression of Change	—
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	—
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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）
PPS	Per protocol set	Per Protocol 解析対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate (heart-rate corrected QT interval)	心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
R_{acc}(AUC)	R_{acc} based on AUC	AUC に基づく蓄積率
$R_{acc}(C_{max})$	R_{acc} based on C_{max}	C_{max} に基づく蓄積率
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	―
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time	―
R/R	Relapsed or refractory	再発及び／又は難治性
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Stable disease	安定
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
TTR	Time to response	奏効に到達するまでの時間
Vc/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中枢コンパートメント分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
α-KG	α-ketoglutarate	α-ケトグルタル酸
ΔQTcF	Change in QTcF	QTcF のベースラインからの変化

1.　製品開発の根拠

1.1　緒言

イボシデニブ［開発コード S95031、旧コード：AG-120、医薬品国際一般名称：ivosidenib、日本医薬品一般的名称：イボシデニブ（日本名）・Ivosidenib（英名）、米国及び欧州での販売名：TIBSOVO®、日本での販売名：ティブソボ®錠 250mg］（以下、本剤）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）に対して経口投与で活性を有する強力かつ選択的な低分子阻害剤で、IDH1 変異（IDH1m）を有する悪性腫瘍患者に対する標的治療薬である。

本邦では、*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病（AML）を効能又は効果として、2024 年 6 月に本剤の製造販売承認申請を行い、2025 年 3 月に承認を取得した。

上記癌腫とは別途、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌を有する成人患者の治療を目的として本剤の開発がなされた。胆道癌に対する治療は極めて緊急性が高いが、IDH1m を有する治癒切除不能な進行又は再発の胆道癌に対し承認付与された標的治療薬は、本邦にはまだない。

本申請は、以下の 3 試験から得られた有効性、臨床薬理及び安全性の結果に基づいている：AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）、CL2-95031-008 試験（国内第 II 相試験）及び AG120-C-002 試験（海外第 I 相試験）（1.5 項参照）。

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学を評価する海外第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験の結果により、胆管癌患者での本剤の臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

CL2-95031-008 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象として、本剤を経口投与する国内第 II 相非盲検試験である。本試験の主要目的は、独立画像判定機関（IRC）の評価による 6 カ月時点の無増悪生存（PFS）の状態に基づき、本剤の有効性を確認することである。

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性固形腫瘍（胆管癌を含む）患者を対象として、本剤を経口投与したときの安全性、PK/薬力学及び臨床効果を評価する、2 つのパート（用量漸増パート及び拡大パート）からなる海外第 I 相非盲検試験である。本試験により、固形腫瘍患者での本剤の有効性及び安全性に関して補助的なデータが得られている。

これらの試験は、局所進行又は転移性胆管癌患者に対する本剤の臨床的ベネフィットを総合的に示し、申請する効能又は効果の実質的なエビデンスを提供している。本申請を裏付ける試験（AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験）では、胆道癌のサブタイプのうち主に胆管癌に着目した。しかし、肝内胆管癌、肝外胆管癌、乳頭部癌及び胆嚢癌に対する治療戦略は同様であり、IDH1m を介した腫瘍形成の機序が同じであり、臨床的特徴も類似していることから、胆管癌以外の胆道癌に対しても本剤の使用は可能と考えられる。

1.2　薬理学的分類

本剤は、変異型 IDH1 の強力かつ選択的な阻害剤である（1.4.2 項）。

1.3　申請効能又は効果並びに用法及び用量

今般の申請は、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）であり、申請する効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりである。

申請する効能又は効果	がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌
申請する用法及び用量	通常、成人にはイボシデニブとして 1 日 1 回 500mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.4　科学的背景

IDH1 の癌関連変異は、細胞分化を妨げる代謝物 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の過剰産生を引き起こし、血液及び非血液悪性腫瘍双方において腫瘍形成を促進する[1)-3)]。変異型 IDH1 を直接阻害すると、2-HG の産生が抑制され、細胞分化が回復し、癌細胞の増殖が抑制される。したがって、本剤は IDH1m を有する癌患者の治療のための標的療法の候補となる。

1.4.1　*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆道癌

胆道癌は胆嚢及び胆道の悪性腫瘍であり、解剖学的には胆嚢癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌及びファーター（Vater）乳頭膨大部癌（すなわち乳頭部癌）に分類される[4)]。胆管内乳頭状腫瘍は胆管癌の前癌病変であり、2019 年の消化器腫瘍 WHO 分類（2019 World Health Organization Classification of Digestive System Tumours）で、異なる疾患として新たに分類された[5)]。胆管内乳頭状腫瘍は胆管癌全体の約 15%であり、乳頭状腫瘍以外の胆管癌（肝外及び肝内胆管癌）が約 85%を占める[6)]。一方、胆嚢での胆管内乳頭状腫瘍に相当する胆嚢内乳頭状腫瘍は、胆嚢の前癌病変であり、胆嚢癌の約 6%で認められる[7)]。

進行性胆道癌を対象とした多くの試験では、適切な被験者数を確保する必要性から、胆道癌の多様なサブタイプが集められており、これらの化学療法には、肝内胆管癌の化学療法が参照され用いられてきた。

胆管癌は胆管上皮から生じる希少癌であり[2)]、通常、治癒につながる外科的手術が適用外とされる進行期で診断される[8)]。胆管癌患者の予後は、診断時の病期にかかわらず、不良である。5 年生存率は、肝内及び肝外胆管癌患者でいずれも 9%～10%であり、遠隔転移患者ではわずか 2%である[9)]。

IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌

令和 5 年厚生労働省患者調査（傷病基本分類別：令和 5 年患者調査 全国編 第 160 表）[10]によると、肝内胆管癌の患者数は年間 5000 例、肝外胆管癌、胆嚢癌、ファーター（Vater）乳頭膨大部癌の患者数は、それぞれ 19000 例、8000 例、7000 例と推定されている。したがって、上記 4 種類のがんを合わせた胆道癌の総患者数は、国内で 39000 例と推定される。

IDH1 遺伝子変異は、主に肝内胆管癌、脳腫瘍及び AML で報告されており、肝外胆管癌ではこれらよりも少ない。本邦をはじめとするアジア諸国の最新報告によると、肝内胆管癌での *IDH1* 遺伝子変異の陽性率は 3%～18.8%である。陽性率を 19%と仮定すると、肝内胆管癌患者 5000 例のうち 950 例が *IDH1* 遺伝子変異を有していると考えられる。肝外胆管癌では、約 1%の患者で代謝酵素 IDH1 の変異が確認されたとの報告から[11]、190 例の肝外胆管癌患者が *IDH1* 遺伝子変異を有すると考えられる。また、過去の研究により[12)-14)]、胆嚢癌での世界的な *IDH1* 遺伝子変異陽性率は 1%未満であることから、保守的に見積もった場合、胆嚢癌 8000 例の 1%に相当する 80 例が、*IDH1* 遺伝子変異を有すると考えられる。*IDH1* 遺伝子変異陽性の肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌を合計すると、本邦では年間約 1220 例が本剤の投与対象になると推定される。

1.4.1.1　胆道癌に対する現行の治療法

進行性で切除不能又は転移性の胆道癌の状況は、本剤が想定する投与対象集団を含め、治癒不能であり、化学療法が主な治療選択肢である。

胆管癌では、外科的切除が唯一の治癒治療と考えられている。しかし、ほとんどの患者は局所進行又は転移性の疾患を呈し、切除不能な患者は化学療法で治療される。したがって、全身化学療法は胆管癌の治療法として広く導入されている。

ゲムシタビンとプラチナ系化学療法を組み合わせた化学療法は、進行性で切除不能な肝内胆管癌及び肝外胆管癌を含む胆道癌に対する標準的な一次治療と考えられている。胆管癌を含む進行性胆道癌の患者を対象とした無作為化第 III 相試験である ABC-02 試験では、ゲムシタビン＋シスプラチン（GC）療法は、ゲムシタビン単剤と比較して、PFS［ハザード比（HR）：0.63、8.0 カ月対 5.0 カ月、p<0.001］及び全生存期間（OS）（HR：0.64、11.7 カ月対 8.1 カ月、p<0.001）を有意に改善した[15]。これらの結果は、同様のデザインの国内での BT22 試験[16]及び BT22 試験と ABC-02 試験のメタ解析[17]により確認された。

本邦では、進行性胆道癌を対象として、S-1 単剤療法[18]及びゲムシタビン + S-1（GS）療法[19]の有効性が、それぞれ単群の第 II 相試験で報告されている。GS 療法の GC 療法に対する非劣性を確認する第 III 相試験（JCOG1113、FUGA-BT）で、GS 療法が GC 療法に対し OS の点で非劣性であることが示され、GS 療法は進行性胆道癌の標準治療として新たな簡便な治療選択肢となった[20]。このように S-1 を使用した新しい治療法が本邦で検討されている。しかし、これらの試験では、肝内胆管癌の症例は非常に限られている。

さらに、最近では、GC 療法 + デュルバルマブ及び GC 療法 + ペムブロリズマブが、切除不能な胆道癌の治療法として本邦でも承認されている。切除不能な胆道癌を対象として、GC 療法に

デュルバルマブを加えたレジメンの有効性及び安全性を検証する国際共同第 III 相試験（TOPAZ-1 試験）では、主要評価項目である OS は、GC 療法のみと比較して GC 療法にデュルバルマブを加えたレジメンが有意に良好な結果であった［GC 療法にデュルバルマブを加えたレジメン及び GC 療法の OS の中央値：それぞれ 12.9 及び 11.3 カ月、HR：0.76；95%信頼区間（CI）：0.64～0.91］[21]。切除不能な胆道癌を対象として、GC 療法にペムブロリズマブを加えたレジメンの有効性及び安全性を検証する国際共同第 III 相試験（KEYNOTE-966 試験）では、主要評価項目である OS は、GC 療法のみと比較して GC 療法にペムブロリズマブを加えたレジメンが有意に良好であった（GC 療法にペムブロリズマブを加えたレジメン及び GC 療法の OS の中央値：それぞれ 12.7 及び 10.9 カ月、HR：0.83；95% CI：0.72～0.95；p 値：0.0034）[22]。

しかし、標準的な二次化学療法は未だ確立されていない。日本肝癌研究会の肝内胆管癌診療ガイドライン[23]及び日本肝胆膵外科学会の胆道癌診療ガイドライン[24]には、大規模な無作為化試験がほとんどなく、推奨の基となる生存延長効果を示すエビデンスが不足していることが記載されている。

患者は既に、進行性胆道癌のための標準的な一次化学療法であるゲムシタビン及びシスプラチンによる治療に抵抗性であるため、二次治療としては異なる作用機序を持つ薬剤が必要である。胆道癌患者の治療における現状として、遺伝子変異を有する患者に対する分子標的薬が取り入れられつつあり、数種の分子標的薬が二次治療として上市されている。ペミガチニブは、線維芽細胞増殖因子受容体 2（*FGFR2*）融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対し、本邦で承認されている。フチバチニブ及びタスルグラチニブも、*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対し、それぞれ 2023 年 6 月 26 日及び 2024 年 9 月 24 日に、本邦で承認された。高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）固形腫瘍に対するペムブロリズマブの有効性[25]、及び神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子を有する固形腫瘍に対する NTRK 阻害剤（エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブ）の有効性も報告されている[26),27)]。ダブラフェニブとトラメチニブの併用は、標準治療の施行が困難な B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase（*BRAF*）遺伝子変異陽性の進行又は再発固形腫瘍に対し、2023 年 11 月 24 日、本邦で承認された。

しかし、本邦では、変異型 IDH1 を特異的に標的とする分子標的薬は未だない。したがって、IDH1m を有する胆道癌の大多数の患者に対して、二次治療としては満足のいく治療法がないか推奨されていない。本邦の専門家による最近の評価では、S-1 は一次治療でのみ推奨されており、対象となる変異を有する患者では標的療法が強く推奨されている。特に、本剤は二次治療の患者に対する効果的な選択肢として強調されている[28]。本剤が、本邦での胆道癌治療におけるアンメットメディカルニーズを満たし、がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に新たな治療選択肢を供すると期待される。

1.4.2　胆道癌に対する開発の科学的根拠

イソクエン酸脱水素酵素（IDH）は、酸化的脱炭酸を触媒しイソクエン酸を α-ケトグルタル酸（α-KG）に変換し、その過程でニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）を産生する。IDH 蛋白ファミリーは、IDH1、IDH2 及び IDH3 の 3 種のアイソフォームで構成されている。IDH1 及び IDH2 では、がん関連変異が同定されている[29)]。IDH の変異により、α-KG を 2-HG へ還元する新形質の酵素活性が獲得され、NADPH が消費されて細胞が酸化ストレスに脆弱になる[30)]。高レベルの 2-HG は、デオキシリボ核酸（DNA）及びヒストンのメチル化に関与する α-KG 依存性酵素を阻害する[1), 30)-32)]。これらの障害は、血液学的及び非血液学的悪性腫瘍の発生を促進する、細胞分化の阻害に関連付けられている[1)-3)]。また、2-HG は腫瘍微小環境における免疫抑制物質として関与しているとされている[33)]。

本剤は、変異型 IDH1 蛋白の選択的で強力な阻害剤であり、IDH1m を有する癌患者の治療のための標的療法の候補となる。

In vitro において、本剤により変異型 IDH1 を阻害すると、2-HG レベルが低下し、肝芽細胞の分化が誘導される。本剤は IDH1m を有する胆管癌患者由来の組織検体中の腫瘍性細胞の増殖を阻害した[34)]。したがって、非臨床試験では、変異型 IDH1 が胆管癌治療の有効な標的となることが実証された。

本申請の評価資料とした 3 つの試験のうち、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験は胆管癌患者を対象として、AG120-C-002 試験は胆管癌を含む種々の固形腫瘍の患者を対象として実施した。胆道癌としての効能・効果を支持するために胆管癌のデータを用いる根拠は、由来が共通であり、IDH1m を介した腫瘍形成の機序が同じであり、臨床的特徴が類似していることに基づいている。また、胆道癌診療ガイドライン（日本肝胆膵外科学会）によると、すべての種類の胆道癌に共通の治療アルゴリズムの下、切除不能な疾患に対する治療戦略は胆管癌と他の胆道癌とで同様であり、胆管ドレナージ/ステント留置、化学療法、放射線治療・化学放射線療法、及び緩和治療が施行されている[24)]。さらに、現在までに、種類を問わない胆道癌全体に対して化学療法が開発され、その結果、利用可能な化学療法に係るエビデンスは胆道癌全体に対して存在する[23)]。したがって、胆嚢癌や乳頭部癌などの一部の種類の胆道癌は AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験に含まれていなかったものの、本剤の有効性及び安全性は、胆管癌以外の胆道癌患者にも同様に期待できると考えられる。

1.5　臨床開発計画の概観

本剤の臨床開発プログラムは、2014 年に開始され、IDH1m を有する悪性腫瘍患者の治療を目的とした本剤の単剤療法及び併用療法の検討が進められてきた。本剤の臨床試験はすべて、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6 に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の倫理的原則に従って実施した。

本申請の評価資料である以下の 3 試験は、IDH1m を有する局所進行又は転移性の胆道癌患者における本剤の臨床的ベネフィットを示している。

- 海外第 III 相 AG120-C-005 試験
- 国内第 II 相 CL2-95031-008 試験
- 海外第 I 相 AG120-C-002 試験

本申請を構成する胆管癌患者での本剤の臨床試験データの概要を、【2.7.3_1.2】項及び【2.7.4_1.1】項に示す。また、本剤の臨床薬理プロファイルの概要を【2.7.2_1.4】項に示す。本申請を構成する個々の試験に関する詳細な情報を【2.7.6】項及び【5.2】項に示す。

1.5.1　胆管癌患者における本剤の臨床薬理

当該 3 試験により、本申請における本剤の臨床薬理プロファイルが特徴付けられている（表 1:1）。これらの試験は進行性悪性腫瘍患者を対象に、本剤の単剤投与で実施された（胆管癌を含む種々の固形腫瘍を対象とした AG120-C-002 試験、胆管癌のみを対象とした AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）。本剤の PK/薬力学及びモデリング解析の一覧を表 1:2 に示す。

PK を血漿及び尿を用いて評価し、薬力学を血漿及び生検による腫瘍組織検体（胆管癌患者のみ）を用いて評価した。胆管癌患者の PK/薬力学及びモデリング解析のデータを AG120-C-002 試験（データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）、AG120-C-005 試験（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日及び 2020 年 5 月 31 日）及び CL2-95031-008 試験（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）から得た。

表 1:1　胆管癌を対象とした本剤の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	被験者数	データカットオフ日
第 I 相試験：胆管癌を含む種々の固形腫瘍を対象とした海外試験			
【AG120-C-002】[1] 完了	（試験デザインの概要は表 1:3 を参照） 薬理学的目的： ・進行性固形腫瘍患者を対象にイボシデニブの PK の特徴を明らかにする。 ・イボシデニブと 2-HG の PK/薬力学の関係を検討する。	168 例 [2] 母集団 PK 解析： 73 例 [3]	データカットオフ日： 2019 年 1 月 16 日 （PK 及び薬力学関連データ） 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータカットオフ日： 2019 年 1 月 16 日
第 III 相試験：胆管癌を対象とした海外試験			
【AG120-C-005】 完了	（試験デザインの概要は表 1:3 を参照） 薬理学的目的： ・イボシデニブの PK を検討する。 ・血液検体中のイボシデニブと 2-HG の PK/薬力学の関係を検討する。	156 例 母集団 PK 解析： 166 例	データカットオフ日： 2019 年 1 月 31 日 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータカットオフ日： 2020 年 5 月 31 日

試験番号	試験デザイン	被験者数	データカットオフ日
第 II 相試験：胆管癌を対象とした国内試験			
【CL2-95031-008】 試験継続中	（試験デザインの概要は表 1:3 を参照） 薬理学的目的： ・イボシデニブの PK を検討する。 ・血液検体中のイボシデニブと 2-HG の PK/薬力学の関係を検討する。	12 例	データカットオフ日： 2024 年 10 月 1 日

略語・略号：2-HG = 2-ヒドロキシグルタル酸；CYP = チトクローム P450；PK = 薬物動態
1　本申請では、胆管癌被験者の臨床薬理データのみを示した。
2　データカットオフ時点で本剤を 1 回以上投与された被験者数
3　母集団 PK 解析に用いた胆管癌患者のデータのみ

表 1:2　PK/薬力学、モデリング及びシミュレーション解析報告書の一覧

報告書番号	概要
【AG120-C-002-PKPD】及び 【AG120-C-002-PKPD-Addendum】	IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者における PK/薬力学報告書及び Addendum
【AG120-C-005-PKPD】	IDH1m を有する胆管癌患者における PK/薬力学報告書
【CL2-95031-008-PKPD】	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者におけるイボシデニブのノンコンパートメント解析報告書
【AG120-C-002-005-PPK】及び 【AG120-C-002-005-PPK-Addendum】	IHD1m を有する胆管癌患者におけるイボシデニブの母集団 PK 解析報告書及び Addendum
【AG120-C-002-005-008 PPK】	IHD1m を有する切除不能又は転移性胆管癌患者におけるイボシデニブの母集団 PK 解析報告書
【AG120-C-002-005-ER】及び 【AG120-C-002-005-ER-Addendum】	IDH1m を有する胆管癌患者におけるイボシデニブの曝露－反応解析報告書及び Addendum
【AG120-C-002-005-CQT】	IDH1m を有する胆管癌を含む進行性固形腫瘍患者におけるイボシデニブの濃度－QTc 解析報告書

略語・略号：IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異；PK = 薬物動態；QTc = 心拍補正 QT 間隔

1.5.2　胆道癌に対する本剤の適用（単剤療法）

胆道癌を適応として本剤の単剤療法を使用するエビデンスは、海外第 III 相 AG120-C-005 試験、国内第 II 相 CL2-95031-008 試験及び海外第 I 相 AG120-C-002 試験の有効性及び安全性の結果に基づいている。

上記試験より、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の患者集団において、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与することの臨床的ベネフィット及び忍容可能な安全性プロファイルが示されている（表 1:3）。

表 1:3　　胆管癌を対象として本剤の単剤投与で有効性及び安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	被験者数	有効性及び安全性解析の DCO 日又は DBL 日
胆管癌患者を対象とした海外試験			
AG120-C-005 完了	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として、本剤を経口投与する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	187 例 [1]	【Primary CSR】 腫瘍縮小効果の最終解析（DCO）：2019 年 1 月 31 日 【CSR Addendum 1】 OS の最終解析（DCO）：2020 年 5 月 31 日 【CSR Addendum 2】 PRO 解析（DBL）：2021 年 6 月 21 日 安全性解析（DBL）：2021 年 6 月 21 日
胆管癌患者を対象とした国内試験			
CL2-95031-008 試験継続中	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象として、本剤を経口投与する第 II 相、非盲検、多施設共同試験	12 例	【CSR】 有効性の主要解析、PRO 解析及び安全性解析（DCO）：2024 年 10 月 1 日
胆管癌及び他の固形腫瘍患者を対象とした海外試験			
AG120-C-002 完了	IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者を対象として、本剤を経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する、2 つのパート（用量漸増パート及び拡大パート）からなる第 I 相、多施設共同、非盲検試験	168 例 [2] 胆管癌患者 73 例を含み、そのうち 62 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された	【Primary CSR】 DCO：2017 年 5 月 12 日 【CSR Addendum 1】 有効性解析及び安全性解析の DCO：2019 年 1 月 16 日 【CSR Final Addendum】 DBL：2024 年 3 月 18 日

略語・略号：CSR = 総括報告書；DBL = データベースロック；DCO = データカットオフ；IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1；IDH1m = IDH1 変異：OS = 全生存（期間）；PK = 薬物動態；PRO = 患者報告アウトカム

1　本剤群とプラセボ群に 2：1 の比率で無作為化した。

2　用量漸増パート（60 例）；拡大パート（108 例）

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験の試験デザインの概要を【2.7.3_1.2】項に示す。

胆管癌患者（240 例）の併合解析から得られた安全性の成績は、3 試験で認められた安全性プロファイルを支持している。併合解析集団からの試験成績には、表 1:4 に示すように、本剤 500 mg 1 日 1 回投与を 1 回以上受けた被験者の安全性データが含まれている。試験及び投与群別のデータ並びに関連する部分集団のデータは【2.7.4】項に示す。

表 1:4　　併合解析集団

併合解析集団	以下の試験で本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を 1 回以上受けた患者が含まれる：	DCO 日又は DBL 日	被験者数
胆管癌患者の併合集団	AG120-C-005 試験：胆管癌患者 166 例 CL2-95031-008 試験：胆管癌患者 12 例 AG120-C-002 試験：胆管癌患者 62 例	2021 年 6 月 21 日（DBL 日） 2024 年 10 月 1 日（DCO 日） 2024 年 3 月 18 日（DBL 日）	240 例

略語・略号：DBL＝データベースロック；DCO＝データカットオフ

1.6　規制当局との主要な相談の要約

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

- 標準的な寛解導入療法の適応とならない IDH1 R132 変異陽性の未治療の AML の成人患者に対するアザシチジンとの併用療法
- 1 レジメン以上の全身療法の治療歴があり、IDH1 R132 変異陽性の局所進行又は転移性の胆管癌の成人患者に対する単剤療法

