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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　医薬品への曝露 8
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1　安全性解析に含めた患者を対象とした試験の叙述 9
1.1.2　データの併合 12
1.1.3　解析対象集団 13
1.1.4　安全性評価の概略 13
1.1.5　全般的な統計方法 13
1.2　全般的な曝露状況 15
1.2.1　治験薬の曝露状況 15
1.2.2　用量変更 17
1.3　被験者の内訳 18
1.4　人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.4.1　人口統計学的特性 19
1.4.2　ベースライン時の疾患特性及び治療歴 22
1.4.3　併用薬 25

2.　有害事象 25
2.1　有害事象の解析 25
2.1.1　有害事象の概要 25
2.1.2　比較的よくみられる有害事象 28
2.1.3　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象 32
2.1.4　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象 35
2.1.5　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象 38
2.1.6　死亡 41
2.1.7　重篤な有害事象 44
2.1.8　その他の重要な有害事象 48
2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 48
2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 51
2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象 58
2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析 61
2.1.10　特に注目すべき有害事象 65
2.1.10.1　心電図 QT 延長 65
2.1.11　臨床的に重要なその他の有害事象 70
2.1.11.1　ギラン・バレー症候群 70
2.1.11.2　白質脳症（進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群を含む） 70
2.1.11.3　分化症候群 71
2.2　個別有害事象の文章による説明 71

3.　臨床検査値の評価 72
3.1　血液学的検査値 72
3.1.1　新たな又は悪化した血液学的検査値異常 72
3.1.2　血液学的検査値のシフト 74
3.1.3　血液学的検査値の推移 76
3.2　血液生化学検査値 76
3.2.1　新たな又は悪化した血液生化学検査値異常 76
3.2.2　血液生化学検査値のシフト 80
3.2.3　血液生化学検査値の推移 83

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 83
4.1　バイタルサイン 83
4.2　身体的所見 85
4.3　心電図 85
4.4　ECOG PS 86
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 87
5.1　内因性要因 87
5.1.1　年齢別の有害事象 87
5.1.2　男女別の有害事象 90
5.1.3　人種別の有害事象 93
5.1.3.1　日本人集団での安全性 93
5.1.3.2　人種別の部分集団解析 94
5.1.4　民族別の有害事象 97
5.1.5　ベースライン時の腎機能別の有害事象 97
5.1.5.1　クレアチニンクリアランス 97
5.1.5.2　推算糸球体濾過量 102
5.1.6　ベースライン時の肝機能別の有害事象 107
5.2　外因性要因 113
5.2.1　地域別の有害事象 113
5.3　薬物間相互作用 116
5.3.1　他の薬剤による本剤への影響及びガイダンス 116
5.3.1.1　CYP3A4 阻害剤 116
5.3.1.2　CYP3A4 誘導剤 116
5.3.1.3　胃酸抑制剤 116
5.4　妊娠及び授乳時の使用 117
5.5　医療過誤 117
5.6　過量投与 117
5.7　薬物乱用 117
5.8　離脱症状及び反跳現象 117
5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 117
6.　市販後データ 118
7.　参考文献 119
8.　付録 120
8.1　患者を対象とした安全性データに寄与する本剤の臨床試験の概要 120

表目次

表 1:1　「がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌」の効能又は効果を裏付ける臨床試験、及び本剤 500 mg 1 日 1 回の単剤投与を受けた被験者数 10
表 1:2　併合解析集団 13
表 1:3　曝露期間及び曝露量の要約－胆管癌（安全性解析対象集団） 16
表 1:4　用量変更の要約－胆管癌（安全性解析対象集団） 17
表 1:5　被験者の内訳の要約―胆管癌（安全性解析対象集団） 19
表 1:6　人口統計学的特性－胆管癌（安全性解析対象集団） 20
表 1:7　ベースライン時の疾患特性及び治療歴－胆管癌（安全性解析対象集団） 23
表 2:1　TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団） 26
表 2:2　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 5%以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 29
表 2:3　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 33
表 2:4　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 2%以上の治験薬と関連する TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 36
表 2:5　治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 39
表 2:6　死亡に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 42
表 2:7　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が PT で 2%以上の重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 45
表 2:8　治験薬と関連する重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 46
表 2:9　治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 49
表 2:10　治験薬の投与中断に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 52
表 2:11　治験薬の減量に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 59
表 2:12　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が SOC 別で 30%以上及び PT 別で 5%以上の TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 62
表 2:13　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団） 66
表 2:14　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の初回発現までの日数－胆管癌（安全性解析対象集団） 69
表 2:15　本剤の臨床開発プログラムでの個別症例の叙述 72
表 3:1　治験薬投与期間中に新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常–胆管癌（安全性解析対象集団） 73
表 3:2　血液学的検査値のベースライン時からのシフト：治験薬投与期間中の最悪グレードがグレード 3 又は 4 の検査項目–胆管癌（安全性解析対象集団） 75
表 3:3　治験薬投与期間中に新たに発現又は悪化した血液生化学検査値異常–胆管癌（安全性解析対象集団） 77
表 3:4　血液生化学検査値のベースライン時からのシフト：治験薬投与期間中の最悪グレードがグレード 3 又は 4 の検査項目–胆管癌（安全性解析対象集団） 80
表 4:1　バイタルサインの異常に関連する TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 84
表 4:2　治験薬投与期間中の注目すべき心電図の値－胆管癌（安全性解析対象集団） 85

表 5:1　年齢グループ間の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....88
表 5:2　男女間の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....91
表 5:3　胆管癌患者の併合集団（240 例）で人種間（白人及びアジア人）の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....95
表 5:4　クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）.....98
表 5:5　胆管癌患者の併合集団（240 例）においてクレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....100
表 5:6　eGFR に基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）.....103
表 5:7　胆管癌患者の併合集団（240 例）において eGFR に基づくベースライン時の腎機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団） 105
表 5:8　ベースライン時の肝機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）.....108
表 5:9　胆管癌患者の併合集団（240 例）においてベースライン時の肝機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....110
表 5:10　胆管癌患者の併合集団（240 例）で地域別の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）.....114

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）
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症 2019
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの performance status
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
ISS	Integrated Summary of Safety	―
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	―
OS	Overall survival	全生存（期間）
PFS	Progression-free survival	無増悪生存（期間）
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate (heart-rate corrected QT interval)	心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
R/R	Relapsed or refractory	再発及び/又は難治性
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式

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）
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

1.　医薬品への曝露

1.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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®、国内での販売名：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（AML）を効能又は効果として、2024 年 6 月に本剤の製造販売承認申請を行い、2025 年 3 月に承認を取得した。

本 2.7.4 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）を裏付ける安全性の概要を示す。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。

本剤の安全性プロファイルは、*IDH1* 遺伝子変異陽性の AML を効能又は効果とした本剤の承認審査で既に評価されている。また、本 2.7.4 項で要約した本剤の安全性プロファイルは、AML の承認申請時に提出した資料と一致している。

臨床開発プログラム中で本剤の安全性を裏付けるデータを提供する試験を 1.1.1 項に示し、データ併合の方法を 1.1.2 項に示す。

1.1.1　安全性解析に含めた患者を対象とした試験の叙述

セルヴィエグループは、2021 年 4 月 1 日付で Agios Pharmaceuticals 社のオンコロジービジネスを取得した。したがって、安全性解析に含めた AG120-C-005 試験及び AG120-C-002 試験は、試験開始時から Agios Pharmaceuticals 社が治験依頼者であり、総括報告書（CSR）を作成した［AG120-C-005 試験は CSR Addendum 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）まで、AG120-C-002 試験は CSR Addendum 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）まで］。

本剤の使用に関する安全性の根拠は、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）の結果で構成されている。これらの試験の結果から、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）に対して、本剤 500 mg を 1 日 1 回投与したときの臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが示された（表 1:1 参照）。

AG120-C-005 試験は、IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として、本剤の有効性、安全性、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。

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。

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。

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験で本剤 500 mg 1 日 1 回の単剤投与を受けた胆管癌患者の併合集団（240 例）の結果は、本剤の安全性プロファイルを支持している。

表 1:1　「がん化学療法後に増悪した *IDH1* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な胆道癌」の効能又は効果を裏付ける臨床試験、及び本剤 500 mg 1 日 1 回の単剤投与を受けた被験者数

試験番号	試験デザイン	被験者数	データカットオフ/DBL
胆管癌患者を対象とした海外第 III 相試験			
AG120-C-005 完了	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者を対象として、本剤を経口投与する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	（無作為化された被験者[1]/安全性解析対象集団） 本剤群：126 例/123 例 プラセボ群：61 例/59 例 本剤投与を受けた被験者の総数：166 例[2]	【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR】 安全性解析： 2019 年 1 月 31 日 【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1】 安全性解析： 2020 年 5 月 31 日 【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2】 安全性解析： 2021 年 6 月 21 日（最終 DBL）
胆管癌患者を対象とした国内第 II 相試験			
CL2-95031-008 試験継続中	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌の日本人患者を対象として、本剤を経口投与する第 II 相、非盲検、多施設共同試験	本剤（投与）：12 例	【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR】 安全性解析： 2024 年 10 月 1 日 【5.3.6.3_[redacted]PBRER】 SAE 追跡： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
胆管癌及びその他の固形腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験			
AG120-C-002 完了	IDH1m を有する進行性固形腫瘍患者を対象として、本剤を経口投与したときの安全性、PK、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び拡大試験	全被験者（すべての腫瘍タイプ及び用量）：168 例 本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた被験者：130 例 本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた胆管癌患者：62 例（用量漸増パート：13 例、拡大パート：49 例）	【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR】 安全性解析： 2017 年 5 月 12 日 【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1】 安全性解析： 2019 年 1 月 16 日 【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum】 安全性解析： 2024 年 3 月 18 日（最終 DBL）

略語・略号：CSR = 総括報告書；DBL = データベースロック；IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1；IDH1m = IDH1 変異；PBRER = 定期的ベネフィット・リスク評価報告；PK = 薬物動態；SAE = 重篤な有害事象

1　本剤群とプラセボ群に 2：1 の比率で無作為化した。

2　この 166 例には、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与に無作為化された 123 例及びプラセボ群に無作為化された後、疾患進行により本剤投与へクロスオーバーした 43 例が含まれる。

2018 年 7 月 20 日に米国で本剤の承認を取得以降、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、市販後の本剤の推定投与患者数は[redacted] 例である[1]【5.3.6.3_[redacted]PBRER】。

胆管癌の患者集団に本剤を単剤療法として投与したときの安全性データを提供する臨床試験の一覧表を 8.1 項に示す。試験方法の叙述を以下に示し、その安全性データを本 2.7.4 項で要約する。

臨床試験の叙述

胆管癌

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、本剤を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する第 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。被験者を、本剤 500 mg の 1 日 1 回経口投与又はプラセボの 1 日 1 回経口投与に 2：1 の比率で無作為化した。治験責任医師から要請があった場合、治験依頼者のメディカルモニターと協議して疾患進行を確認した後、被験者及び試験実施施設のスタッフに対して、割り付けられた治験薬の盲検を解除した。プラセボ群に無作為化され、投与終了時来院でも適格性基準を継続して満たしていると判断された被験者は、クロスオーバーして本剤の投与を受ける機会を与えられた。この場合の適格性基準は、無作為化時の適格性基準と同じであった。

本試験の Primary CSR のデータカットオフ日は 2019 年 1 月 31 日であり、CSR Addendum 1 のデータカットオフ日は 2020 年 5 月 31 日であった。被験者の組入れは、2020 年 5 月 31 日のデータカットオフまでに完了した。本 2.7.4 項及び CSR Addendum 2 に含まれる AG120-C-005 試験のデータ解析のデータベースロック日は 2021 年 6 月 21 日であった。2021 年 6 月 21 日時点で、187 例が無作為化され、そのうち 182 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた（本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例）。182 例のうち 166 例が本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた（プラセボ群に無作為化された後、本剤投与へクロスオーバーした 43 例を含む）。

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第 II 相、非盲検、多施設共同試験である。本試験の被験者は、治癒切除、移植又は焼灼療法の適応とならない、組織学的に確認された *IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌患者であった。被験者は疾患進行が認められ、進行性疾患（切除不能又は転移性）に対する治療として 1 又は 2 レジメンの前治療を受けていた。すべての被験者で、前治療の少なくとも 1 レジメンは、ゲムシタビン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）を含む化学療法であった。

試験期間は、プレスクリーニング期間、投与前/スクリーニング期間、投与期間及び投与終了時来院、投与後追跡調査来院、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の追跡調査で構成された。

被験者は、28 日サイクルで Day 1～28 に本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた。Cycle 1 の Day 1（C1D1）を投与開始日として連日投与し、サイクル間にあらかじめ計画した休薬期間は設けなかった。

本 2.7.4 項に含まれる CL2-95031-008 試験のデータカットオフ日は 2024 年 10 月 1 日である。

[1] 推定投与患者数は、本剤の平均 1 日用量を 250 mg × 2 錠、1 カ月を 30.4 日として、[redacted]に基づき算出した。

2024 年 10 月 1 日時点で本試験は継続中であり、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた 12 例が、本 2.7.4 項での安全性解析に含まれている。被験者の組入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月に完了した。

胆管癌を含む固形腫瘍

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性固形腫瘍（胆管癌、神経膠腫、軟骨肉腫及びその他の固形腫瘍を含む）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第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び拡大試験である。本試験は、最大耐量（MTD）及び/又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増パートと、MTD/RP2D の安全性及び忍容性をさらに評価するための拡大パートで構成された。

用量漸増パートでは標準的な「3+3」デザインを採用した。用量漸増パートでは、同意が得られ適格性基準を満たした 45 例を、本剤を逐次増量する連続したコホートに組み入れる計画であった。最初に、被験者は 28 日サイクルで Day 1～28 に本剤 100 mg を 1 日 2 回（約 12 時間ごと）経口投与された。最初のコホートの後、得られた PK プロファイルに基づいて 1 日 2 回投与は不採用とし、以降の高用量では 1 日 1 回投与レジメン（投与量：300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg）を採用した。

拡大パートでは、本剤の推奨用量は 500 mg の 1 日 1 回投与であった。この推奨用量は、用量漸増パートで本剤を投与したときの PK/薬力学、安全性及び臨床効果に基づいて設定した。

本試験の Primary CSR のデータカットオフ日は 2017 年 5 月 12 日であった。CSR Addendum 1 のデータカットオフ日は 2019 年 1 月 16 日であった。CSR Final Addendum の最終データベースロック日は 2024 年 3 月 18 日であった。被験者の組入れは、Primary CSR のデータカットオフ日（2017 年 5 月 12 日）より前に完了した。

2024 年 3 月 18 日の最終データベースロック日までに、本試験に組み入れられ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者は 168 例で、そのうち 130 例（胆管癌の 62 例を含む）が本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた。

なお、AG120-C-002 試験（CSR Addendum 1 まで）は、AML を効能又は効果とした承認申請時の臨床データパッケージに参考資料として含まれており、最終データベースロック日（2024 年 3 月 18 日）までの安全性データは、AML の承認審査中に提出、評価されている。

1.1.2　データの併合

本申請では、本剤の安全性プロファイルを支持する主要な併合解析集団は、胆管癌患者の併合集団である。この併合解析集団には、表 1:2 に示すように、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた胆管癌患者の安全性データが含まれる。また、本 2.7.4 項では、個々の試験の各投与群（グループ）及び関連する部分集団のデータも示す。

表 1:2　　併合解析集団

併合解析集団	以下の試験で本剤 500 mg の 1 日 1 回投与を 1 回以上受けた被験者が含まれる	被験者数
胆管癌患者の併合集団	AG120-C-005 試験：胆管癌患者 166 例 CL2-95031-008 試験：胆管癌患者 12 例 AG120-C-002 試験：胆管癌患者 62 例	240 例

1.1.3　解析対象集団

安全性解析対象集団は、すべての安全性解析の主要解析対象集団であり、治験薬を 1 回以上投与されたすべての胆管癌の被験者を含めた。

- AG120-C-005 試験：実際に投与された治験薬に基づいて被験者を区分した。本剤を 1 回以上投与された場合（クロスオーバーなしで当初から本剤を投与されたか、クロスオーバー後に本剤を投与されたかは問わない）は、本剤を投与されたと判断した。クロスオーバー前とクロスオーバー後の期間は別々に解析した。
- CL2-95031-008 試験：本剤 500 mg を 1 回以上投与された日本人被験者。
- AG120-C-002 試験：本剤 500 mg を 1 回以上投与された胆管癌の被験者。

1.1.4　安全性評価の概略

標準的なベースライン特性及び安全性の評価には、被験者の内訳、曝露期間、人口統計学的特性及びベースライン特性、有害事象の要約（部分集団解析を含む）、身体的所見、米国東海岸癌臨床試験グループの performance status（ECOG PS）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図並びに左室駆出率（LVEF）を含めた。

胆管癌患者の併合集団のデータについては、Integrated Summary of Safety（ISS）に要約及び一覧表を示す【5.3.5.3.3_ISS】。当該解析の詳細は、ISS 統計解析計画書（SAP）[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）【5.3.5.3.3_ISS SAP】に記載している。併合解析には以下のデータが含まれる。

胆管癌患者の併合集団：

- AG120-C-005 試験：最終データベースロック日である 2021 年 6 月 21 日までのデータを含める。
- CL2-95031-008 試験：データカットオフ日である 2024 年 10 月 1 日までのデータを含める。
- AG120-C-002 試験：本剤 500 mg を 1 日 1 回投与されたすべての胆管癌患者のデータを併合する（最終データベースロック日：2024 年 3 月 18 日）。

1.1.5　全般的な統計方法

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与期間中に初めて発現した有害事象又はベースライン時から悪化した有害事象と定義した。なお、治験薬投与期間を、治験薬投与開

始日から治験薬投与終了後 28 日までと定義した。安全性の解析では、治験責任医師が治験薬と関連する（「関連するかもしれない」及び「おそらく関連する」を含む）と判断したすべての TEAE、及び因果関係の有無が不明な TEAE を「治験薬と関連する TEAE」として評価した。

すべての試験で、TEAE の重症度グレードを米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）に従って分類した。AG120-C-005 試験及び AG120-C-002 試験では NCI CTCAE Version 4.03 を使用し、CL2-95031-008 試験では NCI CTCAE Version 5.00 を使用しており、心拍補正 QT 間隔（QTc）のグレード分類にはわずかな違いがある（NCI CTCAE Version 5.00 のグレード 3 には「QTc のベースラインからの変化量が 60 msec 超」が含まれる）。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。ISS では、有害事象は、すべての試験（3 試験）で MedDRA Version 27.1 を使用してコード化した。

なお、各試験の CSR で有害事象のコード化に用いた MedDRA version は以下のとおりであった。

- AG120-C-005 試験
  - Primary CSR：Version 21.1
  - CSR Addendum 1：Version 23.0
  - CSR Addendum 2：Version 23.1
- CL2-95031-008 試験：Version 27.1
- AG120-C-002 試験
  - Primary CSR：Version 20.0
  - CSR Addendum 1：Version 21.1
  - CSR Final Addendum：Version 26.1

したがって、本 2.7.4 項でコード化された用語にはわずかな差異がある。

1 つの SOC 内で同一の PT の TEAE が複数回発現した場合は、当該 SOC の PT として 1 回のみカウントした。異なる強度又は重症度で同一の TEAE が複数回発現した場合は、重症度別の要約表では最悪グレードの TEAE のみを示した。

各被験者は、それぞれの SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。1 つの SOC 内で同一の PT の TEAE が複数回発現した場合は、治験薬との関連性別の要約表及び重症度別の要約表に、それぞれ治験薬と関連する TEAE 及び最悪グレードの TEAE のみを示した。同一の被験者に、重症度グレード評価がある TEAE とない TEAE が発現した場合には、重症度グレード評価があるもののうち最悪グレードの TEAE を示した。重症度グレード評価がない TEAE に対する補完は行わなかった。

AG120-C-005 試験では、プラセボ群の被験者の一部が、放射線画像検査により疾患進行が認められた後に、クロスオーバーして本剤の投与を受けた。安全性解析対象集団の被験者を、実際に投与された治験薬に基づいて以下のグループに分類し、データを解析した。

- クロスオーバーなしの本剤投与：本剤群に無作為化され、本剤を投与された被験者のデータ

- クロスオーバー後の本剤投与：プラセボ群に無作為化された後、本剤投与へクロスオーバーした被験者の本剤投与期間のデータ
- クロスオーバー前のプラセボ投与：プラセボ群に無作為化されプラセボを投与された被験者の中止又はクロスオーバーまでのデータ

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　治験薬の曝露状況

曝露期間及び曝露量の要約を表 1:3 に示す。

AG120-C-005 試験の安全性解析対象集団には、用量にかかわらず治験薬（本剤又はプラセボ）を投与されたすべての被験者が含まれ、実際に投与された治験薬に基づいて被験者を治療群へ分類した。プラセボ群に無作為化された 61 例のうち、2 例は治験薬を投与されなかったため、安全性解析対象集団（クロスオーバー前のプラセボ群）には、無作為化されプラセボを投与された 59 例が含まれた。

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

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

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

これら 3 試験の相対用量強度の中央値（いずれも 100%）から、本剤 500 mg の 1 日 1 回投与は概して忍容性が良好で、大部分の被験者は、頻繁な治験薬の減量を必要とせず、計画された用量強度が維持されたことが示唆された。

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

表 1:3 曝露期間及び曝露量の要約ー胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Treatment Duration (months)[5]						
n	123	43	12	62	240	59
Mean (SD)	6.70 (8.195)	5.57 (6.738)	5.45 (2.906)	8.84 (12.911)	6.99 (9.306)	2.18 (1.598)
Median (Q1, Q3)	2.79 (1.48, 8.21)	2.69 (1.38, 7.33)	5.11 (2.96, 7.84)	3.70 (1.84, 9.23)	3.65 (1.66, 7.89)	1.64 (1.35, 2.76)
Min, Max	0.1, 45.1	0.3, 32.2	1.2, 10.2	0.6, 80.4	0.1, 80.4	0.0, 6.9
Subjects by Treatment Duration, n (%)						
≥1 month	107 (87.0)	35 (81.4)	12 (100.0)	59 (95.2)	213 (88.8)	48 (81.4)
≥3 months	59 (48.0)	18 (41.9)	9 (75.0)	38 (61.3)	124 (51.7)	10 (16.9)
≥6 months	46 (37.4)	12 (27.9)	4 (33.3)	23 (37.1)	85 (35.4)	2 (3.4)
≥9 months	29 (23.6)	9 (20.9)	2 (16.7)	16 (25.8)	56 (23.3)	0
≥12 months	19 (15.4)	7 (16.3)	0	13 (21.0)	39 (16.3)	0
≥18 months	12 (9.8)	3 (7.0)	0	9 (14.5)	24 (10.0)	0
≥24 months	7 (5.7)	1 (2.3)	0	6 (9.7)	14 (5.8)	0
Relative Dose Intensity (%)[6]						
n	123	43	12	62	240	59
Mean (SD)	95.7 (9.89)	96.1 (9.19)	95.7 (9.27)	96.0 (10.67)	95.9 (9.89)	98.4 (8.31)
Median (Q1, Q3)	100 (96.4, 100)	100 (96.7, 100.0)	100 (95.4, 100.0)	100 (97.8, 100.0)	100 (97.2, 100.0)	100 (100.0, 100.0)
Min, Max	46, 100	47, 100	69, 100	48, 100	46, 100	38, 102

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.3.1.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation.

Note:

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

Percentages were calculated based on N in each column.

1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.

2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.
5. Treatment duration (months) = (date of last dose - date of first dose + 1) / 30.4375. For subjects who were still on treatment at data cutoff, the date of the last dose was the last dosing date or a pre-specified data cut-off date, whichever was earlier.
6. Relative Dose Intensity (%) = [Actual Cumulative Dose] / [Planned Cumulative Dose] x 100.

1.2.2　用量変更

AG120-C-005 試験では、本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例のうち、本剤群で用量変更を要した被験者の割合が高かった。本剤群の被験者の 6.5%が治験薬の減量を必要とし、38.2%が治験薬の投与中断を必要とした。用量変更の主な理由は有害事象であった（表 1:4）。「その他」と記載された用量変更の理由には、他の治療による投与中断が含まれていた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Listing 16.2.5.1】。新型コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）に関連していると考えられた用量変更はなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.13】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、8.3%が治験薬を減量し、25.0%が治験薬の投与中断を必要とした（表 1:4）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例のうち、6.5%が治験薬の減量を必要とし、29.0%が治験薬の投与中断を必要とした（表 1:4）。

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

表 1:4　用量変更の要約－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					**Placebo**
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Subjects with Dose Reduced	8 (6.5)	1 (2.3)	1 (8.3)	4 (6.5)	14 (5.8)	0
Adverse Event	5 (4.1)	0	1 (8.3)	2 (3.2)	8 (3.3)	0
Subject Error/Incorrect Dose Taken	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Other	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Subjects with Dose Interruption	47 (38.2)	17 (39.5)	3 (25.0)	18 (29.0)	85 (35.4)	16 (27.1)
Adverse Event	36 (29.3)	14 (32.6)	1 (8.3)	14 (22.6)	65 (27.1)	11 (18.6)

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Subject Error/ Incorrect Dose Taken	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Other	19 (15.4)	4 (9.3)	3 (25.0)	9 (14.5)	35 (14.6)	6 (10.2)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.3.2.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: QD = once daily.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Percentages were calculated based on N in each column.
Subjects who had multiple dose reductions or interruptions for different reasons were counted in each respective reason category.

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

1.3　被験者の内訳

AG120-C-005 試験では、本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例のうち、本剤群の 79.7%及びプラセボ群の 86.4%に疾患進行による治験薬の投与中止が認められ（表 1:5）、曝露期間の中央値はそれぞれ 2.8 カ月（範囲：0.1～45.1 カ月）及び 1.6 カ月（範囲：0.0～6.9 カ月）であった（表 1:3）。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、データカットオフ日（2024 年 10 月 1 日）時点で、25%が治験薬の投与を継続していた。75%は治験薬の投与を中止し、中止理由は疾患進行であった（表 1:5）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、すべての被験者が治験薬の投与を中止しており、最も多く認められた中止理由は疾患進行であった［93.5%：疾患進行 51 例（82.3%）及び臨床的進行 7 例（11.3%）を含む］（表 1:5、【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.1.1.1】）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）のうち、98.8%が治験薬の投与を中止しており、最も多く認められた中止理由は疾患進行（83.8%）であった。有害事象による投与中止は少数（4.2%）であった（表 1:5）。

表 1:5　被験者の内訳の要約—胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Treatment Status						
On treatment	0	0	3 (25.0)	0	3 (1.3)	0
Discontinued treatment	123 (100.0)	43 (100.0)	9 (75.0)	62 (100.0)	237 (98.8)	59 (100.0)
Progressive Disease*	98 (79.7)	36 (83.7)	9 (75.0)	58 (93.5)	201 (83.8)	51 (86.4)
Withdrawal by Subject**	8 (6.5)	3 (7.0)	0	1 (1.6)	12 (5.0)	3 (5.1)
Adverse Event	8 (6.5)	2 (4.7)	0	0	10 (4.2)	4 (6.8)
Death	6 (4.9)	0	0	2 (3.2)	8 (3.3)	0
Other	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	1 (1.7)
Physician Decision	0	2 (4.7)	0	0	2 (0.8)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.1.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: QD = once daily.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Percentages were calculated based on N in each column.
* Included both radiographic and clinical progressive disease.
** Included subjects' withdrawal of consent and subjects who decided to withdraw from treatment.
1. Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2. Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

1.4　人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 1:6 に示す。

AG120-C-005 試験では、人口統計学的特性は本剤群とプラセボ群で同様であった。年齢の中央値は、本剤群の 123 例で 61.0 歳（範囲：33～80 歳）、プラセボ群の 59 例で 62.0 歳（範囲：40～83 歳）であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：45～80 歳）で、58.3%が 65 歳未満であった。男性（58.3%）の方が多かった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、Primary CSR のデータカットオフ時点で被験者の組入れが完了していたため、Primary CSR のデータカットオフ日から CSR Final Addendum の最終データベースロック日（2024 年 3 月 18 日）まで、人口統計学的特性のデータに変化はなかった。AG120-C-002 試験の胆管癌の患者集団（62 例）と AG120-C-005 試験の患者集団（123 例）との間で、人口統計学的特性に意味のある差は認められなかった。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：33～83 歳）で、大部分（64.2%）が 65 歳未満であった。女性の割合がわずかに高く（65%）、体格指数の平均値は 26.83 kg/m^2 であった。人種は多様で、白人が 58.8%、アジア人が 15.0%であり、その他の人種も含まれた。民族的にも多様で、ヒスパニック又はラテン系以外が 72.1%、ヒスパニック及びラテン系が 3.3%であった。地域別では、大部分は北米（70.8%）であった。

表 1:6　人口統計学的特性－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Age (years)						
n	123	43	12	62	240	59
Mean (SD)	60.0 (10.89)	62.9 (11.18)	61.5 (12.27)	59.0 (10.14)	60.3 (10.84)	62.8 (10.56)
Median (Q1, Q3)	61.0 (52.0, 68.0)	62.0 (55.0, 70.0)	56.5 (53.5, 73.0)	59.5 (53.0, 66.0)	61.0 (53.5, 68.0)	62.0 (55.0, 70.0)
Min, Max	33, 80	40, 83	45, 80	34, 81	33, 83	40, 83
Age (years) Category 1, n (%)						
<65	79 (64.2)	24 (55.8)	7 (58.3)	44 (71.0)	154 (64.2)	34 (57.6)
65-<75	31 (25.2)	11 (25.6)	2 (16.7)	14 (22.6)	58 (24.2)	15 (25.4)
≥75	13 (10.6)	8 (18.6)	3 (25.0)	4 (6.5)	28 (11.7)	10 (16.9)
Age (years) Category 2, n (%)						
<60	55 (44.7)	15 (34.9)	7 (58.3)	31 (50.0)	108 (45.0)	21 (35.6)
60-<65	24 (19.5)	9 (20.9)	0	13 (21.0)	46 (19.2)	13 (22.0)
65-<75	31 (25.2)	11 (25.6)	2 (16.7)	14 (22.6)	58 (24.2)	15 (25.4)
75-<85	13 (10.6)	8 (18.6)	3 (25.0)	4 (6.5)	28 (11.7)	10 (16.9)
≥85	0	0	0	0	0	0
Sex, n (%)						
Male	42 (34.1)	15 (34.9)	7 (58.3)	20 (32.3)	84 (35.0)	23 (39.0)
Female	81 (65.9)	28 (65.1)	5 (41.7)	42 (67.7)	156 (65.0)	36 (61.0)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	6 (4.9)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	8 (3.3)	1 (1.7)

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Not Hispanic or Latino	83 (67.5)	29 (67.4)	12 (100.0)	49 (79.0)	173 (72.1)	39 (66.1)
Not Reported or Missing	34 (27.6)	13 (30.2)	0	12 (19.4)	59 (24.6)	19 (32.2)
Race, n (%)						
White	69 (56.1)	23 (53.5)	0	49 (79.0)	141 (58.8)	33 (55.9)
Asian	15 (12.2)	8 (18.6)	12 (100.0)	1 (1.6)	36 (15.0)	8 (13.6)
Black or African American	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	1 (1.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Other	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Not Reported or Missing	35 (28.5)	12 (27.9)	0	10 (16.1)	57 (23.8)	17 (28.8)
Geographic Region, n (%)						
North America	83 (67.5)	27 (62.8)	0	60 (96.8)	170 (70.8)	38 (64.4)
Western Europe	33 (26.8)	11 (25.6)	0	2 (3.2)	46 (19.2)	16 (27.1)
Asia	7 (5.7)	5 (11.6)	12 (100.0)	0	24 (10.0)	5 (8.5)
Rest of the world	0	0	0	0	0	0
BMI (kg/m^2)						
n	117	42	12	61	232	57
Mean (SD)	27.07 (6.612)	26.13 (5.241)	23.06 (4.388)	27.59 (6.651)	26.83 (6.344)	26.22 (5.417)
Median (Q1, Q3)	25.56 (22.25, 30.94)	25.50 (22.15, 28.02)	22.52 (19.97, 26.62)	25.84 (23.63, 30.60)	25.59 (22.21, 30.06)	25.79 (22.16, 28.77)
Min, Max	15.2, 51.0	16.9, 41.5	16.7, 30.9	16.9, 48.8	15.2, 51.0	15.2, 41.5

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.2.1.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation.

Note:

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

Percentages were calculated based on N in each column.

Ethnicity or race were not permitted to collect in Western Europe.

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

1.4.2　ベースライン時の疾患特性及び治療歴

ベースライン時の疾患特性及び治療歴を表 1:7 に示す。

AG120-C-005 試験では、本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例のうち、ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者の割合はそれぞれ 39.8%及び 32.2%、ECOG PS が 1 の被験者の割合はそれぞれ 60.2%及び 66.1%であった。本剤群では、プラセボ群と比較して、中等度の腎機能障害を有する被験者の割合が低かった［クレアチニンクリアランスを指標とした場合：それぞれ 10.6%及び 28.8%、推算糸球体濾過量（eGFR）を指標とした場合：それぞれ 9.8%及び 27.1%］。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者の割合は 83.3%、クレアチニンクリアランス及び eGFR に基づいて中等度の腎機能障害を有する被験者の割合はいずれも 33.3%、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づいて軽度の肝機能障害を有する被験者の割合は 50.0%であった。最も多く認められた *IDH1* 遺伝子変異は R132C（91.7%）であった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、Primary CSR のデータカットオフ時点で被験者の組入れが完了していたため、Primary CSR のデータカットオフ日から CSR Final Addendum の最終データベースロック日（2024 年 3 月 18 日）まで、ベースライン時の疾患特性及び治療歴のデータに変化はなかった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 67.7%、クレアチニンクリアランス及び eGFR に基づいて重度の腎機能障害を有する被験者の割合はいずれも 1.6%、NCI-ODWG 基準に基づいて軽度の肝機能障害を有する被験者の割合は 50.0%であった。最も多く認められた *IDH1* 遺伝子変異は R132C（77.4%）であった。

AG120-C-005 試験及び CL2-95031-008 試験では、1 又は 2 レジメンの治療歴がある胆管癌患者を組み入れており、AG120-C-002 試験では、2 レジメンを超える前治療も許容されていた（17/62 例、27.4%）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、大部分の被験者（99.6%）でベースライン時の ECOG PS が 0 又は 1 であった。腎機能が正常又は軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上）の被験者は 84.2%、肝機能が正常又は軽度肝機能障害の被験者は 98.4%で、最も多く認められた *IDH1* 遺伝子変異は R132C（72.5%）であった。大部分の被験者（90.4%）で、胆管癌の種類は肝内胆管癌であった。試験への組入れ時点ですべての被験者が 1 レジメン以上の前治療を受けていた（1 レジメンの前治療：53.3%、2 レジメンの前治療：39.6%、2 レジメンを超える前治療：7.1%）。

表 1:7　　ベースライン時の疾患特性及び治療歴－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
ECOG PS, n (%)						
0	49 (39.8)	19 (44.2)	10 (83.3)	19 (30.6)	97 (40.4)	19 (32.2)
1	74 (60.2)	24 (55.8)	2 (16.7)	42 (67.7)	142 (59.2)	39 (66.1)
2*	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	1 (1.7)
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Baseline Renal Function by Creatinine Clearance (mL/min), n (%)						
Normal (≥90)	64 (52.0)	20 (46.5)	3 (25.0)	36 (58.1)	123 (51.3)	25 (42.4)
Mild (60-<90)	41 (33.3)	14 (32.6)	4 (33.3)	20 (32.3)	79 (32.9)	17 (28.8)
Moderate (30-<60)	13 (10.6)	9 (20.9)	4 (33.3)	5 (8.1)	31 (12.9)	17 (28.8)
Severe (15-<30)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Missing	5 (4.1)	0	1 (8.3)	0	6 (2.5)	0
Baseline Renal Function by eGFR (mL/min/1.73m^2), n (%)						
Normal (≥90)	53 (43.1)	16 (37.2)	4 (33.3)	27 (43.5)	100 (41.7)	20 (33.9)
Mild (60-<90)	58 (47.2)	19 (44.2)	3 (25.0)	27 (43.5)	107 (44.6)	23 (39.0)
Moderate (30-<60)	12 (9.8)	8 (18.6)	4 (33.3)	7 (11.3)	31 (12.9)	16 (27.1)
Severe (15-<30)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Missing	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.4)	0
Baseline Liver Function by NCI ODWG Criteria, n (%)						
Normal	62 (50.4)	28 (65.1)	6 (50.0)	29 (46.8)	125 (52.1)	34 (57.6)
Mild	59 (48.0)	15 (34.9)	6 (50.0)	31 (50.0)	111 (46.3)	25 (42.4)
Moderate	2 (1.6)	0	0	2 (3.2)	4 (1.7)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
IDH1 Mutation Type, n (%)[5]						
R132C	84 (68.3)	31 (72.1)	11 (91.7)	48 (77.4)	174 (72.5)	44 (74.6)
R132G	16 (13.0)	4 (9.3)	1 (8.3)	4 (6.5)	25 (10.4)	5 (8.5)
R132H	0	2 (4.7)	0	2 (3.2)	4 (1.7)	2 (3.4)
R132L	21 (17.1)	5 (11.6)	0	6 (9.7)	32 (13.3)	7 (11.9)
R132S	2 (1.6)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	5 (2.1)	1 (1.7)
Cholangiocarcinoma Type at Diagnosis, n (%)						
Intrahepatic	110 (89.4)	40 (93.0)	11 (91.7)	56 (90.3)	217 (90.4)	56 (94.9)
Extrahepatic – Perihilar	4 (3.3)	0	1 (8.3)	0	5 (2.1)	0
Extrahepatic – Distal	1 (0.8)	1 (2.3)	0	6 (9.7)	8 (3.3)	1 (1.7)
Unknown	8 (6.5)	2 (4.7)	0	0	10 (4.2)	2 (3.4)

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Number of Lines of Prior Therapy[6]						
n	123	43	12	62	240	59
Mean (SD)	1.5 (0.50)	1.4 (0.49)	1.4 (0.51)	2.0 (1.11)	1.6 (0.74)	1.4 (0.49)
Median (Q1, Q3)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)
Min, Max	1, 2	1, 2	1, 2	1, 5	1, 5	1, 2
Subjects by Lines of Prior Therapy, n (%)						
1 Line of Prior Therapy	67 (54.5)	27 (62.8)	7 (58.3)	27 (43.5)	128 (53.3)	36 (61.0)
2 Lines of Prior Therapy	56 (45.5)	16 (37.2)	5 (41.7)	18 (29.0)	95 (39.6)	23 (39.0)
>2 Lines of Prior Therapy	0	0	0	17 (27.4)	17 (7.1)	0

Source: m5.3.5.1.2 Listing 16.2.4.2, m5.3.5.2.3 Table 14.1.3.1, m5.3.5.3.3 ISS Table 21.2.2.1
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IDH1 = Isocitrate dehydrogenase 1; Max = maximum; Min = minimum; NCI ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SCr = serum creatinine; SD = standard deviation; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; ULN = upper limit of normal.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dosaae of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline was the most recent non-missing measurement collected prior to the initial administration of study treatment.
Baseline creatinine clearance (mL/min) was calculated as: (140-age) * baseline weight (kg) * (0.85 if female)/ (72 * baseline serum creatinine [mg/dL]).
Baseline eGFR = estimated glomerular filtration rate, which was calculated as: eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 * (SCr /88.4)^(- 1.154) * (Age)^(-0.203) * (0.742 if female) * (1.212 if African American), where Scr was baseline serum creatinine in standard unit (umol/L).
Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment: Normal (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST ≤ULN); Mild (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST>ULN; or total bilirubin >1.0x – 1.5x ULN); Moderate (total bilirubin >1.5x – 3x ULN); Severe (total bilirubin >3x ULN).
Percentages were calculated based on N in each column.
Prior Therapies were reviewed by Sponsor Medical Monitor. For AG120-C-005, it was the lines received per eligibility. It may not necessarily be the same as the line of therapy used for randomization strata.
*Per AG120-C-005 CSR Addendum 2 Listing 16.2.9.3 and AG120-C-002 CSR Addendum 1 Listing 16.2.9.5, a total of 2 subjects had ECOG PS of 1 at screening but ECOG PS of 2 at baseline (the most recent measurement before the first dose of study drug).

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

5. Based on IDH1 central testing for AG120-C-005 and CL2-95031-008, and IDH1 local testing for AG120-C-002.
6. Only subjects with at least 1 prior therapy were included.

1.4.3　併用薬

AG120-C-005 試験で試験中に使用された併用薬は、投与群間で同様であった。本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例のうち、本剤群の 99.2%及びプラセボ群の 98.3%が 1 つ以上の併用薬を使用していた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.1.10a】。併用薬は本試験の対象患者で一般に使われるものであり、多く使用された併用薬（全体で 20 例以上）（降順）は、paracetamol（38.5%）、ondansetron（28.6%）、omeprazole（27.5%）、lorazepam（23.1%）、oxycodone（23.1%）、prochlorperazine（21.4%）、furosemide（20.9%）、dexamethasone（20.3%）、ibuprofen（18.7%）、sodium chloride（16.5%）、macrogol 3350（15.9%）、docusate sodium（14.8%）、colecalciferol（14.8%）、morphine（14.3%）、acetylsalicylic acid（13.7%）、pantoprazole（13.7%）、lidocaine/prilocaine（13.2%）、fentanyl（13.2%）、vitamins not otherwise specified（12.6%）、spironolactone（12.6%）、gabapentin（12.1%）及び sennoside A+B（11.0%）であった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、すべての被験者が 1 つ以上の併用薬を使用していた。多く使用された併用薬（4 例以上）は、spironolactone（41.7%）、paracetamol、ursodeoxycholic acid 及び furosemide（各 33.3%）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.1.5.2.1】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、すべての被験者が 1 つ以上の併用薬を使用していた。多く使用された併用薬（20 例以上）は、ondansetron（41.9%）並びに lorazepam 及び oxycodone（各 32.3%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.1.6.1】。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の概要

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

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、TEAE（グレードを問わない）は 75.0%、グレード 3 以上の TEAE は 25.0%に発現した。治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE は 16.7%に発現した。治験薬と関連する重篤な TEAE は 16.7%に発現した。治験薬の減量に至った TEAE 及び投与中断に至った TEAE は、いずれも 8.3%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった（表 2:1）。特に注目すべき有害事象（AESI）として、心電図 QT 延長が 3 例（25.0%）に発現した。このうち 2 例は重篤な TEAE で、3 例（25.0%）すべてが治験薬と関連する TEAE であった（表 2:13、【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.2.9】）。1 例は治験薬の投与中断及び減量を要したが、いずれの被験者も治験薬の投与中止には至らなかった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1.1】。

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

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

表 2:1　TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Any TEAE	120 (97.6)	41 (95.3)	9 (75.0)	62 (100.0)	232 (96.7)	57 (96.6)
Related TEAE	81 (65.9)	23 (53.5)	8 (66.7)	40 (64.5)	152 (63.3)	23 (39.0)
Grade ≥3 TEAE	63 (51.2)	26 (60.5)	3 (25.0)	26 (41.9)	118 (49.2)	22 (37.3)
Grade ≥3 Related TEAE	8 (6.5)	3 (7.0)	2 (16.7)	4 (6.5)	17 (7.1)	0
Serious TEAE	43 (35.0)	12 (27.9)	2 (16.7)	17 (27.4)	74 (30.8)	14 (23.7)

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Related Serious TEAE	3 (2.4)	0	2 (16.7)	2 (3.2)	7 (2.9)	0
TEAE Leading to Study Treatment Reduction	5 (4.1)	0	1 (8.3)	2 (3.2)	8 (3.3)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Reduction	5 (4.1)	0	1 (8.3)	2 (3.2)	8 (3.3)	0
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	37 (30.1)	14 (32.6)	1 (8.3)	15 (24.2)	67 (27.9)	11 (18.6)
Related TEAE Leading to Study Treatment Interruption	5 (4.1)	5 (11.6)	1 (8.3)	5 (8.1)	16 (6.7)	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	9 (7.3)	2 (4.7)	0	1 (1.6)	12 (5.0)	5 (8.5)
Related TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
TEAE Leading to Death	6 (4.9)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	11 (4.6)	0
Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.4.1, Adhoc Table 21.4.1a
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Percentages were calculated based on N in each column.
A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA version 27.1) was counted only once in the AE category.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Related referred to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.

Subject [redacted] took only placebo after crossover, thus AEs after crossover were not summarized in the 'AG120-C-005 Post-Crossover' column and were not included in this table.

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

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2:2 に、いずれかのグループで発現割合が 5%以上の TEAE を【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.18.1】に示す。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3　比較的よくみられるグレード 3 以上の有害事象

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

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

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

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

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

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

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.7.1

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

2.1.4　比較的よくみられる治験薬と関連する有害事象

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

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

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

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

表 2:4　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が 2%以上の治験薬と関連する TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
Preferred Term	**AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)**	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Subjects with Any Related TEAEs	81 (65.9)	23 (53.5)	8 (66.7)	40 (64.5)	152 (63.3)	23 (39.0)
Nausea［悪心］	28 (22.8)	6 (14.0)	1 (8.3)	13 (21.0)	48 (20.0)	9 (15.3)
Fatigue［疲労］	21 (17.1)	7 (16.3)	1 (8.3)	16 (25.8)	45 (18.8)	4 (6.8)
Diarrhoea［下痢］	28 (22.8)	7 (16.3)	1 (8.3)	8 (12.9)	44 (18.3)	5 (8.5)
Vomiting［嘔吐］	12 (9.8)	2 (4.7)	1 (8.3)	9 (14.5)	24 (10.0)	7 (11.9)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (8.9)	1 (2.3)	1 (8.3)	5 (8.1)	18 (7.5)	4 (6.8)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	8 (6.5)	1 (2.3)	3 (25.0)	4 (6.5)	16 (6.7)	1 (1.7)
Anaemia［貧血］	6 (4.9)	2 (4.7)	0	4 (6.5)	12 (5.0)	0
Abdominal pain［腹痛］	6 (4.9)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	11 (4.6)	1 (1.7)
Headache［頭痛］	10 (8.1)	0	0	1 (1.6)	11 (4.6)	1 (1.7)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	4 (3.3)	2 (4.7)	0	4 (6.5)	10 (4.2)	1 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	6 (4.9)	0	0	3 (4.8)	9 (3.8)	1 (1.7)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	5 (4.1)	0	0	2 (3.2)	7 (2.9)	0
Abdominal pain upper［上腹部痛］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	6 (2.5)	0
Arthralgia［関節痛］	3 (2.4)	0	0	3 (4.8)	6 (2.5)	0
Dizziness［浮動性めまい］	1 (0.8)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	6 (2.5)	0
Pyrexia［発熱］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	6 (2.5)	1 (1.7)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	6 (2.5)	2 (3.4)

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	4 (3.3)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	6 (2.5)	0
Abdominal distension［腹部膨満］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Constipation［便秘］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	4 (3.3)	0	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Myalgia［筋肉痛］	3 (2.4)	0	0	2 (3.2)	5 (2.1)	0
Rash［発疹］	2 (1.6)	1 (2.3)	1 (8.3)	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Weight decreased［体重減少］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	3 (4.8)	5 (2.1)	1 (1.7)
Stomatitis［口内炎］	2 (1.6)	1 (2.3)	1 (8.3)	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.8.1, Table 21.20.1

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related

Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the 'Overall' column.

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

Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.5　治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象

治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE を表 2:5 に示す。

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

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

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

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

表 2:5　　治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any Grade ≥3 Related TEAE	8 (6.5)	3 (7.0)	2 (16.7)	4 (6.5)	17 (7.1)	0
Anaemia［貧血］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	4 (1.7)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	2 (16.7)	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Fatigue［疲労］	2 (1.6)	0	0	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Hypophosphataemia［低リン血症］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
White blood cell count decreased［白血球数減少］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain［腹痛］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Stomatitis［口内炎］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Bile duct stenosis［胆管狭窄］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Cholestasis［胆汁うっ滞］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Jaundice cholestatic［胆汁うっ滞性黄疸］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Pleural effusion［胸水］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.9.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for Studies AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for Study CL2-95031-008.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.
Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.6　死亡

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

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、死亡に至った TEAE は認められなかった（表 2:6）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、死亡に至った TEAE は 3 例（4.8%）に発現し、内訳は、クロストリジウム・ディフィシレ感染、心停止及び処置による出血（各 1.6%）であった（表 2:6）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、死亡に至った TEAE は 11 例（4.6%）に発現した。SOC 別で最もよくみられた死亡に至った TEAE は「感染症および寄生虫症」（1.7%）で、PT の敗血症（0.8%）並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染及び肺炎（各 0.4%）が含まれていた。次いで多かった SOC は「胃腸障害」（0.8%）で、PT の腸閉塞及び偽性腸閉塞（各 0.4%）が含まれていた（表 2:6）。治験薬と関連する死亡に至った TEAE は認められなかった（表 2:1）。

治験薬投与期間中の死亡は、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの死亡と定義した（死亡例の叙述については 2.2 項を参照）。

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

表 2:6　　死亡に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

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

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.16.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

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

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

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

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

Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.7　重篤な有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群（23.7%）と比較して本剤群（35.0%）で高かった（表 2:7）。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE は、胆管炎、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.25】。本剤群では、治験薬と関連する重篤な TEAE は 2.4%に発現し、その内訳は高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸、心電図 QT 延長及び胸水（すべて 1.0%未満）であった。プラセボ群では、治験薬と関連する重篤な TEAE は発現しなかった（表 2:8）。

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

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

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、30.8%に重篤な TEAE が発現した。SOC 別で最もよくみられた重篤な TEAE は「胃腸障害」（10.4%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（7.5%）、「肝胆道系障害」（7.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.6%）であった。SOC の「胃腸障害」には PT の腹水（2.5%）が、SOC の「感染症および寄生虫症」には PT の肺炎及び敗血症（各 2.1%）が、SOC の「肝胆道系障害」には PT の胆管炎（2.1%）が、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」には PT の発熱（2.9%）がそれぞれ含まれていた（表 2:7）。治験薬と関連する重篤な TEAE は 2.9%に発現し、その内訳は心電図 QT 延長、貧血、大腸炎、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸及び胸水であった（すべて 1.5%未満）（表 2:8）。

これらの重篤な TEAE の叙述については、2.2 項を参照のこと。

表 2:7　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が PT で 2%以上の重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

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

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.10.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

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

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

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

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

Percentages were calculated based on N in each column.

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

表 2:8　　治験薬と関連する重篤な TEAE の要約（SOC 及び PT 別）ー胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
System Organ Class Preferred Term	**AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)**	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Subjects With Any Related Serious TEAE	3 (2.4)	0	2 (16.7)	2 (3.2)	7 (2.9)	0
Investigations［臨床検査］	1 (0.8)	0	2 (16.7)	0	3 (1.3)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (0.8)	0	2 (16.7)	0	3 (1.3)	0
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Anaemia［貧血］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Colitis［大腸炎］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Jaundice cholestatic［胆汁うっ滞性黄疸］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Pleural effusion［胸水］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.11.1.
Data Cutoff Dates:/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; SOC = system organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Notes:

The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) refer to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
System organ classes (SOC) and preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC was counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.
Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.8　その他の重要な有害事象

2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

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

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

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

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

治験薬の投与中止に至ったこれらの TEAE の叙述については、2.2 項を参照のこと。

表 2:9　　治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	9 (7.3)	2 (4.7)	0	1 (1.6)	12 (5.0)	5 (8.5)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0
Ascites［腹水］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Intestinal obstruction［腸閉塞］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Intestinal pseudo-obstruction［偽性腸閉塞］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	2 (3.4)
Hepatic cirrhosis［肝硬変］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	1 (1.7)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hepatic failure［肝不全］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	2 (3.4)
Abdominal infection［腹部感染］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Sepsis［敗血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonia［肺炎］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Wound infection［創傷感染］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Acute kidney injury［急性腎障害］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Cardiac disorders［心臓障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Cardiac arrest［心停止］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Generalised oedema［全身性浮腫］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	0	0	0	0	1 (1.7)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.12.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

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

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

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

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

Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.8.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

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

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

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

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

表 2:10　治験薬の投与中断に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Interruption	37 (30.1)	14 (32.6)	1 (8.3)	15 (24.2)	67 (27.9)	11 (18.6)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	12 (9.8)	7 (16.3)	0	7 (11.3)	26 (10.8)	3 (5.1)
Ascites［腹水］	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	0
Nausea［悪心］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	4 (1.7)	0
Vomiting［嘔吐］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	0	3 (1.3)	1 (1.7)
Abdominal pain［腹痛］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Rectal haemorrhage［直腸出血］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage［上部消化管出血］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0
Abdominal distension［腹部膨満］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Colitis［大腸炎］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Diarrhoea［下痢］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	1 (1.7)
Duodenogastric reflux［十二指腸胃逆流］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Gastrointestinal haemorrhage［胃腸出血］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Haematemesis［吐血］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Haematochezia［血便排泄］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Haemorrhoidal haemorrhage［痔出血］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Intestinal obstruction［腸閉塞］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Intestinal pseudo-obstruction［偽性腸閉塞］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Obstruction gastric［胃閉塞］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Oesophageal varices haemorrhage［食道静脈瘤出血］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Stomatitis［口内炎］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain lower［下腹部痛］	0	0	0	0	0	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Investigations［臨床検査］	9 (7.3)	3 (7.0)	1 (8.3)	3 (4.8)	16 (6.7)	2 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	4 (3.3)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	6 (2.5)	1 (1.7)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	4 (3.3)	1 (2.3)	0	0	5 (2.1)	0
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	4 (1.7)	2 (3.4)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (0.8)	0	1 (8.3)	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Platelet count decreased［血小板数減少］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	1 (1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased［γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	1 (1.7)
Liver function test increased［肝機能検査値上昇］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	6 (4.9)	4 (9.3)	0	5 (8.1)	15 (6.3)	0
Pyrexia［発熱］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	7 (2.9)	0
Fatigue［疲労］	2 (1.6)	2 (4.7)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Asthenia［無力症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Pain［疼痛］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	8 (6.5)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	13 (5.4)	0
Sepsis［敗血症］	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	0
Escherichia bacteraemia［大腸菌性菌血症］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0
Pneumonia［肺炎］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Bacteraemia［菌血症］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Bacterial infection［細菌感染］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Biliary tract infection［胆道感染］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Cholangitis infective［感染性胆管炎］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Clostridium difficile infection［クロストリジウム・ディフィシレ感染］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Device related infection［医療機器関連感染］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis［胃腸炎］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Herpes zoster［帯状疱疹］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Klebsiella bacteraemia［クレブシエラ性菌血症］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Streptococcal sepsis［レンサ球菌性敗血症］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Urinary tract infection［尿路感染］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	8 (6.5)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	11 (4.6)	0
Cholangitis［胆管炎］	3 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	4 (3.3)	0	0	0	4 (1.7)	0
Biliary obstruction［胆道閉塞］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Cholangitis acute［急性胆管炎］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hepatic haemorrhage［肝出血］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Jaundice［黄疸］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Jaundice cholestatic［胆汁うっ滞性黄疸］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	3 (4.8)	6 (2.5)	0
Anaemia［貧血］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	4 (1.7)	0
Thrombocytopenia［血小板減少症］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Nervous system disorders［神経系障害］	2 (1.6)	2 (4.7)	0	1 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.7)
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Cognitive disorder［認知障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Dizziness［浮動性めまい］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Spinal cord compression［脊髄圧迫］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Depressed level of consciousness［意識レベルの低下］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (1.6)	0	0	3 (4.8)	5 (2.1)	2 (3.4)
Dyspnoea［呼吸困難］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	2 (3.4)
Pleural effusion［胸水］	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (0.8)	0
Pulmonary oedema［肺水腫］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	4 (1.7)	0
Hip fracture［股関節部骨折］	2 (1.6)	1 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0
Procedural haemorrhage［処置による出血］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	3 (1.3)	4 (6.8)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	1 (1.7)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Dehydration［脱水］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Failure to thrive［発育不全］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Electrolyte imbalance［電解質失調］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Hypophosphataemia［低リン血症］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Psychiatric disorders［精神障害］	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)	0
Confusional state［錯乱状態］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Mental status changes［精神状態変化］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Vascular disorders［血管障害］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	1 (1.7)
Hypotension［低血圧］	1 (0.8)	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	1 (1.7)
Cardiac disorders［心臓障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Angina pectoris［狭心症］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	1 (1.7)
Arthralgia［関節痛］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Myalgia［筋肉痛］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Back pain［背部痛］	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Renal failure［腎不全］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.14.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

System organ classes (SOC) and preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
A subject with multiple AEs within the same SOC was counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.8.3　治験薬の減量に至った有害事象

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

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

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

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

表 2:11　治験薬の減量に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Treatment Reduction	5 (4.1)	0	1 (8.3)	2 (3.2)	8 (3.3)	0
Investigations［臨床検査］	4 (3.3)	0	1 (8.3)	1 (1.6)	6 (2.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	4 (3.3)	0	1 (8.3)	0	5 (2.1)	0
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Fatigue［疲労］	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Nervous system disorders［神経系障害］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Adhoc Table 21.15.1a.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

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

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

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

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

Percentages were calculated based on N in each column.

