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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 8
1.1　胆道癌に対する本剤の開発の科学的根拠 9
1.2　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た本剤の臨床試験の概略 9
1.2.1　AG120-C-005 試験 13
1.2.1.1　全般的な試験デザイン 13
1.2.1.2　被験者集団 14
1.2.1.3　解析方法 15
1.2.2　CL2-95031-008 試験 18
1.2.2.1　全般的な試験デザイン 18
1.2.2.2　被験者集団 19
1.2.2.3　解析方法 19
1.2.3　AG120-C-002 試験 21
1.2.3.1　全般的な試験デザイン 21
1.2.3.2　被験者集団 22
1.2.3.3　解析方法 22
1.2.4　*IDH1* 遺伝子変異陽性の中央一括測定及びコンパニオン診断薬（[redacted]）（[redacted]） 23
2.　個々の試験結果の要約 24
2.1　AG120-C-005 試験 24
2.2　CL2-95031-008 試験 26
2.3　AG120-C-002 試験 28
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 29
3.1　試験対象集団 29
3.1.1　被験者の内訳 30
3.1.1.1　AG120-C-005 試験 30
3.1.1.2　CL2-95031-008 試験 33
3.1.1.3　AG120-C-002 試験 34
3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 35
3.1.2.1　AG120-C-005 試験 35
3.1.2.2　CL2-95031-008 試験 39
3.1.2.3　AG120-C-002 試験 43
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 47
3.2.1　PFS 49
3.2.1.1　AG120-C-005 試験 49
3.2.1.2　CL2-95031-008 試験 53
3.2.1.3　AG120-C-002 試験 57
3.2.2　OS 59
3.2.2.1　AG120-C-005 試験 59
3.2.2.2　CL2-95031-008 試験 63
3.2.2.3　AG120-C-002 試験 63
3.2.3　ORR 65
3.2.3.1　AG120-C-005 試験 65
3.2.3.2　CL2-95031-008 試験 75
3.2.3.3　AG120-C-002 試験 75
3.2.4　TTR 79

3.2.4.1　AG120-C-005 試験 79
3.2.4.2　CL2-95031-008 試験 80
3.2.4.3　AG120-C-002 試験 80
3.2.5　DOR 80
3.2.5.1　AG120-C-005 試験 80
3.2.5.2　CL2-95031-008 試験 81
3.2.5.3　AG120-C-002 試験 81
3.2.6　HRQoL 81
3.2.6.1　AG120-C-005 試験 81
3.2.6.2　CL2-95031-008 試験 89
3.3　部分集団での結果の比較 90
3.3.1　PFS 91
3.3.2　OS 92
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
4.1　用法及び用量の選択 92
4.2　用法及び用量の選択を裏付けるデータ 93
4.2.1　薬物動態 93
4.2.2　薬力学 94
4.2.3　有効性 94
4.3　曝露－反応関係 95
4.4　用量変更 95
4.5　要約 95
4.6　用量についての検討事項 96
4.6.1　年齢、性別及び人種 96
4.6.2　腎機能障害 96
4.6.3　肝機能障害 96
5.　効果の持続、耐薬性 96
6.　参考文献 98
7.　付録 99
7.1　*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌患者を対象とした本剤の有効性試験の結果 99

表目次

表 1:1　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た本剤の有効性試験 11
表 3:1　被験者の内訳－AG120-C-005 試験（ITT） 30
表 3:2　被験者の内訳－CL2-95031-008 試験（ITT） 34
表 3:3　胆管癌の被験者の内訳－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 35
表 3:4　人口統計学的特性－AG120-C-005 試験（ITT） 37
表 3:5　ベースライン時の疾患特性－AG120-C-005 試験（ITT） 38
表 3:6　人口統計学的特性－CL2-95031-008 試験（ITT） 41
表 3:7　ベースライン時の疾患特性－CL2-95031-008 試験（ITT） 42
表 3:8　局所又は特定の領域を対象とした前治療（ITT） 43
表 3:9　胆管癌の被験者の人口統計学的特性－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 45
表 3:10　胆管癌の被験者のベースライン時の疾患特性－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 46
表 3:11　AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験での本剤の有効性の比較 48
表 3:12　PFS の概要（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 50
表 3:13　PFS の概要（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 52
表 3:14　PFS の概要（IRC の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT） 54
表 3:15　PFS の概要（治験責任医師の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT） 56
表 3:16　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） 58
表 3:17　OS の概要－AG120-C-005 試験（ITT） 61
表 3:18　OS の概要－CL2-95031-008 試験（ITT） 63
表 3:19　胆管癌の被験者での OS の概要－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 64
表 3:20　BOR の概要（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 65
表 3:21　PR（確定）を達成した被験者の詳細（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験 66
表 3:22　BOR の概要（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 70
表 3:23　PR（確定）を達成した被験者の詳細（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験 71
表 3:24　BOR の概要（IRC 及び治験責任医師の評価）―CL2-95031-008 試験（ITT） 75
表 3:25　胆管癌の被験者での腫瘍縮小効果の概要－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS） 76
表 3:26　本剤 500 mg の 1 日 1 回投与で PR（確定）を達成した胆管癌の被験者の詳細－AG120-C-002 試験 77
表 3:27　EORTC QLQ-C30：事前に規定したサブスケールを対象に混合効果モデル [1] で求めた来院ごとのベースラインからの変化量（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 83
表 3:28　EORTC QLQ-BIL21：事前に規定したサブスケールを対象に混合効果モデル [1] で求めた来院ごとのベースラインからの変化量（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT） 84

図目次

図 3:1　投与期間のスイマープロット（本剤群に無作為化された被験者）－AG120-C-005 試験（安全性解析対象集団 [1]）....32
図 3:2　投与期間のスイマープロット（プラセボ群に無作為化された被験者）－AG120-C-005 試験（安全性解析対象集団 [1]）....33
図 3:3　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）....51
図 3:4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）....55
図 3:5　PFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）....57
図 3:6　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）....59
図 3:7　OS[1] の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-005 試験（ITT）....60
図 3:8　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）....62
図 3:9　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）....68
図 3:10　BOR で色分けした投与期間のスイマープロット（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）....69
図 3:11　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（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）....73
図 3:12　BOR で色分けした投与期間のスイマープロット（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）....74
図 3:13　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（BOR で色分け）－500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者－AG120-C-002 試験（FAS）....78
図 3:14　BOR で色分けした投与期間のスイマープロット－500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者－AG120-C-002 試験（FAS）....79
図 3:15　EORTC QLQ-C30：Physical Functioning サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）....85
図 3:16　EORTC QLQ-C30：Pain サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）....86
図 3:17　EORTC QLQ-C30：Appetite Loss サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）....87
図 3:18　EORTC QLQ-BIL21：Eating サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）....88
図 3:19　EORTC QLQ-BIL21：Pain サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）....89
図 3:20　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）....91
図 3:21　OS の部分集団別のフォレストプロット－AG120-C-005 試験（ITT）....92

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
5-FU	5-flourouracil	5-フルオロウラシル
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
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{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_{min}	Minimum (plasma) concentration	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
CSR	Clinical study report	総括報告書
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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	―
EOT	End of treatment	投与終了（時）
EQ-5D-5L	5-level EuroQol 5 Dimensions Questionnaire	―
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
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
MMRM	Mixed-effect model with repeated measurements	反復測定混合効果モデル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NE	Not estimable/Not evaluable	推定不能/評価不能
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）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

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
QD	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	―
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time	―
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Stable disease	安定
SE	Standard error	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類
StDev	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
TTR	Time to response	奏効に到達するまでの時間

1.　背景及び概観

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ある。

本邦では、*IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病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。

本 2.7.3 項では、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を裏付ける有効性の概要を示す。申請する効能又は効果、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。

本申請は以下の 3 試験から得られた有効性、安全性及び臨床薬理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）（表 1:1）。

AG120-C-005 試験は、IDH1 変異（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。

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。胆道癌患者への投与を裏付けるために胆管癌患者のデータを使用することは、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、臨床的特徴も類似していることから、妥当と考えられる。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が、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るため、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。

1.1　胆道癌に対する本剤の開発の科学的根拠

本剤は、変異型 IDH1 蛋白を標的とするファースト・イン・クラスの経口阻害剤であり、胆道癌などの IDH1m を有するがんの治療薬として有望である。肝内胆管癌、肝外胆管癌、乳頭部癌及び胆嚢癌などの種類が異なる胆道癌では、分子プロファイルが異なることが示されている。*IDH1* 遺伝子変異陽性率は、肝内胆管癌で他の種類の胆道癌よりも明らかに高く（10%～20%）、肝外胆管癌（5%未満）及び胆嚢癌（1%未満）での陽性率は著しく低い[1)-6)]。

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している可能性がある[7)]。本剤は変異型 IDH1 酵素の強力な阻害剤であり、IDH1m を効果的に標的とするため開発された。IDH1mは、細胞の分化及び代謝を阻害することで腫瘍形成に寄与する癌代謝産物である 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の産生を引き起こす。本剤はこの病理学的経路を阻害し、IDH1m を有する悪性腫瘍に対する標的治療薬となる[2)]。

IDH1mの発生率の観点から、胆道癌、特に肝内胆管癌を対象とした本剤の開発は妥当である。有効性及び安全性に関する強固な臨床的エビデンスも考慮すると、遺伝子変異を標的とした本剤の作用機序は、IDH1m を有する胆道癌患者の治療法を著しく進歩させるものである。

1.2　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た本剤の臨床試験の概略

本申請での本剤の有効性のエビデンスは、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試験対象に含む 3 つの試験（AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験）に基づいている。これらの試験の概略を表 1:1 に示す。

胆管癌患者での主要な有効性の結果は、海外第 III 相試験（AG120-C-005 試験）及び国内第 II 相試験（CL2-95031-008 試験）から得られた。さらに、海外第 I 相試験（AG120-C-002 試験）から有効性の補助的な結果が得られている。2 つの海外試験及び国内第 II 相試験の結果より、本剤の有効性及び安全性は、海外と国内の患者集団で同様であることが示された。

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 500 mg を 1 日 1 回経口投与する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験では、プラセボ群に無作為化された被験者は、疾患進行が確認された時点で実薬へクロスオーバーし、本剤の投与を受けることが許容されていた。試験デザイン、有効性評価項目、統計解析方法の概略を 1.2.1 項に、解析結果を 2.1 項に示す。主要評価項目である独立画像判定機関（IRC）の評価による無増悪生存期間（PFS）及びその他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全生存期間（OS）では、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。被験者の内訳、健康関連生活の質（HRQoL）のデータ及び安全性データは、2021 年 6 月 21 日の最終データベースロック日までの結果で更新した。

CL2-95031-008 試験は、*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た日本人患者を対象とし、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与する第 II 相、非盲検、多施設共同試験であ

る。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。試験デザイン、有効性評価項目及び解析方法の概略を 1.2.2 項に示す。本試験で本剤を投与された日本人被験者 12 例から得られたデータ（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）は、海外で実施した AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の結果と同様であり、2.2 項に示す。

AG120-C-002 試験（最終データベースロック日：2024 年 3 月 18 日）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 100 mg 1 日 2 回～1200 mg 1 日 1 回の用量で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、有効性評価項目及び解析方法の概略を 1.2.3 項に示す。本試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者 62 例から得られたデータを、本申請での評価対象とし、2.3 項に要約する。

AG120-C-002 試験では固形腫瘍での本剤の第 II 相試験の推奨用量（RP2D）が決定され、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験では有効性の主要目的が達成された。

表 1:1　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た本剤の有効性試験

試験番号 被験者を組み入れた施設数 実施国・地域	試験開始日 試験期間 試験の実施状況 登録被験者数/目標被験者数	試験デザイン 試験目的	投与方法	被験者数	男性 / 女性 年齢の中央値（範囲）	主な診断 選択基準	有効性評価項目	報告書の種類（DCO 日/DBL 日） 添付場所
AG120-C-005 49 施設 米国、韓国、英国、スペイン、フランス、イタリア	2017/2/20 4 年間 完了 187 例/186 例	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 有効性、安全性、PK、薬力学	本剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボ 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、1 日 1 回経口投与	2019/1/31（主要評価項目である PFS の最終解析時）： 本剤群 124 例 プラセボ群 61 例 2021/6/21（最終 DBL 時）： 本剤群 126 例 プラセボ群 61 例	男性 36.4% / 女性 63.6% 62.0 歳（33～83 歳）	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者	主要評価項目 IRC の評価による PFS 副次評価項目 OS、ORR、PFS（治験責任医師の評価）、DOR、TTR、HRQoL、医療経済アウトカム	Primary CSR（DCO：2019/1/31）【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR】 CSR Addendum 1（DCO：2020/5/31）【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1】 CSR Addendum 2（最終 DBL：2021/6/21）【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2】
CL2-95031-008 6 施設 日本	2023/10/10 2 年間 試験継続中 12 例/約 10 例	第 II 相、非盲検、多施設共同試験 有効性、安全性、PK、薬力学	本剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与	本剤 12 例	男性 58.3% / 女性 41.7% 56.5 歳（45～80 歳）	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者	主要評価項目 IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態 副次評価項目 OS、PFS（IRC 及び治験責任医師の評価）、OR、DOR、TTR、HRQoL、医療経済アウトカム	Primary CSR（DCO：2024/10/1）【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR】

試験番号 被験者を組み入れた施設数 実施国・地域	試験開始日 試験期間 試験の実施状況 登録被験者数/目標被験者数	試験デザイン 試験目的	投与方法	被験者数	男性 / 女性 年齢の中央値（範囲）	主な診断 選択基準	有効性評価項目	報告書の種類 （DCO 日/DBL 日） 添付場所
AG120-C-002 13 施設 米国、フランス	2014/3/[redacted] 10 年間 完了 168 例/170 例	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 安全性、PK、薬力学、臨床効果	用量漸増パート： 本剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、100 mg を 1 日 2 回経口投与、又は 300、400、500、600、800、900、若しくは 1200 mg を 1 日 1 回経口投与 拡大パート： 本剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与	本剤 合計 168 例 胆管癌患者 73 例 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者 62 例	500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者： 男性 32.3% / 女性 67.7% 59.5 歳（34～81 歳）	IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者	PFS（治験責任医師の評価）、OS、ORR、DOR、TTR	Primary CSR（DCO：2017/5/12）【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】 CSR Addendum 1（DCO：2019/1/16）【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1】 CSR Final Addendum（最終 DBL：2024/3/18）【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum】

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；DOR = 奏効期間；HRQoL = 健康関連生活の質；IDH1m = イソクエン酸脱水素酵素 1 変異；IRC = 独立画像判定機関；OR = 客観的奏効；ORR = 客観的奏効率；OS = 全生存（期間）；PFS = 無増悪生存（期間）；PK =薬物動態；TTR = 奏効に到達するまでの時間

1.2.1　AG120-C-005 試験

AG120-C-005 試験の主要な試験デザインを以下の項に記述する。治験実施計画書は総括報告書（CSR）の付録に含まれている【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Appendix 16.1.1】。

1.2.1.1　全般的な試験デザイン

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴（1 又は 2 レジメン）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。

本試験の主要目的は、治療歴を有する切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として、IRC の評価による PFS をプラセボと比較し、本剤の有効性を検証することであった。

有効性の副次目的を以下に示す。

- OS（重要な副次評価項目）
- 客観的奏効率（ORR）：IRC の評価による ORR（重要な副次評価項目）及び治験責任医師の評価による ORR
- 奏効期間（DOR）：治験責任医師又は IRC の評価による DOR
- 奏効に到達するまでの時間（TTR）：治験責任医師又は IRC の評価による TTR
- 治験責任医師の評価による PFS
- バリデートされた評価尺度により評価した HRQoL［European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaires Core 30（QLQ-C30）、EORTC Quality of Life Questionnaires Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer（QLQ-BIL21）］及び 5-level EuroQol 5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L）により評価した医療経済アウトカム

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。ゲムシタビン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）を含む化学療法レジメンで治療中に疾患進行が認められた患者では、標準的な治療選択肢がないため、プラセボ対照デザインは受け入れ可能と考えた。また、プラセボ対照デザインにより、治験薬の薬理作用に関連するもの以外の、疾患の自然経過による潜在的な影響を制御することが可能であった。

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（EOT）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ことが許容されていた。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。

被験者及び被験者の治療効果の評価に関与するすべての関係者（治験責任医師、治験コーディネーター、試験に関与する薬剤師等）は、疾患進行が確認されるまで治療群について盲検を維持

された。指定された治験依頼者のメンバーは、データベースロック及び試験の盲検解除が行われるまで盲検が維持された。

被験者は、治癒切除、移植、又は焼灼療法の対象とならない *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌の組織学的に一貫した診断を必要とした。被験者は、疾患進行が確認され、進行性疾患（局所進行又は転移性）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-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。全身補助化学療法は、治療中又は治療終了後 6 カ月以内に疾患進行が確認されており、治験依頼者が承認した場合は、前治療の 1 レジメンとみなした。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性データ及び治験の適切な実施をレビューした。最初の中間 IDMC は約 20 例の被験者が 2 サイクル（1 サイクルは 28 日間）を完了又は早期中止した時点で開催した。その後は 3～6 カ月ごと、又は必要に応じて開催した。有効性の主要評価項目に関する中間解析は実施しなかった。

PFS について、目標とする治療効果はハザード比（HR）0.5 とした。[redacted]

したがって、プラセボ群での PFS の中央値を 3 カ月と仮定し、本剤群の PFS の中央値は対応する目標 HR 0.5 に基づき 6 カ月と仮定した。この仮定に基づき、指数分布を仮定すると、PFS の目標治療効果（HR：0.5）は、PFS がプラセボ群の中央値 3 カ月から本剤群の中央値 6 カ月へ延長することに相当する。

1.2.1.2　被験者集団

本試験は、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してい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-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。約 186 例の患者の組入れを計画した。

1.2.1.3　解析方法

AG120-C-005 試験の統計解析計画書（SAP）を【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Appendix 16.1.9】に添付した。

OS と PFS の部分集団解析は、非層別ログランク検定と非層別 Cox 回帰モデルで実施した。HR（本剤/プラセボ）とその 95%信頼区間（CI）は、すべての部分集団についてフォレストプロットで図示した。

部分集団には以下が含まれる。

- 進行性疾患（切除不能又は転移性）に対する前治療のレジメン数（1 vs. 2 以上）
- 性別（女性 vs. 男性）
- スクリーニング時点での疾患の状態（局所進行 vs. 転移性）
  - 局所進行病変及び転移性病変の両方を有する被験者は転移性に含めた。
- 肝内胆管癌 vs. 肝外胆管癌
  - 肝門部癌は肝外胆管癌に分類した。
- ベースライン時の米国東海岸癌臨床試験グループの performance status（ECOG PS）（0 vs. 1 以上）
- 地域（北米 vs. 欧州 vs. アジア）

1.2.1.3.1　症例数の設定

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（指数分布を仮定すると、PFS の中央値はプラセボ群で 3 カ月、本剤群で 6 カ月）を検出力 96%で検出可能である。

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）。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%で検出可能である。

1.2.1.3.2　多重性

全体の第 1 種過誤率を片側有意水準 0.025 に制御するため、有効性の主要及び重要な副次評価項目に固定順序法を適用した。階層的な検定の順序は、AG120-C-005 試験の SAP で規定した【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Appendix 16.1.9】。

1.2.1.3.3　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて有効性を解析した。

- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：無作為化されたすべての被験者の集団。無作為化された投与群に従って被験者を分類した。ITT を有効性の主要な解析対象集団とした。
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：ITT のうち、試験結果に重大な影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者の集団。無作為化された投与群に従って被験者を分類した。PPS からの除外基準は【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Section 9.7.3.3】に記載した。
- クロスオーバー集団：プラセボ群の被験者の部分集団で、放射線画像検査により疾患進行が確認された時点で、クロスオーバーして本剤を投与された被験者の集団。クロスオーバー集団は、クロスオーバー後のデータを解析するための解析対象集団であった。

1.2.1.3.4　有効性の評価項目

無増悪生存期間（PFS）

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）のいずれか早い方までの期間と定義した。

PFS の主要解析は、ITT を対象に、IRC の評価に基づいて実施した。欠測値の取扱い及び打切りの処理に関する手順は【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 8】に記載した。

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）を用いて比較した。HR 及び対応する両側 95% CI は、層別 Cox 回帰モデルを使用して推定した。これらの解析では、無作為化時の層別因子（無作為化時の前治療のレジメン数）を使用した。

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。

主要評価項目の主要解析の結果の頑健性を確認するため、以下の感度分析を実施した。

- クロスオーバー前に IRC によって読影された利用可能なすべての放射線画像に基づく層別解析（本剤群に無作為化され、治験責任医師の評価による疾患進行後に投与を継続した被験者の疾患進行後の画像を含む）
- PPS を対象とした層別解析
- 非層別解析

治験責任医師の評価による PFS は、IRC の評価による PFS の主要解析と同様に解析した。

全生存期間（OS）

OS は重要な副次評価項目であった。解析のデータカットオフ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又はデータカットオフ日のいずれか早い方で打切りとした。

IRC の評価による PFS で統計学的な有意差が認められたため、事前に規定した階層的検定手順に従い、2-look グループ逐次デザインに基づいて OS を検定した。有効性の棄却限界値の算出には、Gamma family 型（γ=-8）の α 消費関数を使用した。

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 OS を、層別ログランク検定（片側）を用いて比較した。HR 及びその 95% CI は、層別 Cox 回帰モデルを使用して推定した。本解析では、無作為化時の層別因子（無作為化時の前治療のレジメン数）を使用した。

治験実施計画書に従って、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、適格性基準を引き続き満たしている場合は、本剤投与へクロスオーバーすることが許容された。クロスオーバーの影響を調整するために、Rank Preserving Structural Failure Time（RPSFT）法に基づいた感度解析も実施した。

客観的奏効率（ORR）

ORR［最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］の推定値と両側 95% CI（正確二項分布）を投与群ごとに算出した。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。

奏効期間（DOR）

DOR は IRC による評価に基づいて解析し、感度分析では治験責任医師による評価を用いた。

奏効に到達するまでの時間（TTR）

TTR は CR 又は PR を達成した被験者を対象に算出した。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。

健康関連生活の質（HRQoL）

各質問票の事前に規定した重要なサブスケール（EORTC QLQ-C30：Physical Functioning、Pain 及び Appetite Loss、QLQ-BIL21：Eating 及び Pain）及び他のサブスケールのスコアについて、来院ごとのベースラインからの変化量を、データのランダムな欠測を仮定した上で、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルでは、ベースライン時のスコア、投与群、来院、来院と投与群の交互作用を固定効果とし、被験者をランダム効果とした。

医療経済アウトカム

医療経済アウトカムは EQ-5D-5L により評価した。

1.2.2　CL2-95031-008 試験

CL2-95031-008 試験の主要な試験デザインを以下の項に記述する。治験実施計画書は CSR の付録に含まれている【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Appendix 16.1.1】。

1.2.2.1　全般的な試験デザイン

CL2-95031-008 試験は、*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た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。被験者は治癒切除、移植又は焼灼療法の適応とならず、進行性疾患に対する治療として 1 又は 2 レジメンの前治療（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）を受けた後に、疾患進行が認められている必要があった。