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

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

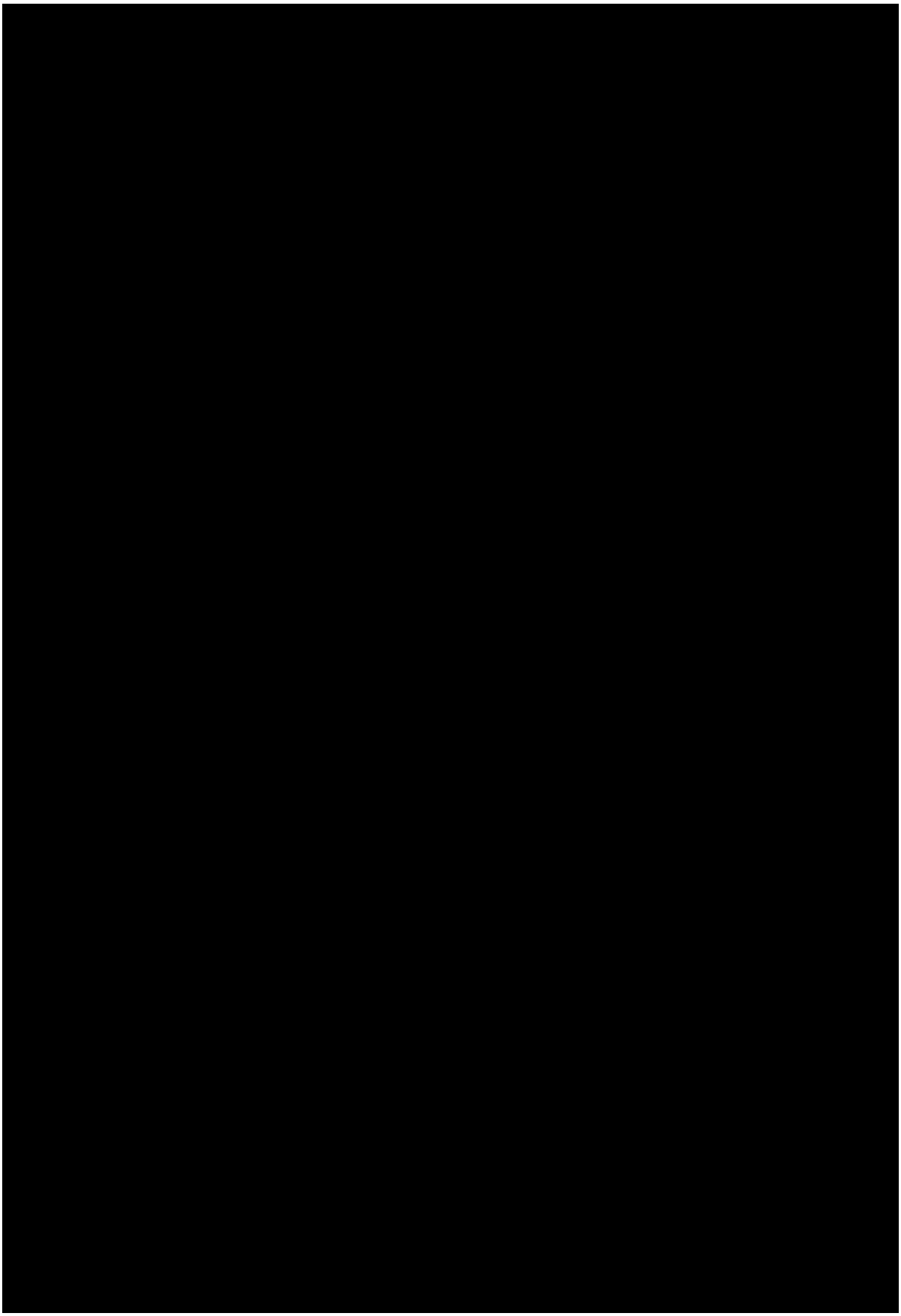
本邦では、本剤は、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML を効能又は効果として、2025 年 3 月に承認されている。

1.6.1　AG120-C-005 試験に関する欧州規制当局の助言

胆管癌を適応とした申請については、欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）に対して、AG120-C-005 試験のデザイン及び全体的な臨床開発プログラムの適切性に関する科学的な助言を求めた（EMA/CHMP/SAWP/646225/2016）。[redacted]以下の点について具体的な助言を求めた：有効性の主要及び副次評価項目の適切性；対照としてプラセボを用いること、及び疾患進行時にプラセボから実薬へのクロスオーバーを許容すること；用量選択に関する戦略；統計的デザイン及び解析方法の適切性。

主な助言内容は以下のとおりであった。

[redacted]



[redacted]

1.6.2　CL2-95031-008 試験に関する PMDA の助言

本邦では[redacted]について、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を求めた。その結果、[redacted]との PMDA の意見を得た。

その後、[redacted]相談（[redacted]受付番号：P[redacted]）を、さらに[redacted]相談[redacted]を実施した。

PMDA の見解を以下に要約する：

[redacted]

[redacted]

これらの助言を踏まえ、[redacted]を実施した。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関するデータは、AML の承認申請時に提出済みであり、本申請のための新たな情報は得られていない。

3.　臨床薬理に関する概括評価

本申請における本剤の臨床薬理評価には、3 つの臨床試験を用いた（表 1:1）。これらの臨床試験では、主に胆管癌を含む進行性悪性腫瘍の被験者を対象として、本剤を単剤で投与した（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）。

PK 評価項目は血漿及び尿を用いて評価し、薬力学評価項目は血漿及び生検による腫瘍組織検体（胆管癌被験者のみ）を用いて評価した。本申請に含めた胆管癌被験者の PK/薬力学データは、AG120-C-002 試験（データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）【5.3.4.2.1_AG120-C-002-PKPD Addendum】、AG120-C-005 試験（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR】及び CL2-95031-008 試験（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR】から得られた。

胆管癌について、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて、濃度－心拍補正 QT 間隔（QTc）解析を実施した（データカットオフ日：それぞれ 20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日及び 20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日）。なお、CL2-95031-008 試験のデータを含む最新の濃度－QTc 解析は実施していない。一方、母集団 PK 解析は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験のデータを用いて更新した（データカットオフ日：それぞれ 2019 年 1 月 16 日、2020 年 5 月 31 日及び 2024 年 10 月 1 日）。曝露－反応解析は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて実施した。CL2-95031-008 試験の被験者数が限られていたため、CL2-95031-008 試験のデータを含む最新の曝露－反応解析は実施しなかった。

本剤の臨床薬理の概要を【2.7.2】項に示す。

3.1　薬物動態

胆管癌被験者に本剤を単回及び反復経口投与したとき、イボシデニブは速やかに吸収された（【2.7.2_3.1.1】項）。

本剤を 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回で投与した AG120-C-002 試験のデータから、最高血漿中濃度（C_{max}）までの時間（t_{max}）の中央値は投与後 3～6 時間であった【2.7.2_表 2:2】。

胆管癌被験者では、単回投与後の最終相での見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 39～78 時間であったため、1 日 1 回投与が適切であった。定常状態は、1 日 2 回投与及び 1 日 1 回投与ともに投与後 14 日以内に達成された。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における C_{max} 及び 0 時間から次回投与前までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}tau}$）の幾何平均値は、それぞれ 4547 ng/mL 及び 74956 hr•ng/mL であった【2.7.2_表 2:3】。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、軽度から中等度の蓄積が認められ、AUC 及び C_{max} に基づく蓄積率（R_{acc}(AUC)及び R_{acc}(C_{max})）の幾何平均値はそれぞれ 1.52 及び 1.28 であった。定常状態の見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は用量の増加に伴って上昇した（100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で 3.45～12.8 L/hr）。100～1200 mg 単回経口投与及び 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回反復経口投与後のイボシデニブの曝露量の増加は、用量に比例した増加を下回った。

AG120-C-005 試験では本剤 500 mg 1 日 1 回投与のみを評価し、PK の結果は AG120-C-002 試験での同じ用量の結果と同様であった。

CL2-95031-008 試験では日本人被験者を対象に本剤 500 mg 1 日 1 回投与を評価し、PK の結果は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験での同じ用量の結果（アジア人かアジア人以外かを問わない）と同様であった。

CL2-95031-008 試験のデータに基づくと、本剤 500 mg を単回経口投与したとき、血漿中イボシデニブの C_{max} の幾何平均値は 4918 ng/mL、t_{max} の中央値は 2.98 時間（範囲：1.85～5.93 時間）、0 時間から 6 時間までの AUC（AUC_{0-6}）の幾何平均値は 18699 hr•ng/mL であり、被験者間変動は 43.5%であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態での C_{max} の幾何平均値は 4781 ng/mL、t_{max} の中央値は 3.83 時間（範囲：1.83～3.97 時間）、定常状態での 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）の幾何平均値は 74121 hr•ng/mL であった。R_{acc} の幾何平均値は $R_{acc}(AUC_{0-6})$で 1.24、$R_{acc}(C_{max})$で 1.01 であり、本剤の 1 日 1 回反復経口投与による蓄積は低いことが示唆された。

CL_{ss}/F は約 6.75 L/hr であり、定常状態でのトラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は 2058 ng/mL であった。

3.1.1　母集団 PK 解析

海外試験（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）に基づく主要解析

海外試験に基づく主要解析では、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者から得られたイボシデニブの血漿中濃度データを使用し、239 例から合計 3363 の有効データポイントを得た。その後、10 例の被験者のデータで更新された。最終的な母集団 PK モデルは、一次吸収過程及び線形消失過程のある 2 コンパートメントモデルであり、見かけの中枢コンパートメント分布容積（Vc/F）に対するベースライン時の体重の共変量効果と、見かけの経口クリアランス（CL/F）に対するラニチジン、他のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤及び prednisone の共変量効果を含んでいた。ラニチジン又は他の CYP3A4 阻害剤の併用は、イボシデニブの AUC_{0-24} をそれぞれ 24%及び 25%増加させた。一方、prednisone は AUC_{0-24} を 17%減少させた。300 mg から 800 mg までの用量の変動は、標準的な 500 mg 1 日 1 回投与時の曝露量と比較して 21%減少から 24%増加までの範囲で変動すると予想された。元の構造モデルを改めることなく、追加のモデル開発は実施しなかった（【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK】、【5.3.3.5.1_AG120-C-002-005-PPK Addendum】）。

日本人のデータ（CL2-95031-008 試験）を含む解析

本申請のために更新されたイボシデニブの母集団 PK モデルには、日本人被験者 12 例を含む 251 例の薬物動態評価可能な被験者のデータが組み込まれた。このデータセットは、AG120-C-002 試験及び AG150-C-005 試験（データカットオフ日：それぞれ 2019 年 1 月 16 日及び 2020 年 5 月 31 日）と、CL2-95031-008 試験（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）の血漿濃度－時間

データを組み合わせたものである。本解析は胆管癌の被験者に焦点を当てており、3529 の濃度－時間ポイントをカバーし、そのうち 166 ポイントは日本人被験者のものであった。日本人被験者と外国人被験者の間の潜在的な違いを評価し、日本人であることは、体重や CYP3A4 阻害剤の使用の違いにもかかわらず、イボシデニブのクリアランスに有意な影響を与えないと結論付けた。74.7 kg の患者の場合、CL/F は 5.88 L/h と推定され、Vc/F は 232 L であった。CYP3A4 阻害剤はイボシデニブの曝露量を最大 28%増加させ、一方で弱い CYP3A4 誘導剤は 15%減少させ、民族グループ全体で一貫した PK 挙動を示した【5.3.3.5.2_AG120-C-002-005-008 PPK】。

3.2　薬力学

胆管癌被験者では、本剤 500 mg 以上の用量で、初回投与後から血漿中 2-HG の阻害が認められ、1 日 1 回 14 日間投与後にはさらに大きな阻害効果が認められた。本剤を反復投与したとき、血漿中 2-HG 濃度の平均値は 1 週間以内に健康被験者と同程度の値まで低下した。2-HG 濃度の低下は本剤の反復投与期間を通して維持された。

胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、Cycle 2 の Day 1（C2D1）における血漿中 2-HG 阻害率［血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積のベースラインからの変化率（%BAUEC）に基づく］の平均値は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験でそれぞれ 77.5%（最大 98.4%）、75.0%（最大 97.3%）及び 73.3%（最大 94.7%）であった。本剤 500 mg 1 日 1 回投与時の薬力学データは、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験、及び CL2-95031-008 試験で一貫していた（【2.7.2_1.4.2】項）。

3.3　内因性要因

胆管癌被験者におけるイボシデニブの PK に及ぼす内因性要因の影響を AG120-C-005 試験、AG120-C-002 試験及び CL2-95031-008 試験で評価した。これらデータの概要を以下の 3.3.1 項～3.3.4 項及び【2.7.2_3.3】項に示す。

3.3.1　腎機能障害

胆管癌被験者では、軽度及び中等度の腎機能障害は、イボシデニブの PK に影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害が CL/F に及ぼす影響は、重度［クレアチニンクリアランス（CrCL）<30 mL/min］又は末期腎機能障害（CrCL<15 mL/min）の胆管癌被験者がいなかったため評価できなかった。

結論として、軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者で、イボシデニブの PK 及び安全性は類似しており、本剤の用量調節は必要ないことが裏付けられた。重度の腎機能障害を有する被験者に対する影響は、データが十分でないため評価できなかった。

3.3.2　肝機能障害

イボシデニブは主に肝代謝によって消失するため、肝機能障害がイボシデニブの曝露量に影響を及ぼす可能性がある。イボシデニブの PK に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響は、第 1 相試験で正式に評価し、AML 申請時の CTD（2.7.2_2.2.2.1 項及び 3.2.2 項）に詳述した。

肝機能の指標［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン］又は軽度の肝機能障害は、イボシデニブの CL/F に影響を及ぼさないことが示唆された。しかし、中等度又は重度の肝機能障害の影響は、それらの肝機能障害を有する胆管癌の被験者がいなかったため、評価できなかった。

これらの結果から、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対して、本剤の用量調節は必要ないことが示唆された。

3.3.3　民族的要因

イボシデニブは主に CYP3A4 によって代謝されるが、欧米人と日本人の間でこの酵素に多型があることは知られていない[1)]。

探索的解析により、本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与した後のイボシデニブの平均血漿中曝露量及び本剤の 2-HG に対する作用は、日本人、アジア人及びアジア人以外の間で同程度であることが示された【2.7.2_図 3:3】。

母集団 PK 解析では、イボシデニブの CL/F や Vc/F に対する人種の影響は認められなかった。標準的な 500 mg 1 日 1 回投与のレジメンでは、日本人被験者の定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$（$AUC_{0\text{-}tau,ss}$）の平均値は外国人被験者と比較してわずかに低値を示したが、この違いは臨床的に重要ではないと考えられた。同様に、定常状態での最高及び最低血漿中濃度（$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は日本人被験者と外国人被験者で同程度であり、PK プロファイルの高い一致性が認められた。したがって、民族的要因に基づく用量調節は必要ないことが示唆された（【2.7.2_3.3.3】項）。

日本人被験者 12 例及び外国人被験者 239 例のデータを含む更新された母集団 PK モデルでは、PK パラメータに対する民族的要因の独立した影響は認められず、体重及び特定の併用薬（ラニチジン、他の CYP3A4 阻害剤及び prednisone）が関連する共変量であることが明らかになった。

3.3.4　その他の内因性要因

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析から、体重は定常状態での Vc/F に影響を与えるが、CL/F には影響を与えないことが示唆されている。他の内因性要因［年齢、体表面積、性別、及び米国東海岸癌臨床試験グループの performance status（ECOG PS）など］は、CL/F 及び Vc/F のいずれにも有意な影響を与えず、異なる被験者集団におけるモデルの頑健性を示している（【2.7.2_3.3.4】項）。したがって、これらの内因性要因に基づく用量調節は必要ないことが示唆される。

3.4　外因性要因

胆管癌被験者におけるイボシデニブの PK に及ぼす外因性要因の影響は、3 試験（AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験）で評価し、その概要を以下の 3.4.1 項及び【2.7.2_3.4】項に示す。

なお、AML の承認申請時に薬物相互作用を包括的に評価しており、本剤による他の薬剤への影響については、その後、新たなデータは得られていない。

3.4.1　他の薬剤による本剤の PK への影響

CYP3A4 阻害剤：

胆管癌被験者（日本人及び外国人）のデータを用いて更新した母集団 PK 解析から、ラニチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）及び他の CYP3A4 阻害剤がイボシデニブの CL/F に及ぼす影響は軽度であることが示唆された。ラニチジン又は他の CYP3A4 阻害剤を併用した場合、イボシデニブの AUC はそれぞれ 28%、12%増加する。これらの変化は、臨床的に重要な変化とは考えられず、元の母集団 PK 解析の結果と一致していた。

CYP3A4 誘導剤：

強力な CYP3A4 誘導剤の併用下で本剤の PK を評価する臨床試験は実施されていない。

胆管癌被験者（日本人及び外国人を含む）のデータを用いた母集団 PK 解析から、prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）がイボシデニブの CL/F に及ぼす影響は軽度であることが示唆された。Prednisone を併用した場合、イボシデニブの AUC は 15%減少するが、臨床的に重要な変化とは考えられなかった。

弱い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用に際し、本剤の用量調節は必要ないと考えられる。強力な CYP3A4 誘導剤［例：リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）］と本剤との併用は可能な限り避けることが望ましい。

胃酸抑制剤：

本剤を制酸剤、プロトンポンプ阻害剤及びヒスタミン 2 受容体拮抗薬などの胃酸抑制剤と併用投与しても、イボシデニブの血漿中曝露量は変化しないと予想される。AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析から、胃酸抑制剤はイボシデニブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.5　曝露－反応解析の要約

安全性及び有効性の曝露－反応解析は、海外臨床試験で得られた曝露に関する PK パラメータと、有効性及び安全性評価項目を用いて実施した。したがって、CL2-95031-008 試験に組み入れられた日本人被験者のデータは含まれていない。日本人被験者の数が 12 例と限られており、曝

露に関する PK パラメータが外国人被験者と重なり合っているため（【2.7.2_1.4.3】項）、曝露－反応解析は変化しないものと考えられる。

AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験から得られた 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲のデータを用いて、安全性及び有効性に関する曝露－反応解析を実施した（【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER】、【5.3.4.2.4_AG120-C-002-005-ER-Addendum】）。名目上の定常状態での AUC（AUC_{ss}）を、曝露－安全性及び曝露－有効性解析の両方の主要な独立変数として用いた。これらの解析を以下に要約し、【2.7.2_2.5】項に示す。

曝露－安全性解析：

各安全性評価項目について、胆管癌被験者の曝露量の分布はイベントの有無にかかわらず類似しており、重なり合っていた。

ロジスティック回帰分析の結果、以下に示す各安全性評価項目（新規発現又は悪化）の発生率は、イボシデニブの曝露量（AUC_{ss}）と関連していないことが示された：腎機能障害（全グレード）、ALT 及び AST（全グレード及びグレード 2 以上）、ビリルビン（全グレード及びグレード 2 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、筋肉痛（全グレード）、多発ニューロパチー（全グレード）、発疹（全グレード及びグレード 3 以上）、肝機能障害［ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上で、同時（±10 日）にビリルビンが基準値上限の 2 倍以上］。

曝露－有効性解析：

IRC の評価による PFS 及び OS は、胆管癌被験者で観察された曝露量の範囲全体で同程度であった。IRC の評価による客観的奏効率（ORR）（確定）は、観察された曝露量の範囲全体で同程度であったが、奏効に到達した被験者数が少ないため、十分な評価はできなかった。ベースライン時の ECOG PS は OS の予測因子であり、曝露－反応解析における交絡因子であった。ベースライン時の ECOG PS を補正すると、OS はイボシデニブの曝露量の範囲全体で類似していた。

3.6　血漿中濃度－QTc 解析の要約

本剤は QTc を延長する可能性があるため、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験のデータを用いて濃度－QTc 解析を実施した（【2.7.2_3.5】項、【5.3.4.2.5_AG120-C-002-005-CQT】）。なお、本解析は CL2-95031-008 試験では実施しなかった。

胆管癌被験者を対象に、Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化（ΔQTcF）とイボシデニブ濃度との関係を検討した主要解析では、有意な正の相関が示された。臨床用量である 500 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} の幾何平均値（4708 ng/mL、主要解析）において、QTcF への影響（QTcF 延長）の平均値は 17.2 msec、90% CI の上限は 20.2 msec と予測された。800 及び 1200 mg の用量で予測した QTcF の延長は 20 msec を上回った。副次解析では、ΔQTcF について、主要解析とほぼ同様の影響が認められ、胆管癌被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与した場合の 90% CI 上限は最大 20.6 msec であった。

本剤の ΔQTcF に対する効果の大きさはイボシデニブの濃度によって決定されるため、日本人被験者の定常状態の C_{max} である 4781 ng/mL での予測 ΔQTcF（平均値及び 90% CI）は 17.5（14.5～20.5）msec であり（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の濃度－QT モデルを使用して算出）、外国人被験者の値と非常によく類似していた（【5.3.4.2.3_CL2-95031-008 PKPD】、【5.3.4.2.5_AG120-C-002-005-CQT】）。

CL2-95031-008 試験は濃度－QTc 解析に含まれていないが、CL2-95031-008 試験で 500 mg を 1 日 1 回投与後の定常状態の C_{max} の幾何平均値である 4781 ng/mL は、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌被験者（外国人）における定常状態での C_{max} の幾何平均値である 4708 ng/mL と類似していた【5.3.4.2.3_CL2-95031-008 PKPD Section 5.7】。

3.7　臨床薬理の要約

本申請を裏付ける、胆管癌患者での臨床薬理の結果を以下に要約する。

- 薬物動態
  - イボシデニブは、投与後速やかに吸収され（t_{max} の中央値はおおむね投与後 3～6 時間）、投与開始後 14 日以内に定常状態に達する。イボシデニブの PK は、用量依存性かつ時間依存性であり、これらはそれぞれ吸収を制限する溶解性及び自己誘導に基づいている可能性がある。ただし、自己誘導の程度は中程度と考えられた。
  - 軽度及び中等度の腎機能障害は、イボシデニブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
  - 軽度及び中等度の肝機能障害は、イボシデニブの PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
  - ラニチジンなどの特定の CYP3A4 阻害剤との併用は、イボシデニブの AUC を 28%増加させる。胆管癌の被験者における母集団 PK 解析は、prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）がイボシデニブの AUC を 15%減少させることを示唆するが、これらの変化は臨床的に重要とは考えられなかった。
  - 強力な CYP3A4 誘導剤と本剤との併用は可能な限り避けることが望ましい。
  - 年齢、体表面積、性別、体重又は ECOG PS はイボシデニブの PK に対して有意な影響を及ぼさなかったため、これらに基づく本剤の用量調節は必要ない。

- 母集団 PK 解析
  - 更新された解析では、構造モデルは変更されず、日本人であることはイボシデニブのクリアランスに大きな影響を与えなかった。この結果は、改良された母集団 PK モデルが、日本人及び外国人の被験者を含む多様な集団におけるイボシデニブの PK を予測するのに適していることを裏付けている。

- 薬力学
  - 本剤は血漿中の 2-HG を低下させる。500 mg 1 日 1 回以上の用量で、本剤は血漿中 2-HG 濃度を健康被験者と同程度まで低下させた。

- 曝露－反応
  - 胆管癌被験者では、検討した安全性評価項目のいずれについても、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。
  - 胆管癌被験者で観察された曝露量の範囲内で、PFS 及び OS は同程度であった。

- QTc 延長
  - 本剤の臨床用量（500 mg 1 日 1 回）を外国人の胆管癌被験者に投与したとき、予測される ΔQTcF の平均値は 17.2 msec であり、その 90% CI 上限は約 20 msec であった。日本人の胆管癌被験者に投与したとき、ΔQTcF の平均値は 17.5 msec であり、90% CI 上限は約 20.5 msec であった。

4.　有効性の概括評価

4.1　試験デザイン及び試験の実施

本剤の有効性の主なエビデンスは、海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）で無作為化された胆管癌患者及び国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）に組み入れられた胆管癌患者から得られた。さらに、それらを補足するエビデンスが、海外第 I 相試験（AG120-C-002 試験）から得られている。

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象とし、本剤を経口投与する海外第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者を本剤群（500 mg 1 日 1 回）又はプラセボ群（1 日 1 回）に 2：1 の比率で無作為化した。治験責任医師の要請に基づき、疾患進行が確認され（治験責任医師による評価）治験依頼者と協議した後に、割り当てられた治療群を被験者と試験実施施設のスタッフに対して開示した。プラセボ群に無作為化された被験者が、投与終了時来院での評価で適格性基準を引き続き満たしている場合は、実薬へクロスオーバーし、本剤の投与を受ける機会が与えられた。このときに用いる適格性基準は、無作為化時の評価に用いた基準と同じであった。試験デザインの主な特徴を【2.7.3_1.2.1】項に示し、その詳細と設定根拠は【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Section 9】に示す。主要評価項目（IRC の評価による PFS）及びその他のすべての腫瘍縮小効果の評価項目では、最終解析のデータカットオフ日は 2019 年 1 月 31 日であり、重要な副次評価項目である OS の最終解析のデータカットオフ日は 2020 年 5 月 31 日であった。HRQoL は、最終データベースロック日である 2021 年 6 月 21 日の結果に更新した。

CL2-95031-008 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象とし、本剤を経口投与する第 II 相、非盲検、多施設共同試験である。試験デザインの主な特徴を【2.7.3_1.2.2】項に示し、その詳細と設定根拠は【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 9】に示す。主要解析のデータカットオフ日は 2024 年 10 月 1 日であった。

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者を対象とした、2 パート（用量漸増パート及び拡大パート）からなる第 I 相、非盲検、多施設共同試験であり、本剤を経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価した。試験デザインの主な特徴を【2.7.3_1.2.3】項に示し、その詳細と設定根拠は【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR_Section 9】に示す。最終データベースロック日は 2024 年 3 月 18 日であった。

4.2　被験者集団

AG120-C-005 試験では、18 歳以上で、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌であることが組織学的に確認され、治癒切除、移植又は焼灼療法の対象とならず、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づき 1 カ所以上の測定可能病変を有する患者を対象とした。被験者は疾患進行が確認され、進行性疾患（切除不能又は転移性）に対して 1 又は 2 レジメンの前治療［ゲムシタビン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）のいずれかを含むレジメンが含まれていること］を受けている必要があった。