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

2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、SOC 別の TEAE の発現割合は、複数の SOC でプラセボ群と比較して本剤群で高かった（表 2:12）。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、最もよくみられた SOC 別の TEAE は、「臨床検査」（41.7%）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.1.2】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、30%以上に発現した SOC 別の TEAE は、「胃腸障害」（79.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66.1%）、「代謝および栄養障害」（48.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（46.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（41.9%）、「感染症および寄生虫症」（37.1%）及び「臨床検査」（32.3%）であった【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.1.2】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、TEAE は 96.7%に発現した。最もよくみられた SOC 別の TEAE は「胃腸障害」（72.1%）であった。30%以上に発現した、その他の SOC 別の TEAE は「一般・全身障害および投与部位の状態」（56.7%）、「代謝および栄養障害」（44.2%）、「臨床検査」（39.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（34.6%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（32.5%）であった（表 2:12）。

表 2:12　胆管癌患者の併合集団（240 例）で発現割合が SOC 別で 30%以上及び PT 別で 5%以上の TEAE の要約（SOC 及び PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Subjects with Any TEAE	120 (97.6)	41 (95.3)	9 (75.0)	62 (100.0)	232 (96.7)	57 (96.6)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	96 (78.0)	25 (58.1)	3 (25.0)	49 (79.0)	173 (72.1)	38 (64.4)
Nausea［悪心］	52 (42.3)	12 (27.9)	1 (8.3)	23 (37.1)	88 (36.7)	17 (28.8)
Diarrhoea［下痢］	43 (35.0)	12 (27.9)	2 (16.7)	20 (32.3)	77 (32.1)	10 (16.9)
Abdominal pain［腹痛］	30 (24.4)	7 (16.3)	0	19 (30.6)	56 (23.3)	9 (15.3)
Vomiting［嘔吐］	28 (22.8)	6 (14.0)	1 (8.3)	15 (24.2)	50 (20.8)	11 (18.6)
Ascites［腹水］	28 (22.8)	5 (11.6)	0	10 (16.1)	43 (17.9)	9 (15.3)
Constipation［便秘］	20 (16.3)	5 (11.6)	0	8 (12.9)	33 (13.8)	11 (18.6)
Abdominal distension［腹部膨満］	14 (11.4)	2 (4.7)	0	8 (12.9)	24 (10.0)	5 (8.5)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	10 (8.1)	4 (9.3)	0	6 (9.7)	20 (8.3)	2 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	9 (7.3)	1 (2.3)	0	5 (8.1)	15 (6.3)	2 (3.4)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	72 (58.5)	21 (48.8)	2 (16.7)	41 (66.1)	136 (56.7)	28 (47.5)
Fatigue［疲労］	38 (30.9)	10 (23.3)	1 (8.3)	29 (46.8)	78 (32.5)	10 (16.9)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	17 (13.8)	9 (20.9)	0	13 (21.0)	39 (16.3)	6 (10.2)
Pyrexia［発熱］	18 (14.6)	2 (4.7)	1 (8.3)	12 (19.4)	33 (13.8)	6 (10.2)
Asthenia［無力症］	17 (13.8)	5 (11.6)	0	3 (4.8)	25 (10.4)	8 (13.6)
Chills［悪寒］	8 (6.5)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	13 (5.4)	3 (5.1)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	57 (46.3)	16 (37.2)	3 (25.0)	30 (48.4)	106 (44.2)	25 (42.4)
Decreased appetite［食欲減退］	30 (24.4)	6 (14.0)	1 (8.3)	20 (32.3)	57 (23.8)	11 (18.6)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	10 (8.1)	2 (4.7)	2 (16.7)	9 (14.5)	23 (9.6)	4 (6.8)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	14 (11.4)	1 (2.3)	0	4 (6.5)	19 (7.9)	7 (11.9)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	9 (7.3)	1 (2.3)	0	7 (11.3)	17 (7.1)	3 (5.1)
Hyperglycaemia［高血糖］	9 (7.3)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	13 (5.4)	1 (1.7)
Hypophosphataemia［低リン血症］	6 (4.9)	3 (7.0)	0	4 (6.5)	13 (5.4)	3 (5.1)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	8 (6.5)	3 (7.0)	0	1 (1.6)	12 (5.0)	4 (6.8)
Investigations［臨床検査］	53 (43.1)	16 (37.2)	5 (41.7)	20 (32.3)	94 (39.2)	18 (30.5)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	14 (11.4)	3 (7.0)	0	8 (12.9)	25 (10.4)	3 (5.1)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	12 (9.8)	1 (2.3)	3 (25.0)	8 (12.9)	24 (10.0)	2 (3.4)
Weight decreased［体重減少］	10 (8.1)	6 (14.0)	1 (8.3)	4 (6.5)	21 (8.8)	3 (5.1)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	11 (8.9)	4 (9.3)	0	5 (8.1)	20 (8.3)	6 (10.2)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	13 (10.6)	3 (7.0)	0	3 (4.8)	19 (7.9)	4 (6.8)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	11 (8.9)	3 (7.0)	0	2 (3.2)	16 (6.7)	1 (1.7)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	9 (7.3)	2 (4.7)	0	2 (3.2)	13 (5.4)	1 (1.7)
Platelet count decreased［血小板数減少］	7 (5.7)	2 (4.7)	0	3 (4.8)	12 (5.0)	3 (5.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	38 (30.9)	14 (32.6)	2 (16.7)	29 (46.8)	83 (34.6)	20 (33.9)
Back pain［背部痛］	16 (13.0)	3 (7.0)	1 (8.3)	13 (21.0)	33 (13.8)	7 (11.9)
Arthralgia［関節痛］	14 (11.4)	5 (11.6)	0	12 (19.4)	31 (12.9)	6 (10.2)
Myalgia［筋肉痛］	6 (4.9)	0	0	7 (11.3)	13 (5.4)	0
Muscle spasms［筋痙縮］	6 (4.9)	4 (9.3)	0	2 (3.2)	12 (5.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	43 (35.0)	9 (20.9)	0	26 (41.9)	78 (32.5)	16 (27.1)
Cough［咳嗽］	31 (25.2)	5 (11.6)	0	10 (16.1)	46 (19.2)	5 (8.5)
Dyspnoea［呼吸困難］	13 (10.6)	4 (9.3)	0	6 (9.7)	23 (9.6)	10 (16.9)
Pleural effusion［胸水］	7 (5.7)	1 (2.3)	0	6 (9.7)	14 (5.8)	2 (3.4)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.5.1

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

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

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

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

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

Percentages were calculated based on N in each column. table.

1 Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.

2 Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.

3 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

4 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

2.1.10　特に注目すべき有害事象

AESI として、心電図 QT 延長を検討した。MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域）「トルサードド　ポアント／QT 延長」に分類される TEAE の詳細を、被験者別に【5.3.5.3.3_ISS_Listing 22.1】に示す。

2.1.10.1 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は、心突然死に至るような生命を脅かす心室性不整脈を引き起こす可能性があり、本剤の非臨床試験での所見及び臨床開発プログラムのデータに基づき、本剤の重要な特定されたリスクとして設定している。中程度又は強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤及び/又は QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との薬物間相互作用によって QT 間隔が延長するリスクがある。AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験を対象として、潜在的な QT 間隔延長を示す可能性があると医学的に考えられる用語を特定するため、AESI として包括的な検索を実施した。

AESI の心電図 QT 延長を、MedDRA PT の心電図 QT 延長と定義した。本申請のための安全性評価では、QT 間隔延長に関連するすべての事象を特定できるよう感度を高めるために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて AESI の心電図 QT 延長を解析した。以下の基準を満たす場合に QT 間隔延長を AESI として報告することとした。

- AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験：
  重篤性にかかわらず、グレード 2 以上と評価されたすべての QT 間隔延長［心電図検査で Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec 超、又はベースラインからの QTcF の変化量が 60 msec 超であり、トルサード　ド　ポアント、多形成心室性頻脈若しくは重篤な不整脈の徴候/症状を伴う場合］。
- QTc 延長をグレード 3 と判定する基準
  AG120-C-005 試験及び AG120-C-002 試験：少なくとも 2 回の異なる心電図検査で、QTcF が 501 msec 以上（NCI CTCAE Version 4.03）
  CL2-95031-008 試験：QTcF が 501 msec 以上、又は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超（NCI CTCAE Version 5.00）

胆管癌患者の併合集団の評価のために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当するすべての TEAE を要約した。また、グレード 3 以上の TEAE も要約した。

2.1.10.1.1 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の概要

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

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類さ

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

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

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

表 2:13　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Any TEAE	12 (9.8)	1 (2.3)	3 (25.0)	9 (14.5)	25 (10.4)	2 (3.4)
Related TEAE	8 (6.5)	1 (2.3)	3 (25.0)	4 (6.5)	16 (6.7)	1 (1.7)
Grade ≥3 TEAE	2 (1.6)	1 (2.3)	2 (16.7)	3 (4.8)	8 (3.3)	0
Grade ≥3 Related TEAE	0	0	2 (16.7)	1 (1.6)	3 (1.3)	0

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Serious TEAE	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (16.7)	1 (1.6)	5 (2.1)	0
Related Serious TEAE	1 (0.8)	0	2 (16.7)	0	3 (1.3)	0
TEAE Leading to Study Treatment Reduction	4 (3.3)	0	1 (8.3)	0	5 (2.1)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Reduction	4 (3.3)	0	1 (8.3)	0	5 (2.1)	0
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	1 (0.8)	0	1 (8.3)	1 (1.6)	3 (1.3)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Interruption	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.4)	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Death	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.4)	0
Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.23.1.1, Adhoc Table 21.23.1.1a.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) refer to the AEs that begin or worsen on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
QT prolongation AE equates to any AE that falls under the SMQ (Broad) of Torsade de pointes/QT prolongation
Percentages were calculated based on N in each column.
A subject with multiple occurrences of an AE (Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1) was counted only once in the AE category.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.
1 Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2 Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

2.1.10.1.2 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の要約（CYP3A4 阻害剤の強度別）

In vitro 試験で本剤が主に CYP3A4 によって代謝されることが示唆された。したがって、中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤を本剤と併用投与すると、本剤の曝露量が増加して、QT 間隔延長リスクが高くなる可能性がある。CYP3A4 阻害剤との併用が QT 間隔延長リスクに及ぼす潜在的な影響を検討するために、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に分類される TEAE を、本剤投与期間中に併用された CYP3A4 阻害剤の強度別に【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.23.9.1】に示す。

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例では、本 SMQ に分類される TEAE が 12 例に 28 件発現し、CYP3A4 阻害剤の強度別の内訳は、併用なし、弱い阻害剤併用及び中程度の阻害剤併用で、それぞれ 2/28 件（7.1%）、16/28 件（57.1%）及び 8/28 件（28.6%）であった。また、2/28 件（7.1%）は、CYP3A4 阻害剤の強度が分類不能であった。プラセボ群 59 例では、本 SMQ に分類される TEAE が 2 例に 2 件発現し、弱い CYP3A4 阻害剤併用及び分類不能が各 1 件であった。プラセボ群では、中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した場合に TEAE は認められなかった。いずれの投与群でも、強力な CYP3A4 阻害剤を併用した場合に TEAE は認められなかった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、本 SMQ に分類される TEAE が 3 例に 3 件発現し、これらの事象はいずれも CYP3A4 阻害剤の併用なしであった。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、本 SMQ に分類される TEAE が 9 例に 14 件発現し、CYP3A4 阻害剤の強度別の内訳は、併用なし及び分類不能が、それぞれ 12/14 件（85.7%）及び 2/14 件（14.3%）であった。

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

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

2.1.10.1.3 SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の有害事象の初回発現までの時間の要約

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、SMQ（広域）「トルサード　ドポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の初回発現までの日数の中央値は、プラセボ群（22 日、範囲：15～29 日）と比較して本剤群（28 日、範囲：1～698 日）で長かった。本剤群及びプラセボ群ともに、TEAE が発現した被験者の 75%以上で、初回発現までの日数は 30 日以内であった（表 2:14）。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の初回発現までの日数の中央値は、8 日（範囲：1～27 日、n=3）であった。また、初回発現までの日数は、いずれの被験者でも 30 日以内であった（表 2:14）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の初回発現までの日数の中央値は 29 日であった（範囲：1～1182 日、n=9）。また、初回発現までの日数は、6 例で 30 日以内であった（表 2:14）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（グレードを問わない）に分類される TEAE の初回発現までの日数の中央値は 27 日（範囲：1～1182 日）であった。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、本 SMQ に分類される TEAE が発現した 25 例中 19 例（76%）で、初回発現までの日数は 30 日以内であった（表 2:14）。本 SMQ に分類される TEAE が発現した被験者で、グレード 2 又は 3 の事象の初回発現までの日数の中央値は 22.5 日（範囲：1～698 日、n=16）であった。なお、本 SMQ に分類されるグレード 4 の TEAE は発現しなかった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.23.10.1】。

表 2:14　SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の TEAE の初回発現までの日数－胆管癌（安全性解析対象集団）

Parameter	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)	CL2-95031-008 N=12 n (%)	AG120-C-002 N=62 n (%)	Overall[3] N=240 n (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)
Time to First Event of Any Grade (days)[5]						
n	12	1	3	9	25	2
Mean (SD)	87.3 (195.63)	11.0 (NE)	12.0 (13.45)	162.8 (384.45)	102.4 (263.96)	22.0 (9.90)
Median	28.0 (15.0, 30.5)	11.0 (11.0, 11.0)	8.0 (1.0, 27.0)	29.0 (18.0, 32.0)	27.0 (15.0, 30.0)	22.0 (15.0, 29.0)
Min, Max	1, 698	11, 11	1, 27	1, 1182	1, 1182	15, 29
≤15 days, n (%)	5 (41.7)	1 (100)	2 (66.7)	2 (22.2)	10 (40.0)	1 (50.0)
16-30 days, n (%)	4 (33.3)	0	1 (33.3)	4 (44.4)	9 (36.0)	1 (50.0)
31-45 days, n (%)	1 (8.3)	0	0	1 (11.1)	2 (8.0)	0
46-60 days, n (%)	0	0	0	0	0	0
>60 days, n (%)	2 (16.7)	0	0	2 (22.2)	4 (16.0)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.23.10.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Max = maximum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min = minimum; NCI = National Cancer Institute; NE = not evaluated; QD = once daily; SD = standard deviation; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
QT prolongation AE equates to any AE that falls under the SMQ (Broad) of Torsade de pointes/QT prolongation.

Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Percentages were calculated based on number of participants who ever had AE of the specific grade in each column.
1 Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2 Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.
5 Time to first event = date of first TEAE of QT prolongation – date of first dose + 1.

2.1.11　臨床的に重要なその他の有害事象

2.1.11.1 ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群が、血液悪性腫瘍を対象とする本剤の臨床開発プログラムで潜在的リスクとして調査された（結果は AML の承認申請資料として提出した）。ギラン・バレー症候群は、中枢神経系に影響を及ぼす希少で重篤な症候群であり、この重度かつ急性の麻痺性ニューロパチーは生命を脅かし、永久的な障害をもたらす可能性がある。この自己免疫疾患は、先行する細菌感染又はウイルス感染によって誘発されることがあり、免疫系が末梢神経を攻撃してミエリンの絶縁体を損傷する場合に生じる。血液悪性腫瘍の被験者集団で PT のギラン・バレー症候群が報告されたことから、潜在的なギラン・バレー症候群の事象を示す可能性があると医学的に考えらえる用語を包括的に検索した。MedDRA 高位語の「急性多発ニューロパチー」、「慢性多発ニューロパチー」、「単ニューロパチー」及び「末梢性ニューロパチーNEC」に含まれるすべての有害事象を用いて、ギラン・バレー症候群の医学的概念に該当する臨床的に重要な有害事象を特定した。

この包括的な検索を実施したところ、胆管癌を含む固形腫瘍の被験者（AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験）で、現在までにギラン・バレー症候群の発現は報告されていない。なお、前述の包括的な検索で特定された他の PT は、ギラン・バレー症候群とはみなさなかった。

結論

非臨床試験では、中枢神経系が本剤の毒性の標的臓器である可能性を示唆するエビデンスは認められず、これらの多発ニューロパチー事象の発現を説明できる作用機序は特定されていない。したがって、ギラン・バレー症候群は、申請する効能又は効果である胆道癌において、本剤投与に伴う安全性上の懸念又は潜在的リスクではない。

2.1.11.2 白質脳症（進行性多巣性白質脳症及び可逆性後白質脳症症候群を含む）

進行性多巣性白質脳症（PML）及び可逆性後白質脳症症候群（PRES）が、本剤の臨床開発プログラムで潜在的リスクとして調査された。

PML は、脳白質の進行性の損傷や炎症が多発することを特徴とする、希少でしばしば致死的となるウイルス疾患である。PML は、通常多くの健常者が感染しているものの、正常状態では免疫系で制御されている John Cunningham ウイルスによって引き起こされる。PRES は、脳症、痙攣発作及びその他の神経学的徴候を特徴とする臨床放射線学的な病態であり、神経画像で主に後頭葉白質に特徴的な病変が確認される [1)]。PRES は、神経画像上の典型的な病変を伴う神経症候群として特徴付けられており、悪性腫瘍患者で使用される化学療法剤及び免疫抑制剤の投与に伴って発現する可能性がある。PRES は、化学療法を含む広範な治療下で発現する可能性があり、原因が除去されると通常は可逆的である [2)]。PRES を有する患者では、高血圧、血管疾患及び自己免疫疾患と併存した腎疾患及び腎障害がみられることが多い [3)]。血液悪性腫瘍の被験者集団で PML 及び PRES が報告されたことから、潜在的な白質脳症の事象（PML 及び PRES を含む）を示す可能性のある医学的に同義の用語を含む包括的な検索を実施した（血液悪性腫瘍での結果は、AML の承認申請資料として提出した）。

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験で、胆管癌を含む固形腫瘍の被験者から得られたデータを確認した結果、現在までに PML 又は PRES の発現は報告されていない。

結論

本剤投与による PML 又は PRES の発現を示唆する明らかな作用機序は特定されておらず、これまでに得られているデータを総合すると、PML 及び PRES は、本申請の効能又は効果において、本剤投与に伴う安全性上の懸念又は潜在的リスクではないとする申請者の判断が裏付けられる。

2.1.11.3 分化症候群

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、分化症候群（PT）は認められなかった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.5.1】。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び AESI を含むその他の臨床的に重要な有害事象（QT 間隔延長及び肝機能障害）について、個別症例の叙述を作成し、各試験の CSR/CSR Addendum に示した（表 2:15 参照）。個別症例の叙述を作成するカテゴリー及び基準を、各試験の CSR 又は CSR Addendum である【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Section 12.3.2】、【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 12.4.2】及び【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1_Section 12.5.2】に示す。

表 2:15　本剤の臨床開発プログラムでの個別症例の叙述

Study	Location of Narratives
AG120-C-005	【5.3.5.1.1_AG120-C-005 CSR_Section 14.3.2】 【5.3.5.1.2_AG120-C-005 CSR Addendum 1_Section 14.3.3】 【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Section 14.3.3】
CL2-95031-008	【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Section 14.3.3】
AG120-C-002	【5.3.5.2.2_AG120-C-002 CSR_Section 14.3.3】 【5.3.5.2.3_AG120-C-002 CSR Addendum 1_Section 14.3.3】 【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Section 14.3.3】

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査値

本剤の臨床開発プログラムで、本剤投与に伴う血液学的検査値の異常が、臨床的安全性上の所見として認められた。

3.1.1　新たな又は悪化した血液学的検査値異常

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

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

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

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

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

表 3:1　治験薬投与期間中に新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常–胆管癌（安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Hemoglobin (g/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	1/120 (0.8)	0/120 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	2/62 (3.2)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	4/236 (1.7)	0/236 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)
Hemoglobin (g/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	48/120 (40.0)	9/120 (7.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	11/42 (26.2)	4/42 (9.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	7/12 (58.3)	1/12 (8.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	28/62 (45.2)	2/62 (3.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	94/236 (39.8)	16/236 (6.8)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	14/56 (25.0)	0/56 (0.0)
Leukocytes (10^9/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	0/42 (0.0)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	0/236 (0.0)	0/236 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)
Leukocytes (10^9/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	28/120 (23.3)	3/120 (2.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	10/42 (23.8)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	19/62 (30.6)	1/62 (1.6)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	58/236 (24.6)	5/236 (2.1)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	9/56 (16.1)	0/56 (0.0)
Lymphocytes (10^9/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	2/119 (1.7)	0/119 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	3/235 (1.3)	0/235 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	1/54 (1.9)	0/54 (0.0)
Lymphocytes (10^9/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	51/119 (42.9)	11/119 (9.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	20/42 (47.6)	7/42 (16.7)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	6/12 (50.0)	1/12 (8.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	35/62 (56.5)	16/62 (25.8)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	112/235 (47.7)	35/235 (14.9)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	18/54 (33.3)	4/54 (7.4)
Neutrophils (10^9/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	7/120 (5.8)	2/120 (1.7)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	2/42 (4.8)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	1/12 (8.3)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	6/62 (9.7)	1/62 (1.6)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	16/236 (6.8)	3/236 (1.3)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	3/56 (5.4)	1/56 (1.8)

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Platelets (10^9/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	30/120 (25.0)	3/120 (2.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	8/42 (19.0)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	1/12 (8.3)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	17/62 (27.4)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	56/236 (23.7)	4/236 (1.7)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	10/56 (17.9)	0/56 (0.0)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.38.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; QD = once daily.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
The denominator used to calculate percentages was N1, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group with at least 1 postbaseline assessment during the on-treatment period or (for changes from baseline only) both baseline and at least 1 postbaseline assessment during the on-treatment period.
Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first dose of study treatment. For crossover subjects in Study AG120-C-005, baseline for post-crossover group was the most recent measurement prior to first dose of ivosidenib.
Subjects were counted only once based on the worst on-treatment grade, in each of the 'Any Grade' and 'Grade 3-4' categories.
Toxicity grade was defined by the NCI CTCAE Version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.

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

3.1.2　血液学的検査値のシフト

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

表 3:2　血液学的検査値のベースライン時からのシフト：治験薬投与期間中の最悪グレードがグレード 3 又は 4 の検査項目–胆管癌（安全性解析対象集団）

Hematology Parameter	Baseline CTCAE Grade	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240), n (%)						
		Worst On-treatment CTCAE Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Overall
Hemoglobin (g/L) – Low	Grade 0	47 (19.6)	39 (16.3)	9 (3.8)	2 (0.8)	0	0	97 (40.4)
	Grade 1	1 (0.4)	73 (30.4)	30 (12.5)	8 (3.3)	0	2 (0.8)	114 (47.5)
	Grade 2	0	1 (0.4)	20 (8.3)	6 (2.5)	0	2 (0.8)	29 (12.1)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	48 (20.0)	113 (47.1)	59 (24.6)	16 (6.7)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Leukocytes (10^9/L) – Low	Grade 0	163 (67.9)	37 (15.4)	10 (4.2)	2 (0.8)	0	4 (1.7)	216 (90.0)
	Grade 1	3 (1.3)	11 (4.6)	6 (2.5)	2 (0.8)	0	0	22 (9.2)
	Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	166 (69.2)	48 (20.0)	17 (7.1)	5 (2.1)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Lymphocytes (10^9/L) – Low	Grade 0	73 (30.4)	30 (12.5)	24 (10.0)	11 (4.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	142 (59.2)
	Grade 1	2 (0.8)	11 (4.6)	22 (9.2)	4 (1.7)	2 (0.8)	0	41 (17.1)
	Grade 2	1 (0.4)	2 (0.8)	16 (6.7)	12 (5.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	35 (14.6)
	Grade 3	0	0	1 (0.4)	14 (5.8)	1 (0.4)	0	16 (6.7)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	6 (2.5)
	Overall	79 (32.9)	43 (17.9)	64 (26.7)	42 (17.5)	7 (2.9)	5 (2.1)	240 (100.0)
Neutrophils (10^9/L) – Low	Grade 0	216 (90.0)	9 (3.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.7)	235 (97.9)
	Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.8)
	Grade 2	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	3 (1.3)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	217 (90.4)	10 (4.2)	6 (2.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.7)	240 (100.0)
Platelet (10^9/L) – Low	Grade 0	118 (49.2)	39 (16.3)	3 (1.3)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	163 (67.9)
	Grade 1	6 (2.5)	53 (22.1)	10 (4.2)	2 (0.8)	0	3 (1.3)	74 (30.8)
	Grade 2	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	3 (1.3)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	124 (51.7)	93 (38.8)	15 (6.3)	4 (1.7)	0	4 (1.7)	240 (100.0)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.36.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; QD = once daily.

Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first dose of study treatment. For crossover subjects in Study AG120-C-005, baseline for post-crossover arm was the most recent measurement prior to first dose of ivosidenib.
Toxicity grade was defined by the NCI CTCAE Version 4.03 for Studies AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Percentages were calculated with the overall number of subjects within each treatment or total group as the denominator.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

3.1.3　血液学的検査値の推移

AG120-C-005 試験での血液学的検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.2a】（クロスオーバー前の本剤群及びプラセボ群）及び【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.2b】（クロスオーバー後）に示す。

CL2-95031-008 試験での血液学的検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.4.1.1】に示す。

AG120-C-002 試験での血液学的検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.5.1.1】に示す。

3.2　血液生化学検査値

肝機能障害を、ビリルビンの基準値上限（ULN）の 2 倍以上の増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の ULN の 3 倍以上の増加（ただし、ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加は、ALT 又は AST の ULN の 3 倍以上の増加の前後 10 日以内）と定義した。

3.2.1　新たな又は悪化した血液生化学検査値異常

AG120-C-005-試験の血液生化学検査値［ALT、アルブミン、アルカリホスファターゼ（ALP）、AST、カルシウム、クレアチニン、直接ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、血清ビリルビン、血清グルコース、ナトリウム、尿酸及び尿素窒素］の変化に関する評価は、本試験の対象である進行性胆管癌の患者集団で予期されるものと一貫していた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.3、Table 14.3.3.1a、Table 14.3.3.1b】。グレード 3 以上の TEAE とされた血液生化学検査値異常は、本剤群 123 例では血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症（各 5.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.9%）、低リン酸血症及び高ビリルビン血症（各 3.3%）、高カリウム血症及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 2.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症（各 1.6%）並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症及びトランスアミナーゼ増加（各 0.8%）であった。プラセボ群 59 例では、低ナトリウム血症（10.2%）、

血中アルカリホスファターゼ増加及び低リン酸血症（各 5.1%）、高カリウム血症（3.4%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、低アルブミン血症及び低カリウム血症（各 1.7%）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.1.5】。

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

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

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

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

表 3:3　治験薬投与期間中に新たに発現又は悪化した血液生化学検査値異常–胆管癌（安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
Alanine Aminotransferase (U/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	25/120 (20.8)	4/120 (3.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	9/42 (21.4)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	8/62 (12.9)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	44/236 (18.6)	5/236 (2.1)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	10/58 (17.2)	0/58 (0.0)
Albumin (g/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	44/120 (36.7)	5/120 (4.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	9/42 (21.4)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	5/12 (41.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	23/62 (37.1)	2/62 (3.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	81/236 (34.3)	7/236 (3.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	19/57 (33.3)	2/57 (3.5)
Alkaline Phosphatase (U/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	44/119 (37.0)	11/119 (9.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	12/42 (28.6)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	19/62 (30.6)	6/62 (9.7)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	77/235 (32.8)	18/235 (7.7)

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	18/58 (31.0)	3/58 (5.2)
Aspartate Aminotransferase (U/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	41/120 (34.2)	5/120 (4.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	14/42 (33.3)	3/42 (7.1)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	23/62 (37.1)	1/62 (1.6)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	80/236 (33.9)	9/236 (3.8)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	14/58 (24.1)	1/58 (1.7)
Creatinine (umol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	19/120 (15.8)	3/120 (2.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	11/42 (26.2)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	3/12 (25.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	7/62 (11.3)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	40/236 (16.9)	4/236 (1.7)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	11/58 (19.0)	1/58 (1.7)
Magnesium (mmol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	7/120 (5.8)	1/120 (0.8)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	2/42 (4.8)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	2/62 (3.2)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	11/236 (4.7)	1/236 (0.4)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	4/56 (7.1)	1/56 (1.8)
Magnesium (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	17/120 (14.2)	0/120 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	8/42 (19.0)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	15/62 (24.2)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	42/236 (17.8)	0/236 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	7/56 (12.5)	0/56 (0.0)
Phosphate (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	27/120 (22.5)	6/120 (5.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	9/42 (21.4)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	NA	NA
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	8/62 (12.9)	1/62 (1.6)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	NA	NA
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	13/56 (23.2)	3/56 (5.4)
Potassium (mmol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	11/120 (9.2)	2/120 (1.7)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	11/42 (26.2)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	3/12 (25.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	10/62 (16.1)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	35/236 (14.8)	2/236 (0.8)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	12/58 (20.7)	3/58 (5.2)
Potassium (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	22/120 (18.3)	1/120 (0.8)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	5/42 (11.9)	2/42 (4.8)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	15/62 (24.2)	2/62 (3.2)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	44/236 (18.6)	5/236 (2.1)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	9/58 (15.5)	1/58 (1.7)
Serum Bilirubin (umol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	36/120 (30.0)	15/120 (12.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	12/42 (28.6)	3/42 (7.1)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	17/62 (27.4)	4/62 (6.5)

Parameter	Treatment	Any Grade n/N1 (%)	Grade 3-4 n/N1 (%)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	65/236 (27.5)	22/236 (9.3)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	11/58 (19.0)	2/58 (3.4)
Serum Glucose (mmol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	53/120 (44.2)	10/120 (8.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	17/42 (40.5)	1/42 (2.4)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	NA	NA
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	32/62 (51.6)	5/62 (8.1)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	NA	NA
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	23/58 (39.7)	1/58 (1.7)
Serum Glucose (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	5/120 (4.2)	0/120 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	3/42 (7.1)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	1/12 (8.3)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	7/62 (11.3)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	16/236 (6.8)	0/236 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	6/58 (10.3)	0/58 (0.0)
Sodium (mmol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	2/120 (1.7)	0/120 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	5/62 (8.1)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	8/236 (3.4)	0/236 (0.0)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	0/58 (0.0)	0/58 (0.0)
Sodium (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	44/120 (36.7)	13/120 (10.8)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	11/42 (26.2)	4/42 (9.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	3/12 (25.0)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	20/62 (32.3)	7/62 (11.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	78/236 (33.1)	24/236 (10.2)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	21/58 (36.2)	10/58 (17.2)
Total Calcium (mmol/L), High	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	19/120 (15.8)	3/120 (2.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	8/42 (19.0)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	10/62 (16.1)	4/62 (6.5)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	40/236 (16.9)	8/236 (3.4)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	16/57 (28.1)	2/57 (3.5)
Total Calcium (mmol/L), Low	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 without Crossover[1], N=123	16/120 (13.3)	2/120 (1.7)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-005 Post Crossover[2], N=43	2/42 (4.8)	0/42 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008, N=12	4/12 (33.3)	0/12 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, AG120-C-002, N=62	5/62 (8.1)	0/62 (0.0)
	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[3], N=240	27/236 (11.4)	2/236 (0.8)
	Placebo, AG120-C-005 Pre-Crossover[4], N=59	5/57 (8.8)	0/57 (0.0)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.39.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA = Not applicable; NCI = National Cancer Institute; QD = once daily.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.

The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group with at least 1 post baseline assessment during the on treatment period or (for changes from baseline only) both baseline and at least 1 post baseline assessment during the on treatment period.
Subjects were counted only once based on the worst on treatment grade, in each of the 'Any Grade' and 'Grade 3 4' categories.
Toxicity grade was defined by the NCI CTCAE Version 4.03 for Studies AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first dose of study treatment. For cross-over subjects in Study AG120-C-005 baseline for post-crossover group is the most recent measurement prior to first dose of ivosidenib.
For Glucose (High) and Phosphate (Low), NA was presented in summary of group 'Ivosidenib 500 mg QD, CL2-95031-008' and 'Ivosidenib 500 mg QD, Overall'as they are non-gradable for study CL2-95031-008 per CTCAE v5.0.
1 Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2 Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

3.2.2　血液生化学検査値のシフト

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

表 3:4　血液生化学検査値のベースライン時からのシフト：治験薬投与期間中の最悪グレードがグレード 3 又は 4 の検査項目–胆管癌（安全性解析対象集団）

Clinical Chemistry Parameter	Baseline CTCAE Grade	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240), n (%)						
		Worst On-treatment CTCAE Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Overall
Alanine Aminotransferase (U/L) – High	Grade 0	162 (67.5)	24 (10.0)	8 (3.3)	2 (0.8)	0	4 (1.7)	200 (83.3)
	Grade 1	11 (4.6)	18 (7.5)	7 (2.9)	1 (0.4)	0	0	37 (15.4)
	Grade 2	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	3 (1.3)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	173 (72.1)	43 (17.9)	15 (6.3)	5 (2.1)	0	4 (1.7)	240 (100.0)

Clinical Chemistry Parameter	Baseline CTCAE Grade	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240), n (%)						
		Worst On-treatment CTCAE Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Overall
Albumin (g/L) – Low	Grade 0	114 (47.5)	37 (15.4)	22 (9.2)	2 (0.8)	0	0	175 (72.9)
	Grade 1	3 (1.3)	22 (9.2)	15 (6.3)	4 (1.7)	0	2 (0.8)	46 (19.2)
	Grade 2	0	2 (0.8)	13 (5.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	17 (7.1)
	Grade 3	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	118 (49.2)	61 (25.4)	50 (20.8)	7 (2.9)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Alkaline Phosphatase (U/L) – High	Grade 0	54 (22.5)	24 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	80 (33.3)
	Grade 1	6 (2.5)	56 (23.3)	34 (14.2)	6 (2.5)	0	3 (1.3)	105 (43.8)
	Grade 2	3 (1.3)	9 (3.8)	22 (9.2)	11 (4.6)	0	1 (0.4)	46 (19.2)
	Grade 3	0	0	2 (0.8)	6 (2.5)	1 (0.4)	0	9 (3.8)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	63 (26.3)	89 (37.1)	59 (24.6)	23 (9.6)	1 (0.4)	5 (2.1)	240 (100.0)
Aspartate Aminotransferase (U/L) – High	Grade 0	74 (30.8)	49 (20.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	130 (54.2)
	Grade 1	12 (5.0)	65 (27.1)	19 (7.9)	4 (1.7)	0	3 (1.3)	103 (42.9)
	Grade 2	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	6 (2.5)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	86 (35.8)	116 (48.3)	24 (10.0)	10 (4.2)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Creatinine (umol/L) – High	Grade 0	179 (74.6)	20 (8.3)	11 (4.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.7)	218 (90.8)
	Grade 1	1 (0.4)	16 (6.7)	4 (1.7)	0	0	0	21 (8.8)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	Overall	180 (75.0)	37 (15.4)	15 (6.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.7)	240 (100.0)
Magnesium (mmol/L) – High	Grade 0	222 (92.5)	10 (4.2)	0	1 (0.4)	0	4 (1.7)	237 (98.8)
	Grade 1	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	224 (93.3)	10 (4.2)	0	2 (0.8)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Potassium (mmol/L) – High	Grade 0	197 (82.1)	25 (10.4)	7 (2.9)	0	0	4 (1.7)	233 (97.1)
	Grade 1	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	6 (2.5)
	Grade 2	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	198 (82.5)	28 (11.7)	8 (3.3)	2 (0.8)	0	4 (1.7)	240 (100.0)
Potassium (mmol/L) – Low	Grade 0	183 (76.3)	13 (5.4)	26 (10.8)	4 (1.7)	0	4 (1.7)	230 (95.8)
	Grade 1	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.7)
	Grade 2	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	4 (1.7)
	Grade 3	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)

Clinical Chemistry Parameter	Baseline CTCAE Grade	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240), n (%)						
		Worst On-treatment CTCAE Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Overall
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	187 (77.9)	14 (5.8)	30 (12.5)	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.7)	240 (100.0)
Serum bilirubin (umol/L) – High	Grade 0	155 (64.6)	23 (9.6)	13 (5.4)	11 (4.6)	5 (2.1)	3 (1.3)	210 (87.5)
	Grade 1	8 (3.3)	4 (1.7)	7 (2.9)	4 (1.7)	0	1 (0.4)	24 (10.0)
	Grade 2	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	6 (2.5)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	163 (67.9)	30 (12.5)	21 (8.8)	17 (7.1)	5 (2.1)	4 (1.7)	240 (100.0)
Sodium (mmol/L) – Low	Grade 0	140 (58.3)	54 (22.5)	0	14 (5.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	211 (87.9)
	Grade 1	4 (1.7)	11 (4.6)	0	8 (3.3)	0	2 (0.8)	25 (10.4)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.7)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Overall	144 (60.0)	65 (27.1)	0	25 (10.4)	2 (0.8)	4 (1.7)	240 (100.0)
Total Calcium (mmol/L) – High	Grade 0	170 (70.8)	27 (11.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	205 (85.4)
	Grade 1	2 (0.8)	12 (5.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	19 (7.9)
	Grade 2	0	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (3.8)
	Grade 3	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	6 (2.5)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
	Overall	175 (72.9)	45 (18.8)	8 (3.3)	4 (1.7)	4 (1.7)	4 (1.7)	240 (100.0)
Total Calcium (mmol/L) – Low	Grade 0	203 (84.6)	23 (9.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	233 (97.1)
	Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.3)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)
	Missing	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
	Overall	205 (85.4)	24 (10.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	4 (1.7)	240 (100.0)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.37.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; QD = once daily.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first dose of study treatment. For crossover subjects in Study AG120-C-005, baseline for post-crossover arm was the most recent measurement prior to first dose of ivosidenib.
Toxicity grade was defined by the NCI CTCAE Version 4.03 for Studies AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Percentages were calculated with the overall number of subjects within each treatment or total group as the denominator.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

3.2.3　血液生化学検査値の推移

AG120-C-005 試験での血液生化学検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.1a】（クロスオーバー前の本剤群及びプラセボ群）及び【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.3.1b】（クロスオーバー後）に示す。

CL2-95031-008 試験での血液生化学検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.4.2.1】に示す。

AG120-C-002 試験での血液生化学検査値の来院ごとの推移を【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.5.2.1】に示す。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの異常は TEAE として報告された。

AG120-C-005 試験でのバイタルサインの来院ごとの推移を【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.4a】（クロスオーバー前の本剤群及びプラセボ群）及び【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.4b】（クロスオーバー後）に示す。

グレード 3 以上の TEAE とされたバイタルサインの異常は、本剤群 123 例では高血圧及び低血圧（各 1.6%）並びに発熱及び体重減少（各 0.8%）であり、プラセボ群 59 例では体重減少、高血圧及び低血圧（各 1.7%）であった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Listing 16.2.9.1、Listing 16.2.7.1、Table 14.3.1.5】。

本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例で、バイタルサインの異常に関連する最もよくみられた TEAE（10%以上）は発熱であった（表 4:1）。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、バイタルサインの異常に関連する TEAE は、発熱及び体重減少（各 8.3%）であった（表 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 62 例では、バイタルサインの異常に関連する TEAE は、発熱（19.4%）、体重減少（6.5%）、高血圧（4.8%）並びに体重増加、低血圧及び頻脈（各 1.6%）であった（表 4:1）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、バイタルサインの異常に関連する最もよくみられた TEAE は発熱（13.8%）であった（表 4:1）。

表 4:1　　バイタルサインの異常に関連する TEAE の要約（PT 別）ー胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo, n (%)
Preferred Term	**AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n (%)**	**AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n (%)**	**CL2-95031-008 N=12 n (%)**	**AG120-C-002 N=62 n (%)**	**Overall[3] N=240 n (%)**	**AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n (%)**
Pyrexia［発熱］	18 (14.6)	2 (4.7)	1 (8.3)	12 (19.4)	33 (13.8)	6 (10.2)
Weight decreased［体重減少］	10 (8.1)	6 (14.0)	1 (8.3)	4 (6.5)	21 (8.8)	3 (5.1)
Weight increased［体重増加］	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	1 (1.7)
Blood pressure increased［血圧上昇］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
Hypertension［高血圧］	11 (8.9)	4 (9.3)	0	3 (4.8)	18 (7.5)	2 (3.4)
Hypotension［低血圧］	4 (3.3)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	6 (2.5)	2 (3.4)
Tachycardia［頻脈］	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	4 (1.7)	1 (1.7)
Bradycardia［徐脈］	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.5.1.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Notes:

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

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

Preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column.

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

Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N in each column.

1　Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.

2　Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to ivosidenib 500 mg QD upon disease progression.

3　Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who have been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

4　Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

4.2　身体的所見

身体的所見の異常は TEAE として報告され、電子症例報告書での情報収集は身体的所見評価の実施の有無のみに限定されているため、身体的所見データを一覧表として示していない。

4.3　心電図

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例のうち、ベースライン後に QTcF が 480 msec 超となった被験者は 8 例（6.6%）、500 msec 超となった被験者は 3 例（2.5%）であった（表 4:2）。プラセボ群では、クロスオーバー前に QTcF が 480 msec 超となった被験者はいなかった。しかし、本剤へのクロスオーバー後、1 例（2.3%）で QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下となった。プラセボ群では QTcF が 500 msec 超となった被験者はいなかった。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、治験薬投与期間中に QT 間隔が 480 msec 超となった被験者の割合は 8.3%であった。QTcF が 450 msec 超、480 msec 超及び 500 msec 超となった被験者の割合は、それぞれ 25%、16.7%及び 8.3%であった（表 4:2）。

AG120-C-002 試験では、治験薬投与期間中に QT 間隔が 450 msec 超となった被験者の割合は 19.4%であった。QTcF が 450 msec 超、480 msec 超及び 500 msec 超となった被験者の割合は、それぞれ 51.6%、8.1%及び 3.2%であった（表 4:2）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、心電図を評価した胆管癌患者の併合集団（240 例）では、QT 間隔がベースライン時から 60 msec 超延長した被験者は 10.9%、QT 間隔が 500 msec 超となった被験者は 2.1%であった。また、QTcF がベースライン時から 60 msec 超延長した被験者は 6.3%、QTcF が 500 msec 超となった被験者は 2.5%であった（表 4:2）。本剤投与による QT 間隔延長は既知のリスクであるため、これらの所見は予想されたものである。

表 4:2　治験薬投与期間中の注目すべき心電図の値－胆管癌（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
ECG Parameter	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n/N1 (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n/N1 (%)	CL2-95031-008 N=12 n/N1 (%)	AG120-C-002 N=62 n/N1 (%)	Overall[3] N=240 n/N1 (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n/N1 (%)
QT (msec)						
>30 increase from baseline	60/122 (49.2)	23/43 (53.5)	8/12 (66.7)	38/62 (61.3)	129/239 (54.0)	14/58 (24.1)
>60 increase from baseline	8/122 (6.6)	6/43 (14.0)	3/12 (25.0)	9/62 (14.5)	26/239 (10.9)	2/58 (3.4)
>450	31/122 (25.4)	8/43 (18.6)	4/12 (33.3)	12/62 (19.4)	55/239 (23.0)	7/58 (12.1)
>480	6/122 (4.9)	3/43 (7.0)	1/12 (8.3)	5/62 (8.1)	15/239 (6.3)	1/58 (1.7)
>500	2/122 (1.6)	1/43 (2.3)	0/12	2/62 (3.2)	5/239 (2.1)	0/58
QTcF (msec)						
>30 increase from baseline	53/122 (43.4)	18/43 (41.9)	6/12 (50.0)	34/62 (54.8)	111/239 (46.4)	10/58 (17.2)

ECG Parameter	Ivosidenib 500 mg QD					Placebo
	AG120-C-005 Without Crossover[1] N=123 n/N1 (%)	AG120-C-005 Post-Crossover[2] N=43 n/N1 (%)	CL2-95031-008 N=12 n/N1 (%)	AG120-C-002 N=62 n/N1 (%)	Overall[3] N=240 n/N1 (%)	AG120-C-005 Pre-Crossover[4] N=59 n/N1 (%)
>60 increase from baseline	6/122 (4.9)	1/43 (2.3)	2/12 (16.7)	6/62 (9.7)	15/239 (6.3)	0/58
>450	53/122 (43.4)	14/43 (32.6)	3/12 (25.0)	32/62 (51.6)	102/239 (42.7)	11/58 (19.0)
>480	8/122 (6.6)	1/43 (2.3)	2/12 (16.7)	5/62 (8.1)	16/239 (6.7)	0/58
>500	3/122 (2.5)	0/43	1/12 (8.3)	2/62 (3.2)	6/239 (2.5)	0/58

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.41.1.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; QD = once daily; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
The denominator used to calculate percentages is N1, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment arm with at least 1 post baseline assessment during the on treatment period or (for changes from baseline only) both baseline and at least 1 post baseline assessment during the on treatment period.
Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first dose of study treatment. For crossover subjects in Study AG120-C-005 baseline for post-crossover group is the most recent measurement prior to first dose of ivosidenib.
Triplicate ECGs were collected at certain visits in Study AG120-C-002. The classification of notable values was based on the average of the triplicate values at each scheduled assessment.
1 Included subjects randomized to and treated with 500 mg QD ivosidenib in Study AG120-C-005.
2 Included subjects in AG120-C-005 who started with placebo but underwent crossover to 500 mg QD ivosidenib upon disease progression.
3 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
4 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

4.4　ECOG PS

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例では、8 例（6.5%）で ECOG PS がベースライン時の 1 からベースライン後に 3 へシフトし、2 例（1.6%）で 1 から 4 へシフトした。また、プラセボ群 59 例では、3 例（5.1%）で、ベースライン時の 1 又は 2 からベースライン後に 3 へシフトした。クロスオーバーの前後ともに、ECOG PS が 4 へシフトしたプラセボ群の被験者はいなかった【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Table 14.3.7.2】。ベースライン後に ECOG PS が 3 又は 4 へシフトした被験者の多くでは、シフトは治験薬投与終了時に認められた【5.3.5.1.3_AG120-C-005 CSR Addendum 2_Listing 16.2.9.3】。

CL2-95031-008 試験では、治療歴のある胆管癌の日本人被験者 12 例が本剤 500 mg を 1 日 1 回投与され、2 例（16.7%）で ECOG PS がベースライン時の 0 からベースライン後に 1 へシフトし、1 例（8.3%）で 0 から 2 へシフトした【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.7.2】。ベースライン

時に、83.3%の被験者は ECOG PS が 0（全く問題なく活動できる）であり、16.7%は ECOG PS が 1（激しい活動は制限される）であった【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Table 14.3.7.1】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例では、2 例（3.2%）で ECOG PS がベースライン時の 1 からベースライン後に 3 へシフトした【5.3.5.2.4_AG120-C-002 CSR Final Addendum_Table 14.3.5.5.2】。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

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

5.1.1　年齢別の有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例において、本剤群及びプラセボ群の TEAE の発現割合は 65 歳未満では同程度［それぞれ 97.5%（77/79 例）及び 97.1%（33/34 例）］であったが、65 歳以上 75 歳未満では本剤群で高く［それぞれ 100%（31/31 例）及び 93.3%（14/15 例）］、75 歳以上では本剤群で低かった［それぞれ 92.3%（12/13 例）及び 100%（10/10 例）］【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.26.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、TEAE の発現割合は、65 歳未満で 98.1%、65 歳以上 75 歳未満で 98.3%及び 75 歳以上で 85.7%であった。TEAE の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上 75 歳未満で同程度であった。65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満と比較して 75 歳以上で発現割合が 10%超高い TEAE は、疲労、下痢、便秘、心電図 QT 延長、浮動性めまい及び尿路感染であった。65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満と比較して 75 歳以上で発現割合が 10%超低い TEAE は、腹痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び腹水であった（表 5:1）。

表 5:1　　年齢グループ間の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	<65 Years N1=154 n/N1 (%)	65–<75 Years N1=58 n/N1 (%)	≥75 Years N1=28 n/N1 (%)	<65 Years N1=34 n/N1 (%)	65–<75 Years N1=15 n/N1 (%)	≥75 Years N1=10 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	151 (98.1)	57 (98.3)	24 (85.7)	33 (97.1)	14 (93.3)	10 (100.0)
Nausea［悪心］	56 (36.4)	20 (34.5)	12 (42.9)	10 (29.4)	5 (33.3)	2 (20.0)
Fatigue［疲労］	47 (30.5)	19 (32.8)	12 (42.9)	7 (20.6)	2 (13.3)	1 (10.0)
Diarrhoea［下痢］	45 (29.2)	21 (36.2)	11 (39.3)	6 (17.6)	3 (20.0)	1 (10.0)
Abdominal pain［腹痛］	41 (26.6)	11 (19.0)	4 (14.3)	7 (20.6)	1 (6.7)	1 (10.0)
Vomiting［嘔吐］	38 (24.7)	7 (12.1)	5 (17.9)	8 (23.5)	1 (6.7)	2 (20.0)
Ascites［腹水］	28 (18.2)	14 (24.1)	1 (3.6)	6 (17.6)	2 (13.3)	1 (10.0)
Cough［咳嗽］	28 (18.2)	13 (22.4)	5 (17.9)	4 (11.8)	1 (6.7)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	25 (16.2)	8 (13.8)	6 (21.4)	5 (14.7)	0	1 (10.0)
Constipation［便秘］	24 (15.6)	4 (6.9)	5 (17.9)	8 (23.5)	1 (6.7)	2 (20.0)
Pyrexia［発熱］	23 (14.9)	5 (8.6)	5 (17.9)	5 (14.7)	0	1 (10.0)
Back pain［背部痛］	22 (14.3)	9 (15.5)	2 (7.1)	7 (20.6)	0	0
Arthralgia［関節痛］	21 (13.6)	7 (12.1)	3 (10.7)	6 (17.6)	0	0
Hypokalaemia［低カリウム血症］	18 (11.7)	4 (6.9)	1 (3.6)	4 (11.8)	0	0
Abdominal distension［腹部膨満］	17 (11.0)	5 (8.6)	2 (7.1)	4 (11.8)	1 (6.7)	0
Dyspnoea［呼吸困難］	16 (10.4)	5 (8.6)	2 (7.1)	5 (14.7)	2 (13.3)	3 (30.0)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	16 (10.4)	8 (13.8)	1 (3.6)	3 (8.8)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	15 (9.7)	4 (6.9)	5 (17.9)	2 (5.9)	0	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	14 (9.1)	5 (8.6)	0	5 (14.7)	2 (13.3)	0
Asthenia［無力症］	13 (8.4)	7 (12.1)	5 (17.9)	3 (8.8)	4 (26.7)	1 (10.0)
Pruritus［そう痒症］	10 (6.5)	3 (5.2)	1 (3.6)	0	1 (6.7)	2 (20.0)
Dizziness［浮動性めまい］	9 (5.8)	2 (3.4)	5 (17.9)	0	1 (6.7)	0

Preferred Term, n (%)	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	<65 Years N1=154 n/N1 (%)	65–<75 Years N1=58 n/N1 (%)	≥75 Years N1=28 n/N1 (%)	<65 Years N1=34 n/N1 (%)	65–<75 Years N1=15 n/N1 (%)	≥75 Years N1=10 n/N1 (%)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	7 (4.5)	2 (3.4)	1 (3.6)	3 (8.8)	3 (20.0)	1 (10.0)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	7 (4.5)	4 (6.9)	1 (3.6)	1 (2.9)	3 (20.0)	0
Urinary tract infection［尿路感染］	5 (3.2)	3 (5.2)	4 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	3 (1.9)	5 (8.6)	0	1 (2.9)	0	2 (20.0)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	3 (1.9)	2 (3.4)	0	0	0	2 (20.0)
Dry mouth［口内乾燥］	2 (1.3)	2 (3.4)	2 (7.1)	4 (11.8)	0	0
Hypoglycaemia［低血糖］	1 (0.6)	1 (1.7)	0	0	2 (13.3)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.26.1, Table 21.26.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Note:

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

This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall or Placebo.