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。

有効性の副次目的は、以下の項目を評価することであった。

- OS 並びに IRC 及び治験責任医師の評価による PFS、客観的奏効（OR）、DOR 及び TTR に基づく本剤の有効性
- 本剤投与時の HRQoL

日本人被験者約 10 例の組入れを計画した。12 例が組み入れられ、本剤 500 mg 1 日 1 回の投与を受けた。

各被験者の試験期間は以下の期間から構成された。

1. プレスクリーニング期間：[redacted]を使用して、生検による新鮮腫瘍組織検体又は直近の保存腫瘍組織（3 年以内）を用いた中央一括測定により、*IDH1* 遺伝子変異の状態を確認する。
2. 投与前/スクリーニング期間：Cycle 1 の Day 1（C1D1）の本剤投与開始前 28 日以内に、適格性判定のためのスクリーニング検査を行う。ただし、ベースライン時の放射線画像検査は C1D1 前 21 日以内に行う。
3. 投与期間及び EOT 来院：
   – 本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与する。
   – 1 サイクルは 28 日間とし、連日投与する。
   – 規定来院及び放射線画像検査により腫瘍縮小効果を観察する。
   – PK/薬力学検査及び心電図検査を行うため、C1D1 及び C2D1 の投与後 6 時間は被験者を試験実施施設に滞在させる。
   – 最終投与後 5～33 日以内に EOT 評価を行う。
4. 投与後追跡来院：安全性評価のため、本剤の最終投与後 28～33 日に追跡調査のための来院を行う。

5. PFS 及び OS の追跡調査：PFS の追跡調査は、疾患進行、新たな抗悪性腫瘍療法の開始、同意撤回、又は試験終了/中止のいずれか早い時点まで継続して行う。OS の追跡調査は、EOT 時点で PFS の追跡調査中でない限り、EOT 以降 12 週ごとに行う。OS の追跡調査は、全被験者が死亡、同意撤回若しくは追跡不能となった時点、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継続する。HRQoL の評価は新たな抗悪性腫瘍療法を開始するまで EOT 後 12 週ごとに実施する。
6. 試験終了：試験終了は、全被験者が死亡、同意撤回若しくは追跡不能となった時点、又は最後の被験者の組入れ後 24 カ月が経過した時点いずれか早い時点までと定義した。OS の最終解析は、試験終了時に実施する。

1.2.2.2　被験者集団

本試験は、*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病理組織学的に確認された 18 歳以上の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（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-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、肝臓及び腎臓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 日まで、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。

1.2.2.3　解析方法

CL2-95031-008 試験の SAP を【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Appendix 16.1.9】に添付した。

1.2.2.3.1　症例数の設定

日本人被験者約 10 例を本試験に組み入れることとした。

主要評価項目は、IRC の評価による Day 1（C1D1）後 6 カ月時点の PFS の状態（RECIST version 1.1 に基づく）であった。6 カ月時点の目標 PFS 率を 32%、中止・脱落率を 10%と仮定すると、片側有意水準 5%の正確な二項検定を用いて検出力約 84%で帰無仮説（PFS 率 2.6%以下）を棄却するためには、10 例の被験者が必要である。

1.2.2.3.2　解析対象集団

組み入れられたすべての被験者に、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した（250 mg の錠剤で供給された）。

以下の解析対象集団を用いて有効性データを解析した。

- ITT：治験薬が投与されたすべての被験者を含む集団。有効性の主要解析に使用した。
- PPS：ITT のうち、試験結果に重大な影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者の集団。適切な診断がない被験者、測定可能病変がない被験者、広範な前治療を受けた被験者、IDH 阻害剤の使用歴のある被験者を除外した。

1.2.2.3.3　有効性の解析

主要評価項目：

主要評価項目は IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態（RECIST version 1.1 に基づく）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 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 で帰無仮説である 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、PPS を対象に主要評価項目を解析した。

副次評価項目：

全生存期間（OS）

OS は治験薬の初回投与日（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 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。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。

客観的奏効（OR）

RECIST version 1.1 に基づく CR（確定）又は 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 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、その他とした。OR を達成した被験者の数及び割合と 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。

奏効期間（DOR）

DOR は奏効（CR 又は PR）を達成した被験者を対象として評価し、奏効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のいずれか早い方までの期間として算出した。

奏効に到達するまでの時間（TTR）

TTR は治験薬の初回投与日（C1D1）から、奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日までの期間（カ月）と定義した。

1.2.3　AG120-C-002 試験

AG120-C-002 試験の主要な試験デザインを以下の項に記述する。治験実施計画書は CSR の付録に含まれている【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR_Appendix 16.1.1】。

1.2.3.1　全般的な試験デザイン

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。最終データベースロック日は 2024 年 3 月 18 日であった。

本試験は、本剤の最大耐量（MTD）及び/又は RP2D を決定する用量漸増パートと、決定した本剤の MTD/RP2D の安全性及び忍容性をさらに検討する拡大パートで構成された。拡大パートでは、胆管癌コホートに約 50 例、他の癌種の 3 つのコホートに各 25 例、合計 125 例を組み入れることとした。

用量漸増パートでは標準的な「3 + 3」デザインを用いた。用量漸増パートでは、試験参加の同意が得られ適格性基準に合致した被験者を、本剤を逐次増量する連続したコホートに組み入れた。用量漸増パートの各コホートの最初の 3 例は、Day -3（連日投与開始の 3 日前）に本剤の単回投与を受け、イボシデニブ及び 2-HG の濃度を評価した。C1D1 に反復経口投与を開始し、最初の投与レジメンは 1 日 2 回投与（約 12 時間ごと）であった。しかし、得られた PK プロファイルに基づき 1 日 2 回投与は最初のコホートのみで終了し、1 日 1 回投与を採用した。

本剤の安全性プロファイルを評価し、今後の臨床開発での推奨用量を決定するため、臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、心電図、左室駆出率、ECOG PS 及び有害事象の観察を含む包括的な安全性評価を実施した。

用量漸増パートでは、PK プロファイル及び尿中濃度を評価するために、本剤の複数の用量レベルで、連続的な採血及び採尿を実施した。

胆管癌患者での腫瘍縮小効果は、治験責任医師が RECIST version 1.1 に基づき評価した。

本剤の投与は、疾患進行、他の許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれか早い時点まで継続した。RECIST version 1.1 に基づき疾患進行が認められた被験者は、治験薬投与によるベネフィット（疾患進行の抑制等）を得

ていると治験責任医師が判断した場合には、メディカルモニターの合意の下、投与を継続することができた。

胆管癌コホートの被験者（用量漸増パート及び拡大パート）に対しては、胆管癌の最後の被験者が治験薬投与を中止した後 12 カ月が経過するまで（又は同意を撤回する、追跡不能となる若しくは死亡するまで）、3 カ月ごとに連絡を取って生存状況を評価し、後続の抗悪性腫瘍療法の実施状況及び種類を記録することとした。

1.2.3.2　被験者集団

本試験には、組織学的又は細胞学的に確定診断された、RECIST version 1.1 に基づき測定可能病変を有する（神経膠腫以外の場合）18 歳以上の固形腫瘍患者を組み入れた。各施設の評価により *IDH1* 遺伝子変異が確認されている必要があった。

胆管癌の被験者は、治癒切除、移植又は焼灼療法の対象とならない、組織学的に確定診断された、ステージ II、III 又は IV の *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌（肝内、肝外及び肝門部）を有している必要があった。組織学的に混合型の悪性腫瘍を有する患者は除外した。全身性の前治療レジメンの数は限定しないが、ゲムシタビンを含む治療後に疾患進行が認められている必要があった（拡大パートのみ）。被験者は、放射線療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法又は他の局所焼灼療法等を受けていない、放射線画像で測定可能な病変を 1 つ以上有している必要があった。過去に治療を受けた病変部位又はそれに隣接した部位で認められた新たな悪性腫瘍の進行については、放射線科医がそれを明確に計測することが可能であれば許容した。

1.2.3.3　解析方法

AG120-C-002 試験の SAP を【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR_Appendix 16.1.9】に添付した。

1.2.3.3.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて有効性データを解析した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者の集団。割り当てられた用量レベル、投与スケジュール又は疾患コホートに基づき被験者を分類した。FAS を有効性解析の主要な解析対象集団とした。
- PPS：評価可能なベースラインの画像データ及び 1 回以上のベースライン後の画像データを有し、かつ、治験実施計画書の規定を遵守しており、重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者の集団。

1.2.3.3.2　有効性の解析

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。

全生存期間（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。

客観的奏効率（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。

奏効期間（DOR）

DOR は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、疾患進行が最初に認められた日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間として算出した。

奏効に到達するまでの時間（TTR）

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

1.2.4　*IDH1* 遺伝子変異陽性の中央一括測定及びコンパニオン診断薬（[redacted]）（[redacted]）

本剤の胆道癌に対する臨床開発プログラムでは、被験者の組入れには、生検による新鮮腫瘍組織又は直近の保存腫瘍組織を用いた検査で、*IDH1* 遺伝子変異陽性であることが必要とされた。検査には、[redacted]のアッセイキットを使用し、中央一括測定を実施した。これと並行して、[redacted]【5.3.5.1.4_Validation study report】。

本申請での予定効能・効果における本剤承認後は、患者に本剤を投与する前に *IDH1* 遺伝子変異陽性を確認するため、[redacted]

[redacted]を使用する予定である。これは[redacted]、[redacted]。

2.　個々の試験結果の要約

本項では AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験の要約を示す。それぞれの CSR は以下に添付している。

- AG120-C-005 試験
  - 【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR】（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）
  - 【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1】（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）
  - 【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2】（最終データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）
- CL2-95031-008 試験
  - 【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR】（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）
- AG120-C-002 試験
  - 【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】（データカットオフ日：2017 年 5 月 12 日）
  - 【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1】（データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）
  - 【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum】（最終データベースロック日：2024 年 3 月 18 日）

2.1　AG120-C-005 試験

申請する効能又は効果を裏付ける有効性の結果は AG120-C-005 試験から得られた。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、プラセボ対照試験である。主要評価項目（IRC の評価による PFS）及び他の腫瘍縮小効果の評価項目の最終解析のデータカットオフ日は 2019 年 1 月 31 日、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。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の要約にも、データカットオフ日 2020 年 5 月 31 日のデータを使用した。HRQoL、安全性及び被験者の内訳のデータは、最終データベースロック日である 2021 年 6 月 21 日までの結果に更新した。

被験者集団

合計 187 例が組み入れられ、126 例が本剤群に、61 例がプラセボ群に無作為化され、182 例が治験薬を 1 回以上投与された（表 3:1）。半数以上（63.6%）が女性であり、年齢の中央値は 62.0 歳であった（表 3:4）。初回診断時の胆管癌の種類は、ほとんどの被験者（91.4%）で肝内胆管癌であった。また、7.5%が局所病変、92.5%が転移性病変であった（表 3:5）。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 であり、いずれの被験者も中央検査機

関による検査で *IDH1* 遺伝子変異が確認されていた。52.9%の被験者は 1 レジメンの前治療後に疾患進行が認められており、47.1%の被験者は 2 レジメンの前治療後に疾患進行が認められていた。

結果

AG120-C-005 試験の主要目的が達成され、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かつ臨床的に意義のある改善を示した（HR：0.37、95% CI：0.25～0.54、片側 p<0.0001）（表 3:12）。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。6 カ月時点の PFS 率は本剤群で 32.0%であり、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。12 カ月時点の PFS 率は、本剤群で 21.9%であった。PFS の改善は、事前に規定したすべての部分集団解析［性別、スクリーニング時点での疾患の状態（局所進行又は転移性）、ECOG PS（0 又は 1 以上）、前治療のレジメン数など］でも一貫して認められた（図 3:20）。治験責任医師の評価による PFS（HR：0.47、95% CI：0.33～0.68、片側 p<0.0001）は IRC の評価による結果と同様であった（表 3:13）。事前に規定した他の 3 つの感度分析でも主要解析と同様の結果が得られ、PFS の結果の頑健性が確認された【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 14.2.1.4、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.6】。

事前に規定した探索的解析として、早期に疾患進行した被験者［47 日（投与開始後、最初に放射線画像検査を実施する時点）以内に PFS イベントが発生と定義］を除外して、IRC の評価による PFS を解析した。早期に疾患進行した被験者の割合は、本剤群（34.7%）でプラセボ群（55.7%）と比較して低かった。早期に疾患進行しなかった被験者では、本剤群ではプラセボ群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 80%減少した（HR：0.20、95% CI：0.10～0.41、片側 p<0.001）。PFS の中央値は、本剤群で 6.9 カ月、プラセボ群で 2.7 カ月であった。6 及び 12 カ月時点の PFS 率は、本剤群で 52.5%及び 35.9%であり、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。したがって、本剤群では被験者全体で疾患進行のリスクの有意な減少が認められたことに加え、早期に疾患進行しなかった被験者で PFS が延長した一方、プラセボ群では早期に疾患進行しなかった被験者の大部分で、以後の放射線画像検査で疾患進行が認められた【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Section 11.4.1.1.1】。

OS（重要な副次評価項目）では、本剤群が数値的に優れていることが示された。統計学的な有意差はなかったが、本剤群の OS はプラセボ群と比較して改善していた（HR：0.79、95% CI：0.56～1.12、片側 p=0.093）（表 3:17）。OS の中央値は本剤群で 10.3 カ月、プラセボ群で 7.5 カ月であった。6、12、18 及び 24 カ月時点の生存率は、それぞれ本剤群で 68.8%、42.9%、29.9%及び 20.7%、プラセボ群で 57.4%、35.8%、25.6%及び 15.0%であった。ITT での OS の結果は、プラセボ群の 70.5%の被験者が、放射線画像検査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（表 3:1）。クロスオーバーの影響を調整するために RPSFT モデルを用いて実施した事前に規定した解析でも、本剤群の OS がプラセボ群と比較して改善していることが裏付けられた。プラセボ群のクロスオーバーの影響を調整した OS の中央値は、本剤群で 10.3 カ月、プラセボ群で 5.1 カ月であった（HR：0.49、95% CI：0.34～0.70、片側 p<0.0001）。

さらに、治験薬の投与を継続中の被験者では、HRQoL の結果も本剤群で有利な傾向が認められ、本剤群では HRQoL のドメインスコアが維持された一方、プラセボ群では悪化が認められた（3.2.6.1 項）。

IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌患者に本剤を投与したときの毒性は管理可能であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。胆管癌患者での本剤の安全性に関する解析の詳細は【2.7.4】項に示す。

COVID-19 の影響

AG120-C-005 試験の最後の部分は、新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）パンデミック下で実施された。3 例（1.6%、いずれも本剤群）の被験者で COVID-19 への感染の疑いが認められたが、COVID-19 検査で陽性を示した被験者はいなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.15】。各被験者の来院に対する COVID-19 の影響は記録されている。10 例（5.3%）が COVID-19 の影響を受けた。しかし、COVID-19 の影響で治験薬投与を中断した被験者はいなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.13】。さらに、COVID-19 の影響で投与の中止、試験の中止、追跡不能となった被験者もいなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.2】。

結論

本試験で認められた統計学的に有意な PFS の改善、クロスオーバーした被験者の割合が高かった上での OS の結果、さらに補助的な HRQoL の結果から、新たな治療法を必要とするこの希少がんの患者集団に対して、細胞傷害性を示さない治療法としての本剤の臨床的ベネフィットが示された。

2.2　CL2-95031-008 試験

申請する効能又は効果を裏付ける有効性の結果は AG120-C-005 試験（海外第 III 相試験）から得られており、日本人集団での有効性を裏付ける結果は CL2-95031-008 試験から得られた。CL2-95031-008 試験は、*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た日本人患者を対象とし、本剤を経口投与する第 II 相、多施設共同、非盲検試験である。

主要評価項目及び副次評価項目の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。

被験者集団

被験者集団はスクリーニングを受けた被験者 21 例のうち 12 例を含んでおり（表 3:2）、9 例はスクリーニング脱落となった。58.3%が男性、41.7%が女性であり、年齢の中央値（範囲）は 56.5 歳（45～80 歳）であった。体重及び身長の中央値は 58.9 kg 及び 159.5 cm であり、体格指数（BMI）の中央値は 22.5 kg/m^2 であった（表 3:6）。すべての被験者が転移性病変を有し、初回診断時の胆管癌の種類は、ほとんど（91.7%）が肝内胆管癌であり、1 例のみ肝門部癌であった。ベースライ

ン時の ECOG PS は 83.3%で 0、16.7%で 1 であった。*IDH1* 遺伝子変異は 91.7%で R132C、8.3%で R132G であった。スクリーニング前 3 カ月以内に 41.7%が胆管癌に関連する腹水の病歴を有していた（表 3:7）。よくみられた病歴の器官別大分類（SOC）［基本語（PT）］は「代謝および栄養障害」（75.0%）［脂質異常症及び高脂血症（各 25.0%）等］、「血液およびリンパ系障害」（33.3%）（いずれも貧血）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.4.3.4】。5 例（41.7%）が 1 回以上の胆管癌関連の手術歴を有していた（3.1.2.2 項）。すべての被験者は全身性の抗悪性腫瘍療法の治療歴を有していた【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.4.3.1】。

結果

CL2-95031-008 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 率で、本剤の統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

本試験の主要評価項目について、6 カ月時点の PFS 率（90% CI）は 25.0%（8.1%～46.5%）であり、帰無仮説（PFS 率 2.6%以下）は棄却された（片側 p=0.0032）。PFS の中央値（95% CI）は 2.7 カ月（1.48～6.93 カ月）であり、3 及び 9 カ月時点の PFS 率（95% CI）は 33.3%（10.3%～58.8%）及び 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%）が疾患進行又は死亡し、2 例（16.7%）は打切りとなった（表 3:14）。これらの結果は、特に投与開始から 6 カ月間において疾患進行を遅らせる、本剤の持続的な有効性を示している。

試験結果に重大な影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱が発生せず、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での 6 カ月時点の PFS 率（90% CI）は 25.0%（8.1%～46.5%）、片側 p 値は 0.0032 で、ITT を対象にした主要解析の結果と同一であった（3.2.1.2 項）。

副次評価項目では、これらの結果を裏付ける結果が得られた。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）であり、PFS の中央値（95% CI）は 4.2 カ月（2.69 カ月～推定不能）であった。3、6 及び 9 カ月時点の PFS 率の Kaplan-Meier 推定値は、それぞれ 66.7%、33.3%及び 25.0%であり、IRC の評価による結果と同様であった（表 3:15）。

IRC 及び治験責任医師の評価による ORR は共に 0 であった。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%）、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。CR 又は PR を達成した被験者はいなかった（表 3:24）。

データカットオフ時点の OS の結果では、被験者の 33.3%が死亡し、66.7%が生存し試験を継続しているため打切りとなった。OS の中央値は未到達であり、6 カ月時点の生存率は 83.3%、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（表 3:18、【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.3.2】）。

HRQoL の評価では、投与期間中の身体機能、疼痛及び食欲/摂食関連のサブスケールスコアは安定しており、より後の方の Cycle では疼痛及び食欲の若干の改善が認められた。情緒機能、不

安症状及びうつ症状のサブスケールスコアは安定しており、追跡期間中にわずかに改善が認められた。症例数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある（3.2.6.2 項）。

IDH1m を有する切除不能又は転移性胆管癌患者に本剤を投与したときの毒性は管理可能であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。胆管癌患者での安全性に関する解析の詳細は【2.7.4】項に示す。

結論

本試験の結果より、疾患を安定させることによる本剤の有効性が示された。IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 25.0%（90% CI：8.1%～46.5%、片側 p=0.0032）で主要目的を達成し、AG120-C-005 試験の結果（本剤群の IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率：32.0%）と同様であった。PFS の中央値（95% CI）は 2.7 カ月（1.48～6.93 カ月）であった。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）であり、IRC の評価による結果と同様であった。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%）、OR を達成した被験者はいなかった。

データカットオフ時点で 33.3%の被験者が死亡し、6 カ月時点の生存率は 83.3%、OS の第一四分位数（95% CI）は 6.54 カ月（2.53 カ月～推定不能）であった。3 及び 6 カ月時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値より、早期の生存ベネフィットが示された。OS の中央値は未到達であった。被験者は身体及び情緒機能を維持しており、疼痛や不安症状の若干の改善が認められた。HRQoL の結果はおおむね安定して悪化が認められなかったことから、緩和治療の対象となる患者集団に対する本剤の継続的な使用が支持された。

PK 及び薬力学プロファイルでは頑健性及び一貫性が認められ、人種差を考慮せずに日本人患者で本剤を臨床使用できることが裏付けられた。PK 評価により、500 mg を 1 日 1 回投与後のイボシデニブの曝露量が、AG120-C-005 試験及び AG120-C-002 試験の外国人被験者で認められた結果と同様であることが示された。さらに、標的バイオマーカーである血漿中 2-HG の持続的な阻害を達成し、海外試験と同様に標的への関与が確認された。これらの PK/薬力学データは、海外試験で得られた有効性の結果が日本人患者へ適用可能であることを裏付けている。PK/薬力学データの詳細は【2.7.2】項に示す。

2.3　AG120-C-002 試験

申請する効能又は効果に関する有効性は、AG120-C-002 試験によって補足される。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 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、非盲検試験である。

本試験に組み入れられた被験者のうち、本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者について、有効性の結果を以下に要約する。本項に示す有効性の結果のデータベースロック日は 2024 年 3 月 18 日であった。

被験者集団

胆管癌の被験者 73 例が組み入れられ、本剤を投与された。そのうち本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された被験者は 62 例であった（表 3:3）。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者は女性［42 例（67.7%）］が多く、年齢の中央値（範囲）は 59.5 歳（34～81 歳）であった（表 3:9）。また、初回診断時の病期は多くの被験者［39 例（62.9%）］でステージ IV であり、胆管癌の種類はほとんどの被験者［56 例（90.3%）］で胆内胆管癌であった（表 3:10）。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。半数以上［35 例（56.5%）］の被験者が、組入れ時点で複数の全身療法レジメンによる治療歴があり、前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～5 レジメン）であった【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1_Table 14.1.4.1】。

結果

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）、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 3:16）。最終データベースロック時点までに、62 例中 48 例（77.4%）で OS イベントが発生し、OS の中央値（95% CI）は 11.9 カ月（8.3～20.6 カ月）、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（表 3:19）。

結論

以上より、AG120-C-002 試験の結果は、AG120-C-005 試験で認められた結果（本剤は胆管癌の被験者で、重要な評価項目である PFS 及び OS をプラセボと比較して改善した）を裏付けるものであった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

AG120-C-005 試験のみがプラセボ対照試験であり、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験の結果を AG120-C-005 試験と併合して解析することは適切とは考えられない。したがって、3 試験の有効性の結果を別々に記載した。

3.1　試験対象集団

本申請には、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）を含める。各試験で対象とした被験者集団はそれぞれ 1.2.1.2 項、1.2.2.2 項及び 1.2.3.2 項に示した。

3.1.1　被験者の内訳

3.1.1.1　AG120-C-005 試験

最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）の被験者の内訳を表 3:1 に示す。

合計 187 例を本剤群（126 例）とプラセボ群（61 例）に 2：1 の比率で無作為化した。

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】。

組み入れられた 187 例のうち、182 例が治験薬を 1 回以上投与された。プラセボ群の 61 例中 43 例（70.5%）がクロスオーバーし、非盲検で本剤を投与された。最終データベースロック時点で、182 例全例が治験薬の投与を中止し、試験を中止していた。主な投与中止理由は疾患進行（81.9%）であり、主な試験中止理由は死亡（73.8%）であった。