CL2-95031-008 試験では、18 歳以上で、*IDH1* 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性胆管癌であることが組織学的に確認された日本人患者を対象とした。被験者は ECOG PS が 0 又は 1 で、生命予後が 3 カ月以上と予測され、RECIST version 1.1 に基づき 1 カ所以上の測定可能病変を有している必要があった。加えて、進行性疾患に対して 1 又は 2 レジメンの全身性の前治療（ゲムシタビン又は 5-FU のいずれかを含むレジメンが含まれていること）後に疾患進行が認められており、前治療の毒性から回復している必要があった。十分な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有している必要があった。同意能力があり、試験の手順を遵守できる必要があった。また、妊娠可能な女性被験者は、妊娠検査が陰性で、試験期間中及び本剤最終投与後 90 日間、効果的な避妊法を使用する必要があった。男性被験者は、試験期間中及び本剤最終投与後 90 日間はパートナーに効果的な避妊法を使用させる必要があった。

AG120-C-002 試験の胆管癌の被験者集団は、次の点を除き AG120-C-005 試験の被験者集団と同様であった：AG120-C-002 試験では、*IDH1* 遺伝子変異を各施設での検査に基づいて確認しており、前治療のレジメン数は限定しなかった。

4.3　有効性の評価項目

4.3.1　AG120-C-005 試験

有効性の主要評価項目は IRC の評価による PFS であり、無作為化された日から疾患進行（RECIST version 1.1 に基づく）が最初に確認された日、又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方の時点までの期間と定義した。

有効性の副次評価項目には、OS、ORR、奏効期間（DOR）、奏効に到達するまでの時間（TTR）及び治験責任医師の評価による PFS、並びに HRQoL 及び医療経済アウトカムが含まれた。

4.3.2　CL2-95031-008 試験

有効性の主要評価項目は、IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態であった。有効性の副次評価項目には、OS、治験責任医師及び IRC の評価による PFS 及び客観的奏効（OR）、並びに HRQoL 及び医療経済アウトカムが含まれた。

4.3.3　AG120-C-002 試験

本剤の潜在的な臨床効果の予備的評価は、AG120-C-002 試験の副次目的であり、生物学的薬力学マーカーの評価と、標準的な効果判定基準に基づく腫瘍縮小効果の評価が含まれた。

有効性の副次評価項目は ORR、DOR、PFS、OS（胆管癌の被験者のみ）及び TTR であった。

4.4　統計方法

4.4.1　AG120-C-005 試験

IRC の評価による PFS

本試験の主要目的は、IRC の評価による PFS を指標として、本剤群の改善をプラセボ群と比較して示すことであった。PFS イベントが 131 件発生すると、片側有意水準を 0.025 としたとき、HR 0.5 を検出力 96%で検出可能であった。IRC の評価による PFS について、本剤群に無作為化された被験者とプラセボ群に無作為化された被験者の差を、層別ログランク検定（片側）を用い比較した。PFS の最終解析は、治験責任医師の評価による PFS イベントが 131 件確認された時点で実施した。

欠測値の取扱い及び打切りの処理に関する手法は【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 8】に記載した。

本剤群に無作為化された被験者は、治験責任医師の評価により疾患進行が確認され盲検解除された後も、被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験責任医師が判断した場合には、本剤投与を継続することができた。したがって、治験責任医師の評価による疾患進行後に本剤投与を継続した本剤群の被験者から、疾患進行後の画像を追加収集した。これを考慮し、治験責任医師の評価による疾患進行後に収集した画像を IRC が評価したデータは、両群ともに主要解析から除外した。

主要評価項目の結果の頑健性を確認するため、利用可能なすべての放射線画像（治験責任医師の評価による疾患進行後に収集した画像を含む）に基づき、層別ログランク検定及び層別 Cox 回帰モデルを用いて、事前に規定した感度分析を実施した。さらに、PFS について、本剤群に無作為化された被験者とプラセボ群に無作為化された被験者の差を、非層別ログランク検定（片側）を用いて比較した。HR 及び対応する 95% CI は、非層別 Cox 回帰モデルを使用して推定した（【2.7.3_1.2.1.3.4】項）。

プラセボから本剤へのクロスオーバー後の画像評価は、PFS の主要解析及び感度分析には含めなかった。

OS

OS は重要な副次評価項目であり、試験全体の第 1 種の過誤率を片側有意水準 0.025 に制御するため、IRC の評価による PFS が統計学的に有意であった場合のみ、検定することとしていた。OS については、PFS の最終解析時に中間解析を実施し、150 件の OS イベントが発生した時点で最終解析を実施する計画であった（計 2 回の解析）。有効性の棄却限界値の算出には Gamma family 型（γ=-8）の α 消費関数を使用し、中間解析及び最終解析で OS を検定した。OS イベントが 150 件発生すると、片側有意水準を 0.025 としたとき、HR 0.67（指数分布を仮定すると、OS の中央値はプラセボ群で 8 カ月、本剤群で 12 カ月）を検出力 64%で検出可能であった。

OS は上述の PFS と同様の統計学的方法に従って解析した。さらに、放射線画像で疾患進行が認められたプラセボ群の被験者は、本剤投与へクロスオーバーすることが治験実施計画書で許容

されていたため、クロスオーバーの影響を考慮し、RPSFT 法を用いた追加解析を事前に規定していた。

4.4.2　CL2-95031-008 試験

CL2-95031-008 試験の統計解析計画書（SAP）を【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Appendix 16.1.9】に添付した。

IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態

本試験の主要目的は、IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態に基づき、本剤の有効性を確認することであった。PFS は、Day 1（C1D1）から、疾患進行が最初に確認された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。主要解析は Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）を対象に実施した。6 カ月時点の PFS 率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、片側有意水準 0.05 の正確な二項検定を用いて、帰無仮説である 6 カ月時点の PFS 率 2.6%以下と比較した。欠測値の取扱い及び打切りの処理に関する手順は【5.3.5.2.1_CL2-95031-008_Table 5】に記載した。

感度分析として、Per Protocol 解析対象集団（PPS）を対象に主要評価項目を解析した。

副次評価項目

- OS：OS は C1D1 から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。被験者は、死亡、同意撤回、追跡不能、又は最後の被験者の組入れ後 24 カ月が経過した時点のいずれか早い時点まで追跡された。OS の中央値、その他の四分位数及び特定の時点（例：3、6 及び 12 カ月時点）での生存率は Kaplan-Meier 法で推定した。
- 治験責任医師及び IRC の評価による PFS：PFS は C1D1 から疾患進行が最初に確認された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。治験責任医師の評価による PFS 率は、IRC の評価による主要評価項目と同様に推定した。同じ打切り基準を適用し、IRC の評価による PFS と同様に解析した。治験責任医師及び IRC の評価による PFS の中央値も推定した。
- 治験責任医師及び IRC の評価による OR：RECIST version 1.1 に基づく完全奏効（CR）（確定）又は部分奏効（PR）（確定）と定義した。主要解析では IRC による評価、感度分析では治験責任医師による評価を用いた。ORR は最良総合効果（BOR）から求めた。BOR を判定する際の順序は、良い方から順に CR、PR、安定（SD）、進行（PD）、不明、その他（評価不能及び評価欠測を含む）とした。OR を達成した被験者の数及び割合と Clopper-Pearson 法で求めた 95% CI を示した。腫瘍縮小効果の評価を受けなかった被験者は、奏効を達成しなかったものとして扱った。

4.4.3　AG120-C-002 試験

治験責任医師の評価による PFS

PFS は、治験薬の初回投与日から疾患進行が最初に確認された日、又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間（カ月）と定義した。

欠測値の取扱い及び打切りの処理に関する手順は【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR_Table 7】に示した。

感度分析として、PPS を対象に PFS を解析した。

OS

OS は、治験薬の初回投与日から死亡日（死因を問わない）までの期間（カ月）と定義した。データベースロック時点で死亡が確認されていない被験者は、生存が確認された最終日で打切りとした。

ORR

ORR（BOR が CR 又は PR であった被験者の割合）の推定値及び両側 95% CI（正確二項分布）を算出した。腫瘍縮小効果の評価を受けなかった被験者は、奏効を達成しなかったものとして扱った。

DOR

奏効を達成した被験者（BOR が CR 又は PR であった被験者）を対象とし、CR 又は PR が最初に確認された日から疾患進行が最初に確認された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間（カ月）として算出した。

TTR

TTR は治験薬の初回投与から奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日までの期間と定義した。

4.5　臨床推奨用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量の設定根拠の詳細を【2.7.3_4】項に示す。胆道癌患者での用法及び用量は、第 I 相試験である AG120-C-002 試験から得られた PK、薬力学及び安全性データに基づいて評価・選択した。

本剤 100～1200 mg を単回投与したとき、胆管癌の被験者では、$t_{1/2}$ の平均値は 39～78 時間であり、定常状態で軽度から中等度の蓄積が認められた。長い $t_{1/2}$ は 1 日 1 回投与のレジメンを裏付けるものであり、軽度から中等度の蓄積により定常状態で本剤への十分な曝露が得られる。

胆管癌の被験者の平均血漿中 2-HG 濃度はベースライン時に高値であった（範囲：222～5220 ng/mL）。本剤 500 mg の 1 日 1 回反復投与後、血漿中 2-HG 濃度は大幅に低下（血漿中 2-HG 阻害率の平均値：77.5%）し、健康被験者で認められる血漿中 2-HG 濃度と同程度のレベルとなっ

た。500 mg を超える用量で本剤を 1 日 1 回投与しても、500 mg 1 日 1 回投与と比較してさらなる 2-HG の阻害は認められず、500 mg 1 日 1 回未満の用量では阻害レベルが低下した（ただし、被験者数が少なかったため、統計学的な比較は実施しなかった）。

本剤の 500 mg 1 日 1 回投与の用法・用量の選択は、AG120-C-005 試験から得られた胆管癌の被験者のデータによっても裏付けられた。

4.6　有効性の結果

4.6.1　AG120-C-005 試験：海外第 III 相試験

AG120-C-005 試験の有効性の結果の概要を以下に示す。

4.6.1.1　被験者の内訳

被験者の組入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。合計 187 例が無作為化され、うち 126 例が本剤群に、61 例がプラセボ群に割り付けられた【2.7.3_表 3:1】。最終データベースロック日である 2021 年 6 月 21 日時点で、182 例が治験薬を 1 回以上投与され、すべての被験者が治験薬の投与を中止していた（2.7.3_表 3:1）。プラセボ群に割り付けられた 61 例中 43 例（70.5%）が本剤投与へクロスオーバーした。クロスオーバーまでの期間の中央値（範囲）は 2.4 カ月（0.7～7.0 カ月）であった【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1_Table 14.1.16】。

クロスオーバー前に本剤の投与を 1 回以上受けた 123 例（本剤群）の投与期間の中央値（範囲）は 2.8 カ月（0.1～45.1 カ月）であり、プラセボの投与を 1 回以上受けた 59 例（プラセボ群）では 1.6 カ月（0.0～6.9 カ月）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.12】。

本剤群（123 例）及びプラセボ群（59 例）で最もよくみられた投与中止理由は、疾患進行（それぞれ 79.7%及び 86.4%）であった（2.7.3_表 3:1）。

PFS 及び他の腫瘍縮小効果に関する評価項目の最終解析のデータカットオフ時点（2019 年 1 月 31 日）で、185 例が組み入れられ、無作為化されていた（本剤群：124 例、プラセボ群：61 例）【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 14.1.2】。

2019 年 1 月 31 日から OS の最終解析のデータカットオフ時点（2020 年 5 月 31 日）までにさらに 2 例が組み入れられ、2 例とも本剤群に割り付けられた。したがって、OS の最終解析のデータカットオフ時点で 187 例が無作為化されていた（本剤群：126 例、プラセボ群：61 例）【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1_Table 14.1.2】。

最終データベースロック時点で、すべての被験者が試験を中止していた。主な試験中止理由は死亡（73.8%）であった（2.7.3_表 3:1）。

4.6.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

本剤群とプラセボ群の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は同様であった。被験者全体で、半数以上が女性（63.6%）及び年齢 45 歳以上 65 歳未満（54.0%）であり、年齢の中央

値（範囲）は 62.0 歳（33～83 歳）であった【2.7.3_表 3:4】。ほとんどの被験者で、初回診断時の胆管癌の種類は肝内胆管癌（91.4%）であり、スクリーニング時の病変は転移性（92.5%）であった。また、スクリーニング時に 25.1%の被験者で腹水が認められた。よくみられた *IDH1* 遺伝子変異は R132C（70.1%）であった。52.9%が 1 レジメンの前治療を受けた後に疾患進行しており、47.1%が 2 レジメンの前治療を受けた後に疾患進行していた。選択基準に従って、スクリーニング時の ECOG PS はすべての被験者で 0 又は 1 であった【2.7.3_表 3:5】。

本剤群とプラセボ群の間で、全身性の前治療のレジメン数、期間又は状況の点で臨床的に意義のある差は認められなかった。本剤群とプラセボ群の既往歴や手術歴は同様であった。

4.6.1.3　PFS

IRC の評価による PFS の解析

PFS の主要解析（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）の結果、IRC の評価による PFS は、本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（HR：0.37、95% CI：0.25～0.54、片側 p<0.0001）。PFS の中央値（95% CI）は、本剤群で 2.7 カ月（1.6～4.2 カ月）、プラセボ群で 1.4 カ月（1.4～1.6 カ月）であった（表 4:1）。本剤群の IRC の評価による 3、6、9 及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 44.8%、32.0%、21.9%及び 21.9%であったのに対し、プラセボ群の IRC の評価による 3 カ月時点の PFS 率は 12.5%、それ以降の時点では推定不能であった。IRC の評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 4:1 に示す。

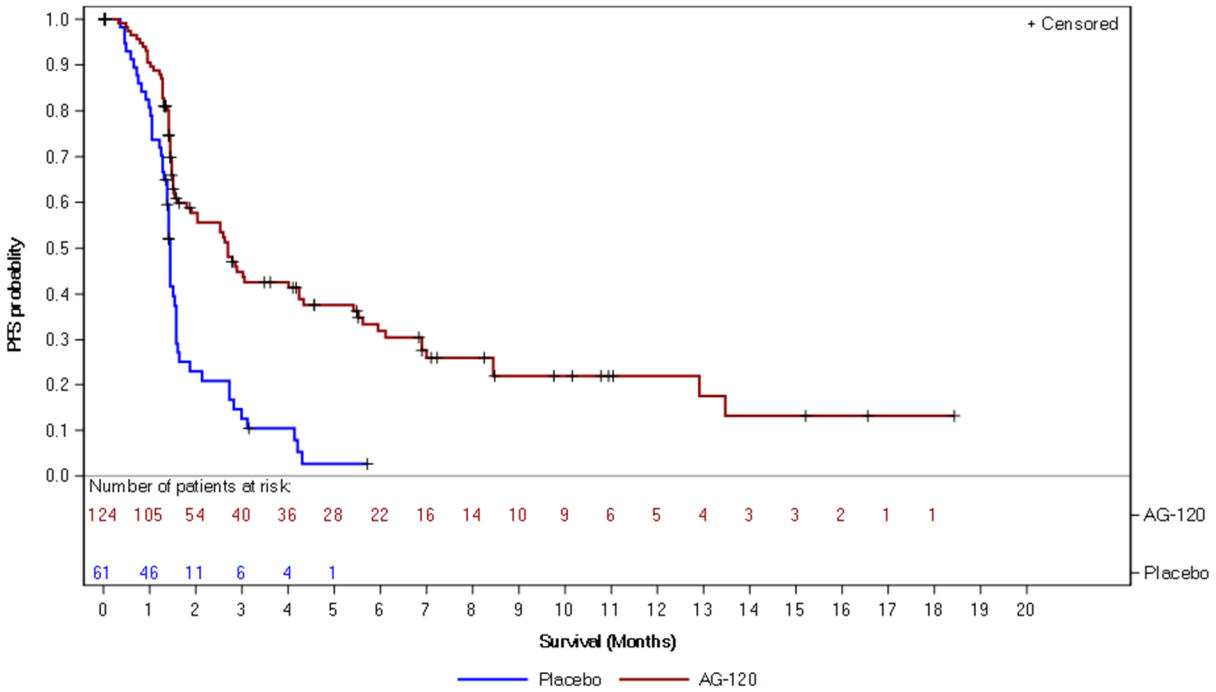
IRC の評価による PFS の感度分析（【2.7.3_1.2.1.3.4】項）の結果は、主要解析の結果と同様であった【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 14.2.1.4、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.6】。

表 4:1 PFS の概要（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

	Placebo (N=61)	Ivosidenib (N=124)
Number of Subjects, n (%)		
Event	50 (82.0)	76 (61.3)
Progressive Disease	44 (72.1)	64 (51.6)
Death	6 (9.8)	12 (9.7)
Censored[1], n (%)	11 (18.0)	48 (38.7)
Reason for Censoring[2]		
No documented progression or death before data cutoff date	6 (9.8)	32 (25.8)
Documented progression or death following a long gap between adequate disease status assessments	1 (1.6)	5 (4.0)
New anticancer therapy started before documented progression or death	0	5 (4.0)
No postbaseline assessment and no death	3 (4.9)	5 (4.0)
No documented progression or death before permanently discontinued from the study	1 (1.6)	1 (0.8)
Progression-Free Survival (months)[3]		
25th Percentile (95% CI)[4]	1.1 (0.8, 1.4)	1.4 (1.3, 1.5)
Median (95% CI)	1.4 (1.4, 1.6)	2.7 (1.6, 4.2)
75th Percentile (95% CI)	1.6 (1.5, 3.0)	8.4 (5.6, NE)
Hazard Ratio (95% CI)[5]	-	0.37 (0.25, 0.54)
p-value[6]	-	<0.0001
Kaplan-Meier Survival Rate (%)[7]		
3 months	12.5	44.8
6 months	NE	32.0
9 months	NE	21.9
12 months	NE	21.9

Source: m5.3.5.3.1 AG120-C-005 Additional TFLs Table 14.2.1.1. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
Note: Scans after local PD per Investigator assessment are excluded from this analysis. The ITT population is defined as all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Percentages are based on the number of subjects in ITT Set in each column (denominator).

1 Subjects with no baseline are censored at randomization date; new anticancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anticancer therapy; no postbaseline assessment and no death are censored at randomization date; no progression/death by data cutoff date are censored at the last adequate assessment date; progression/death following a long gap (≥2 consecutive scheduled assessments missing) are censored at date of last adequate assessment prior to the gap.
2 Reasons for censoring are detailed in m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Section 9.7.9.
3 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.
4 Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
5 Hazard ratio is calculated from stratified Cox regression model with placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization.
6 p-value is calculated from the 1-sided stratified log-rank test. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization. Note, the 1-sided p value is reported to 3 decimal places as <0.001 in the CSR and the data fulfill the criteria of <0.0001.
7 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.



Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Figure 14.2.3a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
ITT: All subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Scans after local PD per Investigator assessment are excluded from this analysis.
Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.
Subjects with no baseline and no death are censored at randomization date; new anticancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anticancer therapy; no postbaseline assessment and no death are censored at randomization date; no progression/death by data cutoff date are censored at the last adequate assessment date; progression/death following a long gap (≥2 consecutive scheduled assessments missing) are censored at date of last adequate assessment prior to the gap.

図 4:1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

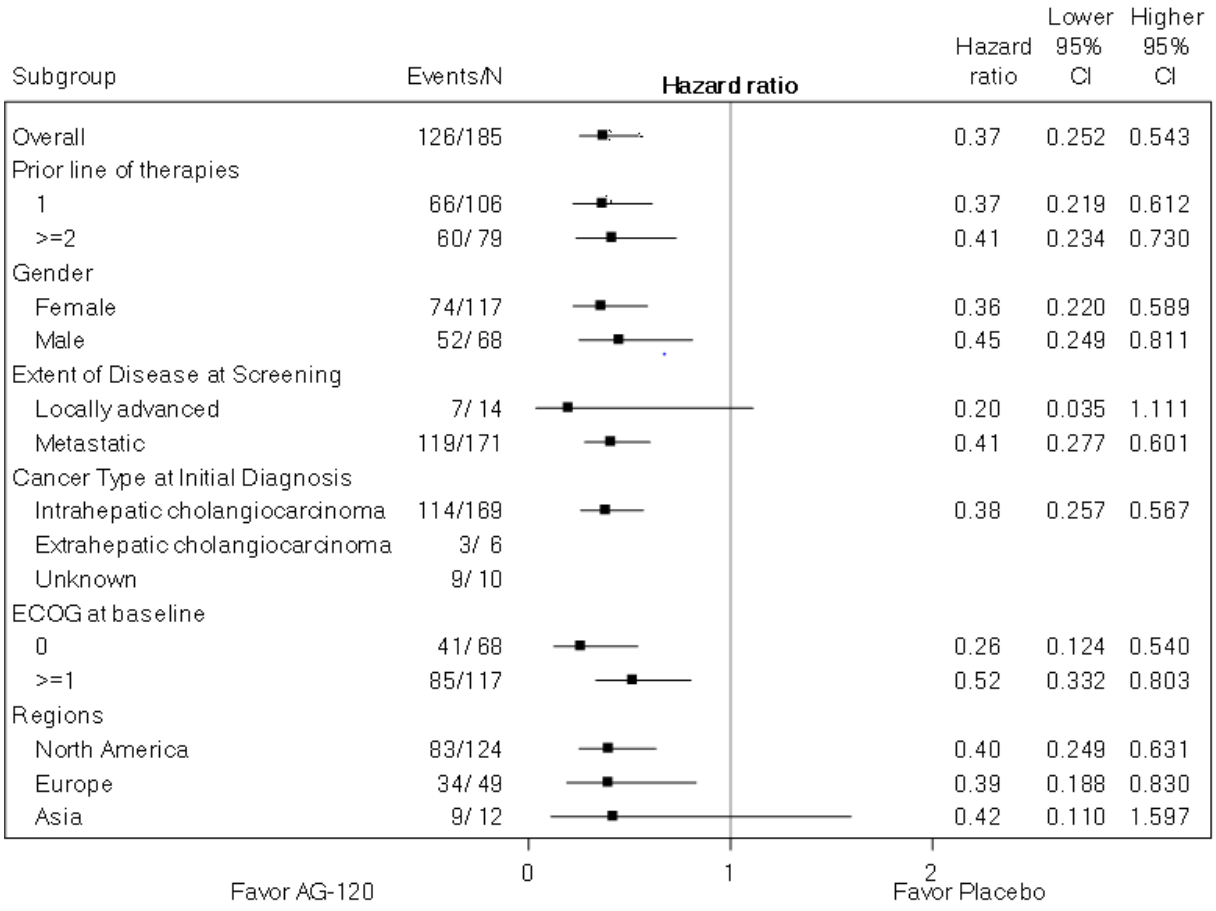
治験責任医師の評価による PFS の解析

治験責任医師の評価による PFS の結果は、IRC の評価による PFS と同様であった（HR：0.47、95% CI：0.33～0.68、片側 p<0.0001）【2.7.3_表 3:13】。

部分集団での結果の比較

AG120-C-005 試験のデータを用いて PFS の部分集団解析を実施した。

PFS のフォレストプロットを図 4:2 に示す。事前に規定した部分集団で、PFS に対する一貫した臨床効果が認められた。



Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Figure 14.2.4. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IRC = independent radiology center; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival.
Notes: Scans after local Progressive Disease per Investigator assessment are excluded from this analysis.
HR for 'Overall' is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the denominator. HR for each subgroup is calculated from the unstratified Cox regression model. 2-sided 95% CI is displayed.
The subgroups with event numbers ≤5 or N≤10 are not plotted.
Prior line of therapies is based on the actual prior lines that subjects received per eligibility, reviewed by [redacted]
If subjects had both local and metastatic status, it is considered as metastatic.
Perihilar is considered as extrahepatic.
Baseline is defined as the most recent measurement before the first dose of study drug. In case subjects were not dosed, the latest assessment was considered as baseline.