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

Preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the 'Overall' column, 'Placebo' column, and then by ascending alphabetic order of PT for Age subgroup <65 years.

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

Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.

1　Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

2　Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.1.2　男女別の有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例において、本剤群及びプラセボ群の TEAE の発現割合は、男性でそれぞれ 100%（42/42 例）及び 95.7%（22/23 例）、女性でそれぞれ 96.3%（78/81 例）及び 97.2%（35/36 例）であり、本剤群とプラセボ群の発現割合は男女ともに同程度であった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.27.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、TEAE の発現割合は、男性（97.6%）と女性（96.2%）で同程度であった。女性と比較して男性で発現割合が 10%超高かった TEAE は腹水であった。男性と比較して女性で発現割合が 5%超高かった TEAE は、悪心、貧血、背部痛及び頭痛であった（表 5:2）。

表 5:2　　男女間の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）ー胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)		Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)	
	Male N1=84 n/N1 (%)	Female N1=156 n/N1 (%)	Male N1=23 n/N1 (%)	Female N1=36 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	82 (97.6)	150 (96.2)	22 (95.7)	35 (97.2)
Diarrhoea［下痢］	25 (29.8)	52 (33.3)	2 (8.7)	8 (22.2)
Nausea［悪心］	23 (27.4)	65 (41.7)	4 (17.4)	13 (36.1)
Ascites［腹水］	21 (25.0)	22 (14.1)	4 (17.4)	5 (13.9)
Abdominal pain［腹痛］	19 (22.6)	37 (23.7)	5 (21.7)	4 (11.1)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	15 (17.9)	24 (15.4)	4 (17.4)	2 (5.6)
Vomiting［嘔吐］	15 (17.9)	35 (22.4)	2 (8.7)	9 (25.0)
Constipation［便秘］	11 (13.1)	22 (14.1)	7 (30.4)	4 (11.1)
Anaemia［貧血］	10 (11.9)	31 (19.9)	3 (13.0)	0
Arthralgia［関節痛］	10 (11.9)	21 (13.5)	0	6 (16.7)
Asthenia［無力症］	9 (10.7)	16 (10.3)	1 (4.3)	7 (19.4)
Back pain［背部痛］	6 (7.1)	27 (17.3)	1 (4.3)	6 (16.7)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	4 (4.8)	8 (5.1)	4 (17.4)	0
Platelet count decreased［血小板数減少］	4 (4.8)	8 (5.1)	3 (13.0)	0
Headache［頭痛］	3 (3.6)	18 (11.5)	0	4 (11.1)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	2 (2.4)	6 (3.8)	3 (13.0)	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.27.1, Table 21.27.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Note:

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

This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall or Placebo.

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

Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the ‘Overall’ column, ‘Placebo’ column, and then by ascending alphabetic order of PT for the Male gender subgroup.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.1.3　人種別の有害事象

5.1.3.1　日本人集団での安全性

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

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

有害事象の概要

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

比較的よくみられる有害事象

CL2-95031-008 試験の日本人被験者（N=12）では、10%以上に発現した TEAE は、心電図 QT 延長（25.0%）並びに下痢及び低カリウム血症（各 16.7%）であった。外国人被験者で 20%以上に発現した TEAE は、AG120-C-005 試験（N=123）では悪心（42.3%）、下痢（35.0%）、疲労（30.9%）、咳嗽（25.2%）、腹痛及び食欲減退（各 24.4%）並びに嘔吐及び腹水（各 22.8%）であり、AG120-C-002 試験（N=62）では疲労（46.8%）、悪心（37.1%）、下痢及び食欲減退（各 32.3%）、腹痛（30.6%）、嘔吐（24.2%）並びに末梢性浮腫及び背部痛（各 21.0%）であった（2.1.2 項）。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

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

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

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

特に注目すべき有害事象

AESI として心電図 QT 延長を検討した（AESI の詳細な定義は 2.1.10 項を参照）。日本人被験者では、3 例（25.0%）に治験薬と関連する AESI（心電図 QT 延長）が発現し、いずれも後遺症なく回復した【5.3.5.2.1_CL2-95031-008 CSR_Listing 16.2.7.1】。

5.1.3.2　人種別の部分集団解析

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例において、本剤群及びプラセボ群の TEAE の発現割合は白人では同程度［それぞれ 98.6%（68/69 例）及び 97.0%（32/33 例）］であったが、アジア人では本剤群で高かった［それぞれ 100%（15/15 例）及び 87.5%（7/8 例）］【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.29.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）の大部分は白人（141 例）及びアジア人（36 例）であった（表 1:6）。したがって、これら 2 つの人種を比較した。TEAE の発現割合は、白人（98.6%）とアジア人（91.7%）で同程度であった（表 5:3）。

表 5:3　胆管癌患者の併合集団（240 例）で人種間（白人及びアジア人）の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)		Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)	
	White N1=141 n/N1 (%)	Asian N1=36 n/N1 (%)	White N1=33 n/N1 (%)	Asian N1=8 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	139 (98.6)	33 (91.7)	32 (97.0)	7 (87.5)
Nausea［悪心］	59 (41.8)	6 (16.7)	9 (27.3)	1 (12.5)
Fatigue［疲労］	54 (38.3)	10 (27.8)	8 (24.2)	0
Diarrhoea［下痢］	54 (38.3)	8 (22.2)	6 (18.2)	1 (12.5)
Abdominal pain［腹痛］	39 (27.7)	3 (8.3)	5 (15.2)	1 (12.5)
Decreased appetite［食欲減退］	38 (27.0)	4 (11.1)	6 (18.2)	3 (37.5)
Vomiting［嘔吐］	30 (21.3)	3 (8.3)	5 (15.2)	1 (12.5)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	26 (18.4)	1 (2.8)	2 (6.1)	1 (12.5)
Arthralgia［関節痛］	24 (17.0)	1 (2.8)	4 (12.1)	0
Pyrexia［発熱］	23 (16.3)	2 (5.6)	4 (12.1)	0
Constipation［便秘］	19 (13.5)	0	8 (24.2)	0
Abdominal distension［腹部膨満］	18 (12.8)	1 (2.8)	3 (9.1)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	17 (12.1)	0	4 (12.1)	1 (12.5)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.29.1, Table 21.29.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

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

Note:

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

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

Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the ‘Overall’ column, ‘Placebo’ column, and then by ascending alphabetic order of PT for the Racial subgroup of White.

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

Race was not permitted to collect in Western Europe.

Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.

Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.

1. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.1.4　民族別の有害事象

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、ヒスパニック又はラテン系（8 例）の被験者はほとんどいなかった。被験者の大部分はヒスパニック又はラテン系以外（173 例）であった。したがって、これら 2 グループ間の比較で意味のある結論を導き出すことはできない【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.28.1、Table 21.28.3】。

5.1.5　ベースライン時の腎機能別の有害事象

ベースライン時の腎機能が本剤の安全性に及ぼす潜在的な影響を評価した。ベースライン時の腎機能別の TEAE を、クレアチニンクリアランス及び eGFR に基づいて評価した。

5.1.5.1　クレアチニンクリアランス

クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要を、表 5:4 及び【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.30.1、Adhoc Table 21.30.1a】に示す。

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例において、本剤群及びプラセボ群の TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者でそれぞれ 96.9%（62/64 例）及び 96.0%（24/25 例）、軽度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 97.6%（40/41 例）及び 94.1%（16/17 例）、中等度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 100%（13/13 例）及び 100%（17/17 例）であり、本剤群とプラセボ群の発現割合はいずれのグループでも同程度であった（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.30.1）。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例のうち、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が重度腎機能障害であった 1 例に、治験薬と関連する TEAE が発現した（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.30.1）。この被験者で発現した TEAE（治験薬との関連の有無を問わない）は、貧血、無力症、下痢、筋骨格系胸痛及び季節性アレルギーであった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.30.1.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）において、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能は、大部分の被験者で正常（123 例）、軽度の腎機能障害（79 例）又は中等度の腎機能障害（31 例）であった。クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が重度腎機能障害に分類された被験者は 1 例であった（表 1:7）。したがって本項では、クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が正常な被験者と、軽度及び中等度腎機能障害の被験者を比較した（表 5:4）。なお、6 例はクレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能が欠測であった。TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者（98.4%）と、軽度（96.2%）及び中等度（90.3%）の腎機能障害を有する被験者の間で同程度であった（表 5:5）。

表 5:4　クレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline Renal Function (CrCl)			Baseline Renal Function (CrCl)		
	Normal N1=123 n/N1	Mild Impairment N1=79 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=31 n/N1 (%)	Normal N1=25 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=17 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=17 n/N1 (%)
Any TEAE	121 (98.4)	76 (96.2)	28 (90.3)	24 (96.0)	16 (94.1)	17 (100)
Related TEAE	74 (60.2)	57 (72.2)	18 (58.1)	11 (44.0)	6 (35.3)	6 (35.3)
Grade ≥3 TEAE	66 (53.7)	34 (43.0)	14 (45.2)	6 (24.0)	5 (29.4)	11 (64.7)
Grade ≥3 Related TEAE	7 (5.7)	7 (8.9)	3 (9.7)	0	0	0
Serious TEAE	41 (33.3)	20 (25.3)	9 (29.0)	6 (24.0)	1 (5.9)	7 (41.2)
Related Serious TEAE	4 (3.3)	2 (2.5)	1 (3.2)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Reduction	2 (1.6)	4 (5.1)	2 (6.5)	0	0	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Reduction	2 (1.6)	4 (5.1)	2 (6.5)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	36 (29.3)	22 (27.8)	6 (19.4)	2 (8.0)	3 (17.6)	6 (35.3)
Related TEAE Leading to Study Treatment Interruption	6 (4.9)	9 (11.4)	1 (3.2)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	7 (5.7)	5 (6.3)	0	2 (8.0)	2 (11.8)	1 (5.9)
Related TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
TEAE Leading to Death	4 (3.3)	5 (6.3)	1 (3.2)	0	0	0
Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.30.1, Adhoc Table 21.30.1a.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; CrCl = creatinine clearance; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline creatinine clearance (mL/min) was calculated as: (140-age) * baseline weight (kg) * (0.85 if female)/ (72 * baseline serum creatinine [mg/dL]).
Baseline renal function based on creatinine clearance (mL/min): Normal (>=90); Mild (60 - <90); Moderate (30 - <60); Severe (15 - <30).
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA version 27.1) was counted only once in the AE category.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.

Subject [redacted] took only placebo after crossover, thus AEs after crossover were not summarized in the 'AG120-C-005 Post-Crossover' column and were not included in this table.

1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

表 5:5　胆管癌患者の併合集団（240 例）においてクレアチニンクリアランスに基づくベースライン時の腎機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）ー胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline Renal Function (CrCl)			Baseline Renal Function (CrCl)		
	Normal N1=123 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=79 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=31 n/N1 (%)	Normal N1=25 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=17 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=17 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	121 (98.4)	76 (96.2)	28 (90.3)	24 (96.0)	16 (94.1)	17 (100)
Fatigue［疲労］	39 (31.7)	30 (38.0)	8 (25.8)	4 (16.0)	3 (17.6)	3 (17.6)
Diarrhoea［下痢］	31 (25.2)	34 (43.0)	10 (32.3)	3 (12.0)	5 (29.4)	2 (11.8)
Abdominal pain［腹痛］	30 (24.4)	22 (27.8)	3 (9.7)	7 (28.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
Arthralgia［関節痛］	21 (17.1)	9 (11.4)	1 (3.2)	4 (16.0)	2 (11.8)	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	15 (12.2)	5 (6.3)	0	2 (8.0)	1 (5.9)	3 (17.6)
Asthenia［無力症］	13 (10.6)	3 (3.8)	5 (16.1)	1 (4.0)	2 (11.8)	5 (29.4)
Abdominal distension［腹部膨満］	8 (6.5)	13 (16.5)	1 (3.2)	3 (12.0)	0	2 (11.8)
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	5 (4.1)	9 (11.4)	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.30.1, Table 21.30.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

Abbreviations: AE = adverse event; CrCl = creatinine clearance; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note:

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

This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall (Baseline renal function classified as Severe and Missing were not included).

Baseline creatinine clearance (mL/min) is calculated as: (140-age) * baseline weight (kg) * (0.85 if female)/ (72 * baseline serum creatinine [mg/dL]).

Baseline renal function based on creatinine clearance (mL/min): Normal (>=90); Mild (60 - <90); and Moderate (30 - <60).

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

Preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the ‘Overall’ column, ‘Placebo’ column, and then by ascending alphabetic order of PT in Baseline Renal Function (CrCl) Normal category subgroup.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
1. Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2. Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.1.5.2　推算糸球体濾過量

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

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、大部分の被験者が、ベースライン時に正常な腎機能（それぞれ 53 例及び 20 例）又は軽度の腎機能障害（それぞれ 58 例及び 23 例）を有していた。本剤群 12 例及びプラセボ群 16 例は、ベースライン時に中等度の腎機能障害を有していた。本剤群及びプラセボ群ともに、ベースライン時に重度の腎機能障害を有していた被験者はいなかった（表 1:7）。本剤群の TEAE の大部分は、原疾患及び/又は合併症から予想されるものと一致していた。

ベースライン時の腎機能が正常な被験者では、プラセボ群 20 例と比較して本剤群 53 例（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含まない）で下痢、無力症、疲労、頭痛及び咳嗽の発現割合が高く（10%以上）、本剤群 53 例と比較してプラセボ群 20 例で食欲減退、高カルシウム血症、悪寒及び洞性頻脈の発現割合が高かった（10%以上）。ベースライン時に軽度の腎機能障害を有していた被験者では、プラセボ群 23 例と比較して本剤群 58 例（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含まない）で腹部膨満、腹水、腹痛、下痢、悪心、貧血、疲労、食欲減退、咳嗽、悪寒、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、末梢性ニューロパチー及び高血圧の発現割合が高かった（10%以上）。ベースライン時に中等度の腎機能障害を有していた被験者は、本剤群 12 例及びプラセボ群 16 例と少なかった。これらの被験者では、プラセボ群 16 例と比較して本剤群 12 例（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含まない）で下痢、悪心、胃食道逆流性疾患、貧血、食欲減退、高血糖、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、心電図 QT 延長、血小板数減少、白血球数減少、背部痛、筋痙縮、高血圧、咳嗽、そう痒症、肺炎、口腔咽頭痛、悪寒、発熱、体重減少、体重増加及び関節痛の発現割合が高かった（10%以上）。また、本剤群 12 例と比較してプラセボ群 16 例で無力症、呼吸困難、高カルシウム血症、側腹部痛及び錯乱状態の発現割合が高かった（10%以上）【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.31.1.1】。

AG120-C-002 試験で本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌の 62 例のうち、eGFR に基づくベースライン時の腎機能が重度腎機能障害であった 1 例に、治験薬と関連する TEAE が発現した（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.31.1）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）において、eGFR に基づくベースライン時の腎機能は、大部分の被験者で正常（100 例）、軽度の腎機能障害（107 例）又は中等度の腎機能障害（31 例）であった。1 例は eGFR に基づくベースライン時の腎機能が重度の腎機能障害であり、他の 1 例は欠測であった（表 1:7）。したがって本項では、eGFR に基づくベースライン時の腎機能が正常な被験者と、軽度及び中等度腎機能障害の被験者を比較した（表 5:6）。TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者（97.0%）と軽度の腎機能障害を有する被験者（99.1%）の間で同程度であった（表 5:7）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、重度の腎機能障害を有する 1 例に TEAE として貧血、下痢、無力症、季節性アレルギー及び筋骨格系胸痛が発現した（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.31.1.1）。

表 5:6　eGFR に基づくベースライン時の腎機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline Renal Function (eGFR)			Baseline Renal Function (eGFR)		
	Normal N1=100 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=107 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=31 n/N1 (%)	Normal N1=20 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=23 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=16 n/N1 (%)
Any TEAE	97 (97.0)	106 (99.1)	27 (87.1)	19 (95.0)	22 (95.7)	16 (100.0)
Related TEAE	61 (61.0)	71 (66.4)	18 (58.1)	7 (35.0)	10 (43.5)	6 (37.5)
Grade ≥3 TEAE	53 (53.0)	49 (45.8)	16 (51.6)	6 (30.0)	7 (30.4)	9 (56.3)
Grade ≥3 Related TEAE	6 (6.0)	8 (7.5)	3 (9.7)	0	0	0
Serious TEAE	30 (30.0)	34 (31.8)	10 (32.3)	4 (20.0)	5 (21.7)	5 (31.3)
Related Serious TEAE	3 (3.0)	3 (2.8)	1 (3.2)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Reduction	2 (2.0)	4 (3.7)	2 (6.5)	0	0	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Reduction	2 (2.0)	4 (3.7)	2 (6.5)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	30 (30.0)	29 (27.1)	8 (25.8)	1 (5.0)	5 (21.7)	5 (31.3)
Related TEAE Leading to Study Treatment Interruption	7 (7.0)	7 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	6 (6.0)	3 (2.8)	3 (9.7)	2 (10.0)	1 (4.3)	2 (12.5)
Related TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	1 (1.0)	1 (0.9)	0	0	0	0
TEAE Leading to Death	5 (5.0)	3 (2.8)	3 (9.7)	0	0	0
Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.31.1, Adhoc Table 21.31.1a.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline renal function based on eGFR (mL/min/1.73m^2): Normal (≥90); Mild (60 - <90); Moderate (30 - <60); Severe (15 - <30).
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.

Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA version 27.1) was counted only once in the AE category.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Subject [redacted] took only placebo after crossover, thus AEs after crossover were not summarized in the 'AG120-C-005 Post-Crossover' column and were not included in this table.

1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover is included in this column only.

表 5:7　胆管癌患者の併合集団（240 例）において eGFR に基づくベースライン時の腎機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline Renal Function (eGFR)			Baseline Renal Function (eGFR)		
	Normal N1=100 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=107 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=31 n/N1 (%)	Normal N1=20 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=23 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=16 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	97 (97.0)	106 (99.1)	27 (87.1)	19 (95.0)	22 (95.7)	16 (100)
Fatigue［疲労］	30 (30.0)	41 (38.3)	6 (19.4)	3 (15.0)	3 (13.0)	4 (25.0)
Nausea［悪心］	29 (29.0)	46 (43.0)	13 (41.9)	5 (25.0)	8 (34.8)	4 (25.0)
Diarrhoea［下痢］	21 (21.0)	44 (41.1)	10 (32.3)	2 (10.0)	5 (21.7)	3 (18.8)
Abdominal pain［腹痛］	18 (18.0)	32 (29.9)	6 (19.4)	6 (30.0)	1 (4.3)	2 (12.5)
Decreased appetite［食欲減退］	14 (14.0)	34 (31.8)	8 (25.8)	4 (20.0)	4 (17.4)	3 (18.8)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	7 (7.0)	15 (14.0)	1 (3.2)	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (6.3)
Hyperglycaemia［高血糖］	4 (4.0)	4 (3.7)	5 (16.1)	0	1 (4.3)	0
Chills［悪寒］	2 (2.0)	7 (6.5)	4 (12.9)	2 (10.0)	0	1 (6.3)
Pruritus［そう痒症］	2 (2.0)	8 (7.5)	4 (12.9)	0	2 (8.7)	1 (6.3)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	0	3 (2.8)	5 (16.1)	0	1 (4.3)	2 (12.5)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.31.1, Table 21.31.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

Abbreviations: AE = adverse event; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note:

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

This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall (Baseline renal function classified as Severe and Missing were not included).

Baseline renal function based on eGFR (mL/min/1.73m^2): Normal (>=90); Mild (60 - <90); and Moderate (30 - <60).

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

Preferred terms (PT) were sorted by decreasing frequency in the ‘Overall’ column, ‘Placebo’ column, and then by ascending alphabetic order of PT for the Baseline Renal Function (eGRF) Normal category subgroup.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms are coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.1.6　ベースライン時の肝機能別の有害事象

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

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

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例では、大部分の被験者が、ベースライン時に正常な肝機能（それぞれ 62 例及び 34 例）又は軽度の肝機能障害（それぞれ 59 例及び 25 例）を有していた。本剤群の 2 例はベースライン時に中等度の肝機能障害を有しており、プラセボ群ではベースライン時に中等度の肝機能障害を有していた被験者はいなかった。本剤群の TEAE の大部分は、原疾患及び/又は合併症から予想されるものと一致していた。

肝機能が正常な被験者では、プラセボ群 34 例と比較して本剤群 62 例（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含まない）で腹痛、腹部膨満、下痢、悪心、嘔吐、疲労、咳嗽、貧血及び高血圧の発現割合が高かった。軽度の肝機能障害を有する被験者では、本剤群 59 例（本剤投与へクロスオーバーした被験者を含まない）と比較してプラセボ群 25 例で便秘、高カルシウム血症、口内乾燥及び呼吸困難の発現割合が高く、プラセボ群と比較して本剤群で貧血、下痢、悪心、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心電図 QT 延長、白血球数減少及び咳嗽の発現割合が高かった。中等度の肝機能障害を有する本剤群の 2 例（本剤投与へクロスオーバーをした被験者を含まない）では、TEAE の発現割合は低く、認められた TEAE は合併症及び原疾患から予想されるものと一致していた【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.32.1.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、多くの被験者（125 例）でベースライン時の肝機能は正常であった。111 例は軽度の肝機能障害、4 例は中等度の肝機能障害を有していた。ベースライン時に重度の肝機能障害を有していた被験者はいなかった（表 1:7）。したがって本項では、肝機能が正常な被験者と、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を比較した（表 5:8）。TEAE の発現割合は、肝機能が正常な被験者（96.0%）と軽度の肝機能障害を有する被験者（97.3%）の間で同程度であった（表 5:9）。

表 5:8　　ベースライン時の肝機能別の TEAE の概要－胆管癌（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects with	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline Hepatic Function			Baseline Hepatic Function		
	Normal N1=125 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=111 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=4 n/N1 (%)	Normal N1=34 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=25 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=0 n/N1 (%)
Any TEAE	120 (96.0)	108 (97.3)	4 (100.0)	32 (94.1)	25 (100.0)	0
Related TEAE	79 (63.2)	72 (64.9)	1 (25.0)	12 (35.3)	11 (44.0)	0
Grade ≥3 TEAE	52 (41.6)	64 (57.7)	2 (50.0)	10 (29.4)	12 (48.0)	0
Grade ≥3 Related TEAE	4 (3.2)	13 (11.7)	0	0	0	0
Serious TEAE	27 (21.6)	45 (40.5)	2 (50.0)	7 (20.6)	7 (28.0)	0
Related Serious TEAE	1 (0.8)	6 (5.4)	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Reduction	3 (2.4)	5 (4.5)	0	0	0	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Reduction	3 (2.4)	5 (4.5)	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	26 (20.8)	40 (36.0)	1 (25.0)	5 (14.7)	6 (24.0)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Interruption	9 (7.2)	7 (6.3)	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	6 (4.8)	6 (5.4)	0	1 (2.9)	4 (16.0)	0
Related TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	0	2 (1.8)	0	0	0	0
TEAE Leading to Death	7 (5.6)	3 (2.7)	1 (25.0)	0	0	0
Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.32.1, Adhoc Table 21.32.1a.
Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Final database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005), Final database lock date: 18 March 2024 (AG120-C-002), Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; NCI ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PT = preferred term; QD = once daily; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment: Normal (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST ≤ULN); Mild (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST>ULN; or total bilirubin >1.0 × – 1.5 × ULN); Moderate (total bilirubin >1.5 × – 3 × ULN); Severe (total bilirubin >3 × ULN).
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA version 27.1) was counted only once in the AE category.
Severity was graded based on NCI CTCAE, version 4.03 for study AG120-C-005 and AG120-C-002, and version 5.0 for study CL2-95031-008.
Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) was counted as related.

Subject [redacted] took only placebo after crossover, thus AEs after crossover were not summarized in the 'AG120-C-005 Post-Crossover' column and were not included in this table.

1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.

2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

表 5:9　胆管癌患者の併合集団（240 例）においてベースライン時の肝機能別で発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）－胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment			Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment		
	Normal N1=125 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=111 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=4 n/N1 (%)	Normal N1=34 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=25 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=0 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	120 (96.0)	108 (97.3)	4 (100)	32 (94.1)	25 (100)	0
Nausea［悪心］	46 (36.8)	40 (36.0)	2 (50.0)	10 (29.4)	7 (28.0)	0
Fatigue［疲労］	42 (33.6)	34 (30.6)	2 (50.0)	5 (14.7)	5 (20.0)	0
Cough［咳嗽］	31 (24.8)	15 (13.5)	0	3 (8.8)	2 (8.0)	0
Abdominal pain［腹痛］	25 (20.0)	29 (26.1)	2 (50.0)	2 (5.9)	7 (28.0)	0
Back pain［背部痛］	20 (16.0)	13 (11.7)	0	3 (8.8)	4 (16.0)	0
Arthralgia［関節痛］	17 (13.6)	14 (12.6)	0	3 (8.8)	3 (12.0)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	16 (12.8)	23 (20.7)	0	2 (5.9)	4 (16.0)	0
Anaemia［貧血］	15 (12.0)	25 (22.5)	1 (25.0)	1 (2.9)	2 (8.0)	0
Ascites［腹水］	14 (11.2)	28 (25.2)	1 (25.0)	3 (8.8)	6 (24.0)	0
Headache［頭痛］	14 (11.2)	7 (6.3)	0	3 (8.8)	1 (4.0)	0
Insomnia［不眠症］	14 (11.2)	9 (8.1)	0	2 (5.9)	1 (4.0)	0
Asthenia［無力症］	13 (10.4)	11 (9.9)	1 (25.0)	6 (17.6)	2 (8.0)	0
Pyrexia［発熱］	13 (10.4)	20 (18.0)	0	3 (8.8)	3 (12.0)	0
Hypertension［高血圧］	13 (10.4)	5 (4.5)	0	1 (2.9)	1 (4.0)	0
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	12 (9.6)	13 (11.7)	0	2 (5.9)	1 (4.0)	0
Abdominal distension［腹部膨満］	12 (9.6)	12 (10.8)	0	1 (2.9)	4 (16.0)	0
Constipation［便秘］	11 (8.8)	21 (18.9)	1 (25.0)	3 (8.8)	8 (32.0)	0
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	11 (8.8)	2 (1.8)	1 (25.0)	0	0	0
Myalgia［筋肉痛］	10 (8.0)	2 (1.8)	1 (25.0)	0	0	0

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment			Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment		
	Normal N1=125 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=111 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=4 n/N1 (%)	Normal N1=34 n/N1 (%)	Mild Impairment N1=25 n/N1 (%)	Moderate Impairment N1=0 n/N1 (%)
Dyspnoea［呼吸困難］	9 (7.2)	14 (12.6)	0	2 (5.9)	8 (32.0)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	9 (7.2)	14 (12.6)	1 (25.0)	2 (5.9)	0	0
Hypokalaemia［低カリウム血症］	7 (5.6)	16 (14.4)	0	3 (8.8)	1 (4.0)	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	7 (5.6)	12 (10.8)	0	3 (8.8)	4 (16.0)	0
Weight decreased［体重減少］	7 (5.6)	14 (12.6)	0	2 (5.9)	1 (4.0)	0
Rash［発疹］	7 (5.6)	6 (5.4)	1 (25.0)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	6 (4.8)	14 (12.6)	0	4 (11.8)	2 (8.0)	0
Pruritus［そう痒症］	6 (4.8)	7 (6.3)	1 (25.0)	2 (5.9)	1 (4.0)	0
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	6 (4.8)	7 (6.3)	1 (25.0)	0	0	0
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	5 (4.0)	14 (12.6)	0	2 (5.9)	2 (8.0)	0
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	5 (4.0)	2 (1.8)	1 (25.0)	0	0	0
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	4 (3.2)	13 (11.7)	0	2 (5.9)	1 (4.0)	0
Flatulence［鼓腸］	4 (3.2)	2 (1.8)	1 (25.0)	1 (2.9)	1 (4.0)	0
Tooth abscess［歯膿瘍］	2 (1.6)	0	1 (25.0)	0	0	0
Leukocytosis［白血球増加症］	1 (0.8)	0	1 (25.0)	0	0	0
Procedural pain［処置による疼痛］	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (25.0)	0	0	0
Cholecystitis［胆嚢炎］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Drug eruption［薬疹］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Haematemesis［吐血］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Haematochezia［血便排泄］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Hypoacusis［聴力低下］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Klebsiella infection［クレブシエラ感染］	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Procedural haemorrhage［処置による出血］	0	0	1 (25.0)	0	0	0

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.32.1, Table 21.32.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:
Database lock date: 21 June 2021 (AG120-C-005): 18 March 2024 (AG120-C-002); Data cutoff date: 01 October 2024 (CL2-95031-008).
Abbreviations: AE = adverse event; AST = aspartate aminotransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PT = Preferred Term; QD = once daily; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall.
Baseline liver function based on NCI ODWG Criteria for hepatic impairment: Normal (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST ≤ULN); Mild (total bilirubin ≤ULN and SGOT/AST>ULN; or total bilirubin >1.0 × – 1.5 × ULN); Moderate (total bilirubin >1.5 × – 3 × ULN.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Preferred terms (PT) were sorted by descending frequency of the ‘Overall’ column and ‘Placebo’ column, and then by ascending alphabetic order of PT for subgroup of Baseline Liver Function Normal category.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms are coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.2　外因性要因

5.2.1　地域別の有害事象

AG120-C-005 試験の本剤群 123 例及びプラセボ群 59 例において、本剤群及びプラセボ群の TEAE の発現割合は、北米でそれぞれ 97.6%（81/83 例）及び 97.4%（37/38 例）、西欧でそれぞれ 97.0%（32/33 例）及び 100.0%（16/16 例）であり、本剤群とプラセボ群の発現割合はいずれのグループでも同程度であった【5.3.5.3.3_ISS_Table 21.33.1】。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、大部分の被験者の地域は北米（170 例）で、次いで西欧（46 例）及びアジア（24 例）であった（表 1:6）。TEAE の発現割合は、北米 98.2%、西欧 95.7%及びアジア 87.5%であった（表 5:10）。

本剤 500 mg を 1 日 1 回投与されたアジアの 24 例では、15%以上に発現した TEAE は、疲労（20.8%）並びに下痢、悪心及び発疹（各 16.7%）であった（5.3.5.3.3_ISS_Table 21.33.1）。

表 5:10　胆管癌患者の併合集団（240 例）で地域別の発現割合の差が 10%超の TEAE の要約（PT 別）ー胆管癌（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Ivosidenib 500 mg QD, Overall[1] (N=240)			Placebo AG120-C-005 Pre-Crossover[2] (N=59)		
	North America N1=170 n/N1 (%)	Western Europe N1=46 n/N1 (%)	Asia N1=24 n/N1 (%)	North America N1=38 n/N1 (%)	Western Europe N1=16 n/N1 (%)	Asia N1=5 n/N1 (%)
Subjects With Any TEAE	167 (98.2)	44 (95.7)	21 (87.5)	37 (97.4)	16 (100.0)	4 (80.0)
Nausea［悪心］	67 (39.4)	17 (37.0)	4 (16.7)	10 (26.3)	7 (43.8)	0
Fatigue［疲労］	67 (39.4)	6 (13.0)	5 (20.8)	8 (21.1)	2 (12.5)	0
Diarrhoea［下痢］	62 (36.5)	11 (23.9)	4 (16.7)	7 (18.4)	3 (18.8)	0
Abdominal pain［腹痛］	43 (25.3)	11 (23.9)	2 (8.3)	5 (13.2)	3 (18.8)	1 (20.0)
Decreased appetite［食欲減退］	42 (24.7)	12 (26.1)	3 (12.5)	7 (18.4)	2 (12.5)	2 (40.0)
Vomiting［嘔吐］	36 (21.2)	13 (28.3)	1 (4.2)	6 (15.8)	5 (31.3)	0
Anaemia［貧血］	31 (18.2)	10 (21.7)	0	3 (7.9)	0	0
Ascites［腹水］	29 (17.1)	11 (23.9)	3 (12.5)	5 (13.2)	4 (25.0)	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	29 (17.1)	10 (21.7)	0	4 (10.5)	2 (12.5)	0
Pyrexia［発熱］	26 (15.3)	6 (13.0)	1 (4.2)	5 (13.2)	1 (6.3)	0
Arthralgia［関節痛］	26 (15.3)	5 (10.9)	0	4 (10.5)	2 (12.5)	0
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	22 (12.9)	1 (2.2)	2 (8.3)	2 (5.3)	1 (6.3)	0
Constipation［便秘］	20 (11.8)	13 (28.3)	0	9 (23.7)	2 (12.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	20 (11.8)	1 (2.2)	3 (12.5)	2 (5.3)	0	0
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	18 (10.6)	1 (2.2)	0	4 (10.5)	2 (12.5)	1 (20.0)
Insomnia［不眠症］	16 (9.4)	7 (15.2)	0	1 (2.6)	2 (12.5)	0
Abdominal pain upper［上腹部痛］	13 (7.6)	7 (15.2)	0	1 (2.6)	1 (6.3)	0
Asthenia［無力症］	9 (5.3)	15 (32.6)	1 (4.2)	1 (2.6)	7 (43.8)	0
Rash［発疹］	8 (4.7)	2 (4.3)	4 (16.7)	0	0	0
Dyspepsia［消化不良］	5 (2.9)	1 (2.2)	3 (12.5)	1 (2.6)	1 (6.3)	1 (20.0)

Source: m5.3.5.3.3 ISS Table 21.33.1, Table 21.33.3.

Data Cutoff Dates/Database lock dates:

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

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:
The Safety Analysis Set included all subjects from AG120-C-005 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib or placebo, subjects from AG120-C-002 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib, and subjects from CL2-95031-008 who received at least 1 dose of 500 mg QD ivosidenib.
This table presents PTs with >10% difference between subgroups for Ivosidenib 500 mg QD Overall.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) referred to the AEs that began or worsened on or after the start of study treatment through 28 days after the last dose of study treatment.
Preferred terms were sorted by descending frequency of the 'Overall' column and 'Placebo' column, and then by ascending alphabetic order of PT for subgroup North America category.
A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment was counted only once in the PT for that treatment.
Preferred terms were coded from MedDRA version 27.1.
Percentages were calculated based on N1 (i.e. number of subjects within each treatment group and subgroup) in each column.
1 Included all cholangiocarcinoma subjects in Studies AG120-C-005, CL2-95031-008, and AG120-C-002 who had been exposed to 500 mg QD ivosidenib.
2 Included subjects randomized to placebo in Study AG120-C-005. For subjects that subsequently crossover to receive 500 mg QD ivosidenib, data before crossover was included in this column only.

5.3　薬物間相互作用

薬物間相互作用については、AML を効能又は効果とする本剤の製造販売承認申請時に広範に検討し、他の薬剤が本剤に及ぼす影響及び本剤が他の薬剤に及ぼす影響の両方を全般的に評価した。

上記に加えて、胆管癌患者から追加情報が得られている。それらを【2.7.2_3.4.1】項に示し、以下に要約する。

5.3.1　他の薬剤による本剤への影響及びガイダンス

5.3.1.1　CYP3A4 阻害剤

胆管癌被験者（日本人及び外国人）のデータを用いて更新した母集団 PK 解析により薬物相互作用を検討した結果、ラニチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）及び他の CYP3A4 阻害剤がイボシデニブの見かけの経口クリアランス（CL/F）に及ぼす影響は軽度であることが示唆された。特定の CYP3A4 阻害剤（例えば、ラニチジン）を併用投与すると、イボシデニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 28%増加し、非併用時の 85 hr•μg/mL から約 109 hr•μg/mL へ上昇した。他の CYP3A4 阻害剤は AUC を 12%増加させた。これらの変化は臨床的に重要とは考えられず、元の母集団 PK 解析の結果と一致している。

5.3.1.2　CYP3A4 誘導剤

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

胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、prednisone（弱い CYP3A4 誘導剤）がイボシデニブの AUC を 15%減少させることが示唆されたが、これは「薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12）」[4)]で弱い薬物相互作用とみなされる 20%を下回っている。したがって、弱い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤を併用する場合、本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

強力な CYP3A4 誘導剤［リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）など］は、本剤との併用を可能な限り避けることが望ましい。

5.3.1.3　胃酸抑制剤

イボシデニブは、生理学的条件下ではイオン性基を有さず、水溶性は pH に依存しない。したがって、本剤を制酸剤、プロトンポンプ阻害剤、又は H2 受容体拮抗薬といった pH モジュレーターと併用投与した場合でも、イボシデニブの血漿中曝露量は変化しないことが予想される。

胆管癌被験者のデータを用いた母集団 PK 解析（AG120-C-002 試験及び AG120-C-005 試験）で、胃酸抑制剤はイボシデニブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

AG120-C-005 試験、CL2-95031-008 試験及び AG120-C-002 試験では妊娠は報告されていない。本剤は、妊娠中の女性及び効果的な避妊法を使用していない妊娠の可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤及びその代謝物が乳汁中に排泄されるかは不明である。

5.5　医療過誤

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

5.6　過量投与

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

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

5.7　薬物乱用

本剤を用いたいずれの試験でも、本剤の薬物依存の可能性及び薬物乱用は認められていない。

5.8　離脱症状及び反跳現象

本剤の投与を突発的に中止した後の安全性に関する懸念は特定されていない。また、本剤の投与中止に関連した離脱症状も認められていない。本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者の併合集団（240 例）では、薬物離脱症候群（MedDRA PT）の TEAE は発現していない。

5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響は評価されていない。本剤を用いたいずれの試験中でも、自動車運転及び機械操作の能力に対する本剤の影響は報告されていない。本剤を投与した患者の一部に疲労及び浮動性めまいが報告されているため、患者の自動車運転又は機械操作の能力を評価する場合には、疲労及び浮動性めまいを考慮すべきである。

6.　市販後データ

本剤は、米国では、以下の成人患者の治療を適応として承認されている。

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

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

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

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

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

7. 参考文献

1) Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. The Oncologist. 2015;20:806-11. [PE0166324]
2) Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. Springer; 2011. p. 631-53. [PE0166325]
3) Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012;32(6):590-4. [PE0163172]
4) 薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和 6 年 11 月 27 日 医薬薬審発 1127 第 2 号） [PE0177170]

8.　付録

8.1　患者を対象とした安全性データに寄与する本剤の臨床試験の概要

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
申請する効能又は効果：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（本剤単剤療法）							
胆管癌患者を対象とした海外第 III 相試験							
AG120-C-005 完了	49 施設 米国、フランス、韓国、スペイン、英国、イタリア	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（プラセボ群から本剤投与へのクロスオーバーが可能であった） 【主要目的】プラセボと比較した IRC の評価による PFS に基づく本剤の有効性 【副次目的】安全性、忍容性、有効性（OS、ORR、DOR、TTR 及び治験責任医師の評価による PFS に基づく）、QoL、医療経済アウトカム及び PK/薬力学	本剤： 経口用錠剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボ： 28 日サイクルで連日、1 日 1 回経口投与	疾患進行、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まで	IDH1m を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者	186 例（本剤群とプラセボ群に 2：1 の比率で無作為化	合計 182 例 本剤投与 166 例（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした 43 例を含む）
胆管癌患者を対象とした国内第 II 相試験							
CL2-95031-008 試験継続中	6 施設 日本	第 II 相、非盲検、多施設共同試験 【主要目的】IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態に基づく本剤の有効性 【副次目的】安全性、忍容性、臨床効果、HRQoL、PK、薬力学（2-HG）	本剤： 経口用錠剤 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与	疾患進行、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まで	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	日本人 10 例	本剤投与 12 例

試験番号 試験の進行状況	試験実施施設 実施国・地域	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	対象集団	被験者数 （計画時）	投与例数
胆管癌及びその他の固形腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験							
AG120-C-002 完了	13 施設 米国、フランス	第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、並びに MTD 又は RP2D での拡大試験 【主要目的】安全性、忍容性、MTD 及び/又は RP2D 【副次目的】DLT、PK、PK/薬力学の関連性、及び臨床効果	本剤： 経口用錠剤 用量漸増パート： 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、100 mg を 1 日 2 回又は 300、400、500、600、800、900 若しくは 1200 mg を 1 日 1 回経口投与 拡大パート： 28 日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mg を 1 日 1 回経口投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、HSCT の実施、死亡、同意撤回、又は追跡不能まで	IDH1m を有する進行性固形腫瘍（胆管癌を含む）患者	170 例 用量漸増パート：45 例 拡大パート：最大 125 例	本剤投与 168 例（用量漸増パート 60 例、拡大パート 108 例） うち本剤 500 mg を 1 日 1 回投与された胆管癌患者 62 例

略語・略号：2-HG = 2-ヒドロキシグルタル酸； DLT = 用量制限毒性；DOR = 奏効期間；HRQoL = 健康関連生活の質；HSCT = 造血幹細胞移植；IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1；IDH1m = IDH1 変異；IRC = 独立画像判定機関；MTD = 最大耐量；ORR = 客観的奏効率；OS = 全生存（期間）；PK = 薬物動態；PFS = 無増悪生存（期間）；QoL = 生活の質；RP2D = 第 II 相試験の推奨用量；TTR = 奏効に到達するまでの時間
AG120-C-005 試験の最終データベースロック日：2021 年 6 月 21 日、CL2-95031-008 試験のデータカットオフ日：2024 年 10 月 1 日、AG120-C-002 試験の最終データベースロック日：2024 年 3 月 18 日

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）

2.7.5　参考文献

日本セルヴィエ株式会社

「2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献

該当なし。

「2.7.2　臨床薬理の概要」の参考文献（【2.7.2_5】項）

1) Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274):739-44. [PE0162691]
2) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell. 2010;18(6):553-67. [PE0162695]
3) 薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和 6 年 11 月 27 日 医薬薬審発 1127 第 2 号）. [PE0177170]
4) Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（令和 2 年 12 月 25 日 薬生薬審発 1225 第 13 号）. [PE0175961]
5) Kurose K, Sugiyama E, and Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. [PE0163273]
6) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）. [PE0176110]
7) 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）. [PE0176108]
8) 「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する Q&A（令和 4 年 7 月 22 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）[PE0166673]

「2.7.3　臨床的有効性の概要」の参考文献（【2.7.3_6】項）

1) 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]

「2.7.4　臨床的安全性の概要」の参考文献（【2.7.4_7】項）

1) Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. The Oncologist. 2015;20:806-11. [PE0166324]

2) Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. Springer; 2011. p. 631-53. [PE0166325]

3) Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012;32(6):590-4. [PE0163172]

4) 薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和 6 年 11 月 27 日 医薬薬審発 1127 第 2 号） [PE0177170]

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧

臨床試験一覧表

1. AG120-C-005 試験

2. CL2-95031-008 試験

3. AG120-C-002 試験

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
%BAUEC$_{0\text{-}x}$	Percent inhibition for AUEC$_{0\text{-}x}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on AUEC$_{0\text{-}x}$)	AUEC$_{0\text{-}x}$に基づく阻害率（AUEC$_{0\text{-}x}$に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
%BC$_{avg}$	Percent inhibition for C$_{avg}$ (plasma 2-HG percent inhibition based on C$_{avg}$)	C$_{avg}$に基づく阻害率（C$_{avg}$に基づく血漿中 2-HG 阻害率）
1H-MRS	Proton magnetic resonance spectroscopy	プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー
2-HG	2-hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
4β-OHC	4β-hydroxycholesterol	4β-ヒドロキシコレステロール
5-FU	5-flurouracil	5-フルオロウラシル
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute neutrophil count	絶対好中球数
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC$_{0\text{-}tau}$	AUC from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から次回投与前までの AUC
AUC$_{0\text{-}x}$	AUC from time 0 to x hours	0 時間から x 時間までの AUC
AUEC$_{0\text{-}x}$	Area under the effect concentration-time curve from time 0 to x hours (area under the plasma 2-HG concentration-time curve from time 0 to x hours)	0 時間から x 時間までの効果－時間曲線下面積 （0 時間から x 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積）
AVR	Aortic valve replacement	大動脈弁修復術
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C$_{avg}$	Average concentration	平均濃度
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
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
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical study report	総括報告書
CST	Clinical study team	治験チーム
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CxDy	Cycle x, Day y	Cycle x の Day y
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間

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）
ECHO	Echocardiogram/echocardiography	心エコー図/心エコー検査
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの performance status
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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	—
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆道膵管造影
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery	—
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH1m	IDH1 mutation	IDH1 変異
IDH1w	IDH1 wild (type)	IDH1 野生（型）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
INR	International normalized ratio	国際標準比
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
IV	Intravenous	静脈内
IVC	Inferior vena cava	下大静脈
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model with repeated measurements	反復測定混合効果モデル
mR	Minor Response	—
MRCP	Magnetic Resonance Cholangiopancreatography	磁気共鳴胆管膵管撮影
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	Multi-gated acquisition	マルチゲート収集法
MVR	Mitral valve replacement	僧帽弁修復術
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
NR	Normal range	正常範囲
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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）
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	進行
PET	Positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	Progression-free survival	無増悪生存（期間）
PGI-C	Patient Global Impression of Change	—
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	—
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
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
QTc	QT interval corrected for heart rate (heart-rate corrected QT interval)	心拍補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett 法を用いた心拍補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔
R_{acc}(AUC)	Accumulation ratio based on AUC	AUC に基づく蓄積率
R_{acc}(C_{max})	Accumulation ratio based on C_{max}	C_{max} に基づく蓄積率
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	—
RANO-LGG	RANO for Low-Grade Gliomas	—
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	—
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	最終相での見かけの消失半減期
tau	The dosing interval	投与間隔
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration	濃度測定可能最終時点までの時間
t_{max}	Time to C_{max}	C_{max} までの時間
TTR	Time to response	奏効に到達するまでの時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
λ_z	Apparent terminal elimination rate constant	最終相での見かけの消失速度定数

臨床試験一覧表

試験番号 試験の種類	試験実施施設 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	健康被験者又は 患者の診断名	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 （継続中の試験は データカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-005 有効性、安全性、PK、PK/薬力学 評価資料	49施設 米国、韓国、英国、スペイン、フランス、イタリア 2017/2/20～2021/5/17	第III相、多施設共同、無作為化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照 【主要目的】IRCの評価によるPFS 【副次目的】安全性及び忍容性；治験責任医師の評価によるPFS；OS；IRC及び治験責任医師の評価によるORR、DOR及びTTR；HRQoL及び医療経済アウトカム；PK；PK/薬力学関係	イボシデニブ 経口用錠剤 28日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mgを1日1回経口投与 プラセボ 28日サイクルで連日、1日1回経口投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで	IDH1mを有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者	計画時：186例（イボシデニブ群124例、プラセボ群62例） 無作為化例：187例（イボシデニブ群126例、プラセボ群61例） 投与例：182例（イボシデニブ群123例、プラセボ群59例、プラセボ群からイボシデニブへのクロスオーバー43例）	完了 完全なPrimary CSR（データカットオフ日：2019/1/31） Primary CSRに対する完全なCSR Addendum 1（データカットオフ日：2020/5/31） Primary CSRに対する完全なCSR Addendum 2 5.3.5.1.1 5.3.5.1.2 5.3.5.1.3
CL2-95031-008 有効性、安全性、PK、PK/薬力学 評価資料	6施設 日本 2023/10/10～継続中	第II相、多施設共同、非盲検、単群 【主要目的】IRCの評価による6カ月時点のPFSの状態 【副次目的】安全性及び忍容性；OS；IRC及び治験責任医師の評価によるPFS、OR、DOR及びTTR；HRQoL及び医療経済アウトカム；PK；PK/薬力学関係	イボシデニブ 経口用錠剤 28日サイクル（Day 1～28）で連日、500 mgを1日1回経口投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで	IDH1mを有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	計画時：10例 投与例：12例	組入れ完了、試験継続中 完全なPrimary CSR（データカットオフ日：2024/10/1） 5.3.5.2.1

試験番号 試験の種類	試験実施施設 実施国・地域 試験期間	試験デザイン及び目的	治験薬 用量及びレジメン 投与経路	投与期間	健康被験者又は 患者の診断名	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 （継続中の試験は データカットオフ日） 報告書の添付場所
AG120-C-002 安全性、PK、PK/薬力学、有効性 評価資料	13施設 米国、フランス 2014/3/[redacted]～2024/1/4	第I相、多施設共同、非盲検、2パート（用量漸増パート及び拡大パート） 【主要目的】IDH1mを有する進行性悪性固形腫瘍患者を対象としたイボシデニブ反復投与時の安全性及び忍容性並びにMTD及び/又はRP2D 【副次目的】イボシデニブのDLT、PK、PK/薬力学関係及び予備的臨床効果	イボシデニブ 経口用錠剤 用量漸増パート： 28日サイクル（Day 1～28）で連日、 100 mgを1日2回又は300、400、500、600、800、900若しくは1200 mgを1日1回経口投与 拡大パート： 28日サイクル（Day 1～28）で連日、 500 mgを1日1回経口投与	疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで	IDH1mを有する進行性悪性固形腫瘍患者	計画時：170例 投与例：168例 （用量漸増パート60例、拡大パート108例）	完了 完全なPrimary CSR（データカットオフ日：2017/5/12） Primary CSRに対する完全なCSR Addendum 1（データカットオフ日：2019/1/16） Primary CSRに対する完全なCSR Final Addendum 5.3.5.2.2 5.3.5.2.3 5.3.5.2.4

略語・略号：CSR = 総括報告書；DLT = 用量制限毒性；DOR = 奏効期間；HRQoL = 健康関連生活の質；IDH1 = イソクエン酸脱水素酵素 1；IDH1m = IDH1 変異；IRC = 独立画像判定機関；MTD = 最大耐量；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；RP2D = 第 II 相試験の推奨用量；TTR = 奏効に到達するまでの時間

1.　AG120-C-005 試験（評価資料、【5.3.5.1.1】項、【5.3.5.1.2】項及び【5.3.5.1.3】項）

1.1　試験の概要

1.1.1　試験の標題

IDH1 変異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 AG-120 の第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

1.1.2　開発の相

海外第 III 相

1.1.3　目的

1.1.3.1　主要目的

イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）を有する切除不能又は転移性胆管癌患者を対象に、独立画像判定機関（IRC）の評価による無増悪生存期間（PFS）に基づき、AG-120（一般名：イボシデニブ・ivosidenib）（以下、本剤）の有効性をプラセボと比較し検証する。

1.1.3.2　副次目的

- 本剤の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。
- 治験責任医師評価による PFS を評価する。
- 全生存期間（OS）並びに治験責任医師評価及び IRC 評価による客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）及び奏効に到達するまでの時間（TTR）に基づき、本剤の有効性をプラセボと比較する。
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaires Core 30（EORTC QLQ-C30）及び EORTC Quality of Life Questionnaires Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module（EORTC QLQ-BIL21）、並びに Patient Global Impression of Change（PGI-C）及び Patient Global Impression of Severity（PGI-S）を用いて、本剤投与時の健康関連生活の質（HRQoL）をプラセボと比較して評価する。
- 5-level EuroQol 5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L）を用いて、医療経済アウトカムを評価する。
- イボシデニブの薬物動態（PK）を評価する。
- 血液試料中のイボシデニブと 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の PK/薬力学関係を評価する。

1.1.4　試験デザイン

AG120-C-005 試験は、進行性胆管癌（切除不能又は転移性）患者を対象として、本剤を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 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。被験者は、*IDH1* 遺伝子変異陽性の胆管癌（*IDH1* 遺伝子変異は中央検査機関による検査で確認した）であると組織学的に診断されており、根治的切除、移植又は焼灼療法の適応とならないことが条件であった。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［少なくとも 1 レジメンはゲムシタビン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）を含むこと］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、1 レジメンとみなした。

スクリーニング前及び投与前/スクリーニング期間に適格性を確認後、合計約 186 例の被験者を 2:1 の比率で本剤群とプラセボ群に無作為化し、それぞれ本剤 500 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとした。無作為化にあたり、前治療の数（1 又は 2 レジメン）で層別化した。各サイクルは 28 日間（± 2 日）で、連日投与を行った。試験期間中は全被験者に対して、投与群にかかわらず、試験実施施設の標準に従ったベストサポーティブケアを継続した。来院は、Cycle 1～3 は隔週（Day 1 及び Day 15）、それ以降の各サイクルは Day 1 とした。投与終了時（EOT）の来院は、最終投与日（最大 28 日までの投与延期を考慮して、最終投与後 5～33 日以内）とした。投与終了後のフォローアップ来院は、治験薬の最終投与後 28 日（最大 33 日）に安全性の確認のために行った。被験者が試験参加への同意を撤回しない限り、治験実施計画書で規定された評価を行うために最大限努めた。

治験薬の効果判定のための放射線画像評価［コンピューター断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）検査］を、最初の 8 回（48 週間まで）は 6 週間（± 5 日）ごと、その後は Cycle 1 の Day 1（C1D1）（以下、「Cycle x の Day y」を「CxDy」と記載）から起算して 8 週間（± 5 日）ごとに行った。これは、投与延期や休薬にかかわらず、また、疾患進行が疑われる場合にはその時点で行った。疾患進行又は他の抗悪性腫瘍剤の投与開始以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者については、EOT 来院時に評価を行った。標的病変及び非標的病変の選択並びに客観的な腫瘍縮小効果の評価は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に従って、試験実施施設の放射線科医によって行われた。腫瘍縮小効果の独立中央判定は、IRC によって RECIST version 1.1 に従って行われた。撮像したすべての画像は IRC に送付された。

HRQoL（EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BIL21、PGI-C 及び PGI-S）、医療経済アウトカム（EQ-5D-5L）及びコンプライアンスの評価に加えて、PK/薬力学評価のための血液採取並びに探索的バイオマーカー及び相関性検討のための血液及び血漿採取が、治験実施計画書で規定されたスケジュールに従って行われた。

治験薬の初回投与から試験全体を通じて、有害事象及び併用薬をモニタリングした。毒性の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.03 に従って分類した。また、被験者は、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査、米国東海岸癌

臨床試験グループの performance status（ECOG PS）、身体的所見、バイタルサイン、心電図、左室駆出率（LVEF）（臨床的に必要な場合のみ、試験実施施設の標準に従って心エコー検査又はその他の方法により実施）による評価を受けた。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性データをレビューし、試験の安全性及び適切な実施を確保した。最初の安全性中間レビュー会議は、約 20 例の被験者が 2 サイクルの治療を完了又は早期に中止した時点で行われた。その後、会議は 3～6 カ月ごと又は必要に応じて開催された。主要評価前に有効性の正式な中間解析は実施しなかった。

被験者は、次のいずれかの事象が最初に発現するまで、割り付けられた治験薬の投与を継続した：疾患進行、許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の盲検解除若しくは終了。