表 3:1　被験者の内訳－AG120-C-005 試験（ITT）

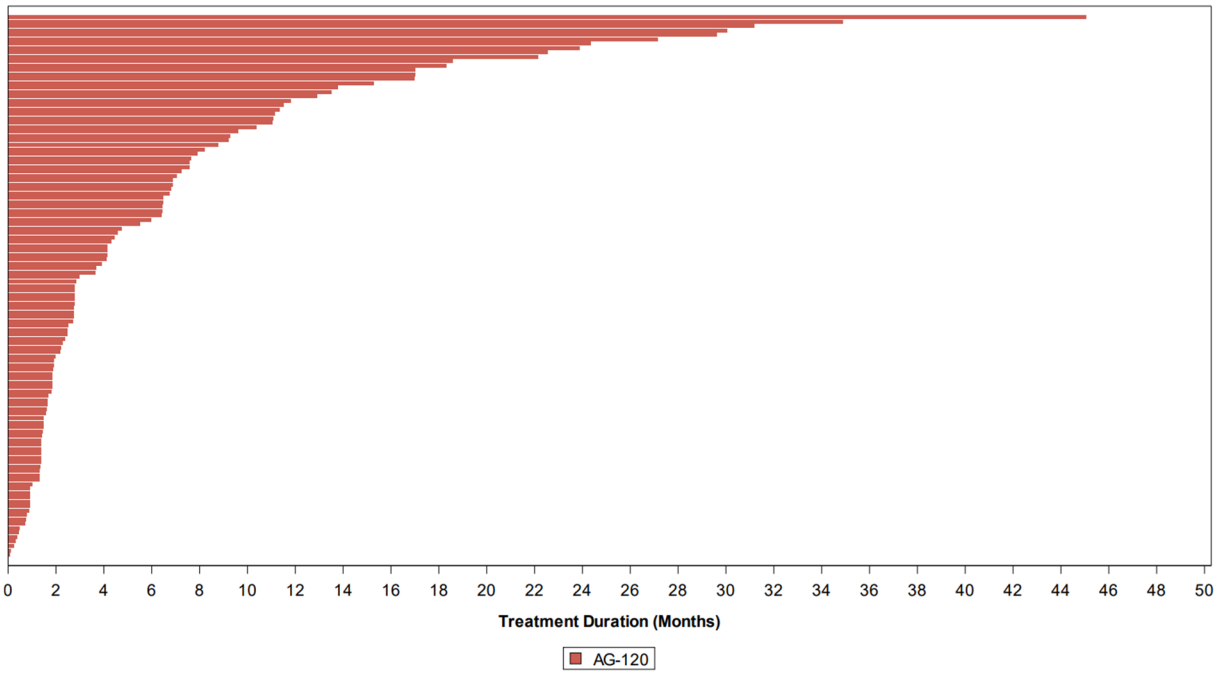
	Placebo (N=61) n (%)	**Ivosidenib (N=126) n (%)**	**Total (N=187) n (%)**
Randomized Subjects			
Treated	59 (96.7)	123 (97.6)	182 (97.3)
Not Treated	2 (3.3)	3 (2.4)	5 (2.7)
Treatment Status			
On treatment	0	0	0
Discontinued treatment	59 (100.0)	123 (100.0)	182 (100.0)
Progressive Disease	51 (86.4)	98 (79.7)	149 (81.9)
Adverse Event	4 (6.8)	8 (6.5)	12 (6.6)
Withdrawal by Subject	2 (3.4)	6 (4.9)	8 (4.4)
Death	0	6 (4.9)	6 (3.3)
Withdrawal of Consent	1 (1.7)	2 (1.6)	3 (1.6)
Other	1 (1.7)	3 (2.4)	4 (2.2)
Crossed Over to Receive Ivosidenib			
n	43	0	43
On Ivosidenib	0	0	0
Discontinued Ivosidenib	43 (100.0)	0	43 (100.0)
Progressive Disease	36 (83.7)	0	36 (83.7)
Withdrawal of Consent	3 (7.0)	0	3 (7.0)
Adverse Event	2 (4.7)	0	2 (4.7)
Physician Decision	2 (4.7)	0	2 (4.7)

	Placebo (N=61) n (%)	Ivosidenib (N=126) n (%)	Total (N=187) n (%)
Study Status			
On Study	0	0	0
Discontinued Study	61 (100.0)	126 (100.0)	187 (100.0)
Death	44 (72.1)	94 (74.6)	138 (73.8)
Study Endpoint Met	7 (11.5)	21 (16.7)	28 (15.0)
Withdrawal of Consent	10 (16.4)	8 (6.3)	18 (9.6)
Lost to Follow-up	0	2 (1.6)	2 (1.1)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.1.2. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: COS = crossover set; ITT = intent-to-treat; SAS = safety analysis set.
Note: ITT was defined as all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Percentages under treatment status are based on SAS in each column (denominator). Percentages under crossed over status are based on COS in each column (denominator). All the other percentages are based on ITT Set in each column (denominator). 'Progressive Disease' includes both radiographic and clinical progressive disease.

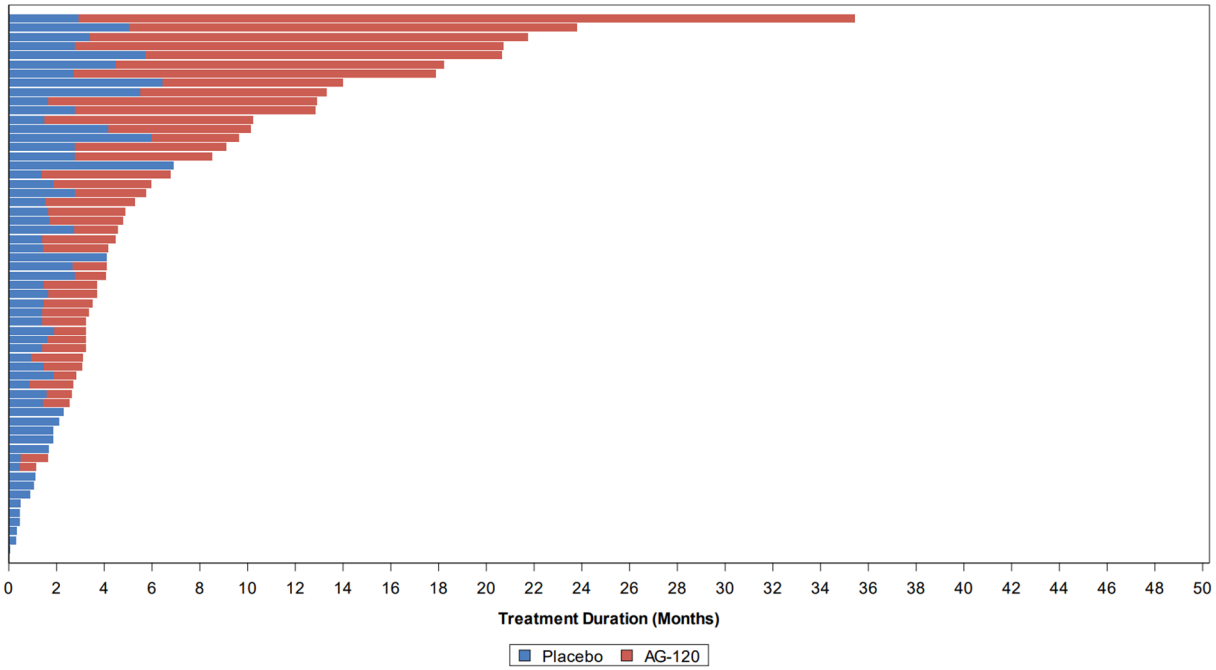
最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）の本剤とプラセボの投与期間のスイマープロットを図 3:1（本剤群に無作為化された被験者）及び図 3:2（プラセボ群に無作為化された被験者）に示す。

クロスオーバー前の投与期間の中央値（範囲）は本剤が 2.8 カ月（0.1～45.1 カ月）、プラセボが 1.6 カ月（0.0～6.9 カ月）であり、クロスオーバー後の本剤の投与期間の中央値（範囲）は 2.7 カ月（0.3～32.2 カ月）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.12】。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】。



Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Figure 14.2.1d. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib
1　All subjects who received at least 1 dose of study drug (ivosidenib or placebo).

図 3:1　投与期間のスイマープロット（本剤群に無作為化された被験者）－AG120-C-005 試験（安全性解析対象集団 [1]）



Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Figure 14.2.1d. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib
1　All subjects who received at least 1 dose of study drug (ivosidenib or placebo). Note: Color switch represents the crossover to ivosidenib.

図 3:2　投与期間のスイマープロット（プラセボ群に無作為化された被験者）－AG120-C-005 試験（安全性解析対象集団 [1]）

3.1.1.2　CL2-95031-008 試験

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）の被験者の内訳を表 3:2 に示す。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。

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。

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。

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】。

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 ■ 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。

表 3:2　　被験者の内訳－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Total n (%)
Included and treated participants	12 (100.0)
Treatment status	
On treatment	3 (25.0)
Discontinued treatment	9 (75.0)
Adverse event	0
Pregnancy	0
Protocol deviation	0
Withdrawal of consent	0
Progressive disease per Investigator	9 (75.0)
Radiological	9 (75.0)
Clinical	0
Radiological and clinical	0
Physician decision	0
Lost to follow-up	0
Other	0
Study status	
On study	8 (66.7)
On PFS follow-up	0
On OS follow-up	5 (41.7)
Discontinued study	4 (33.3)
Withdrawal of consent	0
Lost to follow-up	0
Death	4 (33.3)
Other	0

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.1.1.2. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SAS = safety analysis set.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All subjects who were included and treated.
Safety Analysis Set (SAS): All subjects who received at least one dose of study drug.
Percentages under treatment status were based on SAS (denominator), which is "Included and treated subjects" on the top row. All the other percentages were based on ITT Set (denominator).
'Progressive Disease' included both radiographic and clinical progressive disease.

3.1.1.3　AG120-C-002 試験

AG120-C-002 試験の固形腫瘍の被験者全体で、168 例が本剤を 1 回以上投与された。本試験の組入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了し、最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）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［132/168 例（78.6%）］であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.1.1.1】。

最終データベースロック時点の胆管癌の被験者の内訳を表 3:3 に示す。

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 回投与された胆管癌の被験者 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

では疾患進行を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%）であった。

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】。

表 3:3　胆管癌の被験者の内訳－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）

Disposition, n (%)	500 mg QD (N=62)	Overall (N=73)
Treatment Status		
On Treatment	0	0
Discontinued Treatment	62 (100.0)	73 (100.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation, n (%)		
Progression of Disease	51 (82.3)	58 (79.5)
Clinical Progression[1]	7 (11.3)	9 (12.3)
Death	2 (3.2)	2 (2.7)
Withdrawal by Subject	1 (1.6)	2 (2.7)
Adverse Event	0	1 (1.4)
Other	1 (1.6)	1 (1.4)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.1.1.1. Final database lock date: 18 March 2024.
Abbreviations: FAS = full analysis set; QD = once daily.
1　Clinical progression is defined as clinically deteriorating, without evidence of radiographic progression of disease.

3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、AG120-C-005 試験の被験者と AG120-C-002 試験で 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者とでおおむね同様であった。CL2-95031-008 試験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海外試験の被験者と同様であり、本剤の有効性及び安全性の評価にあたって比較可能な被験者集団であることを示している。

3.1.2.1　AG120-C-005 試験

本試験に組み入れられた全被験者（187 例）を対象として、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を、それぞれ表 3:4 及び表 3:5 に示す（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）。

本剤群とプラセボ群の人口統計学的特性は同様であった。被験者全体で、半数以上が女性（63.6%）であり、45 歳以上 65 歳未満の被験者が 54.0%、年齢の中央値は 62.0 歳であった（表 3:4）。白人が 56.7%、ヒスパニック及びラテン系以外が 66.3%であった。全体の 66.8%の被験者が北米（米国）の施設で組み入れられ、26.7%の被験者が西欧（英国、スペイン、イタリア及びフランス）、6.4%の被験者がアジア（韓国）の施設で組み入れられた。

本剤群とプラセボ群でベースライン時の疾患特性に臨床的に意義のある差は認められなかった（表 3:5）。初回診断時の胆管癌の種類は、ほとんどの被験者（91.4%）で肝内胆管癌であった。また、7.5%が局所病変、92.5%が転移性病変であった。スクリーニング前 3 カ月以内に 26.7%が胆管癌に関連する腹水の病歴を有しており（そのうち 16 例で腹腔穿刺が必要であった）、10.7%が胆管癌に関連する胸水の病歴を有していた（そのうち 3 例で胸腔穿刺が必要であった）。

スクリーニング時点で 4.8%が肝硬変、10.7%が胆管ステント、25.1%が腹水を有していた。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。データカットオフ時点までに無作為化された全187例で、スクリーニング時に中央検査機関による*IDH1*遺伝子変異のデータが得られており、適格性の確認に利用された。よくみられた *IDH1* 遺伝子変異は R132C（70.1%）、R132L（15.0%）及び R132G（12.3%）であった。

試験に組み入れられる前に、52.9%の被験者は 1 レジメンの前治療後に疾患進行が認められており、47.1%の被験者は 2 レジメンの前治療後に疾患進行が認められていた。被験者全体での前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 1 レジメン（1～2 レジメン）であり、34.8%の被験者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（放射線療法、化学塞栓療法等）【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1_Table 14.1.6】。全身性の前治療に関して、本剤群とプラセボ群の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 3:4　　人口統計学的特性－AG120-C-005 試験（ITT）

Demographic Parameters	Placebo (N=61)	Ivosidenib (N=126)	Total (N=187)
Sex, n (%)			
Male	24 (39.3)	44 (34.9)	68 (36.4)
Female	37 (60.7)	82 (65.1)	119 (63.6)
Age (years)			
Mean (StDev)	62.9 (10.38)	60.3 (10.97)	61.1 (10.82)
Median	63.0	61.0	62.0
Min, Max	40, 83	33, 80	33, 83
Age Category (years), n (%)			
<45	3 (4.9)	11 (8.7)	14 (7.5)
45 - <65	33 (54.1)	68 (54.0)	101 (54.0)
≥65	25 (41.0)	47 (37.3)	72 (38.5)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Asian	8 (13.1)	15 (11.9)	23 (12.3)
Black or African American	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.8)	1 (0.5)
White	35 (57.4)	71 (56.3)	106 (56.7)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Not Reported	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Missing	17 (27.9)	35 (27.8)	52 (27.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (3.3)	7 (5.6)	9 (4.8)
Not Hispanic or Latino	40 (65.6)	84 (66.7)	124 (66.3)
Not Reported	2 (3.3)	0	2 (1.1)
Missing	17 (27.9)	35 (27.8)	52 (27.8)
Regions, n (%)			
Asia	5 (8.2)	7 (5.6)	12 (6.4)
Western Europe	16 (26.2)	34 (27.0)	50 (26.7)
North America	40 (65.6)	85 (67.5)	125 (66.8)
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	58	120	178
Mean (StDev)	26.3 (5.38)	27.0 (6.56)	26.8 (6.20)
Median	26.0	25.5	25.6
Min, Max	15.2, 41.5	15.2, 51.0	15.2, 51.0

Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Table 14.1.5. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; StDev = standard deviation.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each column (N) as the denominator. Race/Ethnicity are not permitted to be collected in Western Europe.

表 3:5　　ベースライン時の疾患特性－AG120-C-005 試験（ITT）

Baseline Characteristic	Placebo (N=61) n (%[2])	Ivosidenib (N=126) n (%[2])	Total (N=187) n (%[2])
Randomization Strata			
1 Prior Line of Therapy	33 (54.1)	66 (52.4)	99 (52.9)
2 Prior Lines of Therapy	28 (45.9)	60 (47.6)	88 (47.1)
IDH Allele Types[3]			
R132C	45 (73.8)	86 (68.3)	131 (70.1)
R132G	6 (9.8)	17 (13.5)	23 (12.3)
R132H	2 (3.3)	0	2 (1.1)
R132L	7 (11.5)	21 (16.7)	28 (15.0)
R132S	1 (1.6)	2 (1.6)	3 (1.6)
ECOG at Baseline			
0	19 (31.1)	50 (39.7)	69 (36.9)
1	41 (67.2)	75 (59.5)	116 (62.0)
2	1[4] (1.6)	0	1[4] (0.5)
3	0	1[4] (0.8)	1[4] (0.5)
Cholangiocarcinoma Type at Diagnosis			
Intrahepatic	58 (95.1)	113 (89.7)	171 (91.4)
Extrahepatic	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.1)
Perihilar	0	4 (3.2)	4 (2.1)
Unknown	2 (3.3)	8 (6.3)	10 (5.3)
Tumor Stage at Initial Diagnosis			
T0	1 (1.6)	0	1 (0.5)
T1	9 (14.8)	13 (10.3)	22 (11.8)
T2	25 (41.0)	54 (42.9)	79 (42.2)
T3	11 (18.0)	13 (10.3)	24 (12.8)
T4	5 (8.2)	13 (10.3)	18 (9.6)
Tx	8 (13.1)	27 (21.4)	35 (18.7)
Missing	2 (3.3)	6 (4.8)	8 (4.3)
Lymph Node Stage at Initial Diagnosis			
N0	23 (37.7)	40 (31.7)	63 (33.7)
N1	19 (31.1)	45 (35.7)	64 (34.2)
N2	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.1)
Nx	16 (26.2)	33 (26.2)	49 (26.2)
Missing	2 (3.3)	7 (5.6)	9 (4.8)
Metastasis Stage at Initial Diagnosis			
M0	33 (54.1)	47 (37.3)	80 (42.8)
M1	23 (37.7)	63 (50.0)	86 (46.0)
Mx	4 (6.6)	11 (8.7)	15 (8.0)
Missing	1 (1.6)	5 (4.0)	6 (3.2)
Grade at Initial Diagnosis			
Well Differentiated	4 (6.6)	8 (6.3)	12 (6.4)
Moderately Differentiated	28 (45.9)	47 (37.3)	75 (40.1)
Poorly Differentiated	16 (26.2)	39 (31.0)	55 (29.4)
Undifferentiated	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Unknown	13 (21.3)	31 (24.6)	44 (23.5)

Baseline Characteristic	Placebo (N=61) n (%[2])	Ivosidenib (N=126) n (%[2])	Total (N=187) n (%[2])
Had Underlying Liver Cirrhosis at Screening			
Yes	3 (4.9)	6 (4.8)	9 (4.8)
Hepatitis B	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Hepatitis C	1 (1.6)	0	1 (0.5)
Alcohol	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Other	2 (3.3)	4 (3.2)	6 (3.2)
No	58 (95.1)	120 (95.2)	178 (95.2)
Had History of Ascites Related to Cholangiocarcinoma Within the Past 3 Months			
Yes	13 (21.3)	37 (29.4)	50 (26.7)
Paracentesis within the past 3 months	5 (8.2)	11 (8.7)	16 (8.6)
No	48 (78.7)	89 (70.6)	137 (73.3)
Had History of Pleural Effusion Related to Cholangiocarcinoma Within the Past 3 Months			
Yes	7 (11.5)	13 (10.3)	20 (10.7)
Thoracentesis within the past 3 months	1 (1.6)	2 (1.6)	3 (1.6)
No	54 (88.5)	113 (89.7)	167 (89.3)
Extent of Disease at Screening			
Local/Regional	5 (8.2)	9 (7.1)	14 (7.5)
Metastatic[5]	56 (91.8)	117 (92.9)	173 (92.5)
Biliary Stent at Screening			
Yes	7 (11.5)	13 (10.3)	20 (10.7)
No	54 (88.5)	113 (89.7)	167 (89.3)
Had Ascites at Screening			
Yes	13 (21.3)	34 (27.0)	47 (25.1)
No	48 (78.7)	92 (73.0)	140 (74.9)
Subjects with at Least 1 prior local or regional therapy	20 (32.8)	45 (35.7)	65 (34.8)

Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Table 14.1.6. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDH = isocitrate dehydrogenase; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; ITT = intent-to-treat.

1 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.
2 Percentages are calculated with the number of subjects in each column as the denominator.
3 From IDH1 central testing.
4 At Screening for eligibility, these 2 subjects were ECOG 1.
5 Subject with both local/regional and metastatic disease is considered as metastatic.

3.1.2.2　CL2-95031-008 試験

ITT を対象として、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、並びに局所又は特定の領域を対象とした前治療を、それぞれ表 3:6、表 3:7 及び表 3:8 に示す（データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日）。

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、BMI の中央値（範囲）は 22.5 kg/m^2（17～31 kg/m^2）であった（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（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（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、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】。

表 3:6　人口統計学的特性－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Total (N=12)
Age (years)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (StDev)	61.5 (12.27)
Median	56.5
Q1; Q3	53.5; 73.0
Min; Max	45; 80
Age Group (years) [n (%)]	
45-<65	7 (58.3)
≥65	5 (41.7)
Sex [n (%)]	
Male	7 (58.3)
Female	5 (41.7)
Ethnicity [n (%)]	
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)
Race [n (%)]	
Asian	12 (100.0)
Height (cm)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (StDev)	162.5 (13.17)
Median	159.5
Q1; Q3	150.5; 174.0
Min; Max	146; 183
Weight (kg)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (StDev)	62.2 (18.99)
Median	58.9
Q1; Q3	46.8; 81.9
Min; Max	36; 88
BMI (kg/m^2)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (StDev)	23.1 (4.39)
Median	22.5
Q1; Q3	20.0; 26.6
Min; Max	17; 31

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.1.4.1. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; StDev = standard deviation; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All participants who were included and treated.
Percentages were calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.
BMI: Body Mass Index = Weight (in kg) / (Height (in meter))^2

表 3:7　　ベースライン時の疾患特性－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Total (N=12) n (%)
IDH Allele Types[1]	
R132C	11 (91.7)
R132G	1 (8.3)
ECOG at Baseline	
0	10 (83.3)
1	2 (16.7)
Cholangiocarcinoma Type at Initial Diagnosis	
Intrahepatic	11 (91.7)
Perihilar	1 (8.3)
TNM or Staging at Initial Diagnosis[2]	
TNM Stage	5 (41.7)
T (Tumor)	
T2	1 (8.3)
T3	2 (16.7)
T4	2 (16.7)
N (Lymph)	
N0	2 (16.7)
N1	3 (25.0)
M (Metastasis)	
M0	2 (16.7)
M1	3 (25.0)
Staging	7 (58.3)
II	1 (8.3)
IIIb	1 (8.3)
IV	2 (16.7)
IVb	3 (25.0)
Extend of the Disease at Screening[3]	
Metastatic	12 (100.0)
Liver Cirrhosis at Screening	
Yes	1 (8.3)
Other: NASH	1 (8.3)
No	11 (91.7)
Presence of Biliary drainage/stent related to Cholangiocarcinoma within the past 3 months	
Yes	1 (8.3)
Drainage/stent is still in place at Screening	
Yes	1 (8.3)
No	0
No	11 (91.7)
Ascites related to Cholangiocarcinoma within the past 3 months	
Yes	5 (41.7)
Presence of Ascites at Screening	
Yes	5 (41.7)
No	0
No	7 (58.3)

	Total (N=12) n (%)
Pleural Effusion related to Cholangiocarcinoma within the past 3 months	
Yes	1 (8.3)
Presence of Pleural Effusion at Screening	
Yes	1 (8.3)
No	0
No	11 (91.7)
Paracentesis within the past 3 months	0
Thoracentesis within the past 3 months	0
One or more prior local or regional therapy	3 (25.0)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.1.4.2. Data cutoff date: 01 October 2024
Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; IDH = isocitrate dehydrogenase; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; NASH = nonalcoholic steatohepatitis.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All participants who were included and treated.
Percentages were calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.
Baseline was the most recent non-missing assessment prior to the first dose of study drug.
1 From IDH1 central testing.
2 TNM stage at initial diagnosis and staging at initial diagnosis were mutually exclusive.
Note: Incorrect TNM stage at initial diagnosis for one participant ([redacted]) is reported in the clinical database. Participant should be classified as T4/N1/M0 instead of T2/N1/M1.
3 Participant with both local/regional and metastatic was considered as metastatic.