図 4:2　PFS の部分集団別のフォレストプロット（IRC の評価、クロスオーバー前）－ AG120-C-005 試験（ITT）

4.6.1.4　OS

OS の最終解析（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）では、HR は 0.79（95% CI：0.56～1.12）、OS の中央値は本剤群で 10.3 カ月、プラセボ群で 7.5 カ月であり、本剤群で良好なベネフィットが認められたが、p 値は統計学的に有意ではなかった（片側 p=0.093、表 4:2）。

さらに、6、12、18 及び 24 カ月時点の生存率は、本剤群では 68.8%、42.9%、29.9%及び 20.7%、プラセボ群では 57.4%、35.8%、25.6%及び 15.0%であった。OS の結果は統計学的に有意ではなかったが、これらの結果は、プラセボ群の大部分（70.5%）の被験者が、放射線画像で疾患進行が認められた後に本剤投与へクロスオーバーしたことを踏まえて解釈すべきである。OS の Kaplan-Meier 曲線を【2.7.3_図 3:7】に示す。

事前に規定した方法に従って RPSFT モデルを適用し、プラセボ群から本剤投与へのクロスオーバーの影響を調整した結果、本剤群の OS はプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められ、HR（95% Cl）は 0.49（0.34～0.70）、片側 p 値は<0.0001 であった（表 4:2）。RPSFT でプラセボ群のクロスオーバーの影響を調整した Kaplan-Meier 曲線を図 4:3 に示す。

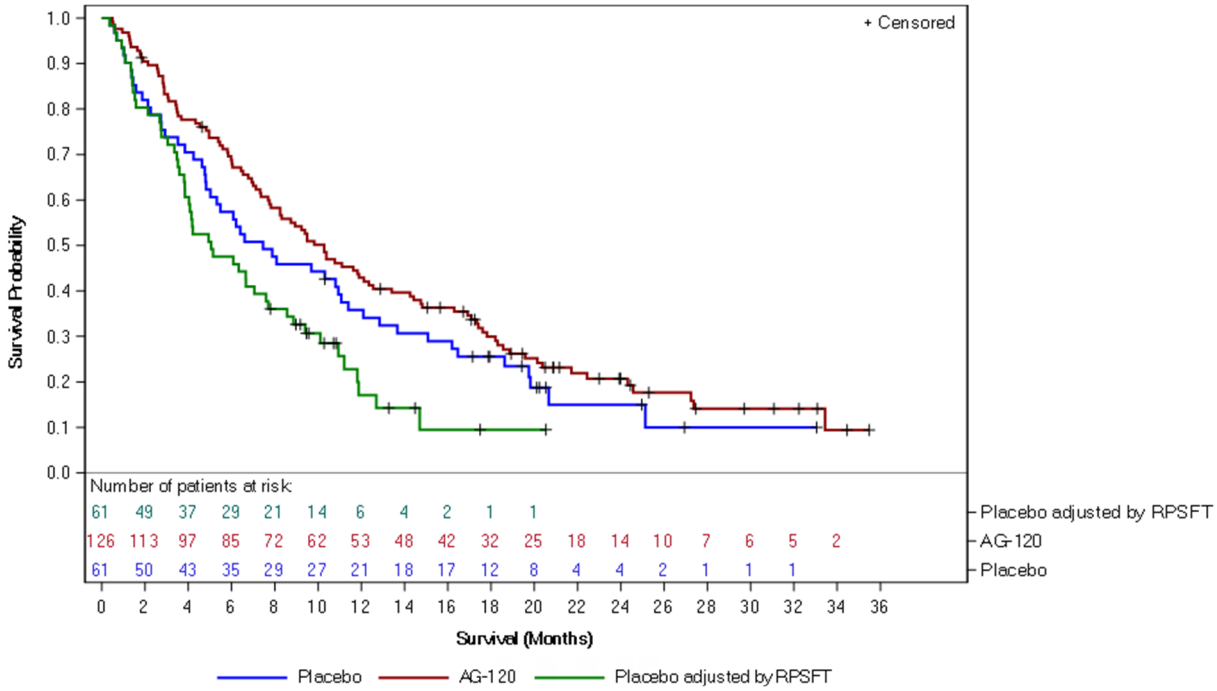
RPSFT モデルの common treatment effect の仮定[1)]とランダム化の仮定[2)]を評価した結果、【2.7.3_3.2.2.1】項に示したように、AG120-C-005 試験でも保持されていると考えられ、RPSFT 解析が妥当であることが示唆された。クロスオーバーの影響を調整した後のプラセボ群の OS の中央値 5.1 カ月は、前向き無作為化試験で積極的な治療を受けなかった胆管癌の被験者で報告された値（5.1～5.3 カ月[3),4)]）と同程度であり、RPSFT 解析の妥当性が裏付けられた。

表 4:2 OS の概要－AG120-C-005 試験（ITT）

	Placebo (N=61)	Placebo (RPSFT) (N=61)	Ivosidenib (N=126)
Overall Survival[1] (months)			
Number of Events, n (%[2])	50 (82.0)	49 (80.3)	100 (79.4)
Number Censored[3], n (%[2])	11 (18.0)	12 (19.7)	26 (20.6)
25th Percentile[4] (95% CI)	2.9 (1.4, 4.8)	2.8 (1.4, 3.8)	5.0 (3.1, 6.0)
Median[4] (95% CI)	7.5 (4.8, 11.1)	5.1 (3.8, 7.6)	10.3 (7.8, 12.4)
75th Percentile[4] (95% CI)	18.6 (11.4, 25.1)	11.2 (7.7, 14.7)	20.1 (17.3, 27.2)
Hazard Ratio[5] (95% CI)	Ivosidenib vs. placebo (ITT): 0.79 (0.56, 1.12)		
Hazard Ratio[5] (95% CI)	Ivosidenib vs. placebo (RPSFT) 0.49 (0.34, 0.70)		
p-value[6]	Ivosidenib vs. placebo (ITT): 0.093		
p-value[6]	Ivosidenib vs. placebo (RPSFT) <0.0001		
Kaplan-Meier Survival Rate[7] (%)			
3 months	73.8	73.8	83.3
6 months	57.4	47.5	68.8
9 months	45.9	32.6	54.2
12 months	35.8	17.1	42.9
18 months	25.6	9.5	29.9
24 months	15.0	NE	20.7

Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.9.1. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; OS = overall survival; RPSFT = Rank Preserving Structural Failure Time.

1 Overall survival (OS) = (Date of Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.
2 Percentages are based on the number of subjects in each column (denominator).
3 Subjects without documentation of death at the time of the data cutoff date will be censored at the date the subject was last known to be alive, or the data cutoff date, whichever is earlier.
4 Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
5 Hazard ratio is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the denominator, with 2-sided 95% CI. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization. The ITT analysis used placebo as the comparator. The analysis of RPSFT used RPSFT adjusted placebo as the comparator.
6 p-value is calculated from the 1-sided stratified log-rank test. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization.
7 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.



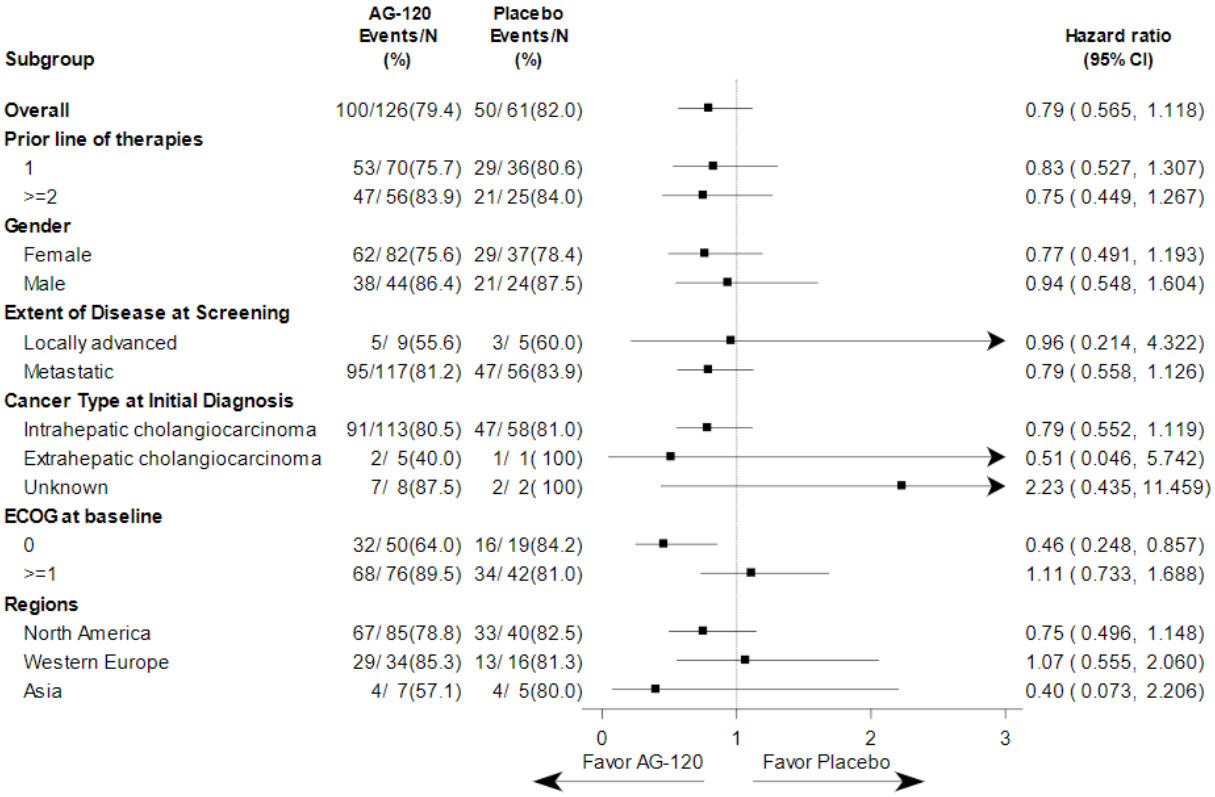
Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Figure 14.2.10.1. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; RPSFT = Rank Preserving Structural Failure Time.
Notes: Subjects without documentation of death at the time of the data cutoff date will be censored at the date the subject was last known to be alive, or the data cutoff date, whichever is earlier. The ITT set included all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Overall survival = (Date of Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.

図 4:3　プラセボ群のクロスオーバーの影響を RPSFT モデルで調整した OS の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-005 試験（ITT）

部分集団での結果の比較

AG120-C-005 試験のデータを用いて OS の部分集団解析を実施した。

OS のフォレストプロットを図 4:4 に示す。事前に規定した部分集団のほとんどで OS の改善が認められた。



Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Figure 14.2.6. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviation: AG-120 = ivosidenib; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.
Notes: HR for "Overall" is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the comparator. HR for each subgroup is calculated from the unstratified Cox regression model. 2-sided 95% CI is displayed.
Prior line of therapies is based on the actual prior lines that subjects received per eligibility, reviewed by [redacted]
If subjects had both local and metastatic status, it is considered as metastatic.
Perihilar is considered as extrahepatic.
Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first dose of study drug. In case subjects were not dosed, the latest assessment was considered as baseline.

図 4:4　OS の部分集団別のフォレストプロットーAG120-C-005 試験（ITT）

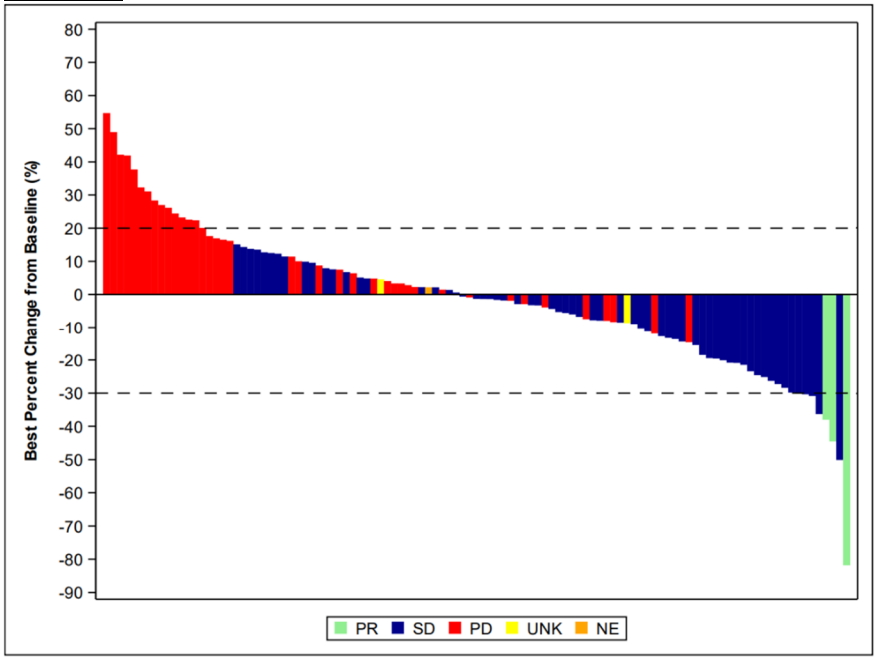
4.6.1.5　ORR

PFS 及びその他の腫瘍縮小効果の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で、IRC の評価による ORR（BOR が CR 又は PR であった被験者の割合）は本剤群で 2.4%、プラセボ群で 0%であった【2.7.3_表 3:20】。IRC の評価で PR（確定）を達成した 3 例の詳細を【2.7.3_表 3:21】に示す。

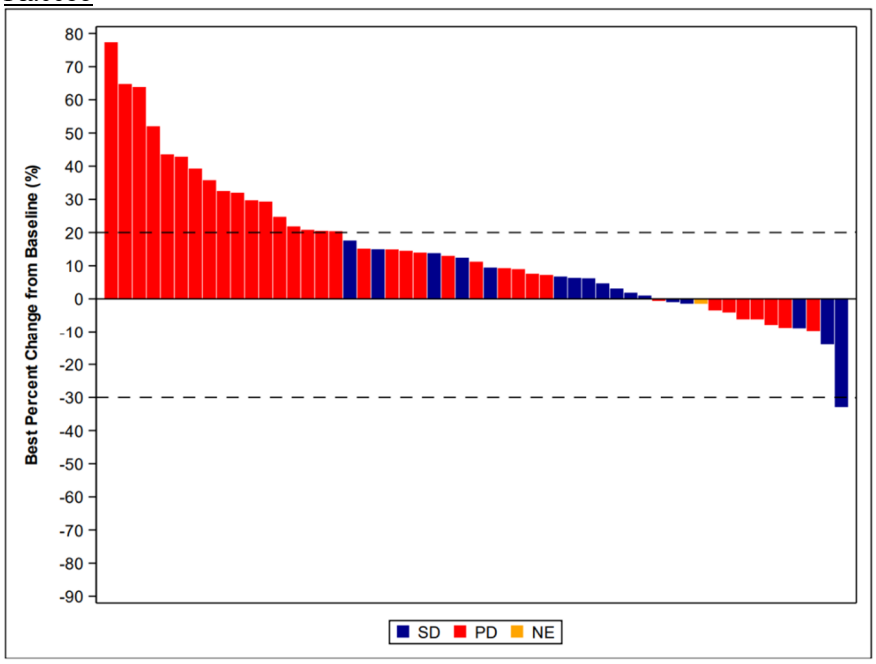
IRC の評価による標的病変の径和について、ベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロットを、投与群別に図 4:5 に示す。PR を達成した 3 例に加え、本剤群で SD が認められた被験者の約 40%では、PR や CR の基準を満たさなかったものの標的病変の径和が 10%以上減少しており、この結果も本剤の抗腫瘍効果を裏付けている【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR Table 14.2.2.4】。

治験責任医師の評価による ORR（【2.7.3_表 3:22】）は、IRC が評価した結果と同様であった。

Ivosidenib



Placebo



Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Erratum 1 Figure 14.2.2a.a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; UNK = unknown.
The ITT population is defined as all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Scans after local PD per Investigator assessment are excluded from this analysis.
Color represents the best overall response. CR and PR need confirmation per RECIST v1.1. SD occurred <38 days of the randomization date is considered as UNK.

図 4:5　標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：ウォーターフォールプロット（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

4.6.1.6　HRQoL

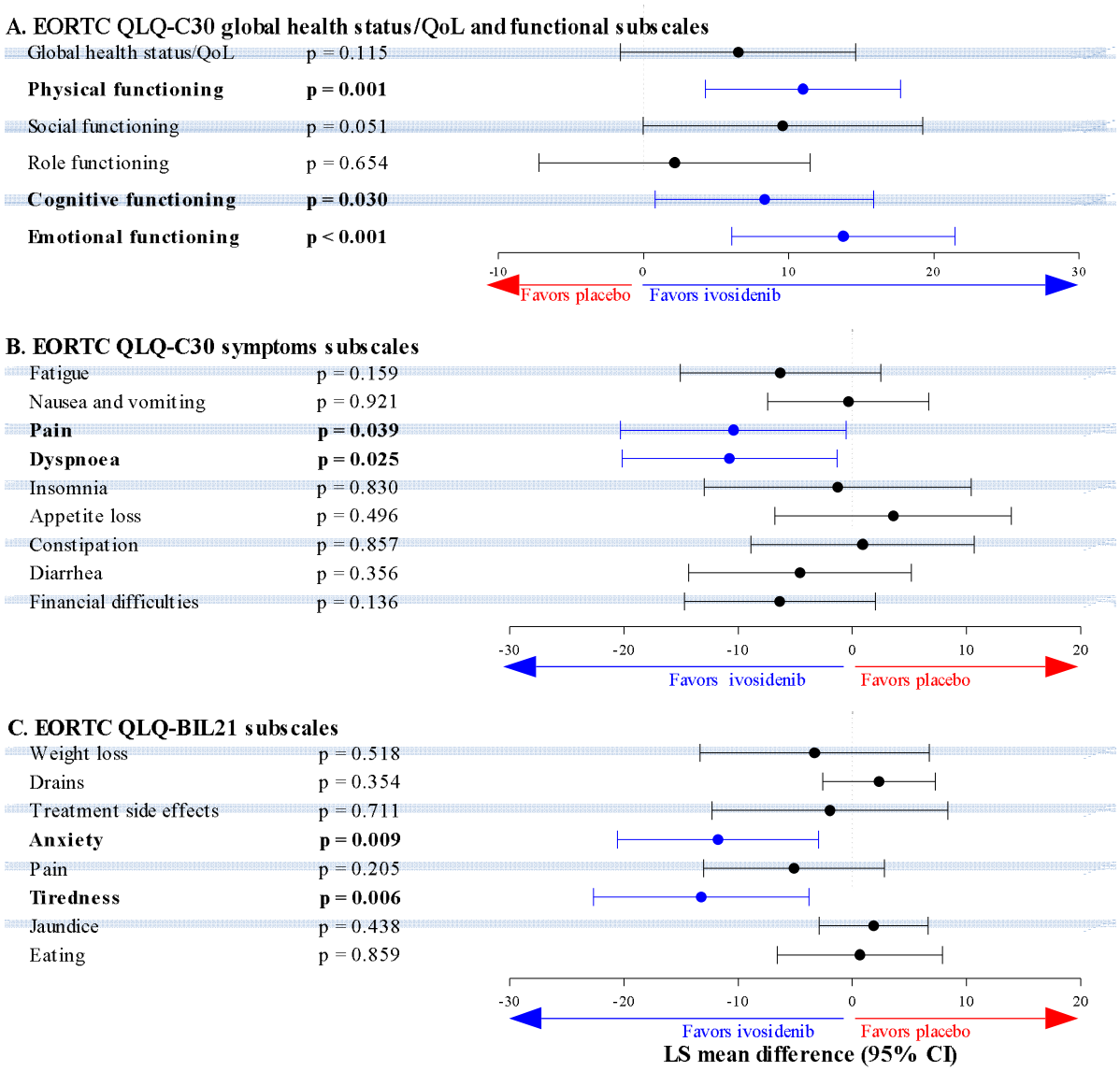
最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）の、SAP で事前に規定した EORTC QLQ-C30 の 3 つのサブスケール（Physical Functioning、Pain 及び Appetite Loss）及び QLQ-BIL21 の 2 つのサブスケール（Eating 及び Pain）の MMRM 解析結果を【2.7.3_3.2.6.1】項に要約する。多重性を考慮した p 値の調整は実施しなかった。

事前に規定したサブスケールを対象に、ベースラインからの変化量及びアンカーに基づく臨床的に意義のある変化量の閾値を解析した。HRQoL のデータの入手状況から、C2D1 及び C3D1 を中心に解析した。MMRM 解析に基づくと、本剤群では、EORTC QLQ-C30 の Physical Functioning サブスケールスコア（スコアが高いほど身体機能が高い）の減少がプラセボ群と比較して大幅に抑制された。C2D1 時点で、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、本剤群 67 例で-2.4（1.75）、プラセボ群 21 例で-13.4（2.95）であり、本剤群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は 11.0（95% CI：4.23～17.71、両側 p=0.001）であった【2.7.3_表 3:27】。アンカーに基づく方法を使用して推定した閾値に基づくと、C2D1 でのプラセボ群の身体機能の低下は臨床的に意義があったが、本剤群の身体機能では意義のある変化は認められなかった（【5.3.5.1.1_AG120-C-005　CSR_Section 9.7.9.6.2】、【5.3.5.1.3_AG120-C-005　CSR　Addendum 2_Section 14.2.7】）。同様に、C3D1 では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、本剤群 50 例で-0.3（1.89）、プラセボ群 9 例で-12.6（3.86）であり、本剤群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は 12.3（95% CI：3.88～20.76、両側 p=0.004）であった（2.7.3_表 3:27）。

EORTC QLQ-C30 の Pain サブスケールスコア（スコアが高いほど症状が悪化）に基づくと、プラセボ群では C2D1 に本剤群と比較して疼痛症状の悪化が認められた。ベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は-10.4（95% CI：-20.27～-0.53、両側 p=0.039）であった（2.7.3_表 3:27）。C3D1 では両群間に差は認められなかった。EORTC QLQ-BIL21 の Pain サブスケールスコア【2.7.3_表 3:28】並びに食欲不振に関連する EORTC QLQ-C30 及び QLQ-BIL21 のサブスケールスコア（2.7.3_表 3:27、表 3:28）のベースラインからの変化量には、両群間で顕著な差は認められなかった。

EORTC の他のすべてのサブスケールについて、C2D1（図 4:6）及び C3D1 におけるベースラインからの変化量の群間差を追加の MMRM により解析した。群間差の両側 p 値が 0.05 未満であったすべてのサブスケールで、本剤群の方が良好な結果が得られた。

EORTC QLQ-30 の Physical Functioning サブスケールの時系列データは、本剤投与を継続した被験者で、HRQoL が維持されたことを示している【2.7.3_図 3:15】。プラセボ群では被験者数が少なかったが、ベースライン後に身体機能の悪化が観察された。本剤群では、事前に規定した他のサブスケールでも同様に、投与期間を通じて HRQoL が維持されていた【2.7.3_図 3:16～図 3:19】。



Source: m5.3.5.3.1 AG120-C-005 Additional TFLs Figure 14.2.9a. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: C = cycle; CI = confidence interval; D = day; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT = intent-to-treat; LS = least square; MMRM = mixed-effect model with repeated measurements; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BIL21 = Quality of Life Questionnaire Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer; QoL = quality of life.
ITT: All subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization.
An MMRM on the change from baseline scale score for each key domain was applied, with baseline score, treatment, visit, treatment-by-visit as fixed effects, and subject as random effect. Visit was treated as a categorical variable. Compound symmetry covariancematrix was used.
Two-sided p-value is reported.
At C2D1: n=21 for placebo and n=67 for ivosidenib (QLQ-C30); n=20 for placebo and n=65 for ivosidenib (QLQ-BIL21).