治験責任医師から要請があった場合、疾患進行が確認され（治験責任医師による評価）、治験依頼者のメディカルモニターが検討・承認した後、被験者と試験実施施設のスタッフに対して、割り付けられた治験薬の盲検解除を実施した。プラセボ群に無作為化され EOT の評価で適格性基準を継続して満たしている被験者は、クロスオーバーして本剤の投与を受ける機会を与えられた（C1D1 から開始）。これらの被験者では、治験実施計画書に従って、治験責任医師による腫瘍縮小効果の評価を継続した。放射線画像検査により疾患進行が認められ、割り付けられた治験薬が本剤であったことが判明した場合、治験責任医師は治験依頼者と協議したうえで、被験者に臨床的ベネフィットがあり、疾患進行後にも治験薬投与の継続が禁忌でない限り、本剤の投与を継続することができた。

疾患進行又は同意撤回以外の理由で治験薬投与を中止した被験者は、疾患進行が確認されるか、新たな抗悪性腫瘍療法を開始するまで、PFS のフォローアップのために追跡調査された（48 週間までは 6 週間ごと、その後は 8 週間ごと）。PFS のフォローアップ中に被験者が新たな抗悪性腫瘍療法を開始した場合は、その抗悪性腫瘍療法に関する情報を収集した。PFS の主要な解析は、治験責任医師による評価で 131 件の PFS イベントが発生した時点で実施し、Primary CSR で報告した。

OS のフォローアップ評価は、被験者が PFS フォローアップ中であった場合を除き、EOT 後、約 12 週間ごとに行われた。PFS フォローアップ中に疾患進行が認められた場合、又は被験者が画像検査のための来院をしなかった場合は、次に予定されている OS フォローアップ時点を起点として OS フォローアップ評価を開始した。OS のフォローアップは、全被験者が死亡、同意撤回、追跡不能となるか、又は 150 件の OS イベントが発生するまで継続することとした。OS の解析は、PFS の主要解析時及び 150 件の OS イベントが発生した時点で実施し、前者は Primary CSR で、後者は CSR Addendum 1 でそれぞれ報告した。

また、試験終了時までの安全性及び HRQoL の結果を CSR Addendum 2 で報告した。

1.1.5　診断及び主な選択基準

1.1.5.1　選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たすこととした。

1. 年齢 18 歳以上
2. 切除不能又は転移性の胆管癌と病理組織学的に診断され［生検による新鮮腫瘍組織又は保存腫瘍組織（過去 3 年以内に採取されたものが望ましい）］、根治的切除、移植又は焼灼療法の適応にならない者
3. 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中央検査機関での検査で、*IDH1* 遺伝子変異（R132C/L/G/H/S 変異）が確認された者
4. ECOG PS スコアが 0 又は 1
5. 生命予後が 3 カ月以上と推測される者
6. RECIST version 1.1 で定義された評価及び測定可能な病変を少なくとも 1 つ有する者。局所療法（塞栓療法、化学塞栓療法、ラジオ波焼灼療法、放射線療法などを含むがこれらに限らない）の治療歴のある患者は、測定可能病変が治療野外にあるか、治療野内にある場合は治療後の評価時からサイズが 20%以上増加していることとした。
7. 進行性疾患（切除不能又は転移性）に対する 1 又は 2 レジメンの全身治療（少なくとも 1 レジメンはゲムシタビン又は 5-FU を含むこと）後に疾患進行が確認された者。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た場合、1 レジメンとみなした。
8. 医学的管理下で安定しているか、先行する抗悪性腫瘍療法に関連した毒性がベースラインまで回復している者
9. 以下の骨髄機能を有する者：
   1) 絶対好中球数 1500/mm^3（又は 1.5×10^9/L）以上
   2) ヘモグロビン 8 g/dL 以上
   3) 血小板数 100000/mm^3（又は 100×10^9/L）以上
10. 以下の肝機能を有する者：
    1) 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2 倍以下。ただし、ジルベール病によると考えられる場合を除く。
    2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 5 倍以下
11. 以下の腎機能を有する者：
    1) 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍未満

    又は
    2) 以下の Cockcroft-Gault 式で求めたクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上：
       （140 − 年齢）×［体重（kg）］×［0.85（女性の場合）］/72 × 血清クレアチニン

12. 同意説明文書の内容を理解し、自らの意思で署名することができ、試験中の予定された来院、治療計画、試験手順及び臨床検査（連続的な末梢血検体採取及び尿検体採取を含む）を遵守できる者。試験実施施設の治験審査委員会又は独立倫理委員会により受け入れ可能であり承認が得られた場合は、同意能力のない被験者の代わりに、法定代理人から同意を取得することを可とした（EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BIL21、PGI-C、PGI-S 又は EQ-5D-5L を用いることができない患者では、その他の適格性基準をすべて満たす場合、組入れを許容し、これらの HRQoL/医療経済アウトカム評価尺度への記入を行わなくてもよいこととした)。
13. 妊娠可能な女性では、治験薬投与開始前の血清妊娠検査の結果が陰性であること、又は血清妊娠検査の結果が曖昧な場合は産科医による確認を受けること。妊娠可能な女性の定義は、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮術を受けていない、又は自然閉経（連続した過去 24 カ月間に月経が 1 回もない状態）となっていない、性的に成熟した女性とした。妊娠可能な女性、及び生殖能力がある男性と妊娠可能な女性のパートナーは、同意時から試験中及び治験薬の最終投与後 90 日間（女性と男性の両方)、2 種類の効果的な避妊法（少なくとも 1 種類のバリア避妊法を含む）を使用することとした。効果的な避妊法の定義は、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、殺精子剤付きコンドーム、又は男性パートナーの不妊処置とした。

1.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れないこととした。

1. IDH 阻害剤を以前に投与された者
2. C1D1 前 2 週未満に全身性の抗悪性腫瘍療法、又は他の治験薬の投与を受けた者（悪性腫瘍に対して免疫療法を使用していた場合は、ウォッシュアウト期間 4 週間)。なお、当該治験薬の 5 半減期以上の期間が経過する前に、本剤の初回投与を行わないこととした。
3. C1D1 前 2 週未満に、病変転移部位に対する放射線療法を受けた者
4. C1D1 前 4 週未満に、肝照射、化学塞栓療法及びラジオ波焼灼療法を受けた者
5. ステロイド投与を要する、症状のある脳転移を有する者。過去に脳転移と診断された患者は、以下に該当する場合、適格とした：試験参加前に治療が終了し、放射線療法又は手術の急性の影響から回復しており、脳転移に対するコルチコステロイド投与が 4 週以上中止されており、試験参加前 3 カ月以上、放射線画像検査により安定が確認されている。なお、prednisone 換算で 10 mg/日までのコルチコステロイドは許容した。
6. 他の原発性悪性腫瘍の既往歴を有する者。ただし、以下を除く：a）根治的切除が行われた黒色腫以外の皮膚癌、b）根治的治療が行われた子宮頸部上皮内癌、又は c）活動性

の病変が認められないその他の原発性固形腫瘍又は血液腫瘍で、試験対象である胆管癌の転帰に影響しないと治験責任医師が判断したもの

7. C1D1 前 4 週以内に大手術を受けた者、又は術後の毒性から回復していない者
8. 妊娠中又は授乳中の女性
9. 強力なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導剤、又は感受性が高く治療域の狭い CYP3A4 基質の投与を受けている者。ただし、本剤投与開始時から起算して、これらの薬剤の 5 半減期以上前に他の薬剤に変更可能な場合は除く。
10. 除外基準 10（感受性が高く治療域の狭い P-糖蛋白の基質を投与されている者）を、治験実施計画書の第[redacted]改訂（治験実施計画書第[redacted]版）で削除した。
11. 全身治療を要する活動性の感染を有する者、又は C1D1 前 7 日以内に 38.5°C を超える原因不明の発熱を認めた者（腫瘍熱のある患者は、治験責任医師の判断で組み入れ可能）
12. 本剤及びプラセボの成分に対する過敏症を有する者
13. 本剤投与開始前 6 カ月以内に、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 度又は IV 度のうっ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中などの重大な活動性の心疾患が認められた者
14. 本剤投与開始前 28 日以内に行った心エコー検査（又は試験実施施設の標準に従った他の検査）で LVEF が 40%未満の者
15. Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec 以上の者、又は QT 間隔延長若しくは不整脈イベントのリスクを高める他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）を有する者。脚ブロック及び QTcF 延長が認められる患者は、メディカルモニターの承認が得られた場合、組入れを許容した。
16. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤の投与を受けている者。ただし、本剤投与開始時から起算して、これらの薬剤の 5 半減期以上前に他の薬剤に変更可能な場合、又は試験中にこれらの薬剤の適切なモニタリングが可能な場合を除く。（同等の薬剤が利用できない場合は QTcF を注意深くモニタリングする。）
17. 活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）感染、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、又は後天性免疫不全症候群（AIDS）に関連する疾患を有する者。HCV のウイルス学的持続陰性化が得られている患者、過去の HBV 感染に対して免疫を有する患者、又は慢性 HBV 感染が試験実施施設の標準に従って適切に抑制されている患者は、組入れ可能とした。
18. その他の急性又は慢性の医学的又は精神医学的状態（活動性又は C1D1 前 12 カ月以内の自殺念慮又は自殺行動、試験参加又は治験薬投与に関連したリスクを高める可能性があるか、試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある臨床検査値異常など）を有し、本試験への参加が適切ではないと治験責任医師が判断した者
19. 活動性の炎症性胃腸疾患、慢性の下痢、過去の胃切除又はラップバンド術による嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するよ

うなその他の状態を有する者。ただし、治療中の胃食道逆流性疾患は許容する（薬物相互作用の可能性がないと考えられるため）。

20. 司法当局又は行政当局の命令により施設に収容されていた者
21. 試験実施地域の規定により、治験依頼者、治験責任医師、又は試験実施施設と利害関係を有する者

1.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

1.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 186 例（本剤群：124 例、プラセボ群：62 例）

1.1.6.2　解析時

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：185 例（本剤群：124 例、プラセボ群：61 例）
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：184 例（本剤群：123 例、プラセボ群：61 例）
- 安全性解析対象集団：180 例（本剤群：121 例、プラセボ群：59 例）
- クロスオーバー集団：35 例

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

- ITT：187 例（本剤群：126 例、プラセボ群：61 例）
- 安全性解析対象集団：182 例（本剤群：123 例、プラセボ群：59 例）
- クロスオーバー集団：43 例

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

- ITT：187 例（本剤群：126 例、プラセボ群：61 例）
- 安全性解析対象集団：182 例（本剤群：123 例、プラセボ群：59 例）
- クロスオーバー集団：43 例

1.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

1.1.7.1　被験薬及び対照薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤及びプラセボ（イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤と外観が同一の経口用錠剤）を用いた。ロット番号は以下のとおり。

[redacted]

1.1.7.2　用量・用法・投与期間

本剤 500 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、28 日サイクル（± 2 日）で連日経口投与した。最初の治験薬投与日を C1D1 とした。サイクル間に、予め計画した休薬期間は設けなかった。

被験者は、疾患進行、許容できない毒性の発生、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が発生するまで、割り付けられた治験薬の投与を継続することとした。放射線画像検査による疾患進行時に、割り付けられた治験薬が本剤であったことが判明し、臨床的ベネフィットが認められる被験者に対しては、治験責任医師は治験依頼者と協議したうえで、疾患進行後も本剤の投与を継続することができた。

1.1.8　評価基準及び評価項目

1.1.8.1　主要評価項目

主要評価項目は PFS であり、無作為化された日から疾患進行（IRC が RECIST version 1.1 に従い評価）が最初に確認された日までの期間、又は被験者の死亡日（死因は問わない）までの期間とした。

1.1.8.2　副次評価項目

- 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象。なお、有害事象の重症度の分類は NCI CTCAE version 4.03 に従った。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF、ECOG PS 及び併用薬。
- 有効性の副次評価項目
  - OS：無作為化された日から被験者の死亡日までの期間と定義した。
  - ORR：治験責任医師及び IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価した最良総合効果（BOR）が、完全奏功（CR）又は部分奏功（PR）であった被験者の割合と定義した。
  - DOR：治験責任医師及び IRC の RECIST version 1.1 に基づく評価で、CR（確定）又は PR（確定）が最初に認められた日から、疾患進行が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）までの期間と定義した。
  - TTR：無作為化された日から、治験責任医師及び IRC の RECIST version 1.1 に基づく評価で、CR（確定）又は PR（確定）が最初に認められた日までの期間と定義した。
  - 治験責任医師の評価による PFS。
- HRQoL：バリデートされた評価尺度（EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BIL21、PGI-C 及び PGI-S）により評価した。
- 医療経済アウトカム：EQ-5D-5L を用いて評価した。
- イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータを明らかにするため、規定された時点で連続的又は不連続な採血を行った。
- 2-HG 濃度を測定して本剤の薬力学的作用の特徴を明らかにするため、規定された時点で採血した。

1.1.9　解析方法

特に断らない限り、要約統計量は投与群及び予定来院ごとに示した。また、連続データの記述統計量は、データを有し解析対象となった被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値とした。カテゴリカル/定性的データの記述統計量は、頻度及び百分率とした。特に断らない限り、各投与群の総被験者数を百分率算出の分母として使用した。

Time-to-event 型の評価項目の記述統計量は、イベント数、打切りとなった被験者数、第 1（25%）四分位数、中央値、第 3（75%）四分位数、及び中央値の 95%信頼区間（CI）とした。特に断らない限り、これらの統計量は、Time-to-event 型のすべての解析で示した。

特に断らない限り、縦断的データは「クロスオーバー前」と「クロスオーバー後」で分けて示し、次のように定義した。

- 「クロスオーバー後」には、プラセボ群の被験者が本剤投与へクロスオーバーした後に収集されたデータを含めた。この集団をクロスオーバー集団とした。
- 「クロスオーバー前」は上記以外のすべてのデータとし、以下のデータを含めた。
  - 放射線画像検査により疾患進行が確認されるまでの二重盲検下のデータ
  - 放射線画像検査により疾患進行が確認され盲検解除された後、臨床的ベネフィットがあるために本剤の投与を継続した本剤群の被験者のデータ、並びに適格性を満たさなくなった若しくは同意を撤回したため本剤投与へクロスオーバーしなかったプラセボ群の被験者のデータ

以下の解析対象集団を用いてデータを提示した。

- ITT
  無作為化されたすべての被験者を含む集団とし、無作為化された投与群に基づいて被験者を分類した。ITT は安全性を除くすべての解析の主要な解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団
  治験薬（本剤又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含む集団。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて分類した。
- 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がないすべての被験者の集団とし、無作為化された投与群に基づいて被験者を分類した。
- クロスオーバー集団
  放射線画像検査により疾患進行が確認された時点で、本剤投与へクロスオーバーしたプラセボ群の被験者の集団で、クロスオーバー後のデータの解析対象集団とした。

特に断らない限り、有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1（Primary CSR）、Version 23.0（CSR Addendum 1）及び Version 23.1（CSR Addendum 2）を用いてコード化した。すべての有害事象を一覧表に示し、治験薬投与下で発現した有害事象

（TEAE）のみを対象として要約した。TEAE は、治験薬の投与開始日から投与終了後 28 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。

1.1.10　試験実施施設

本試験には 49 施設が参加した。その内訳は米国 26 施設、韓国 6 施設、英国 5 施設、スペイン 5 施設、フランス 4 施設、イタリア 3 施設であった。

1.1.11　試験実施期間

- 最初の被験者の組入れ日：2017 年 2 月 20 日
- データカットオフ日（Primary CSR）：2019 年 1 月 31 日
- データカットオフ日（CSR Addendum 1）：2020 年 5 月 31 日
- 最後の被験者の完了日（CSR Addendum 2）：2021 年 5 月 17 日（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

1.2　被験者の内訳

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR での被験者の内訳（ITT）を表 1:1 に示す。

Primary CSR のデータカットオフ時には被験者の組入れは継続中であり、その時点までに、185 例（本剤群 124 例、プラセボ群 61 例）の被験者が無作為化された。少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者は 180 例（本剤群 121 例、プラセボ群 59 例）で、134 例（74.4%）が治験薬投与を中止しており、46 例（25.6%）が治験薬投与を継続中であった。

投与中止の理由（≥5%）は、本剤群（121 例）では疾患進行 65 例（53.7%）、有害事象 6 例（5.0%）、同意の撤回 6 例（5.0%）であり、プラセボ群（59 例）では疾患進行 44 例（74.6%）、有害事象 4 例（6.8%）であった。プラセボ群（74.6%）の方が本剤群（53.7%）よりも疾患進行による投与中止の割合が高かった。本剤群とプラセボ群との間で、投与中止の理由について上記以外に臨床的に意義のある違いはなかった。

表 1:1　被験者の内訳（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（ITT）

	Placebo N=61 n (%)	**Ivosidenib N=124 n (%)**	**Total N=185 n (%)**
Randomized Subjects			
Treated	59 (96.7)	121 (97.6)	180 (97.3)
Not Treated	2 (3.3)	3 (2.4)	5 (2.7)
Treatment Status			
On treatment	8 (13.6)	38 (31.4)	46 (25.6)

	Placebo N=61 n (%)	Ivosidenib N=124 n (%)	Total N=185 n (%)
Discontinued treatment	51 (86.4)	83 (68.6)	134 (74.4)
Progressive Disease	44 (74.6)	65 (53.7)	109 (60.6)
Adverse Event	4 (6.8)	6 (5.0)	10 (5.6)
Withdrawal by Subject	2 (3.4)	6 (5.0)	8 (4.4)
Death	0	4 (3.3)	4 (2.2)
Withdrawal of Consent	1 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.1)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.6)
Crossed Over to Receive Ivosidenib			
On Ivosidenib	5 (14.3)	0	5 (14.3)
Discontinued Ivosidenib	30 (85.7)	0	30 (85.7)
Progressive Disease	25 (71.4)	0	25 (71.4)
Adverse Event	2 (5.7)	0	2 (5.7)
Physician Decision	2 (5.7)	0	2 (5.7)
Withdrawal of Consent	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Study Status			
On Study	27 (44.3)	71 (57.3)	98 (53.0)
Discontinued Study	34 (55.7)	53 (42.7)	87 (47.0)
Death	27 (44.3)	47 (37.9)	74 (40.0)
Withdrawal of Consent	7 (11.5)	5 (4.0)	12 (6.5)
Lost to Follow-up	0	1 (0.8)	1 (0.5)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.1.2. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: COS = crossover set; ITT = intention-to-treat; PD = progressive disease; 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 PD.

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 のデータカットオフ時には被験者の組入れは完了しており、Primary CSR のデータカットオフ日（2019 年 1 月 31 日）以降に 2 例が無作為化され、治験薬を投与された。両被験者とも本剤群に無作為化され、最終的に被験者は 187 例（本剤群 126 例、プラセボ群 61 例）となった。13 例の被験者が本剤の投与を継続中であった（内訳は、当初から本剤群に割り付けられた被験者が 8 例、当初はプラセボ群に割り付けられ、本剤投与へクロスオーバーした被験者が 5 例）。

無作為化され本剤（123 例）又はプラセボ（59 例）を投与された被験者で、最も多く認められた投与中止の理由は、疾患進行（本剤群 74.8%、プラセボ群 86.4%）であった。また、プラセボ

群から本剤投与へクロスオーバーした被験者（43 例）でも、最も多く認められた投与中止の理由は疾患進行（74.4%）であった。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 2（試験完了時）では、CSR Addendum 1 のデータカットオフ時（2020 年 5 月 31 日）に本剤投与を受けていた 13 例のすべてが本剤の投与を中止していた。

1.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）での人口統計学的特性（ITT）及びベースライン時の疾患特性（ITT）を表 1:2 及び表 1:3 に示す。

試験全体で、被験者の性別は男性 36.8%、女性 63.2%、年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（33～83 歳）であり、年齢分布は 45 歳以上 65 歳未満が 54.1%、65 歳以上が 38.4%を占めた。体格指数（BMI）の中央値（範囲）は 25.6 kg/m^2（15.2～51.0 kg/m^2）であった。人種で最も多かったのは白人（56.8%）であり、アジア人が 12.4%含まれていた。

診断時の胆管癌の種類で最も多かったのは肝内胆管癌 91.4%であり、*IDH1* 遺伝子変異型は R132C 型が 69.7%を占めた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡が取れていた。なお、Primary CSR のデータカットオフ日以降に 2 例が本剤群に組み入れられたが、投与群間の均衡への影響はなかった。

表 1:2　人口統計学的特性（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（ITT）

	Placebo N=61	**Ivosidenib N=124**	**Total N=185**
Age (years)			
N	61	124	185
Mean (Std Dev)	62.9 (10.38)	60.3 (10.95)	61.2 (10.81)
Median	63.0	61.0	62.0
Min, Max	40, 83	33, 80	33, 83
Age Category (years), n (%)			
<45	3 (4.9)	11 (8.9)	14 (7.6)
45-<65	33 (54.1)	67 (54.0)	100 (54.1)
≥65	25 (41.0)	46 (37.1)	71 (38.4)
Sex, n (%)			
Male	24 (39.3)	44 (35.5)	68 (36.8)
Female	37 (60.7)	80 (64.5)	117 (63.2)
Ethnicity, n (%)			

	Placebo N=61	Ivosidenib N=124	Total N=185
Hispanic or Latino	2 (3.3)	7 (5.6)	9 (4.9)
Not Hispanic or Latino	40 (65.6)	83 (66.9)	123 (66.5)
Not Reported	2 (3.3)	0	2 (1.1)
Missing	17 (27.9)	34 (27.4)	51 (27.6)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Asian	8 (13.1)	15 (12.1)	23 (12.4)
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)	70 (56.5)	105 (56.8)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Not Reported	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Missing	17 (27.9)	34 (27.4)	51 (27.6)
Regions			
Asia	5 (8.2)	7 (5.6)	12 (6.5)
Europe	16 (26.2)	33 (26.6)	49 (26.5)
North America	40 (65.6)	84 (67.7)	124 (67.0)
Height (cm)			
N	58	118	176
Mean (Std Dev)	167.9 (9.21)	165.3 (9.72)	166.2 (9.61)
Median	168.2	164.0	165.1
Min, Max	148.0, 188.0	145.0, 193.0	145.0, 193.0
Weight (kg)			
N	61	119	180
Mean (Std Dev)	74.6 (18.03)	73.9 (19.37)	74.2 (18.88)
Median	73.0	71.9	72.5
Min, Max	44.0, 113.0	39.0, 135.5	39.0, 135.5
BMI (kg/m^2)			
N	58	118	176
Mean (Std Dev)	26.3 (5.38)	26.9 (6.44)	26.7 (6.10)
Median	26.0	25.5	25.6
Min, Max	15.2, 41.5	15.2, 51.0	15.2, 51.0

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.1.5. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: BMI = body mass index; EU = European Union; ITT = intention-to-treat; Std Dev = standard deviation.
Note: ITT was defined as all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization. Percentages are calculated with the number of subjects in the ITT Set in each column (N) as the denominator. Race/Ethnicity are not permitted to collect in the EU.

表 1:3　　ベースライン時の疾患特性（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（ITT）

	Placebo N=61 n (%)	Ivosidenib N=124 n (%)	Total N=185 n (%)
Randomization Strata			
1 Prior Line of Therapy	33 (54.1)	66 (53.2)	99 (53.5)
2 Prior Lines of Therapy	28 (45.9)	58 (46.8)	86 (46.5)
IDH Allele Types[1]			
R132C	45 (73.8)	84 (67.7)	129 (69.7)
R132G	6 (9.8)	17 (13.7)	23 (12.4)
R132H	2 (3.3)	0	2 (1.1)
R132L	7 (11.5)	21 (16.9)	28 (15.1)
R132S	1 (1.6)	2 (1.6)	3 (1.6)
ECOG at Baseline			
0	19 (31.1)	49 (39.5)	68 (36.8)
1	41 (67.2)	74 (59.7)	115 (62.2)
2[2]	1 (1.6)	0	1 (0.5)
3[2]	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Cholangiocarcinoma Type at Diagnosis			
Intrahepatic	58 (95.1)	111 (89.5)	169 (91.4)
Extrahepatic	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.1)
Perihilar	0	4 (3.2)	4 (2.2)
Unknown	2 (3.3)	8 (6.5)	10 (5.4)
T (Tumor) Stage at Initial Diagnosis			
T0	1 (1.6)	0	1 (0.5)
T1	9 (14.8)	13 (10.5)	22 (11.9)
T2	25 (41.0)	54 (43.5)	79 (42.7)
T3	11 (18.0)	13 (10.5)	24 (13.0)
T4	5 (8.2)	13 (10.5)	18 (9.7)
Tx	8 (13.1)	25 (20.2)	33 (17.8)
Missing	2 (3.3)	6 (4.8)	8 (4.3)
N (Lymph node) Stage at Initial Diagnosis			
N0	23 (37.7)	40 (32.3)	63 (34.1)
N1	19 (31.1)	45 (36.3)	64 (34.6)
N2	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.1)
Nx	16 (26.2)	31 (25.0)	47 (25.4)
Missing	2 (3.3)	7 (5.6)	9 (4.9)

	Placebo N=61 n (%)	Ivosidenib N=124 n (%)	Total N=185 n (%)
M (Metastasis) Stage at Initial Diagnosis			
M0	33 (54.1)	47 (37.9)	80 (43.2)
M1	23 (37.7)	63 (50.8)	86 (46.5)
Mx	4 (6.6)	9 (7.3)	13 (7.0)
Missing	1 (1.6)	5 (4.0)	6 (3.2)
Grade at Initial Diagnosis			
Well Differentiated	4 (6.6)	8 (6.5)	12 (6.5)
Moderately Differentiated	28 (45.9)	45 (36.3)	73 (39.5)
Poorly Differentiated	16 (26.2)	39 (31.5)	55 (29.7)
Undifferentiated	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Unknown	13 (21.3)	31 (25.0)	44 (23.8)
Extent of Disease at Screening			
Local/Regional	5 (8.2)	9 (7.3)	14 (7.6)
Metastatic	56 (91.8)	115 (92.7)	171 (92.4)
Liver Cirrhosis at Screening			
Yes	3 (4.9)	6 (4.8)	9 (4.9)
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)	118 (95.2)	176 (95.1)
Presence of Biliary Stent at Screening			
Yes	7 (11.5)	14 (11.3)	21 (11.4)
No	54 (88.5)	110 (88.7)	164 (88.6)
Presence of Ascites at Screening			
Yes	13 (21.3)	34 (27.4)	47 (25.4)
No	48 (78.7)	90 (72.6)	138 (74.6)
Ascites Related to Cholangiocarcinoma Within the Past 3 Months			
Yes	13 (21.3)	37 (29.8)	50 (27.0)
No	48 (78.7)	87 (70.2)	135 (73.0)
Paracentesis Within the Past 3 Months	5 (8.2)	11 (8.9)	16 (8.6)
Pleural Effusion Related to Cholangiocarcinoma Within the Past 3 Months			
Yes	7 (11.5)	13 (10.5)	20 (10.8)

	Placebo N=61 n (%)	Ivosidenib N=124 n (%)	Total N=185 n (%)
No	54 (88.5)	111 (89.5)	165 (89.2)
Thoracentesis Within the Past 3 Months	1 (1.6)	2 (1.6)	3 (1.6)
Subjects With at Least 1 Prior Local or Regional Therapy	20 (32.8)	43 (34.7)	63 (34.1)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.1.6. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDH = isocitrate dehydrogenase; ITT = intention-to-treat.
Note: ITT was defined as all subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization.
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. Subject with both local/regional and metastatic is considered as metastatic.
Percentages are calculated with the number of subjects in the ITT Set in each column as the denominator.
1　From IDH1 central testing.
2　At Screening for eligibility, these 2 subjects had an ECOG PS of 1.

1.4　有効性の結果

1.4.1　主要評価項目：IRC の評価による PFS

主要評価項目である IRC の評価による PFS は、治験責任医師による評価で 131 件の PFS イベントが発生した時点で解析し、Primary CSR で報告した（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）。PFS の要約（ITT）を表 1:4 に、Kaplan-Meier 曲線（ITT）を図 1:1 に示す。

IRC の評価による PFS は、本剤群がプラセボ群と比較して確実な改善を示した［ハザード比（HR）=0.37、95% CI：0.25～0.54、片側 p<0.001］。本剤群では、6 及び 12 カ月時点の PFS 率がそれぞれ 32.0%及び 21.9%であり、治療効果の持続性が認められた。一方、プラセボ群では推定不能であった（すなわち、プラセボ群ではデータカットオフ日までに PFS が 6 カ月以上の被験者は認められず、PFS が最長の被験者は打ち切られた）。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。

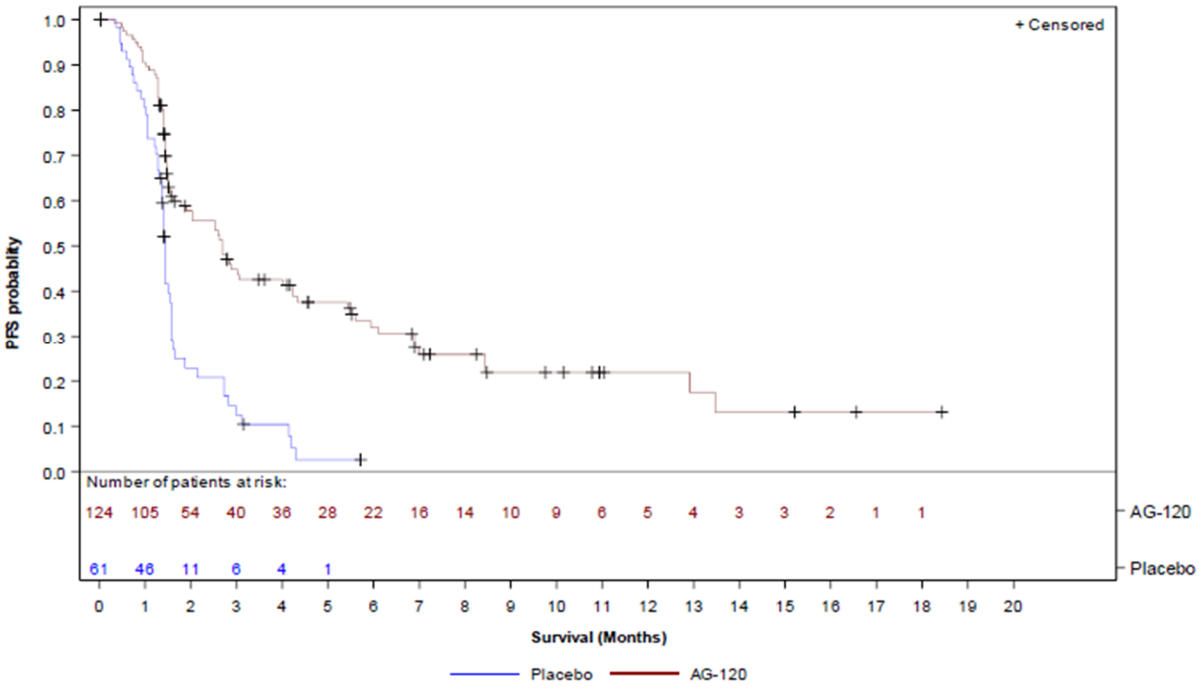
表 1:4　IRC の評価による PFS の要約（クロスオーバー前）（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（ITT）

	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]	11 (18.0)	48 (38.7)
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)

	Placebo N=61	Ivosidenib N=124
No post-baseline 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)[2]		
25th Percentile (95% CI)[3]	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)[4]		0.37 (0.25, 0.54)
P-value[5]		<0.001
Kaplan-Meier Survival Rate (%)[6]		
3 months	12.5	44.8
6 months	NE	32.0
9 months	NE	21.9
12 months	NE	21.9

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.2.1.1. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = independent review committee; ITT = intent to treat; NE = not estimable; PD = progressive disease.
Scans after local PD per Investigator assessment are excluded from this analysis.
ITT: 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 post-baseline 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 one-sided stratified log-rank test. Stratification factor is the number of prior line of therapies at randomization.
6 Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.



Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Figure 14.2.3a
Abbreviations: 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 post-baseline 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 1:1　IRC の評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（クロスオーバー前）（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（ITT）

なお、副次評価項目である治験責任医師の評価による PFS は、IRC の評価による結果と同様であり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（HR=0.47、95% CI：0.33～0.68、片側 P<0.001）。PFS の中央値（95% CI）は、本剤群で 2.7 カ月（1.6～3.6 カ月）、プラセボ群で 1.4 カ月（1.4～2.5 カ月）であった。

1.4.2　副次評価項目

1.4.2.1　OS

PFS の主要解析時に、OS の 1 回目の解析を実施した（Primary CSR、データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）。この時点での OS の中央値（95% CI）は、本剤群で 10.8 カ月（7.7～17.6 カ月）、プラセボ群で 9.7 カ月（4.8～12.1 カ月）であり、両群間に統計学的な有意差はなかった。

150 件の OS イベントが発生した時点で、OS の最終解析を実施した（CSR Addendum 1、データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）。この時点での OS の要約を表 1:5 に示す。

生存に関するベネフィットは本剤群の方が良好であったが、統計学的に有意ではなかった（HR=0.79、95% CI：0.56～1.12、片側 p=0.093）。OS の中央値（95% CI）は、本剤群で 10.3 カ月（7.8～12.4 カ月）、プラセボ群で 7.5 カ月（4.8～11.1 カ月）であった。

この結果は、プラセボ群の多くの被験者（70.5%）が、放射線画像検査による疾患進行後に本剤投与へクロスオーバーしたことを考慮して解釈するべきである。クロスオーバーの影響を調整するため、rank preserving structural failure time（RPSFT）モデルでの解析を行った結果、本剤群ではプラセボ群と比較して OS の有意な改善が認められた（HR=0.49、95% CI：0.34～0.70、片側 p<0.0001）。プラセボ群の調整済み OS の中央値は 5.1 カ月であった。

表 1:5　OS の要約（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）（ITT）

	Placebo N=61	**Ivosidenib N=126**
Number of subjects, n (%)		
Events, n (%)	50 (82.0)	100 (79.4)
Censored[1], n (%)	11 (18.0)	26 (20.6)
Overall survival (months)[2]		
25th percentile (95% CI)[3]	2.9 (1.4, 4.8)	5.0 (3.1, 6.0)
Median (95% CI)[3]	7.5 (4.8, 11.1)	10.3 (7.8, 12.4)
75th percentile (95% CI)[3]	18.6 (11.4, 25.1)	20.1 (17.3, 27.2)
Hazard ratio[4] (95% CI)	0.79 (0.56, 1.12)	
P-value[5]	0.093	
Kaplan-Meier survival rate[6] (%)		
3 months	73.8	83.3
6 months	57.4	68.8
9 months	45.9	54.2
12 months	35.8	42.9
18 months	25.6	29.9
24 months	15.0	20.7

Source: m5.3.5.1.2 AG120-C-005 CSR Addendum 1 Table 14.2.6.1. Data cutoff date: 31 May 2020.
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat set; NE = not estimable; OS = overall survival.
Note: Percentages are based on the number of subjects in ITT Set in each column (denominator).
1 Subjects 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 – Randomization Date + 1) / 30.4375.
3 Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. CIs from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
4 Hazard ratio is calculated from the stratified Cox-regression model with placebo as the comparator, with 2-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 lines of therapy at randomization.
6　Based on Survival Distribution Function estimates from product-limit method.

1.4.2.2　腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果は PFS の主要解析時に評価し、Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）で報告した。

ORR

IRC の評価による ORR は、本剤群で 2.4%（3/124 例、いずれも PR）、プラセボ群では 0%（0/61 例）であった。PR を達成した本剤群の 3 例の投与期間は、それぞれ 11.04、5.98 及び 17.05+カ月（+は打切りを示す、以下同様）であった。BOR が SD であった被験者は、本剤群では約半数（50.8%、63/124 例）を占めたが、プラセボ群では 27.9%（17/61 例）であった。

治験責任医師の評価による ORR は IRC の評価による結果と同様で、本剤群で 3.2%（4/124 例）、プラセボ群で 1.6%（1/61 例）であり、いずれも PR であった。

DOR

IRC の評価で PR を達成した本剤群の被験者 3 例の DOR は、それぞれ 2.79+、2.73+及び 11.07+カ月であった。治験責任医師の評価で PR 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+カ月であり、プラセボ群の 1 例では 4.30 カ月であった。

TTR

IRC の評価で PR を達成した本剤群の被験者 3 例の TTR は、それぞれ 8.28、2.79 及び 5.52 カ月であった。治験責任医師の評価で PR 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 カ月であり、プラセボ群の 1 例では 1.25 カ月であった。

1.4.2.3　HRQoL

EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BIL21 のすべてのサブスケールに関して、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて、ベースラインからの変化を投与群間で比較した。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 のデータ（クロスオーバー前）に基づき、本剤群とプラセボ群を比較した。

C2D1 及び C3D1 において、本剤群では EORTC QLQ-C30 の身体機能及び情緒的機能が維持されていたのに対し、プラセボ群では低下（悪化）した。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）から CSR Addendum 2（試験完了時）までのデータの変更は最小限であり、追加されたデータは HRQoL の結果に影響を与えなかった。

1.5　薬物動態及び薬力学の結果

Primary CSR に基づき、PK 及び薬力学の結果を以下に示す。

本剤 500 mg を 1 日 1 回単回又は反復投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータを表 1:6 に、C1D1 及び C2D1 における血漿中 2-HG 濃度－時間プロファイル（2-HG 濃度の実測値及び 2-HG 抑制率、線形スケール）を図 1:2 に示す。

本剤 500 mg を 1 日 1 回単回又は反復投与後、イボシデニブは速やかに吸収された。C2D1 のイボシデニブの曝露量は C1D1 よりも高く、軽度から中等度の蓄積がみられた。イボシデニブの血漿中濃度は、反復投与の最初のサイクルで定常状態に達すると考えられた。

胆管癌の被験者ではベースライン時の血漿中 2-HG 濃度が高かったが、本剤投与 1 サイクル後には、健康被験者で観察されたレベルまで減少した。血漿中 2-HG の抑制は、投与期間を通じて（最大 19 サイクル）維持されていた。

表 1:6　本剤 500 mg を 1 日 1 回単回又は反復経口投与したときのイボシデニブの血漿中 PK パラメータ（Primary CSR）

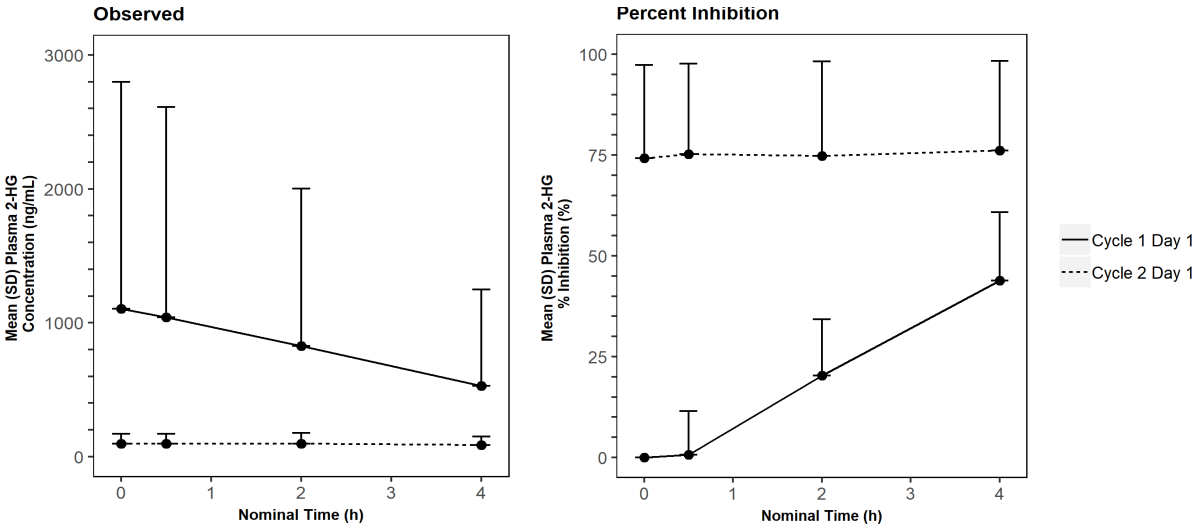
Visit	PK Parameters[1]	N	GeoMean	GeoCV%
C1D1	AUC_{0-4} (h•ng/mL)	141	9760	55.4
	C_{max} (ng/mL)	142	4060	45.4
	t_{max} (h)[2]	142	2.63	(0.50, 4.87)
C2D1	AUC_{0-4} (h•ng/mL)	106	15887	31.5
	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	107	86382	33.8
	C_{max} (ng/mL)	107	4799	32.9
	t_{max} (h)[2]	107	2.07	(0.50, 4.08)
	$R_{acc}(AUC_{0-4})$	98	1.54	42.9
	$R_{acc}(C_{max})$	100	1.16	37.2

Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Table 4.
Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to x hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; CxDy = Cycle x, Day y; GeoCV% = geometric CV%; GeoMean = geometric mean; PK = pharmacokinetic; $R_{acc}(AUC_{0-4})$ = accumulation ratio based on AUC_{0-4}; $R_{acc}(C_{max})$ = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time of maximum observed plasma concentration.

For the summary statistics, crossover C1D1 and crossover C2D1 visits were combined with C1D1 and C2D1 visits, respectively. For the calculation of AUC_{0-24}, the plasma concentration corresponding to the nominal 24 h at C2D1 was imputed using the predose concentration at C2D1.

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

2　Median (Min, Max).



Source: m5.3.4.2.2 AG120-C-005-PKPD Figure 3

Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxygluturate; SD = standard deviation; h = hour.

図 1:2　本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与したときの C1D1 及び C2D1 における血漿中 2-HG 濃度（平均値+標準偏差）－時間プロファイル（2-HG 濃度の実測値及び 2-HG 抑制率（線形スケール）（Primary CSR）

1.6　安全性の結果

1.6.1　曝露状況

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR での投与期間の中央値（範囲）は、本剤群（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者を除く 121 例）では 2.6 カ月（0.1～22.5 カ月）、プラセボ群（59 例）では 1.6 カ月（0～6.9 カ月）、本剤が投与されたすべての被験者（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者 35 例を含む 156 例）では 2.5 カ月（0.1～22.5 カ月）であった。

投与期間の中央値は本剤群の方がプラセボ群よりも長く、投与期間が 6 カ月以上及び 12 カ月以上であった被験者の割合も本剤群の方がプラセボ群より高かった。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 での投与期間の中央値（範囲）は、本剤群（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者を除く 123 例）では 2.8 カ月（0.1～34.4 カ月）、プラセボ群（59 例）では 1.6 カ月（0～6.9 カ月）、本剤が投与されたすべての被験者（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者 43 例を含む 166 例）では 2.8 カ月（0.1～34.4 カ月）であった。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 2 での投与期間の中央値（範囲）は、本剤群（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者を除く 123 例）では 2.8 カ月（0.1～45.1 カ月）、プラセボ群（59 例）では 1.6 カ月（0～6.9 カ月）、本剤が投与されたすべての被験者（プラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者 43 例を含む 166 例）では 2.8 カ月（0.1～45.1 カ月）であった。

1.6.2　有害事象

1.6.2.1　有害事象の概要

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR での TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 1:7 に示す。

ほとんどの被験者に TEAE が認められた［本剤群 115/121 例（95.0%）、プラセボ群 57/59 例（96.6%）］。治験薬と関連する TEAE は、本剤群で 76/121 例（62.8%）、プラセボ群で 22/59 例（37.3%）に認められた。発現した TEAE のほとんどが非重篤で、程度はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 以上の TEAE は本剤群で 55/121 例（45.5%）に、プラセボ群で 21/59 例（35.6%）に認められた。

表 1:7　TEAE の概要（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（安全性解析対象集団）

	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=121 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=35 n (%)	Total Ivosidenib N=156 n (%)
Subjects with any TEAE	57 (96.6)	115 (95.0)	31 (88.6)	146 (93.6)
Subjects with any Grade ≥3 TEAE	21 (35.6)	55 (45.5)	17 (48.6)	72 (46.2)
Subjects with Related TEAE	22 (37.3)	76 (62.8)	16 (45.7)	92 (59.0)
Subjects with Grade ≥3 Related TEAE	0	7 (5.8)	3 (8.6)	10 (6.4)
Subjects with Serious TEAE	13 (22.0)	36 (29.8)	8 (22.9)	44 (28.2)
Subjects with Related Serious TEAE	0	3 (2.5)	0	3 (1.9)
Subjects with TEAE Leading to Study Drug Held	10 (16.9)	30 (24.8)	11 (31.4)	41 (26.3)
Subjects with Related TEAE Leading to Study Drug Held	0	5 (4.1)	3 (8.6)	8 (5.1)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.3.1.1. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD = progressive disease; PT = Preferred Term; SAS = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: SAS was defined as all subjects who received at least one dose of study drug (Ivosidenib or Placebo). 'After Crossover to Ivosidenib column is for the placebo subjects who crossed over to Ivosidenib upon radiographic PD. Subject [redacted] took only placebo after crossover. Thus, those AEs after crossover were not summarized in the 'After Crossover to Ivosidenib' column and can be found in the AE listing. Total Ivosidenib column includes all the subjects who have ever been dosed with Ivosidenib. TEAEs presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment. A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA Version 21.1 dictionary) is counted only once in the AE category. Related refers to study treatment-related. An AE

with relationship missing (unknown) is counted as Related. Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 2 での TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 1:8 に示す。

本剤が投与されたすべての被験者（166 例）において、TEAE は 161 例（97.0%）、治験薬と関連する TEAE は 104 例（62.7%）に認められた。

表 1:8　TEAE の概要（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）（安全性解析対象集団）

	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Subjects with any TEAE	57 (96.6)	120 (97.6)	41 (95.3)	161 (97.0)
Subjects with any Grade ≥3 TEAE	22 (37.3)	63 (51.2)	26 (60.5)	89 (53.6)
Subjects with Related TEAE	23 (39.0)	81 (65.9)	23 (53.5)	104 (62.7)
Subjects with Grade ≥3 Related TEAE	0	8 (6.5)	3 (7.0)	11 (6.6)
Subjects with Serious TEAE	14 (23.7)	43 (35.0)	12 (27.9)	55 (33.1)
Subjects with Related Serious TEAE	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Subjects with TEAE Leading to Study Drug Held	11 (18.6)	37 (30.1)	14 (32.6)	51 (30.7)
Subjects with Related TEAE Leading to Study Drug Held	0	5 (4.1)	5 (11.6)	10 (6.0)
Subjects with TEAE Leading to Study Drug Reduction	0	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Subjects with Related TEAE Leading to Study Drug Reduction	0	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Subjects with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	5 (8.5)	9 (7.3)	2 (4.7)	11 (6.6)
Subjects with Related TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Subjects with TEAE Leading to Death	0	6 (4.9)	2 (4.7)	8 (4.8)
Subjects with Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.1. Database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD = progressive disease; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Safety Analysis Set was defined as all subjects who received at least one dose of study drug (Ivosidenib or Placebo). 'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to Ivosidenib upon radiographic PD. Subject [redacted] took only placebo after crossover. Thus, those AEs after crossover were not summarized in the 'After Crossover to Ivosidenib' column and can be found in the AE listing. 'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with Ivosidenib. TEAEs presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment. A subject with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA Version 23.1 dictionary) is counted only once in the AE category. Related refers to study treatment-

related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related. Percentages are calculated with the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column as the denominator.

1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR で、いずれかのグループで発現割合が 10%以上であった TEAE を基本語（PT）別に表 1:9 に示す。

発現割合が 20%以上であった TEAE（PT 別）は、本剤群（121 例）では悪心（35.5%）、下痢（30.6%）、疲労（26.4%）、咳嗽（20.7%）、腹痛（21.5%）、腹水（20.7%）であり、プラセボ群（59 例）では悪心（25.4%）であった。

本剤群での発現割合がプラセボ群よりも 5%を超えて高かった事象は、悪心（本剤群 35.5%、プラセボ群 25.4%、以下同順）、下痢（30.6%、15.3%）、疲労（26.4%、16.9%）、咳嗽（20.7%、8.5%）、腹痛（21.5%、13.6%）、腹水（20.7%、15.3%）、貧血（14.9%、5.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10.7%、5.1%）、心電図 QT 延長（9.1%、1.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.3%、1.7%）、末梢性ニューロパチー（6.6%、0%）、発疹（6.6%、0%）、高ビリルビン血症（5.0%、0%）であった。これらの事象を除いて、TEAE の発現割合に本剤群とプラセボ群との間で意味のある差は認められなかった。

表 1:9　いずれかのグループで発現割合が 10%以上であった TEAE（PT 別）（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=121 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=35 n (%)	Total Ivosidenib N=156 n (%)
Subjects with any TEAE	57 (96.6)	115 (95.0)	31 (88.6)	146 (93.6)
Nausea［悪心］	15 (25.4)	43 (35.5)	7 (20.0)	50 (32.1)
Diarrhoea［下痢］	9 (15.3)	37 (30.6)	8 (22.9)	45 (28.8)
Fatigue［疲労］	10 (16.9)	32 (26.4)	5 (14.3)	37 (23.7)
Cough［咳嗽］	5 (8.5)	25 (20.7)	5 (14.3)	30 (19.2)
Abdominal pain［腹痛］	8 (13.6)	26 (21.5)	3 (8.6)	29 (18.6)
Ascites［腹水］	9 (15.3)	25 (20.7)	4 (11.4)	29 (18.6)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (18.6)	23 (19.0)	4 (11.4)	27 (17.3)
Anaemia［貧血］	3 (5.1)	18 (14.9)	7 (20.0)	25 (16.0)
Vomiting［嘔吐］	10 (16.9)	23 (19.0)	2 (5.7)	25 (16.0)
Constipation［便秘］	10 (16.9)	15 (12.4)	4 (11.4)	19 (12.2)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	6 (10.2)	15 (12.4)	4 (11.4)	19 (12.2)
Asthenia［無力症］	8 (13.6)	15 (12.4)	2 (5.7)	17 (10.9)

Preferred Term	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=121 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=35 n (%)	Total Ivosidenib N=156 n (%)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	3 (5.1)	13 (10.7)	3 (8.6)	16 (10.3)
Pyrexia［発熱］	6 (10.2)	15 (12.4)	1 (2.9)	16 (10.3)
Dyspnoea［呼吸困難］	9 (15.3)	13 (10.7)	2 (5.7)	15 (9.6)
Headache［頭痛］	4 (6.8)	13 (10.7)	1 (2.9)	14 (9.0)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	6 (10.2)	10 (8.3)	3 (8.6)	13 (8.3)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	7 (11.9)	12 (9.9)	1 (2.9)	13 (8.3)
Weight decreased［体重減少］	2 (3.4)	7 (5.8)	4 (11.4)	11 (7.1)
Hypercalcaemia［高カリウム血症］	6 (10.2)	3 (2.5)	1 (2.9)	4 (2.6)

Source: m5.3.5.1.1 AG120-C-005 Primary CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3. Data cutoff date: 31 January 2019.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD = progressive disease; PT = Preferred Term; SAS = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: SAS was defined as all subjects who received at least one dose of study drug (Ivosidenib or Placebo). 'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to Ivosidenib upon radiographic PD. Total Ivosidenib column includes all the subjects who have ever been dosed with Ivosidenib. TEAEs presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment. Most common TEAEs include TEAEs reported by ≥10% in any column. Preferred Terms are sorted in descending frequency by Total Ivosidenib column. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment. Preferred Terms are coded from MedDRA Version 21.1. Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 2 で、いずれかのグループで発現割合が 10%以上であった TEAE を PT 別に表 1:10 に示す。

本剤が投与されたすべての被験者（166 例）で、発現割合が 20%以上であった TEAE（PT 別）は、悪心（38.6%）、下痢（33.1%）、疲労（28.9%）、腹痛（22.3%）、咳嗽及び食欲減退（各 21.7%）、嘔吐（20.5%）であった。

表 1:10　いずれかのグループで発現割合が 10%以上であった TEAE（PT 別）（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Subjects with any TEAE	57 (96.6)	120 (97.6)	41 (95.3)	161 (97.0)
Nausea［悪心］	17 (28.8)	52 (42.3)	12 (27.9)	64 (38.6)
Diarrhoea［下痢］	10 (16.9)	43 (35.0)	12 (27.9)	55 (33.1)
Fatigue［疲労］	10 (16.9)	38 (30.9)	10 (23.3)	48 (28.9)
Abdominal pain［腹痛］	9 (15.3)	30 (24.4)	7 (16.3)	37 (22.3)
Cough［咳嗽］	5 (8.5)	31 (25.2)	5 (11.6)	36 (21.7)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (18.6)	30 (24.4)	6 (14.0)	36 (21.7)
Vomiting［嘔吐］	11 (18.6)	28 (22.8)	6 (14.0)	34 (20.5)
Ascites［腹水］	9 (15.3)	28 (22.8)	5 (11.6)	33 (19.9)
Anaemia［貧血］	3 (5.1)	23 (18.7)	8 (18.6)	31 (18.7)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	6 (10.2)	17 (13.8)	9 (20.9)	26 (15.7)
Constipation［便秘］	11 (18.6)	20 (16.3)	5 (11.6)	25 (15.1)
Asthenia［無力症］	8 (13.6)	17 (13.8)	5 (11.6)	22 (13.3)
Pyrexia［発熱］	6 (10.2)	18 (14.6)	2 (4.7)	20 (12.0)
Arthralgia［関節痛］	6 (10.2)	14 (11.4)	5 (11.6)	19 (11.4)
Back pain［背部痛］	7 (11.9)	16 (13.0)	3 (7.0)	19 (11.4)
Headache［頭痛］	4 (6.8)	16 (13.0)	2 (4.7)	18 (10.8)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	3 (5.1)	14 (11.4)	3 (7.0)	17 (10.2)
Dyspnoea［呼吸困難］	10 (16.9)	13 (10.6)	4 (9.3)	17 (10.2)
Abdominal distension［腹部膨満］	5 (8.5)	14 (11.4)	2 (4.7)	16 (9.6)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	4 (6.8)	13 (10.6)	3 (7.0)	16 (9.6)
Weight decreased［体重減少］	3 (5.1)	10 (8.1)	6 (14.0)	16 (9.6)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	6 (10.2)	11 (8.9)	4 (9.3)	15 (9.0)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	7 (11.9)	14 (11.4)	1 (2.3)	15 (9.0)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	7 (11.9)	3 (2.4)	2 (4.7)	5 (3.0)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3. Database lock date: 21 June 2021.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD = progressive disease; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Safety Analysis Set was defined as all subjects who received at least one dose of study drug (Ivosidenib or Placebo). 'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to Ivosidenib upon radiographic PD. 'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with Ivosidenib. TEAEs presented in the

summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment. Most common TEAEs include TEAEs reported by ≥10% in any column. PTs are sorted in descending frequency by Total Ivosidenib column. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the PT for that treatment. Preferred Terms are coded from MedDRA Version 23.1. Percentages are calculated with the number of subjects in the Safety Analysis Set in each column as the denominator.