表 3:8　局所又は特定の領域を対象とした前治療（ITT）

	Total (N=12)
Type of Local or Regional Therapy [n (%)]	
Radiation	1 (8.3)
Radiofrequency Ablation	1 (8.3)
Other	1 (8.3)
Prior Therapy Setting [n (%)]	
Metastatic disease	2 (16.7)
Not applicable	1 (8.3)
Duration Since the Last Progression (months)	
Number (%)	1 (8.3)
Mean (StDev)	2.2 (NE)
Median	2.2
Q1; Q3	2.2; 2.2
Min; Max	2; 2

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.1.4.3.3. Date cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; StDev = Standard deviation; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile; NE = Not estimable.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All participants who were included and treated.

3.1.2.3　AG120-C-002 試験

胆管癌の被験者を対象として、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性をそれぞれ表 3:9 及び表 3:10 に示す（データカットオフ日：2019 年 1 月 16 日）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され FAS に含まれた、IDH1m を有する胆管癌の被験者 62 例（用量漸増パートと拡大パートの合計）で、年齢の中央値（範囲）は 59.5 歳（34～81 歳）であり、半数［31 例（50.0%）］が 60 歳未満であった（表 3:9）。また、女性［42 例（67.7%）］及び白人［49 例（79.0%）］が多かった。

この 62 例のうち半数以上の被験者［39 例（62.9%）］で、初回診断時の組織学的な病期はステージ IV であり、ほとんどの被験者［56 例（90.3%）］で、胆管癌の種類は肝内胆管癌であった（表 3:10）。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。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の全 62 例で、スクリーニング時に各施設での検査による *IDH1* 遺伝子変異のデータが得られた。*IDH1* 遺伝子変異の内訳は、R132C が 48 例（77.4%）、R132L が 6 例（9.7%）、R132G が 4 例（6.5%）、R132H 及び R132S が各 2 例（3.2%）であった（表 3:10）。

500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者のうち、30 例（48.4%）が 1 回以上の胆管癌関連の手術歴を有しており、14 例（22.6%）が放射線療法を受けていた。半数以上［35 例（56.5%）］の被験者が組み入れ時点で複数の全身療法レジメンによる治療歴があり、前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～5 レジメン）であった。直近の前治療薬の投与期間の中央値（範囲）は 3 カ月（0.7～26.2 カ月）であった【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1_Table 14.1.4.1】。

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（3.1.2.1 項）とおおむね同様であった。

表 3:9　胆管癌の被験者の人口統計学的特性－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）

Demographic Parameters	500 mg QD (N=62)	Overall (N=73)
Sex, n (%)		
Female	42 (67.7)	49 (67.1)
Male	20 (32.3)	24 (32.9)
Age (years)[1]		
n	62	73
Mean (StDev)	59.0 (10.14)	59.4 (10.52)
Median	59.5	60.0
Min, Max	34, 81	32, 81
Age Categories (years), n (%)		
<60	31 (50.0)	34 (46.6)
60 - <65	13 (21.0)	14 (19.2)
65 - <75	14 (22.6)	21 (28.8)
75 - <85	4 (6.5)	4 (5.5)
≥85	0	0
Race, n (%)		
White	49 (79.0)	60 (82.2)
Black or African American	1 (1.6)	1 (1.4)
Asian	1 (1.6)	1 (1.4)
American Indian or Alaska Native	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
Other	1 (1.6)	1 (1.4)
Not Reported	10 (16.1)	10 (13.7)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	1 (1.6)	3 (4.1)
Not Hispanic or Latino	49 (79.0)	57 (78.1)
Not reported	12 (19.4)	13 (17.8)
Baseline BMI (kg/m^2)[2]		
n	61	72
Mean (StDev)	27.59 (6.651)	27.25 (6.489)
Median	25.84	25.79
Min, Max	16.9, 48.8	14.0, 48.8

Source: m5.3.5.2.3 AG120-C-002 CSR Addendum 1 Table 14.1.2.1. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: BMI = body mass index; EU = European Union; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; StDev = standard deviation.
Note: FAS includes all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned. Percentages are based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator). Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration. Race/Ethnicity are not permitted to collect in the EU.

1　Age (years) = integer ≤ [(informed consent date – birth date + 1) / 365.25].

2　BMI (kg/m^2) = weight in kg / (height in m^2).

表 3:10　胆管癌の被験者のベースライン時の疾患特性－500 mg 1 日 1 回投与及び全用量－AG120-C-002 試験（FAS）

Baseline Characteristic, n (%)	500 mg QD (N=62)	Overall (N=73)
ECOG PS at Baseline		
0	19 (30.6)	24 (32.9)
1	42 (67.7)	48 (65.8)
2[1]	1 (1.6)	1 (1.4)
3	0	0
4	0	0
Baseline Creatinine Clearance		
<15 mL/min	0	0
15 - <30 mL/min	1 (1.6)	1 (1.4)
30 - <60 mL/min	5 (8.1)	7 (9.6)
60 - <90 mL/min	20 (32.3)	24 (32.9)
≥90 mL/min	36 (58.1)	41 (56.2)
Local IDH1 Mutation Positive		
Yes	62 (100.0)	73 (100.0)
No	0	0
Local IDH1 Mutation Type		
R132C	48 (77.4)	56 (76.7)
R132G	4 (6.5)	5 (6.8)
R132H	2 (3.2)	2 (2.7)
R132L	6 (9.7)	8 (11.0)
R132S	2 (3.2)	2 (2.7)
Tumor Stage at Diagnosis		
I	0	0
II	13 (21.0)	16 (21.9)
III	3 (4.8)	4 (5.5)
IV	39 (62.9)	45 (61.6)
Unknown	7 (11.3)	8 (11.0)
Tumor Type		
Intrahepatic	56 (90.3)	65 (89.0)
Extrahepatic	6 (9.7)	8 (11.0)
Perihilar	0	0
Unknown	0	0
Missing	0	0

Source: m5.3.5.2.3 AG120-C-002 CSR Addendum 1 Table 14.1.3.1. Data cutoff date: 16 January 2019.
Abbreviations: CxDy = Cycle x, Day y; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = Full Analysis Set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; QD = once daily.
Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration.
1　One subject had an ECOG PS of 1 at Screening, which was recorded as an ECOG PS of 2 at C1D1 before administration of the first dose of ivosidenib (m5.3.5.2.3 AG120-C-002 CSR Addendum 1 Listing 16.2.9.5).

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

第 III 相試験である AG120-C-005 試験（2.1 項）で本剤を単剤で投与したとき、重要な有効性評価項目である PFS 及び OS の結果に基づき、意義のある臨床効果が示され、部分集団でも一貫した有効性が認められた（図 3:20、図 3:21）。この有効性は、AG120-C-002 試験（2.3 項）で胆管癌の被験者から得られた本剤の有効性の結果によって裏付けられている。また、国内で実施した CL2-95031-008 試験により、日本人被験者でのベネフィットは海外で実施した AG120-C-005 試験及び AG120-C-002 試験と同様であることが示され、3、6 及び 9 カ月時点の PFS 率は試験間で同様の傾向が認められた。これにより、海外試験の結果を日本人集団にも適用できることが確認された（2.2 項）。これらの 3 試験から得られた有効性の概要を表 3:11 に示す。

表 3:11　AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験での本剤の有効性の比較

Efficacy Analysis	AG120-C-005 (N=124)	CL2-95031-008 (N=12)	AG120-C-002 (500 mg QD) (N=62)
mPFS by IRC Assessment	2.7 months (表 3:12)	2.7 months (表 3:14)	Not applicable
mPFS by Investigator Assessment	2.7 months (表 3:13)	4.2 months (表 3:15)	3.7 months (表 3:16)
3m PFS rate by IRC Assessment	44.8% (表 3:12)	33.3% (表 3:14)	Not applicable
6m PFS rate by IRC Assessment	32.0% (表 3:12)	25.0% (表 3:14)	Not applicable
9m PFS rate by IRC Assessment	21.9% (表 3:12)	16.7% (表 3:14)	Not applicable
12m PFS rate by IRC Assessment	21.9% (表 3:12)	Not applicable	Not applicable
3m PFS rate by Investigator Assessment	41.0% (表 3:13)	66.7% (表 3:15)	62.8% (表 3:16)
6m PFS rate by Investigator Assessment	32.1% (表 3:13)	33.3% (表 3:15)	36.9% (表 3:16)
9m PFS rate by Investigator Assessment	21.7% (表 3:13)	25.0% (表 3:15)	25.8% (表 3:16)
12m PFS rate by Investigator Assessment	10.2% (表 3:13)	Not applicable	20.3% (表 3:16)
mOS	10.3 months (表 3:17)	Not estimable (表 3:18)	11.9 months (表 3:19)
ORR by IRC Assessment	PR: 2.4% (n=3) SD: 50.8% (n=63) PD: 33.1% (n=41) (表 3:20)	PR: 0% (n=0) SD: 66.7% (n=8) PD: 33.3% (n= 4) (表 3:24)	Not applicable
ORR by Investigator Assessment	PR: 3.2% (n=4) SD: 47.6% (n=59) PD: 35.5% (n=44) (表 3:22)	PR: 0% (n=0) SD: 91.7% (n=11) PD: 8.3% (n= 1) (表 3:24)	PR: 4.8% (n=3) SD: 58.1% (n=36) PD: 33.9% (n=21) (表 3:25)
TTR by Investigator Assessment (min, max)	4.17-13.47 months (3.2.4.1.2 項)	no measurable TTR (3.2.4.2 項)	3.7-7.4 months (3.2.4.3.1 項)
DOR by Investigator Assessment (min, max)	4.27-8.77 months (3.2.5.1.2 項)	no measurable DOR (3.2.5.2 項)	7.3-47.3 months (3.2.5.3.1 項)

Abbreviations: DOR = duration of response; IRC = Independent Radiology Center; K-M = Kaplan-Meier; m = month(s); max = maximum; min = minimum; mOS = median overall survival; mPFS = median progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; QD = once daily; SD = stable disease; TTR = time to response.
Note: The PFS rate, median PFS and median OS are calculated based on K-M method.

3.2.1　PFS

3.2.1.1　AG120-C-005 試験

3.2.1.1.1　IRC の評価による PFS

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）の、IRC の評価による PFS の概要を表 3:12 に、IRC の評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3:3 に示す。

PFS の主要解析の結果、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 3:12）。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%であり、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 の感度分析（1.2.1.3.4 項参照）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 3:12　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.

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.

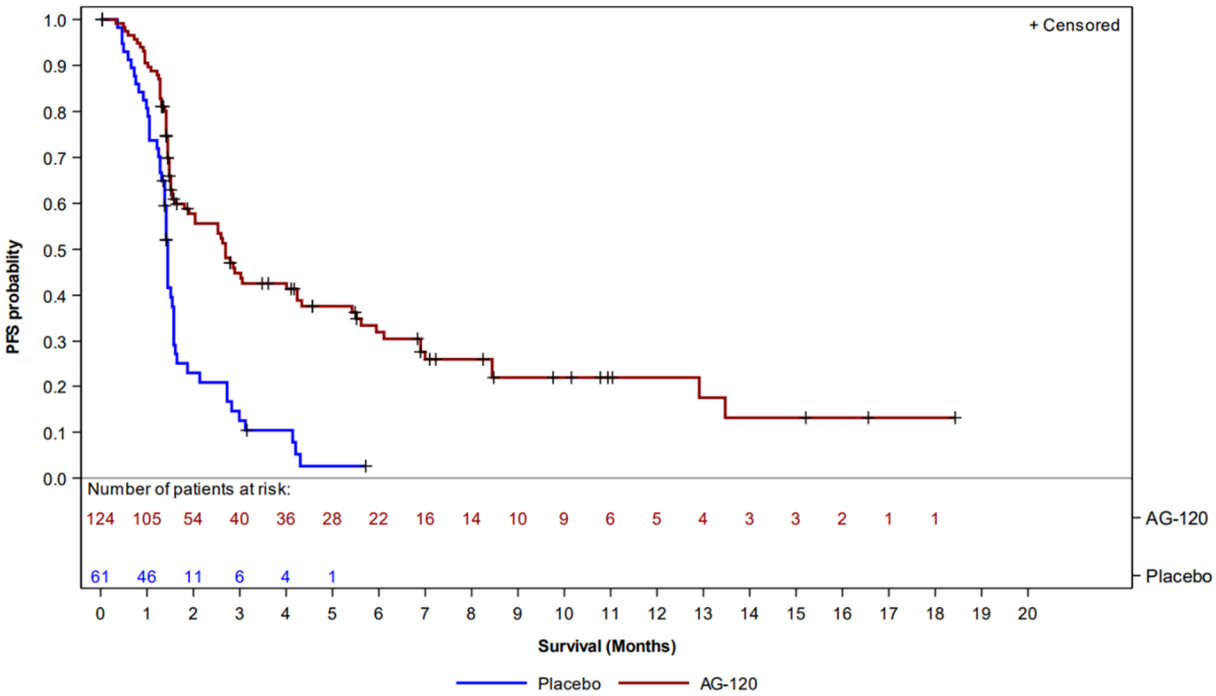
3 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.

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 3:3　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

3.2.1.1.2　治験責任医師の評価による PFS

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）の、治験責任医師の評価による PFS の概要を表 3:13 に示す。

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。

表 3:13　PFS の概要（治験責任医師の評価、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	52 (85.2)	90 (72.6)
Progressive Disease	42 (68.9)	75 (60.5)
Death	10 (16.4)	15 (12.1)
Censored[1], n (%)	9 (14.8)	34 (27.4)
No documented progression or death before data cutoff date	4 (6.6)	24 (19.4)
No postbaseline assessment and no death	3 (4.9)	5 (4.0)
Documented progression or death following a long gap between adequate disease status assessments	1 (1.6)	3 (2.4)
New anticancer therapy started before documented progression or death	0	1 (0.8)
No documented progression or death before permanently discontinued from the study	1 (1.6)	1 (0.8)
Progression-Free Survival (months)[2]		
25th Percentile (95% CI)[3]	1.2 (0.9, 1.4)	1.4 (1.3, 1.5)
Median (95% CI)	1.4 (1.4, 2.5)	2.7 (1.6, 3.6)
75th Percentile (95% CI)	2.7 (2.5, 4.2)	7.0 (5.5, 10.9)
Hazard Ratio (95% CI)[4]	-	0.47 (0.33, 0.68)
p-value[5]	-	<0.0001
Kaplan-Meier Survival Rate (%)[6]		
3 months	21.1	41.0
6 months	4.2	32.1
9 months	NE	21.7
12 months	NE	10.2

Source: m5.3.5.3.1 AG120-C-005 Additional TFLs Table 14.2.1.2a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
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 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Randomization 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 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.
5 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.
6 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.

3.2.1.2　CL2-95031-008 試験

3.2.1.2.1　IRC の評価による PFS

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）の IRC の評価による PFS の概要を表 3:14 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3:4 に示す。

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 3:14）。

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%）は打切りとなった（表 3:14）。

これらの結果は、特に投与開始から 6 カ月間において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 3:14　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.

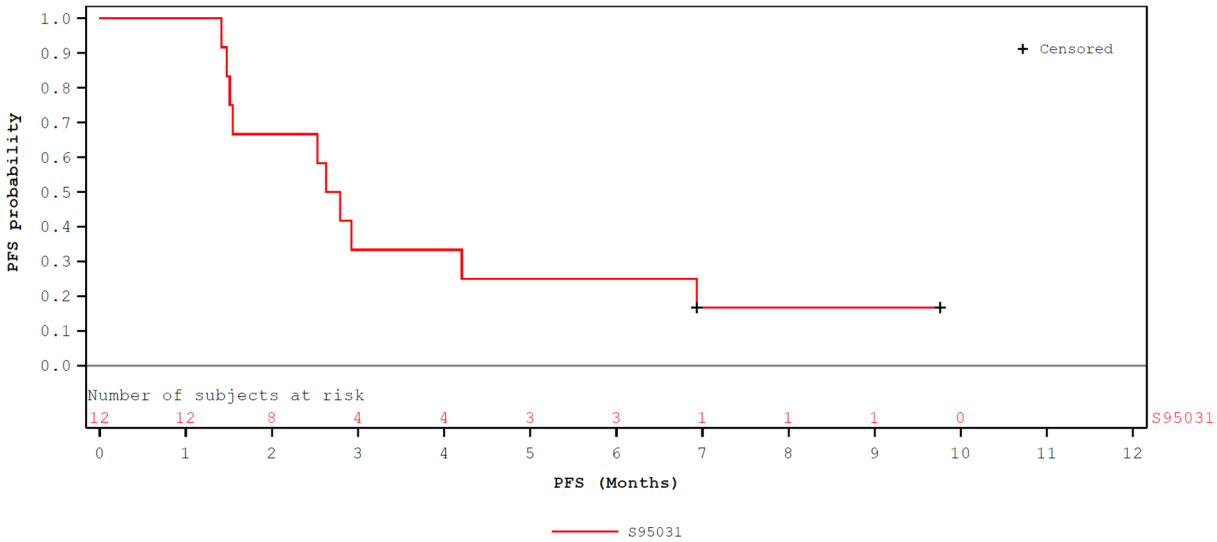
2 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.

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.



Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Figure 14.2.1.1. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: IRC = Independent Radiology Centers; ITT = intent-to-treat; PFS = Progression free survival; S95031 = ivosidenib.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All subjects who were included and treated.
Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of disease progression or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.
Subjects with no baseline and no death were censored at first dose of study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death was censored at the last adequate assessment prior to the new anti-cancer therapy; no post-baseline assessment and no death were censored at first dose of study drug 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.
The Day 1 date was based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

図 3:4　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）

3.2.1.2.2　治験責任医師の評価による PFS

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）の治験責任医師の評価による PFS の概要を表 3:15 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3:5 に示す。

データカットオフ時点で、組み入れられた 12 例のうち、9 例（75.0%）は疾患進行し、3 例（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）であり、本剤の有意な有効性を示した。PFS の中央値（95% CI）は 4.2 カ月（2.69 カ月～推定不能）であった（表 3:15）。

3、6 及び 9 カ月時点の PFS 率の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、それぞれ 66.7%（33.7%～86.0%）、33.3%（10.3%～58.8%）及び 25.0%（6.0%～50.5%）であった。

表 3:15　PFS の概要（治験責任医師の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Ivosidenib (N=12)
Number of Participants [n (%)]	
Event	9 (75.0)
Progressive Disease	9 (75.0)
Censored[1]	3 (25.0)
No documented PD or death before data cutoff date	3 (25.0)
PFS [months (95% CI)][2]	
25th Percentile[3]	2.86 (1.25, 4.21)
Median	4.21 (2.69, NE)
75th Percentile	NE (4.21, NE)
Kaplan-Meier PFS Rate [% (95% CI)][4]	
3 months	66.7 (33.7, 86.0)
6 months	33.3 (10.3, 58.8)
9 months	25.0 (6.0, 50.5)
PFS rate at 6-month [% (90% CI)]	33.3 (13.2, 55.1)
P-value[5]	0.0002

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.2.1.2. Data cutoff date: 01 October 2024.

Abbreviations: CI = Confidence Interval; 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.

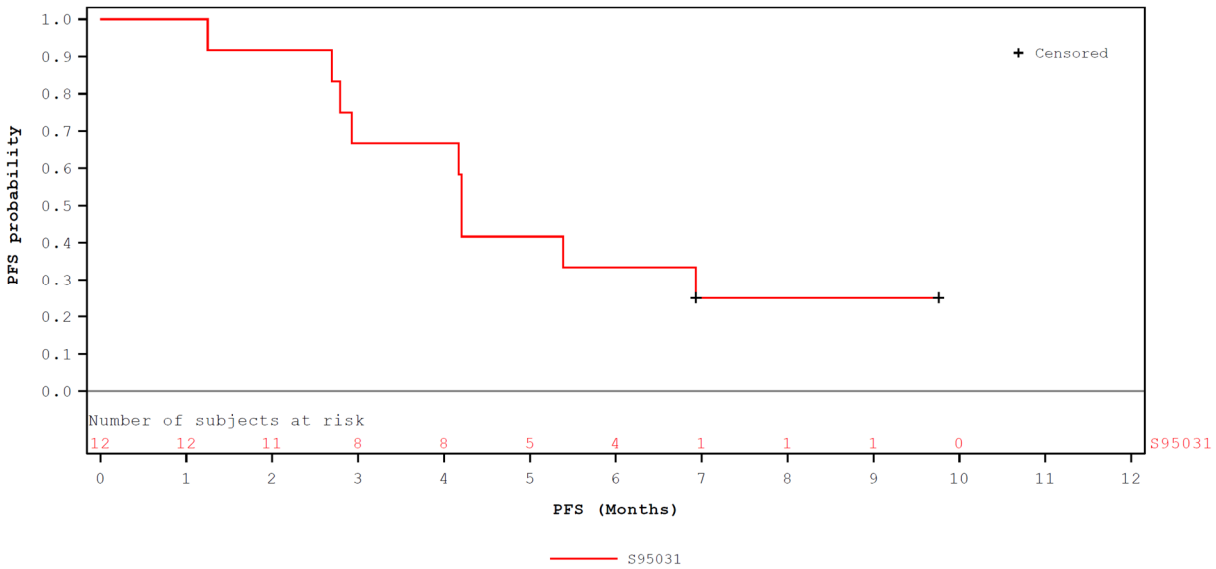
2 Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.

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.



Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Figure 14.2.1.2. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; PD = Progressive disease; PFS = Progression free survival; S95031 = ivosidenib.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All subjects who were included and treated.
Progression free survival (PFS) = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.
Subjects with no baseline and no death were censored at first dose of study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death was censored at the last adequate assessment prior to the new anti-cancer therapy; no post-baseline assessment and no death were censored at first dose of study drug 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.
The Day 1 date was based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

図 3:5　PFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師の評価）－CL2-95031-008 試験（ITT）

3.2.1.3　AG120-C-002 試験

3.2.1.3.1　治験責任医師の評価による PFS

胆管癌の被験者（500 mg 1 日 1 回投与及び全用量）を対象として、最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）の PFS の概要（治験責任医師の評価）を表 3:16 に示す。

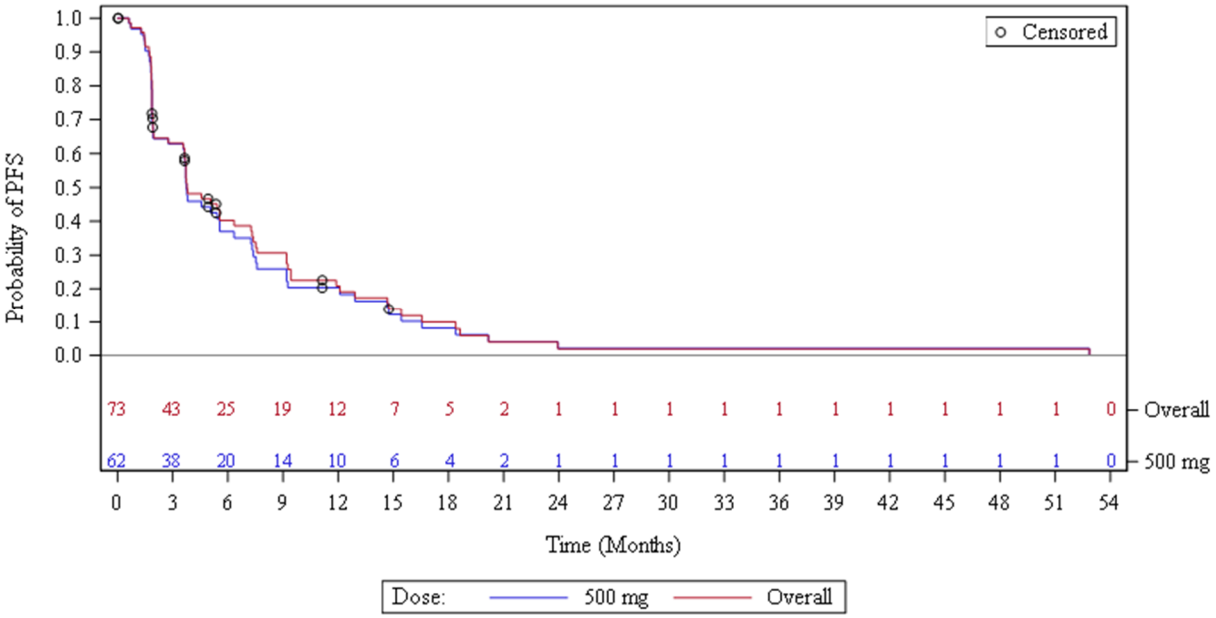
本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者 62 例での PFS の中央値（95% CI）は 3.7 カ月（2.8～5.6 カ月）であった。6 及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 36.9%及び 20.3%であった。この結果は、AG120-C-005 試験で得られた結果（3.2.1.1 項）を裏付けるものであった。

表 3:16　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）を対象として、最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3:6 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 date: 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 3:6　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）

3.2.2　OS

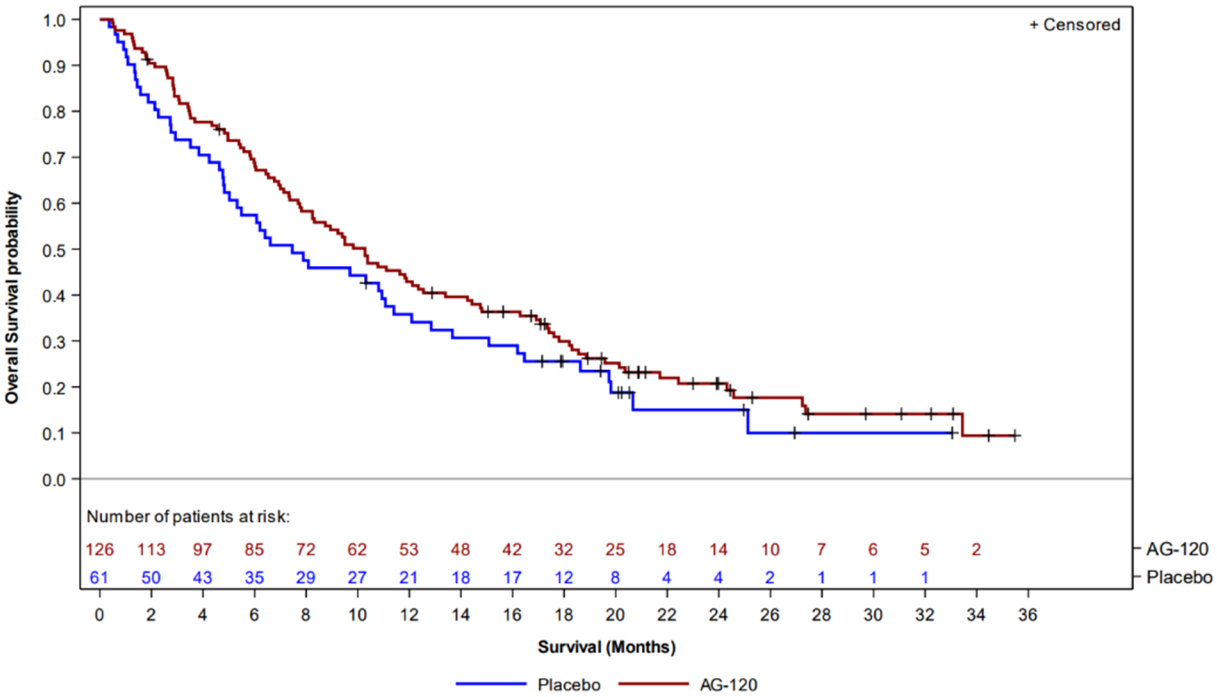
3.2.2.1　AG120-C-005 試験

IRC の評価による PFS の主要解析が統計学的に有意であったため（片側 p<0.0001）、事前に規定した固定順序手順に従い、Gamma family 型（γ=-8）の α 消費関数を使用した 2-look グループ逐次デザインを用いて OS を検定した（1.2.1.3.4 項）。PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で OS の中間解析を実施し、この中間解析では統計学的な有意差が認められなかったため、事前に規定したとおり 150 例の死亡が確認された時点で、中間解析時に使用した片側 α=0.025 を用いて OS の最終解析を実施した。

最終解析（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）での OS の Kaplan-Meier 曲線を図 3:7 に、OS の概要を表 3:17 に示す。

OS の最終解析では、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、統計学的に有意な p 値は得られなかった（片側 p=0.093、表 3:17）。

また、6、12、18 及び 24 カ月時点の生存率は、それぞれ本剤群で 68.8%、42.9%、29.9%及び 20.7%、プラセボ群で 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、放射線画像検査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。



Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Figure 14.2.5. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival
Note: 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.
1　OS = (Date of Death – Randomization Date + 1) / 30.4375.

図 3:7　OS[1]の Kaplan-Meier 曲線－AG120-C-005 試験（ITT）

表 3:17　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 and 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.

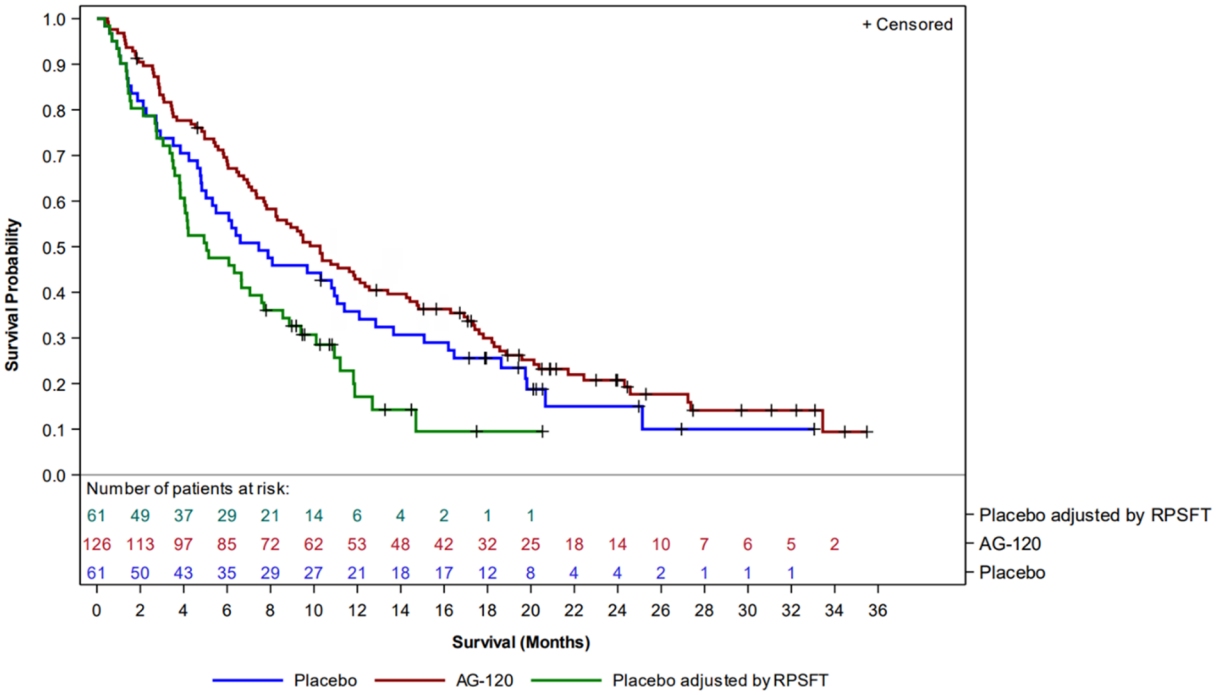
SAP で事前に規定した方法に従って RPSFT モデル[11), 12)]を適用し、プラセボ群から本剤投与へのクロスオーバーの影響を調整した結果、本剤群の OS はプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められ、HR（95% CI）は 0.49（0.34～0.70）、片側 p 値は<0.0001 であった（表 3:17）。RPSFT でプラセボ群のクロスオーバーの影響を調整した Kaplan-Meier 曲線を図 3:8 に示す。

RPSFT モデルの common treatment effect の仮定[13)]とランダム化の仮定[14)]は AG120-C-005 試験でも保持されているものと考えられた。Common treatment effect の仮定を Kaplan-Meier 解析で評価したところ、本剤群の OS は、プラセボ群に無作為化された後に本剤投与へクロスオーバーした被験者のクロスオーバー後の OS と同程度であった【5.3.5.3.1_AG120-C-005 Additional

TFLs_Figure 14.2.10.2】。本剤群の被験者と、プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者のベースライン時の疾患特性を評価した結果【5.3.5.3.1_AG120-C-005 Additional TFLs_Table 14.1.6.4】、明らかな不均衡は認められず、ランダム化の仮定が裏付けられた。本剤群の被験者と、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、後続治療の種類及び頻度は同様であった【5.3.5.3.1_AG120-C-005 Additional TFLs_Table 14.1.7.1.5】。

さらに、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、積極的な治療を受けていない患者（積極的な症状コントロールを受けた患者、ベストサポーティブケアを受けた患者、プラセボを投与された患者等）を対象とした試験で報告された値と同程度であり[15), 16)]、RPSFT 解析の妥当性が裏付けられた。

以上より、AG120-C-005 試験で RPSFT モデルを適用した OS の結果は、クロスオーバーがない状況下でプラセボと比較した場合の、生存に関する本剤の真のベネフィットを示していると考えられる。



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.
Note: 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 3:8　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）

3.2.2.2　CL2-95031-008 試験

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）での OS の概要を表 3:18 に示す。

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り、長期的なベネフィットを判断するには継続した追跡調査が必要と考えられる。

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%）は生存していた。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【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.3.2】。

3、6 及び 9 カ月時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）はそれぞれ 91.7%（53.9%～98.8%）、83.3%（48.2%～95.6%）及び 53.6%（15.2%～81.3%）であった。

この結果は AG120-C-005 試験（3.2.2.1 項）及び AG120-C-002 試験（3.2.2.3 項）で得られた結果と一貫していた。

表 3:18　OS の概要－CL2-95031-008 試験（ITT）

	Ivosidenib (N=12)
Number of Participants [n (%)]	
Event	4 (33.3)
Censored[1]	8 (66.7)
Ongoing	8 (66.7)
Overall Survival (months (95% CI))[2]	
25th Percentile[3]	6.54 (2.53, NE)
Median	NE (5.19, NE)
75th Percentile	NE (8.44, NE)
Kaplan-Meier Survival Rate (% (95% CI))[4]	
3 months	91.7 (53.9, 98.8)
6 months	83.3 (48.2, 95.6)
9 months	53.6 (15.2, 81.3)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.2.3.1. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; NE = Not estimable; OS = overall 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 A subject without documentation of death at the time of the data cutoff date were censored at the date the subject was last known to be alive, or the data cutoff date, whichever was earlier.
2 Overall survival (OS) = (Date of 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.
The Day 1 date was based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

3.2.2.3　AG120-C-002 試験

胆管癌の被験者のみを対象として、OS［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］を評価した。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。FAS に含まれる胆管癌の被験者での OS について、被験者ごとの一覧を【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Listing 16.2.6.2】に示す。

胆管癌の被験者（500 mg 1 日 1 回投与及び全用量）を対象として、最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）の OS の概要を表 3:19 に示す。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者と、胆管癌の被験者全体の OS の結果は同様であった。最終データベースロック時点までに、500 mg を 1 日 1 回投与された被験者 48 例（77.4%）で 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。

500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者での OS の結果は、AG120-C-005 試験で得られた結果（3.2.2.1 項）を裏付けるものであった。

表 3:19　胆管癌の被験者での OS 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)
Overall Survival (months)[1]		
Number of Events, n (%)	48 (77.4)	56 (76.7)
Number of Censored[2], n (%)	14 (22.6)	17 (23.3)
25th Percentile (95% CI)[3]	6.8 (4.3, 8.3)	6.8 (4.3, 8.3)
50th Percentile (median) (95% CI)[3]	11.9 (8.3, 20.6)	12.2 (9.2, 20.0)
75th Percentile (95% CI)[3]	28.6 (20.6, 38.8)	28.6 (20.0, 34.0)
Min, Max	1.0, 90.7	1.0, 90.7
Kaplan-Meier Survival Rate (%)[4]		
3 Months	93.5	94.4
6 Months	75.0	75.1
9 Months	62.4	64.1
12 Months	48.8	50.6

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.2.3.1. Final database lock date: 18 March 2024.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; OS = overall 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　OS = months from the date of the first dose start date to the date of death due to any cause.
2　Subjects without documentation of death at the time of the data cutoff for analysis were censored at the date the subject was last known to be alive, or the data cutoff date, whichever was earlier.
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.

3.2.3　ORR

3.2.3.1　AG120-C-005 試験

3.2.3.1.1　IRC の評価による ORR

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）での IRC の評価による BOR の概要を表 3:20 に示す。

ORR（BOR が CR 又は PR であった被験者の割合）は、本剤群で 2.4%、プラセボ群では 0%であった。

PR（確定）を達成した本剤群の 3 例の詳細を表 3:21 に示す。

表 3:20　BOR 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)**
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Partial Response (PR)	0	3 (2.4)
Stable Disease (SD)	17 (27.9)	63 (50.8)
Progressive Disease (PD)	35 (57.4)	41 (33.1)
Unknown (UNK)	0	2 (1.6)
Not Evaluable (NE)	1 (1.6)	1 (0.8)
Confirmed Objective Response Rate (CR or PR), n (%)	0	3 (2.4)
95% CI of Response Rate[1]	(0.0, 5.9)	(0.5, 6.9)
Odds Ratio (95% CI)[2]	NE (0.29, NE)	
p-value[3]	0.299	
Confirmed + Unconfirmed PR, n (%)	0	6 (4.8)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Table 14.2.2.1. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; 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.
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. CR and PR need confirmation; the 3 subjects with an unconfirmed PR had a confirmed best overall response of SD. The confirmation rule is determined per RECIST v1.1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Set in each column (denominator).
1　2-sided 95% CI is calculated via exact binomial method.
2　Odds ratio is calculated with placebo as the control (denominator). CI: exact confident interval.
3　p-value is calculated from 1-sided Fisher exact test.

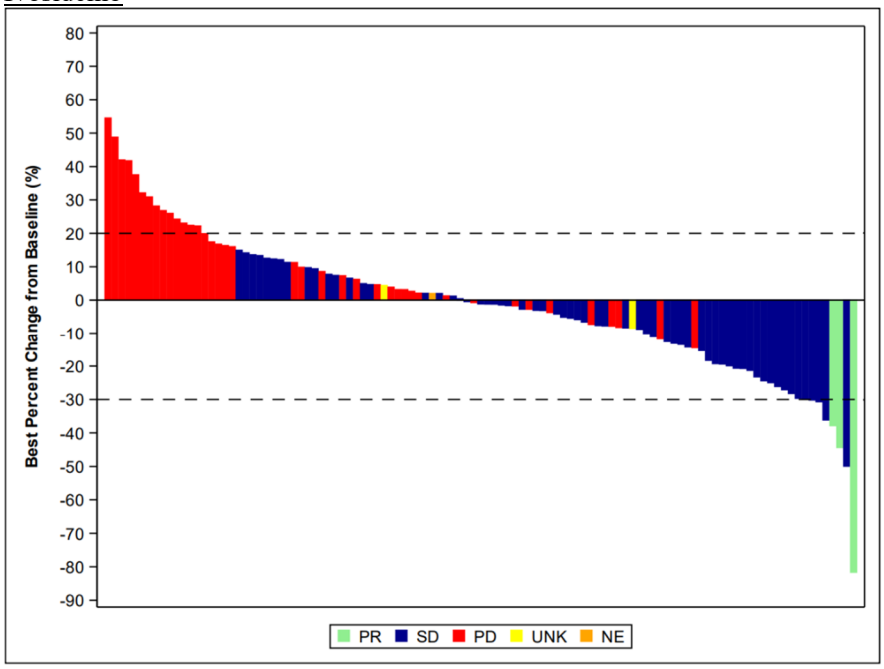
表 3:21　PR（確定）を達成した被験者の詳細（IRC の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験

Subject	Assigned Treatment	Prior Systemic Therapies	Duration of Last Prior Line of Systemic Therapy (mo)	Sum of Target Lesions at Baseline (mm)	Maximum Change in Sum of Target Lesions from Baseline (%)	Duration of Treatment (mo)	TTR (mo)	DOR (mo)	PFS (mo)
[redacted]	Ivosidenib	Capecitabine, cisplatin, gemcitabine	1.41	33.38	-37.8	11.04	8.28	2.79+	11.04+
[redacted]	Ivosidenib	Floxuridine, gemcitabine, oxaliplatin, floxuridine, irinotecan	10.81	26.20	-44.4	5.98	2.79	2.73+	5.49+
[redacted]	Ivosidenib	Gemcitabine, oxaliplatin	0.95	63.89	-81.6	17.05+	5.52	11.07+	16.56+

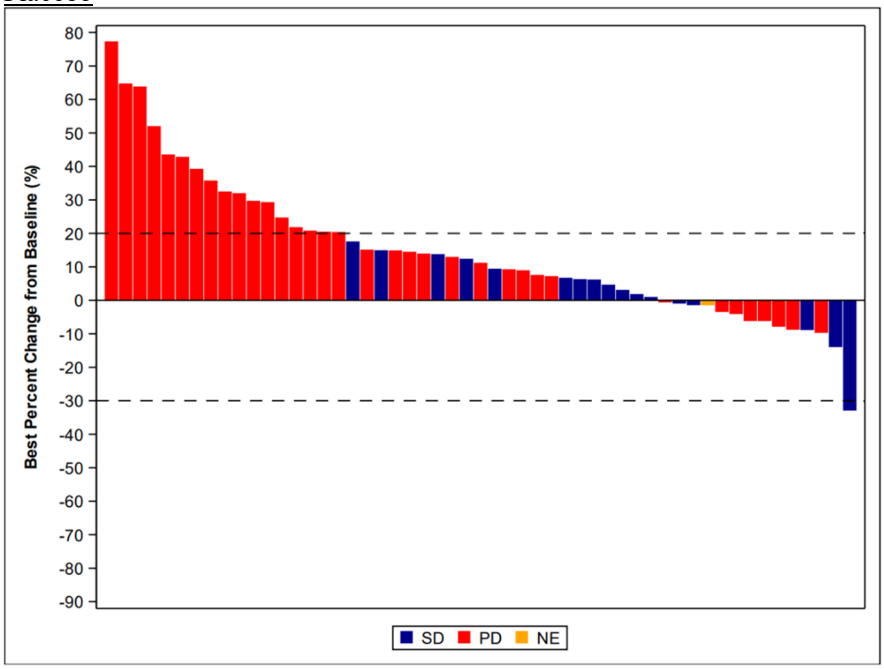
Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Table 14.2.4. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: DOR = duration of response; IRC = Independent Radiology Center; mo = month(s); PFS = progression-free survival; PR = partial response; TTR = time to response.
+ in PFS indicates that PFS was censored; + in Duration of Treatment indicates that subjects were still on treatment; + in DOR indicates that subjects were censored.

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）での 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 3:9 に示す。また、最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）での本剤群及びプラセボ群の投与期間のスイマープロットを、IRC の評価による BOR で色分けして図 3:10 に示す。

Ivosidenib



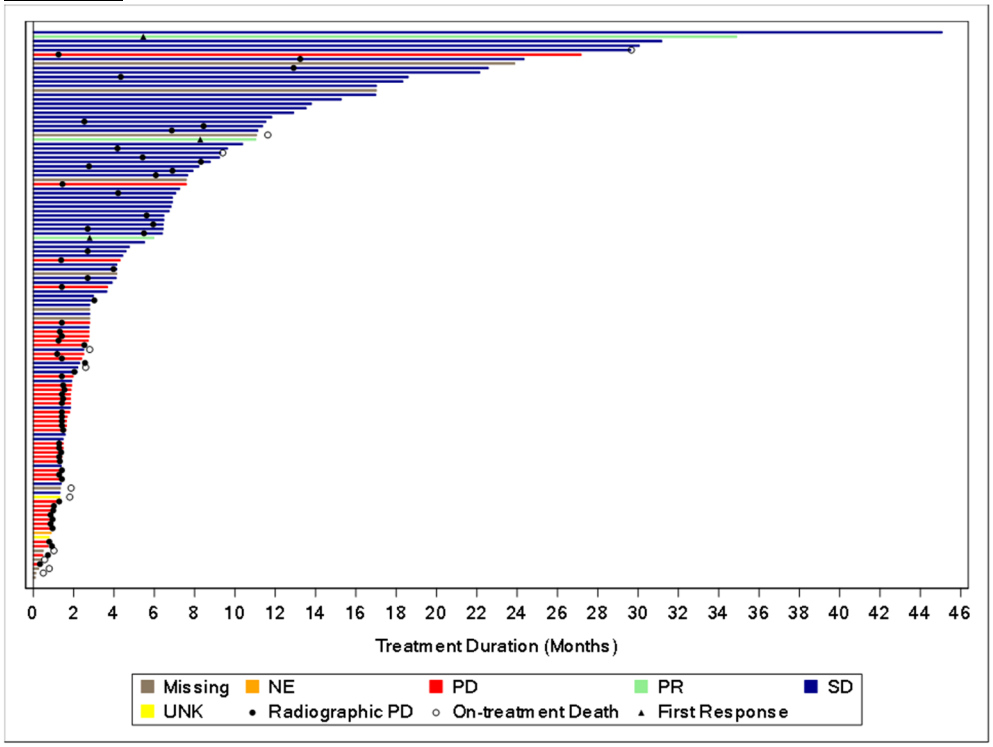
Placebo



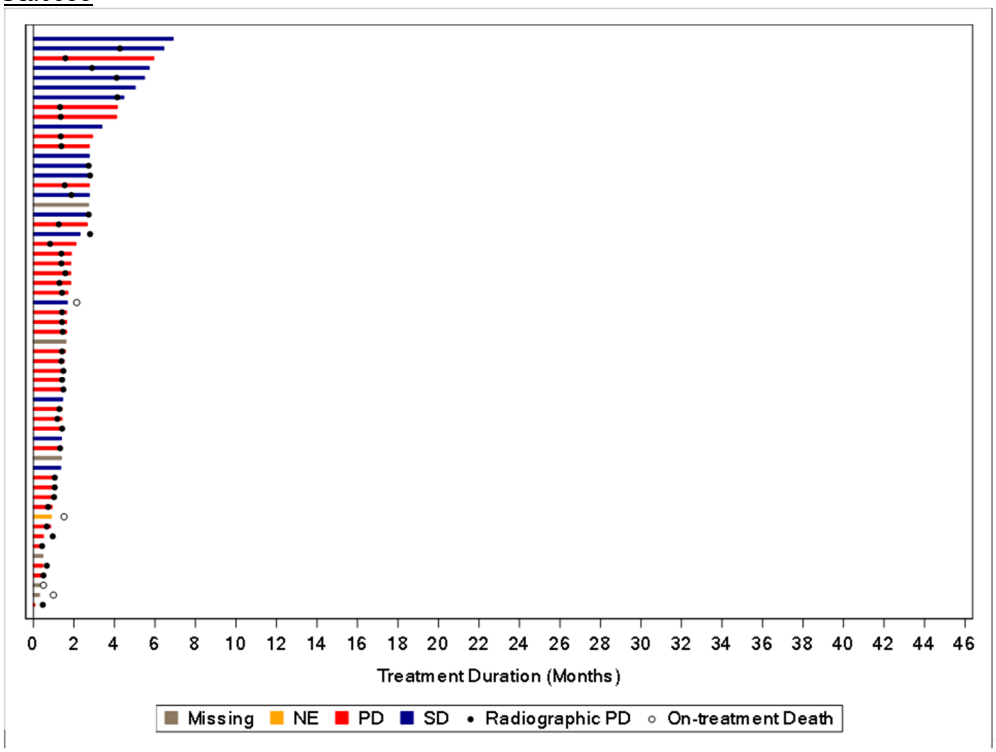
Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Erratum 1 Figure 14.2.2a.a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria 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 3:9　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）

Ivosidenib



Placebo



Source: m5.3.5.3.1 AG120-C-005 Additional TFLs Figure 14.2.1a.a. Final database lock date: 21 Jun 2021.
Abbreviations: BOR = best overall response; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; UNK = unknown.