図 4:6　本剤群及びプラセボ群の EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BIL21 スコアの変化量の MMRM 解析における最小二乗平均値の群間差（C2D1、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

4.6.2　CL2-95031-008 試験：国内第 II 相試験

データカットオフ日である 2024 年 10 月 1 日時点での CL2-95031-008 試験の有効性の結果の概要を以下に示す。

4.6.2.1　被験者の内訳

合計 12 例の胆管癌の被験者が組み入れられ、治験薬を投与された。データカットオフ時点で 3 例（25.0%）が治験薬の投与を継続しており、9 例（75.0%）が治験薬の投与を中止していた。投与を中止した 9 例の投与中止理由は、いずれも治験責任医師の評価による疾患進行（放射線画像検査で確認）であった。4 例（33.3%）が死亡していた【2.7.3_表 3:2】。

データカットオフ時点で 8 例（66.7%）が試験参加を継続していた。PFS の追跡調査中の被験者はおらず、5 例（41.7%）が OS の追跡調査中であった。4 例（33.3%）は試験を中止しており、試験を中止したすべての被験者の試験中止理由は死亡であった。同意撤回、追跡不能及びその他の試験中止理由は認められなかった（2.7.3_表 3:2）。

投与期間の中央値（範囲）は 5.1 カ月（1～10 カ月）で、16.7%の被験者が本剤を 9 カ月間以上投与された【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.5.1.1】。

本解析のデータカットオフ日は、最後の被験者の組入れから 6 カ月時点で設定した。治験薬を投与されたすべての被験者が ITT に含まれた【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.3.1】。12 例全例が治験実施計画書第 1.0 版に基づいて組み入れられ、試験中に治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

4.6.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

ITT に含まれた日本人被験者 12 例で、年齢の中央値（範囲）は 56.5 歳（45～80 歳）であった。男性は 7 例（58.3%）、女性は 5 例（41.7%）であった。体重及び身長の中央値（範囲）は 58.9 kg（36～88 kg）及び 159.5 cm（146～183 cm）であり、体格指数の中央値（範囲）は 22.5 kg/m^2（17～31 kg/m^2）であった【2.7.3_表 3:6】。

全 12 例がスクリーニング時点で転移性胆管癌を有しており、そのうち 11 例（91.7%）が R132C 変異を有していた。ベースライン時の ECOG PS は 10 例（83.3%）で 0、2 例（16.7%）で 1 であった。初回診断時の胆管癌の種類はほとんど（91.7%）が肝内胆管癌であった。初回診断時の TNM 分類は以下のとおりであった：T2 が 1 例（8.3%）、T3 及び T4 が各 2 例（16.7%）；N0 が 2 例（16.7%）、N1 が 3 例（25.0%）；M0 が 2 例（16.7%）、M1 が 3 例（25.0%）。初回診断時の病期はステージ II 及びステージ IIIb が各 1 例（8.3%）、ステージ IV が 2 例（16.7%）、ステージ IVb が 3 例（25.0%）であった。スクリーニング時に 1 例（8.3%）が肝硬変を有していた。スクリーニング前 3 カ月以内に 1 例（8.3%）が胆道ドレナージ/胆管ステント留置術を受けていた。スクリーニング前 3 カ月以内に 5 例（41.7%）が胆管癌に関連する腹水を有しており、7 例（58.3%）は腹水を有していなかった。スクリーニング前 3 カ月以内に 1 例（8.3%）が胆管癌に関連する胸水を有

していた。スクリーニング前 3 カ月以内に腹腔穿刺又は胸腔穿刺を受けた被験者はいなかった。3 例（25.0%）が局所又は特定の領域を対象とした前治療を受けていた【2.7.3_表 3:7】。

すべての被験者が抗悪性腫瘍療法の治療歴を有していた。試験に組み入れられる前に、7 例（58.3%）は 1 レジメンのみの前治療を受けており、5 例（41.7%）は 2 レジメンの前治療を受けていた。直近の治療期間の中央値（範囲）は 7.1 カ月（1～50 カ月）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.4.3.1】。一部の被験者は局所又は特定の領域を対象とした放射線療法［1 例（8.3%）］、ラジオ波焼灼療法［1 例（8.3%）］及びその他の治療［肝動脈化学塞栓療法：1 例（8.3%）］の治療歴を有していた【2.7.3_表 3:8】。5 例（41.7%）は 1 回以上の胆管癌関連の手術歴を有していた【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.4.3.2】。

病歴では、器官別大分類（SOC）「代謝および栄養障害」が 9 例（75.0%）に認められ、脂質異常症及び高脂血症が各 3 例（25.0%）に認められた。SOC「血液およびリンパ系障害」が 4 例（33.3%）に認められ、いずれも貧血であった。SOC「肝胆道系障害」及び「感染症および感染虫症」が、それぞれ 2 例（16.7%）及び 3 例（25.0%）に認められた。リンパ球数減少が 3 例（25.0%）に認められた【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.4.3.4】。

4.6.2.3　PFS

IRC の評価による PFS の解析

本試験の主要目的が達成され、IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率は、帰無仮説（6 カ月時点の PFS 率 2.6%以下）と比較して統計学的に有意な改善を示した（片側 p=0.0032）（表 4:3）。

IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率（90% CI）は 25.0%（8.1%～46.5%）であり、この結果は本剤を投与された被験者のうち 25.0%が、6 カ月時点で疾患進行していないことを示していた。PFS の中央値（95% CI）は 2.7 カ月（1.48～6.93 カ月）であり、9 カ月時点の PFS 率（95% CI）は 16.7%（2.7%～41.3%）であった。

データカットオフ時点で、本剤を投与された 12 例のうち、10 例（83.3%）は疾患進行又は死亡し、2 例（16.7%）を打切りとなった（表 4:3）。

これらの結果は、特に投与開始から 6 カ月間においては疾患進行を遅らせる、本剤の有効性を示している。

PPS と ITT には同じ 12 例が含まれたため、PPS を対象とした感度分析の結果は、ITT を対象とした主要解析の結果と同一であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 11.1.2】。

表 4:3　PFS の概要（IRC の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Ivosidenib (N=12)
Number of Participants [n (%)]	
Event	10 (83.3)
Progressive Disease	9 (75.0)
Death	1 (8.3)
Censored[1]	2 (16.7)
No documented PD or death before data cutoff date	2 (16.7)
PFS [months (95% CI)][2]	
25th Percentile[3]	1.53 (1.41, 2.63)
Median	2.71 (1.48, 6.93)
75th Percentile	5.57 (2.63, NE)
Kaplan-Meier PFS Rate [% (95% CI)][4]	
3 months	33.3 (10.3, 58.8)
6 months	25.0 (6.0, 50.5)
9 months	16.7 (2.7, 41.3)
PFS rate at 6-month [% (90% CI)]	25.0 (8.1, 46.5)
P-value[5]	0.0032

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.2.1.1. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: CI = Confidence Interval; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; NE = Not estimable; PD = Progressive disease; PFS = Progression free survival.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All subjects who were included and treated.
Percentages were calculated with the number of subjects in the ITT Set as the denominator.
1 Subjects with no baseline were censored at first dosed study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death was censored at the last adequate assessment prior to the new anticancer therapy; no post-baseline assessment and no death were censored at Day 1 date; no progression/death by data cutoff date were censored at the last adequate assessment date; progression/death following a long gap (≥2 consecutive scheduled assessments missing) were censored at date of last adequate assessment prior to the gap.
2 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.
3 Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
4 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.
5 P-value was calculated from one-sided exact binomial test for comparing 6-month PFS rate against 2.6% at significance level of 0.05.
The Day 1 date was based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

<u>治験責任医師の評価による PFS の解析</u>

データカットオフ時点で、被験者の 75.0%は疾患進行し、25.0%は打切りとなった。治験責任医師の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 33.3%（90% CI：13.2%～55.1%、片側 p=0.0002）、PFS の中央値（95% CI）は 4.2 カ月（2.69 カ月～推定不能）であり、疾患進行の遅延に基づく本剤の有意な有効性が示された【2.7.3_表 3:15】。

治験責任医師の評価による PFS は IRC の評価による結果と一貫しており、AG120-C-005 試験で得られた結果（【2.7.3_3.2.1.1】項）を裏付けるものであった。

4.6.2.4　OS

6 カ月を超えて生存している被験者の割合は高く、OS の中央値はデータカットオフ時点で未到達であった。

データカットオフ時点で、ITT のうち 4 例（33.3%）が死亡しており、8 例（66.7%）は生存し試験を継続していたため打切りとした。6 カ月時点の生存率は 83.3%であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 8.31 カ月（5.36 カ月～推定不能）であった（【2.7.3_表 3:18】、【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.3.2】）。

この結果は AG120-C-005 試験（【2.7.3_3.2.2.1】項）及び AG120-C-002 試験（【2.7.3_3.2.2.3】項）で得られた結果と一貫していた。

4.6.2.5　ORR

本剤は疾患を安定させることで明らかな有効性を示した。半数以上の被験者で BOR は SD であり（IRC による評価：66.7%、治験責任医師による評価：91.7%）、本剤が疾患コントロールを維持し、疾患進行を抑制することが示された。BOR が PD であった被験者の割合は、IRC による評価では 33.3%、治験責任医師による評価では 8.3%であった。IRC 及び治験責任医師のいずれの評価でも、CR 又は PR を達成した被験者がいなかったため、ORR は 0 であった【2.7.3_表 3:24】。

標的病変の径和が 2 例で 5%以上減少し、5 例で多少なりとも減少したことが示された。しかし、BOR が SD であった被験者で、標的病変の径和が 10%以上減少した被験者はいなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.3.2】。これらの結果は、AG120-C-005 試験で得られた結果（【2.7.3_3.2.3.1】項）と一貫していた。

4.6.2.6　HRQoL

CL2-95031-008 試験では、主要な有効性の結果を裏付けるため、患者報告の HRQoL を EORTC QLQ-C30 及び QLQ-BIL21 を用いて評価し、医療経済アウトカムを EQ-5D-5L を用いて評価した。

EORTC QLQ-C-30 及び QLQ-BIL21 による HRQoL 評価では、本剤を投与された胆管癌の日本人被験者の主要なドメインスコアはおおむね安定していた。EORTC QLQ-C30 の Physical Functioning サブスケールスコアはベースライン値（中央値：86.7）付近で安定しており、投与期間中を通して身体機能が維持されることが示された。EORTC QLQ-C30 の Pain サブスケールスコアのベースライン値（中央値）は 16.7 で、投与初期には安定しており、投与を続けた被験者では C6D1 時点で減少（ベースラインからの変化量の中央値：-8.3）が認められ、疼痛を良好に管理できることが示された（【2.7.3_3.2.6.2】項）。

EORTC QLQ-C30 の Appetite Loss サブスケールスコアは安定しており、ベースライン時（中央値：16.7）から Cycle 11 時点までほとんど変化しなかった。その後の投与サイクルでの変動は、被験者数の減少によるものであった。EORTC QLQ-C30 の Emotional Functioning サブスケールスコアは比較的安定しており、ベースライン時の中央値 100.0 に対し、投与期間中の中央値は 83.3～100.0 の間で変動した。

EORTC QLQ-BIL21 の Anxiety サブスケールスコアはベースライン値（中央値：33.3）で安定しており、投与終了時まで（中央値に変化なし）及び追跡期間中（ベースラインからの変化量の中央値：-8.3）に改善が認められた。

EQ-5D-5L の visual analog scale スコアでは、ベースライン時（中央値：73.5）から C3D1 時点（中央値：76.0）までの増加はわずかであり、健康状態がおおむね安定していることを示していた。

さらに、EORTC QLQ-C30 の Social Functioning、Cognitive Functioning サブスケールスコアの評価では安定した傾向が認められ、Nausea and Vomiting 及び Constipation の各サブスケールスコアも、ベースラインからの変化量の中央値は 0 付近で安定していた。

結論として、胆管癌の日本人被験者に本剤を投与後の全般的な健康状態は、身体面（ベースライン時の Physical Functioning サブスケールスコアの中央値：86.7）、情緒面（ベースライン時の Emotional Functioning サブスケールスコアの中央値：100.0）及び症状のいずれのドメインスコアもおおむね安定しており、疼痛（C6D1 時の Pain サブスケールスコアのベースラインからの変化量の中央値：-8.3）及び不安症状（追跡期間中の Anxiety サブスケールスコアのベースラインからの変化量の中央値：-8.3）では若干の改善が認められた。これらの結果は、胆管癌の日本人被験者の大部分にとって、本剤の投与は忍容性が高く、HRQoL の主要な側面の維持又は改善に対して有効であることを示唆している。

EORTC QLQ-C-30 及び QLQ-BIL21 による HRQoL 評価並びに EQ-5D-5L による医療経済アウトカム評価より、胆管癌の日本人被験者の良好な生活の質（QoL）及び機能状態は維持され、疲労感、疼痛、胆道関連の症状が管理可能であることが示された。これらの結果は AG120-C-005 試験で得られた結果と一貫しており、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与は、中等度の症状負担及び利便性の高い在宅での経口投与で QoL を維持することができ、初期の投与サイクルでの HRQoL の維持に有用であることを示唆している（【2.7.3_3.2.6.2】項）。

4.6.3　AG120-C-002 試験：海外第 I 相試験

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者を対象に、データベースロック日である 2024 年 3 月 18 日時点の有効性の結果を以下に要約する。

4.6.3.1　被験者の内訳

AG120-C-002 試験への被験者組み入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。168 例が本剤を 1 回以上投与され、最終データベースロック時点ですべての被験者が治験薬の投与を中止していた。最もよくみられた投与中止理由は疾患進行［132 例（78.6%）］であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.1.1.1】。

胆管癌の被験者 73 例（用量漸増パート：24 例、拡大パート：49 例）に本剤が投与され、そのうち 62 例（用量漸増パート：13 例、拡大パート：49 例）が 500 mg を 1 日 1 回投与された。最終データベースロック時点で、全 73 例が治験薬の投与を中止していた。500 mg を 1 日 1 回投与さ

れた 62 例の投与中止理由は、疾患進行 51 例（82.3%）、臨床的進行（放射線画像では疾患進行が確認できない臨床的な悪化）7 例（11.3%）、死亡 2 例（3.2%）、同意撤回 1 例（1.6%）及びその他の理由 1 例（1.6%）であった【2.7.3_表 3:3】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者での投与期間の中央値（範囲）は 3.7 カ月（0.6～80.4 カ月）であり、23 例（37.1%）が 6 カ月以上、13 例（21.0%）が 12 カ月以上本剤を投与された【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.1.7.1】。

4.6.3.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、AG120-C-005 試験の被験者（【2.7.3_3.1.2.1】項）とおおむね同様であった。

4.6.3.3　治験責任医師の評価による PFS

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者 62 例での PFS の中央値（95% CI）は 3.7 カ月（2.8～5.6 カ月）で、6 及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 36.9%及び 20.3%であった（表 4:4）。

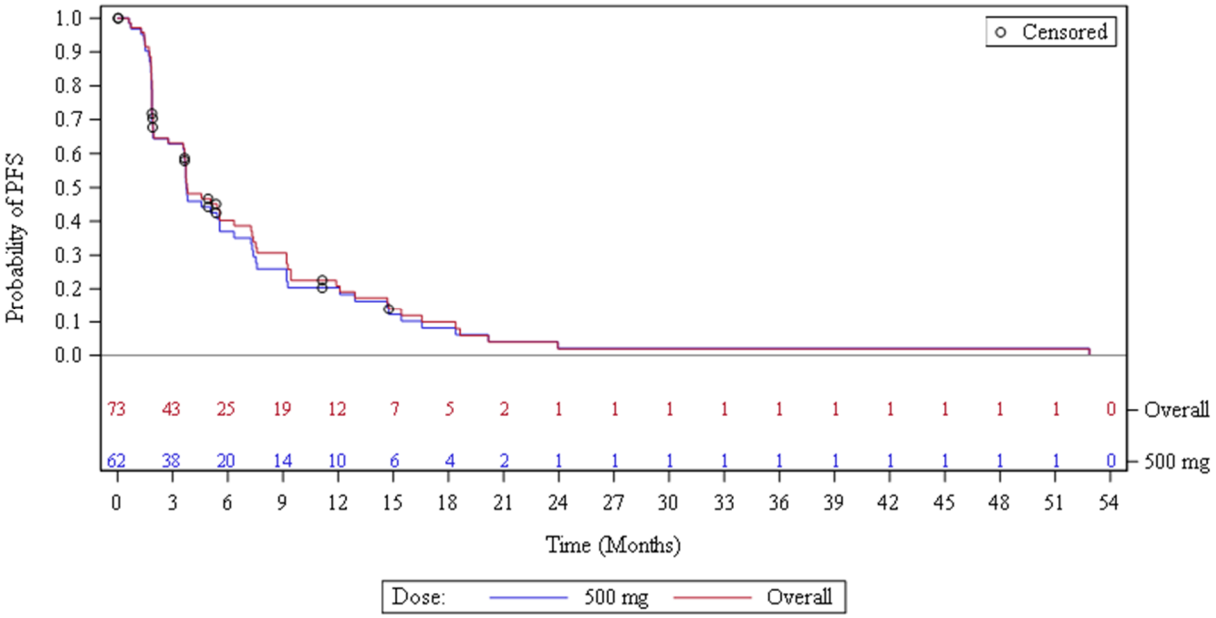
この結果は、AG120-C-005 試験で得られた結果（【2.7.3_3.2.1.1】項）を裏付けるものであった。

表 4:4　胆管癌の被験者での PFS の概要－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）

Parameter	500 mg (N=62)	Overall (N=73)
Progression-Free Survival (months)[1]		
Number of Events (%)	57 (91.9)	64 (87.7)
Number of Censored (%)[2]	5 (8.1)	9 (12.3)
25th Percentile (95% CI)[3]	1.9 (1.8, 1.9)	1.9 (1.8, 2.0)
50th Percentile (median) (95% CI)[3]	3.7 (2.8, 5.6)	3.8 (3.6, 7.3)
75th Percentile (95% CI)[3]	9.2 (5.6, 14.7)	9.4 (7.3, 14.8)
Min, Max	(0.6, 52.9)	(0.0, 52.9)
Kaplan-Meier Survival Rate (%)[4]		
3 Months	62.8	63.1
6 Months	36.9	40.2
9 Months	25.8	30.6
12 Months	20.3	20.8

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.2.2.1A. Final database lock date: 18 March 2024.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; PFS = progression-free survival.
Note: FAS was defined as all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned. Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).
1 PFS = (earliest date of progressive disease or death, whichever was earlier – first dose start date +1)/30.4375.
2 Subjects with no postbaseline assessment were censored at first dose date; no progression/death by data cutoff date are censored at the last adequate assessment date; alternative anticancer therapy started before progression/death were censored at the last adequate assessment prior to the alternative anticancer therapy; progression/death following a long gap (≥2 consecutive scheduled assessments missing) are censored at date of last adequate assessment prior to the gap.
3 Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
4 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.

胆管癌の被験者（500 mg 1 日 1 回投与及び全用量）での PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 4:7 に示す。500 mg 1 日 1 回投与と全用量とで Kaplan-Meier 曲線は類似していた。



Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Figure 14.2.2.1a. Final database lock: 18 March 2024.
Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; PFS = progression-free survival.
Note: FAS was defined as all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned.

図 4:7　胆管癌の被験者での PFS の Kaplan-Meier 曲線－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）

4.6.3.4　OS

OS は胆管癌の被験者のみを対象として評価した。最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）までに、本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された被験者 48 例（77.4%）に OS イベントが発生した。OS の中央値（95% CI）は 11.9 カ月（8.3～20.6 カ月）で、6 及び 12 カ月時点の生存率はそれぞれ 75.0%及び 48.8%であった【2.7.3_表 3:19】。

4.6.3.5　治験責任医師の評価による ORR

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者 62 例では、ORR（BOR が CR 又は PR であった被験者の割合）は 4.8%であり【2.7.3_表 3:25】、3 例が PR を達成した（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）【2.7.3_表 3:26】。BOR が SD であった被験者は 36 例（58.1%）、PD であった被験者は 21 例（33.9%）であった（【2.7.3_3.2.3.3.1】項）。

4.6.3.6　治験責任医師の評価による DOR

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され PR を達成した胆管癌の被験者 3 例の DOR は、それぞれ 7.3、12.9 及び 47.3 カ月であった。これら 3 例では、直近の全身性の前治療の期間（1.4～2.7 カ月）が短かったことを考慮すると、本剤をより長期間（14.7～80.4 カ月）投与できたことと、DOR の結

果から、これらの被験者では臨床的に意義のある期間にわたって本剤の投与が可能であり、臨床効果が持続したことが示唆される【2.7.3_表 3:26】。

4.6.3.7　治験責任医師の評価による TTR

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され PR を達成した胆管癌の被験者 3 例の TTR は、それぞれ 7.4、3.7 及び 5.6 カ月であった【2.7.3_表 3:26】。

4.7　AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の頑健性

4.7.1　AG120-C-005 試験

IDH1m を有する胆管癌はまれであるため、本申請に含まれる主要（pivotal）な試験は AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）のみである。

内部妥当性及びバイアスの排除

AG120-C-005 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照デザインであり、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者に対する本剤の有効性を包括的かつ十分に管理された状態で評価している。人口統計学的特性及び過去に受けた全身療法などのベースライン時の疾患特性は、投与群間で同様であった。

さらに、プラセボ群から本剤投与へのクロスオーバーによって生じる PFS 評価の潜在的なバイアスを最小限に抑えるため、クロスオーバーする患者の適格性の判定には、事前に規定した手順を用いた。治験責任医師は盲検解除に先立ち、RECIST version 1.1 に基づく疾患進行の記録及び放射線画像検査での疾患進行を示すデータを、レビュー及び確認のため申請者に提供する必要があった。疾患進行の確認及びその後の盲検解除の後、本剤投与へのクロスオーバーの前に、クロスオーバーの適格性が評価・確認された。クロスオーバーの適格性基準は、無作為化時の評価に用いたものと同じであり、被験者は C1D1 から試験手順を再開することが求められた（臨床的に必要とされない限り、スクリーニングのための心エコー検査は除く）。

外部妥当性

主要（pivotal）な試験である AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）の対象集団と、当該試験を裏付ける AG120-C-002 試験（海外第 I 相試験）の対象集団は同様であり、本剤の投与対象として想定される、IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌の患者集団全体を代表している。試験に組み入れる被験者は、現在の標準治療であるゲムシタビン又は 5-FU のいずれかを含む化学療法を少なくとも 1 レジメン受けている必要があった。

また、AG120-C-005 試験でクロスオーバーの影響を調整した後のプラセボ群の OS の中央値 5.1 カ月（95% CI：3.8～7.6 カ月）は、積極的な治療を受けなかった胆道癌患者について公表文献で報告されている OS の中央値 5.1～5.3 カ月[3),4)]と同様であり、AG120-C-005 試験の被験者集団が患者集団全体を代表していたことを支持する。

臨床的重要性及び統計学的有意性の程度

AG120-C-005 試験において、本剤はプラセボと比較して、臨床的意義があり統計学的に有意な PFS の改善を示した。HR は 0.37（95% CI：0.25～0.54、片側 p<0.0001）で、疾患進行又は死亡のリスクは 63%減少した。PFS の中央値の群間差は小さく、その原因として、画像評価の頻度（6 週間ごと）、多くの被験者が転移性疾患を有しており疾患の悪性度が高いこと、直近の治療レジメン後から試験参加までに疾患進行が認められることを適格性基準としたことが挙げられる。しかし、臨床的な意義の解釈は、PFS の結果全体に基づいている。これには、HR、p 値、並びに 6 及び 12 カ月時点の PFS 率（本剤群でそれぞれ 32.0%及び 21.9%、プラセボ群では 6 カ月以上の PFS を達成した被験者はいなかった）に明確かつ持続的な群間差が認められたことが含まれる（図 4:1）。

さらに、化学療法に抵抗性を示すことで治療の選択肢が限られていることを考慮すると、認められた PFS の改善は臨床的に意義がある。本剤は、IDH1m を有する患者に対する二次治療として、ランダム化試験で生命予後の改善を示した初めての薬剤であり、当該患者集団の治療法を著しく進歩させるものである。

OS は有効性の副次評価項目であり、本剤の投与により改善することが示された。

データの品質

AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）及び AG120-C-002 試験（海外第 I 相試験）は、確立された研究指針及び ICH GCP ガイドラインに従って実施し、適切なモニタリング及び品質監査を行った。

内部一貫性

PFS に対する本剤のベネフィットは頑健であり、事前に規定した部分集団解析［ベースライン時の人口統計学的特性及び前治療のレジメン数（二次治療、三次治療）を含む疾患特性］のすべてで、一貫したベネフィットを示した。

また、PFS に対するベネフィットは、事前に規定した 4 つの感度分析のすべてで一貫して認められた。

- 治験責任医師の評価による PFS（HR：0.47、95% CI：0.33～0.68、p<0.0001）
- 治験責任医師の評価で疾患進行が認められた後に収集されたすべての放射線画像を用いて IRC が評価した PFS（HR：0.38、95% CI：0.26～0.55、p<0.001）
- PPS を対象とした場合の IRC の評価による PFS（HR：0.37、95% CI：0.25～0.54、p<0.001）
- IRC の評価による PFS の非層別解析（HR：0.39、95% CI：0.27～0.57、p<0.001）

PFS に加えて、本剤投与によるベネフィットは、OS や腫瘍縮小効果を含む他の有効性評価項目でも観察された。重要なことに、腫瘍の進行遅延は QoL の維持とも関連していた。

最後に、第 III 相試験での PFS 及び OS の推定値は、第 I 相試験の同様の患者集団（IDH1m を有し治療歴のある進行性胆管癌）で得られていた初期の知見と一致していた。

試験実施施設数及び地域

AG120-C-005 試験には 49 施設が参加し、国・地域別の内訳は、米国 26 施設、韓国 6 施設、英国 5 施設、スペイン 5 施設、フランス 4 施設及びイタリア 3 施設であった。地域別の部分集団解析の結果、欧州の施設（HR：0.39、95% CI：0.19～0.83、49 例）、北米の施設（HR：0.40、95% CI：0.25～0.63、124 例）及びアジアの施設（HR：0.42、95% CI：0.11～1.60、12 例）で、PFS に対する本剤のベネフィットが一貫して認められた。

仮説の妥当性

IDH1m は全世界で生じ、肝内胆管癌の 10%～20%、肝外胆管癌の 5%未満、胆嚢癌の 1%未満にみられる[5)-8)]。IDH1m は、肝前駆細胞の分化を阻害し、細胞増殖を促進することにより、疾患の発症機序に関与するため、胆管癌における重要な治療標的である[9)]。非臨床データは、IDH1m が胆管癌の発症機序に関与することを支持している：*in vitro* で本剤により変異型 IDH1 を阻害すると、2-HG レベルの低下及び肝芽細胞の分化誘導が認められた。さらに、本剤は、Ki-67 染色に基づく腫瘍細胞の増殖を抑制し、また、本剤を投与された IDH1m 胆管癌患者の対の組織サンプルから得られたメッセンジャーリボ核酸（mRNA）シーケンシングデータに基づくと、肝細胞の分化に関連する遺伝子のアップレギュレーションと関連していた[10), 11)]。