1.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1.6.3.1　死亡

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR では、死亡に至った TEAE が、本剤群の 4/121 例（3.3%）に認められた。内訳は腸閉塞、肺炎、敗血症及び肺塞栓症（各 1 例）で、いずれも本剤との関連性は否定された。プラセボ群（クロスオーバー前）では死亡に至った TEAE は認められなかった。本剤へのクロスオーバー後に、2 例に死亡に至った TEAE（偽性腸閉塞及び肝硬変）が認められたが、いずれも本剤との関連性は否定された。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 では、死亡に至った TEAE が、本剤群で新たに 2 例［Primary CSR での発現例と合わせて 6/123 例（4.9%)］に認められた。内訳は敗血症及び肝性脳症（各 1 例）で、いずれも本剤との関連性は否定された。プラセボ群では、クロスオーバーの前後を問わず、新たに死亡に至った TEAE は認められなかった。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）から CSR Addendum 2（試験完了時）までに、本剤群（123 例)、プラセボ群（クロスオーバー前、59 例)、本剤へのクロスオーバー後（43 例）のいずれのグループでも、新たに死亡に至った TEAE は認められなかった。

1.6.3.2　その他の重篤な有害事象

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR では、重篤な TEAE が本剤群で 36/121 例（29.8%)、プラセボ群で 13/59 例（22.0%)、本剤が投与されたすべての被験者で 44/156 例（28.2%）に認められた。本剤が投与されたすべての被験者（156 例）で最もよくみられた重篤な TEAE は、腹水、胆汁うっ滞性黄疸、肺炎、及び嘔吐（各 3 例）であった。プラセボ群（59 例）又はプラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者（35 例）では、3 例以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。本剤群（121 例）の発現割合がプラセボ群（59 例）よりも 2%以上高かった重篤な TEAE は、胆汁うっ滞性黄疸（本剤群 2.5%、プラセボ群 0%、以下同順）であった。一方、プラセボ群の発現割合が本剤群よりも 2%以上高かった重篤な TEAE は、高カルシウム血症（0.8%、3.4%)、高カリウム血症（0.8%、3.4%)、及び敗血症（0.8%、3.4%）であった。

治験薬と関連する重篤な TEAE は、本剤群で 3/121 例（2.5%）に 4 件認められた。その内訳は、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸、心電図 QT 延長、及び胸水であった。プラセボ群（59 例）又はプラセボ群から本剤投与へクロスオーバーした被験者（35 例）では、治験薬と関連する重篤な TEAE は認められなかった。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 では、重篤な TEAE が本剤群で 42/123 例（34.1%）、プラセボ群で 14/59 例（23.7%）、本剤が投与されたすべての被験者で 54/166 例（32.5%）に認められた。本剤群（123 例）の発現割合がプラセボ群（59 例）よりも 2%以上高かった重篤な TEAE は、胆管炎、高ビリルビン血症、及び胆汁うっ滞性黄疸（いずれも本剤群 2.4%、プラセボ群 0%、以下同順）であった。一方、プラセボ群の発現割合が本剤群よりも 2%以上高かった重篤な TEAE は、高カルシウム血症（0.8%、3.4%）、高カリウム血症（0.8%、3.4%）、及び背部痛（0%、3.4%）であった。Primary CSR のデータカットオフ日（2019 年 1 月 31 日）以降、治験薬と関連する重篤な TEAE の新たな発現はなかった。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）と比較して、CSR Addendum 2 での重篤な TEAE の発現状況に、大きな違いは認められなかった。

1.6.3.3　他の重要な有害事象

1.6.3.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR では、治験薬の投与中止に至った TEAE が、本剤群で 7/121 例（5.8%）、プラセボ群で 5/59 例（8.5%）、本剤が投与されたすべての被験者で 9/156 例（5.8%）に認められた。これらのうち、治験薬と関連すると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤群（121 例）の全身性浮腫及び高ビリルビン血症（各 0.8%）であった。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 では、治験薬の投与中止に至った TEAE が、本剤群で 9/123 例（7.3%）、プラセボ群で 5/59 例（8.5%）、本剤が投与されたすべての被験者で 11/166 例（6.6%）に認められた。これらのうち、治験薬と関連すると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤群（123 例）の全身性浮腫及び高ビリルビン血症（各 0.8%）であった。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 1 のデータカットオフ日（2020 年 5 月 31 日）以降、治験薬の投与中止に至った TEAE の新たな発現はなかった。

1.6.3.3.2　治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

Primary CSR（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）

Primary CSR では、治験薬の投与中断に至った TEAE が、本剤群で 30/121 例（24.8%）、プラセボ群で 10/59 例（16.9%）、本剤が投与されたすべての被験者で 41/156 例（26.3%）に認められた。これらのうち、治験薬と関連すると判断された治験薬の投与中断に至った TEAE は、本剤群（121 例）の疲労（1.7%）、胆汁うっ滞性黄疸、好中球数減少及び胸水（各 0.8%）、並びに本剤投与へクロスオーバーした被験者（35 例）の悪心、口内炎、末梢性浮腫及びそう痒性皮疹（各 2.9%）であった。

治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は低く、本剤が投与されたすべての被験者で 4/156 例（2.6%）に認められた。治験薬と関連すると判断された治験薬の減量に至った TEAE は、本剤群（121 例）の心電図 QT 延長（2.5%）及び末梢性ニューロパチー（0.8%）であった。

CSR Addendum 1（データカットオフ日：2020 年 5 月 31 日）

CSR Addendum 1 では、治験薬の投与中断に至った TEAE が、本剤群で 36/123 例（29.3%）、プラセボ群で 11/59 例（18.6%）、本剤が投与されたすべての被験者で 50/166 例（30.1%）に認められた。治験薬の減量に至った TEAE は、本剤が投与されたすべての被験者で 5/166 例（3.0%）に認められた。

CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）

CSR Addendum 2 では、治験薬の投与中断に至った TEAE が、本剤群で 37/123 例（30.1%）、プラセボ群で 11/59 例（18.6%）、本剤が投与されたすべての被験者で 51/166 例（30.7%）に認められた。CSR Addendum 1 のデータカットオフ日（2020 年 5 月 31 日）以降、治験薬の減量に至った TEAE の新たな発現はなかった。

1.6.4　臨床検査値

クロスオーバー前後ともに、血液学的検査値（白血球、リンパ球、絶対好中球数、血小板数）及び血液生化学検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、カルシウム、クレアチニン、直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、血清ビリルビン、血清グルコース、ナトリウム、尿酸塩、尿素窒素）の推移に、臨床的に意義のある変化はみられず、認められた変化は、試験対象とした被験者集団（進行性胆管癌患者）で予想された範囲内であった。血液凝固検査でも、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

なお、有害事象として報告された臨床検査値異常は、1.6.2 項及び 1.6.3 項に示した。

1.6.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

1.6.5.1　バイタルサイン

臨床的に意義のあるバイタルサインの異常は、すべて有害事象として報告された（1.6.2 項及び 1.6.3 項参照）。

1.6.5.2　心電図 QT 間隔延長

QT 間隔延長は本剤の特定されたリスクであり、特に注目すべき有害事象として検討した。

試験完了時の CSR Addendum 2（データベースロック日：2021 年 6 月 21 日）に基づくと、投与期間中の QTcF の最大値が 480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は、本剤群で 5/123 例（4.1%）、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 1/43 例（2.3%）であり、プラセボ群（59 例）では認められなかった。また、QTcF の最大値が 500 msec 超であった被験者は、本剤群で 3/123 例（2.4%）であり、プラセボ群及び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は認められなかった。

投与期間中のベースラインからの QTcF 変化量の最大値が 60 msec 超であった被験者は、本剤群で 6/123 例（4.9%）、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 1/43 例（2.3%）であり、プラセボ群（59 例）では認められなかった。

心電図 QT 延長の TEAE は、本剤群で 12/123 例（9.8%）、プラセボ群で 2/59 例（3.4%）、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 1/43 例（2.3%）に認められた。重篤な心電図 QT 延長を発現した被験者は、本剤群の 1 例のみであった。

1.7　結論

IDH1m 胆管癌というまれな疾患を対象として得られた本試験の臨床的に意義のある結果は、血液悪性腫瘍及び悪性固形腫瘍を有する患者で確立された本剤の安全性によって裏付けられており、IDH1m を有しゲムシタビン又は 5-FU による治療歴のある局所進行又は転移性の胆管癌患者に対して、本剤が安全かつ有効な標的療法であることを示している。

1.8　付録

【付録 1】	治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 2】	治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 3】	死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Subjects with Any TEAE	57 (96.6)	120 (97.6)	41 (95.3)	161 (97.0)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	5 (8.5)	29 (23.6)	9 (20.9)	38 (22.9)
Anaemia［貧血］	3 (5.1)	23 (18.7)	8 (18.6)	31 (18.7)
Blood loss anaemia［失血性貧血］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Leukocytosis［白血球増加症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Lymphopenia［リンパ球減少症］	0	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Neutropenia［好中球減少症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	2 (3.4)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Cardiac disorders［心臓障害］	5 (8.5)	8 (6.5)	1 (2.3)	9 (5.4)
Bradycardia［徐脈］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Cardiac disorders［心臓障害］（続き）				
Bundle branch block left［左脚ブロック］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Myocardial infarction［心筋梗塞］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Palpitations［動悸］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pericardial effusion［心嚢液貯留］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Sinus tachycardia［洞性頻脈］	2 (3.4)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Tachyarrhythmia［頻脈性不整脈］	1 (1.7)	0	0	0
Tachycardia［頻脈］	1 (1.7)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Ear and labyrinth disorders［耳および迷路障害］	1 (1.7)	8 (6.5)	1 (2.3)	9 (5.4)
Ear discomfort［耳不快感］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Ear pain［耳痛］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Ear and labyrinth disorders［耳および迷路障害］（続き）				
Otolithiasis［耳石症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Tinnitus［耳鳴］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Vertigo［回転性めまい］	1 (1.7)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Endocrine disorders［内分泌障害］	3 (5.1)	0	0	0
Cushingoid［クッシング様症状］	1 (1.7)	0	0	0
Hypothyroidism［甲状腺機能低下症］	1 (1.7)	0	0	0
Thyroid disorder［甲状腺障害］	1 (1.7)	0	0	0
Eye disorders［眼障害］	1 (1.7)	7 (5.7)	2 (4.7)	9 (5.4)
Diplopia［複視］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Eye allergy［眼のアレルギー］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Eye disorders［眼障害］（続き）				
Eye irritation［眼刺激］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vision blurred［霧視］	0	4 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.6)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	38 (64.4)	96 (78.0)	25 (58.1)	121 (72.9)
Abdominal discomfort［腹部不快感］	0	4 (3.3)	3 (7.0)	7 (4.2)
Abdominal distension［腹部膨満］	5 (8.5)	14 (11.4)	2 (4.7)	16 (9.6)
Abdominal pain［腹痛］	9 (15.3)	30 (24.4)	7 (16.3)	37 (22.3)
Abdominal pain lower［下腹部痛］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	2 (3.4)	10 (8.1)	4 (9.3)	14 (8.4)
Abdominal tenderness［腹部圧痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Aerophagia［空気嚥下］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］（続き）				
Ascites［腹水］	9 (15.3)	28 (22.8)	5 (11.6)	33 (19.9)
Colitis［大腸炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Constipation［便秘］	11 (18.6)	20 (16.3)	5 (11.6)	25 (15.1)
Dental caries［齲歯］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Diarrhoea［下痢］	10 (16.9)	43 (35.0)	12 (27.9)	55 (33.1)
Dry mouth［口内乾燥］	4 (6.8)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Dyspepsia［消化不良］	3 (5.1)	7 (5.7)	1 (2.3)	8 (4.8)
Dysphagia［嚥下障害］	2 (3.4)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Epigastric discomfort［心窩部不快感］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Flatulence［鼓腸］	2 (3.4)	6 (4.9)	0	6 (3.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］（続き）				
Gastric ulcer［胃潰瘍］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal haemorrhage［胃腸出血］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Gastrointestinal pain［消化器痛］	1 (1.7)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	2 (3.4)	9 (7.3)	1 (2.3)	10 (6.0)
Haemorrhoids［痔核］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Inguinal hernia［鼠径ヘルニア］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Intestinal obstruction［腸閉塞］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Intestinal pseudo-obstruction［偽性腸閉塞］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Large intestinal obstruction［大腸閉塞］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Melaena［メレナ］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］（続き）				
Nausea［悪心］	17 (28.8)	52 (42.3)	12 (27.9)	64 (38.6)
Obstruction gastric［胃閉塞］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Oesophageal varices haemorrhage［食道静脈瘤出血］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Oral discharge［口腔内分泌物］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pancreatic failure［膵不全］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rectal haemorrhage［直腸出血］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Retching［レッチング］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Stomatitis［口内炎］	1 (1.7)	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Toothache［歯痛］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage［上部消化管出血］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］（続き）				
Vomiting［嘔吐］	11 (18.6)	28 (22.8)	6 (14.0)	34 (20.5)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	28 (47.5)	72 (58.5)	21 (48.8)	93 (56.0)
Application site rash［適用部位発疹］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Asthenia［無力症］	8 (13.6)	17 (13.8)	5 (11.6)	22 (13.3)
Catheter site haematoma［カテーテル留置部位血腫］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Catheter site pain［カテーテル留置部位疼痛］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Chest discomfort［胸部不快感］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Chest pain［胸痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Chills［悪寒］	3 (5.1)	8 (6.5)	1 (2.3)	9 (5.4)
Facial pain［顔面痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］（続き）				
Fatigue［疲労］	10 (16.9)	38 (30.9)	10 (23.3)	48 (28.9)
Gait disturbance［歩行障害］	3 (5.1)	0	0	0
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	1 (1.7)	0	0	0
Generalised oedema［全身性浮腫］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Influenza like illness［インフルエンザ様疾患］	1 (1.7)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Localised oedema［限局性浮腫］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Mucosal inflammation［粘膜の炎症］	2 (3.4)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Oedema［浮腫］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	6 (10.2)	17 (13.8)	9 (20.9)	26 (15.7)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］（続き）				
Pain［疼痛］	1 (1.7)	3 (2.4)	2 (4.7)	5 (3.0)
Peripheral swelling［末梢腫脹］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Pyrexia［発熱］	6 (10.2)	18 (14.6)	2 (4.7)	20 (12.0)
Temperature intolerance［温度変化不耐症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Unevaluable event［評価不能の事象］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Visceral pain［内臓痛］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	3 (5.1)	19 (15.4)	4 (9.3)	23 (13.9)
Bile duct stenosis［胆管狭窄］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Biliary obstruction［胆道閉塞］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Cholangitis［胆管炎］	0	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］（続き）				
Cholangitis acute［急性胆管炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Cholecystitis［胆嚢炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Cholestasis［胆汁うっ滞］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Hepatic cirrhosis［肝硬変］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Hepatic failure［肝不全］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hepatic haemorrhage［肝出血］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hepatic pain［肝臓痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	0	8 (6.5)	2 (4.7)	10 (6.0)
Jaundice［黄疸］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Jaundice cholestatic［胆汁うっ滞性黄疸］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］（続き）				
Portal hypertension［門脈圧亢進症］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Portal vein thrombosis［門脈血栓症］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Immune system disorders［免疫系障害］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Allergy to arthropod bite［節足動物咬傷アレルギー］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Contrast media allergy［造影剤アレルギー］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Drug hypersensitivity［薬物過敏症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	10 (16.9)	40 (32.5)	8 (18.6)	48 (28.9)
Abdominal infection［腹部感染］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Acarodermatitis［ダニ皮膚炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Bacteraemia［菌血症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］（続き）				
Bacterial infection［細菌感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Biliary sepsis［胆道性敗血症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Biliary tract infection［胆道感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Body tinea［体部白癬］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Bronchitis［気管支炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Candida infection［カンジダ感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Cellulitis［蜂巣炎］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Clostridium difficile colitis［クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Cystitis［膀胱炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Device related infection［医療機器関連感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］（続き）				
Escherichia bacteraemia［大腸菌性菌血症］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Fungal skin infection［皮膚真菌感染］	1 (1.7)	0	0	0
Gastroenteritis［胃腸炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Herpes zoster［帯状疱疹］	1 (1.7)	0	2 (4.7)	2 (1.2)
Hordeolum［麦粒腫］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Influenza［インフルエンザ］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Laryngitis［喉頭炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Lyme disease［ライム病］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Mastitis［乳腺炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Mucosal infection［粘膜感染］	1 (1.7)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］（続き）				
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	0	6 (4.9)	1 (2.3)	7 (4.2)
Oral herpes［口腔ヘルペス］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Otitis externa［外耳炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Otitis media［中耳炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Parainfluenzae virus infection［パラインフルエンザウイルス感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Perichondritis［軟骨膜炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Peritonitis bacterial［細菌性腹膜炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pneumonia［肺炎］	1 (1.7)	6 (4.9)	1 (2.3)	7 (4.2)
Respiratory tract infection［気道感染］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Rhinitis［鼻炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］（続き）				
Sepsis［敗血症］	2 (3.4)	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Sinusitis［副鼻腔炎］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Staphylococcal infection［ブドウ球菌感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Suspected COVID-19［COVID-19 の疑い］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Systemic candida［全身性カンジダ］	1 (1.7)	0	0	0
Tooth abscess［歯膿瘍］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Tooth infection［歯感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	4 (3.3)	3 (7.0)	7 (4.2)
Urinary tract infection［尿路感染］	1 (1.7)	7 (5.7)	1 (2.3)	8 (4.8)
Vaginal infection［腟感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］（続き）				
Viral infection［ウイルス感染］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Viral upper respiratory tract infection［ウイルス性上気道感染］	1 (1.7)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection［外陰腟真菌感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Wound infection［創傷感染］	1 (1.7)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	5 (8.5)	12 (9.8)	5 (11.6)	17 (10.2)
Animal bite［動物咬傷］	1 (1.7)	0	0	0
Arterial injury［動脈損傷］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Back injury［背部損傷］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Concussion［脳振盪］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Contusion［挫傷］	1 (1.7)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］（続き）				
Fall［転倒］	1 (1.7)	5 (4.1)	1 (2.3)	6 (3.6)
Foreign body in gastrointestinal tract［消化管内異物］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Fracture［骨折］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Fractured coccyx［尾骨骨折］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Hip fracture［股関節部骨折］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Humerus fracture［上腕骨骨折］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Muscle strain［肉離れ］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Procedural pain［処置による疼痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rib fracture［肋骨骨折］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Skin injury［皮膚損傷］	1 (1.7)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］（続き）				
Skin laceration［皮膚裂傷］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Sunburn［サンバーン］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vascular access complication［血管確保合併症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vascular injury［血管損傷］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Investigations［臨床検査］	18 (30.5)	54 (43.9)	16 (37.2)	70 (42.2)
Activated partial thromboplastin time prolonged［活性化部分トロンボプラスチン時間延長］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Adjusted calcium increased［補正カルシウム増加］	1 (1.7)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	1 (1.7)	11 (8.9)	3 (7.0)	14 (8.4)
Ammonia increased［アンモニア増加］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	3 (5.1)	14 (11.4)	3 (7.0)	17 (10.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Investigations［臨床検査］（続き）				
Blood albumin decreased［血中アルブミン減少］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	6 (10.2)	11 (8.9)	4 (9.3)	15 (9.0)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	4 (6.8)	13 (10.6)	3 (7.0)	16 (9.6)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	3 (5.1)	7 (5.7)	1 (2.3)	8 (4.8)
Blood lactate dehydrogenase increased［血中乳酸脱水素酵素増加］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood magnesium decreased［血中マグネシウム減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood phosphorus decreased［血中リン減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood pressure increased［血圧上昇］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood sodium decreased［血中ナトリウム減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood thyroid stimulating hormone increased［血中甲状腺刺激ホルモン増加］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Investigations［臨床検査］（続き）				
Blood triglycerides increased［血中トリグリセリド増加］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood uric acid increased［血中尿酸増加］	1 (1.7)	0	0	0
Child-Pugh-Turcotte score increased［チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	2 (3.4)	12 (9.8)	1 (2.3)	13 (7.8)
Electrocardiogram abnormal［心電図異常］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased［γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
International normalised ratio increased［国際標準比増加］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Liver function test abnormal［肝機能検査異常］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Liver function test increased［肝機能検査値上昇］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	2 (3.4)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Investigations［臨床検査］（続き）				
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Platelet count decreased［血小板数減少］	3 (5.1)	7 (5.7)	2 (4.7)	9 (5.4)
Transaminases increased［トランスアミナーゼ上昇］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Urine output decreased［尿量減少］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Urine output increased［尿量増加］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Weight decreased［体重減少］	3 (5.1)	10 (8.1)	6 (14.0)	16 (9.6)
Weight increased［体重増加］	1 (1.7)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	1 (1.7)	9 (7.3)	2 (4.7)	11 (6.6)
White blood cell count increased［白血球数増加］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	25 (42.4)	57 (46.3)	16 (37.2)	73 (44.0)
Cachexia［悪液質］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Decreased appetite［食欲減退］	11 (18.6)	30 (24.4)	6 (14.0)	36 (21.7)
Dehydration［脱水］	2 (3.4)	5 (4.1)	1 (2.3)	6 (3.6)
Electrolyte imbalance［電解質失調］	1 (1.7)	0	0	0
Failure to thrive［発育不全］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	7 (11.9)	3 (2.4)	2 (4.7)	5 (3.0)
Hyperglycaemia［高血糖］	1 (1.7)	9 (7.3)	2 (4.7)	11 (6.6)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	5 (8.5)	6 (4.9)	2 (4.7)	8 (4.8)
Hypermagnesaemia［高マグネシウム血症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	1 (1.7)	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］（続き）				
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	4 (6.8)	8 (6.5)	3 (7.0)	11 (6.6)
Hypocalcaemia［低カルシウム血症］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hypoglycaemia［低血糖］	2 (3.4)	0	2 (4.7)	2 (1.2)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	4 (6.8)	10 (8.1)	2 (4.7)	12 (7.2)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	3 (5.1)	9 (7.3)	1 (2.3)	10 (6.0)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	7 (11.9)	14 (11.4)	1 (2.3)	15 (9.0)
Hypophagia［過小食］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	3 (5.1)	6 (4.9)	3 (7.0)	9 (5.4)
Malnutrition［栄養障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Metabolic acidosis［代謝性アシドーシス］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］（続き）				
Type 2 diabetes mellitus［2 型糖尿病］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	20 (33.9)	38 (30.9)	14 (32.6)	52 (31.3)
Arthralgia［関節痛］	6 (10.2)	14 (11.4)	5 (11.6)	19 (11.4)
Arthritis［関節炎］	1 (1.7)	0	0	0
Axillary mass［腋窩腫瘤］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Back pain［背部痛］	7 (11.9)	16 (13.0)	3 (7.0)	19 (11.4)
Bone pain［骨痛］	2 (3.4)	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Flank pain［側腹部痛］	2 (3.4)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Groin pain［鼠径部痛］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Intervertebral disc degeneration［椎間板変性症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］（続き）				
Joint stiffness［関節硬直］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Joint swelling［関節腫脹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Muscle spasms［筋痙縮］	1 (1.7)	6 (4.9)	4 (9.3)	10 (6.0)
Muscular weakness［筋力低下］	2 (3.4)	1 (0.8)	4 (9.3)	5 (3.0)
Musculoskeletal chest pain［筋骨格系胸痛］	1 (1.7)	4 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.6)
Musculoskeletal discomfort［筋骨格不快感］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Myalgia［筋肉痛］	0	6 (4.9)	0	6 (3.6)
Neck pain［頚部痛］	1 (1.7)	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Pain in extremity［四肢痛］	2 (3.4)	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Pain in jaw［顎痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］（続き）				
Temporomandibular joint syndrome［顎関節症候群］	1 (1.7)	0	0	0
Vertebral foraminal stenosis［椎間孔狭窄］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	2 (3.4)	3 (2.4)	2 (4.7)	5 (3.0)
Cancer pain［癌疼痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Haemangioma［血管腫］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Malignant ascites［悪性腹水］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Tumour pain［腫瘍疼痛］	1 (1.7)	0	2 (4.7)	2 (1.2)
Tumour thrombosis［腫瘍性血栓症］	1 (1.7)	0	0	0
Nervous system disorders［神経系障害］	10 (16.9)	38 (30.9)	10 (23.3)	48 (28.9)
Akathisia［アカシジア］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Nervous system disorders［神経系障害］（続き）				
Cervical radiculopathy［頚髄神経根障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Cognitive disorder［認知障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Depressed level of consciousness［意識レベルの低下］	1 (1.7)	0	0	0
Disturbance in attention［注意力障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dizziness［浮動性めまい］	1 (1.7)	7 (5.7)	4 (9.3)	11 (6.6)
Dizziness postural［体位性めまい］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dysaesthesia［異常感覚］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dysarthria［構語障害］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Dysgeusia［味覚不全］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Encephalopathy［脳症］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Nervous system disorders［神経系障害］（続き）				
Headache［頭痛］	4 (6.8)	16 (13.0)	2 (4.7)	18 (10.8)
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	1 (1.7)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Hyperreflexia［反射亢進］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hypersomnia［過眠症］	1 (1.7)	0	0	0
Hypoaesthesia［感覚鈍麻］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Lethargy［嗜眠］	2 (3.4)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Memory impairment［記憶障害］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Migraine with aura［前兆を伴う片頭痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Multiple sclerosis［多発性硬化症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Multiple sclerosis relapse［多発性硬化症再発］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Nervous system disorders［神経系障害］（続き）				
Neuralgia［神経痛］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	0	8 (6.5)	0	8 (4.8)
Ophthalmoplegic migraine［眼筋麻痺性片頭痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Paraesthesia［錯感覚］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Parosmia［嗅覚錯誤］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Peripheral sensory neuropathy［末梢性感覚ニューロパチー］	0	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Presyncope［失神寸前の状態］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Radiculopathy［神経根障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Somnolence［傾眠］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Spinal cord compression［脊髄圧迫］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Nervous system disorders［神経系障害］（続き）				
Syncope［失神］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Thecal sac compression［腰部くも膜下槽圧迫］	1 (1.7)	0	0	0
Tremor［振戦］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders［精神障害］	9 (15.3)	25 (20.3)	6 (14.0)	31 (18.7)
Affective disorder［感情障害］	1 (1.7)	0	0	0
Anxiety［不安］	2 (3.4)	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Confusional state［錯乱状態］	4 (6.8)	5 (4.1)	2 (4.7)	7 (4.2)
Depression［うつ病］	0	6 (4.9)	0	6 (3.6)
Hallucination［幻覚］	1 (1.7)	0	0	0
Insomnia［不眠症］	3 (5.1)	12 (9.8)	3 (7.0)	15 (9.0)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Psychiatric disorders［精神障害］（続き）				
Mental status changes［精神状態変化］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Mood altered［気分変化］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Restlessness［落ち着きのなさ］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	6 (10.2)	13 (10.6)	5 (11.6)	18 (10.8)
Acute kidney injury［急性腎障害］	1 (1.7)	3 (2.4)	2 (4.7)	5 (3.0)
Bladder spasm［膀胱痙縮］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Chromaturia［着色尿］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Dysuria［排尿困難］	1 (1.7)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Haematuria［血尿］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Micturition urgency［尿意切迫］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］（続き）				
Nephropathy toxic［中毒性ネフロパシー］	1 (1.7)	0	0	0
Pollakiuria［頻尿］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Polyuria［多尿］	1 (1.7)	0	0	0
Proteinuria［蛋白尿］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Renal failure［腎不全］	0	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Urinary hesitation［排尿躊躇］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Urinary incontinence［尿失禁］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Urinary retention［尿閉］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Urinary tract disorder［尿路障害］	1 (1.7)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Reproductive system and breast disorders［生殖系および乳房障害］	1 (1.7)	4 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.6)
Breast discharge［乳房分泌］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Breast pain［乳房痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Nipple pain［乳頭痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pelvic pain［骨盤痛］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Vaginal haemorrhage［膣出血］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vulvovaginal pain［外陰膣痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	16 (27.1)	43 (35.0)	9 (20.9)	52 (31.3)
Aspiration［誤嚥］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Atelectasis［無気肺］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Cough［咳嗽］	5 (8.5)	31 (25.2)	5 (11.6)	36 (21.7)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］（続き）				
Dysphonia［発声障害］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dyspnoea［呼吸困難］	10 (16.9)	13 (10.6)	4 (9.3)	17 (10.2)
Dyspnoea exertional［労作性呼吸困難］	2 (3.4)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Epistaxis［鼻出血］	0	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Haemoptysis［喀血］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Lung opacity［肺陰影］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Nasal congestion［鼻閉］	0	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Nasal dryness［鼻乾燥］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	0	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Pleural effusion［胸水］	2 (3.4)	7 (5.7)	1 (2.3)	8 (4.8)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］（続き）				
Pneumonitis［肺臓炎］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Pneumothorax［気胸］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Productive cough［湿性咳嗽］	1 (1.7)	4 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.6)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Rhinitis allergic［アレルギー性鼻炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rhinorrhoea［鼻漏］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Upper-airway cough syndrome［上気道咳症候群］	1 (1.7)	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	10 (16.9)	39 (31.7)	8 (18.6)	47 (28.3)
Actinic keratosis［光線角化症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Alopecia［脱毛症］	0	4 (3.3)	0	4 (2.4)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］（続き）				
Blister［水疱］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dermatitis exfoliative generalised［全身性剥脱性皮膚炎］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Drug eruption［薬疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dry skin［皮膚乾燥］	1 (1.7)	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Eczema［湿疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Eczema asteatotic［皮脂欠乏性湿疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Erythema［紅斑］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hyperhidrosis［多汗症］	1 (1.7)	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Miliaria［汗疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Nail bed disorder［爪床障害］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］（続き）				
Nail disorder［爪の障害］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Night sweats［寝汗］	1 (1.7)	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Pain of skin［皮膚疼痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome［手掌・足底発赤知覚不全症候群］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pruritus［そう痒症］	3 (5.1)	7 (5.7)	3 (7.0)	10 (6.0)
Psoriasis［乾癬］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Purpura［紫斑］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rash［発疹］	0	10 (8.1)	2 (4.7)	12 (7.2)
Rash erythematous［紅斑性皮疹］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Rash macular［斑状皮疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］（続き）				
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	3 (5.1)	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Rash papular［丘疹性皮疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Rash vesicular［小水疱性皮疹］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Skin lesion［皮膚病変］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Skin mass［皮膚腫瘤］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vascular disorders［血管障害］	5 (8.5)	22 (17.9)	5 (11.6)	27 (16.3)
Deep vein thrombosis［深部静脈血栓症］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Embolism［塞栓症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Haematoma［血腫］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Vascular disorders［血管障害］（続き）				
Hot flush［ほてり］	1 (1.7)	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Hypertension［高血圧］	2 (3.4)	11 (8.9)	4 (9.3)	15 (9.0)
Hypotension［低血圧］	2 (3.4)	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Orthostatic hypotension［起立性低血圧］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Peripheral coldness［末梢冷感］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Prehypertension［高血圧前症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Thrombophlebitis superficial［表在性血栓性静脈炎］	1 (1.7)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Subjects with Any Related TEAE	23 (39.0)	81 (65.9)	23 (53.5)	104 (62.7)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	0	9 (7.3)	3 (7.0)	12 (7.2)
Anaemia［貧血］	0	6 (4.9)	2 (4.7)	8 (4.8)
Lymphopenia［リンパ球減少症］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Neutropenia［好中球減少症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders［耳および迷路障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Tinnitus［耳鳴］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Eye disorders［眼障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Vision blurred［霧視］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	14 (23.7)	53 (43.1)	12 (27.9)	65 (39.2)
Abdominal discomfort［腹部不快感］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Abdominal distension［腹部膨満］	1 (1.7)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Abdominal pain［腹痛］	1 (1.7)	6 (4.9)	2 (4.7)	8 (4.8)
Abdominal pain lower［下腹部痛］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	0	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Ascites［腹水］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Constipation［便秘］	0	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Diarrhoea［下痢］	5 (8.5)	28 (22.8)	7 (16.3)	35 (21.1)
Dry mouth［口内乾燥］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］（続き）				
Dyspepsia［消化不良］	1 (1.7)	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Epigastric discomfort［心窩部不快感］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Flatulence［鼓腸］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal pain［消化器痛］	1 (1.7)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Nausea［悪心］	9 (15.3)	28 (22.8)	6 (14.0)	34 (20.5)
Retching［レッチング］	1 (1.7)	0	0	0
Stomatitis［口内炎］	1 (1.7)	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Vomiting［嘔吐］	7 (11.9)	12 (9.8)	2 (4.7)	14 (8.4)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	10 (16.9)	29 (23.6)	10 (23.3)	39 (23.5)
Asthenia［無力症］	3 (5.1)	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Chills［悪寒］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Fatigue［疲労］	4 (6.8)	21 (17.1)	7 (16.3)	28 (16.9)
Generalised oedema［全身性浮腫］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Influenza like illness［インフルエンザ様疾患］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	1 (1.7)	0	0	0
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	1 (1.7)	4 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.6)
Peripheral swelling［末梢腫脹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Pyrexia［発熱］	1 (1.7)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	0	1 (0.8)	2 (4.7)	3 (1.8)
Bile duct stenosis［胆管狭窄］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Cholestasis［胆汁うっ滞］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	0	1 (0.8)	2 (4.7)	3 (1.8)
Jaundice cholestatic［胆汁うっ滞性黄疸］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Urinary tract infection［尿路感染］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Investigations［臨床検査］	5 (8.5)	19 (15.4)	3 (7.0)	22 (13.3)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	1 (1.7)	6 (4.9)	0	6 (3.6)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Investigations［臨床検査］（続き）				
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	1 (1.7)	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	1 (1.7)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased［血中乳酸脱水素酵素増加］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood magnesium decreased［血中マグネシウム減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood phosphorus decreased［血中リン減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Blood sodium decreased［血中ナトリウム減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	1 (1.7)	8 (6.5)	1 (2.3)	9 (5.4)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Platelet count decreased［血小板数減少］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Investigations［臨床検査］（続き）				
Weight decreased［体重減少］	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	4 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.0)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	5 (8.5)	21 (17.1)	4 (9.3)	25 (15.1)
Decreased appetite［食欲減退］	4 (6.8)	11 (8.9)	1 (2.3)	12 (7.2)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)
Hypermagnesaemia［高マグネシウム血症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	1 (1.7)	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hypocalcaemia［低カルシウム血症］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］（続き）				
Hypoglycaemia［低血糖］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	0	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	4 (3.3)	0	4 (2.4)
Hypophosphataemia［低リン酸血症］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	1 (1.7)	5 (4.1)	1 (2.3)	6 (3.6)
Arthralgia［関節痛］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Back pain［背部痛］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Flank pain［側腹部痛］	1 (1.7)	0	0	0
Muscle spasms［筋痙縮］	0	1 (0.8)	1 (2.3)	2 (1.2)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］（続き）				
Myalgia［筋肉痛］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Nervous system disorders［神経系障害］	2 (3.4)	15 (12.2)	3 (7.0)	18 (10.8)
Dizziness［浮動性めまい］	0	1 (0.8)	2 (4.7)	3 (1.8)
Dysgeusia［味覚不全］	1 (1.7)	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Headache［頭痛］	1 (1.7)	10 (8.1)	0	10 (6.0)
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	0	3 (2.4)	0	3 (1.8)
Paraesthesia［錯感覚］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Parosmia［嗅覚錯誤］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Peripheral sensory neuropathy［末梢性感覚ニューロパチー］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Somnolence［傾眠］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Psychiatric disorders［精神障害］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Insomnia［不眠症］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Proteinuria［蛋白尿］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (1.7)	6 (4.9)	0	6 (3.6)
Cough［咳嗽］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Dyspnoea［呼吸困難］	1 (1.7)	0	0	0
Epistaxis［鼻出血］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Pleural effusion［胸水］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Pneumothorax［気胸］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	3 (5.1)	13 (10.6)	5 (11.6)	18 (10.8)
Alopecia［脱毛症］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Drug eruption［薬疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Dry skin［皮膚乾燥］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Erythema［紅斑］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Hyperhidrosis［多汗症］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Miliaria［汗疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Nail bed disorder［爪床障害］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Nail disorder［爪の障害］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Night sweats［寝汗］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

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

Study AG120-C-005

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=59 n (%)	Ivosidenib N=123 n (%)	After Crossover to Ivosidenib N=43 n (%)	Total Ivosidenib N=166 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］（続き）				
Pruritus［そう痒症］	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rash［発疹］	0	2 (1.6)	1 (2.3)	3 (1.8)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	2 (3.4)	3 (2.4)	1 (2.3)	4 (2.4)
Rash papular［丘疹性皮疹］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Rash pruritic［そう痒性皮疹］	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Vascular disorders［血管障害］	0	5 (4.1)	0	5 (3.0)
Hot flush［ほてり］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hypertension［高血圧］	0	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Hypotension［低血圧］	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.1.3 AG120-C-005 CSR Addendum 2 Table 14.3.1.7.　Final Database Lock Date: 21 Jun 2021.

Safety analysis set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug (ivosidenib or placebo).

'After Crossover to Ivosidenib' column is for the placebo subjects who crossed over to ivosidenib upon radiographic PD.

'Total Ivosidenib' column includes all the subjects who have ever been dosed with ivosidenib.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study treatment.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system organ class in alphabetical order.

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

Related refers to study treatment-related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 23.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS in each column as the denominator.

付録３　死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

AG120-C-005 試験の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による死亡例及び本剤と関連する重篤な TEAE 発現例の叙述を以下に示す。なお、本試験ではプラセボと関連する重篤な TEAE は発現しなかった。

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

1.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (500)		
Age (years):	6[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted]20[redacted]		
Sex:	Female	**Last Dose Date:**	[redacted]20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	51		
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Death		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Pneumonia (pneumonia) 肺炎	[redacted]20[redacted] (51)/[redacted] 20[redacted] (51)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Not applicable	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin/gemcitabineを含む1レジメンの全身療法及び局所療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
既往歴は、急性腎障害、脱毛症、健忘、貧血、中心静脈カテーテル留置、胆嚢切除、胆石症、結腸

内視鏡検査、錯乱状態、冠動脈バイパス、咳嗽、譫妄、うつ病、内視鏡検査、転倒、低血糖、食欲増進、椎間板変性症、椎間板障害、椎間板突出、好中球減少症、脊柱管狭窄症、脊柱圧迫骨折、脊椎椎弓切除、脊椎手術、脊椎すべり症、子宮平滑筋腫、椎間孔狭窄、体重減少及び体重増加であった。 併存症は、関節痛、背部痛、血中クレアチニン増加、冠動脈疾患、下痢、脳症、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高血圧、低マグネシウム血症、内出血発生の増加傾向、筋痙攣、筋力低下、悪心、錯感覚、末梢腫脹、睡眠障害、脊柱圧迫骨折、2型糖尿病、尿失禁及び尿路感染症であった。 肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、amlodipine besilate、atorvastatin calcium、calcium carbonate、carvedilol、celecoxib、chlortalidone、clopidogrel bisulfate、cyclobenzaprine hydrochloride、dexamethasone、doxycycline monohydrate、duloxetine hydrochloride、furosemide、gabapentin、ibuprofen、isosorbide dinitrate、losartan potassium、melatonin、metformin、multivitamins with minerals、nystatin、ondansetron、paracetamol、prochlorperazine及び ranitidine hydrochlorideであった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 50)	被験者は腹痛、下痢、咳嗽のため救急外来を受診した。胸部X線で肺門周囲の不明瞭な陰影が認められ、浮腫又は肺炎が疑われた。右上肺葉の結節性陰影は変化がなかった。被験者は肺炎（グレード2）と診断された。本事象は非重篤な有害事象（AE）であった。被験者の下痢はウイルス性疾患であり、自然に治癒する可能性が高いと考えられた。Doxycycline monohydrateが7日間処方され、被験者は帰宅した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 51)	被験者は死亡した。死因は肺炎（グレード5）であった。イボシデニブの投与は変更されなかった。
	治験責任医師は、肺炎はイボシデニブと関連がないと判断した。

2. 被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (491.07)		
Age (years):	6[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted]20[redacted]		
Sex:	Male	**Last Dose Date:**	[redacted]20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	56		
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover ?**
Generalised oedema (anasarca) 全身性浮腫	[redacted]20[redacted] (55)/Ongoing	Related	2	Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved	No
Pleural effusion (pleural effusion) 胸水	[redacted]20[redacted] (57)/[redacted] 20[redacted] (59)	Related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin/gemcitabineを含む1レジメンの全身療法及び局所療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
既往歴は、アデノイド切除、虫垂切除、腹水、無力症、カテーテル留置、中心静脈カテーテル抜去、中心静脈カテーテル留置、着色尿、咳嗽、食欲減退、脱水、医療機器関連感染、下痢、浮動性めまい、ドレーン留置、ドレーン抜去、白色便、足部手術、多汗症、黄疸、医療機器埋込み、悪心、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、多尿、そう痒症、発熱、敗血症、脊髄造影、失神、血小板減少症、扁桃摘出、上気道感染、嘔吐及び体重増加であった。
併存症は、腹痛、関節痛、喘息、背部痛、便秘、薬物過敏症（Levaquin®）、味覚不全、消化不良、呼吸困難、疲労、四肢痛、末梢腫脹、胸水、坐骨神経痛及び排尿躊躇であった。

全身性浮腫の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、bupivacaine、coloxyl with senna、enoxaparin sodium、escitalopram oxalate、furosemide、gabapentin、hydromorphone、lorazepam、macrogol 3350、omeprazole、prednisone及びziconotideであった。	
20[redacted] (Day 12)	末梢性浮腫（左脚、グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。当該事象に対して、後にfurosemideによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 43)	胸部コンピューター断層撮影（CT）で胸水が認められた。被験者に症状はなかったため、治療は実施されず、介入も実施されなかった。
20[redacted] (Day 55)	全身性浮腫（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。同日、バイタルサインは血圧109/66 mmHg、心拍数64 bpm、呼吸数16回/分及び体温37°Cであった。
20[redacted] (Day 57)	被験者は断続的な胸膜性胸痛、労作時の進行性呼吸困難及び急性低酸素症のため救急外来を受診した。被験者は、早朝に突然の鋭い胸痛で目が覚めたと報告した。酸素飽和度は室内気で83%～85%であり、酸素飽和度を90%以上に維持するため経鼻カニューレを介した2 Lの酸素補給による治療が実施された。心電図、心エコー検査及びトロポニンはすべて正常であった。臨床検査値は白血球数3.90 × 10^3/μL［正常範囲（NR）：3.6～10.6］及び絶対好中球数（ANC）2.2 × 10^3/μL（NR：1.8～6.8）であった。胸部X線で、右側の胸水とそれに伴う無気肺又は肺硬化が認められた。肺血管造影CTで肺塞栓の徴候は認められなかったが、両側性胸水（右>左）が認められた。肺炎などの肺実質の異常は認められなかった。 被験者は低酸素症を伴う胸水（グレード3）によって入院した。本事象は重篤な有害事象（SAE）であった。イボシデニブは、胸水（グレード3）により休薬された。
20[redacted] (Day 58)	右側胸腔穿刺が実施され、1580 ccの液体が除去された。胸水の病理結果では、悪性細胞、微生物（染色及び培養による）又は多形核好中球は認められなかった。追加の胸水分析の結果、乳酸脱水素酵素66 U/L、総タンパク1.0 g/dL、グルコース133 mg/dL、白血球数283/μL及び赤血球数392/μL（NRは報告なし）であった。
20[redacted] (Day 59)	SAEとしての胸水（グレード3）は軽快し、非重篤なAE（グレード2）になった。イボシデニブは休薬が継続された。被験者は同日退院した。胸腔穿刺後に被験者の症状は改善したが、低酸素血症が続いており、退院時に2 Lの持続的な酸素補給が必要であった。
	20[redacted]（Day 62）、20[redacted]（Day 64）及び20[redacted]（Day 71）に追加の胸腔穿刺が実施された。20[redacted]（Day 71）の細胞病理検査の結果、悪性細胞は認められなかった。
20[redacted] (Day 83)	全身性浮腫によりイボシデニブは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 56）であった。非重篤なAEである末梢性浮腫（グレード2）、全身性浮腫（グレード2）及び胸水（グレード2）は継続していた。
	治験責任医師は、全身性浮腫及び胸水はイボシデニブと関連があると判断した。治験責任医師は、この期間中に薬剤変更はしておらず、治験薬による胸水の報告が以前にあったことから、治験薬の投与とその後の持続的な漏出性胸水の発現は関連があると評価した。
20[redacted] (Day 124)	被験者は同意を撤回した。
20[redacted] (Day 147)	被験者はイボシデニブの最終投与92日後に死亡した。死因は疾患進行であった。

3.　被験者番号[redacted]#

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Unknown	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (475.89)		
Age (years):	6[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Female	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	197		
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Progressive Disease		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Electrocardiogram QT prolonged (elevated QTcF) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (30)/ [redacted] 20[redacted] (37)	Related	2	SAE	Dose reduced	Recovered/ Resolved	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、fluorouracil/oxaliplatin及びcarboplatin/paclitaxelを含む2レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
既往歴は、関節痛、末梢神経障害及びビタミンD減少であった。
併存症は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、不安、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、悪寒、便秘、うつ病、消化不良、呼吸困難、疲労、胃食道逆流性疾患、血尿、高カルシウム血症、高血圧、低アルブミン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、痛み、蛋白尿及びアレルギー性鼻炎であった。
心電図QT延長の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atorvastatin calcium、Biotin、colecalciferol、docusate sodium、EMLA®、esomeprazole magnesium、magnesium oxide、naproxen sodium、omeprazole、paracetamol、paroxetine、potassium chloride、potassium phosphate dibasic及びubidecarenoneであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	投与前のQTcFは410 msecであった。投与後2時間のQTcFは421 msecであった。カルシウム2.98 mmol/L（高値、NR：2.13-2.63 mmol/L）、マグネシウム0.37 mmol/L（低値、NR：0.66-0.99 mmol/L）、カリウム2.9 mmol/L（低値、NR：3.5-5 mmol/L）及びリン酸塩0.58 mmol/L（グレード3、NR：0.81-1.45）であった。Magnesium oxide及びpotassium phosphate dibasicによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	投与後2時間のQTcFは438 msecであった。臨床検査値は、カルシウム2.5 mmol/L、マグネシウム0.45 mmol/L（低値）、カリウム3.9 mmol/L及びリン酸塩0.81 mmol/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 30)	心電図QT延長（グレード2）が発現した。本事象はSAEであった。本事象は医学的に重要であると判断された。投与前QTcFは455 msec、投与後2時間のQTcFは490 msecであった。カルシウム2.58 mmol/L、マグネシウム0.45 mmol/L（低値）、カリウム3.6 mmol/L及びリン酸塩0.84 mmol/Lであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 31)	継続する低マグネシウム血症に対してmagnesium sulfateによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 32)	心電図QT延長（グレード2、SAE）のため、イボシデニブは250 mg 1日1回に減量された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 37)	QTcFは427 msecであり、心電図QT延長は回復したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	QTcFは429 msecで心電図は正常であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 51)	イボシデニブは500 mg 1日1回に増量された。イボシデニブの増量後、事象は再発しなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	QTcFは427 msecで心電図は正常であった。 治験責任医師は、心電図QT延長はイボシデニブと関連があると判断した。
	疾患進行により、イボシデニブは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 197）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 238)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与42日後であった。死因は疾患進行であった。

4. 被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (500)		
Age (years):	6[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Female	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	27		
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death, Liver Dysfunction							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment By Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Jaundice cholestatic (jaundice with cholestatic LFTs) 胆汁うっ滞性黄疸	[redacted] 20[redacted] (28)/ [redacted] 20[redacted] (31)	Related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered / Resolved	No
Hyperbilirubinaemia (hyperbilirubnemia) 高ビリルビン血症	[redacted] 20[redacted] (36)/ Ongoing	Related	4	SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、fluorouracil/folinic acid/irinotecan/oxaliplatinを含む1レジメンの全身療法及びgemcitabine/paclitaxelによる治療、並びに局所療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術［磁気共鳴胆管膵管撮影（MRCP）（肝内拡張）、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）（肝臓及び/又はリンパ節転移による肝門部狭窄に対する緩和的両側金属ステント留置）及び肝生検］を受け、肝内胆管ステントが2本留置されていた。
既往歴は、腹水、基底細胞癌、帝王切開、白内障手術、四肢痛及び皮膚有棘細胞癌であった。
併存症は、腹痛、光線角化症、貧血、不安、うっ血性心不全、食欲減退、褥瘡性潰瘍、皮膚炎、疲労、鼓腸、胃潰瘍、高血圧、甲状腺機能低下症、悪性黒色腫、片頭痛、筋痙攣、悪心、末梢性浮

腫、腎不全、振戦、尿失禁及び金属アレルギーであった。 胆汁うっ滞性黄疸の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cyclobenzaprine、levothyroxine、lorazepam、metoclopramide、Neosporin®、omeprazole、paracetamol、prochlorperazine、simeticone、sucralfate、sumatriptan、tramadol hydrochloride、valproate semisodium、Vicodin®、zolpidem tartrate及びhydrocodone bitartrate/paracetamolであった。	
20[redacted] (スクリーニング時)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）90 U/L［2.6 ×基準値上限（ULN）、グレード1、NR：8～35］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）82 U/L（2.2 × ULN、グレード1、NR：8～37）、アルカリホスファターゼ（ALP）933 U/L（7.2 × ULN、グレード3、NR：50～130）及び総ビリルビン15.39 µmol/L（NR：1.71～17.1）であった。
20[redacted] (Day 28)	被験者は胆汁うっ滞性黄疸（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。また、胃潰瘍（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。同日の臨床検査結果は、総ビリルビン7.5 mg/dL及び直接ビリルビン6.9 mg/dL（NRは報告なし）であった。肝機能検査値も上昇しており（結果は提供されなかった）、胆汁うっ滞の発現が示唆された。MRCPで、左右の胆管拡張が認められた。画像診断の結果、以前に確認された肝第4区域の病変は同じ大きさであったが、右肝葉の病変は大きくなっていた。胆汁うっ滞性黄疸（グレード3）により、イボシデニブは休薬された。当該事象に対して、hydroxyzine、heparin、hydromorphone hydrochloride及びlactated Ringersによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 30)	ERCPでロサンゼルス分類Aの逆流性食道炎及び10 mmの非出血性胃潰瘍（非出血性可視血管を伴う、Forrest分類2a）が認められた。潰瘍は止血のためにクリップで処置された。十二指腸の第2部位に基底がきれいな潰瘍が2病変あった。1本目の胆管ステントは胆泥及び結石で部分的に閉塞していたが、手技中に除去した。2本目のステントは開通していた。H. Pylori培養は陰性であった。Ursodeoxycholic acidによる治療が追加された。
20[redacted] (Day 31)	下肢静脈の超音波検査の結果、両下肢に深部静脈血栓症又は静脈閉塞の徴候は認められなかった。臨床検査結果は、ALT 163 U/L、AST 159 U/L、ALP 975 U/L、総ビリルビン9.3 mg/dL（NR：0.1～1）、アルブミン2.5 g/dL（NR：3.5～5）及びヘモグロビン6.8 g/dL（NR：11.5～15.5）であった。胆汁うっ滞性黄疸は回復したと判断され、被験者は退院した。退院時の薬剤はpantoprazole sodium sesquihydrate及びursodeoxycholic acidであった。
	治験責任医師は、胆汁うっ滞性黄疸はイボシデニブと関連があると判断した。
20[redacted] (Day 36)	被験者は疲労の悪化（グレード2）、食欲不振、断続的な悪心、断続的な悪寒（グレード1）、発熱（グレード1、最高体温約99°F）、右上腹部痛及び腰痛のため外来を受診した。黄疸は継続しており、尿は濃黄色であった。バイタルサインは血圧129/65 mmHg、心拍数81 bpm、呼吸数20回/分及び体温37.6°Cであった。身体的所見で強膜黄疸、腹部圧痛、肝脾腫及び全身性皮膚黄疸が認められた。臨床検査値は、ALT 129 U/L（3.7 × ULN、グレード3）、AST 161 U/L（4.4 × ULN、グレード2）、ALP 862 U/L（6.6 × ULN、グレード3）、総ビリルビン246.24 µmol /L（14.4 × ULN、グレード4）及びナトリウム132 mmol/L（低値、NR：134～149）であった。被験者は肝機能障害の基準を満たし、同日、高ビリルビン血症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。本事象は継続中の閉塞によるものとされた。ERCPにより、胆泥及び結石で部分的に閉塞したステントが確認された。左右の経皮的胆道ドレナージが実施されたが、改善しなかった。高ビリルビン血症にもかかわらず、ALPは基準値を維持し、トランスアミナーゼの増加は三桁台の低値までに留まっていた。ビリルビンの顕著な増加に対してALP及びトランスアミナーゼの変動が比較的少ないことから、薬剤性肝障害の可能性を考慮し、肝生検が推奨された。高ビリルビン血症（グレード4）により、イボシデニブは中止された。被験者は同日に退院した。イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 27）であった。
20[redacted] (Day 37)	臨床検査値は、ALT 110 U/L、AST 159 U/L、ALP 750 U/L及び総ビリルビン11.3 mg/dLであった。胆道拡張術及びドレーン留置が実施された。
	20[redacted]（Day 38）～20[redacted]（Day 43）に、ALTは108 U/Lから54 U/Lへ減少し、ASTは161 U/Lから90 U/Lへ減少した。ALPは692 U/Lから726 U/Lへ増加し、総ビリルビンは12.0 mg/dLから12.7 mg/dLの範囲で維持された。アルブミンは2.6 g/dLから