図 3:10　BOR で色分けした投与期間のスイマープロット（IRC の評価、クロスオーバー前）ーAG120-C-005 試験（ITT）

3.2.3.1.2　治験責任医師の評価による ORR

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）での治験責任医師の評価による BOR の概要を表 3:22 に示す。

治験責任医師の評価による ORR（BOR が CR 又は PR であった被験者の割合）は、IRC が評価した結果と同様であった。

治験責任医師の評価で PR（確定）を達成した本剤群の 4 例、プラセボ群の 1 例の詳細を表 3:23 に示す。

表 3:22　BOR の概要（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

	Placebo (N=61)	**Ivosidenib (N=124)**
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Partial Response (PR)	1 (1.6)	4 (3.2)
Stable Disease (SD)	23 (37.7)	59 (47.6)
Progressive Disease (PD)	27 (44.3)	44 (35.5)
Unknown (UNK)	2 (3.3)	3 (2.4)
Confirmed Objective Response Rate (CR or PR), n (%)	1 (1.6)	4 (3.2)
95% CI of Response Rate[1]	(0.0, 8.8)	(0.9, 8.1)
Odds Ratio (95% CI)[2]	2.00 (0.19, 100.11)	
p-value[3]	0.466	
Confirmed + Unconfirmed PR, n (%)	1 (1.6)	5 (4.0)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Table 14.2.2.2a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; 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. CR and PR need confirmation; the 1 subject with an unconfirmed PR had a confirmed best overall response of SD. The confirmation rule is determined per RECIST v1.1. Percentages are calculated with the number of subjects in ITT Set in each column as the denominator.
1　2-sided 95% CI is calculated via exact binomial method.
2　Odds ratio is calculated with placebo as the control (denominator). CI: exact confident interval.
3　p-value is calculated from 1-sided Fisher exact test.

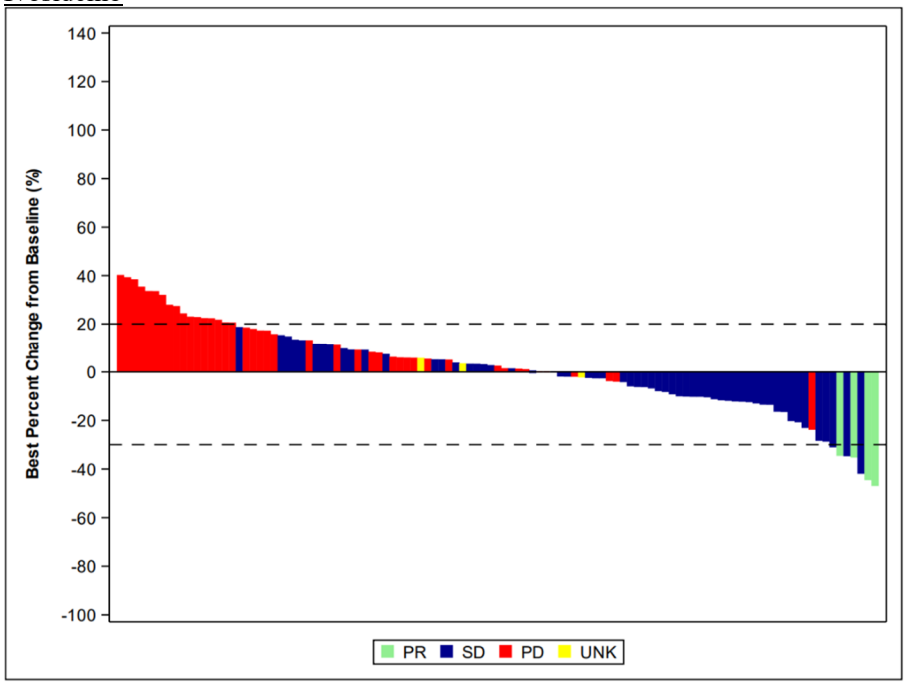
表 3:23　PR（確定）を達成した被験者の詳細（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験

Subject	Assigned Treatment	Prior Systemic Therapies	Duration of Last Prior Line of Systemic Therapy (mo)	Sum of Target Lesions at Baseline (mm)	Maximum Change in Sum of Target Lesions from Baseline (%)	Duration of Treatment (mo)	TTR (mo)	DOR (mo)	PFS (mo)
[redacted]	Ivosidenib	Cisplatin, gemcitabine	6.51	60.00	-46.7	22.54+	13.47	7.69	21.13
[redacted]	Ivosidenib	Capecitabine, cisplatin, gemcitabine	1.41	70.00	-34.3	11.04	6.80	4.27	11.04
[redacted]	Ivosidenib	Gemcitabine, oxaliplatin	0.95	122.00	-44.3	17.05+	8.51	8.08+	16.56+
[redacted]	Ivosidenib	Fluorouracil, fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, cisplatin, gemcitabine	6.05	18.00	-35.0	14.06+	4.17	8.77+	12.91+
[redacted]	Placebo	Cisplatin, cisplatin, gemcitabine, gemcitabine, gemcitabine, capecitabine, oxaliplatin	4.44	67.00	-56.7	5.49	1.25	4.30	5.52

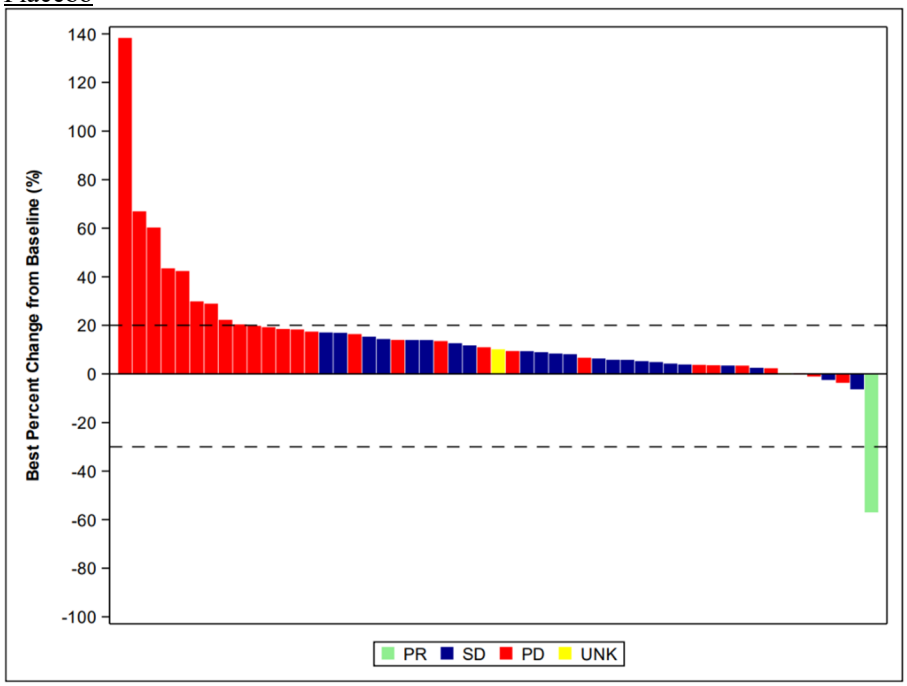
Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Table 14.2.5a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: DOR = duration of response; mo = month(s); PFS = progression-free survival; PR = partial response; TTR = time to response.
+ in PFS indicates that PFS was censored; + in Duration of Treatment indicates that subjects were still on treatment; + in DOR indicates censored.

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）での治験責任医師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 3:11 に示す。また、最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）での本剤群及びプラセボ群の投与期間のスイマープロットを、治験責任医師の評価による BOR で色分けして図 3:12 に示す。

Ivosidenib



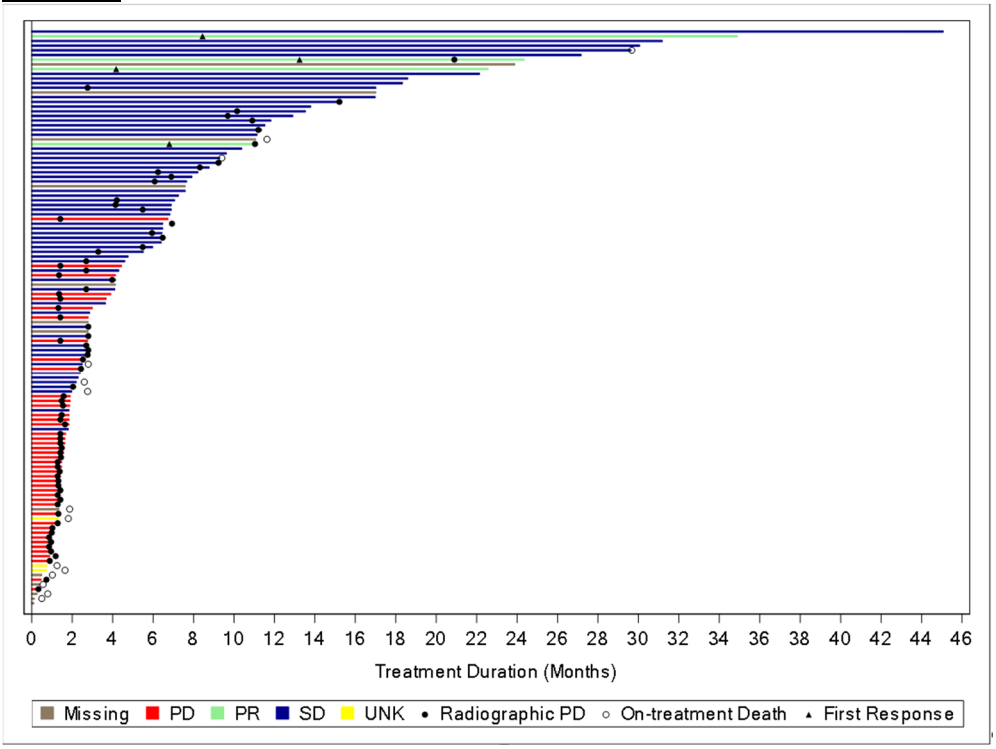
Placebo



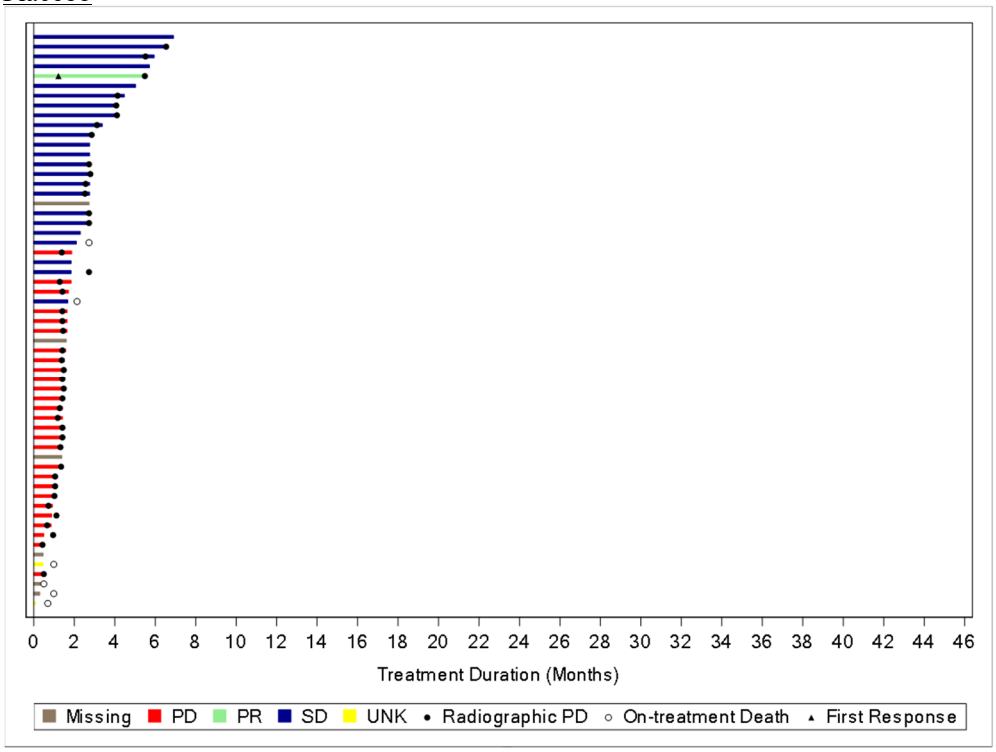
Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Erratum 1 Figure 14.2.2b.a. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CR = complete response; ITT = intent-to-treat; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; UNK = unknown.
The 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 3:11　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（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

Ivosidenib



Placebo



Source: m5.3.5.3.1 AG120-C-005 Additional TFLs Figure 14.2.1b.a. Final database lock date: 21 Jun 2021.
Abbreviations: BOR = best overall response; ITT = intent-to-treat; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; UNK = unknown.

図 3:12　BOR で色分けした投与期間のスイマープロット（治験責任医師の評価、クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

3.2.3.2　CL2-95031-008 試験

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）での IRC 及び治験責任医師の評価による BOR の概要を表 3:24 に示す。

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。

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】。

これらの結果から、本剤の主な作用は疾患を安定させることであり、AG120-C-005 試験（3.2.3.1 項）で得られた結果と一貫している。この知見は、細胞毒性のない IDH1 阻害剤の作用機序とも一致している。

表 3:24　BOR の概要（IRC 及び治験責任医師の評価）—CL2-95031-008 試験（ITT）

	Ivosidenib (N=12)	**Ivosidenib (N=12)**
	Per IRC	**Per Investigator**
Confirmed Best Overall Response [n (%)]		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	0	0
Stable Disease (SD)	8 (66.7)	11 (91.7)
Progressive Disease (PD)	4 (33.3)	1 (8.3)
Unknown (UNK)	0	0
Not Evaluable (NE)	0	0
Confirmed Objective Response (CR or PR) [n (%)]	0	0
Confirmed + Unconfirmed PR [n (%)]	0	0

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.2.1.1 and Table 14.2.2.2. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: BOR = best overall response; 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.
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT): All participants who were included and treated.
CR and PR needed confirmation. The confirmation rule was determined per RECIST v1.1.
Percentages were calculated with the number of subjects in the ITT Set as the denominator.

3.2.3.3　AG120-C-002 試験

3.2.3.3.1　治験責任医師の評価による ORR

胆管癌の被験者（500 mg 1 日 1 回投与及び全用量）を対象として、最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）の腫瘍縮小効果の概要を表 3:25 に示す。

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（表 3:25）、3 例が PR を達成した（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Listing 16.2.6.1】。この 3 例の詳細を表 3:26 に要約する。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。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者から得られた ORR 及び BOR の結果は、AG120-C-005 試験で得られた結果（3.2.3.1 項）を裏付けるものであった。

表 3:25　胆管癌の被験者での腫瘍縮小効果の概要－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)
Best Overall Response, n (%)[1]		
Complete Response	0	0
Partial Response	3 (4.8)	4 (5.5)
Stable Disease	36 (58.1)	41 (56.2)
Progressive Disease	21 (33.9)	24 (32.9)
Unknown	0	0
Other (NE or NA)	2 (3.2)	4 (5.5)
Objective Response Rate (CR or PR) [95% CI]	**3 (4.8) [1.0, 13.5]**	**4 (5.5) [1.5, 13.4]**

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.2.1.1A. Final database lock date: 18 March 2024.
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = Full Analysis Set; NA = not assessed; NE = not evaluable; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.
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　Best overall response was determined using RECIST (version 1.1). As per RECIST, SD occurred within <42 days of the first dose was assigned as ‘unknown’.

表 3:26　　本剤 500 mg の 1 日 1 回投与で PR（確定）を達成した胆管癌の被験者の詳細－AG120-C-002 試験

Subject Number	Prior Systemic Therapies[1]	Duration of Last Prior Systemic Therapy[2] (mo)	Ivosidenib Treatment Period					
			Sum of Longest Target Lesion at Baseline[3] (mm)	Maximum Change in Target Lesion from Baseline[3] (%)	Duration of Treatment (mo)	TTR[4] (mo)	DOR[5] (mo)	PFS[6] (mo)
[redacted]	Gemcitabine, cisplatin, calcium folinate, fluorouracil, fluorouracil, irinotecan, paclitaxel, and telaglenastat	2.1	161	-50.9	14.7	7.4	7.3	14.7
[redacted]	Cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, tamoxifen, letrozole, cisplatin, gemcitabine, carboplatin, and gemcitabine	2.7	136	-89.7	36.9	3.7	12.9	16.6
[redacted]	Gemcitabine and cisplatin	1.4	117	-76.9	80.4	5.6	47.3	52.9

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Listing 16.2.6.9. Final database lock date: 18 March 2024.

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DOR = duration of response; mo = month(s); PD = progressive disease; PR = partial response; PFS = progression-free survival; TTR = time to response.

* Note: Subject [redacted] received letrozole, tamoxifen, cyclophosphamide, and docetaxel as systemic treatment for breast cancer (from 20[redacted] to 20[redacted]) prior to being diagnosed with cholangiocarcinoma in February 20[redacted].

1 Medications were coded using the World Health Organization Drug Dictionary, September 2023.

2 Duration of last prior systemic therapy was calculated based on (Latest End Date-Earliest Start Date) +1/30.4375 in the last prior systemic therapy.

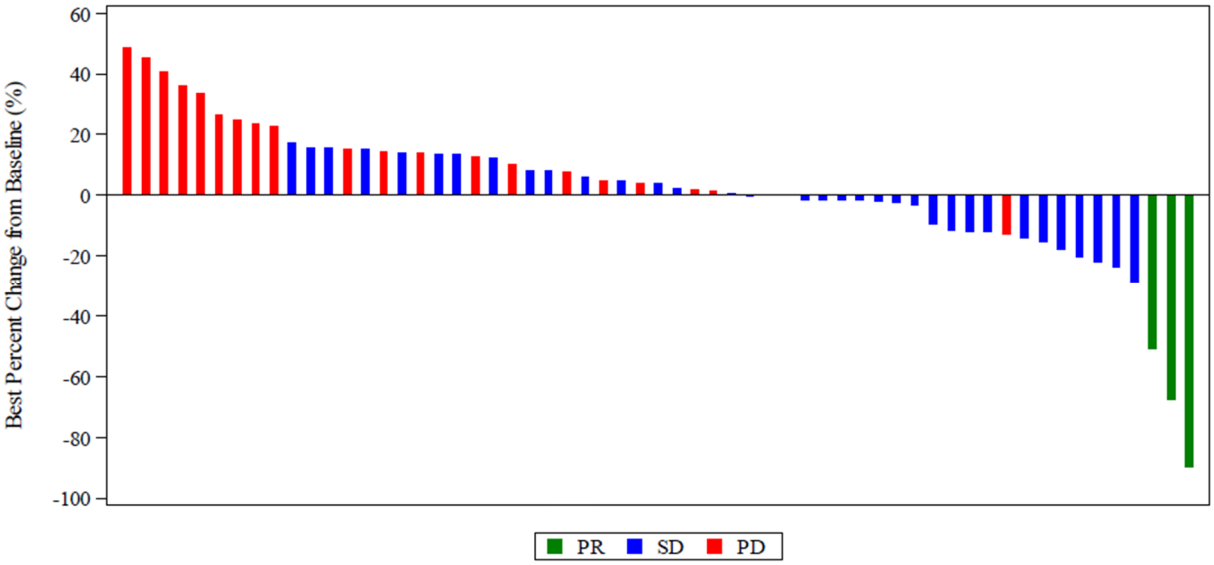
3 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1) was used.

4 TTR = days from the first dose to the first documentation of response (PR or CR)

5 DOR (month) = (earliest date of death/PD – date of first PR/CR+1)/30.4375 for subjects who had a BOR of PR or CR).

6 PFS (month) = (earliest date of PD or death – first dose start date +1)/30.4375.

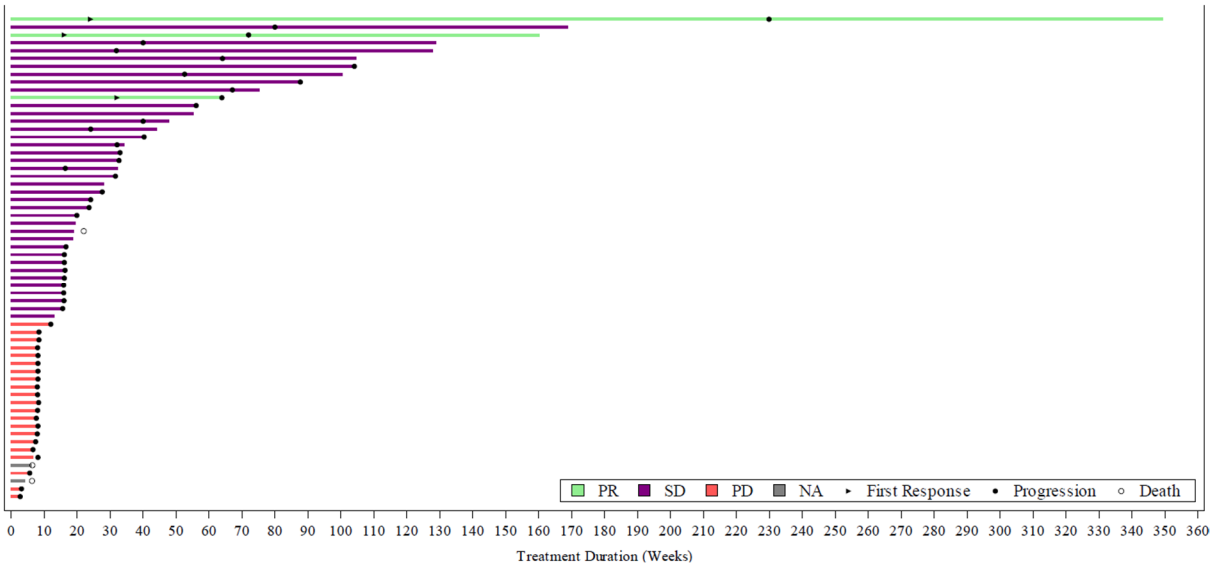
本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者（FAS）を対象として、標的病変の径和について、ベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロットを、BOR で色分けして図 3:13 に示す。PR を達成した 3 例に加えて、多くの被験者で、PR 又は CR の基準は満たさなかったものの腫瘍径の縮小が認められ、本剤の抗腫瘍効果が示された。



Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-002 Additional TFLs Figure 14.2.5.3a. Final database lock date 18 March 2024.
Abbreviations: BOR = best overall response; FAS = Full Analysis Set; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: FAS was defined as all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned. Best overall response was determined using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1); SD occurring within <42 days of the first dose is assigned as unknown.