4.7.2　CL2-95031-008 試験

日本人集団で得られたデータと海外試験（AG120-C-005 試験）で得られたデータの一貫性

IDH1m を有する胆道癌は、効果的な治療法が限られ、本邦では承認された分子標的薬は未だない、重篤でまれな疾患である。承認された分子標的薬が未だない状況において、IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性胆道癌患者は、安全で有効な治療への深刻で緊急なアンメットメディカルニーズを持つ集団を代表している。

日本人患者を対象とした CL2-95031-008 試験では、6 カ月時点の PFS 率は 25.0%、PFS の中央値は 2.7 カ月で統計学的に有意なベネフィットが示され、海外試験で認められた有効性と一貫していた。加えて、安全性の新たな所見は認められなかった。これらの結果は、日本人患者を含む多様な患者集団での本剤の使用に関するデータの頑健性を担保している。

4.8　有効性の結論

海外第 III 相 AG120-C-005 試験の対象集団である、IDH1m を有し治療歴のある進行性胆管癌患者で、本剤はプラセボと比較して PFS の統計学的に有意な改善を示した。治療効果は、進行又は死亡のリスクを 63%減少させると推定され（HR：0.37、片側 p<0.0001）、本疾患が急速に進行する悪性度の高い疾患であること、化学療法に抵抗性を示すことで治療の選択肢が限られているこ

とを考慮すると、臨床的に意義のあるものである。本剤群では、6 及び 12 カ月時点の PFS 率がそれぞれ 32.0%及び 21.9%であったのに対し、プラセボ群では 6 カ月以上の PFS を達成した被験者はいなかった。PFS の中央値の数値的な差は小さかったものの、これは腫瘍評価のスケジュール（6 週間ごとに評価し、放射線画像での疾患進行の早期検出が可能）及び悪性度が高い本疾患の性質（多くの被験者が転移性疾患を有しており、直近の治療レジメン後から試験参加までに疾患進行が認められることを適格性基準とした）によるものであった。臨床的な意義の解釈は、PFS の結果全体に基づいており、HR、p 値、並びに 6 及び 12 カ月時点の PFS 率に明確かつ持続的な群間差が認められたことが含まれる。また、約 15%の被験者が 12 カ月以上本剤を投与され、投与期間の最大値は 45.1 カ月であった。年単位で投与された被験者を含むこの長い投与期間は、本剤の安全性プロファイルが良好であることを示している。

本剤群の OS はプラセボ群と比べて改善していたことからも（HR：0.79、95% CI：0.56～1.12、片側 p=0.093）、本剤の臨床的ベネフィットは裏付けられる。統計学的に有意ではなかったものの、この結果は、プラセボ群の 70.5%の被験者が、放射線画像で疾患進行が認められた後に本剤投与へクロスオーバーしたことを踏まえて解釈すべきである。事前に規定した RPSFT モデルを用いてクロスオーバーの影響を調整した追加解析の結果、本剤が OS を改善する可能性がさらに裏付けられた（HR：0.49、95% CI：0.34～0.70、片側 p<0.0001）。

また、以下にも留意すべきである。

- IDH1m を有する胆道癌を対象として本邦で承認された、二次以降の標準治療はない。本剤群の OS データ（OS の中央値：10.3 カ月、12 及び 24 カ月時点の生存率：それぞれ 42.9%及び 20.7%）には、二次及び三次治療の患者が含まれているが、最近の公表文献における、利用可能な化学療法による二次治療下での OS データ[4), 12)-21)]に比べて良好な結果である。
- AG120-C-005 試験のプラセボ群の OS データを RPSFT で調整した結果（OS の中央値 5.1 カ月）は、治療歴のある胆道癌患者における公表文献での OS の結果（積極的な症状コントロールを受けた場合：OS の中央値 5.3 カ月[3)]、プラセボを投与された場合：OS の中央値 5.1 カ月[4)]）と同様である。
- 後続の治療は投与群間に偏りがなく、HR、p 値並びに 6、12 カ月時点の PFS 率によって示された PFS の有意な改善が、OS のベネフィットにつながる可能性を示唆している。

国内第 II 相 CL2-95031-008 試験及び海外第 I 相 AG120-C-002 試験も、海外第 III 相 AG120-C-005 試験と類似した集団（治療歴のある進行性胆管癌患者）を対象に実施し、得られた PFS の結果は、AG120-C-005 試験の本剤群と同様であった。OS の結果も AG120-C-002 試験と AG120-C-005 試験で同様であった。また、CL2-95031-008 試験から得られた早期の生存率の推定値、及び OS の中央値が未到達であったことは、AG120-C-005 試験の本剤群で認められた有効性に匹敵する有望な傾向を示すものであった。異なる試験及び患者集団で（人種、民族及び地域によらず）同様の有効性が認められており、IDH1m を有する胆道癌の患者集団全体での本剤の有益性を裏付けている。

CL2-95031-008 試験では、本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された日本人被験者で、統計学的に有意なベネフィットが認められた。IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 25.0%であり、PFS の中

央値は 2.7 カ月であった。副次的評価項目もこの結果を裏付けており、治験責任医師の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 33.3%であった。CR 又は PR を達成した被験者はいなかったが、半数以上の被験者で BOR は SD であった。本剤の PK 及び PK/薬力学データは、AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験で確立された基準を満たしていた。得られた PK プロファイルから、血漿中濃度－時間プロファイル及び関連する PK パラメータは許容範囲であった。血漿中 2-HG 濃度でみられた薬力学的プロファイルから、有意な薬力学効果が認められた。全体として、本試験では PK 及び薬力学プロファイルの頑健性及び信頼性が高いことが確認され、人種差はなく、日本人集団での本剤の臨床的な可能性を裏付けるものであった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者 62 例で、治験責任医師の評価による PFS の中央値（95% CI）は 3.7 カ月（2.8～5.6 カ月）であり、6 及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 36.9%及び 20.3%であった。OS の中央値（95% CI）は 11.9 カ月（8.3～20.6 カ月）であり、6 及び 12 カ月時点の生存率はそれぞれ 75.0%及び 48.8%であった。

以上より、IDH1m を有し治療歴のある胆道癌の日本人及び外国人患者に対する標的治療として、本剤の臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

5.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の計画

胆道癌を適応として本剤の単剤療法を用いる本申請において、安全性プロファイルは以下の試験に基づいている。

- 海外第 III 相 AG120-C-005 試験は、胆管癌患者を対象に実施した。本試験には、本剤を投与された被験者（本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された被験者 166 例、そのうちクロスオーバー前に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された被験者 123 例）及びクロスオーバー前にプラセボを投与された被験者（59 例）の安全性データが含まれる。
- 国内第 II 相 CL2-95031-008 試験からは、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者（12 例）における、本剤 500 mg 1 日 1 回投与での安全性データが得られる。
- 海外第 I 相 AG120-C-002 試験は、進行性固形腫瘍の患者を対象に実施した。本試験には、胆管癌の被験者（本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された 62 例）の安全性データが含まれる。

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験で本剤 500 mg 1 日 1 回の単剤投与を受けた胆管癌患者の併合集団（240 例）は、本剤の安全性プロファイルを裏付ける。

胆道癌での適応を裏付けるため、海外第 III 相及び第 I 相試験並びに国内第 II 相試験の結果の概要を、3 試験を併合した安全性解析対象集団のデータとともに以下の項で説明する。詳細は【2.7.4_1】項（医薬品への曝露）、【2.7.4_2】項（有害事象）、【2.7.4_3】項（臨床検査値の評価）、【2.7.4_4】項（バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目）及び【2.7.4_5】項（特別な患者集団及び状況下における安全性）に示す。

5.2　曝露の程度

5.2.1　治験薬の曝露状況

AG120-C-005 試験では、無作為化され本剤を投与された被験者（本剤群 123 例）の曝露期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：0.1～45.1 カ月）であり、無作為化されプラセボを投与された被験者（プラセボ群 59 例）の 1.6 カ月（範囲：0.0～6.9 カ月）と比較して長かった。プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者（43 例）では、曝露期間の中央値は 2.7 カ月（範囲：0.3～32.2 カ月）であった。本剤群では、曝露期間が 12 カ月以上の被験者は 15.4%であった。プラセボを 9 カ月以上投与された被験者はいなかった。本剤の相対用量強度の中央値は 100%であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、データカットオフ日（2024 年 10 月 1 日）時点で、曝露期間の中央値は 5.1 カ月（範囲：1.2～10.2 カ月）、曝露期間が 6 カ月以上及び 9 ヵ月以上の被験者はそれぞれ 33.3%及び 16.7%であった。本剤の相対用量強度の中央値は 100%であった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、最終データベースロック日（2024 年 3 月 18 日）時点で、曝露期間の中央値は 3.7 カ月（範囲：0.6～80.4 カ月）であり、曝露期間が 12 カ月以上の被験者は 21.0%であった。本剤の相対用量強度の中央値は 100%であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、曝露期間の中央値は 3.7 カ月（範囲：0.1～80.4 カ月）であり、曝露期間が 12 カ月以上の被験者は 16.3%であった。本剤の相対用量強度の中央値は 100%であった【2.7.4_表 1:3】。

5.2.2　用量変更

AG120-C-005 試験では、本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例のうち、本剤群で用量変更を要した被験者の割合が高かった。本剤群の被験者の 6.5%が治験薬の減量を必要とし、38.2%が治験薬の投与中断を必要とした。用量変更の主な理由は有害事象であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、8.3%が治験薬を減量し、25.0%が治験薬の投与中断を必要とした。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例のうち、6.5%が治験薬の減量を必要とし、29.0%が治験薬の投与中断を必要とした。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）のうち、少数（5.8%）が治験薬の減量を必要とし、35.4%が治験薬の投与中断を必要とした。減量及び投与中断の理由として最も多かったものは有害事象（それぞれ 3.3%及び 27.1%）であった【2.7.4_表 1:4】。

5.3　有害事象の概要

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、グレード 3 以上の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験責任医師が治験薬と関連すると判断した TEAE の発現割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも高かった（グレード 3 以上の TEAE を発現した被験者：それぞれ 51.2%及び 37.3%、治験薬と関連する TEAE を発現した被験者：それぞれ 65.9%及び 39.0%）。重篤な TEAE の発現割合も、本剤群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 35.0%及び 23.7%）。本剤群の約 1/3（30.1%）に治験薬の投与中断に至った TEAE が発現し、プラセボ群の発現割合は 18.6%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 7.3%及び 8.5%）。治験薬と関連しない死亡に至った TEAE が、本剤群で 6 件、プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者で 2 件発現した【2.7.4_表 2:1】。新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）に関連する TEAE は発現しなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.26】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、TEAE（グレードを問わない）は 75.0%、グレード 3 以上の TEAE は 25.0%に発現した。治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は 16.7%に発現した。治験薬と関連する重篤な TEAE は 16.7%に発現した。治験薬の減量に至った TEAE 及び投与中断に至った TEAE は、いずれも

8.3%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった【2.7.4_表 2:1】。特に注目すべき有害事象（AESI）として、心電図 QT 延長が 3 例（25.0%）に発現した。このうち 2 例は重篤な TEAE で、3 例（25.0%）すべてが治験薬と関連する TEAE であった（【2.7.4_表 2:13】、【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.2.9】）。1 例は治験薬の投与中断及び減量を要したが、いずれの被験者も治験薬の投与中止には至らなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1.1】。

AG120-C-002 試験では、本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例すべてに、TEAE（グレードを問わない）が発現した。グレード 3 以上の TEAE は 41.9%、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は 6.5%に発現した。重篤な TEAE は 27.4%、治験薬と関連する重篤な TEAE は 3.2%に発現した。死亡に至った TEAE 又は治験薬の減量に至った TEAE は、いずれも 5%未満であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（1.6%）に発現した。治験薬の投与中断に至った TEAE は 24.2%に発現した（2.7.4_表 2:1）。COVID-19 に関連する TEAE は発現しなかった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.18】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、TEAE（グレードを問わない）は 96.7%に発現した。グレード 3 以上の TEAE は 49.2%、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は 7.1%に発現した。重篤な TEAE は 30.8%、治験薬と関連する重篤な TEAE は 2.9%に発現した。死亡に至った TEAE、治験薬の減量に至った TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は、いずれも 5%以下であった。治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中断に至った TEAE は 27.9%に発現した（2.7.4_表 2:1）。

5.3.1　比較的よくみられる有害事象

胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 5%以上の TEAE を表 5:1 に、いずれかのグループで発現割合が 5%以上の TEAE を【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.18.1】に示す。

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例で 20%以上に発現した TEAE は、疲労、食欲減退、咳嗽、悪心、下痢、腹痛、嘔吐及び腹水であった。プラセボ群 59 例と比較して本剤群 123 例で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、腹水、悪心、下痢、腹痛、貧血、疲労、咳嗽、高血圧、食欲減退、頭痛、心電図 QT 延長、高ビリルビン血症、末梢性ニューロパチー、発疹、高血糖、アスパラギン酸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及び白血球数減少であった。本剤群 123 例とプラセボ群 59 例との間で発現割合に 10%以上の差があった TEAE は、下痢（それぞれ 35.0%及び 16.9%）、咳嗽（25.2%及び 8.5%）、疲労（30.9%及び 16.9%）、貧血（18.7%及び 5.1%）及び悪心（42.3%及び 28.8%）であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、10%以上に発現した TEAE は心電図 QT 延長（25.0%）並びに下痢及び低カリウム血症（各 16.7%）であった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、20%以上に発現した TEAE は、疲労（46.8%）、悪心（37.1%）、下痢及び食欲減退（各 32.3%）、腹痛（30.6%）、嘔吐（24.2%）並びに末梢性浮腫及び背部痛（各 21.0%）であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、TEAE（グレードを問わない）は 96.7%に発現した。20%以上に発現した TEAE は悪心（36.7%）、疲労（32.5%）、下痢（32.1%）、食欲減退（23.8%）、腹痛（23.3%）及び嘔吐（20.8%）であった。

表 5:1　　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 5%以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
Preferred Term	**AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)**	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Subjects with Any TEAEs	120 (97.6)	41 (95.3)	9 (75.0)	62 (100.0)	232 (96.7)	57 (96.6)
Nausea［悪心］	52 (42.3)	12 (27.9)	1 (8.3)	23 (37.1)	88 (36.7)	17 (28.8)
Fatigue［疲労］	38 (30.9)	10 (23.3)	1 (8.3)	29 (46.8)	78 (32.5)	10 (16.9)
Diarrhoea［下痢］	43 (35.0)	12 (27.9)	2 (16.7)	20 (32.3)	77 (32.1)	10 (16.9)
Decreased appetite［食欲減退］	30 (24.4)	6 (14.0)	1 (8.3)	20 (32.3)	57 (23.8)	11 (18.6)
Abdominal pain［腹痛］	30 (24.4)	7 (16.3)	0	19 (30.6)	56 (23.3)	9 (15.3)
Vomiting［嘔吐］	28 (22.8)	6 (14.0)	1 (8.3)	15 (24.2)	50 (20.8)	11 (18.6)
Cough［咳嗽］	31 (25.2)	5 (11.6)	0	10 (16.1)	46 (19.2)	5 (8.5)
Ascites［腹水］	28 (22.8)	5 (11.6)	0	10 (16.1)	43 (17.9)	9 (15.3)
Anaemia［貧血］	23 (18.7)	8 (18.6)	0	10 (16.1)	41 (17.1)	3 (5.1)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	17 (13.8)	9 (20.9)	0	13 (21.0)	39 (16.3)	6 (10.2)
Back pain［背部痛］	16 (13.0)	3 (7.0)	1 (8.3)	13 (21.0)	33 (13.8)	7 (11.9)
Constipation［便秘］	20 (16.3)	5 (11.6)	0	8 (12.9)	33 (13.8)	11 (18.6)
Pyrexia［発熱］	18 (14.6)	2 (4.7)	1 (8.3)	12 (19.4)	33 (13.8)	6 (10.2)
Arthralgia［関節痛］	14 (11.4)	5 (11.6)	0	12 (19.4)	31 (12.9)	6 (10.2)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	14 (11.4)	3 (7.0)	0	8 (12.9)	25 (10.4)	3 (5.1)
Asthenia［無力症］	17 (13.8)	5 (11.6)	0	3 (4.8)	25 (10.4)	8 (13.6)
Abdominal distension［腹部膨満］	14 (11.4)	2 (4.7)	0	8 (12.9)	24 (10.0)	5 (8.5)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	12 (9.8)	1 (2.3)	3 (25.0)	8 (12.9)	24 (10.0)	2 (3.4)
Dyspnoea［呼吸困難］	13 (10.6)	4 (9.3)	0	6 (9.7)	23 (9.6)	10 (16.9)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	10 (8.1)	2 (4.7)	2 (16.7)	9 (14.5)	23 (9.6)	4 (6.8)
Insomnia［不眠症］	12 (9.8)	3 (7.0)	0	8 (12.9)	23 (9.6)	3 (5.1)
Headache［頭痛］	16 (13.0)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	21 (8.8)	4 (6.8)
Weight decreased［体重減少］	10 (8.1)	6 (14.0)	1 (8.3)	4 (6.5)	21 (8.8)	3 (5.1)

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	10 (8.1)	4 (9.3)	0	6 (9.7)	20 (8.3)	2 (3.4)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	11 (8.9)	4 (9.3)	0	5 (8.1)	20 (8.3)	6 (10.2)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	13 (10.6)	3 (7.0)	0	3 (4.8)	19 (7.9)	4 (6.8)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	14 (11.4)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	19 (7.9)	7 (11.9)
Hypertension［高血圧］	11 (8.9)	4 (9.3)	0	3 (4.8)	18 (7.5)	2 (3.4)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	9 (7.3)	1 (2.3)	0	7 (11.3)	17 (7.1)	3 (5.1)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	11 (8.9)	3 (7.0)	0	2 (3.2)	16 (6.7)	1 (1.7)
Dizziness［浮動性めまい］	7 (5.7)	4 (9.3)	0	5 (8.1)	16 (6.7)	1 (1.7)
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	9 (7.3)	1 (2.3)	0	5 (8.1)	15 (6.3)	2 (3.4)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	8 (6.5)	2 (4.7)	0	4 (6.5)	14 (5.8)	0
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	8 (6.5)	0	0	6 (9.7)	14 (5.8)	0
Pleural effusion［胸水］	7 (5.7)	1 (2.3)	0	6 (9.7)	14 (5.8)	2 (3.4)
Pruritus［そう痒症］	7 (5.7)	3 (7.0)	0	4 (6.5)	14 (5.8)	3 (5.1)
Rash［発疹］	10 (8.1)	2 (4.7)	1 (8.3)	1 (1.6)	14 (5.8)	0
Chills［悪寒］	8 (6.5)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	13 (5.4)	3 (5.1)
Hyperglycaemia［高血糖］	9 (7.3)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	13 (5.4)	1 (1.7)
Hypophosphataemia［低リン血症］	6 (4.9)	3 (7.0)	0	4 (6.5)	13 (5.4)	3 (5.1)
Myalgia［筋肉痛］	6 (4.9)	0	0	7 (11.3)	13 (5.4)	0
White blood cell count decreased［白血球数減少］	9 (7.3)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	13 (5.4)	1 (1.7)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	8 (6.5)	3 (7.0)	0	1 (1.6)	12 (5.0)	4 (6.8)
Muscle spasms［筋痙縮］	6 (4.9)	4 (9.3)	0	2 (3.2)	12 (5.0)	1 (1.7)
Platelet count decreased［血小板数減少］	7 (5.7)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	12 (5.0)	3 (5.1)
Urinary tract infection［尿路感染］	7 (5.7)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	12 (5.0)	1 (1.7)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.4.1, Table 21.18.1
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the ‘Overall’ column.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N in each column.

1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.3.2　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤群で 5%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、腹水、貧血、血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 2%以上高かったグレード 3 以上の TEAE は、貧血、腹水、嘔吐、高ビリルビン血症、転倒、胆汁うっ滞性黄疸、胆管炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少及び血中ビリルビン増加であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.5】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、グレード 3 以上の TEAE は心電図 QT 延長（16.7%）及びリンパ球数減少（8.3%）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.1.6】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、グレード 3 以上の TEAE は 41.9%に発現した。2%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は腹水、腹痛及び貧血（各 4.8%）並びに低ナトリウム血症、腹部膨満、低リン血症、低カリウム血症、高血糖、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺塞栓症及び心電図 QT 延長（各 3.2%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.4】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 49.2%に発現した。2%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は腹水（7.5%）、貧血（6.7%）、血中ビリルビン増加（4.6%）、低ナトリウム血症（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低リン血症（各 3.3%）、腹痛（2.9%）、疲労及び心電図 QT 延長（各 2.5%）並びに胆管炎、高ビリルビン血症、敗血症、肺炎、脱水、悪心及び高血圧（各 2.1%）であった（表 5:2）。

表 5:2　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Grade ≥3 TEAE	63 (51.2)	26 (60.5)	3 (25.0)	26 (41.9)	118 (49.2)	22 (37.3)
Ascites［腹水］	11 (8.9)	4 (9.3)	0	3 (4.8)	18 (7.5)	4 (6.8)
Anaemia［貧血］	9 (7.3)	4 (9.3)	0	3 (4.8)	16 (6.7)	0
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	7 (5.7)	3 (7.0)	0	1 (1.6)	11 (4.6)	1 (1.7)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	7 (5.7)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	10 (4.2)	6 (10.2)
Hypophosphataemia［低リン血症］	4 (3.3)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	8 (3.3)	3 (5.1)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	6 (4.9)	2 (4.7)	0	0	8 (3.3)	1 (1.7)
Abdominal pain［腹痛］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	3 (4.8)	7 (2.9)	1 (1.7)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	2 (1.6)	0	2 (16.7)	2 (3.2)	6 (2.5)	0
Fatigue［疲労］	4 (3.3)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	6 (2.5)	1 (1.7)
Cholangitis［胆管炎］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Dehydration［脱水］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Hypertension［高血圧］	2 (1.6)	3 (7.0)	0	0	5 (2.1)	1 (1.7)
Nausea［悪心］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Pneumonia［肺炎］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Sepsis［敗血症］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	2 (3.4)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.7.1

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the 'Overall' column.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N in each column.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for Studies AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for Study CL2-95031-008.

1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.3.3　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、治験薬と関連する TEAE は、本剤群の 65.9%及びプラセボ群の 39.0%に発現した。本剤群の 10%以上に発現した治験薬と関連する TEAE は、下痢及び悪心（各 22.8%）並びに疲労（17.1%）であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 5%以上高かった治験薬と関連する TEAE は、悪心、疲労、下痢及び頭痛であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.7】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、複数の被験者に発現した治験薬と関連する TEAE は、心電図 QT 延長（3 例、25.0%）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.1.9】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、10%以上に発現した治験薬と関連する TEAE は、疲労（25.8%）、悪心（21.0%）、嘔吐（14.5%）及び下痢（12.9%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.5】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、10%以上に発現した治験薬と関連する TEAE は悪心（20.0%）、疲労（18.8%）、下痢（18.3%）及び嘔吐（10.0%）であった【2.7.4_表 2:4】。

5.3.4　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象

治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE を【2.7.4_表 2:5】に示す。

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ群（0%）と比較して本剤群（6.5%）で高かった。本剤群では、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE の発現割合はいずれも 1.6%（2 例）以下であった。1.0%超に発現した治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は、疲労、貧血及び低リン血症であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、2 例（16.7%）に治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE が発現し、いずれも心電図 QT 延長であった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、1 例（1.6%）以上に発現した治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は、貧血、心電図 QT 延長、疲労、血中アルカリホスファターゼ増加及び腹痛であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は 7.1%に発現した。最もよくみられた治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は、貧血（1.7%）並びに心電図 QT 延長及び疲労（各 1.3%）であった。

5.3.5　死亡及び他の重篤な有害事象

5.3.5.1　死亡

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、本剤群の 6 例（4.9%）に死亡に至った TEAE が発現し、プラセボ群では発現しなかった（0%）。また、プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした 43 例中 2 例（4.7%）で、死亡に至った TEAE が発現した（表 5:3）。特記すべきこととして、投与期間の中央値は本剤群の 2.8 カ月（範囲：0.1～45.1 カ月）と比較して、プラセボ群では 1.6 カ月（範囲：0.0～6.9 カ月）であった【2.7.4_表 1:3】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、死亡に至った TEAE は認められなかった（表 5:3）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、死亡に至った TEAE は 3 例（4.8%）に発現し、クロストリジウム・ディフィシレ感染、心停止及び処置による出血（各 1.6%）であった（表 5:3）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、死亡に至った TEAE は 11 例（4.6%）に発現した。SOC 別で最もよくみられた死亡に至った TEAE は「感染症および寄生虫症」（1.7%）で、基本語（PT）の敗血症（0.8%）並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染及び肺炎（各 0.4%）が含まれていた。次いで多かった SOC は「胃腸障害」（0.8%）で、PT の腸閉塞及び偽性腸閉塞（各 0.4%）が含まれた（表 5:3）。治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった【2.7.4_表 2:1】。

治験薬投与期間中の死亡は、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの死亡と定義した。

治験薬投与期間中の死亡の最も多い理由は、疾患進行［21 例（8.8%）］であり、次いで TEAE［11 例（4.6%）］及び「その他」［1 例（0.4%）］であった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.21.1】。

表 5:3　　死亡に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects With Any TEAE Leading to Death	6 (4.9)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	11 (4.6)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	0
Sepsis［敗血症］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Clostridium difficile infection［クロストリジウム・ディフィシレ感染］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Pneumonia［肺炎］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0
Intestinal obstruction［腸閉塞］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Intestinal pseudo-obstruction［偽性腸閉塞］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Cardiac disorders［心臓障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Cardiac arrest［心停止］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Hepatic cirrhosis［肝硬変］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Procedural haemorrhage［処置による出血］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.16.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) refer to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes (SOC) and preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column.