	2.2 g/dLの範囲で基準値未満を維持し、ヘモグロビンは7.5 g/dLから10.8 g/dLへ増加した［最高値は20[redacted]（Day 41）の11.7 g/dL］。2単位の末梢血単核細胞による治療が実施された。
20[redacted] (Day 42)	右側経皮胆道ドレーン（内瘻/外瘻）留置及び胆管形成術が実施された。左側経皮胆道ドレーン（内瘻/外瘻）は開通していた。総胆管及び肝門部胆管に対して血管形成術が実施された。上腹部及び骨盤のCTスキャンで、経皮胆道ドレーン留置が確認され、新たに小さな胆汁瘤/膿瘍が認められた。軽度の肝内胆管拡張は前回の検査と同様であった。以前に測定された原発病変、肝転移又は局所リンパ節腫大に明らかな変化は認められなかった。
20[redacted] (Day 43)	再度実施したCTで、増強された壁を伴う2.2 × 1.5 cmの低吸収域病変が認められ、胆汁瘤/膿瘍と一致する所見であった。ウイルス性肝炎の血清学的検査（A型、B型、C型及びE型肝炎）は陰性であった。抗平滑筋抗体は陰性で、抗核抗体は陽性であった（160倍、斑紋型）。
	20[redacted]（Day 44）～20[redacted]（Day 58）に、ALTは61 U/Lから23 U/Lへ減少し、ASTは131 U/Lから98 U/Lへ減少した。ALPは897 U/Lから779 U/Lへ減少し、総ビリルビンは16.9 mg/dLから17.7 mg/dLへ増加した［最高値は20[redacted]（Day 51）の20.2 mg/dL］。アルブミンは2.5 g/dLから2.1 g/dLの範囲で基準値未満を維持し、ヘモグロビンは11.8 g/dLから8.0 g/dLへ減少した。
20[redacted] (Day 50)	超音波ガイド下の肝生検で、慢性的な胆汁うっ滞を示す顕著な変化が認められた。トリクローム染色及びレチクリン染色により正常な肝構造の保存が確認され、明らかな線維化の徴候は認められなかった。門脈域には非常に少量の炎症細胞浸潤があり、好中球、単核細胞及びまれな形質細胞で構成されていた。多くの胆管には、上皮の減薄及び細胞質の空胞化など損傷の特徴が認められた。一部の胆管には局所的に好中球が浸潤しており、胆管の増殖が認められた。小葉の実質では、特に小葉中心領域で顕著な肝細胞の膨化が認められた。胆管及び肝細胞の胆汁うっ滞が顕著で、胆汁うっ滞性ロゼットが認められた。散在する小葉内の炎症性集塊は、好中球、形質細胞及び単核細胞で構成されていた。鉄染色により、クッパー細胞内の鉄沈着が確認された。小葉中心部を主とする肝細胞膨化パターン及び胆管損傷の存在より、薬剤の副作用が考えられた。ビリルビン値は17.3 mg/dLであった。
20[redacted] (Day 53)	画像診断的介入治療によるドレーン留置で、右側経皮胆道ドレーンの評価、サイズアップ及び新たなドレーンへの交換が行われた。既存のカテーテルが取り外された後、カテーテル挿入部位から大量の漿液性腹水が排出され、カテーテル周囲に見られて包帯を浸していた漏出液は腹水であると考えられた。腹水穿刺が検討された。
20[redacted] (Day 54)及び 20[redacted] (Day 57)	腹水穿刺が実施された。
20[redacted] (Day 62)	被験者は緩和ケアを受けながら退院した。
	治験責任医師は、高ビリルビン血症はイボシデニブと関連があると判断した。治験責任医師による関連性評価の根拠は、病理学的解釈の結果が薬剤の反応と一致したこと、時間的な関連性（SAEがイボシデニブ初回投与から3週間以内に発現したこと）及び可能性のあるほかの原因が除外されたことであった。
20[redacted] (Day 93)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与67日後であった。死因は疾患進行であった。死亡時、SAEである高ビリルビン血症及び非重篤なAEである胃潰瘍（グレード2）、疲労（グレード2）、悪寒（グレード1）及び発熱（グレード1）は未回復であった。
20[redacted]	委託病理医が施設から提出された肝生検組織検体を評価した。その結果、組織切片で主に胆汁うっ滞性の損傷が認められた。これは、肝細胞及び細胆管内に胆汁色素が貯留する胆汁うっ滞が小葉中心領域で特に顕著に認められたこと、好中球及び他の炎症細胞が胆管に浸潤し上皮に損傷を与え、胆管の破裂を引き起こす可能性がある急性化膿性胆管炎が認められたこと、並びに軽度の肝細胞損傷及び小葉性炎症が認められたことにより特徴付けられた。時折、小葉中心部の肝細胞に膨化変性が認められ、慢性胆汁うっ滞を特徴とする泡状細胞質を有する膨化細胞のクラスターも

	認められた。病理医は、被験者の胆汁うっ滞は原疾患である悪性腫瘍が機械的な胆道閉塞を引き起こした結果であり、治験薬との関連性は偶発的である可能性が高いと判断した。

5. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo	**Did Subject Crossover?:**	Yes
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment Before Crossover: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Placebo (NA)	**Actual Treatment After Crossover: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (452.51)
Age (years):	7[redacted]	**First Dose Date Before Crossover:**	[redacted] 20[redacted]	**First Dose Date After Crossover:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Male	**Last Dose Date Before Crossover:**	[redacted] 20[redacted]	**Last Dose Date After Crossover:**	[redacted] 20[redacted]
Baseline ECOG PS:	0	**Total Days on Study Treatment Before Crossover:**	84	**Total Days on Study Treatment After Crossover:**	179
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation Before Crossover:**	Progressive Disease	**Reason for Study Treatment Discontinuation After Crossover:**	Adverse Event

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; NA = not applicable

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Hypotension (hypotension) 低血圧	[redacted] 20[redacted] (109)/[redacted] 20[redacted] (111)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved	Yes
Hepatic cirrhosis (decompensated cirrhosis) 肝硬変	[redacted] 20[redacted] (180)/[redacted] 20[redacted] (195)	Not related	3	SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Recovered/ Resolved with sequelae	Yes
Hepatic cirrhosis (decompensated cirrhosis) 肝硬変	[redacted] 20[redacted] (196)/[redacted] 20[redacted] (196)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Not applicable	Fatal	Yes

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 被験者はプラセボ群へ無作為化された後、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にイボシデニブ投与へクロスオーバーした。 原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、gemcitabine/oxaliplatin及びnivolumabを含む2レジメンの全身療法及び局所療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術（胆嚢切除及び肝生検）を受けていた。 既往歴は、心筋梗塞であった。 併存症は、腹痛、冠動脈攣縮、慢性閉塞性肺疾患、接触皮膚炎、薬物過敏症（atorvastatin）、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、心筋梗塞、非小細胞肺癌及び末梢動脈閉塞性疾患であった。 低血圧の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、azithromycin、Breo Ellipta®、calcium carbonate、carvedilol、colecalciferol、dexlansoprazole、diphenhydramine hydrochloride、fenofibric acid、glyceryl trinitrate、Inegy®、isosorbide mononitrate、paracetamol及びtiotropiumであった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 84)	疾患進行により、プラセボが中止された。最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 84）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	被験者はイボシデニブの初回投与を受けた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 105)	計画された週1回の腹水穿刺が実施された（毎週約8～10 Lの液体が除去された）。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 109)	被験者は耳の痛みを伴う吹き出物のため外来を緊急受診した。低血圧のため救急外来へ紹介された。救急外来で、被験者は倦怠感の増加と食欲減退を訴え、低血圧（81/54 mmHg）が認められた。被験者は低血圧（血圧97/54 mmHg、グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。ヘモグロビン7.4 g/dL（NR：13～17）、アンモニア94 µmol/L（NR：16～52）、血中尿素窒素（BUN）60 mg/dL（NR：7～25）、クレアチニン2.0 mg/dL（NR：0.7～1.3）であった。胸部X線で急性肺異常の徴候は認められなかった。血液培養は陰性であった。心電図では洞調律であったが、中隔梗塞及び非特異的なSTセグメント変化が認められた。治験責任医師は中隔梗塞が新たな所見ではないことを確認した。便潜血陽性で非特異的な異常所見が認められたが、消化管出血スキャンでは肝臓、脾臓及び動脈系に正常な放射性トレーサー活性が認められた。活動性の消化管出血を示唆する異常な放射性トレーサー活性は認められず、消化管出血は発現していないことを確認した。被験者は血便及び黒色便、その他の出血を否定した。低血圧（グレード3）によりイボシデニブは休薬された。計画された結腸内視鏡検査及び食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）は被験者の希望で実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 110)	アンモニア増加（グレード3）及び貧血（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。2単位の濃厚赤血球、lactulose、albumin及びpantoprazoleによる治療が実施された。予定された腹水穿刺も実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 111)	被験者は良好な状態で、症状の訴えはなかった。バイタルサインは、血圧74/61～115/69 mmHg及び平均脈拍数69.4 bpmであった。臨床検査値は、ヘモグロビン8.6 g/dL、BUN 60 mg/dL及びクレアチニン2.0 mg/dLであった。同日、低血圧（グレード3）は回復したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 112)	被験者は退院した。退院時、バイタルサインは血圧115/55 mmHg及び脈拍数74 bpmであった。ヘモグロビンは8.8 g/dLであった。血液塗抹検査で大球性貧血が認められた。イボシデニブが再開された。治験責任医師は、低血圧はイボシデニブと関連がないと判断した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 120)	腹水の悪化（グレード3）及びChild-Turcotte-Pughスコア増加（グレード3）が認められた。これらの事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 170)	胆汁うっ滞（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 176)	胆管狭窄（グレード3）及び高ビリルビン血症（34.2 µmol/L、グレード2、NR：1.71～17.1）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 179)	Child-Turcotte-Pughスコア増加（グレード3）は後遺症を伴って回復したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 180)	被験者は肝硬変（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。同日、被験者は、胆汁うっ滞の悪化及び左胆管拡張のため計画されたERCPを受けるために来院した。被験者は、前回の腹水穿刺（3日前）後に始まった両側の腹痛を訴えた。被験者に他の症状はなかったが、軽度の咳嗽があった。[redacted]時[redacted]分に、臨床検査値は、ALT 19 U/L（NR：8～35）、AST 49 U/L（NR：8～37）、ALP 550 U/L（NR：50～150）、総ビリルビン2.5 mg/dL（NR：0.1～1.0）、アルブミン3.4 g/dL（NR：3.5～5）、プロトロンビン時間16.2秒（NR：11.8～14.4）及び国際標準比（INR）1.3（NR：0.9～1.1）であった。被験者はERCP前に痛みを訴えていなかった。ERCP実施前及び実施時に、rectal indomethacin、Ringer's lactate fluids及びampicillin/sulbactamが投与された。手技後、被験者は背中に放散する激しい心窩部痛を訴え、触診で心窩部に圧痛が認められた。痛みの管理のためhydromorphone hydrochlorideが投与され、改善した。Amoxi-clavulanicoによる治療も追加された。閉塞した胆管系への造影剤注入のため、3日間のcefepime及びmetronidazole、並びに生理食塩水が開始された。ERCP後、BUNは改善し血液学的に安定しており、血液濃縮の徴候はなく、カルシウムは正常であった。[redacted]時[redacted]分に総ビリルビンは3.6 mg/dLに増加し、リパーゼは1031 U/L（NR：11～65）であった。胸部X線で肺炎の徴候は認められなかった。肝炎パネルの結果は提供されなかった。肝硬変（グレード3）により、イボシデニブは休薬され、その後中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 179）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 181)	上腹部CT（造影なし）で急性腹腔内病変及び既知の転移性疾患は認められなかったが、造影なしのため評価できなかった。胸部X線で急性心肺異常は認められなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 182)	上腹部及び骨盤CT（造影あり）で新たな衛星転移、疾患進行を示唆する大網/腹膜病変の悪化、及び膵鉤部周囲の軽度の浮腫が認められた。リパーゼ上昇を伴うことから、軽度の手技後膵炎が示唆された。胸部X線で遊離ガスや他の急性変化は認められなかった。腹水穿刺が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 183)	腹部超音波検査で、右門脈が視認できず、腫瘍により血栓が生じているものと考えられた。他の肝血管は視認され、開通していた。また、腹水が認められた。静脈超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。出血、穿孔及び壊死性膵炎の評価のためCT（造影あり）が実施された。その結果、膵臓周囲の炎症増加が認められたが、出血、遊離ガス又は膿瘍は認められなかった。肝生検及びアミラーゼ検査は実施されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 187)	被験者は緩和ケアを受けながら自宅に退院した。緩和のため腹腔ドレーンが留置された。退院時、血圧111/66 mmHg、脈拍数81 bpm、呼吸数12回/分、体温36.6°C及び酸素飽和度100%であった。腹痛に対してHycef及びlactuloseが投与された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 196)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与18日後であった。死因は肝硬変（グレード5）であった。剖検報告書及び死亡診断書は入手できなかった。死亡時、非重篤なAEであるアンモニア増加（グレード3）、貧血（グレード2）、腹水（グレード3）、胆汁うっ滞（グレード3）、胆管狭窄（グレード3）及び高ビリルビン血症（グレード2）は未回復であった。
	治験責任医師は、肝硬変の両事象はイボシデニブと関連がなく、併用薬又は疾患に起因するものと判断した。

6.　被験者番号[redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (302.24)		
Age (years):	5[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Male	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	67		
Race:	White	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Death		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Liver Dysfunction							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted] 20[redacted] (77)/ [redacted] 20[redacted] (78)	Not related	4	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved with sequelae	No
Sepsis (sepsis) 敗血症	[redacted] 20[redacted] (79)/ [redacted] 20[redacted] (79)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Drug withdrawn	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、gemcitabine及びfluorouracil/folinic acid/oxaliplatinを含む2レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術（胆嚢切除、肝切除及び肝生検）を受けていた。
既往歴は、低アルブミン血症であった。
併存症は、腹痛、不安、血中アルカリホスファターゼ増加、癌疼痛、便秘、食欲減退、うつ病、味覚不全、疲労、高カルシウム血症、筋力低下、蛋白尿、腹水及び胆管ステントであった。
被験者が肝機能障害の基準を満たした時点及び敗血症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、EMLA®、sertraline hydrochloride、vitamin B complex及びvitamins NOSであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (スクリーニング時)	ALT 70 U/L（1.3 × ULN、グレード1、NR：0～55）、AST 171 U/L（4.3 × ULN、グレード2、NR：5～40）、ALP 695 U/L（4.6 × ULN、グレード2、NR：40～150）、総ビリルビン15.39 µmol/L（NR：3.42～20.52）であった。追加の検査結果は、白血球数9.4 × 10^9/L（NR：3.9～10.7）、絶対リンパ球数1.15 × 10^9/L（NR：1.1～3.5）、ANC 6.78 × 10^9/L（NR：1.6～8.1）、血小板数342 × 10^9/L（NR：135～371）、ナトリウム135 mmol/L（低値、グレード1、NR：136～144）、アルブミン28 g/L（低値、NR：35～52）及びリン酸塩1.03 mmol/L（NR：0.74～1.52）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（274 U/L、6.9 × ULN、グレード3）、血中ビリルビン増加（22.23 µmol/L、1.1 × ULN、グレード1）、低ナトリウム血症（ナトリウム131 mmol/L、低値、グレード1）及びリンパ球数減少（0.93 × 10^9/L、低値、グレード1）が発現した。いずれの事象も非重篤なAEであった。同日の追加の検査結果は、ALT 92 U/L（1.7 × ULN、グレード1）及びALP 593 U/L（4.0 × ULN、グレード2）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 3）～ 20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 5）	直腸出血（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重症度が改善した（145 U/L、3.6 × ULN、グレード2）。同日に低アルブミン血症（アルブミン30 g/L、グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。血中ビリルビン増加（20.52 µmol/L）及び低ナトリウム血症（ナトリウム136 mmol/L）は回復したと判断された。同日の追加の検査結果は、ALT 32 U/L及びALP 479 U/L（3.2 × ULN、グレード2）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 16)	腹部膨満（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	血中ビリルビン増加（30.78 µmol/L、1.5 × ULN、グレード1）、低ナトリウム血症（ナトリウム133 mmol/L、低値、グレード1）、低リン血症（リン酸塩 0.52 mmol/L、低値、グレード3）、好中球数減少（0.28 × 10^9/L、低値、グレード4）及び白血球数減少（1.9 × 10^9/L、低値、グレード3）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。リンパ球数減少の重症度が悪化した（0.59 × 10^9/L、低値、グレード2）。低アルブミン血症の重症度も悪化した（アルブミン29 g/L、低値、グレード2）。同日の追加の検査結果は、ALT 42 U/L、AST 158 U/L（4.0 × ULN、グレード2）及びALP 390 U/L（2.6 × ULN、グレード2）であった。同日、好中球数減少により、イボシデニブは休薬された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 43)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は回復したと判断されたが、同日、肝機能障害の基準を満たした。同日の検査結果はALT 73 U/L（1.3 × ULN、グレード1）、AST 241 U/L（6.0 × ULN、グレード3）、ALP 554 U/L（3.7 × ULN、グレード2）及び総ビリルビン42.75 µmol/L（2.1 × ULN、グレード2）であった。同日、便秘（グレード2）及び胸水（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。低リン血症（リン酸塩 0.81 mmol/L）、好中球数減少（1.68 × 10^9/L）及び白血球数減少（3.4 × 10^9/L、低値、グレード1）は回復したと判断された。検査結果によって、同日にイボシデニブが減量した用量（250 mg）で再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 53)	右胸水を排出するための処置を受け、1.4 Lの淡黄色の液体が排出された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（263 U/L、6.6 × ULN、グレード3）及び好中球数減少（1.2 × 10^9/L、低値、グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。同日の追加の検査結果は、ALT 80 U/L（1.5 × ULN、グレード1）、ALP 663 U/L（4.4 × ULN、グレード2）及び総ビリルビン44.46 µmol/L（2.2 × ULN、グレード2）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 63)	血中ビリルビン増加（総ビリルビンは報告なし、グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。好中球数減少は回復した（ANCは報告なし）。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 67)	被験者はイボシデニブの最終投与を受けた。同日、錯乱状態（グレード1）及び転倒（グレード3）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 68)	呼吸困難（グレード2）及び疲労（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。転倒は回復したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 71)	血中アルカリホスファターゼ増加（856 U/L、5.7 × ULN、グレード3）及び血小板数減少（36 × 10^9/L、低値、グレード3）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。同日の追加の検査結果は、ALT 78 U/L（1.4 × ULN、グレード1）、AST 201 U/L（5.0 × ULN、グレード3）及び総ビリルビン80.37 µmol/L（3.9 × ULN、グレード3）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 77)	イボシデニブの最終投与11日後、被験者は救急搬送された。敗血症（グレード4）によって入院した。本事象はSAEであった。非重篤なAEである胸水（グレード2）はグレード4に悪化した。被験者は、呼吸困難が悪化し、意識が混濁していた。被験者の配偶者は、被験者が寒さを訴え、震えており、体温が90.4°Fであったと報告した。搬送中、上室性頻脈が発現し、adenosineによる治療が実施された。上室性頻脈の治療後、心房細動が発現し、diltiazemによる治療が実施された。 救急治療室で被験者は挿管された。数週間前に同様の症状で入院しており、その際に大量の胸水が認められたと報告された。入院時、バイタルサインは血圧84/51 mmHg、心拍数120 bpm、体温100.6°F、呼吸数18回/分及び酸素飽和度91%であった。 メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*培養は陰性であった。胸部CTで、明らかな肺塞栓は認められず、両側性胸水（右>左）が右半胸郭のほぼ半分を占めていた。胸部X線で両側の肺胞疾患が認められたが、右側で広範囲に及んでおり、右側胸水、中等度の心拡大及び低位の気管内チューブが確認された。頭部CTで急性頭蓋内異常は認められなかった。心電図で心房粗動（2:1房室伝導）が認められた。明らかなST異常は認められなかった。QTcBは443 msecであった。被験者は非重篤なAEである胸水が持続していたが、治験責任医師は、本急性イベントがSAEである敗血症による可能性が高いと判断した。 臨床検査値は、白血球数4.4 × 10^9/L（NR：4.1～10.9）、ANC 3.8 × 10^9/L（NR：1.7～9.7）、血小板数47 × 10^9/L（低値、NR：130～400）、乳酸5.7 mmol/L（高値、NR：0.5～2.0）、AST 183 U/L（4.7 × ULN、NR：0～39）、ALT 67 U/L（1.7 × ULN、NR：10～40）、ALP 917 U/L（9.2 × ULN、NR：25～100）、ナトリウム136 mmol/L（NR：136～145）、カリウム4.3 mmol/L（NR：3.5～5.4）、カルシウム11.2 mg/dL（高値、NR：8.7～10.4）、クロール106 mmol/L（NR：98～107）、プロトロンビン時間15.0秒（高値、NR：9.4～11.4）、INR 1.5（高値、NR：0.9～1.1）及びトロポニンT 30 ng/L（高値、NR：0～21）であった。動脈血液ガス分析の結果は、pH 7.19、二酸化炭素分圧38.4、酸素分圧107.0、重炭酸塩14.2、二酸化炭素含量15.4、及び酸素飽和度94.9（いずれも単位及びNRは報告なし）であった。Sodium bicarbonate及びglucoseの静脈内（IV）投与による治療が実施された。Phenylephrine［20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 78）に中止］、albumin human、cefepime、ceftriaxone、vancomycin、etomidate、hydrocortisone sodium succinate、iohexal、succinylcholine及びvecuroniumによる治療が追加された。 同日（Day 77）、血小板数減少は回復したと判断された。胸水はグレード4に悪化した。
日付不明	肺に関するコンサルテーションにより、急性腎障害を伴う敗血症性ショックが認められ、アシドーシス、脳症及び急性呼吸不全も認められた。これらは腹部（胆管炎）に起因すると疑われ、肺炎又は尿路感染症が原因である可能性も指摘された。被験者は直近の化学療法による血小板減少症を有していた。両側性胸水及び栄養不良によるものとされた全身性浮腫も認められ、基礎疾患として転移による肝機能障害を有していた。報告によれば、被験者の慢性胸水を排出するリスクはベネフィットを上回った。予後は不良であり、夜間に状態が悪化し、複数の昇圧剤を必要とした。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 78)	バイタルサインは血圧95/60 mmHg、心拍数111 bpm、体温98.5°F、呼吸数30回/分及び酸素飽和度97%であった。臨床検査値は、白血球数40.6 × 10^9/L（高値）、ANC 36.74 × 10^9/L（高値）、血小板数53 × 10^9/L（低値）、乳酸6.4 mmol/L（高値）、プロカルシトニン18.74 ng/mL（高値、NR：<0.10）、AST 263 U/L（6.7 × ULN）、ALT 77 U/L（1.9 × ULN）、ALP 644 U/L（6.4 × ULN）、総ビリルビン5.8 mg/dL（4.8 × ULN、NR：0.3～1.2）、アニオンギャップ15 mmol/L（高値、NR：7～

	14）、ナトリウム134 mmol/L（低値）、カリウム4.4 mmol/L、クロール 104 mmol/L、クレアチニン1.3 mg/dL（高値、NR：0.6～1.2）、BUN 19 mg/dL（NR：8～23）、糸球体濾過量57 mL/min/1.73m^2（低値、NR：>60）、プロトロンビン時間17.3秒（高値）、INR 1.8（高値）及びトロポニンT 64 ng/L（高値）であった。Lactated Ringers、norepinephrine、propofol及びvasopressinによる治療が追加された。被験者の家族と相談した後、蘇生しない指示が出され、人工呼吸器の補助及び昇圧剤が中止され、緩和ケアが提供された。Fentanyl、morphine、lorazepam及びglycopyrronium bromideによる治療が実施された。徐々に血圧が低下し、興奮状態になったため、norepinephrineが開始された。動脈血液ガス分析で、人工呼吸器の調整にもかかわらずアシドーシスの持続が認められた。
20[redacted] (Day 79)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与13日後であった。死因は敗血症（グレード5）であった。低アルブミン血症は回復したと判断された。死亡時、腹部膨満、便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、呼吸困難、疲労及び血液アルカリホスファターゼ増加は軽快と判断された。リンパ球数減少、低ナトリウム血症、錯乱状態及び胸水は未回復であった。剖検が実施されたか否かは不明であった。
20[redacted] (Day 80)	血液培養の結果、*Streptococcus anginosus*陽性であった。気管吸引培養は陰性で、口咽頭の微生物叢は減少していた。
	治験責任医師は、敗血症はイボシデニブと関連がないと判断した。本事象は併用薬又は疾患に起因するものと考えられた。

7.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (498.52)		
Age (years):	7[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Male	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	337		
Race:	Missing	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover ?**
Ascites (ascites) 腹水	[redacted] 20[redacted] (337)/Ongoing	Not related	3	SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Not recovered / Not resolved	No
Sepsis (chest sepsis) 敗血症	[redacted] 20[redacted] (354)/[redacted] 20[redacted] (354)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Not applicable	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、calcium folinate/fluorouracil/oxaliplatin及びcisplatin/gemcitabineを含む2レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
既往歴は、大腿動脈バイパス（右脚）、血管形成（左脚）及び虫垂切除であった。
併存症は、喘息、糖尿病、高血圧、低マグネシウム血症及び発疹であった。被験者はスクリーニング時に腹水や胆管ステントを有していなかった。
腹水の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、carbohydrates nos/fats nos/minerals nos/protein/vitamins nos、clopidogrel、docusate、hydrocortisone、lactulose、lansoprazole、macrogol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride、morphine、pancreatin、

paracetamol、ranitidine、salbutamol及びzoledronic acidであった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 337)	被験者は腹水（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、本事象は医学的に重要であると判断された。悪心（グレード2）も発現した。本事象は非重篤なAEであった。被験者は1週間ほど体調が悪く、悪心及び嘔吐、経口摂取の減少並びに疲労の増加を報告した。腹部が著しく膨満し、疼痛スケールで10段階中9の痛みを伴っていた。X線検査で腹水が認められ、排出した。被験者のINRは改善した（結果は提供されなかった）。 腹水（グレード3）により、イボシデニブは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 337）であった。さらなる情報は提供されなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 354)	イボシデニブの最終投与18日後に入院期間が延長され、同日、被験者は死亡した。死因は敗血症（グレード5）であった。診断にかかわる情報は入手できなかったが、死亡診断書には、死因は疾患進行、2型糖尿病及び胸部敗血症と記載されていた。剖検報告書は入手できなかった。イボシデニブは既に中止されていた。死亡時、SAEである腹水（グレード3）は未回復であった。悪心（グレード2）の転帰は不明であった。
	治験責任医師は、腹水及び敗血症はイボシデニブと関連がないと判断した。これらの事象は、本試験の対象患者集団で予測されるものであった。

8. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	Placebo	**Did Subject Crossover?:**	Yes
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment Before Crossover: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Placebo (NA)	**Actual Treatment After Crossover: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (500)
Age (years):	5[redacted]	**First Dose Date Before Crossover:**	[redacted] 20[redacted]	**First Dose Date After Crossover:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Last Dose Date Before Crossover:**	[redacted] 20[redacted]	**Last Dose Date After Crossover:**	[redacted] 20[redacted]
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment Before Crossover:**	15	**Total Days on Study Treatment After Crossover:**	23
Race:	Missing	**Reason for Study Treatment Discontinuation Before Crossover:**	Progressive Disease	**Reason for Study Treatment Discontinuation After Crossover:**	Adverse Event

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; NA = not applicable

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Encephalopathy (encephalopathy) 脳症	[redacted] 20[redacted] (18)/[redacted] 20[redacted] (22)	Not related	3	SAE	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Yes
Intestinal pseudo-obstruction (pseudointestinal obstruction) 偽性腸閉塞	[redacted] 20[redacted] (24)/[redacted] 20[redacted] (28)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved with sequelae	Yes
Intestinal pseudo-obstruction (pseudointestinal obstruction) 偽性腸閉塞	[redacted] 20[redacted] (29)/[redacted] 20[redacted] (29)	Not related	5	Death without disease progression, SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Fatal	Yes

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳女性であり、2018/3/5にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。プラセボの初回投与日は20[redacted]（Day 1）であった。 被験者はプラセボ群へ無作為化された後、20[redacted]にイボシデニブ投与へクロスオーバーした。 原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、carboplatin/paclitaxel及びgemcitabineを含む2レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。 併存症は、腹痛、無力症及び食欲減退であった。 脳症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、omeprazole及び quetiapineであった。	
20[redacted] (Day 3)	腹部膨満（グレード2）及び腹水（グレード2）が発現した。いずれも非重篤なAEであった。これらの事象は継続していたものの、軽快しつつあった。
20[redacted] (Day 15)	疾患進行により、プラセボが中止された。最終投与は20[redacted]（Day 15）であった。
20[redacted] (Day 1)	被験者はイボシデニブの初回投与を受けた。
20[redacted] (Day 18)	被験者は脳症（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。イボシデニブの投与は変更されなかった。
20[redacted] (Day 22)	被験者の全身状態は回復した。脳症は回復したと判断され、被験者は退院した。さらなる情報は提供されなかった。
	治験責任医師は、脳症はイボシデニブと関連がないと判断した。本事象は併用薬又は疾患に起因するものと考えられた。
20[redacted] (Day 24)	被験者は偽性腸閉塞（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。偽性腸閉塞により、イボシデニブは休薬され、その後中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 23）であった。本事象に対する治療は不明であった。
20[redacted] (Day 29)	全身状態が悪化し、被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与7日後であった。死因は偽性腸閉塞（グレード5）であった。さらなる情報は提供されなかった。剖検が実施されたか否かは不明であった。
	治験責任医師は、偽性腸閉塞の両事象はイボシデニブと関連がないと判断した。これらの事象は疾患進行に起因するものと考えられた。

9.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (500)		
Age (years):	3[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Female	**Last Dose Date:**	[redacted]20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	22		
Race:	Missing	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Intestinal obstruction (intestinal suboclusion) 腸閉塞	[redacted] 20[redacted] (23)/[redacted] 20[redacted] (49)	Not related	3	SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Recovered/ Resolved with sequelae	No
Intestinal obstruction (intestinal suboclusion) 腸閉塞	[redacted] 20[redacted] (50)/[redacted] 20[redacted] (50)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Not applicable	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は3[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、fluorouracil/folinic acid/gemcitabine hydrochloride/oxaliplatinを含む1レジメンの全身療法及び局所療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
併存症は、腹部膨満、腹痛及び不眠症であった。
腸閉塞の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、fentanyl、hyoscine butylbromide、lorazepam及びmorphineであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 7)	腹痛（グレード2）及び悪心（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14)	便秘（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 23)	被験者は嘔吐、経口摂取不能及び便秘を伴い24時間持続する広範な腹部疝痛の悪化のため、来院した。被験者は血行動態学的に安定しており、発熱はなく、呼吸も正常であった。診察では、被験者の腹部は圧迫可能であり、広範な痛みが認められたが腹膜刺激症状はなく、触知可能な腫瘤が認められ、蠕動運動はわずかであった。腹部X線検査で疝痛部位にガスと便が認められ、遠位部にガスがみられないことから、腹膜疾患に起因する部分的な閉塞が疑われた。Morphine IV投与、metoclopramide IV投与、hyoscine butylbromide IV投与及びpantoprazole sodium sesquihydrate IV投与による初期治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 24)	被験者は腸閉塞（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。腸閉塞により、イボシデニブは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 22）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 27)	嘔吐（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。Dexamethasone IV投与、metamizole IV投与、ondansetron IV投与、paracetamol IV投与及びoctreotide IV投与による治療が追加された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 28)	胸部/腹部/骨盤CTで両側胸水及び約1 mmの肺結節が認められた。治療にもかかわらず、腸閉塞の持続的な徴候を示し、疼痛管理も不良であった。再度実施したCTで、病状は安定していた。Irinotecanによる抗悪性腫瘍療法が推奨されたが、被験者は拒否した。その後、haloperidol IV投与、olanzapine及びmidazolamによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 50)	全身状態が悪化し、被験者は死亡した。死因は腸閉塞（グレード5）及び心肺停止であった。剖検が実施されたが、結果は提供されなかった。
	治験責任医師は、腸閉塞の両事象はイボシデニブと関連がないと判断した。これら事象は併用薬又は疾患に起因するものと考えられた。死亡時、悪心（グレード2）は軽快していたが、腹痛（グレード2）、便秘（グレード2）及び嘔吐（グレード3）は未回復であった。

10. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (460.53)		
Age (years):	6[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Male	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	76		
Race:	Missing	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Progressive Disease		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Jaundice (jaundice) 黄疸	[redacted] 20[redacted] (42)/[redacted] 20[redacted] (48)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved	No
Pulmonary embolism (multiple bilatheral Pulmonary thromboembolism) 肺塞栓症	[redacted] 20[redacted] (89)/[redacted] 20[redacted] (92)	Not related	3	SAE	Not applicable	Recovered/ Resolved with sequelae	No
Pulmonary embolism (multiple bilatheral pulmonary thromboembolism) 肺塞栓症	[redacted] 20[redacted] (93)/[redacted] 20[redacted] (93)	Not related	5	Death without disease progression, SAE	Not applicable	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin/gemcitabineを含む1レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
既往歴は、門脈血栓症、視力低下及び肝障害（慢性肝疾患）であった。
併存症は、良性前立腺肥大症、難聴及びアルコール依存症であった。

黄疸の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amitriptyline、omeprazole、furosemide及びgabapentinであった。	
20[redacted] (スクリーニング時)	ALT 145 U/L（2.9 × ULN、グレード1、NR：8～50）、AST 47 U/L（NR：12～50）、ALP 254 U/L（2.1 × ULN、グレード1、NR：30～120）、総ビリルビン14.88 µmol/L（NR：5.13～20.52）、アルブミン36 g/L（NR：35～52）、INR 0.9（NR：0.7～1.2）、プロトロンビン時間11秒（NR：8.2～14）であった。
20[redacted] (Day 13)	無力症（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。本事象は20[redacted]（Day 15）にグレード2に悪化した。
20[redacted] (Day 42)	被験者は黄疸（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。被験者は48時間の黄疸及び黄疸尿、皮膚のそう痒症を報告した。また、腹部不快感（グレード1）及び高ビリルビン血症（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。継続中の無力症はグレード2からグレード1に改善した。被験者は発熱、排便パターンの変化、又は淡色便を否定した。救急治療室で、被験者は血行動態学的に安定しており、発熱はなかった。臨床検査値は、ALT 28 U/L、AST 51 U/L（グレード1）、ALP 291 U/L（2.4 × ULN、グレード1）、総ビリルビン32.49 µmol/L（1.6 × ULN、グレード2）、直接ビリルビン20.69 µmol/L（NR：1.71～9.75）、アルブミン28 g/L（低値）、LDH 647 U/L（NR：208～378）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）562 IU/L（NRは報告なし）であった。身体的所見で、被験者は水分摂取可能で、軽度の粘膜皮膚黄疸が認められたものの関連する皮膚病変はなく、末梢毛細血管再充満時間は正常であった。上腹部の表在性触診で不快感があり、黄疸が認められたが、他に関連する変化は認められなかった。腹部超音波検査で右肝内胆管の軽度拡張を伴う両葉多発肝転移、並びに肝周囲及び肝下部の貯留液のわずかな増加が認められた。入院時、被験者は血行動態学的に安定しており、発熱はなかった。身体的所見で腹部の不快感は認められなかったが、黄疸は持続していた。当該事象に対して、paracetamol IV投与及びpantoprazole sodium sesquihydrate IV投与による治療が実施された。
20[redacted] (Day 43)	黄疸（グレード3）、高ビリルビン血症（グレード2）及び無力症（グレード1）のため、イボシデニブは休薬された。臨床検査値は、ALT 27 U/L（NR：12～50）、AST 54 U/L（1.1 × ULN）、ALP 307 U/L（2.6 × ULN）、総ビリルビン2.15 mg/dL（NR：0.3～1.2）、直接ビリルビン1.46 mg/dL（NR：0.1～0.57）、GGT 582 IU/L（NRは報告なし）、アルブミン27 g/L（低値）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）比1.15（NRは報告なし）、INR 1.18（NRは報告なし）及びプロトロンビン活性値74%（NRは報告なし）であった。Dexamethasoneによる治療が開始された。ビリルビン値は1.04～1.5 mg/dLへ減少した。
20[redacted] (Day 45)	無力症（グレード1）は回復した。
20[redacted] (Day 46)	臨床検査値は、ALT 35 U/L、AST 37 U/L、ALP 286 U/L、総ビリルビン1.04～1.58 mg/dL、GGT 602 IU/L及びアルブミン27 g/L（低値）であった。出血リスク及び手技困難により経肝穿刺は適応外とされた。
20[redacted] (Day 47)	高ビリルビン血症（グレード2）は回復した。同日に被験者は退院した。
20[redacted] (Day 48)	SAEである黄疸（グレード3）及び非重篤なAEである腹部不快感（グレード1）は回復した。臨床検査値は、ALT 32 U/L、AST 53 U/L（1.1 × ULN、グレード1）、ALP 324 U/L（2.7 × ULN、グレード1）、総ビリルビン31.12 µmol/L（2.1 × ULN、グレード2）、直接ビリルビン20.18 µmol/L及びアルブミン31 g/L（低値）であった。
20[redacted] (Day 49)	イボシデニブが再開された。 治験責任医師は、黄疸はイボシデニブと関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 61)	臨床検査で高ビリルビン血症（グレード2）が認められた。本事象は非重篤なAEであった。ALT 43 U/L、AST 55 U/L（1.1 × ULN、グレード1）、ALP 271 U/L（2.3 × ULN、グレード1）、総ビリルビン43.95 µmol/L（2.1 × ULN、グレード2）、直接ビリルビン30.61 µmol/L及びアルブミン30 g/L（低値）であった。
20[redacted] (Day 77)	疾患進行により、イボシデニブは中止された。イボシデニブの最終投与は20[redacted]（Day 76）であった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 83)	食欲減退（グレード2）及び末梢性浮腫（下肢、グレード1）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 88)	被験者は、軽労作時の呼吸困難の進行が3日間続き、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、及び下肢浮腫の悪化を伴ったため、救急外来を受診した。被験者は腹部膨満感の悪化も報告したが、胸痛又は動悸はなかった。臨床検査値は、ナトリウム134.4、カリウム4.68、カルシウム9.3、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（pro-BNP）1120、プロトロンビン時間13.7秒（NR：8.5～15.7）、aPTT比1.13（NR：0.70～1.30）、aPTT 29.3秒（NR：24～39）、血漿由来フィブリノーゲン2.49 g/L（NR：2.39～6.1）、血漿フィブリノーゲン1.98 h/L（NR：2.38～4.98）、血小板数116 × 10^9/L（NR：140～400）及びヘモグロビン11.8 g/dLであった（単位及びNRを記載していないものは報告なし）。胸部X線で実質性の浸潤影又は陰影は認められず、肋骨横隔膜角も明瞭であった。胸部血管造影が実施され、右心負荷の徴候とともに多発性の両側肺塞栓症が認められた。被験者は血行動態学的に安定しており、発熱はなかった。治験責任医師は、これ以上の診断結果は得られていないことを確認した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 89)	イボシデニブの最終投与14日後、被験者は肺塞栓症（多発性両側、グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。また、腹水（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。同日に腹水穿刺が実施された。Apixaban及びlow molecular weight heparinによる治療が実施された。イボシデニブは既に中止されていた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 91)	臨床検査値は、Quick time（プロトロンビン活性値）54%、INR 1.48、ヘモグロビン13 g/L及び血小板数99 × 10^9/Lであった。入院中、傾眠状態、腹痛及び重症全身浮腫が発現した。身体的所見で、黄疸及び腹水の徴候を伴う腹部膨張が認められた。追加の臨床検査の結果、Quick time（プロトロンビン時間）延長を伴う好中球性白血球増加症の発現が認められた。また、直接型/混合型ビリルビン上昇、並びに胆汁うっ滞関連酵素及びトランスアミナーゼ増加が認められた（結果は提供されなかった）。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 92)	治療にもかかわらず、脳症（グレード3）及び肝不全（グレード3）が発現した。被験者は緩和ケアを受けながら退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 93)	被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与18日後であった。死因は肺塞栓症（グレード5）及び疾患進行であった。死亡診断書は入手できなかったが、直接の死因は肝不全であり、間接的な原因は肺塞栓症、根本的な原因は胆管癌とされた。死亡時、食欲減退（グレード2）、末梢性浮腫（グレード1）、腹水（グレード2）、脳症（グレード3）及び肝不全（グレード3）は未回復であった。高ビリルビン血症（グレード2）は改善していた。
	治験責任医師は、肺塞栓症の両事象はイボシデニブと関連がないと判断した。

11. 被験者番号[redacted]*

Subject Narrative					
Subject ID:	[redacted]	**Study Treatment Assignment at Randomization:**	AG-120 500 mg QD	**Did Subject Crossover?:**	No
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**Actual Treatment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	AG-120 (487.63)		
Age (years):	7[redacted]	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Sex:	Male	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]		
Baseline ECOG PS:	1	**Total Days on Study Treatment:**	283		
Race:	Missing	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event		

Abbreviations: AG-120 = ivosidenib; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death							
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) / End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**	**After Crossover?**
Hepatic encephalopathy (multifactorial hepatic encephalopathy) 肝性脳症	[redacted] 20[redacted] (284)/[redacted] 20[redacted] (285)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved with sequelae	No
Hepatic encephalopathy (multifactorial hepatic encephalopathy) 肝性脳症	[redacted] 20[redacted] (286)/[redacted] 20[redacted] (286)	Not related	5	Death without disease progression, SAE, Study treatment discontinuation without disease progression or death	Drug withdrawn	Fatal	No

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-005試験への参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin/gemcitabine及びirinotecanを含む2レジメンの全身療法であった。局所療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
既往歴は、腹部不快感、脱毛症、貧血、咳嗽、下痢、勃起不全、砕石、末梢性浮腫及び血清フェリ

チン増加であった。 併存症は、大動脈拡張、無力症、冠動脈ステント挿入、食欲減退、糖尿病、脂質異常症、高血圧、虚血性心筋症及び腫瘍性血栓症であった。 肝性脳症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、allopurinol、calcifediol、dalteparin sodium、doxylamine、enzyme preparations、folic acid、metamizole、metformin hydrochloride/sitagliptin phosphate mono、ranitidine及びtrazodone hydrochlorideであった。	
20[redacted] (Day 282)	臨床検査値は、ALT 19 U/L（NR：5～45）、AST 27 U/L（NR：5～35）、ALP 114 U/L（NR：40～130）、総ビリルビン6.84 µmol/L（NR：3.42～17.1）、アルブミン31 g/L（NR：35～50）、グルコース11.57 mmol/L（NR：3.86～6.06）、カリウム4.51 mmol/L（NR：3.50～5.00）、マグネシウム0.68 mmol/L（NR：0.66～0.99）及びナトリウム134 mmol/L（NR：135～145）であった。
20[redacted] (Day 283)	被験者は腹痛のコントロール不良、悪心、嘔吐及び発熱症候群のため、救急外来を受診した。
20[redacted] (Day 284)	被験者は肝性脳症（グレード3）によって入院した。本事象はSAEであった。CTで非特異的な汎大腸炎及び胸水（左側、グレード2）が認められた。本事象は非重篤なAEであった。被験者は、全身状態が著しく悪化した。Morphine、paracetamol、acetylsalicylic acid、bisoprolol、pantoprazole、piperacillin sodium/tazobactam sodium、metoclopramide、rifaximin、ondansetron及びtinzaparinによる治療が実施された。 本事象のため、イボシデニブは休薬された。
20[redacted] (Day 286)	被験者の状態はさらに悪化し、被験者は死亡した。死亡はイボシデニブの最終投与4日後であった。死因は肝性脳症（グレード5）であり、重度の汎大腸炎及び肝腫瘍性疾患による多因子性肝性脳症と報告された。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。イボシデニブは肝性脳症により中止したものとされ、最終投与は20[redacted]（Day 283）であった。死亡時、胸水は未回復であった。
	治験責任医師は、肝性脳症の両事象はイボシデニブと関連がなく、本試験の対象疾患及び/又は対象患者集団で予測される事象であると判断した。

2.　CL2-95031-008 試験（評価資料、【5.3.5.2.1】項）

2.1　試験の概要

2.1.1　試験の標題

前治療歴を有する IDH1 変異陽性の切除不能又は転移性胆管癌を有する日本人患者を対象としたイボシデニブ経口投与の第 II 相、非盲検、多施設共同試験

2.1.2　開発の相

国内第 II 相

2.1.3　目的

2.1.3.1　主要目的

独立画像判定機関（IRC）の評価による 6 カ月時点の無増悪生存期間（PFS）の状態に基づき、イボシデニブ（以下、本剤）の有効性を確認する。

2.1.3.2　副次目的

- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- 全生存期間（OS）、治験責任医師及び IRC の評価による PFS、客観的奏効（OR）、奏効期間（DOR）及び奏効に到達するまでの時間（TTR）に基づいて、本剤の有効性を評価する。
- 本剤投与時の健康関連生活の質（HRQoL）を評価する。
- イボシデニブの薬物動態（PK）を評価する。
- 血液試料中のイボシデニブ及び 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の PK/薬力学関係を評価する。

2.1.4　試験デザイン

CL2-95031-008 試験は、イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異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、本剤を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検、第 II 相、単群、多施設共同試験であった。約 10 名の日本人被験者を本試験に組み入れる予定であった。

本試験は、プレスクリーニング期間、投与前/スクリーニング期間、投与期間、投与終了後のフォローアップ期間並びに PFS 及び OS のフォローアップ期間で構成された。

各被験者の試験参加期間は以下のとおりであった。

プレスクリーニング期間：

プレスクリーニング期間には、直近の保存腫瘍組織（過去 3 年以内に採取されたものが望ましい）又は生検による新鮮腫瘍組織を用いた中央検査機関での検査で、*IDH1* 遺伝子変異陽性を確認した。

投与前/スクリーニング期間：

被験者にスクリーニング検査を実施し、Cycle 1 の Day 1（C1D1）（以下、「Cycle x の Day y」を「CxDy」と記載）の治験薬投与開始前 28 日以内に適格性を確認した。例外として、ベースライン時の放射線画像評価は C1D1 前 21 日以内に実施することとした。

投与期間及び投与終了時来院：

投与期間中、すべての適格性基準を満たした被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。各サイクルは 28 日間（±2 日）で、連日投与を行った。試験期間中は全被験者に対して、試験実施施設の標準に従ったベストサポーティブケアを継続した。来院は、Cycle 1 は毎週（Day 1、8、15 及び 22）、Cycle 2 及び 3 は隔週（Day 1 及び Day 15）、それ以降の各サイクルは Day 1 とした。

投与終了時（EOT）来院は、最終投与日（最大 28 日までの投与延期を考慮して、最終投与後 5～33 日以内）とした。

投与終了後のフォローアップ来院：

投与終了後の安全性のフォローアップ来院は、治験薬の最終投与後 28 日（最大 33 日）に行った。被験者が試験参加への同意を撤回しない限り、治験実施計画書で規定された評価を行うために最大限努めた。治験薬投与が 28 日間中断され、被験者が試験への参加を中止した場合は、EOT 来院を投与終了後のフォローアップ来院とした。

PFS 及び OS のフォローアップ：

疾患進行又は被験者による同意撤回以外の理由で治験薬投与を中止した被験者、及び疾患進行が認められず EOT 来院時に生存していた被験者は、疾患進行の確認、新たな抗悪性腫瘍療法の開始、死亡、同意撤回、追跡不能又は試験の終了/中止のいずれかが最初に認められるまで、治験薬投与中の評価と同様のスケジュールで PFS のフォローアップを受けた。PFS のフォローアップ中に被験者が新たな抗悪性腫瘍療法を開始した場合は、その抗悪性腫瘍療法に関する情報を収集した。

OS のフォローアップ評価は、被験者が PFS フォローアップ中であった場合を除き、EOT 後、約 12 週間ごとに行った。PFS フォローアップ中に、被験者に疾患進行が認められた場合又は被験者が画像検査のための来院をしなかった場合は、次に予定されている OS フォローアップ時点を起点として 12 週間ごとの OS フォローアップ評価を開始した。OS のフォローアップは、全被験者が死亡、同意撤回、追跡不能となるか、又は最後の被験者の組入れから 24 カ月を経過するか、いずれか早い時点まで継続することとした。

試験終了時は、全被験者が死亡、同意撤回、追跡不能となるか、最後の被験者の組入れから 24 カ月を経過するか、又は依頼者が試験を終了するか、いずれかが最初に認められた時点と定義した。

治験薬の効果判定のための放射線画像評価［コンピューター断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）検査］を、最初の 8 回（48 週間まで）は 6 週間（± 5 日）ごと、その後は C1D1 から起算して 8 週間（± 5 日）ごとに行った。これは、投与延期や休薬にかかわらず、また、疾患進行が疑われる場合にはその時点で行った。疾患進行、同意撤回又は他の抗悪性腫瘍剤の投与開始以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者については、EOT 来院時に評価を行った。

HRQoL の評価は C1D1 の治験薬投与前、その後は各サイクルの Day 1 の治験薬投与前に、EOT まで実施した。EOT 来院後は、HRQoL を 12 週間ごとに新たな抗悪性腫瘍療法を開始するまで実施した。なお、投与終了後のフォローアップ来院時にも HRQoL の評価を行った。医療経済アウトカムの評価は、C1D1 の治験薬投与前、C3D1 及び EOT 来院時に実施した。

治験薬の初回投与からすべての来院時に、被験者の有害事象及び併用薬を評価した。毒性の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 5.0 に従って分類した。また、試験期間中は定期的に、バイタルサイン、身体的所見、米国東海岸癌臨床試験グループの performance status（ECOG PS）、左室駆出率（LVEF）を算出するための心エコー検査（又は試験実施施設の標準に従ってその他の方法）（臨床的に必要な場合のみ）、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査及び尿妊娠検査）による安全性評価を実施した。

血漿中のイボシデニブ濃度及び 2-HG 濃度を評価するための採血も試験期間中に実施した。

2.1.5　診断及び主な選択基準

2.1.5.1　選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たすこととした。

1. 年齢 18 歳以上の男性及び女性
2. 切除不能又は転移性の胆管癌と病理組織学的に診断され［生検による新鮮腫瘍組織又は保存腫瘍組織（過去 3 年以内に採取されたものが望ましい）］、根治的切除、移植又は焼灼療法の適応にならない者
3. 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中央検査機関での検査で、*IDH1* 遺伝子変異（R132C/L/G/H/S 変異）が確認された者
4. ECOG PS スコアが 0 又は 1
5. 生命予後が 3 カ月以上と推測される者
6. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 で定義された評価及び測定可能な病変を少なくとも 1 つ有する者。局所療法（塞栓療法、化学塞栓療法、ラジオ波焼灼療法、放射線療法などを含むがこれらに限らない）の治療歴のある患者は、測

定可能病変が治療野外にあるか、治療野内にある場合は治療後の評価でサイズが 20%以上増加していることとした。

7. 進行性疾患（切除不能又は転移性）に対する 1 又は 2 レジメンの全身治療［少なくとも 1 レジメンはゲムシタビン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）を含むこと］後に疾患進行が確認された者。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た場合、1 レジメンとみなした。
8. 医学的管理下で安定しているか、先行する抗悪性腫瘍療法に関連した毒性がベースラインまで回復している者
9. 以下の骨髄機能を有する者：
   a. 絶対好中球数 1500/mm^3（又は 1.5×10^9/L）以上
   b. ヘモグロビン 8 g/dL 以上
   c. 血小板数 100000/mm^3（又は 100×10^9/L）以上
10. 以下の肝機能を有する者：
   a. 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2 倍以下。ただし、ジルベール病によると考えられる場合を除く。
   b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 5 倍以下
11. 以下の腎機能を有する者：
   a. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍未満
   又は
   b. 以下の Cockcroft-Gault 式で求めたクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上：
   （140 − 年齢）×［体重（kg)］×［0.85（女性の場合)］/72 × 血清クレアチニン
12. 同意説明文書の内容を理解し、自らの意思で署名することができ、試験中の予定された来院、治療計画、試験手順及び臨床検査（連続的な末梢血検体採取及び尿検体採取を含む）を遵守できる者。試験実施施設の治験審査委員会又は独立倫理委員会により受け入れ可能であり承認が得られた場合は、同意能力のない被験者の代わりに、法定代理人から同意を取得することを可とした［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 Module（QLQ-BIL21）又は 5-level EuroQol 5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L）を用いることができない患者では、その他の適格性基準をすべて満たす場合、組入れを許容し、これらの HRQoL/医療経済アウトカム評価尺度への記入を行わなくてもよいこととした］。
13. 妊娠可能な女性では、治験薬投与開始前の血清妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性の定義は、子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けていない、又は自然閉経（連続した過去 24 カ月間に月経が 1 回もない状態）となっていない、性的に成熟した女性とした。

a. 被験者が妊娠可能な女性の場合：女性被験者は、治験薬投与開始前の血清妊娠検査の結果が陰性であり、同意時から試験中及び治験薬の最終投与後 90 日間、インプラント、配合経口避妊薬、子宮内避妊器具又は男性パートナーの精管切除などのきわめて効果的な避妊法［すなわち、一貫して正しく使用した場合の失敗率が低い（年間 1%未満）避妊法の単独又は組合せ］を使用すること。ホルモン避妊法を使用中の女性はバリア法も併用すること。

b. 被験者が男性の場合：男性被験者は、精管切除を受けている、又は効果的な避妊法を用いること。後者の場合、妊娠可能性なパートナーは、同意時から試験中及び治験薬の最終投与後 90 日間、きわめて効果的な避妊法［すなわち、一貫して正しく使用した場合の失敗率が低い（年間 1%未満）避妊法の単独又は組合せ］を使用すること。

2.1.5.2　除外基準

14. IDH 阻害剤を以前に投与された者
15. C1D1 前 2 週未満に全身性の抗悪性腫瘍療法、又は他の治験薬の投与を受けた者（悪性腫瘍に対して免疫療法を使用していた場合は、ウォッシュアウト期間 4 週間)。なお、当該治験薬の 5 半減期以上の期間が経過する前に、本剤の初回投与を行わないこととした。
16. C1D1 前 2 週未満に、病変転移部位に対する放射線療法を受けた者
17. C1D1 前 4 週未満に、肝照射、化学塞栓療法及びラジオ波焼灼療法を受けた者
18. ステロイド投与を要する、症状のある脳転移を有する者。過去に脳転移と診断された患者は、以下に該当する場合、適格とした：試験参加前に治療が終了し、放射線療法又は手術の急性の影響から回復しており、脳転移に対するコルチコステロイド投与が 4 週以上中止されており、試験参加前 3 カ月以上、放射線画像検査により安定が確認されている。なお、prednisone 換算で 10 mg/日までのコルチコステロイドは許容した。
19. 他の原発性悪性腫瘍の既往歴を有する者。ただし、以下を除く：a）根治的切除が行われた 黒色腫以外の皮膚癌、b）根治的治療が行われた子宮頸部上皮内癌、又は c）活動性の病変が認められないその他の原発性固形腫瘍又は血液腫瘍で、試験対象である胆管癌の転帰に影響しないと治験責任医師が判断したもの。
20. C1D1 前 4 週以内に大手術を受けた者、又は術後の毒性から回復していない者
21. 妊娠中の女性、試験中に妊娠する可能性がある女性、並びに授乳中の女性若しくは治験薬投与後に授乳の再開を予定している女性。なお、問診等の結果、妊娠している可能性があると治験責任医師が評価した患者は除外する。
22. 強力なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導剤、又は感受性が高く治療域の狭い CYP3A4 基質の投与を受けている者。ただし、本剤投与開始時から起算して、これらの薬剤の 5 半減期以上前に他の薬剤に変更可能な場合は除く。