図 3:13　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（BOR で色分け）－500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者－AG120-C-002 試験（FAS）

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者（FAS）を対象として、投与期間のスイマープロットを図 3:14 に示す。最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）で、投与期間の最大値は 80.4 カ月であった。SD が認められた被験者は、PR 又は CR を達成しなくても、本剤の投与を継続している傾向にあった。



Source: m5.3.5.3.2 AG120-C-002 Additional TFLs Figure 14.1.7.3. Final database lock date 18 March 2024.
Abbreviations: BOR =best overall response; FAS = Full Analysis Set; NA = not assessed; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: FAS was defined as all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned. Symbol (•) indicates disease progression date if the subject had radiological progression based on the indication-specific response criteria. Symbol (o) indicates subjects who did not have disease progression at the date of on-treatment death. Best overall response was determined using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1); SD occurring within <42 days of the first dose is assigned as unknown.

図 3:14　BOR で色分けした投与期間のスイマープロットー500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の被験者ーAG120-C-002 試験（FAS）

3.2.4　TTR

3.2.4.1　AG120-C-005 試験

3.2.4.1.1　IRC の評価による TTR

IRC の評価で奏効を達成した被験者の詳細を表 3:21 に示した。

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で、IRC の評価により PR（確定）を達成した本剤群の 3 例の TTR は、それぞれ 8.28、2.79 及び 5.52 カ月であった。

3.2.4.1.2　治験責任医師の評価による TTR

治験責任医師の評価で奏効を達成した被験者の詳細を表 3:23 に示した。

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で、治験責任医師の評価により PR（確定）を達成した本剤群の 4 例の TTR は、それぞれ 13.47、6.80、8.51 及び 4.17 カ月であった。また、PR（確定）を達成したプラセボ群の 1 例の TTR は 1.25 カ月であった。

治験責任医師の評価で、クロスオーバー後に奏効（確定）を達成した被験者はいなかった【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 14.2.2.2b】。

3.2.4.2　CL2-95031-008 試験

本試験では OR（CR 又は PR）を達成した被験者がいなかったため、TTR は算出できなかった。したがって、本剤投与後に奏効が認められるまでの時間は評価できなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 11.2.4】。

3.2.4.3　AG120-C-002 試験

3.2.4.3.1　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、奏効を達成した胆管癌の被験者の詳細を表 3:26 に示した。最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）で PR（確定）を達成した 3 例の TTR は、それぞれ 7.4、3.7 及び 5.6 カ月であった。

3.2.5　DOR

3.2.5.1　AG120-C-005 試験

3.2.5.1.1　IRC の評価による DOR

IRC の評価で奏効を達成した被験者の詳細を表 3:21 に示した。

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で、IRC の評価により PR（確定）を達成した本剤群の 3 例の DOR は、それぞれ 2.79、2.73 及び 11.07 カ月であった。そのうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では、本剤の投与期間（それぞれ 11.04 及び 17.05 カ月）と比較して直近の全身性の前治療の期間（それぞれ 1.41 及び 0.95 カ月）が短く、本剤はより長期間投与できることが示された。残り 1 例（被験者番号 [redacted]）では、直近の全身性の前治療の期間（10.81 カ月）は本剤の投与期間（5.98 カ月）よりも長く、DOR は 2.73 カ月、TTR は 2.97 カ月であった。3 例中 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は疾患進行により全身性の前治療を中止し、残り 1 例（被験者番号 [redacted]）は有害事象により全身性の前治療を中止していた【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Listing 16.2.4.3.1】。

3.2.5.1.2　治験責任医師の評価による DOR

治験責任医師の評価で奏効を達成した被験者の詳細を表 3:23 に示した。

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で、治験責任医師の評価により PR（確定）を達成した本剤群の 4 例の DOR は、それぞれ 7.69、4.27、8.08 及び 8.77 カ月であった。これら 4 例では、直近の全身性の前治療の期間（0.95～6.51 カ月）が短かったことから、本剤はより長期間（11.04～22.54 カ月）投与できることが示された。

治験責任医師の評価で、クロスオーバー後に奏効（確定）を達成した被験者はいなかった【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Table 14.2.2.2b】。

3.2.5.2　CL2-95031-008 試験

本試験では OR（CR 又は PR）を達成した被験者がいなかったため、算出の対象となる DOR がなく、DOR は解析できなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 11.2.3】。

3.2.5.3　AG120-C-002 試験

3.2.5.3.1　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、奏効を達成した胆管癌の被験者の詳細を表 3:26 に示した。

最終データベースロック時点（2024 年 3 月 18 日）で PR（確定）を達成した 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。

3.2.6　HRQoL

AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験で HRQoL を評価した。

3.2.6.1　AG120-C-005 試験

最終データベースロック時点（2021 年 6 月 21 日）で、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 解析を実施した。結果を表 3:27 及び表 3:28 並びに図 3:15～図 3:19 に示す。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の減少がプラセボ群と比較して大幅に抑制された（スコアが高いほど身体機能が高い）。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（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 値=0.004）であった。

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（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（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（それぞれ表 3:27 及び表 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。

表 3:27　EORTC QLQ-C30：事前に規定したサブスケールを対象に混合効果モデル[1]で求めた来院ごとのベースラインからの変化量（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

Visit	Placebo (N=61)	Ivosidenib (N=126)
Subscale: Physical Functioning (higher scores denote better functioning)		
Cycle 2, Day 1		
n	21	67
Least Square Mean (SE)	-13.4 (2.95)	-2.4 (1.75)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		11.0 (4.23, 17.71)
p-value[2]		0.001
Cycle 3, Day 1		
n	9	50
Least Square Mean (SE)	-12.6 (3.86)	-0.3 (1.89)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		12.3 (3.88, 20.76)
p-value[2]		0.004
Subscale: Pain (higher scores denote worse symptoms)		
Cycle 2, Day 1		
n	21	67
Least Square Mean (SE)	12.5 (4.37)	2.1 (2.49)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		-10.4 (-20.27, -0.53)
p-value[2]		0.039
Cycle 3, Day 1		
n	9	50
Least Square Mean (SE)	-5.3 (5.99)	-1.3 (2.74)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		4.0 (-8.92, 16.96)
p-value[2]		0.542
Subscale: Appetite Loss (higher scores denote worse symptoms)		
Cycle 2, Day 1		
n	21	67
Least Square Mean (SE)	4.3 (4.58)	7.9 (2.61)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		3.6 (-6.76, 13.93)
p-value[2]		0.496
Cycle 3, Day 1		
n	9	50
Least Square Mean (SE)	3.2 (6.45)	-0.5 (2.91)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		-3.7 (-17.55, 10.22)
p-value[2]		0.604

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.2.7.9.1. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: CI = confidence interval; EORTC= European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT = intent-to-treat; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; SE = standard error.

1　A mixed effect model with repeated measurements 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 covariance matrix was used.

2　2-sided p-value is reported.

表 3:28　EORTC QLQ-BIL21：事前に規定したサブスケールを対象に混合効果モデル[1]で求めた来院ごとのベースラインからの変化量（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（ITT）

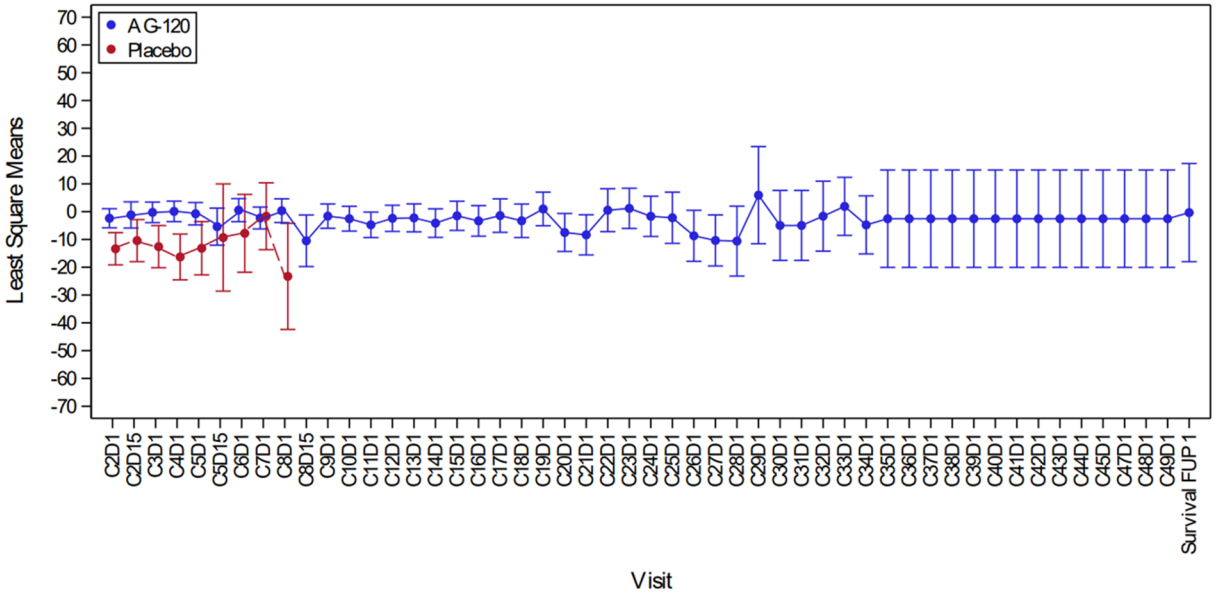
Visit	Placebo (N=61)	Ivosidenib (N=126)
Subscale: Eating (higher scores denote worse symptoms)		
Cycle 2, Day 1		
n	20	65
Least Square Mean (SE)	3.6 (3.18)	4.3 (1.84)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		0.7 (-6.57, 7.87)
p-value[2]		0.859
Cycle 3, Day 1		
n	9	48
Least Square Mean (SE)	4.1 (4.23)	-2.0 (2.02)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		-6.1 (-15.33, 3.10)
p-value[2]		0.193
Subscale: Pain (higher scores denote worse symptoms)		
Cycle 2, Day 1		
n	20	65
Least Square Mean (SE)	10.1 (3.50)	5.0 (1.95)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		-5.1 (-12.99, 2.80)
p-value[2]		0.205
Cycle 3, Day 1		
n	9	48
Least Square Mean (SE)	-2.1 (4.72)	2.2 (2.17)
Difference of Least Square Mean (95% CI)		4.3 (-5.89, 14.56)
p-value[2]		0.406

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.2.7.9.2. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: CI = confidence interval; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT = intent-to-treat; QLQ-BIL21 = Quality of Life Questionnaire Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer; SE = standard error.

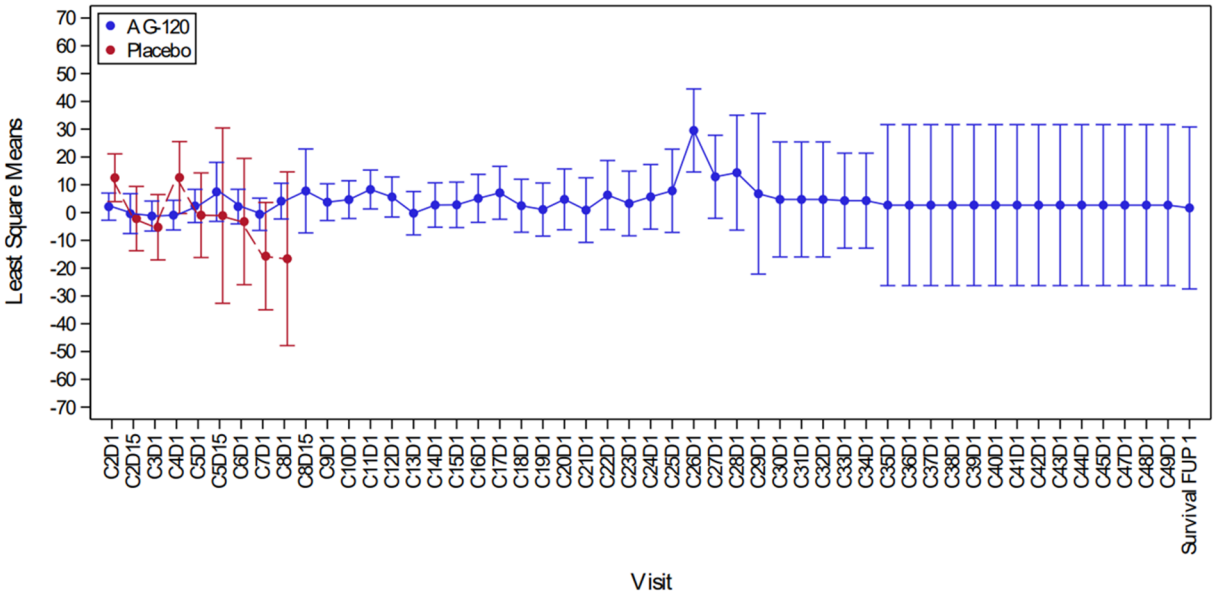
1　A mixed effect model with repeated measurements on the change from baseline scale score for each key domain was applied, with baseline score, treatment, visit, treatment-by-visit as fixed effects, and subject as random effect. Visit was treated as a categorical variable. Compound symmetry covariance matrix was used.

2　2-sided p-value is reported.

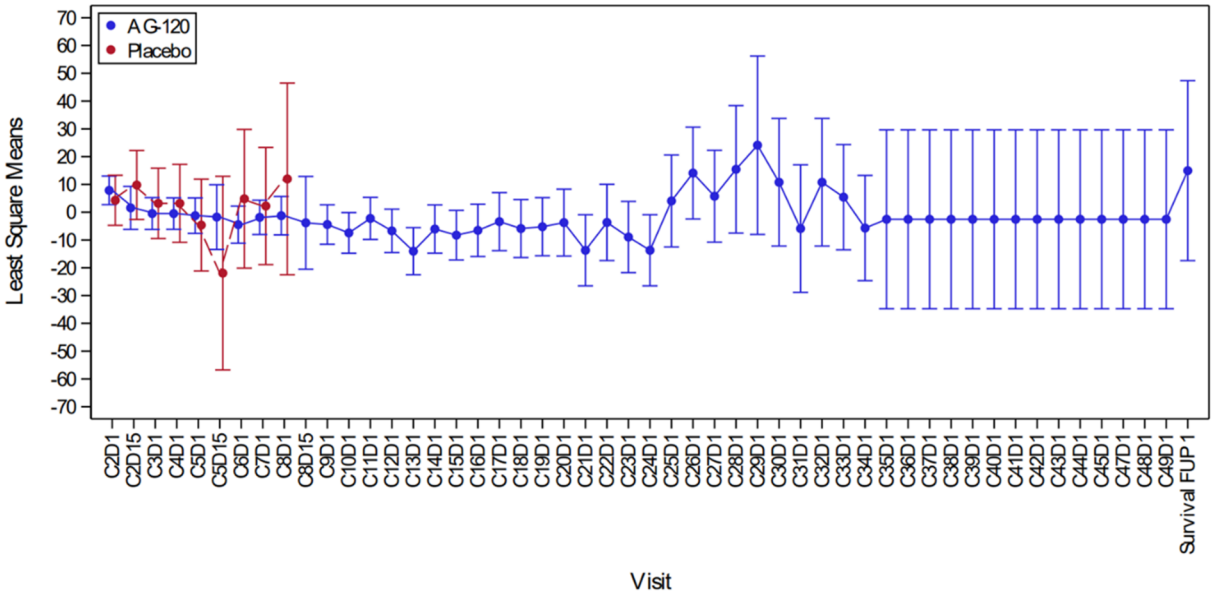
EORTC QLQ-30 の Physical Functioning サブスケールの時系列データは、本剤投与を継続した被験者で、HRQoL が維持されたことを示している（図 3:15）。プラセボ群では被験者数が少なかったが、ベースライン後に身体機能の悪化が観察された。本剤群では、事前に規定した他のサブスケールでも同様に、投与期間を通じて HRQoL が維持されていた（図 3:16～図 3:19）。



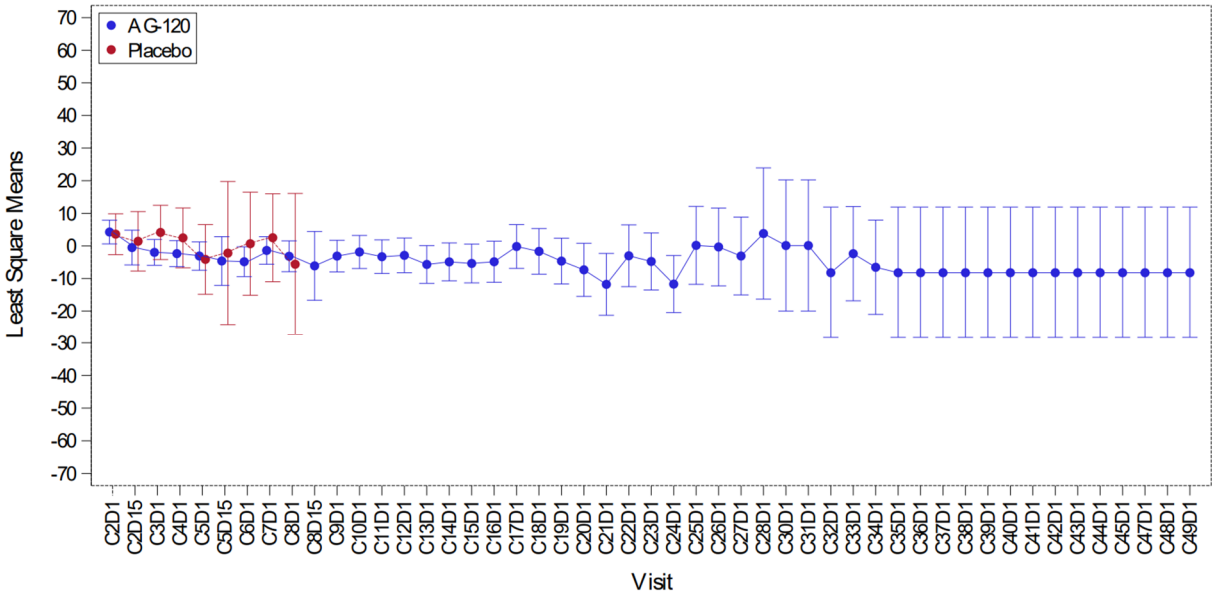
| Number of patients with QOL data: | | |



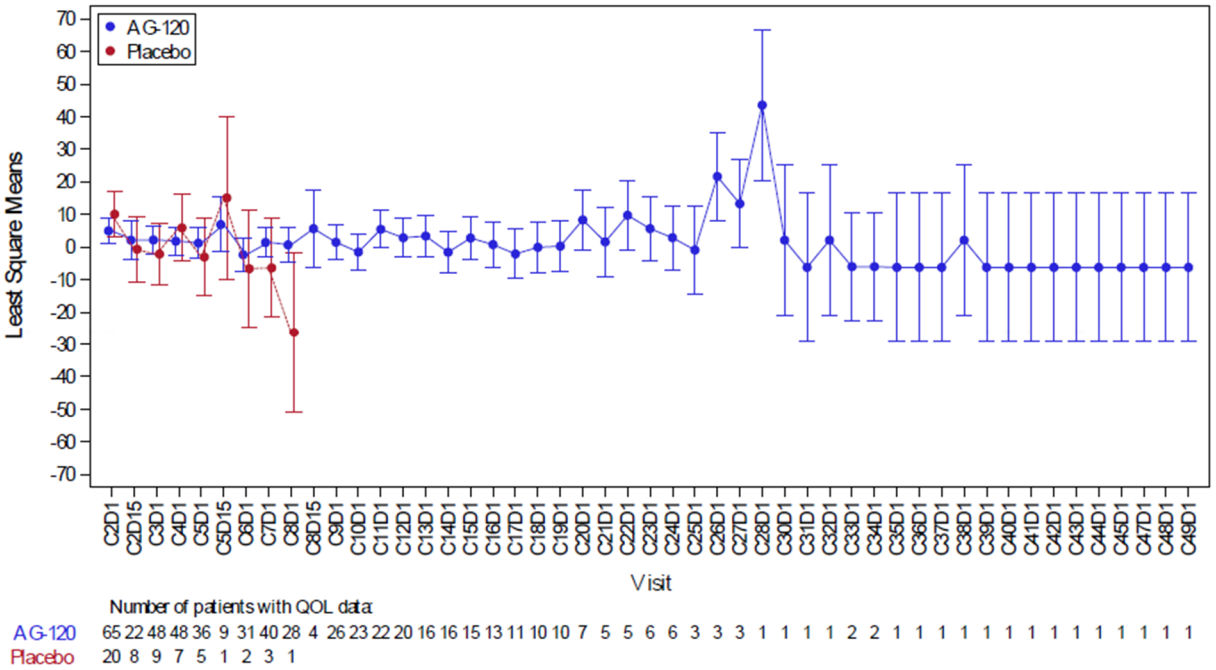
| Number of patients with QOL data: | | |



| Number of patients with QOL data: | | |



| Number of patients with QOL data: | | |



Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Figure 14.2.8. Final database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; CxDy = Cycle x, Day y; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT = intent-to-treat; QLQ-BIL21 = Quality of Life Questionnaire-Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer; QOL = quality of life.
Notes: End of Treatment 1 and Safety Follow-up visit were not included in the plot. 95% confidence intervals are plotted. Higher scores denote worse symptoms.