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

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

System organ classes and preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N in each column.

1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to ivosidenib 500 mg QD upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to ivosidenib 500 mg QD.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.3.5.2　重篤な有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群（23.7%）と比較して本剤群（35.0%）で高かった（表 5:4）。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE は、胆管炎、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.25】。本剤群では、治験薬と関連する重篤な TEAE は 2.4%に発現し、その内訳は高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸、心電図 QT 延長及び胸水（すべて 1.0%未満）であった。プラセボ群では、治験薬と関連する重篤な TEAE は発現しなかった【2.7.4_表 2:8】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、2 例（16.7%）に重篤な TEAE が発現し、いずれも心電図 QT 延長であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.2.1】。これらの事象は、いずれも治験薬と関連すると判断された（2.7.4_表 2:8）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、27.4%に重篤な TEAE が発現した。2%超に発現した重篤な TEAE は、発熱（6.5%）並びに腹水、胆道感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び胸水（各 3.2%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.7】。治験薬と関連する重篤な TEAE は 3.2%に発現し、その内訳は貧血及び大腸炎（各 1.6%）であった（2.7.4_表 2:8）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、30.8%に重篤な TEAE が発現した。SOC 別で最もよくみられた重篤な TEAE は「胃腸障害」（10.4%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（7.5%）、「肝胆道系障害」（7.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.6%）であった。SOC の「胃腸障害」には PT の腹水（2.5%）が、SOC の「感染症および寄生虫症」には PT の肺炎及び敗血症（各 2.1%）が、SOC の「肝胆道系障害」には PT の胆管炎（2.1%）が、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」には PT の発熱（2.9%）がそれぞれ含まれていた（表 5:4）。治験薬と関連する重篤な TEAE は 2.9%に発現し、その内訳は心電図 QT 延長、貧血、大腸炎、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸及び胸水であった（すべて 1.5%未満）（2.7.4_表 2:8）。

表 5:4　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が PT で 2%以上の重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any Serious TEAE	43 (35.0)	12 (27.9)	2 (16.7)	17 (27.4)	74 (30.8)	14 (23.7)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	13 (10.6)	4 (9.3)	0	8 (12.9)	25 (10.4)	4 (6.8)
Ascites［腹水］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	6 (2.5)	2 (3.4)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	12 (9.8)	1 (2.3)	0	5 (8.1)	18 (7.5)	5 (8.5)
Pneumonia［肺炎］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Sepsis［敗血症］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	2 (3.4)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	13 (10.6)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	17 (7.1)	1 (1.7)
Cholangitis［胆管炎］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	5 (4.1)	1 (2.3)	0	5 (8.1)	11 (4.6)	1 (1.7)
Pyrexia［発熱］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	7 (2.9)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.10.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) refer to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes (SOC) and preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the ‘Overall’ column.

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

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

System organ classes and preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N in each column.

1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to ivosidenib 500 mg QD upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.3.6　その他の重要な有害事象

5.3.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤群（7.3%）とプラセボ群（8.5%）で同程度であった。本剤群で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、急性腎障害（1.6%）並びに腹水、腸閉塞、全身性浮腫、高ビリルビン血症、腹部感染、敗血症及び肝性脳症（各 0.8%）であった【2.7.4_表 2:9】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（2.7.4_表 2:9）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（心停止）が発現し（2.7.4_表 2:9）、この事象は死亡に至った TEAE であった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 5.0%に発現し、その内訳は急性腎障害（0.8%）並びに腹水、腸閉塞、偽性腸閉塞、肝硬変、高ビリルビン血症、腹部感染、敗血症、心停止、全身性浮腫及び肝性脳症（各 0.4%）であった（2.7.4_表 2:9）。治験薬と関連する治験薬の投与中止に至った TEAE は全身性浮腫及び高ビリルビン血症（各 0.4%）であった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.13.1】。

5.3.6.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（18.6%）と比較して本剤群（30.1%）で高かった【2.7.4_表 2:10】。本剤を投与された被験者（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者を含む）で治験薬の投与中断に至った治験薬と関連する TEAE は、疲労（4 例）、悪心、口内炎、末梢性浮腫、胆汁うっ滞性黄疸、好中球数減少、浮動性めまい、胸水及びそう痒性皮疹（各 1 例）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.16】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、治験薬の投与中断に至った TEAE は心電図 QT 延長（8.3%）であった（2.7.4_表 2:10）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、24.2%に治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した。3%超に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、発熱（6.5%）並びに貧血及び悪心（各 3.2%）であった（2.7.4_表 2:10）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、治験薬の投与中断に至った TEAE は 27.9%に発現した。3%超に発現した、治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。2%超に発現した、治験薬の投与中断に至った TEAE は、発熱（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.5%）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び胆管炎（各 2.1%）であった（2.7.4_表 2:10）。

5.3.6.3　治験薬の減量に至った有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（0%）と比較して本剤群（4.1%）で高かった。治験薬の減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長（3.3%）及び末梢性ニューロパチー（0.8%）であった【2.7.4_表 2:11】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、治験薬の減量に至った TEAE は心電図 QT 延長（8.3%）であった（2.7.4_表 2:11）。この事象は、同一の被験者で治験薬の投与中断及び減量に至り、治験薬と関連すると判断され、治験薬の減量後に再発しなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1.1】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、治験薬の減量に至った TEAE が 3.2%に発現した。その内訳は、疲労及び血中ビリルビン増加（各 1.6%）であった（2.7.4_表 2:11）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、3.3%に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。その内訳は、心電図 QT 延長（2.1%）並びに血中ビリルビン増加、疲労及び末梢性ニューロパチー（各 0.4%）であった（2.7.4_表 2:11）。これらの事象は、いずれも治験薬と関連すると判断された。

5.4　特に注目すべき有害事象

AESI として、心電図 QT 延長を検討した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の詳細を被験者別に【5.3.5.3.3_ISS_Listing 22.1】に示す。

5.4.1　心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は、心突然死に至るような生命を脅かす心室性不整脈を引き起こす可能性があり、本剤の非臨床試験での所見及び臨床開発プログラムのデータに基づき、本剤の重要な特定されたリスクとして設定している。中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤及び/又は QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との薬物間相互作用によって QT 間隔が延長するリスクがある。AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験を対象として、潜在的な QT 間隔延長を示す可能性があると医学的に考えられる用語を特定するため、AESI として包括的な検索を実施した。

AESI の心電図 QT 延長を、MedDRA PT の心電図 QT 延長と定義した。本申請のための安全性評価では、QT 間隔延長に関連するすべての事象を特定できるよう感度を高めるために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて AESI の心電図 QT 延長を解析した。胆管癌患者の併合集団の評価のために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当するすべての TEAE を要約した。また、グレード 3 以上の TEAE も要約した。

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、SMQ（広域）「トルサード　ドポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の発現割合は、プラセボ群（3.4%）と比較して本剤群（9.8%）で高かった。【2.7.4_表 2:13】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE が 3 例（25%）に発現した。いずれも治験薬と関連する TEAE であった。1 例ではグレード 1 の心電図 QT 延長が発現し、処置なしで回復した。他の 1 例では、低カリウム血症の存在下、グレード 3［QTcF のベースラインからの変化量は 60 msec 超であったが、QTcF は 500 msec 未満であり、有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 ではグレード 3 に該当しない］の無症候性の心電図 QT 延長が発現し、処置なしで翌日に回復した。残りの 1 例では、低カリウム血症の存在下かつ furosemide 併用下で、グレード 3（QTcF が 500 msec 超）の心電図 QT 延長が発現した。Furosemide が電解質レベルに影響を与えた可能性が考えられた。この事象は本剤の減量後に回復した【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 14.3.3】。CL2-95031-008 試験では、QTcF が 501 msec 以上、又は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超の場合に QTc 延長をグレード 3 と判定したことに注意が必要である（CTCAE Version 5.00）。イボシデニブの C_{max} は、QT 間隔延長が発現した被験者と QT 間隔延長が発現しなかった被験者で同程度であった。胆管癌の日本人被験者で予測された、定常状態の C_{max} における ΔQTcF は、胆管癌の外国人被験者（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）で観察された値と同程度であった（【2.7.2_3.5】項）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に分類されるグレード 3 以上の TEAE が 3 例に発現した。それらの内訳は、心電図 QT 延長［2 例（3.2%）］及び心停止［1 例（1.6%）］であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 Final Addendum_Table 14.3.1.14】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE が 10.4%に発現し、治験薬と関連する TEAE は 6.7%に発現した。グレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の減量に至った TEAE 及び治験薬の投与中断に至った TEAE は、いずれも 8 例（3.3%）以下に発現した。治験薬と関連する治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった（2.7.4_表 2:13）。SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に分類される TEAE（PT 別）は心電図 QT 延長（10%）並びに心停止及び失神（各 0.4%）であった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.23.2.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、本 SMQ に分類される TEAE が 25 例に 49 件発現し、CYP3A4 阻害剤の強度別の内訳は、併用なし、弱い阻害剤併用、中程度の阻害剤併用及び分類不能が、それぞれ 17/49 件（34.7%）、20/49 件（40.8%）、8/49 件（16.3%）及び 4/49 件（8.2%）であった。併用なしの 1 例にグレード 5 の TEAE（PT：心停止）が認められた【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.23.3.1、Table 21.23.9.1】。

本剤投与期間中に併用された CYP3A4 阻害剤の強度別の SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の詳細を、被験者別に【5.3.5.3.3_ISS_Listing 22.5】に示す。

5.5　臨床検査値の評価

5.5.1　血液学的検査値

AG120-C-005 試験の血液学的検査値（白血球数、リンパ球数、絶対好中球数及び血小板数）の変化に関する評価は、本試験の対象である進行性胆管癌の患者集団で予期されるものと一貫していた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.4、Table 14.3.3.2a、Table 14.3.3.2b】。グレード 3 以上の TEAE とされた血液学的検査値異常は、本剤群 123 例では貧血（7.3%）、血小板数減少（2.4%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 1.6%）並びにリンパ球数減少及び血小板減少症（各 0.8%）であり、プラセボ群（59 例）ではリンパ球数減少（3.4%）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.5】。

AG120-C-005 試験での新たな又は悪化した血液学的検査値異常の発現割合は、以下の検査項目で、プラセボ群（59 例）よりも本剤群（123 例）の方が高かった（群間差が全グレードで 5%以上、又はグレード 3 又は 4 で 2%以上のものを提示）：リンパ球数（低値）、ヘモグロビン（低値）、血小板数（低値）及び白血球数（低値）【2.7.4_表 3:1】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、グレード 3 以上の TEAE とされた血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（8.3%）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.1.6】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、グレード 3 以上の TEAE とされた血液学的検査値異常は、貧血（4.8%）並びに好中球減少症及び白血球数減少（各 1.6%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.4】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、ベースライン後の治験薬投与期間中に少なくとも 1 回評価を受けた被験者を分母とすると、5%以上で認められたグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数（低値）（14.9%）及びヘモグロビン（低値）（6.8%）であった（2.7.4_表 3:1）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、大部分の被験者で血液学的検査値の重症度のシフトは認められなかった。しかし、治験薬投与期間中に血液学的検査値の重症度が変化した場合は、悪化（CTCAE グレードが上昇）する傾向があった。ベースライン時のグレード 3 未満から治験薬投与期間中のグレード 3 へのシフトは、以下の検査項目で認められた：リンパ球数（低値）（11.3%）、ヘモグロビン（低値）（6.7%）、白血球（低値）（2.1%）、血小板数（低値）（1.7%）及び好中球数（低値）（0.4%）。ベースライン時のグレード 4 未満から治験薬投与期間中の最悪グレードのグレード 4 へのシフトは、リンパ球数（低値）（2.9%）及び好中球数（低値）（0.8%）で発現した【2.7.4_表 3:2】。

5.5.2　血液生化学検査値

AG120-C-005 試験の血液生化学検査値［ALT、アルブミン、アルカリホスファターゼ（ALP）、AST、カルシウム、クレアチニン、直接ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、血清ビリルビン、血清グルコース、ナトリウム、尿酸及び尿素窒素］の変化

に関する評価は、本試験の対象である進行性胆管癌の患者集団で予期されるものと一貫していた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.3、Table 14.3.3.1a、Table 14.3.3.1b】。グレード 3 以上の TEAE とされた血液生化学検査値異常は、本剤群 123 例では血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症（各 5.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.9%）、低リン酸血症及び高ビリルビン血症（各 3.3%）、高カリウム血症及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 2.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症（各 1.6%）並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症及びトランスアミナーゼ増加（各 0.8%）であった。プラセボ群 59 例では、低ナトリウム血症（10.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加及び低リン酸血症（各 5.1%）、高カリウム血症（3.4%）並びに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、血中尿酸増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、低アルブミン血症及び低カリウム血症（各 1.7%）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.5】。

AG120-C-005 試験での新たな又は悪化した血液生化学検査値異常の発現割合は、以下の検査項目で、プラセボ群（59 例）よりも本剤群（123 例）の方が高かった（群間差が全グレードで 5%以上、又はグレード 3 又は 4 で 2%以上のものを提示）：血清グルコース（高値）、ALP（高値）、AST（高値）、血清ビリルビン（高値）及び ALT（高値）【2.7.4_表 3:3】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、グレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（ベースライン後の治験薬投与期間中に少なくとも 1 回評価を受けた被験者を分母とした割合）は、総カルシウム（高値）（8.3%）であった（2.7.4_表 3:3）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、グレード 3 以上の TEAE とされた血液生化学検査値異常は、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症及び高血糖（各 3.2%）並びに高ビリルビン血症、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加（各 1.6%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.4】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、5%以上で認められたグレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、ナトリウム（低値）（10.2%）、血清ビリルビン（高値）（9.3%）及び ALP（高値）（7.7%）であった（2.7.4_表 3:3）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、大部分の被験者で血液生化学検査値の重症度のシフトは認められなかった。しかし、治験薬投与期間中に血液生化学検査値の重症度が変化した場合は、悪化（CTCAE グレードが上昇）する傾向があった。ベースライン時のグレード 3 未満から治験薬投与期間中のグレード 3 へのシフトは、以下の検査項目で認められた：ナトリウム（低値）（9.2%）、ALP（高値）及び血清ビリルビン（高値）（各 7.1%）、AST（高値）（3.8%）、アルブミン（低値）（2.9%）、ALT（高値）（2.1%）、カリウム（低値）及び総カルシウム（高値）（各 1.7%）、クレアチニン（高値）（1.3%）、カリウム（高値）（0.8%）並びにマグネシウム（高値）及び総カルシウム（低値）（各 0.4%）。ベースライン時のグレード 4 未満から治験薬投与期間中のグレード 4 へのシフトはまれであり、以下の検査項目で認められた：血清ビリルビン（高値）（2.1%）、総カルシウム（高値）（1.7%）、ナトリウム（低値）（0.8%）並び

に ALP（高値）、クレアチニン（高値）、カリウム（低値）及び総カルシウム（低値）（各 0.4%）【2.7.4_表 3:4】。

5.6　特別な患者集団における安全性

5.6.1　内因性要因及び外因性要因

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験の胆管癌患者を対象に、MedDRA SOC 及び PT 別の TEAE について、内因性要因（年齢、性別、人種、民族、ベースライン時の腎機能、ベースライン時の肝機能）別の部分集団解析を実施した。

5.6.1.1　年齢、性別、人種、民族及び地域別の有害事象

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）において、内因性要因（年齢、性別、人種、民族）及び外因性要因（地域）の部分集団間で、TEAE の発現割合に差が認められたが、臨床的な意義はなかった（それぞれ【2.7.4_5.1.1】項、【2.7.4_5.1.2】項、【2.7.4_5.1.3】項、【2.7.4_5.1.4】項及び【2.7.4_5.2】項）。各部分集団の被験者数が限られていたため、臨床的に意義のある傾向は特定できなかった。

5.6.1.1.1　日本人集団での安全性

本項では、CL2-95031-008 試験（N=12）の日本人被験者の有害事象プロファイルを、AG120-C-005 試験（N=123）及び AG120-C-002 試験（N=62）の外国人被験者の有害事象プロファイルと比較する。概して、日本人被験者の有害事象プロファイルにおいて臨床的に重要な違いや特定の懸念は認められなかった。

CL2-95031-008 試験の日本人被験者数は少なかったが、当該試験では新たな安全性上の懸念は認められず、得られた安全性の結果は、本剤の既知の安全性プロファイル及び胆管癌の被験者における安全性データと一致していた。日本人被験者と外国人被験者との間で、TEAE の発現状況（種類及び発現割合）が異なることを示すような傾向はみられなかった【2.7.4_表 2:1】。

有害事象の概要

CL2-95031-008 試験の日本人被験者（N=12）では TEAE（グレードを問わない）の発現割合は 75.0%で、AG120-C-005 試験の外国人被験者（N=123）では 97.6%、AG120-C-002 試験の外国人被験者（N=62）では 100%であった。日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE の発現割合は、外国人被験者（AG120-C-005 試験：35.0%、AG120-C-002 試験：27.4%）と比較して日本人被験者（CL2-95031-008 試験：16.7%）で低かった（2.7.4_表 2:1）。

比較的よくみられる有害事象

CL2-95031-008 試験の日本人被験者（N=12）では、10%以上に発現した TEAE は、心電図 QT 延長（25.0%）並びに下痢及び低カリウム血症（各 16.7%）であった。外国人被験者で 20%以上に発現した TEAE は、AG120-C-005 試験（N=123）では悪心（42.3%）、下痢（35.0%）、疲労（30.9%）、咳嗽（25.2%）、腹痛及び食欲減退（各 24.4%）並びに嘔吐及び腹水（各 22.8%）であり、AG120-C-002 試験（N=62）では疲労（46.8%）、悪心（37.1%）、下痢及び食欲減退（各 32.3%）、腹痛（30.6%）、嘔吐（24.2%）並びに末梢性浮腫及び背部痛（各 21.0%）であった（5.3.1 項）。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

CL2-95031-008 試験の日本人被験者（N=12）では、死亡に至った TEAE は認められなかった。外国人被験者では、AG120-C-005 試験（N=123）で 4.9%、AG120-C-002 試験（N=62）で 4.8%に死亡に至った TEAE が発現したが、治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった（2.7.4_表 2:1）。

CL2-95031-008 試験の日本人被験者では、2 例（16.7%）に重篤な TEAE が発現し、いずれも既知の AESI である心電図 QT 延長であった。これらの事象はいずれも後遺症なく回復し、再発せず、治験薬の投与中止に至らなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1】。

CL2-95031-008 試験の日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。外国人被験者における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、AG120-C-005 試験（N=123）で 7.3%、AG120-C-002 試験（N=62）で 1.6%であった（2.7.4_表 2:1）。

特に注目すべき有害事象

AESI として心電図 QT 延長を検討した（AESI の詳細な定義は【2.7.4_2.1.10】項を参照）。日本人被験者では、3 例（25.0%）に治験薬と関連する AESI（心電図 QT 延長）が発現し、いずれも後遺症なく回復した【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1】。

5.6.1.2　ベースライン時の腎機能別の有害事象

ベースライン時の腎機能が本剤の安全性に及ぼす潜在的な影響を評価した（【2.7.4_5.1.5】項）。ベースライン時の腎機能別の TEAE を、クレアチニンクリアランス及び推算糸球体濾過量（eGFR）に基づいて評価した。

クレアチニンクリアランス

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）において、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能は、大部分の被験者で正常（123 例）、軽度の腎機能障害（79 例）又は中等度の腎機能障害（31 例）であった。クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が重度腎機能障害に分類された被験者は 1 例であった【2.7.4_表 1:7】。

したがって、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が正常な被験者と、軽度及び中等度腎機能障害の被験者を比較した【2.7.4_表 5:4】。なお、6 例はクレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が欠測であった。TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者（98.4%）と、軽度（96.2%）及び中等度（90.3%）の腎機能障害を有する被験者の間で同程度であった【2.7.4_表 5:5】。

eGFR

eGFR に基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要を、【2.7.4_表 5:6】及び【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.31.1、Adhoc Table 21.31.1a】に示す。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）において、eGFR に基づくベースライン時の腎機能は、大部分の被験者で正常（100 例）、軽度の腎機能障害（107 例）又は中等度の腎機能障害（31 例）であった。eGFR に基づくベースライン時の腎機能が重度腎機能障害に分類された被験者は 1 例であった【2.7.4_表 1:7】。したがって、eGFR に基づくベースライン時の腎機能が正常な被験者と、軽度及び中等度腎機能障害の被験者を比較した。TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者（97.0%）と軽度の腎機能障害を有する被験者（99.1%）の間で同程度であった【2.7.4_表 5:7】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、重度の腎機能障害を有する 1 例に TEAE として貧血、下痢、無力症、季節性アレルギー及び筋骨格系胸痛が発現した（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.31.1）。

5.6.1.3　ベースライン時の肝機能別の有害事象

本剤は主に CYP3A4 によって代謝されるため、肝機能障害が本剤の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。ベースラインの肝機能が本剤の安全性に及ぼす潜在的な影響を、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group 基準に基づいて評価した。

ベースライン時の肝機能別の TEAE の概要を、【2.7.4_表 5:8】及び【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.32.1、Adhoc Table 21.32.1a】に示す。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、多くの被験者（125 例）でベースライン時の肝機能は正常であった。111 例は軽度の肝機能障害、4 例は中等度の肝機能障害を有していた。ベースライン時に重度の肝機能障害を有していた被験者はいなかった【2.7.4_表 1:7】。したがって、肝機能が正常な被験者と、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を比較した。TEAE の発現割合は、肝機能が正常な被験者（96.0%）と軽度の肝機能障害を有する被験者（97.3%）の間で同程度であった【2.7.4_表 5:9】。

5.7　他の安全性のトピック

他の安全性のトピック（妊娠及び授乳時の使用、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響）については、すべての関連情報を AML の承認申請時に提出しており、新たな情報は得られていない。

薬物間相互作用、医療過誤及び過量投与について以下に要約する。

薬物間相互作用

胆管癌患者での薬物間相互作用の可能性については、3.4 項及び【2.7.2_3.4.1】項に示す。

医療過誤

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、医療過誤に関連する TEAE は発現しなかった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.34.1】。

過量投与

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、本剤の過量投与に関連する TEAE は発現しなかった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.35.1】。

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

5.8　市販後データ

本剤は、米国では、以下の成人患者の治療を適応として承認されている。

- IDH1m を有する R/R AML（2018 年 7 月 20 日承認）
- IDH1m を有する 75 歳以上又は強力な寛解導入療法の適応とならない併存症を有する未治療の AML（単剤療法として 2019 年 5 月 2 日承認、アザシチジンとの併用療法として 2022 年 5 月 25 日承認）
- IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌（2021 年 8 月 25 日承認）
- IDH1m を有する R/R MDS（2023 年 10 月 24 日承認）

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

- 標準的な寛解導入療法の適応とならない IDH1 R132 変異陽性の未治療の AML の成人患者に対するアザシチジンとの併用療法
- 1 レジメン以上の全身療法の治療歴があり IDH1 R132 変異陽性の局所進行又は転移性の胆管癌の成人患者に対する単剤療法

本邦では、本剤は *IDH1* 遺伝子変異陽性の AML を効能又は効果として、2025 年 3 月 27 日に承認を取得した。

2018 年 7 月 20 日に最初の承認を取得して以降、2024 年 11 月 [redacted] 日時点で、本剤は 42 カ国で承認され、市販後の本剤の推定投与患者数は [redacted] 例であるが、市販後の使用を通して新たな安全性情報は特定されていない（【5.3.6.1_[redacted]PBRER】、【5.3.6.2_[redacted]PBRER】、【5.3.6.3_[redacted]PBRER】）。

5.9　安全性のまとめ

胆管癌患者を対象とした AG120-C-005 試験での本剤の安全性プロファイルは管理可能であった。TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、本剤群（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含む）ではプラセボ群と比較して高かった。特記すべきこととして、本剤群の曝露期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：0.1～45.1 カ月、123 例）であり、プラセボ群の 1.6 カ月（範囲：0.0～6.9 カ月、59 例）と比較して長かった。