23. 全身治療を要する活動性の感染を有する者、又は C1D1 前 7 日以内に 38.5°C を超える原因不明の発熱を認めた者（腫瘍熱のある患者は、治験責任医師の判断で組入れ可能）
24. 本剤の成分に対する過敏症を有する者
25. 本剤投与開始前 6 カ月以内に、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 度又は IV 度のうっ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中などの重大な活動性の心疾患が認められた者
26. 本剤投与開始前 28 日以内に行った心エコー検査（又は試験実施施設の標準に従った他の検査）で LVEF が 40%未満の者
27. Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec 以上の者、又は QT 間隔延長若しくは不整脈イベントのリスクを高める他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）を有する者。脚ブロック及び QTcF 延長が認められる患者は、依頼者の承認が得られた場合、組入れを許容した。
28. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤の投与を受けている者。ただし、本剤投与開始時から起算して、これらの薬剤の 5 半減期以上前に他の薬剤に変更可能な場合、又は試験中にこれらの薬剤の適切なモニタリングが可能な場合を除く。（同等の薬剤が利用できない場合は QTcF を注意深くモニタリングする。）
29. 活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）感染、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、又は後天性免疫不全症候群（AIDS）に関連する疾患を有する者。HCV のウイルス学的持続陰性化が得られている患者、過去の HBV 感染に対して免疫を有する患者、又は慢性 HBV 感染が試験実施施設の標準に従って適切に抑制されている患者は、組入れ可能とした。
30. その他の急性又は慢性の医学的又は精神医学的状態（活動性又は C1D1 前 12 カ月以内の自殺念慮又は自殺行動、試験参加又は治験薬投与に関連したリスクを高める可能性があるか、試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある臨床検査値異常など）を有し、本試験への参加が適切ではないと治験責任医師が判断した者
31. 活動性の炎症性胃腸疾患、慢性の下痢、過去の胃切除又はラップバンド術による嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するようなその他の状態を有する者。ただし、治療中の胃食道逆流性疾患は許容する（薬物相互作用の可能性がないと考えられるため）。
32. 進行性多巣性白質脳症（PML）の既往歴を有する者

2.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

2.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 10 例

2.1.6.2　解析時

- 治験薬投与被験者数：12 例
- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：12 例
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：12 例
- 安全性解析対象集団：12 例

2.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

2.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 250 mg 経口用錠剤を用いた。本剤は楕円形の青色フィルムコーティング錠であり、ロット番号は[redacted]であった。

2.1.7.2　対照薬

なし

2.1.7.3　用量・用法・投与期間

本剤 500 mg を 1 日 1 回、28 日サイクルで Day 1 から Day 28 まで連日経口投与した。最初の治験薬投与日を C1D1 とした。サイクル間に、予め計画した休薬期間は設けなかった。

被験者は、疾患進行、許容できない毒性の発生、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が認められるまで、治験薬の投与を継続することとした。

放射線画像検査による疾患進行時に、臨床的ベネフィットが認められ、疾患進行後の治験薬投与継続が禁忌とならない被験者に対しては、治験責任医師は治験依頼者と協議した上で、疾患進行後も本剤の投与を継続することができた。

2.1.8　評価基準及び評価項目

2.1.8.1　主要評価項目

本試験の主要評価項目は、IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価した C1D1 後 6 カ月時点の PFS の状態とし、6 カ月時点の PFS 率により評価した。6 カ月時点の PFS 率は、C1D1 後 6 カ月時点で生存し、疾患進行が認められない被験者の割合と定義した。

2.1.8.2　副次評価項目

2.1.8.2.1　安全性

本剤の安全性及び忍容性を評価するため、以下の副次評価項目を検討した。

- 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象（重症度は NCI CTCAE Version 5.0 に基づいて評価）
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF、ECOG PS 及び併用薬

2.1.8.2.2　有効性

有効性の副次評価項目は、OS、並びに治験責任医師及び IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価した PFS、OR、DOR 及び TTR とした。

- OS：C1D1 から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。
- PFS：C1D1 から、疾患進行（治験責任医師及び IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価）が最初に確認された日又は死亡日（死因を問わない）のうち、いずれか早い方までの期間と定義した。
- OR：治験責任医師及び IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価した、OR［完全奏功（CR）（確定）又は部分奏功（PR）（確定)］と定義した。
- DOR：治験責任医師及び IRC による RECIST version 1.1 に基づく評価で、CR（確定）又は PR（確定）が最初に確認された日から、疾患進行が最初に確認された日又は死亡日（死因を問わない）のうち、いずれか早い方までの期間と定義した。
- TTR：C1D1 から、治験責任医師及び IRC による RECIST version 1.1 に基づく評価で、CR（確定）又は PR（確定）が最初に確認された日までの期間と定義した。

また、HRQoL（EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BIL21）及び医療経済アウトカム（EQ-5D-5L）を評価した。

2.1.8.2.3　薬物動態及び薬力学

血漿中イボシデニブの PK、並びにイボシデニブと 2-HG の PK/薬力学を解析した。

2.1.9　解析方法

2.1.9.1　解析対象集団

- ITT
  本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けたすべての被験者の集団とし、特に断らない限り、原則として有効性の主要解析に使用した。
- 安全性解析対象集団
  治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者の集団とし、特に断らない限り、安全性データの主要解析に使用した。
- PPS
  ITT のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者の集団とし、主要評価項目の感度分析に使用した。

- PK 解析対象集団
  イボシデニブの PK を評価可能な血液検体が、治験薬投与後に 1 回以上得られているすべての被験者の集団とした。
- 薬力学解析対象集団
  本剤の薬力学の検討用に、血漿中 2-HG 濃度を評価可能な血液検体が 1 回以上得られているすべての被験者の集団とした。

2.1.9.2　有効性の解析

2.1.9.2.1　主要評価項目

有効性の主要解析は ITT を対象に行った。

6 カ月時点の PFS 率は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。片側有意水準 0.05 の正確な二項検定を用いて、6 カ月時点の PFS 率を 2.6%（帰無仮説：PFS 率 2.6%以下）と比較した。

疾患進行又は死亡の記録のない被験者は、統計解析計画書に記載した打切り基準に従って打切りとした。

PFS の中央値、第一及び第三四分位数、並びに特定の時点（3、6、9 及び 12 カ月など）の PFS 率について、Kaplan-Meier 推定値及び Brookmeyer and Crowley の方法による 95%信頼区間（CI）を示した。PFS の Kaplan-Meier 曲線を、被験者の経時的な number at risk を含めて示した。

治験責任医師及び IRC の評価による PFS の一致性についても要約した。

2.1.9.2.2　副次評価項目

- OS：Kaplan-Meier 解析及び生存率の推定を行い、中央値及びその他の分位数、並びに特定の時点（例：3、6 及び 12 カ月時点の生存率）の推定値を示した。
- 治験責任医師及び IRC が RECIST version 1.1 に基づき評価した PFS：主要評価項目と同じ打切り基準及び解析方法を用いて評価した。
- OR：IRC の評価による CR 又は PR について解析し、治験責任医師の評価を用いて感度分析を行った。客観的奏効率（ORR）は最良総合効果（BOR）に基づき算出した。
- DOR：IRC の評価を用いて解析し、治験責任医師の評価を用いて感度分析を行った。
- TTR：CR 又は PR の場合に算出した。IRC の評価を用いて解析し、治験責任医師の評価を用いて感度分析を行った。

2.1.9.3　安全性の解析

特に断らない限り、安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 27.1 を用いてコード化した。すべての有害事象を一覧表に示し、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

のみを対象として要約した。TEAE は、治験薬の投与開始日から投与終了後 28 日までに発現した有害事象と定義した。

2.1.9.4　薬物動態及び薬力学の解析

PK パラメータ及び薬力学パラメータを解析するために、イボシデニブ及び 2-HG の濃度を正確な記述統計で報告し、採血時点に対して線形スケール及び対数スケールで図示した。

2.1.10　試験実施施設

本試験には日本国内の 6 施設が参加した。

2.1.11　試験実施期間

- 最初の被験者の組入れ日：2023 年 10 月 10 日
- データカットオフ日：2024 年 10 月 1 日（データカットオフ時点で本試験は継続中）

2.2　被験者の内訳

被験者の内訳（ITT）を表 2:1 に示す。

合計 12 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。そのうち、9 例（75.0%）は疾患進行により治験薬の投与を中止し、3 例（25.0%）は治験薬の投与を継続していた。

表 2:1　被験者の内訳（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

	Total n (%)
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 analysis set; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SAS = safety analysis set
ITT: All participants who were included and treated.
Percentages under treatment status are based on SAS (denominator), which is "Included and treated participants" on the top row. All the other percentages are based on ITT Set (denominator).
'Progressive Disease' includes both radiographic and clinical PD.

2.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ベースライン時の人口統計学的特性（ITT）及び疾患特性（ITT）を表 2:2 及び表 2:3 に示す。

組み入れられた 12 例のうち、7 例（58.3%）が男性、5 例（41.7%）が女性であった。7 例（58.3%）が 45 歳以上 65 歳未満、5 例（41.7%）が 65 歳以上であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は56.5歳（45～80歳）であった。体格指数（BMI）の中央値は22.5 kg/m^2（17～31 kg/m^2）であった。体重の中央値は 58.9 kg（36～88 kg）であり、身長の中央値は 159.5 cm（146～183 cm）であった。

全被験者 12 例がスクリーニング時に転移性胆管癌を有しており、初回診断時の胆管癌の種類は 11 例（91.7%）が肝内胆管癌、1 例（8.3%）が肝門部胆管癌であった。7 例（58.3%）で初回診断時の病期が判明しており、ステージ II［1 例（8.3%）］、ステージ IIIb［1 例（8.3%）］、ステージ IV［2 例（16.7%）］及びステージ IVb［3 例（25.0%）］であった。

IDH 遺伝子変異型は、R132C 変異が 11 例（91.7%）で大部分を占め、1 例（8.3%）に R132G 変異が認められた。

表 2:2　　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT）

	Total (N=12)
Age (years)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (SD)	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 (SD)	162.5 (13.17)
Median	159.5
Q1; Q3	150.5; 174.0
Min; Max	146; 183
Weight (kg)	
Number (%)	12 (100.0)
Mean (SD)	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 (SD)	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 analysis set; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
ITT: All participants who were included and treated.
Percentages are calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.

表 2:3　　ベースライン時の疾患特性（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 analysis set; NASH = nonalcoholic steatohepatitis
ITT: All participants who were included and treated.
Percentages are calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.
Baseline is 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 are 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 is considered as metastatic.

2.4　有効性の結果

2.4.1　IRC の評価による PFS

IRC の評価による PFS の概要（ITT）を表 2:4 に、Kaplan-Meier 曲線（ITT）を図 2:1 に示す。

本試験の主要目的は達成された。IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 25.0%（90% CI：8.1%～46.5%）であり、2.6%以下であるという帰無仮説と比較して、統計学的に有意な改善を示した（片側 p=0.0032）。

本剤を投与された被験者の 4 分の 1 で 6 カ月以内に疾患進行は認められず、治療効果の持続性が示された。PFS の中央値は 2.7 カ月（95% CI：1.48～6.93 カ月）であった。IRC の評価による 9 カ月時点の PFS 率は 16.7%（95% CI：2.7%～41.3%）であった。

表 2:4　IRC の評価による PFS の概要（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 Survival 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 analysis set; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival

ITT: All participants who were included and treated.

Percentages are calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.

1 Participants with no baseline are censored at first dosed study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anticancer therapy; no post-baseline assessment and no death are censored at Day 1 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.

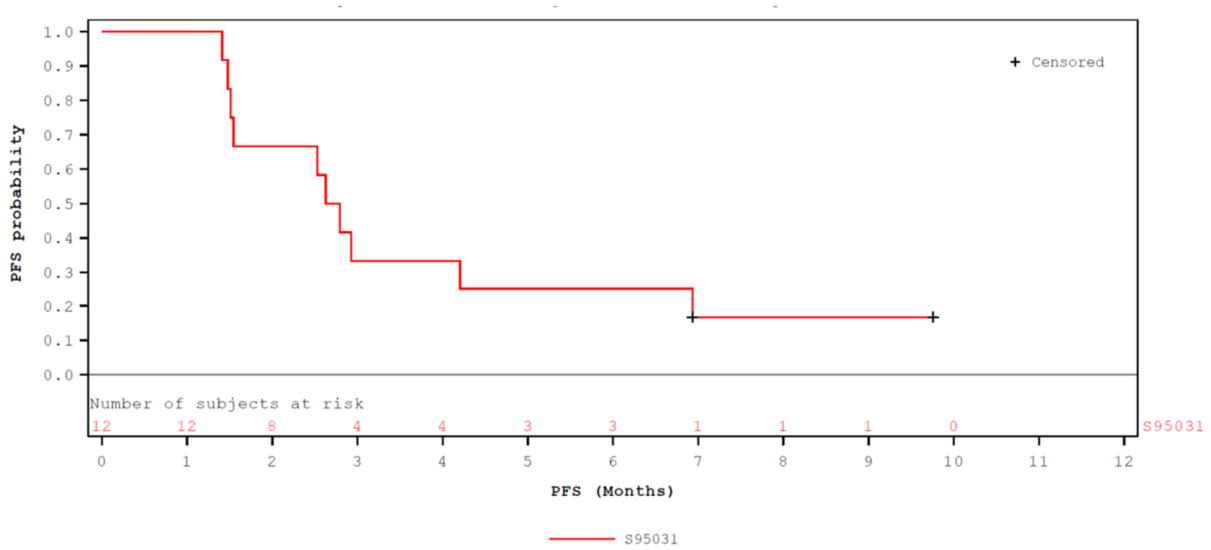
2 PFS = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.

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 is 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 is 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 Center; ITT = intent-to-treat analysis set; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; S95031 = ivosidenib
ITT: All participants who were included and treated.
PFS = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.
Participants with no baseline and no death are censored at first dose of study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anti-cancer therapy; no post-baseline assessment and no death are censored at first dose of study drug 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.
The Day 1 date is based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

図 2:1　IRC の評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.4.2　治験責任医師の評価による PFS

治験責任医師の評価による PFS の概要（ITT）を表 2:5 に、Kaplan-Meier 曲線（ITT）を図 2:2 に示す。

治験責任医師の評価による 6 カ月時点の PFS 率は 33.3%（95% CI：10.3%～58.8%）であり、2.6%と比較して統計学的に有意であった（p=0.0002）。

IRC 及び治験責任医師の評価による PFS が高い一致率を示し、類似した傾向が認められたことにより、本試験の結果の頑健性及び信頼性が補強された。

治験責任医師の評価による PFS の中央値は 4.2 カ月（95% CI：2.69 カ月～推定不能）であった。

Kaplan-Meier 解析による 3、6 及び 9 カ月時点の PFS 率は、それぞれ 66.7%（95% CI：33.7%～86.0%）、33.3%（95% CI：10.3%～58.8%）及び 25.0%（95% CI：6.0%～50.5%）であった。

表 2:5　治験責任医師の評価による PFS の概要（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 Survival 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 analysis set; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival

ITT: All participants who were included and treated.

Percentages are calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.

1 Participants with no baseline are censored at first dosed study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anticancer therapy; no post-baseline assessment and no death are censored at Day 1 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.

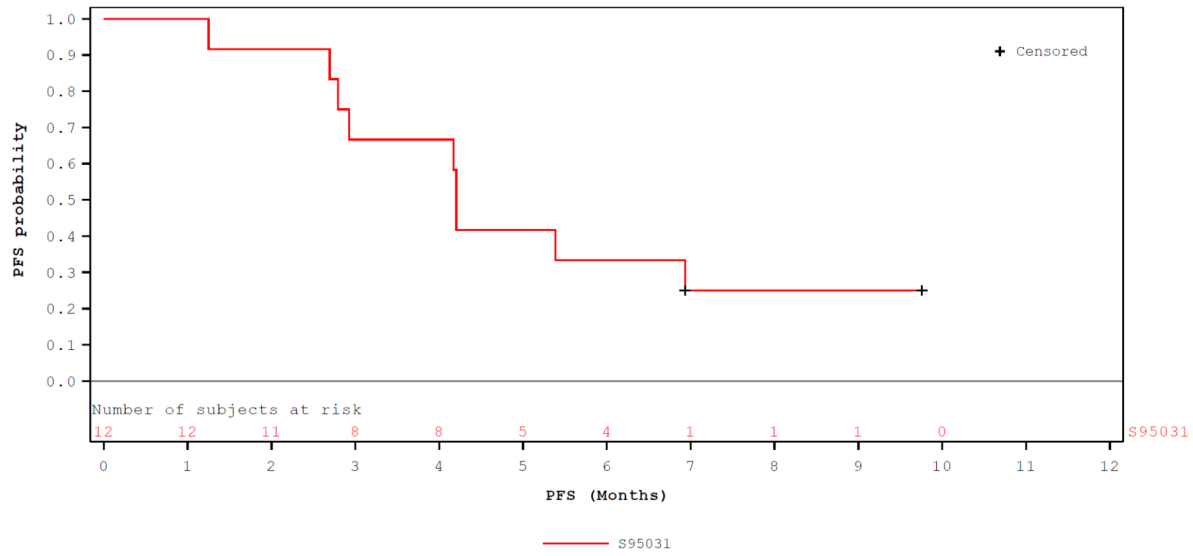
2 PFS = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.

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 is 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 is 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 analysis set; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; S95031 = ivosidenib
ITT: All participants who were included and treated.
PFS = (Earliest Date of PD or Death – Day 1 date + 1) / 30.4375.
Participants with no baseline and no death are censored at first dose of study drug date; new anti-cancer therapy started before progression/death are censored at the last adequate assessment prior to the new anti-cancer therapy; no post-baseline assessment and no death are censored at first dose of study drug 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.
The Day 1 date is based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

図 2:2 治験責任医師の評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.4.3　OS

OS の概要（ITT）を表 2:6 に示す。

データカットオフ時点（2024 年 10 月 1 日）で 4 例（33.3%）が死亡しており、8 例（66.7%）が打切り（試験継続中及び生存）となった。

Kaplan-Meier 解析による 3、6 及び 9 カ月時点の生存率は、それぞれ 91.7%（95% CI：53.9%～98.8%）、83.3%（95% CI：48.2%～95.6%）及び 53.6%（95% CI：15.2%～81.3%）であった。

表 2:6 OS の概要（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 analysis set; NE = not estimable; OS = overall survival
ITT: All participants who were included and treated.
Percentages are calculated with the number of participants in the ITT Set as the denominator.
1 A participant without documentation of death at the time of the data cutoff date will be censored at the date the participant was last known to be alive, or the data cutoff date, whichever is earlier.
2 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 is based on the date of the first dose administered at Cycle 1 Day 1 visit.

2.4.4 腫瘍縮小効果

多くの被験者で BOR は安定（SD）であった。SD と判定された被験者は、IRC の評価では 8 例（66.7%）、治験責任医師の評価では 11 例（91.7%）であり、本剤が効果的に疾患を安定させたことが示された。BOR が進行（PD）であった被験者は、IRC の評価では 4 例（33.3%）、治験責任医師の評価では 1 例（8.3%）であった。

CR 又は PR を達成した被験者はいなかったため、DOR 及び TTR は評価できなかった。

2.4.5 HRQoL

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。

2.5 薬物動態及び薬力学の結果

イボシデニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）までの時間（t_{max}）の中央値は単回投与後では 2.98 時間、反復投与後では 3.83 時間であった。本剤 500 mg の単回及び反復投与後、血漿中イボシデニブの C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 4918 ng/mL 及び 4781 ng/mL であり、イボシデニブの 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-6}）の幾何平均値はそれぞ

れ 18699 ng•h/mL 及び 22404 ng•h/mL、0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）の幾何平均値は 74121 ng•h/mL（C2D1 のみ）であった。蓄積率の平均値は AUC_{0-6} では 1.24、C_{max} では 1.01 であり、1 日 1 回、28 日間投与後の総曝露量に基づく蓄積は低いことが示唆された。

血漿中 2-HG 濃度はベースライン時には高値であったが、本剤 500 mg の単回投与後では、0 時間から 6 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0-6}$）に基づく 2-HG 阻害率（$\%BAUEC_{0-6}$）の平均値は 34.7%であった。また、本剤 500 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回反復投与したとき、$\%BAUEC_{0-6}$ の平均値は 73.3%、C2D1 の血漿中 2-HG トラフ濃度の平均値は 80.0 ng/mL であり、健康被験者で認められるレベル（72.6 ± 21.8 ng/mL）まで低下した。

2.6　安全性の結果

2.6.1　曝露状況

投与期間の中央値（範囲）は 5.1 カ月（1～10 カ月）であった。12 例すべて（100.0%）が 1 カ月以上の投与を受けた。3 カ月以上、6 カ月以上及び 9 カ月以上の投与を受けた被験者は、それぞれ 9 例（75.0%）、4 例（33.3%）及び 2 例（16.7%）であった。

絶対用量強度の平均値は 478.5 mg/日、中央値（範囲）は 500.0 mg/日（345～500 mg/日）であった。相対用量強度の平均値は 95.7%、中央値（範囲）は 100%（69%～100%）であり、用量変更は最小限で良好な服薬遵守状況が示唆された。

2.6.2　有害事象

TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 2:7 に示す。

本剤の忍容性はおおむね良好であり、多くの有害事象は非重篤でグレード 1 又は 2 であった。

安全性解析対象集団の 12 例のうち、9 例（75.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、3 例（25.0%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。8 例（66.7%）に治験薬と関連する TEAE が発現し、2 例（16.7%）に治験薬と関連するグレード 3 以上の TEAE が発現した。

表 2:7　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	Ivosidenib (N=12) n (%)
Number of TEAE	24
Number of Grade ≥ 3 TEAE	3
Participants with any TEAE	9 (75.0)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	3 (25.0)
Participants with related TEAE	8 (66.7)
Participants with Grade ≥ 3 related TEAE	2 (16.7)
Participants with Serious TEAE	2 (16.7)
Participants with Related Serious TEAE	2 (16.7)
Participants with TEAE Leading to Study Drug Interruption	1 (8.3)
Participants with Related TEAE Leading to Study Drug Interruption	1 (8.3)

	Ivosidenib (N=12) n (%)
Participants with TEAE Leading to Study Drug Reduction	1 (8.3)
Participants with Related TEAE Leading to Study Drug Reduction	1 (8.3)
Participants with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0
Participants with Related TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0
Participants with TEAE Leading to Death	0
Participants with Related TEAE Leading to Death	0

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.3.1.1. and Listing 16.2.7.1.1. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = preferred term; SAS = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse events
SAS: All participants who received at least one dose of study drug.
TEAEs presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.
Dose interruption includes "temporarily interrupted".
Dose reduction includes "dose reduced" and "treatment delayed and dose reduced", based on data from the drug administration form.
A participant with multiple occurrences of an AE (PT using MedDRA Version 27.1 dictionary) is counted only once in the AE category.
Related refers to study drug related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.
Percentages are calculated with the number of participants in the SAS as the denominator.
Grade is based on the NCI CTCAE Version 5.0.

器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の TEAE の概要を表 2:8 に示す。

発現割合が 10%以上であった TEAE は、心電図 QT 延長（25.0%）、下痢（16.7%）及び低カリウム血症（16.7%）であった。

グレード 3 の TEAE は 3 例（25.0%）に発現した。内訳は、治験薬と関連する心電図 QT 延長が 2 例（16.7%）、治験薬と関連しないリンパ球数減少が 1 例（8.3%）であった。

表 2:8　SOC 及び PT 別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib (N=12) n (%)
Participants with Any TEAE	9 (75.0)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	3 (25.0)
Diarrhoea［下痢］	2 (16.7)
Dry mouth［口内乾燥］	1 (8.3)
Dyspepsia［消化不良］	1 (8.3)
Nausea［悪心］	1 (8.3)
Stomatitis［口内炎］	1 (8.3)
Vomiting［嘔吐］	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	2 (16.7)
Fatigue［疲労］	1 (8.3)
Malaise［倦怠感］	1 (8.3)
Pyrexia［発熱］	1 (8.3)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib (N=12) n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (8.3)
COVID-19［COVID-19］	1 (8.3)
Investigations［臨床検査］	5 (41.7)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	3 (25.0)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	1 (8.3)
Weight decreased［体重減少］	1 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	3 (25.0)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	2 (16.7)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (8.3)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	1 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	2 (16.7)
Back pain［背部痛］	1 (8.3)
Neck pain［頚部痛］	1 (8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	2 (16.7)
Rash［発疹］	1 (8.3)
Urticaria［蕁麻疹］	1 (8.3)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.3.1.2. Data cutoff date: 01 October 2024.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAS = safety analysis set; SOC = system organ classes; TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.
System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms within SOC are sorted in descending frequency.
A participant with multiple occurrences of an AE is counted only once in the PT. A participant with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 27.1.
Percentages are calculated with the number of participants in the SAS as the denominator.

2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2:7）。

重篤な TEAE は 2 例（16.7%）に認められた。いずれの事象も心電図 QT 延長で、治験薬と関連すると判断された。1 例では治験薬の投与中断及び減量を要したが、2 例ともに回復した。上記以外に、治験薬の投与中断又は減量に至った TEAE は認められなかった。

特に注目すべき有害事象として、12 例中 3 例（25.0%）に心電図 QT 延長が認められ、いずれも治験薬と関連すると判断された。上述のとおり 1 例では治験薬の投与中断及び減量を要したが、投与中止に至ったものはなかった。

2.6.4　臨床検査値

ほとんどの被験者ではベースラインからのグレードの変化は認められなかった。血液生化学検査では、いずれの検査項目でもグレード 3 又は 4 を示した被験者はいなかった。血液学的検査では、ヘモグロビン（低値）及び白血球数（低値）で、ベースライン後に検査値がグレード 3 へシフトした被験者が各 1 例（8.3%）認められた。

なお、有害事象として報告された臨床検査値異常は 2.6.2 項に示した。

2.6.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

試験期間を通じてバイタルサインはおおむね正常範囲内であった。有害事象として報告されたバイタルサインの異常はグレード 1 の発熱及び体重減少のみであり、それぞれ 1 例（8.3%）で認められた。

治験薬による QTcF 又は RR 間隔への重大な影響はなく、心機能は安定していた。

ECOG PS では、ほとんどの被験者が安定した身体活動レベルを維持していた。ベースライン後のスコアの最悪値は、7 例（58.3%）が全く問題なし（スコア 0）、4 例（33.3%）が軽度の制限（スコア 1）、1 例（8.3%）が中等度の活動低下（スコア 2）であった。

2.7　結論

本剤は IDH1 変異を有する胆管癌の日本人患者で、疾患を安定化する可能性を示し、PFS に対するベネフィットは、急速に進行する本疾患において臨床的に意義のあるものであった。本試験の主要評価項目は達成された。IRC の評価による 6 カ月時点の PFS の状態は統計学的に有意であった［IRC の評価による 6 カ月時点の PFS 率：25.0%（90% CI：8.1%～46.5%）、片側 p=0.0032］。本剤のベネフィットは主に疾患安定によるものであり、ORR に対する影響は限られていた。データカットオフ時点で多くの被験者が生存しており、OS の初期データにより、生存に対するベネフィットが示唆された。本剤投与後に発現した副作用は管理可能であり、QoL の指標も安定していたことから、本剤の忍容性は良好であった。これらの知見により、IDH1 変異を有する日本人患者の胆管癌を管理する上で、本剤が安全かつ有効な標的療法であることが示された。

2.8　付録

【付録 1】	治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 2】	治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 3】	死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

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

Study CL2-95031-008

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib (N=12) n (%)
Subjects with Any TEAE	9 (75.0)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	3 (25.0)
Diarrhoea［下痢］	2 (16.7)
Dry mouth［口内乾燥］	1 (8.3)
Dyspepsia［消化不良］	1 (8.3)
Nausea［悪心］	1 (8.3)
Stomatitis［口内炎］	1 (8.3)
Vomiting［嘔吐］	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	2 (16.7)
Fatigue［疲労］	1 (8.3)
Malaise［倦怠感］	1 (8.3)
Pyrexia［発熱］	1 (8.3)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (8.3)
COVID-19［COVID-19］	1 (8.3)
Investigations［臨床検査］	5 (41.7)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	3 (25.0)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	1 (8.3)
Weight decreased［体重減少］	1 (8.3)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.3.1.2.　Data Cutoff Date: 01 Oct 2024.

Safety Analysis Set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms within SOC are sorted in descending frequency.

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the PT. A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 27.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS as the denominator.

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

Study CL2-95031-008

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib (N=12) n (%)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	3 (25.0)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	2 (16.7)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (8.3)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	1 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	2 (16.7)
Back pain［背部痛］	1 (8.3)
Neck pain［頚部痛］	1 (8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	2 (16.7)
Rash［発疹］	1 (8.3)
Urticaria［蕁麻疹］	1 (8.3)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.3.1.2.　Data Cutoff Date: 01 Oct 2024.
Safety Analysis Set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.
System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms within SOC are sorted in descending frequency.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the PT. A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.
System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 27.1.
Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS as the denominator.

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

Study CL2-95031-008

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Ivosidenib (N=12) n (%)
Subjects with Any Related TEAE	8 (66.7)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	2 (16.7)
Diarrhoea［下痢］	1 (8.3)
Dry mouth［口内乾燥］	1 (8.3)
Nausea［悪心］	1 (8.3)
Stomatitis［口内炎］	1 (8.3)
Vomiting［嘔吐］	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	2 (16.7)
Fatigue［疲労］	1 (8.3)
Malaise［倦怠感］	1 (8.3)
Investigations［臨床検査］	3 (25.0)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	3 (25.0)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	2 (16.7)
Decreased appetite［食欲減退］	1 (8.3)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	1 (8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	2 (16.7)
Rash［発疹］	1 (8.3)
Urticaria［蕁麻疹］	1 (8.3)

Source: m5.3.5.2.1 CL2-95031-008 CSR Table 14.3.1.9.　Data Cutoff Date: 01 Oct 2024.

Safety Analysis Set (SAS): all subjects who received at least one dose of study drug.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms within SOC are sorted in descending frequency.

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the PT. A subject with multiple AEs within the same SOC is counted only once in the SOC.

Related refers to study drug related. An AE with relationship missing (unknown) is counted as Related.

System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA Version 27.1.

Percentages are calculated with the number of subjects in the SAS as the denominator.

付録 3　死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

CL2-95031-008 試験では、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による死亡は認められなかった。本剤と関連する重篤な TEAE 発現例の叙述を以下に示す。

1.　被験者番号 [redacted]

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib 500 mg QD (344.59)
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]（Day 1）
Age (years):	7[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]（Day 37）
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	37
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Radiological PD
Race:	Asian		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; PD = progressive disease; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE, AESI: Cardiac Arrhythmias and Grade ≥2 QT Prolongation						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Electrocardiogram QT prolonged (electrocardiogram QT corrected interval prolonged) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (27) [redacted] 20[redacted] (38)	Related	3	SAE, AESI	Drug interrupted Dose reduced	Recovered

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳（登録時）の女性であった。
既往歴及び併存症は、腹水（発症日不明）、逆流性食道炎（グレード1、20[redacted]年発症）、肝硬変（グレード2、20[redacted]年発症）、慢性腎臓病（グレード1、20[redacted]年発症）、脂質異常症（グレード1、20[redacted]年発症）、内視鏡的逆行性胆管ドレナージ［ステント留置、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -33）実施］及び痔核［グレード2、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -28）発症］であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -7）に、被験者は本試験に登録された。被験者は20[redacted]年[redacted]月に肝内胆管癌（IDH1 R132C変異陽性、ステージIV）と診断され、転移（部位、診断日は不明）が確認されていた。登録時、癌に関連する徴候や症状は報告されなかった。疾患進行の最終確認日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -71）であった。
悪性腫瘍に対する治療歴は以下の化学療法で、投与量はいずれも不明であった：gemcitabine/cisplatin［20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -328）～20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -166）、静脈内（IV）投与］、durvalumab［20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -

236）～20[redacted]（Day -166）、IV投与］、TS-1［gimeracil/oteracil potassium/tegafur、20[redacted]（Day -145）～20[redacted]（Day -73）、経口投与］。 併用薬は以下のとおりであった：esomeprazole（20 mg、投与頻度不明、経口投与、逆流性食道炎に対し、20[redacted]年開始）、furosemide［20 mg、1日1回、経口投与、腹水に対し、20[redacted]（Day -91）開始］、ursodeoxycholic acid［200 mg、1日3回、経口投与、肝硬変に対し、20[redacted]（Day -79）開始］、spironolactone［25 mg、1日2回、経口投与、腹水に対し、20[redacted]（Day -79）開始］、isoleucine/leucine/valine［4.15 g、1日3回、経口投与、肝硬変に対し、20[redacted]（Day -79）開始］、bifidobacterium NOS［1錠、1日3回、経口投与、整腸のため、20[redacted]（Day -40）開始］、tolvaptan［3.75 mg、1日1回、経口投与、腹水に対し、20[redacted]（Day -28）開始］、allantoin/lidocaine/prednisolone acetate/tocopherol［1回量、投与頻度不明、局所投与、痔核に対し、20[redacted]（Day -28）開始］、allantoin/lidocaine/prednisolone acetate/tocopherol［坐剤1個、投与頻度不明、直腸内投与、痔核に対し、20[redacted]（Day -28）開始］及びparacetamol［600 mg、投与頻度不明、経口投与、鎮痛のため、20[redacted]（Day -12）開始］。	
20[redacted] (スクリーニング時、Day -7)	心電図で、QT間隔360 msec、RR間隔708 msec、Fridericia法を用いた心拍補正QT間隔（QTcF）404 msecであった。
20[redacted] （Day 1）	被験者はイボシデニブ（500 mg、1日1回、経口投与）の初回投与を受けた。
20[redacted] （Day 15）	治験責任医師の判断（詳細は不明）により、イボシデニブは休薬された。
20[redacted] （Day 17）	痔核に対し、escherichia coli/hydrocortisone（1回量、1日1回、局所投与）による治療が開始された。
20[redacted] （Day 21）	イボシデニブが同じ用量（500 mg、1日1回、経口投与）で再開された。
20[redacted] （Day 27）	**重篤な有害事象：心電図QT延長** 被験者は、心電図QT延長（グレード3、QT間隔486 msec、RR間隔754 msec及びQTcF 533 msec）によって入院した。追加の情報及び本事象に対する治療は報告されなかった。治験薬は中断された。低カリウム血症［グレード2、非重篤、イボシデニブと関連あり、20[redacted]（Day 38）に回復］に対して、potassium（300 mg、1日3回、経口投与）による治療が開始された。
20[redacted] （Day 28）	QTcFは423 msecに回復した。上記事象のため、イボシデニブは投与されなかった。
20[redacted] （Day 29）	QTcFは419 msecであり、心電図QT延長はグレード1に改善した。本事象のため、イボシデニブは減量した用量（250 mg、1日1回、経口投与）で再開された。入院の目的は、治療から精査に変更された。治験薬投与前の心電図で、QT間隔436 msec、RR間隔834 msec、QTcF 463 msec、投与後2時間の心電図で、QT間隔396 msec、RR間隔742 msec、QTcF 438 msecであった。
20[redacted] （Day 30）	Furosemideは増量（20 mg、1日2回、経口投与）された。
20[redacted] （Day 37）	Paracetamolは中止された。
20[redacted] （Day 38）	心電図QT延長は回復した。QT間隔368 msec、RR間隔684 msec及びQTcF 417 msecであった。Tolvaptanは中止された。 放射線画像検査による疾患進行により、治験薬は中止された。治験薬の最終投与は20[redacted]（Day 37）であった。
20[redacted] （Day 43）	治験薬の最終投与6日後に、心電図は正常であった（QT間隔374 msec、RR間隔734 msec、QTcF 415 msec）。Furosemideは減量（20 mg、1日1回、経口投与）された。
20[redacted] （Day 77）	被験者は死亡した。死亡は治験薬の最終投与39日後であった。死因は疾患進行（有害事象としては報告されない）であった。さらなる情報は提供されなかった。
	治験責任医師は、心電図QT延長は重篤な（入院）特に注目すべき有害事象であり、イボシデニブと関連があると判断した。

2.　被験者番号 [redacted]

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib 500 mg QD (500.00)
Diagnosis:	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]（Day 1）
Age (years):	5[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]（Day 169）
Sex:	Male	**Total Days on Study Treatment:**	169
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Radiological PD
Race:	Asian		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE, AESI: Cardiac Arrhythmias and Grade ≥2 QT Prolongation						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Electrocardiogram QT prolonged (electrocardiogram QT corrected interval prolonged) 心電図QT延長	[redacted] 20[redacted] (1) [redacted] 20[redacted] (2)	Related	3	SAE, AESI	Dose not changed	Recovered

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳（登録時）の男性であった。
併存症は、高血圧症（グレード2、20[redacted]年発症）、脂質異常症（グレード1、20[redacted]年発症）、腰椎椎間板ヘルニア（グレード1、20[redacted]年発症）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加［グレード1、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -68）発症］、低カリウム血症［グレード1、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -68）発症］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加［グレード1、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -8）発症］であった。登録時の体格指数（BMI）は30.9 kg/m^2（肥満）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -8）に、被験者は本試験に登録された。被験者は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -14）に肝内胆管癌（T4/N1/M0、IDH1 R132C変異陽性）と診断され、転移（部位、診断日は不明）が確認されていた。登録時、癌に関連する徴候や症状は報告されなかった。疾患進行の最終確認日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -8）であった。
悪性腫瘍に対する治療歴は以下の化学療法で、投与量はいずれも不明であった：gemcitabine/cisplatin/durvalumab［20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -362）～20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -222）、IV投与］、TS-1［gimeracil/oteracil potassium/tegafur、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -215）～20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day -33）、経口投与］。
併用薬は以下のとおりであった：atorvastatin（5 mg、1日1回、経口投与、脂質異常症に対し、20[redacted]年開始）、amlodipine（2.5 mg、1日2回、経口投与、高血圧症に対し、20[redacted]年開始）、famotidine（10 mg、1日2回、経口投与、胃粘膜保護のため、20[redacted]年開始）、Rabbit vaccinia extract（2錠、1日2回、経口投与、腰椎椎間板ヘルニアに対し、20[redacted]年開始）、mecobalamin（0.5 mg、1日3回、経口投与、腰椎椎間板ヘルニアに対し、20[redacted]年開始）及びShakuyaku（1包、必要時、経口投与、脚の痙攣予

防目的で、20■年■月開始）。	
20■/■/■ (スクリーニング時、Day -8)	心電図で、QT間隔は362 msec、RR間隔は674 msec、QTcFは414 msecであった。
20■/■/■ （Day 1）	**重篤な有害事象：心電図QT延長** イボシデニブの初回投与前の心電図で、QT間隔380 msec、RR間隔882 msec、QTcF 398 msec（治験責任医師により異常と判断された）であった。被験者はイボシデニブ（500 mg、1日1回、経口投与）の初回投与を受けた。投与後2時間では、QT間隔460 msec、RR間隔857 msec、QTcF 484 msecであった。被験者は、心電図QT延長（グレード3、無症候性）によって入院した。投与後3時間では、QT間隔440 msec、RR間隔845 msec、QTcF 465 msecであった。本事象に対する治療は報告されなかった。なお、AST増加/ALT増加に対して、ursodeoxycholic acid（100 mg、1日3回、経口投与）による治療が開始された。
20■/■/■ （Day 2）	QT間隔380 msec、RR間隔866 msec、QTcF399 msecであり、心電図QT延長は回復したと判断された。
20■/■/■ （Day 170）	疾患進行により、治験薬は中止された。治験薬の最終投与は20■/■/■（Day 169）であった。
	治験責任医師は、心電図QT延長は重篤で（入院）、イボシデニブと関連があると判断した。

3.　AG120-C-002 試験（評価資料、【5.3.5.2.2】項、【5.3.5.2.3】項及び【5.3.5.2.4】項）

3.1　試験の概要

3.1.1　試験の標題

IDH1 変異を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、AG-120 を経口投与したときの安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び拡大試験

3.1.2　開発の相

海外第 I 相

3.1.3　目的

3.1.3.1　主要目的

- イソクエン酸脱水素酵素 1（IDH1）変異（IDH1m）を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、AG-120（S95031、一般名：イボシデニブ・ivosidenib）（以下、本剤）単剤を、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、本剤の最大耐量（MTD）及び/又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。

3.1.3.2　副次目的

- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、本剤の用量制限毒性（DLT）を明らかにする。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、本剤の薬物動態（PK）の特徴を明らかにする。
- 血液検体を用い、本剤と 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）の PK/薬力学関係を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、本剤の予備的な臨床効果の特徴を明らかにする。

3.1.3.3　探索的目的

- 腫瘍検体中の Ki67 レベルの変化を評価する。
- 進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）患者を対象として、以下を評価することによって、本剤の薬力学的効果の特徴を明らかにする。
  - IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1 野生（IDH1w）型腫瘍細胞の細胞分化パターンの変化

  - IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞のヒストン及び DNA メチル化プロファイルの変化
  - 神経膠腫患者を対象として、核磁気共鳴画像（MRI）のプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー（1H-MRS）によって検出される 2-HG 濃度の変化
- IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞を用いて遺伝子変異状態、全般的遺伝子発現及び代謝プロファイル、並びにその他の潜在的な予後マーカー（細胞遺伝学）を評価して、抗腫瘍作用及び/又は抵抗性の予測因子を探索する。
- 腫瘍検体を用いて、本剤と 2-HG の PK/薬力学関係を評価する。
- 血漿から得られる循環腫瘍 DNA を用い、IDH の変異レベル並びに分子及び代謝プロファイリングに関する探索的なバイオマーカーを評価する。
- IDH1m 型腫瘍細胞及び IDH1w 型腫瘍細胞、尿並びに血漿を用いて、代謝プロファイルの変化を評価する。
- 用量漸増パートで、潜在的なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導マーカーである血漿中コレステロール及び 4-β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）レベルをモニタリングする。
- 連続した MRI 検査での fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）法による腫瘍体積測定に基づき、造影剤で増強されない神経膠腫の腫瘍増殖速度の変化を評価する。
- 造影剤で増強されない神経膠腫を対象として、治験薬投与前後での腫瘍増殖速度（FLAIR 法による腫瘍体積、T2 シーケンス、及び 1H-MRS に基づく）の変化と、Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）for Low-Grade Gliomas（RANO-LGG）に基づく進行（拡大パートが対象）又は生存期間との関連性を判定する。

3.1.4　試験デザイン

AG120-C-002 試験は、IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）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第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び拡大試験であった。

組織学的又は細胞学的に悪性固形腫瘍であると確定診断され、評価可能病変を有する患者を、被験者として適格とした。評価可能病変の有無を、神経膠腫では改変 RANO 基準又は RANO-LGG（拡大パートが対象）を用いて評価し、神経膠腫以外では Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 を用いて評価した。

本試験は、本剤の MTD 及び/又は RP2D を決定するための用量漸増パートと、決定した本剤の MTD 及び/又は RP2D の安全性及び忍容性をさらに検討するための拡大パートで構成された。

用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも、本剤の投与レジメンを、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与とした。本剤の連日投与開始日を Cycle 1 の Day 1（C1D1）とした。

文書同意取得後にスクリーニングを実施した。スクリーニング来院日を C1D1 前 28 日以内に設定した。治験薬投与前の腫瘍生検によって腫瘍組織検体を採取し、スクリーニング期間中に中央

検査機関で確認検査及びバイオマーカー分析を実施した。治験薬投与前の腫瘍生検を実施できない場合には、その理由にかかわらずメディカルモニターへ通知され、保管されている腫瘍組織を提出することを許容した。その他のスクリーニング時の手順には、病歴、手術歴及び薬歴、原疾患の広がりを確認するための放射線画像による評価［コンピューター断層撮影（CT）又は MRI］、神経学的状態の評価（神経膠腫が対象）、完全な身体的所見、バイタルサイン、米国東海岸癌臨床試験グループの performance status（ECOG PS）、12 誘導心電図、左室駆出率（LVEF）、生殖細胞系列変異分析のための口腔粘膜検体採取、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査及び血清妊娠検査）並びに 2-HG 測定のための血液検体採取が含まれた。2-HG 測定のための尿検体並びに血漿中コレステロール及び 4β-OHC レベル測定のための血液検体を、用量漸増パートで採取した。

用量漸増パート：

用量漸増パートでは標準的な「3 + 3」デザインを用い、本剤を逐次増量し、各用量レベルに適格な被験者を組み入れた。神経膠腫以外の悪性固形腫瘍と神経膠腫の被験者を別々の疾患コホートに分けて用量漸増を検討した。神経膠腫の被験者を対象とした用量漸増は、神経膠腫以外の悪性固形腫瘍の被験者を対象とした用量漸増と同じデザインとした。

用量漸増パートの各用量レベルに組み入れられた最初の 3 例は、本剤の連日投与開始日（C1D1）の 3 日前（Day -3）に、試験実施施設で本剤の単回投与を受けた。単回投与後 72 時間の完全な PK/薬力学プロファイルを評価するために、Day -3 に試験実施施設に 10 時間滞在させ血液検体を採取し、その後、Day -2、-1 及び 1 に来院させ、それぞれ投与後 24、48 及び 72 時間（± 1 時間）の血液検体を採取した。

Day -3 に PK/薬力学評価を実施しなかった被験者には、C1D1 での本剤の初回投与後 4 時間にわたって臨床的な観察が実施された。

用量漸増パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D15 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 及び 10 時間（± 10 分）、さらに、C1D8、C1D22、C2D15、C3D1、C3D15 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前（30 分以内）、並びに投与終了来院時に血液検体を採取した。C1D15、C2D1 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 の投与前には尿検体も採取した。

治験薬投与期間中、身体的所見、バイタルサイン、ECOG PS、12 誘導心電図（1 回測定）、LVEF［心エコー図（ECHO）/マルチゲート収集法（MUGA）スキャンによる］及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）に基づく安全性評価を行い、Cycle 1 に DLT を評価した。毒性（有害事象）の重症度グレードは、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE、Version 4.03）に従って判定された。DLT を、CTCAE グレード 3 以上かつ本剤と関連あり又は関連あるかもしれない事象と定義した。試験対象とした患者集団では併存症及び併用薬使用の頻度が高いため、有害事象の原因を特定の薬剤に帰するのは困難であった。したがって、明らかに本剤と関連なしと判断することができなかったすべての有害事象

を DLT の決定に関連する有害事象として扱い、治験チーム（CST）［治験依頼者（医学責任者）、メディカルモニター及び治験責任医師を含むチーム］がレビューした。DLT の定義に明確には該当しなかったその他の毒性も、CST がレビューし、DLT に該当しないか判断した。

CST が、用量レベルごとに新たに得られた安全性及び PK データをレビューし、次用量レベルへの移行（本剤の増量）を決定した。用量漸増パートの最初の用量レベル（用量レベル 1）での本剤の投与レジメンは 1 日 2 回（約 12 時間ごと）投与であったが、用量レベル 1 で得られたデータに基づき、1 日 1 回投与レジメンが採用された。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回投与であった。

拡大パート：

拡大パートの目的は、特定の疾患の被験者を対象に、本剤の MTD 及び/又は RP2D 並びに投与レジメンの安全性及び忍容性を確認し、さらに予備的な臨床効果を評価することであった。

拡大パートには、再発又は進行性胆管癌（約 50 例）、軟骨肉腫（約 25 例）、造影剤で増強されない神経膠腫（約 25 例）、及びその他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍（約 25 例）の 4 つの疾患コホートを含めた。拡大パートの本剤の開始用量及び投与方法は、用量漸増パートで得られた利用可能な安全性及び PK/薬力学データに基づいて、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第[redacted]版）以降、500 mg 1 日 1 回投与と設定された。

拡大パートの各疾患コホートへ組み入れられた被験者に対しては、一部の手順を除いて用量漸増パートと同じ手順が適用された。用量漸増パートの手順との相違点は、拡大パートでは、Day -3 の評価を設定しなかったこと、PK/薬力学評価の実施を限定的にしたこと、及び 3 回測定による心電図検査を実施する時点を追加したことであった。

拡大パートでは、PK/薬力学評価のために、C1D1 及び C2D2 の投与前（30 分以内）並びに投与後 2、3、4、6 及び 8 時間（± 10 分）、さらに、C1D8、C1D15 及び C3D1 の投与前（30 分以内）並びに投与終了来院時に血液検体を採取した。時間を一致させた心電図測定（3 回測定）を、C1D1 及び C2D1 の投与前（30 分以内）、投与後 3、4 及び 8 時間（± 15 分）に実施した。血液検体採取の規定時点が心電図測定の規定時点と重なる場合には、血液検体採取の前（10 分以内）に心電図測定を完了させることとした。また、12 誘導心電図測定（1 回測定）を、Cycle 3 及びその後のすべてのサイクルの Day 1 に実施した。

すべての被験者を対象とした腫瘍測定のための放射線画像による評価（CT/MRI）及び神経膠腫の被験者のみを対象とした神経学的状態の評価を、スクリーニング時及び治験薬投与期間中の 56 ± 3 日ごと（治験薬投与の遅延及び/又は投与中断にかかわらず）、さらに、疾患進行が疑われる場合にはいつでも実施することとした。また、疾患進行以外の理由によって試験を中止した被験者に対しては、投与中止来院時にも実施した。

神経膠腫以外の悪性固形腫瘍の被験者に対しては、陽電子放出断層撮影（PET）検査をスクリーニング時に実施し、その結果が陽性であった場合には、スクリーニング後の CT/MRI 検査と同時点で PET 検査を実施することとした。胆管癌及び軟骨肉腫以外の悪性固形腫瘍の被験者に対

しては、PET 検査をスクリーニング時及び治験薬投与期間中に実施する必要があるか否かの判断を、メディカルモニターに委ねることとした。神経膠腫の被験者に対しては、スクリーニング時の 1H-MRS 検査でベースラインの 2-HG 濃度が明らかな高値であったと治験責任医師が判断した場合には、1H-MRS の追跡検査を実施することとした。拡大パートで得られたすべての画像検査結果は中央画像診断機関に送られた。

腫瘍生検及び血液検体採取を、スクリーニング時及び初回の効果判定時（C3D1）、並びに C3D1 での効果判定結果が安定（SD）又は部分奏効（PR）であった場合にその約 4 カ月後（C7D1）、さらに、疾患進行が疑われる場合にはいつでも、また、投与終了来院時にも実施することとした。同時点で、神経膠腫の被験者のみを対象として、任意で脳脊髄液（CSF）検体も採取した。血液検体及び任意での CSF 検体を腫瘍生検実施日に採取することとした。神経膠腫の被験者に対する腫瘍生検（時点を問わない）及び/又は CSF 採取を、被験者の安全性上の懸念によって実施できない場合には、メディカルモニターに相談の上で免除を受けることとした。スクリーニング時に腫瘍生検による検体を採取できなかった場合には、保管されている原発巣の生検若しくは外科的標本、又は再発巣若しくは転移巣の生検検体を必要とした。

すべての被験者を対象として、投与終了時評価（治験薬の最終投与の約 5 日以内）を実施し、さらに、追跡評価を最終投与後 28 日に設定した。

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

3.1.5　診断及び主な選択基準

3.1.5.1　選択基準

以下のすべての基準に合致する患者を、本試験へ組み入れることとした。

1. 用量漸増パート
   - 組織学的又は細胞学的に確定診断された IDH1m を有する進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）を有し、標準治療後に再発若しくは進行した、又は標準治療に不応であった。
   - 神経膠腫以外の悪性固形腫瘍では RECIST（version 1.1）に基づく評価可能病変を有し、神経膠腫では RANO 基準又は RANO-LGG に基づく評価可能病変を有している。
2. 拡大パート：胆管癌
   - 治癒的切除、移植及び腫瘍除去療法に不適格な、組織学的又は細胞学的に確定診断された IDH1m を有するステージ II、III 又は IV の胆管癌（肝内、肝外及び傍肝門部）を有している。

     なお、組織学的に混合型の悪性腫瘍を有する患者の組入れを不可とした。
   - ゲムシタビンを含むレジメン後に進行した胆管癌を有している。

– 過去に放射線療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法及びその他の局所腫瘍除去療法による治療を受けていない胆管癌の病変があり、そのうち少なくとも 1 つの病変が放射線画像で測定可能である。
過去に治療を受けた病変部位又はそれに隣接した部位で認められた新たな悪性腫瘍の進行については、放射線科医がそれを明確に計測することが可能であれば許容した。

3. 拡大パート：軟骨肉腫
– 完全な外科的切除に適さない、IDH1m を有する局所進行又は転移性軟骨肉腫を有している。

4. 拡大パート：造影剤で増強されない神経膠腫
– 造影剤を用いた MRI 検査において造影剤で増強されない進行性神経膠腫を有している。
– 神経膠腫の進行から 12 カ月未満である。
– 過去（スクリーニング時を含まない）のフルスキャン画像を少なくとも 3 セット利用可能であり、各セットが、2D T2 強調画像、3D T2 強調画像又は FLAIR でスライス厚 5 mm 未満かつスライスギャップ最大 1 mm であり、少なくとも 2 カ月の間隔で撮影されている。
– 組入れ前 6 カ月以内に外科手術（生検は除く）及び放射線療法の治療歴がない。

5. 拡大パート：胆管癌、軟骨肉腫又は造影剤で増強されない神経膠腫以外の悪性固形腫瘍
– 従来の治療に対して抵抗性を示す又は従来の治療に忍容性がない IDH1m を有する悪性固形腫瘍を有している。
– 過去に放射線療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法及びその他の局所腫瘍除去療法による治療を受けていない病変があり、そのうち少なくとも 1 つの病変が放射線画像で測定可能である。
過去に治療を受けた病変部位又はそれに隣接した部位で認められた新たな悪性腫瘍の進行については、放射線科医がそれを明確に計測することが可能であれば許容した。