図 3:19　EORTC QLQ-BIL21：Pain サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（クロスオーバー前）－AG120-C-005 試験（評価結果がある ITT の被験者）

さらに、EORTC QLQ-C30 及び QLQ-BIL21 の他のすべてのサブスケールについて、C2D1 及び C3D1 におけるベースラインからの変化量の群間差を MMRM により解析した【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.2.7.9.3～Table 14.2.7.9.20】。C2D1 及び C3D1 における EORTC QLQ-C30 の Emotional Functioning サブスケール並びに C2D1 における EORTC QLQ-BIL21 の Anxiety サブスケールで、本剤群の方が良好な結果が得られた。C3D1 の Anxiety サブスケールでは、両群間に差は認められなかった。本剤群ではプラセボ群と比較して、C2D1 の EORTC QLQ-C30 の Cognitive Functioning サブスケールが良好に維持されていた。また、本剤群では、身体機能に関連する可能性のある 2 つの症状サブスケール（EORTC QLQ-C30 の Dyspnoea 及び EORTC QLQ-BIL21 の Tiredness）が、C2D1 に改善及び維持されていたが、プラセボ群では悪化が認められた。他のサブスケールでは、ベースラインから C2D1 又は C3D1 への変化量に群間差は認められなかった。

3.2.6.2　CL2-95031-008 試験

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）での EORTC QLQ-C-30 及び QLQ-BIL21 による HRQoL 評価並びに ED-5D-5L による医療経済アウトカム評価では、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-C-30 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-C-30 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）が認められた【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.7.2】。

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（5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.7.2）。

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、EOT 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【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.8.2】。

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【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.6.2】。

さらに、EORTC QLQ-C30 の Social Functioning 及び 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（5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.2.7.2）。

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、情緒面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、疼痛及び不安症状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。

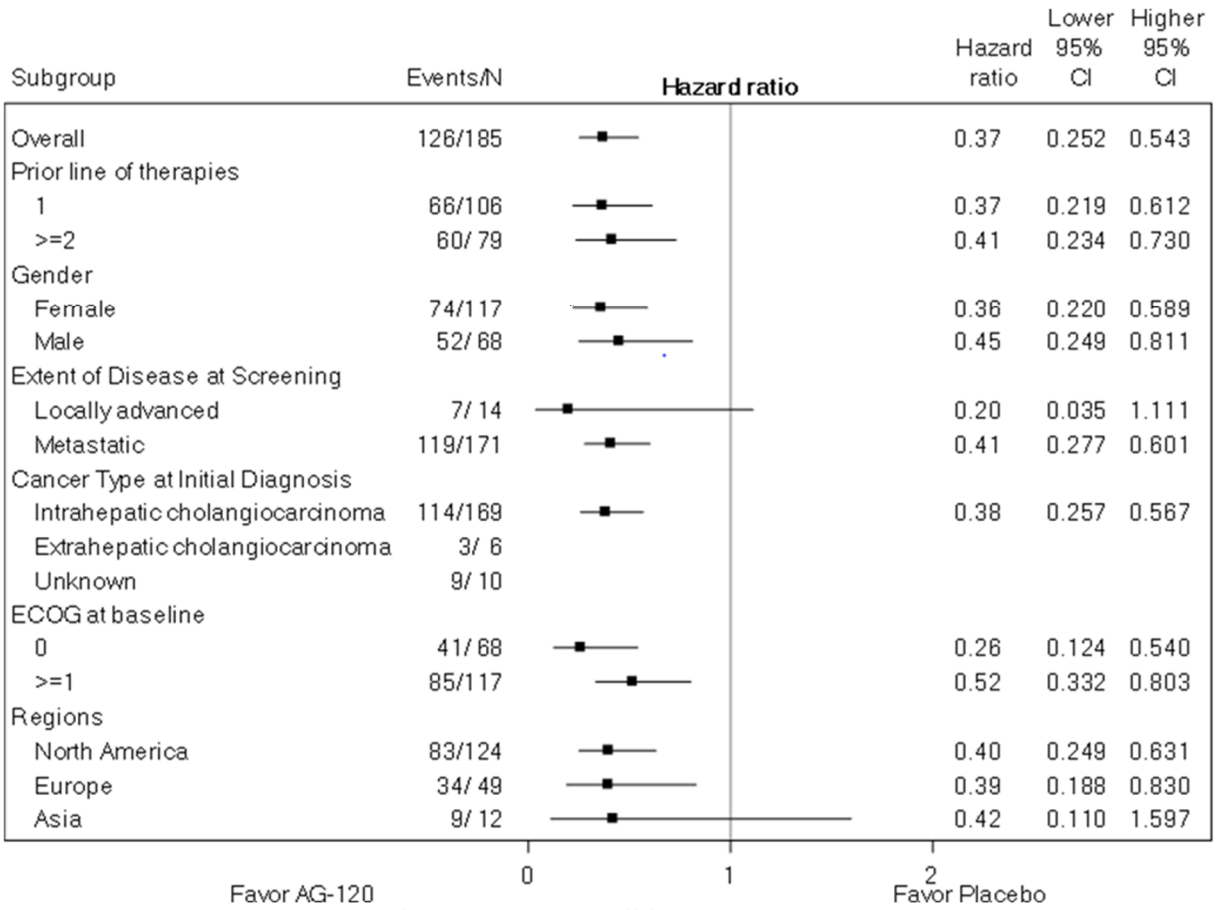
EORTC QLQ-C-30 及び QLQ-BIL21 による HRQoL 評価並びに EQ-5D-5L による医療経済アウトカム評価より、胆管癌の日本人被験者の生活の質（QoL）及び機能状態は維持され、疲労感、疼痛、胆道関連の症状は管理可能であることが示された。これらの結果は AG120-C-005 試験で得られた結果（3.2.6.1 項）と一貫しており、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与は、中等度の症状負担及び利便性の高い在宅での経口投与で QoL を維持することができ、初期の投与サイクルでの HRQoL の維持に有用であることを示唆している。

3.3　部分集団での結果の比較

AG120-C-005 試験で、PFS 及び OS の部分集団解析を実施した。

3.3.1　PFS

PFS の最終解析時点（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）でのフォレストプロットを図 3:20 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。

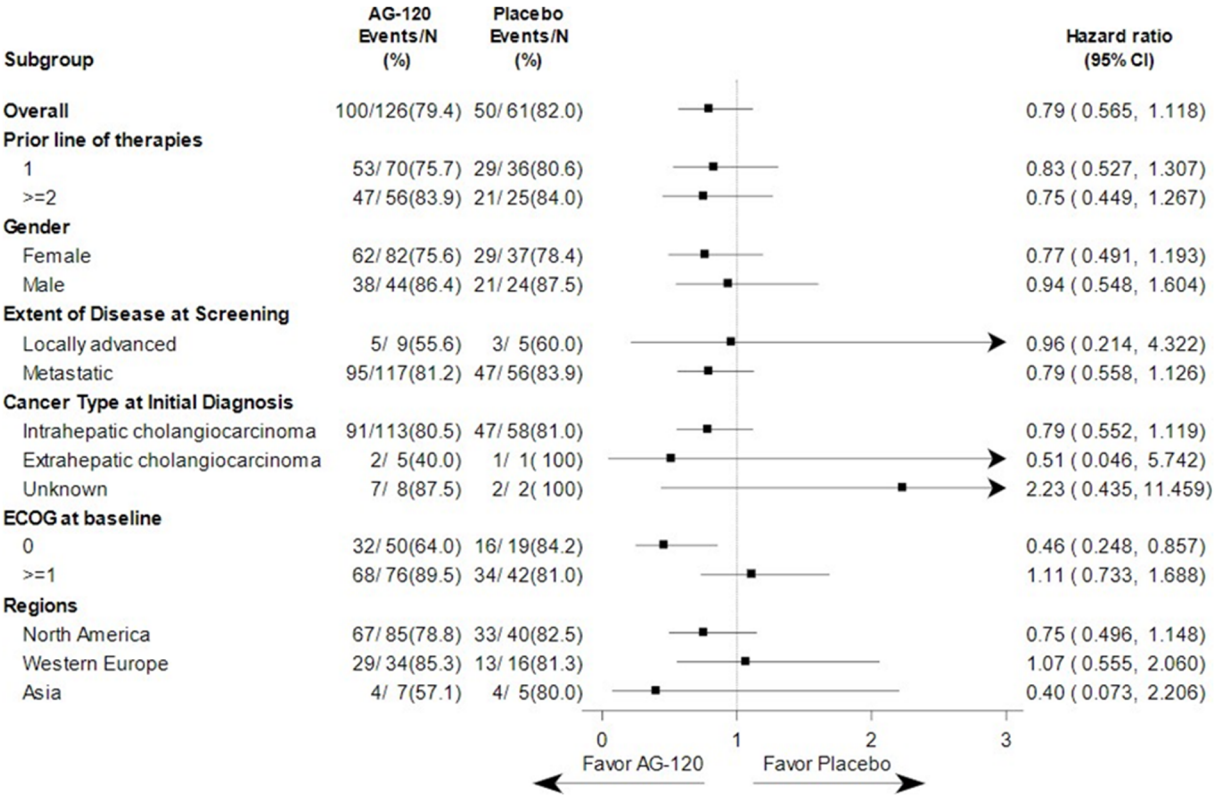


Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 CSR Figure 14.2.4. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Radiology Center; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival.
Notes: Scans after local Progressive Disease per Investigator assessment are excluded from this analysis.
Hazard ratio for 'Overall' is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the denominator.
Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization. Hazard ratio for each subgroup is calculated from the unstratified Cox regression model. Two-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 Sponsor medical monitor.
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 3:20　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）

3.3.2　OS

OS の最終解析時点（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）でのフォレストプロットを図 3:21 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; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.
Notes: Hazard ratio for "Overall" is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the comparator. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization. Hazard ratio for each subgroup is calculated from the unstratified Cox regression model. Two-sided 95% CI is displayed.
Prior line of therapies is based on the actual prior lines that subjects received per eligibility, reviewed by Sponsor medical monitor.
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 3:21　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.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用法及び用量の選択

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、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。

4.2　用法及び用量の選択を裏付けるデータ

AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験において、IDH1m を有し治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌の成人患者から得られた PK、薬力学、安全性及び有効性データは、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に対する推奨臨床用量として、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を選択することを支持している。

用法及び用量の選択の根拠を以下の項に示した。

各試験の PK 及び PK/薬力学解析計画書に記載した以下の被験者集団（解析対象集団）を用いて、PK 及び PK/薬力学を評価した。

- PK 解析対象集団：組み入れられ、被験薬（本剤）を 1 回以上投与され、PK パラメータの評価に十分な血漿検体データのあるすべての被験者の集団。
- 薬力学解析対象集団：組み入れられ、いずれかの用量で治験薬を投与され、薬力学パラメータの評価に十分な血漿検体データのある被験者の集団。

4.2.1　薬物動態

PK 解析の結果、イボシデニブのクリアランス及び分布容積、並びに定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最低血漿中濃度（C_{min}）は日本人被験者と外国人被験者で同程度であった。これらの結果より、民族的要因に基づく用量調節は必要ないことが示された（【2.7.2_1.4】項）。

本剤の $t_{1/2}$ は 39～78 時間であり、定常状態は投与後 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 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 であり、軽度から中等度の蓄積が認められた。定常状態の見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）は 100 mg 1 日 2 回から 1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で 3.45～12.8 L/hr であった。曝露量の増加は、用量に比例した増加を下回るものであった。

AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験において異なる集団から得られた PK プロファイルは、C_{max} までの時間（t_{max}）がわずかに異なり、1 日 1 回反復投与後の蓄積が低かったものの、同様であった。定常状態でのトラフ濃度の幾何平均値は約 2058 ng/mL であった（【2.7.2_1.4.1】項）。

胆管癌の被験者に本剤を単回及び反復投与したときの PK について、詳細データを【2.7.2_2.2、3.1】項に示す。

4.2.2　薬力学

胆管癌の被験者では、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。本剤を反復経口投与したとき、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、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。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、C2D1 における血漿中 2-HG 阻害率の平均値は、AG120-C-002 試験、AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の胆管癌の被験者で、それぞれ 77.5%、75.0%及び 73.3%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）。

AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験の薬力学の結果は、AG120-C-002 試験の薬力学の結果及び 500 mg 1 日 1 回投与の選択を支持している。

胆管癌被験者から得られた本剤の薬力学の詳細データを、AG120-C-002 試験では【2.7.2_2.2.1.2】項に、AG120-C-005 試験では【2.7.2_2.2.2.2】項に、CL2-95031-008 試験では【2.7.2_2.2.3.2】項に示す。

4.2.3　有効性

推奨用法・用量である 500 mg 1 日 1 回投与での本剤の有効性は、AG120-C-002 試験の有効性の結果によって裏付けられた（2.3 項）。500 mg 1 日 1 回投与での OS の中央値（95% CI）は 11.9 カ月（8.3～20.6 カ月）であった。本試験では複数の用量が投与されたが、500 mg 未満及び 500 mg 超を投与された胆管癌の被験者数が比較的少なかったため（それぞれ 6 例及び 5 例）、用量－反応解析は実施しなかった。

推奨用法・用量である 500 mg 1 日 1 回投与の胆管癌患者での有効性は、AG120-C-005 試験の有効性の結果に基づいて確立された（2.1 項）。本剤群ではプラセボ群と比較して、IRC の評価による PFS が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）。OS でも、本剤群で良好な改善が認められた。OS では統計学的な有意差はなかったが（片側 p=0.093）、本剤群の OS はプラセボ群と比較して改善していた（HR：0.79、95% CI：0.56～1.12）。この結果は、プラセボ群の 70.5%の被験者が、放射線画像検査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。RPSFT モデルを用いた追加解析でクロスオーバーの影響を調整した結果から、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）。

500 mg 1 日 1 回投与での本剤の日本人胆管癌患者に対する有効性は、CL2-95031-008 試験の結果より確認した。IRC の評価による PFS で、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与の統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示され、本試験の主要目的が達成された。12 例の被験者での 6 カ月時点の PFS 率は 25.0%、PFS の中央値は 2.7 カ月であった。感度分析によりこれらの結果が確認された。また、副次評価項目である治験責任医師の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 33.3%で、PFS 率の Kaplan-Meier 推定値は海外試験の結果と一貫しており、主要評価項目の結果を裏付けた。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 SD が認められた。OS の中央値は未到達であり、6 カ月時点の生存率は 83.3%であった。さらに、HRQoL の評価により身体及び情緒機能は良好で安定していることが示され、疾患進行を遅らせ、被験者の QoL を維持する本剤の持続的な有効性が認められた（2.2 項）。

国内で実施した CL2-95031-008 試験から、本剤 500 mg 1 日 1 回の投与は、日本人胆管癌患者に対しても有効であることが示され、海外で実施した AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の結果が日本人集団にも適用できることが確認された。

4.3　曝露－反応関係

AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験の胆管癌の被験者から得られた安全性及び有効性に関する曝露－反応解析の詳細を【2.7.2_2.5】項に示す。

本剤の治療用量で、有効性及び安全性のいずれでも、曝露量の増加に伴う反応の変化は認められなかった。両試験から得られた PFS 及び ORR は、観察された曝露量の範囲全体で同程度であった。ベースライン時の ECOG PS を補正すると、OS も曝露量の範囲全体で類似していた。したがって、本剤は広範な曝露量の範囲で安全かつ有効であり、安全性及び有効性のいずれに対しても用量に依存した影響は認められなかった。

被験者数が少なかったため、CL2-95031-008 試験の日本人被験者を対象とした曝露－反応解析は実施しなかった。

4.4　用量変更

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び 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で行われた用量変更の詳細を【2.7.4_1.2.2】項に示す。

4.5　要約

胆管癌の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの PK 及び薬力学プロファイルは、治療歴のある局所進行又は転移性胆管癌患者での良好なベネフィットーリスクプロファイルを裏付けるものであった。当該用量での全般的な臨床データ、特に本剤により PFS 及び OS の持続的な改善がみられたこと、並びに PK 及び薬力学データに基づき、申請する効能又は効果での推奨用法・用量として、500 mg 1 日 1 回投与を選択することの妥当性が裏付けられる。

4.6　用量についての検討事項

4.6.1　年齢、性別及び人種

年齢、性別又は人種による用量調節は不要である。年齢、性別及び人種による PK、有効性及び安全性についての部分集団解析の結果を、それぞれ【2.7.2_3.3.3】項及び【2.7.2_3.3.4】項、3.3 項、及び【2.7.4_5.1】項に示す。

4.6.2　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者では本剤の用量調節は不要である。ベースライン時の腎機能別の PK 解析の結果は【2.7.2_3.3.1】項に示す。ベースライン時の腎機能別の安全性解析の結果は【2.7.4_5.1.5】項に示す。重度又は末期の腎機能障害患者における PK 及び安全性は不明である。したがって、重度の腎機能障害患者に対する本剤の使用には注意が必要である。

4.6.3　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者では本剤の用量調節は不要である。ベースライン時の肝機能別の PK 解析の結果は【2.7.2_3.3.2】項に示す。ベースライン時の肝機能別の安全性解析の結果は【2.7.4_5.1.6】項に示す。

重度の肝機能障害患者における PK 及び安全性は不明である。したがって、重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用には注意が必要である。

5.　効果の持続、耐薬性

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験のいずれでも、減量及び投与中止はまれであった。AG120-C-005 試験での投与の持続性は図 3:1 及び図 3:2 に示しており、本剤群 126 例のうち 19 例、及びプラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした 43 例のうち 7 例が、本剤の投与を 1 年以上継続していた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR_Addendum 2_Table 14.1.12】。

進行性の胆管癌患者での本剤の有効性を裏付ける臨床的エビデンスを 3.2 項に記載し、以下に要約する。

本剤の単剤投与は、海外で実施した AG120-C-005 試験の複数の有効性評価項目で顕著な臨床効果を示した。CL2-95031-008 試験から得られた日本人被験者での有効性の結果と、海外で実施した AG120-C-002 試験に組み入れられた胆管癌患者のサブセットからの追加の有効性の結果により、臨床的に意義のある結果がさらに裏付けられた。認められた有効性は疾患コントロール及び PFS の延長を含み、500 mg 1 日 1 回投与で達成されたイボシデニブの持続的な曝露及び標的である 2-HG の阻害とも一貫している。これらのデータ全体から、本剤は、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、効果的で忍容性の良好な標的療法であることが示唆された。

- AG120-C-005 試験において、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。PR 又は SD を達成した被験者では、疾患コントロールが持続した。本剤群の 3、6、9、12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 44.8%、32.0%、21.9%及び 21.9%であり、プラセボ群の 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（3.2.1.1.1 項）。
  - AG120-C-005 試験での治験責任医師の評価による PFS の結果から、本剤のプラセボに対する PFS の改善効果が裏付けられた（3.2.1.1.2 項）。
- CL-95031-008 試験で胆管癌の日本人被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、統計学的に有意なベネフィットを示し、6 カ月時点の PFS 率は 25.0%（90% CI：8.1%～46.5%、片側 p=0.0032）、PFS の中央値は 2.7 カ月であった。副次評価項目もこれらの結果を裏付けるものであり、治験責任医師評価による 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 SD が認められた（3.2.1.2 項、3.2.3.2 項）。
- AG120-C-002 試験で胆管癌の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、治験責任医師の評価による 6 及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 36.9%及び 20.3%であり、上述の結果をさらに裏付けるものであった（3.2.1.3 項）。
- AG120-C-005 試験では、本剤群でプラセボ群と比較して生存に関するベネフィットが認められ、OS の 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 カ月であったが、統計学的に有意な p 値は得られなかった（片側 p=0.093）。この結果は、プラセボ群の大部分（70.5%）の被験者が、放射線画像検査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。12 カ月時点の生存率は、本剤群で 42.9%、プラセボ群で 35.8%であった。さらに、事前に規定した RPSFT モデルを用いた解析でクロスオーバーの影響を調整した結果、プラセボ群の OS の中央値は 5.1 カ月（HR：0.49、95% CI：0.34～0.70 カ月、片側 p<0.0001）であった。RPSFT モデルで調整した OS の結果は、最近のいくつかの公表論文で報告された二次治療での OS の結果（約 6 カ月）と同程度であった（3.2.2.1 項）。
- CL2-95031-008 試験から得られた日本人被験者の有効性データより、半数以上の被験者で SD が認められ、6 カ月時点の生存率が 83.3%であったことから、上述の結果がさらに裏付けられた（3.2.2.2 項、3.2.3.2 項）。
- AG120-C-002 試験で胆管癌の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したとき、OS の中央値（95% CI）は 11.9 カ月（8.3～20.6 カ月）であり、上述の結果をさらに裏付けるものであった（3.2.2.3 項）。

6. 参考文献

1) Wardell CP, Fujita M, Yamada T, et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. J Hepatol. 2018;68(5):959-69. [PE0180080]
2) Mody K, Jain P, El-Refai SM, et al. Clinical, genomic, and transcriptomic data profiling of biliary tract cancer reveals subtype-specific immune signatures. JCO Precis Oncol. 2022 Jun;6:e2100510. [PE0180079]
3) 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].
4) 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. doi:10.21037/jgo.2019.03.10. [PE0162858]
5) 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]
6) 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].
7) 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. doi:10.1038/nature13441. [PE0163621]
8) 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. doi:10.1002/cncr.29471. [PE0162864]
9) Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34:156. doi: 10.1186/s13046-015-0267-x. [PE0165117]
10) 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. doi:10.1093/annonc/mdu162. [PE0163327]
11) Robins JM and Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods. 1991;20(8): 2609-31. [PE0163516]
12) Watkins C, Huang X, Latimer N, et al. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. Pharm Stat. 2013;12(6):348-57. [PE0162990]
13) European Medicines Agency (EMA). EMA/845963/2018: Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. 2018. [PE0152460]
14) 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]
15) 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. [PE0165118]
16) 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]

7. 付録

7.1 *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌患者を対象とした本剤の有効性試験の結果

試験 試験の実施状況 DCO 日/DBL 日	投与方法	胆管癌の被験者数	主要評価項目	p 値	重要な副次評価項目	p 値
海外第 III 相試験 AG120-C-005 完了 最終 DBL：2021/6/21	本剤 500 mg を 1 日 1 回	126 例	IRC の評価による PFS HR：0.37 （95% CI：0.25～0.54） PFS の中央値：2.7 カ月 （95% CI：1.6～4.2 カ月） PFS 率 6 カ月時点：32.0% 12 カ月時点：21.9%	片側 p 値： <0.0001	OS HR：0.79 （95% CI：0.56～1.12） RPSFT で調整した HR： 0.49（95% CI：0.34～0.70） OS の中央値：10.3 カ月 （95% CI：7.8～12.4 カ月） 生存率 6 カ月時点：68.8% 12 カ月時点 42.9% 18 カ月時点：29.9%	片側 p 値： 0.093 片側 p 値 （RPSFT）： <0.0001
	プラセボ	61 例	PFS の中央値：1.4 カ月 （95% CI：1.4～1.6 カ月） PFS 率 6 カ月時点：推測不能 12 カ月時点：推測不能	NA	OS の中央値：7.5 カ月 （95% CI：4.8～11.1 カ月） RPSFT で調整した OS の中央値：5.1 カ月 （95% CI：3.8～7.6 カ月） 生存率 6 カ月時点：57.4% 12 カ月時点：35.8% 18 カ月時点：25.6% RPSFT で調整した生存率 6 カ月時点：47.5%	NA

試験 試験の実施状況 DCO 日/DBL 日	投与方法	胆管癌の被験者数	主要評価項目	p 値	重要な副次評価項目	p 値
					12 カ月時点：17.1% 18 カ月時点：9.5%	
国内第 II 相試験 CL2-95031-008 試験継続中 DCO：2024/10/1	本剤 500 mg を 1 日 1 回	12 例	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%	片側 p 値：0.0032	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） 9 カ月時点の PFS 率：16.7% OS OS の中央値：NE （95% CI：5.19 カ月～NE） 生存率 6 カ月時点：83.3% 9 カ月時点：53.6%	NA
海外第 I 相試験 AG120-C-002 完了 最終 DBL：2024/3/18	本剤 100 mg を 1 日 2 回、又は 300、400、500、600、800、900、若しくは 1200 mg を 1 日 1 回（用量漸増パート）及び本剤 500 mg を 1 日 1 回（拡大パート）	73 例 （500 mg を 1 日 1 回投与：62 例）	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) PFS 率 6 カ月時点：36.9% 12 カ月時点：20.3%	NA	OS OS の中央値：11.9 カ月 （95% CI：8.3～20.6 カ月） 生存率 6 カ月時点：75.0% 12 カ月時点：48.8%	NA

略語・略号：CI = 信頼区間；DBL = データベースロック；DCO = データカットオフ；HR = ハザード比；IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1；IRC = 独立画像判定機関；NA = 該当なし；NE = 推定不能；OS = 全生存（期間）；PFS = 無増悪生存（期間）；RPSFT = Rank Preserving Structural Failure Time