比較的よくみられる TEAE のうち、プラセボ群 59 例と比較して本剤群 123 例で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、腹水、悪心、下痢、腹痛、貧血、疲労、咳嗽、高血圧、食欲減退、頭痛、心電図 QT 延長、高ビリルビン血症、末梢性ニューロパチー、発疹、高血糖、アスパラギン酸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及び白血球数減少であった。これらの事象の発現割合は本剤群で高かったが、臨床的にはその大部分が進行性胆管癌、合併症、腫瘍量及び/又は重度の治療歴（ゲムシタビン、シスプラチン、オキサリプラチンなど）のある患者集団での残存毒性の徴候を示している可能性がある。

全体として、AG120-C-005 試験における重度の治療歴のある胆管癌の被験者集団（123 例）では、本剤の使用は忍容性があり、標準治療、支持療法及び用量変更により安全性プロファイルは管理可能であった。試験期間中のすべての死亡に至った TEAE は、治験薬と関連しないと判断され、疾患、合併症及び/又は前治療と交絡していた。特記すべきこととして、これらの死亡と関連するパターン又は傾向（腫瘍量は除く）が認められなかった。忍容性は、比較的まれであった安全性に関連した用量変更、治験薬の投与中止及び長期に疾患が管理されている被験者での継続的な長期投与例からも示されている。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 2%以上高かったグレード 3 以上の TEAE は、貧血、腹水、嘔吐、高ビリルビン血症、転倒、胆汁うっ滞性黄疸、胆管炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少及び血中ビリルビン増加であった。

心電図 QT 延長は、本剤投与に関連する既知のリスクである。AG120-C-005 試験では、本剤を投与された局所進行又は転移性の胆管癌患者の 9.8%に心電図 QT 延長が発現した。本剤群では SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の初回発現までの日数の中央値は 28 日であった。心電図 QT 延長は、治験薬投与開始後 1 日から 23 カ月後までに発現した。ギラン・バレー症候群、分化症候群、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症又は可逆性後白質脳症症候群は、胆管癌患者では想定されておらず、発現しなかった。

重度の TEAE が発現したが、これらの事象は、腫瘍専門医が日常診療で管理するよう訓練されている、進行癌患者で想定されるものと一致していた。

CL2-95031-008 試験では、本剤の使用は全体的に忍容性があり、副作用も管理可能であった。臨床検査の評価では新たな安全性の懸念は認められず、大部分の測定値は治験薬投与期間中を通して安定していた。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった。治験薬の投与中断はまれ［3 例（25%）］で、短期間（平均値：9.7 日）であった。治験薬と関連する AESI（心電図 QT 延長）が 3 例（25%）に発現し、そのうち 1 例のみで QTcF が 501 msec 以上で、いずれの事象も後遺症なく回復した。CL2-95031-008 試験で唯一発現した重篤な TEAE は QT 間隔延長に関連しており、重篤なグレード 3 の AESI（心電図 QT 延長）が 2 例（16.7%）に発現し、1 例は治験薬の減量に至った。いずれの事象も無症候性で、低カリウム血症と同時に発現し、再発又は治験薬の投与中止なしで回復した。当該試験では新たな安全性上の懸念は認められず、本剤の安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイル及び AG120-C-005 試験で得られた安全性データと一致していた。

本希少疾患での臨床的に意義のあるこれらの結果は、血液悪性腫瘍及び胆管癌患者で確立された本剤の安全性によって裏付けられており、本剤が IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌患者に対して忍容性のある治療であったことを示す。この良好な安全性プロファイルは、胆道癌患者が選択できる化学療法で発現する典型的な重度の毒性（例えば、脱毛、骨髄抑制、粘膜炎及び手足の発疹）との明確な違いである。試験全体を通して、安全性の結果は人種、民族、地域によらず一貫しており、IDH1m を有するすべての胆道癌患者に対する結果が適用可能であることを支持している。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性の胆道癌患者は、深刻で緊急な医療ニーズを持つ希少疾患を代表している。CL2-95031-008 試験及び AG120-C-005 試験の患者集団を反映する、進行性で切除不能又は転移性の状況では、疾患は治癒せず、化学療法が主な治療選択肢である。現行の標準的な化学療法により、疾患をある程度コントロールできるが、毒性が蓄積する可能性がある。肝内及び肝外胆管癌の 5 年生存率はそれぞれ 9%及び 10%と極めて低く、遠隔転移の患者ではわずか 2%である[1)]。治療歴のある患者集団の生存期間の中央値は、最近の文献では約 6 カ月と報告されている[2)-8)]。

ペミガチニブ、フチバチニブ及びタスルグラチニブ（適応：*FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌）、ダブラフェニブとトラメチニブの併用（適応：*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍）、ペムブロリズマブ（適応：進行・再発の MSI-High を有する固形癌）など、いくつかの分子標的薬が二次治療のために上市されている。しかし、胆道癌を含む IDH1m を有する固形腫瘍に対して、変異特異的な標的療法は、本邦ではまだ認可されていない。

AG120-C-005 試験におけるプラセボ群での早期かつ高率（70.5%）のクロスオーバーが示すように、IDH1m を有する局所進行又は転移性胆道癌の成人患者の治療に有効な薬剤については、緊急性の高いアンメットメディカルニーズが存在する。

6.2　ベネフィット・リスク評価

がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌の成人患者の治療における本剤のベネフィット・リスクの概要を表 6:1 に示す。

本剤は、IDH1m を有する胆管癌患者で、臨床的に意義のある持続的な有効性を示した。プラセボ対照試験である AG120-C-005 試験で、本剤投与は、プラセボと比較して PFS の統計学的に有意で、臨床的にも意義のある改善をもたらした（HR：0.37、95% CI：0.25～0.54、片側 p<0.0001）。プラセボ群から 70.5%の被験者が早期にクロスオーバーしたにもかかわらず、本剤群に無作為化された被験者とプラセボ群に無作為化された被験者とを比較して、OS の統計学的に有意ではない改善も認められた（HR：0.79、95% CI：0.56～1.12、片側 p=0.093）。さらに、プラセボ群の被験者のクロスオーバーを考慮して事前に規定した、RPSFT モデルを用いた解析結果は、臨床的に意義のある OS の改善（HR：0.49、95% CI：0.34～0.70、片側 p<0.0001）を示し、本剤の臨床的なベネフィットがさらに支持された。本剤群の OS データは、化学療法の組合せによる二次治療下での OS と比較して好ましいものである。重要なことに、これらの PFS と OS の改善は、QoL に悪影響を及ぼすことなく得られた。

本剤投与によるベネフィットの臨床的重要性は、確立された治療ガイドラインにも示されている。本剤は現在、IDH1m を有する進行性又は切除不能な胆道癌患者の二次又は三次治療として、国際ガイドライン[9), 10)]、及び本邦のガイドライン[11), 12)]に記載されている。

日本人患者を対象に実施した CL2-95031-008 試験でも、IDH1m を有する胆管癌の被験者の疾患を安定させる可能性が示唆され、急速に進行する本疾患に対して臨床的に意義のある PFS のベネフィットが示された。当該試験は主要目的を達成し、IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態は統計学的有意性を示した［IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率：25.0%（90% CI：8.1%～46.5%、片側 p=0.0032）］。AG120-C-005 試験で認められた有効性と同様に、本剤のベネフィットは主に疾患の安定化への寄与であり、ORR に対する効果は限定的であった。データカットオフ時点で多くの被験者が生存しており、OS データからは早期的な生存ベネフィットが示唆された。

本剤投与により確認された PFS の延長と生存期間延長の可能性は、臨床的に意義があり、治療選択肢が限られ深刻なアンメットメディカルニーズを抱える集団である、IDH1m を有する胆管癌患者の治療における本剤の有効性のエビデンスを提示する。さらに、経口投与可能で細胞毒性のない治療は、静脈内投与による化学療法（クリニック滞在時間、静脈カテーテル留置、前処置薬の使用が必要で、急性及び慢性毒性を伴う）に対し、使いやすい代替手段となり得る。

安全性を評価するために収集されたデータは、対象とした希少な集団という観点では十分であり、癌患者全体での豊富な経験がさらなる情報を提供する。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者で報告された有害事象の種類、頻度及び重症度は、未治療の AML 患者での本剤の過去の投与経験と一致しているか、合併症又は原疾患の併存症と考えられた。全体として、この忍容可能な安全性プロファイルは、胆管癌被験者 240 例中、39 例（16.3%）の被験者で本剤の投与期間が 1 年以上続いたことによりさらに支持される。AG120-C-005 試験では本剤を投与された被験者では有害事象の発現割合が高かったものの、プラセボを投与された被験者よりも曝露期間が長い傾向があることを考慮すべきである。さらに、本剤の安全性プロファイルは、有害事象の性質と重症度の点で、化学療法と比較して好ましいものである。局所進行又は転移性胆管癌を含む胆道癌患者において、GC 療法によるグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 71% [13]、mFOLFOX [6]及び S-1 [14]では約 60%であった。これらの発現割合は、AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験の胆管癌の被験者でみられた発現割合（50.0%）より高かった。

心電図 QT 延長は、本剤の重要な特定されたリスクであり、胆管癌患者でも観察されている。QT 間隔を延長させることが知られている薬剤、又は中程度若しくは強力な CYP3A4 阻害剤と本剤の併用は、QT 間隔延長のリスクを増加させる可能性がある。本剤の胆管癌に対する有効な治療法としてのベネフィットは、臨床現場で管理可能な心電図 QT 延長のリスクを上回る。

日本人患者を対象に実施した CL2-95031-008 試験では新たな安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルは既知の本剤の安全性プロファイルと一致していた。重篤な TEAE はまれであり［16.7%（2 例）］、その内容はいずれも心電図 QT 延長であり、これは既知の本剤の安全性プロファイルと一致していた。これらの心電図 QT 延長は後遺症なく回復し、再発せず、治験薬の中止にも至らなかったため、日本人集団における本剤の安全性をさらに支持する結果となった。

これらのデータは、この高悪性度で生命を脅かす疾患の治療における本剤の肯定的なベネフィット・リスク評価を示している。海外及び本邦の本剤の試験における一貫した知見は、本剤

が日本人患者の IDH1m を有する胆道癌の管理において安全で効果的な標的療法であることを示唆する。

表 6:1　　胆道癌に対する本剤のベネフィット及びリスクの要約

ベネフィット		
AG120-C-005 試験		
	本剤群	**プラセボ群**
主要評価項目		
IRC の評価による PFS	124 例	61 例
	PFS の中央値： 2.7 カ月（95% CI：1.6～4.2 カ月） 6、12 カ月時点の PFS 率： 32.0%、21.9%	PFS の中央値： 1.4 カ月（95% CI：1.4～1.6 カ月） 6、12 カ月時点の PFS 率： 推定不能、推定不能
	エビデンスの強さ： HR：0.37（95% CI：0.25～0.54） 片側 p<0.0001 不確実性： 本試験では日本人患者を組み入れなかったが、CL2-95031-008 試験の結果が同様であったことでこのギャップは解消された。	
重要な副次評価項目		
OS	126 例	61 例
	OS の中央値： 10.3 カ月（95% CI：7.8～12.4 カ月） 6、12、18 カ月時点の生存率： 68.8%、42.9%、29.9%	OS の中央値： 7.5 カ月（95% CI：4.8～11.1 カ月） 6、12、18 カ月時点の生存率： 57.4%、35.8%、25.6% RPSFT で調整した OS の中央値： 5.1 カ月（95% CI：3.8～7.6 カ月） RPSFT で調整した 6、12、18 カ月時点の生存率： 47.5%、17.1%、9.5%
	HR：0.79（95% CI：0.56～1.12） 片側 p=0.093 RPSFT で調整した HR：0.49（95% CI：0.34～0.70） 片側 p（RPSFT）<0.0001	
CL2-95031-008 試験		
	本剤（12 例）	
主要評価項目		
IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態	6 カ月時点の PFS 率：25.0%（90% CI：8.1%～46.5%） エビデンスの強さ： 片側 p=0.0032 海外で実施した主要（pivotal）なランダム化試験（AG120-C-005 試験）の結果と一貫していた。	

副次評価項目	
IRC の評価による PFS	PFS の中央値：2.7 カ月（95% CI：1.48～6.93 カ月）
OS	OS の中央値：未到達 6、9 カ月時点の生存率：83.3%、53.6%
AG120-C-002 試験（胆管癌の被験者）	
	本剤（73 例） （500 mg を 1 日 1 回投与：62 例）
副次評価項目	
治験責任医師の評価による PFS	PFS の中央値：3.7 カ月（95% CI：2.8～5.6 カ月） 6、12 カ月時点の PFS 率：36.9%、20.3%
OS	OS の中央値：11.9 カ月（95% CI：8.3～20.6 カ月） 6、12 カ月時点の生存率：75.0%、48.8%

リスク		
AG120-C-005 試験		
	本剤群（クロスオーバー前）	**プラセボ群（クロスオーバー前）**
比較的よくみられる TEAE	本剤群で発現割合が 20%以上の TEAE は、悪心（42.3%）、下痢（35.0%）、疲労（30.9%）、咳嗽（25.2%）、腹痛及び食欲減退（各 24.4%）、腹水及び嘔吐（各 22.8%）であった。	プラセボ群で発現割合が 20%以上の TEAE は、悪心（28.8%）であった。
比較的よくみられる本剤又はプラセボと関連する TEAE	本剤群で発現割合が 5%以上の本剤に関連すると判断された TEAE は、悪心及び下痢（22.8%）、疲労（17.1%）、嘔吐（9.8%）、食欲減退（8.9%）、頭痛（8.1%）、心電図 QT 延長（6.5%）であった。	プラセボ群で発現割合が 5%以上のプラセボに関連すると判断された TEAE は、悪心（15.3%）、嘔吐（11.9%）、下痢（8.5%）、疲労及び食欲減退（各 6.8%）、無力症（5.1%）であった。
重篤な TEAE	本剤群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、肺炎及び敗血症（各 3.3%）、腹水、胆管炎、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸（各 2.4%）であった。	プラセボ群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、腹水、敗血症、高カルシウム血症、高カリウム血症及び背部痛（各 3.4%）であった。
本剤又はプラセボと関連する重篤な TEAE	本剤群で 1 例（0.8%）以上に発現した本剤に関連すると判断された重篤な TEAE は、心電図 QT 延長、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸及び胸水（各 0.8%）であった。	プラセボに関連すると判断された重篤な TEAE はなかった。
本剤又はプラセボの投与中止に至った TEAE	本剤群で 2 例（1%）以上に発現した本剤の投与中止に至った TEAE は、急性腎障害（1.6%）であった。	プラセボ群で 1 例（1%）以上に発現したプラセボの投与中止に至った TEAE は、肺炎、創傷感染、肝硬変、肝不全、高カリウム血症及び低ナトリウム血症（各 1.7%）であった。
本剤又はプラセボの投与中断に至った TEAE	本剤群で発現割合が 2%以上の本剤の投与中断に至った TEAE は、アスパラギン酸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及び高ビリルビン血症（各 3.3%）、敗血症、腹水及び胆管炎（各 2.4%）であった。	プラセボ群で発現割合が 2%以上のプラセボの投与中断に至った TEAE は、血中ビリルビン増加及び呼吸困難（各 3.4%）であった。
本剤又はプラセボの減量に至った TEAE	本剤群で発現割合が 2%以上の本剤の減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長（3.3%）であった。	プラセボ群では、減量に至った TEAE はなかった。

CL2-95031-008 試験	
比較的よくみられる TEAE	発現割合が 10%以上の TEAE は、心電図 QT 延長（25.0%）、下痢及び低カリウム血症（各 16.7%）であった。
比較的よくみられる本剤と関連する TEAE	発現割合が 25%以上の本剤に関連すると判断された TEAE は、心電図 QT 延長（25.0%）であった。
重篤な TEAE	重篤な TEAE は、心電図 QT 延長（16.7%）のみであった。
本剤と関連する重篤な TEAE	本剤と関連する重篤な TEAE は、心電図 QT 延長（16.7%）のみであった。
本剤の投与中止に至った TEAE	本剤の投与中止に至った TEAE はなかった。
本剤の投与中断に至った TEAE	本剤の投与中断に至った TEAE は、心電図 QT 延長（8.3%）のみであった。
本剤の減量に至った TEAE	本剤の減量に至った TEAE は、心電図 QT 延長（8.3%）のみであった。
AG120-C-002 試験（胆管癌）	
比較的よくみられる TEAE	発現割合が 20%以上の TEAE は、疲労（46.8%）、悪心（37.1%）、下痢及び食欲減退（各 32.3%）、腹痛（30.6%）、嘔吐（24.2%）、末梢性浮腫及び背部痛（各 21.0%）であった。
比較的よくみられる本剤と関連する TEAE	発現割合が 10%以上の本剤に関連すると判断された TEAE は、疲労（25.8%）、悪心（21.0%）、嘔吐（14.5%）、下痢（12.9%）であった。
重篤な TEAE	2 例以上の被験者に発現した重篤な TEAE は、発熱（6.5%）、腹水、胆道感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び胸水（各 3.2%）であった。
本剤と関連する重篤な TEAE	本剤と関連する重篤な TEAE は、貧血及び大腸炎（各 1.6%）のみであった。
本剤の投与中止に至った TEAE	本剤の投与中止に至った TEAE は心停止（1.6%）のみであった。
本剤の投与中断に至った TEAE	発現割合が 3%以上の本剤の投与中断に至った TEAE は、発熱（6.5%）、貧血及び悪心（各 3.2%）であった。
本剤の減量に至った TEAE	本剤の減量に至った TEAE は、疲労及び血中ビリルビン増加（各 1.6%）であった。

略語・略号：CI = 信頼区間；HR = ハザード比；IRC = 独立画像判定機関；OS = 全生存（期間）；PFS = 無増悪生存（期間）；RPSFT = Rank Preserving Structural Failure Time；TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象
ノート：TEAE とは、治験期間中に新たに発現した有害事象又はベースラインから悪化した有害事象とした。なお、治験期間とは治験薬投与開始日から投与終了後 28 日とした。

7.　参考文献

「1. 製品開発の根拠」の参考文献

1) Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature. 2012;483(7390):474-8. [PE0163350]
2) Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. Nature. 2014;513(7516):110-4. [PE0163621]
3) Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. Cancer Cell. 2011;19(1):17-30. [PE0162978]
4) Kratz JD, Klein AB, Gray CB, et al. The epidemiology of biliary tract cancer and associated prevalence of MDM2 amplification: A targeted literature review. Target Oncol. 2024;19(6):833-44. [PE0180023]
5) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020 Jan;76(2):182-8. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895. [PE0180024]
6) Zen Y, Akita M. Neoplastic progression in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. Arch Pathol Lab Med. 2024;148(9):989-96. [PE0180025]
7) Nakanuma Y, Nomura Y, Watanabe H, et al. Pathological characterization of intracholecystic papillary neoplasm: A recently proposed preinvasive neoplasm of gallbladder. Ann Diagn Pathol. 2021 Jun;52:151723. [PE0180026]
8) Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013, Cancer. 2019,125:1489-98. [PE0163638]
9) ACS. 2021. 'Cancer Facts & Figures 2021'. [PE0168070]
10) 厚生労働省 保健統計室. 令和 5 年患者調査 全国編 第 160 表「総患者数，傷病基本分類別」. 2023. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/23/
11) Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):751-65. [PE0162858]
12) Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, et al. Biliary tract cancer: Epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e194-203. [PE0171358]
13) Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):652-62. [PE0180077]
14) Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. The Oncologist. 2012;17(1):72-9. [PE0162857]
15) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81. [PE0163019]
16) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer. 2010;103(4):469-74. [PE0166333]
17) Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. Ann Oncol. 2014;25(2):391-8. [PE0166330]
18) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol., 2008;62(5):849-55. [PE0178178]
19) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65(6):1101-7. [PE0178179]

20) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). J Clin Oncol. 2018;36(Suppl. 4):205. [PE0178185]
21) Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):694-704. [PE0180027]
22) Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10391):1853-65. [PE0174747]
23) 日本肝癌研究会. 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版. [PE0180071]
24) 日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会. 胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版. 2023. http://www.jsco-cpg.jp/biliary-tract-cancer/
25) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-13. [PE0178180]
26) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-82. [PE0178181]
27) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;22;378(8):731-9. [PE0178182]
28) Morizane C, Ueno M, Ikeda M, et al. Update for: New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. Jpn J Clin Oncol. 2025;55(3):210-8. [PE0180014]
29) Yen KE, Bittinger MA, Su SM, et al Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. Oncogene. 2010;29(49):6409-17. [PE0162971]
30) Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
31) Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. Ann Oncol. 2016;27(4):599-608. [PE0162943]
32) Dang L, Su SM. Isocitrate dehydrogenase mutation and (R)-2-hydroxyglutarate: from basic discovery to therapeutics development. Annu Rev Biochem. 2017;86:305-31. [PE0166179]
33) Galluzzi L, Kroemer G. Potent immunosuppressive effects of the oncometabolite *R*-2-hydroxyglutarate. Oncoimmunology. 2018;7(12):e1528815. [PE0165121]
34) Lowery MA, Burris 3rd HA, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(9):711-20. [PE0163349]

「2. 生物薬剤学に関する概括評価」の参考文献

該当なし。

「3. 臨床薬理に関する概括評価」の参考文献

1) Kurose K, Sugiyama E, and Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. [PE0163273]

「4. 有効性の概括評価」の参考文献

1) European Medicines Agency (EMA). EMA/845963/2018: Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. 2018. [PE0152460]
2) NICE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decisions Support Unit (DSU) Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. 2014. [PE0142119]
3) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701. [PE0165118]
4) Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. Ann Oncol. 2020;31(9):1169-77. [PE0163030]
5) Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, et al. Biliary tract cancer: Epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e194-203. [PE0171358]
6) Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):751-65. [PE0162858]
7) Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):652-62. [PE0180077]
8) Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. The Oncologist. 2012;17(1):72-9. [PE0162857].
9) Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. Nature. 2014;513(7516):110-4. [PE0163621]
10) Lowery MA, Burris 3rd HA, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(9):711-20. [PE0163349]
11) Aguado-Fraile E, Tassinari A, Ishii Y, et al. Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-*IDH1* cholangiocarcinoma. Future Oncol. 2021;17(16):2057-74. [PE0161661]
12) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-84. [PE0162801]
13) Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015;121(18):3290-7. [PE0162864]
14) Kang J, Yoo C, Jeong JH, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced biliary tract cancer (BTC): A prospective cohort study. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):4082. [PE0163299]
15) Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. Br J Cancer. 2017;116(5):561-7. [PE0163261]
16) Kim RD, McDonough S, El-Khoueiry AB, et al. Randomised phase II trial (SWOG S1310) of single agent MEK inhibitor trametinib versus 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. Eur J Cancer. 2020;130:219-27. [PE0163263]
17) Kim RD, Sanoff HK, Poklepovic AS, et al. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. Cancer. 2020;126(15):3464-70. [PE0163262]

18) Larsen FO, Markussen A, Diness LV, et al. Efficacy and safety of capecitabine, irinotecan, gemcitabine, and bevacizumab as second-line treatment in advanced biliary tract cancer: a Phase II study. Oncology. 2018;94(1):19-24. [PE0163331]
19) Matsuyama R, Morioka D, Mori R, et al. Single-institution experience with gemcitabine-cisplatin combination therapy as a second-line treatment for patients with unresectable biliary tract cancer after failure of gemcitabine-S-1 combination therapy: a prospective feasibility study. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81(5):949-55. [PE0163399]
20) Moik F, Riedl JM, Winder T, et al. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. Sci Rep. 2019;9(1):5548. [PE0163414]
21) Ying J, Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;139:134-42. [PE0162968]

「5. 安全性の概括評価」の参考文献

該当なし。

「6. ベネフィットとリスクに関する結論」の参考文献

1) ACS. Survival rates for bile duct cancer. American Cancer Society. 2021. [PE0162792]
2) Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015;121(18):3290-7. [PE0162864]
3) Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. Ann Oncol. 2020;31(9):1169-77. [PE0163030]
4) Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. Br J Cancer. 2017;116(5):561-7. [PE0163261]
5) Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25(12):2328-38. [PE0163327]
6) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701. [PE0165118]
7) Matsuyama R, Morioka D, Mori R, et al. Single-institution experience with gemcitabine-cisplatin combination therapy as a second-line treatment for patients with unresectable biliary tract cancer after failure of gemcitabine-S-1 combination therapy: a prospective feasibility study. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81(5):949-55. [PE0163399]
8) Ying J, Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;139:134-42. [PE0162968]
9) Vogel A, Ducreux M, ESMO Guideline Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. 2025;10(1):104003 [PE0180098]
10) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers - Version 1.2025. 2025. [PE0179887]
11) 日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会. 胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版. 2023. http://www.jsco-cpg.jp/biliary-tract-cancer/
12) 日本肝癌研究会. 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版. [PE0180071]

13) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81. [PE0163019]

14) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(5):1141-6. doi:10.1007/s00280-013-2106-0. [PE0178704]