6. 年齢が 18 歳以上である。
7. 試験実施施設の検査結果に基づき IDH1m を有する疾患であることが記録されている（中央検査を遡及的に実施した）。
8. 試験中に一連の末梢血採血、採尿及び生検を受けることに同意している。
9. 同意説明文書を理解することができ、署名する意思がある。
試験実施施設及び/又は試験実施施設の治験審査委員会/独立倫理委員会が受諾し承認している場合には、文書同意ができない被験者本人に代わって法定代理人が同意することを許容した。
10. ECOG PS スコアが 0～1 である。
11. 3 カ月以上の生存が期待される。
12. 以下のすべてに該当する十分な骨髄機能を有する。
– 絶対好中球数が 1.5×10^9/L 以上
– ヘモグロビンが 9 g/dL 以上（当該レベルに達するまでの輸血を許容した）

– 血小板数が 75×10^9/L 以上

13. 以下のすべてに該当する十分な肝機能を有する。
– 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下。ただし、ジルベール症候群又は原疾患の合併症が原因とみなされ、メディカルモニターが承認した場合を除く。
– アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2.5 倍以下。ただし、骨転移を有する場合及び/又は原疾患の肝若しくは胆管への侵襲が疑われる場合には、ALP が ULN の 5 倍以下。

14. 以下のいずれかに該当する十分な腎機能を有する。
– 血清クレアチンが ULN の 2.0 倍以下
又は
– 以下の Cockcroft-Gault 式による推算糸球体濾過量（eGFR）に基づくクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 超：

（140 – 年齢）×（体重 (kg)）×［0.85（女性のみ）］/（72 × 血清クレアチニン値）

15. 悪性腫瘍の治療を目的とした過去の手術、放射線療法又はその他の療法に起因する臨床的に重要な毒性作用から回復している。
グレード 1 の毒性の残存、又は化学療法に起因する安定したグレード 2 の末梢神経障害が認められる患者などは、メディカルモニターが承認した場合に許容した。

16. 妊娠可能な女性患者の場合は、治験薬投与開始前に医学的に管理された妊娠検査を受けることに同意する必要があるとした。
初回の妊娠検査をスクリーニング時（治験薬の初回投与前 7 日以内）に実施し、治験薬の初回投与日の治験薬投与前に陰性であることを確認した。
妊娠可能とは、子宮摘出術、両側卵巣摘出術若しくは卵管結紮術を受けていない、又は連続した 24 カ月以上にわたり自然閉経（月経が全くない状態）となっていない（すなわち、連続した直近 24 カ月間のいずれかの時点で月経を経験した）、性的に成熟した女性であることと定義した。
妊娠可能な女性患者、並びに生殖能力がある男性患者及びそのパートナーである妊娠可能な女性は、文書同意をしたときから試験中及び本剤の最終投与後 90 日の間に、（女性と男性の両方とも）性交渉を行わないか、効果の高い避妊法を 2 種類使用することに同意することとした。
効果の高い避妊法とは、経口ホルモン避妊薬、注射避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、二重バリア法（例：泡状、クリーム状若しくはゲル状の殺精子剤付き合成コンドーム、ペッサリー又は子宮頸管キャップ）又は男性パートナーの精管切除と定義した。

3.1.5.2　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者を本試験に組み入れないこととした。

1. 治験薬の初回投与前 21 日以内に、全身抗悪性腫瘍療法又は放射線療法を受けた。
2. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の治験薬の投与を受けた。
   他の治験薬の 5 半減期以上の期間が経過するまで、本剤の初回投与を行わないこととした。
3. CYP3A4 の感受性が高い基質である以下の薬剤を使用しており、試験組入れ前に他の薬剤へ切り替えることができない。
   Alfentanil、aprepitant、budesonide、buspirone、conivaptan、darifenacin、darunavir、dronedarone、eletriptan、eplerenone、felodipine、indinavir、fluticasone、lopinavir、lovastatin、lurasidone、maraviroc、midazolam、nisoldipine、quetiapine、saquinavir、sildenafil、simvastatin、tolvaptan、tipranavir、triazolam、ticagrelor、vardenafil 及び/又は CYP2B6 基質である bupropion、efavirenz
4. トランスポーターである P-糖蛋白の感受性が高い基質である以下の薬剤を使用しており、試験組入れ前に他の薬剤へ切り替えることができない。
   Aliskiren、ambrisentan、colchicine、dabigatran etexilate、digoxin、fexofenadine、maraviroc、posaconazole、ranolazine、saxagliptin、sitagliptin、talinolol 及び tolvaptan
5. 治癒的効果の可能性がある抗悪性腫瘍療法を受けることが可能である。
6. 妊娠中又は授乳中である。
7. 抗感染療法を必要とする活動性の重度の感染症を有する、又はスクリーニング来院時若しくは治験薬の初回投与日に 38.5°C 超の予期せぬ発熱が認められる（治験責任医師の判断で、腫瘍熱を有する患者の組入れを許容した）。
8. 本剤の成分のいずれかに対する過敏症の既往がある。
9. New York Heart Association（NYHA）分類のクラス III 若しくは IV のうっ血性心不全、又は C1D1 前約 28 日以内の ECHO 若しくは MUGA スキャンで LVEF が 40%未満である。
10. 過去 6 カ月以内に心筋梗塞の既往がある。
11. 不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症を有する。
12. 重度及び/又はコントロール不良な心室性不整脈の既往がある。
13. 心拍補正 QT 間隔（QTc）が 450 ms 以上である、又は QT 延長若しくは不整脈イベントのリスクを高めるその他の要因（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）がある。
    右脚ブロック及び QTc 延長が認められる患者については、メディカルモニターが組入れ可否をレビューすることとした。
14. QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を使用している。
15. ヒト免疫不全ウイルスへの感染又は活動性の B 型若しくは C 型肝炎を有する。
16. 文書同意又は試験へ協力若しくは参加する能力を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、その他の医学的又は精神的状態がある。
17. 嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与薬の摂取若しくは消化管吸収を制限するようなその他の状態を有する。

18. 未治療の脳転移、症候性の脳転移若しくは症状のコントロールを目的とする療法を必要としている脳転移を有する、又は治験薬の初回投与前 2 カ月以内に症状のコントロールを目的とした放射線照射、手術若しくはその他の療法を受けた。
神経膠腫を有し、スクリーニング時の MRI 検査実施前 5 日間に安定したステロイド投与レジメンを実施中であった患者については、メディカルモニターが承認した場合に組入れを許容した。
19. グレード 4 の星細胞腫の既往がある（拡大パートにおいて造影剤で増強されない神経膠腫コホートへの組入れ対象者にのみ適用）。

3.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

3.1.6.1　計画時

- 組入れ目標被験者数：約 170 例
  - 用量漸増パート：約 45 例
    神経膠腫以外の悪性固形腫瘍コホート：約 3～5 例/用量 × 6 用量
    神経膠腫コホート：約 3 例/用量 × 5 用量
  - 拡大パート：約 125 例
    胆管癌コホート：約 50 例
    軟骨肉腫コホート：約 25 例
    造影剤で増強されない神経膠腫コホート：約 25 例
    その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍コホート：約 25 例

3.1.6.2　解析時

- 治験薬投与被験者数：168 例
- Dose Determining 解析対象集団：60 例
- 安全性解析対象集団：168 例
- 最大の解析対象集団（FAS）：168 例
- Per Protocol 解析対象集団（PPS）：158 例
- PK 解析対象集団：168 例（用量漸増パート：60 例、拡大パート 108 例）
- 薬力学解析対象集団：168 例（用量漸増パート：60 例、拡大パート 108 例）

3.1.7　治験薬及びその用量・用法・投与期間

3.1.7.1　被験薬

イボシデニブ 50、200 及び 250 mg 経口用錠剤（ロット番号は以下のとおり）

50 mg 経口用錠剤：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、

[redacted]

200 mg 経口用錠剤：[redacted]

250 mg 経口用錠剤：[redacted]

3.1.7.2　対照薬

なし

3.1.7.3　用量・用法・投与期間

3.1.7.3.1　用量漸増パートの用法・用量

各用量レベルで最初の 3 例に対しては Day -3 に本剤を単回経口投与し、C1D1 から 28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与した。各用量レベルのその他の被験者に対しては、C1D1 に本剤の投与を開始し、28 日サイクル（Day 1～28）で連日経口投与した。サイクル間に休薬期間を設けなかった。

各被験者に投与する本剤の用量は、その被験者が本試験に適格と判断された時点で、どの用量レベルへの組入れが行われていたかによって規定された。

開始用量（用量レベル 1）は、本剤 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与であった。用量レベル 1 の実施後、得られたデータに基づき、1 日 1 回経口投与が採用された。被験者が組み入れられた用量レベルは、100 mg 1 日 2 回経口投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回経口投与であった。

3.1.7.3.2　拡大パートの用法・用量

本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。

3.1.7.3.3　投与期間

本剤の投与を、疾患進行、規定した以外の許容できない毒性の発現、妊娠の確認、死亡、被験者による同意撤回、被験者の追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のいずれかが最初に認められるまで継続した。

ただし、RECIST、RANO 基準又は RANO-LGG（拡大パートの被験者のみ対象）による評価で進行が認められた被験者のうち、治験薬投与によってベネフィットを得ている（例：進行の減速）

と治験責任医師が判断した被験者に対して、メディカルモニターが承認した場合、治験薬の投与継続を許容した。

3.1.8　評価基準及び評価項目

3.1.8.1　安全性

- 有害事象（DLT の決定、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）のモニタリング（有害事象の重症度を NCI CTCAE Version 4.03 によって評価）
- 安全性に関する臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、LVEF 及び ECOG PS のモニタリング

3.1.8.2　薬物動態及び薬力学

- 規定した時点での一連の採血で得られたデータに基づく、イボシデニブの血漿中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータ*
- 規定した時点での採血及び採尿、並びに腫瘍生検で得られた 2-HG 濃度に基づく、本剤の薬力学的作用#
- 採取された CSF（神経膠腫の被験者のみ）に基づく、IDH1m の状態、2-HG 濃度、代謝プロファイル及び遺伝子発現

*以下を含む PK パラメータを、イボシデニブの血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。
- $AUC_{0\text{-}8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの Day -3、C1D15 及び C2D1 並びに拡大パートで算出）。
- $AUC_{0\text{-}12}$：0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの 1 日 2 回投与時のみで算出）。
- $AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［1 日 1 回投与時のみで算出。反復投与時には投与間隔（tau）が 24 時間となるため、本パラメータは $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する］。
- $AUC_{0\text{-}72}$：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートの Day -3 で算出）。
- $AUC_{0\text{-}tau}$：0 時間から次回投与前までの血漿中濃度－時間曲線下面積。
- C_{max}：最高血漿中濃度。
- t_{max}：C_{max} までの時間。
- $R_{acc}(AUC)$：AUC に基づく蓄積率。以下の式で算出した。

– 1 日 1 回投与時
(C1D15 又は C2D1 の AUC_{0-24}) / (Day -3 の AUC_{0-24})（用量漸増パート）
又は (C2D1 の AUC_{0-8}) / (C1D1 の AUC_{0-8})（拡大パート）
– 1 日 2 回投与時
(C1D15 又は C2D1 の AUC_{0-12}) / (Day -3 の AUC_{0-12})（用量漸増パート）

- $R_{acc}(C_{max})$：C_{max} に基づく蓄積率。以下の式で算出した。
(C1D15 又は C2D1 の C_{max}) / (Day -3 の C_{max})（用量漸増パート）
又は (C2D1 の C_{max}) / (C1D1 の C_{max})（拡大パート）
- $t_{1/2}$：最終相での見かけの消失半減期。$\ln(2) / \lambda_z$ として算出した。
- λ_z：最終相での見かけの消失速度定数。
- CL_{ss}/F：定常状態の見かけのクリアランス。用量 / AUC_{0-tau} として算出した。

#以下を含む薬力学パラメータを、2-HG の血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- C_{avg}：平均濃度［規定した評価期間である 10 時間（用量漸増パート）又は 8 時間（拡大パート）にわたって測定した血漿中 2-HG 濃度の平均値］。
- B：血漿中 2-HG 濃度のベースライン値。用量漸増パートで Day -3 に単回投与を受けた被験者（各用量レベルの最初の 3 例）では Day -3 の治験薬投与前の血漿中 2-HG 濃度であり、その他の用量漸増パートの被験者及び拡大パートの被験者では C1D1 の治験薬投与前の血漿中 2-HG 濃度。
- $AUEC_{0-10}$：0 時間から 10 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（用量漸増パートで算出）。
- $AUEC_{0-8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中 2-HG 濃度－時間曲線下面積（用量漸増パート及び拡大パートで算出）。
- $\%BAUEC_{0-10}$：$AUEC_{0-10}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率。以下の式で算出した［用量漸増パートで算出。t_{last} は 10 時間である（t_{last} = 濃度測定可能最終時点までの時間）］。
$[\{ (B \times t_{last}) - AUEC_{0-10} \} / (B \times t_{last})] \times 100$
- $\%BAUEC_{0-8}$：$AUEC_{0-8}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率。以下の式で算出した（用量漸増パート及び拡大パートで算出。t_{last} は 8 時間である）。
$[\{ (B \times t_{last}) - AUEC_{0-8} \} / (B \times t_{last})] \times 100$
- $\%BC_{avg}$：C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 阻害率。以下の式で算出した（用量漸増パート及び拡大パートで算出）。
$\{ (B - C_{avg}) / B \} \times 100$

3.1.8.3　臨床効果

- 一連の放射線画像（CT 又は MRI）を用いた、RECIST に基づく治療反応性（神経膠腫以外の悪性固形腫瘍）並びに RANO 基準若しくは RANO-LGG（拡大パートが対象）に基づく治療反応性（神経膠腫）
- 客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間［OS（胆管癌が対象）］及び奏効に到達するまでの時間（TTR）

3.1.8.4　探索的評価

以下の項目を探索的に評価した。

- 腫瘍検体中の Ki67 レベル
- 神経膠腫の被験者の血液、尿及び腫瘍検体並びに画像（1H-MRS）を用いた、早期の臨床効果及び薬力学マーカーと予後との関係
- 腫瘍検体を用いた、ヘマトキシリン・エオジン染色及び特定の細胞型マーカーに対する免疫組織化学染色による形態学的所見及び細胞分化
- 用量漸増パートを対象とした、潜在的な CYP3A4 誘導マーカーとしての血漿中コレステロール及び 4β-OHC レベル
- 血漿、尿及び腫瘍組織を用いた代謝プロファイリング
- 造影剤で増強されない神経膠腫を対象とした、FLAIR 法による腫瘍体積に基づく腫瘍増殖速度

3.1.9　解析方法

本試験の主要目的は本剤の MTD 及び/又は RP2D を決定することであったため、主に記述的な統計解析手法を用いた。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、安全性、PK、薬力学及び臨床効果パラメータに関して、用量レベル別、疾患別及び全体の要約表を作成した。用量漸増パートで本剤を投与された被験者は、特に言及がない限り、拡大パートで同じ用量レベル及び投与スケジュールで本剤を投与された被験者と併合した。

カテゴリカルデータを、頻度分布［被験者の数及び割合（%）］を用いて要約した。連続データを、記述統計量（被験者の数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの期間を推定した。点推定値及び 95%信頼区間（CI）を適宜算出するとともに、中央値及び他の分位値、並びに個々の時点での推定値（3、6 及び 12 カ月率など）も算出した。

2017 年 5 月 12 日（本試験継続中）のデータカットオフ日までに得られたすべての被験者データに基づいて本試験のデータを解析し、その結果を Primary clinical study report（CSR）で報告した。

また、2019 年 1 月 16 日（本試験継続中）のデータカットオフ日までの本試験のデータに基づいて臨床効果及び安全性の結果を更新し、その結果を CSR Addendum 1 で要約した。さらに、本

試験完了時までのデータに基づいて臨床効果及び安全性の結果を更新し、その結果を CSR Final Addendum（データベースロック日：2024 年 3 月 18 日）で要約した。

本 2.7.6_3 項では、特に言及がない限り、CSR Final Addendum に基づいて本試験の結果を示した。

3.1.9.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて、臨床データを評価し、提示した。

- Dose Determining 解析対象集団：
  Cycle 1 で DLT を発現した被験者、又は Cycle 1 で計画された投与の 75%（28 日間のうち 21 日）以上を完了し、かつ Cycle 1 の期間中に DLT が発現しなかったと結論付けるのに十分な安全性データが得られたと CST によって判断された被験者のいずれかに該当するすべての被験者。
- 安全性解析対象集団：
  治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際の治験薬投与に基づき被験者を分類した。安全性解析対象集団を安全性の解析に用いた。
- FAS：
  治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。割り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 を安全性の解析を除くすべての解析（例：ベースライン、人口統計学、臨床効果）に用いた。
- PPS：
  評価可能なベースラインの画像データ及び 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、以下に示すような重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者からなるサブセット。
  – 悪性固形腫瘍を有していない。
  – IDH1m を有する疾患であること（試験実施施設の検査結果に基づく）が記録されていない。
  – 本剤の投与中に、他の抗悪性腫瘍療法を受けている。

以下の解析対象集団を用いて、PK 及び薬力学データを評価し、提示した。

- PK 解析対象集団：
  本剤を 1 回以上投与され、かつ、PK パラメータを評価するのに十分な血液検体データを有するすべての被験者。
- 薬力学解析対象集団：
  治験薬を 1 回以上投与され、かつ薬力学パラメータを評価するのに十分な血液検体データを有するすべての被験者。

3.1.9.2　安全性の解析

特に言及がない限り、有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0（Primary CSR）、Version 21.1（CSR Addendum 1）又は Version 26.1（CSR Final Addendum）に従って器官別大分類（SOC）及び/又は基本語（PT）で示した。有害事象の重症度を NCI CTCAE Version 4.03 に従って評価した。すべての有害事象を一覧表で示し、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを対象として要約した。TEAE を、治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 28 日までの間に初めて発現した有害事象又は悪化した有害事象と定義した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE（死亡に至った TEAE を除く）を対象として、それぞれの被験者ごとの一覧表を作成した。

3.1.9.3　薬物動態及び薬力学の解析

記述統計量を用い、用量レベルごと（及び適宜、集団全体）に PK パラメータを要約した。血漿中のイボシデニブ濃度と、血漿、尿又は腫瘍中の 2-HG 濃度との関係を、記述統計及び図解によって探索的に評価した。

3.1.9.4　臨床効果の解析

神経膠腫以外の悪性固形腫瘍では RECIST に基づき、また、神経膠腫では RANO 基準又は RANO-LGG［拡大パート（造影剤で増強されない神経膠腫）が対象］に基づき、治験責任医師が治療反応性を判定した。各評価時点での治療反応性を被験者ごとに一覧表で示した。最良総合効果（BOR）及び ORR について、用量レベル別、疾患別及び全体の要約を示した。ORR の両側 95% CI を算出した。

3.1.10　試験実施施設

13 施設（米国及びフランス）、全施設で被験者の組入れあり。

3.1.11　試験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 [redacted] 日
データカットオフ日（Primary CSR）：2017 年 5 月 12 日
データカットオフ日（CSR Addendum 1）：2019 年 1 月 16 日
最後の被験者の完了日（CSR Final Addendum）：2024 年 1 月 4 日

3.2　被験者の内訳

Primary CSR のデータカットオフ日（2017 年 5 月 12 日）までに、本試験への被験者の組入れは完了し、最後に組み入れられた被験者は治験薬の初回投与を受けていた。被験者が組み入れられ

た用量レベルは、100 mg 1 日 2 回投与、並びに 300、400、500、600、800、900 及び 1200 mg 1 日 1 回投与であった。全体で、本剤を 1 回以上投与された被験者は 168 例であった。

CSR Addendum 1 のデータカットオフ日（2019 年 1 月 16 日）時点で、168 例のうち 146 例（86.9%）が治験薬の投与を中止し、22 例（13.1%）が治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与中止理由は、疾患進行が最も多く 123 例（73.2%）であった。

CSR Final Addendum の試験完了時点でのデータに基づき、用量レベル別の被験者の内訳（FAS、全対象疾患併合）を表 3:1 に示す。

試験完了時にはすべての被験者（168 例、100.0%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は、疾患進行が最も多く 132 例（78.6%）であった。

表 3:1　　用量レベル別の被験者の内訳（FAS、全対象疾患併合）

Disposition	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Treatment Status									
On Treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued Treatment	4 (100.0)	9 (100)	5 (100)	130 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	168 (100.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation									
Progression of Disease	3 (75.0)	8 (88.9)	3 (60.0)	103 (79.2)	5 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	3 (60.0)	132 (78.6)
Other	0	0	0	10 (7.7)	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	12 (7.1)
Clinical Progression[1]	0	0	0	8 (6.2)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Adverse Event	0	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	4 (2.4)
Death	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Withdrawal by Subject	1 (25.0)	0	1 (20.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	4 (2.4)
Lost to Follow-up	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.1.1.1. Final database lock date: 18 Mar 2024.

Abbreviations: BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; PD = progressive disease; QD = once daily.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).

1　Clinically deteriorating, but no radiographic PD.

CSR Final Addendum の試験完了時点でのデータに基づき、用量レベル別の解析対象集団の内訳（FAS、全対象疾患併合）を表 3:2 に示す。

試験全体で、本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（168 例）が、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。また、168 例のうち 60 例（35.7%）が Dose Determining 解析対象集団に含まれた。

PPS から除外された被験者は 10 例であり、このうち 8 例は、PPS 採用の基準「評価可能なベースラインの画像データ及び 1 回以上のベースライン後の画像データを有する」を満たさなかった被験者であり、他の 2 例は、PPS 不採用の基準「IDH1m を有する疾患であること（試験実施施設の検査結果に基づく）が記録されていない」に該当した被験者であった。

表 3:2　用量レベル別の解析対象集団の内訳（FAS、全対象疾患併合）

Analysis Dataset	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
FAS[1]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	130 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	168 (100.0)
SAS[2]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	130 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	168 (100.0)
DDS[3]	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	22 (16.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	60 (35.7)
PPS[4]	3 (75.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	123 (94.6)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	4 (80.0)	158 (94.0)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.1.1.1. Final database lock date: 18 Mar 2024.
Abbreviations: BID = twice daily; CST = clinical study team; DDS = Dose Determining Set; DLT = dose-limiting toxicity; FAS = Full Analysis Set; PPS = Per Protocol Set; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the FAS in each column (denominator).
1 FAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to dose assigned.
2 SAS: all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.
3 DDS: all subjects who either had a DLT in Cycle 1, or completed ≥75% of their planned Cycle 1 doses (21 of 28 days), and were considered by CST to have had sufficient safety data available to conclude that a DLT did not occur during Cycle 1.
4 PPS: subset of FAS subjects who were compliant with requirements of the study protocol and had no major protocol violations and for whom the baseline scan and at least 1 post baseline scan were available and evaluable.

PK 及び薬力学解析では、Primary CSR に基づいて結果を提示する。本剤の曝露に関する PK 解析の対象被験者数は、用量漸増パートの 60 例及び拡大パートの 108 例であった。血漿中 2-HG 濃度に関する薬力学解析の対象被験者数も、用量漸増パートの 60 例及び拡大パートの 108 例であった。詳細を 3.6 項に示す。

3.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Primary CSR のデータカットオフ日時点で本試験への被験者の組入れは完了していたため、Primary CSR とそれ以降の Addendum とで人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に違いはなかった。

用量レベル別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（FAS、全対象疾患併合）をそれぞれ表 3:3 及び表 3:4 に示す。

被験者の過半数が女性［88 例（52.4%）］及び 60 歳未満［115 例（68.5%）］であり、年齢の中央値は 54.0 歳、体格指数（BMI）の中央値は 25.84 kg/m^2 であった。人種及び民族別では、白人［132 例（78.6%）］及び非ヒスパニック又はラテン系［121 例（72.0%）］の割合が高かった。

168 例のうち 166 例（98.8%）が *IDH1* 遺伝子変異陽性であり、よく認められた変異は R132C［74 例（44.0%）］及び R132H［61 例（36.3%）］であった。

疾患別の内訳は、胆管癌 73 例（43.5%）、軟骨肉腫 21 例（12.5%）、造影剤で増強される神経膠腫 31 例（18.5%）、造影剤で増強されない神経膠腫 35 例（20.8%）、その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍 8 例（4.8%）であった。

表 3:3　　用量レベル別の人口統計学的特性（FAS、全対象疾患併合）

Demographics	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)	Overall (N=168)
Sex, n (%)									
Female	2 (50.0)	3 (33.3)	4 (80.0)	70 (53.8)	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (80.0)	88 (52.4)
Male	2 (50.0)	6 (66.7)	1 (20.0)	60 (46.2)	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	80 (47.6)
Age [years]									
n	4	9	5	130	5	6	4	5	168
Mean (SD)	64.5 (18.57)	53.0 (15.55)	59.6 (7.83)	52.1 (13.25)	45.4 (12.18)	54.8 (15.07)	33.5 (6.14)	55.2 (10.89)	52.2 (13.58)
Median	62.0	52.0	57.0	53.0	41.0	61.0	35.5	55.0	54.0
Min, Max	46, 88	31, 74	52, 71	21, 81	30, 61	32, 67	25, 38	38, 66	21, 88
Age Categories [years], n (%)[1]									
<60	2 (50.0)	6 (66.7)	3 (60.0)	90 (69.2)	4 (80.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	3 (60.0)	115 (68.5)
60 - <65	0	0	1 (20.0)	17 (13.1)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	20 (11.9)
65 - <75	1 (25.0)	3 (33.3)	1 (20.0)	18 (13.8)	0	3 (50.0)	0	1 (20.0)	27 (16.1)
75 - <85	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
≥85	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Race, n (%)									
White	4 (100.0)	8 (88.9)	5 (100.0)	97 (74.6)	4 (80.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	132 (78.6)
Black or African American	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Asian	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Not Reported	0	1 (11.1)	0	27 (20.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	30 (17.9)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	1 (25.0)	2 (22.2)	0	5 (3.8)	0	0	0	0	8 (4.8)
Not Hispanic or Latino	2 (50.0)	6 (66.7)	5 (100.0)	90 (69.2)	4 (80.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	121 (72.0)
Not reported	1 (25.0)	1 (11.1)	0	35 (26.9)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	39 (23.2)

Demographics	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)	Overall (N=168)
Baseline BMI [kg/m^2][2]									
n	4	9	5	129	5	6	4	5	167
Mean (SD)	28.64 (4.905)	28.56 (4.035)	25.86 (2.674)	26.90 (5.602)	25.01 (4.956)	23.09 (3.743)	26.02 (0.748)	24.06 (7.590)	26.70 (5.395)
Median	27.59	27.95	26.10	25.74	26.26	23.66	26.01	24.71	25.84
Min, Max	24.5, 34.9	21.6, 35.4	23.0, 29.3	16.9, 48.8	18.0, 29.7	17.0, 27.8	25.1, 26.9	14.0, 34.4	14.0, 48.8

Source: m5.3.5.2.2 AG120-C-002 Primary CSR Table 14.1.2.1. Data cutoff date: 12 May 2017.

Abbreviations: BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation.

Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration.

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

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

表 3:4　　用量レベル別のベースラインの疾患特性（FAS、全対象疾患併合）

Baseline Disease Characteristic	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Disease Type									
Cholangiocarcinoma	2 (50.0)	3 (33.3)	1 (20.0)	62 (47.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	73 (43.5)
Chondrosarcoma	1 (25.0)	0	4 (80.0)	11 (8.5)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	21 (12.5)
Enhancing Glioma	1 (25.0)	4 (44.4)	0	22 (16.9)	4 (80.0)	0	0	0	31 (18.5)
Non-enhancing Glioma	0	2 (22.2)	0	28 (21.5)	1 (20.0)	0	4 (100.0)	0	35 (20.8)
Other Solid Tumor With IDH1 Mutation	0	0	0	7 (5.4)	0	1 (16.7)	0	0	8 (4.8)
ECOG PS at Baseline									
0	2 (50.0)	2 (22.2)	3 (60.0)	51 (39.2)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (40.0)	66 (39.3)
1	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (40.0)	78 (60.0)	4 (80.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	101 (60.1)
2	0	0	0	1 (0.8)[1]	0	0	0	0	1 (0.6)[1]
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baseline Creatinine Clearance									
<15 mL/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 - <30 mL/min	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
30 - <60 mL/min	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	9 (6.9)	0	2 (33.3)	0	0	14 (8.3)
60 - <90 mL/min	1 (25.0)	1 (11.1)	2 (40.0)	29 (22.3)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	35 (20.8)
≥90 mL/min	2 (50.0)	7 (77.8)	2 (40.0)	91 (70.0)	5 (100.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	4 (80.0)	118 (70.2)
Local *IDH1* Mutation Positive									
Yes	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	129 (99.2)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	5 (100.0)	166 (98.8)
No	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Missing	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Local *IDH1* Mutation Type									
R132C	2 (50.0)	3 (33.3)	5 (100.0)	58 (44.6)	0	4 (66.7)	0	2 (40.0)	74 (44.0)
R132G	0	0	0	5 (3.8)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	9 (5.4)
R132H	1 (25.0)	6 (66.7)	0	47 (36.2)	5 (100.0)	0	2 (50.0)	0	61 (36.3)
R132L	1 (25.0)	0	0	7 (5.4)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)
R132P	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Baseline Disease Characteristic	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
R132S	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
R132V	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R132 - Unknown	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Other	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	3 (1.8)
Missing	0	0	0	1 (0.8)[2]	0	1 (16.7)[3]	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.2 AG120-C-002 Primary CSR Table 14.1.2.1 and Table 14.1.3.5. Data cutoff date: 12 May 2017.

Abbreviations: BID = twice daily; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS = Full Analysis Set; IDH1 = isocitrate dehydrogenase 1; PS = performance status; QD = once daily.

Note: Unless otherwise specified, the baseline value is defined as the most recent value prior to first study drug administration.

1 Subject [redacted] had an ECOG PS of 1 at Screening, which was recorded as an ECOG PS of 2 at C1D1 before administration of the first dose of Ivosidenib (m5.3.5.2.2 Primary CSR, Listing 16.2.9.5).

2 Subject [redacted] who did not satisfy the entry criteria, was documented as IDH1 mutation positive in the pathology report submitted with the eligibility packet; however, after enrollment, a revised pathology report was identified by the site staff that corrected an error confirming the mutation should be IDH2 instead of IDH1. Subsequently, the subject was withdrawn from the study.

3 Subject [redacted] in the disease cohort for subjects with other solid tumor with IDH1 mutation (800 mg QD) was deemed IDH1 mutation positive by local laboratory evaluation during screening; however, the data are missing from the final dataset.

3.4　最大耐量及び/又は第 II 相試験推奨用量の決定

用量漸増パートで 1200 mg 1 日 1 回までの用量が投与されたが、いずれの用量レベルでも DLT は認められず、MTD には達しなかった。

用量漸増パートで得られた利用可能な安全性及び PK/薬力学データに基づいて、拡大パートでの本剤の用量レベルは、治験実施計画書の第 [redacted] 改訂（治験実施計画書第 [redacted] 版）以降、500 mg 1 日 1 回投与と設定された。

3.5　臨床効果の結果

本項では、FAS を対象として、本試験の用量漸増パートと拡大パートから得られた臨床効果の結果を併合し、疾患（胆管癌、軟骨肉腫、造影剤で増強されない神経膠腫、造影剤で増強される神経膠腫、及びその他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍）別に示す。

3.5.1　胆管癌

胆管癌 73 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、PR 4 例（5.5%）及び SD 41 例（56.2%）であった。また、SD 例の多くで、PR 又は完全奏効（CR）の規準に合致しなかったものの腫瘍縮小が認められた。PR を達成した 4 例の内訳は、本剤 300 mg 1 日 1 回投与群の 1 例及び 500 mg 1 日 1 回投与群の 3 例であった。ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）は 5.5%であり、PR を達成した 4 例の TTR は 3.7～7.4 カ月、DOR は 5.6～47.3 カ月であった。

PFS の中央値は 3.8 カ月（95% CI：3.6～7.3 カ月）であり、6、12 及び 24 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 40.2%、20.8%及び 2.0%であった。OS の中央値は 12.2 カ月（95% CI：9.2～20.0 カ月）であり、6、12 及び 24 カ月時点の生存率はそれぞれ 75.1%、50.6%及び 30.5%であった。

3.5.2　軟骨肉腫

軟骨肉腫 21 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、CR 1 例（4.8%）、PR 2 例（9.5%）及び SD 8 例（38.1%）であった。ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）は 14.3%であり、CR（1 例）又は PR（2 例）を達成した被験者の TTR は 29.2～49.8 カ月、DOR は 25.8～67.9 カ月であった。

PFS の中央値は 5.6 カ月（95% CI：1.9～7.4 カ月）であり、6、12 及び 24 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 39.5%、22.6%及び 22.6%であった。

3.5.3　造影剤で増強されない神経膠腫

造影剤で増強されない神経膠腫 35 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、PR 1 例（2.9%）、SD 30 例（85.7%）であった。PR を達成した 1 例は、本剤 500 mg 1 日 1 回投与群であった。ORR［CR、PR 又は minor Response（mR）を達成した被験者の割合］は 2.9%であり、PR を達成した 1 例の DOR は約 22.1 カ月であった。

PFS の中央値は 13.6 カ月（95% CI：9.2～33.2 カ月）であり、6、12 及び 24 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 74.3%、54.3%及び 39.6%であった。

3.5.4　造影剤で増強される神経膠腫

造影剤で増強される神経膠腫 31 例（FAS、用量漸増パートと拡大パートを併合）の BOR は、SD 14 例（45.2%）であり、CR、PR 又は mR を達成した被験者はいなかった。したがって、DOR 及び TTR を評価することはできなかった。

PFS の中央値は 1.4 カ月（95% CI：1.0～1.9 カ月）であり、6、12 及び 24 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 16.1%、9.7%及び 6.5%であった。

3.5.5　その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍

Primary CSR のデータカットオフ日までに、その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍の被験者は、8 例すべてが治験薬の投与を中止していた。投与中止の主な理由は、疾患進行が 6 例（75.0%）と最も多く、臨床的増悪（放射線画像では疾患進行を確認できない臨床的な悪化）及び治療ベネフィットの欠如が各 1 例であった。

その他の IDH1m を有する悪性固形腫瘍 8 例のうち、BOR が SD であった被験者は 2 例であった。

3.6　薬物動態及び薬力学の結果

本試験の Primary CSR のデータカットオフ日（2017 年 5 月 12 日）及び CSR Addendum 1 のデータカットオフ日（2019 年 1 月 16 日）までのデータに基づき、それぞれ AG120-C-002-PKPD 及び AG120-C-002-PKPD Addendum として、PK 及び薬力学の解析に関する完全な報告書を作成した。

AG120-C-002-PKPD で報告した PK 及び薬力学の結果の要約を Primary CSR に記載した。AG120-C-002-PKPD Addendum で報告した PK 及び薬力学の結果は AG120-C-002-PKPD と一貫しており、CSR Addendum 1 では PK 及び薬力学の結果を記載しなかった。そのため、本項では、Primary CSR に記載した PK 及び薬力学の結果の要約を提示する。

PK 及び薬力学解析に用いたデータセットの用量レベル別の被験者数を表 3:5 に示す。

表 3:5 PK 及び薬力学解析に用いたデータセットの用量レベル別の被験者数

Study Day	100 mg BID (N=4)	300 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=5)	500 mg QD (N=130)	600 mg QD (N=5)	800 mg QD (N=6)	900 mg QD (N=4)	1,200 mg QD (N=5)
Dose escalation, n								
D-3	4	8[2]	5	15	5	6	4	5[5]
C1D15	3	8	5	22	5	6	4	5
C2D1	3	7	5	22	5	5	4	5
Expansion, n[1]								
C1D1	--	--	--	104[3]	--	--	--	--
C2D1	--	--	--	95[4]	--	--	--	--

Source: m5.3.4.2.1 AG120-C-002-PKPD Table 8. Data cutoff date: 12 May 2017.
Abbreviations: BID = twice daily; C = cycle; D = day; N = number of subjects in a cohort; n = number of subjects per study visit; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Note: Overall, 168 subjects who received at least 1 dose of Ivosidenib had sufficient plasma sample data to evaluate PK parameters and were included in the PK analysis dataset.
1 The expansion portion includes 4 cohorts of 7 to 40 subjects from each specific disease type.
2 For the PD analysis population, n=7; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
3 For the PD analysis population, n=102; 2 subjects were excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
4 For the PD analysis population, n=94; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.
5 For the PD analysis population, n=4; 1 subject was excluded due to insufficient plasma sample data to assess PD parameters.

3.6.1 薬物動態の結果

C2D1 のイボシデニブの血漿中濃度を探索的にプロットしたところ、胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者と比較して、神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者では、曝露量が小さい傾向が認められた。そこで、用量漸増パートでは、被験者を腫瘍タイプに基づき、(1) 胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と、(2) 神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団の 2 つの腫瘍部分集団に分け、イボシデニブの血漿中濃度及び PK パラメータを要約した。さらに、拡大パートでは、(1) 胆管癌、(2) 軟骨肉腫、(3) 造影剤で増強されない神経膠腫、(4) その他の悪性固形腫瘍の 4 つの疾患タイプごとにイボシデニブの PK パラメータを要約した。

単回投与後、イボシデニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は、検討した腫瘍部分集団及び腫瘍タイプのすべてで同程度であった。C_{max} に到達後、イボシデニブの濃度は双指数関数的に低下した。検討した腫瘍タイプのすべてを通して、100～1200 mg を単回投与したときのイボシデニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、おおむね用量比例を下回る増加を示した。

(1) 胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と比較して、(2) 神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団では、イボシデニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-72}）は低値を示し、$t_{1/2}$ の平均値の短縮が認められた。イボシデニブの C_{max} 及び AUC には、小～比較的大きな被験者間変動が認められた。

本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、イボシデニブのトラフ濃度は、検討した腫瘍タイプのすべてで C1D15 までに定常状態に達した。

（1）胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と比較して、(2）神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団では、C1D15 及び C2D1 の CL_{ss}/F の平均値はわずかに高値を示した。

検討した腫瘍タイプのすべてを通して、イボシデニブの中等度の蓄積傾向が一貫して認められた。被験者全体で、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の被験者間変動は中程度であり、幾何変動係数はそれぞれ 34.3%及び 30.7%であった。

用量漸増パートと拡大パートのデータを併合し、被験者のベースライン特性データを用いて、内因性及び外因性要因がイボシデニブの PK に及ぼす影響を探索的に解析した。

腫瘍部分集団［(1）胆管癌、軟骨肉腫及びその他の悪性固形腫瘍の被験者集団と、(2）神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者集団］を対象とした探索的な評価の結果から、軽度若しくは中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、又は弱い CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤の併用投与のいずれも、イボシデニブの CL_{ss}/F（C2D1 で評価）に対して明らかな影響を及ぼさないことが示された。

3.6.2　薬力学の結果

用量漸増パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者の血漿中 2-HG 濃度の平均値（用量レベルごとに算出した値）は、ベースライン時にそれぞれ 222～5220 ng/mL 及び 94.2～1490 ng/mL と高値を示したが、本剤投与後には、健康被験者で測定された値（72.6 ± 21.8 ng/mL）まで低下した。血漿中 2-HG 濃度は、本剤連日投与開始の 1 週間後から健康被験者で測定された値付近に抑えられ、この血漿中 2-HG 阻害効果は投与期間（最大 17 サイクル）を通して維持された。

用量漸増パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を単回投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 阻害率の平均値は、約 30%（軟骨肉腫）～46%（胆管癌）であった（以下同順)。胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 阻害率の平均値は単回投与時よりも高く、C1D15 及び C2D1 でそれぞれ約 54%～79%及び約 59%～80%であった。

拡大パートで、胆管癌及び軟骨肉腫の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{avg} に基づく血漿中 2-HG 阻害率の C2D1 の平均値は、胆管癌の被験者で約 77%、軟骨肉腫の被験者で約 40%であった。

用量漸増パート及び拡大パートで、胆管癌の被験者に本剤 500 mg を 1 日 1 回反復投与したときの $AUEC_{0\text{-}8}$ に基づく血漿中 2-HG 阻害率の C2D1 における中央値（両パートのデータを併合）は、88.3%（範囲：-23.7%～98.4%）であった。

神経膠腫（造影剤で増強されない神経膠腫及び増強される神経膠腫）の被験者の血漿中 2-HG 濃度の平均値（用量レベルごとに算出した値）は、ベースライン時に 49.7～97.1 ng/mL であり、健康被験者で測定された値と同程度であった。本剤投与開始後の血漿中 2-HG 濃度の平均値も健

康被験者で測定された値と同程度であった。そのため、血漿中 2-HG 濃度のベースラインからの低下を算出しなかった。

腫瘍生検による検体数は限られるが、腫瘍中 2-HG 濃度に対しては、本剤 500 mg の 1 日 1 回反復投与による阻害効果が C3D1 までに現れることが示唆された。また、データ数は限られるが、腫瘍生検（検討した腫瘍タイプのすべて）による検体中の 2-HG 濃度と血漿中 2-HG 濃度との PK/薬力学的相関性を探索的に評価した結果から、腫瘍中 2-HG 濃度の低下に伴って血漿中 2-HG 濃度が低下したことが示唆された。

3.7　安全性の結果

3.7.1　曝露状況

CSR Final Addendum の試験完了時点で、被験者全体（安全性解析対象集団、計 168 例）の治験薬の投与期間の中央値は 3.70 カ月（範囲：0.4～103.2 カ月）であり、治験薬を 6 カ月以上投与された被験者は 70 例（41.7%）、12 カ月以上投与された被験者は 49 例（29.2%）であった。本剤 500 mg 1 日 1 回投与群（計 130 例）では、治験薬の投与期間の中央値は 4.06 カ月（範囲：0.4～94.8 カ月）であり、治験薬を 6 カ月以上投与された被験者は 56 例（43.1%）、12 カ月以上投与された被験者は 40 例（30.8%）であった。

全 168 例の相対用量強度の中央値は 99.6%であった。用量変更はほとんど発生せず、全般的に服薬遵守状況は良好であったことが示された。

3.7.2　有害事象

TEAE の概要（安全性解析対象集団）を表 3:6 に示す。

TEAE は、全体の 98.2%（168 例中 165 例）に認められた。治験薬と関連する TEAE は、全体の 64.9%（109 例）に認められた。

本剤 500 mg 1 日 1 回投与群以外の用量レベルの被験者数は少なかったが、TEAE の発現割合は、本剤 500 mg 1 日 1 回投与群とその他の用量レベルで同程度であった。認められた TEAE の大半は非重篤であり、グレード 1 又は 2 の事象であった。

表 3:6　　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects								
Adverse Event	**100 mg BID (N=4)** n (%)	**300 mg QD (N=9)** n (%)	**400 mg QD (N=5)** n (%)	**500 mg QD (N=130)** n (%)	**600 mg QD (N=5)** n (%)	**800 mg QD (N=6)** n (%)	**900 mg QD (N=4)** n (%)	**1,200 mg QD (N=5)** n (%)	**Overall (N=168)** n (%)
Any AE	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	128 (98.5)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	165 (98.2)
Any Grade ≥3 AE	3(75.0)	4 (44.4)	4 (80.0)	45 (34.6)	1 (20.0)	4 (66.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	66 (39.3)
Any Treatment-Related AE	1 (25.0)	1 (11.1)	5 (100.0)	88 (67.7)	2 (40.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	4 (80.0)	109 (64.9)
Any Treatment-Related Grade ≥3 AE	0	0	0	5 (3.8)	0	0	1 (25.0)	3 (60.0)	9 (5.4)
Any Serious AE	2 (50.0)	4 (44.4)	1 (20.0)	30 (23.1)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	2 (40.0)	43 (25.6)
Any Treatment-related Serious AE	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Any AE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation[1]	0	1 (11.1)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (1.8)
Any AE Leading to Study Drug Reduced	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Any AE Leading to Study Drug Held	3 (75.0)	0	2 (40.0)	24 (18.5)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	31 (18.5)
Any AE Leading to On-Treatment Death[2]	0	0	1(20.0)	4 (3.1)	0	0	0	1 (20.0)	6 (3.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.1. Final database lock date: 18 Mar 2024.

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set.

Note: AEs presented in the summary tables included any adverse events that began or worsened on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). If a subject had the same AE more than once with different intensity/grade, then the event with the highest grade was tabulated.

1　AEs leading to permanent study drug discontinuation excluded AEs leading to death.

2　On-treatment was defined as first dose through 28 days after last dose of study drug.

全体で発現割合が 5%以上であった TEAE 及び治験薬と関連する TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）をそれぞれ表 3:7 及び表 3:8 に示す。

全体で発現割合が 10%以上であった TEAE は、疲労（34.5%）、悪心（31.0%）、下痢（26.8%）、嘔吐（20.8%）、頭痛及び食欲減退（各 19.6%）、関節痛（17.3%）、腹痛（16.1%）、貧血及び末梢性浮腫（各 13.1%）、咳嗽（11.3%）、便秘（10.7%）並びに背部痛（10.1%）であった。

全体で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連する TEAE は、疲労（19.6%）、悪心（17.9%）、下痢（14.9%）、嘔吐（8.9%）、貧血、心電図 QT 延長及び食欲減退（各 6.5%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%）であった。

表 3:7　　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Adverse Event	**4 (100.0)**	**9 (100.0)**	**5 (100.0)**	**128 (98.5)**	**5 (100.0)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**5 (100.0)**	**165 (98.2)**
Blood and Lymphatic System Disorders ［血液およびリンパ系障害］	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**2 (40.0)**	**23 (17.7)**	**1 (20.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (40.0)**	**32 (19.0)**
Anaemia［貧血］	1 (25.0)	0	2 (40.0)	15 (11.5)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (40.0)	22 (13.1)
Gastrointestinal Disorders ［胃腸障害］	**2 (50.0)**	**6 (66.7)**	**5 (100.0)**	**87 (66.9)**	**1 (20.0)**	**4 (66.7)**	**2 (50.0)**	**5 (100.0)**	**112 (66.7)**
Nausea［悪心］	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	39 (30.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)	52 (31.0)
Diarrhoea［下痢］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	35 (26.9)	0	3 (50.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	45 (26.8)
Vomiting［嘔吐］	2 (50.0)	4 (44.4)	1 (20.0)	25 (19.2)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	35 (20.8)
Abdominal pain［腹痛］	1 (25.0)	0	0	23 (17.7)	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	27 (16.1)
Constipation［便秘］	0	0	0	14 (10.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	18 (10.7)
Ascites［腹水］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Abdominal distension ［腹部膨満］	0	0	0	10 (7.7)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Abdominal pain upper ［上腹部痛］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	7 (5.4)	0	0	0	0	9 (5.4)
General Disorders and Administration Site Conditions ［一般・全身障害および投与部位の状態］	**1 (25.0)**	**5 (55.6)**	**2 (40.0)**	**74 (56.9)**	**2 (40.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**2 (40.0)**	**91 (54.2)**
Fatigue［疲労］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	52 (40.0)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	58 (34.5)
Oedema peripheral ［末梢性浮腫］	0	2 (22.2)	2 (40.0)	15 (11.5)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	22 (13.1)
Pyrexia［発熱］	0	1 (11.1)	0	15 (11.5)	0	0	0	0	16 (9.5)
Asthenia［無力症］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Infections and Infestations［感染症および寄生虫症］	**1 (25.0)**	**4 (44.4)**	**2 (40.0)**	**51 (39.2)**	**0**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**2 (40.0)**	**65 (38.7)**
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	0	1 (20.0)	10 (7.7)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	15 (8.9)
Urinary tract infection［尿路感染］	0	2 (22.2)	0	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	0	0	0	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)
Investigations［臨床検査］	**0**	**0**	**5 (100.0)**	**45 (34.6)**	**2 (40.0)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**3 (60.0)**	**61 (36.3)**
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	13 (10.0)	0	0	2 (50.0)	0	15 (8.9)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	12 (9.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	0	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	0	1 (20.0)	5 (3.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	0	10 (6.0)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Metabolism and Nutrition Disorders ［代謝および栄養障害］	**3 (75.0)**	**3 (33.3)**	**3 (60.0)**	**50 (38.5)**	**1 (20.0)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**4 (80.0)**	**70 (41.7)**
Decreased appetite ［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	27 (20.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	33 (19.6)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (11.1)	0	12 (9.2)	0	0	2 (50.0)	1 (20.0)	16 (9.5)
Hypokalaemia ［低カリウム血症］	0	0	0	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	14 (8.3)
Hyponatraemia ［低ナトリウム血症］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	10 (7.7)	0	0	1 (25.0)	0	13 (7.7)
Hypophosphataemia ［低リン酸血症］	0	1 (11.1)	0	10 (7.7)	0	0	0	2 (40.0)	13 (7.7)
Hypomagnesaemia ［低マグネシウム血症］	0	0	0	7 (5.4)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	9 (5.4)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders ［筋骨格系および結合組織障害］	**0**	**3 (33.3)**	**1 (20.0)**	**53 (40.8)**	**2 (40.0)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**65 (38.7)**
Arthralgia［関節痛］	0	1 (11.1)	0	24 (18.5)	1 (20.0)	0	0	3 (60.0)	29 (17.3)
Back pain［背部痛］	0	0	0	16 (12.3)	0	0	0	1 (20.0)	17 (10.1)
Pain in extremity［四肢痛］	0	0	1 (20.0)	13 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Myalgia［筋肉痛］	0	0	0	12 (9.2)	0	0	0	0	12 (7.1)
Nervous System Disorders ［神経系障害］	**2 (50.0)**	**6 (66.7)**	**2 (40.0)**	**58 (44.6)**	**5 (100.0)**	**2 (33.3)**	**3 (75.0)**	**1 (20.0)**	**79 (47.0)**
Headache［頭痛］	2 (50.0)	2 (22.2)	0	25 (19.2)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	0	33 (19.6)
Dizziness［浮動性めまい］	0	0	0	14 (10.8)	1 (20.0)	0	0	0	15 (8.9)
Aphasia［失語症］	0	2 (22.2)	0	9 (6.9)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	14 (8.3)
Seizure［痙攣発作］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	12 (7.1)
Neuropathy peripheral ［末梢性ニューロパチー］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Paraesthesia［錯感覚］	0	1 (11.1)	0	6 (4.6)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	9 (5.4)

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Psychiatric Disorders ［精神障害］	**1 (25.0)**	**2 (22.2)**	**0**	**25 (19.2)**	**3 (60.0)**	**2 (33.3)**	**0**	**2 (40.0)**	**35 (20.8)**
Insomnia［不眠症］	1 (25.0)	0	0	13 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Anxiety［不安］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Confusional state ［錯乱状態］	0	2 (22.2)	0	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders ［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	**1 (25.0)**	**3 (33.3)**	**3 (60.0)**	**46 (35.4)**	**0**	**2 (33.3)**	**1 (25.0)**	**3 (60.0)**	**59 (35.1)**
Cough［咳嗽］	0	1 (11.1)	0	15 (11.5)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	19 (11.3)
Dyspnoea［呼吸困難］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Nasal congestion［鼻閉］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	0	10 (6.0)
Vascular Disorders ［血管障害］	**2 (50.0)**	**2 (22.2)**	**0**	**17 (13.1)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**23 (13.7)**
Hypertension［高血圧］	1 (25.0)	0	0	8 6.2)	0	0	1 (25.0)	0	10 (6.0)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2. Final database lock date: 18 Mar 2024.

Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; QD = once daily; SAS = Safety Analysis Set; SOC = system organ class.

Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 26.1. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). Subjects were counted once within each PT and SOC. SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

表 3:8　全体で発現割合が 5%以上の治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Treatment-Related AE	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**5 (100.0)**	**88 (67.7)**	**2 (40.0)**	**5 (83.3)**	**3 (75.0)**	**4 (80.0)**	**109 (64.9)**
Blood and Lymphatic System Disorders［血液およびリンパ系障害］	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**11 (8.5)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**2 (40.0)**	**15 (8.9)**
Anaemia［貧血］	0	0	1 (20.0)	8 (6.2)	0	0	0	2 (40.0)	11 (6.5)
Gastrointestinal Disorders［胃腸障害］	**1 (25.0)**	**1 (11.1)**	**4 (80.0)**	**43 (33.1)**	**0**	**4 (66.7)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**58 (34.5)**
Nausea［悪心］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	22 (16.9)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	2 (40.0)	30 (17.9)
Diarrhoea［下痢］	0	0	2 (40.0)	19 (14.6)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	25 (14.9)
Vomiting［嘔吐］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	0	15 (8.9)
General Disorders and Administration Site Conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	**0**	**0**	**0**	**40 (30.8)**	**0**	**3 (50.0)**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**45 (26.8)**
Fatigue［疲労］	0	0	0	30 (23.1)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	33 (19.6)
Investigations［臨床検査］	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**28 (21.5)**	**1 (20.0)**	**2 (33.3)**	**3 (75.0)**	**3 (60.0)**	**38 (22.6)**
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	2 (50.0)	0	9 (5.4)

System Organ Class Preferred Term	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1,200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Metabolism and Nutrition Disorders **［代謝および栄養障害］**	**0**	**0**	**2 (40.0)**	**20 (15.4)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**29 (17.3)**
Decreased appetite ［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	7 (5.4)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5. Final database lock date: 18 Mar 2024.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term, QD = once daily, SOC = system organ class.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 26.1. Percentages were based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator). Subjects were counted once within each PT and SOC. SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

安全性解析対象集団全体で、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は 39.3%（66 例）であった。最も多く報告されたグレード 3 以上の TEAE は低ナトリウム血症であり、6 例（3.6%）に認められた。次いで、貧血、低リン酸血症及び腹水が各 5 例（3.0%）に、腹痛及び肺塞栓症が各 4 例（2.4%）に認められた。

QT 間隔延長は本剤の既知のリスクであり、本試験では厳密に監視した。特に注目すべき有害事象（AESI）としての QT 間隔延長を、MedDRA PT の心電図 QT 延長と定義した。安全性の解析を目的として、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（広域）を利用することにより、QT 間隔延長時に起きるトルサード　ド　ポアント及び不整脈と密接に関連する事象についての綿密な安全性評価を実施した。

安全性解析対象集団全体で、心電図 QT 延長（MedDRA PT）を発現した被験者は 15 例（8.9%）であったが、同時に失神、浮動性めまいが認められた被験者はいなかった。「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」（広域）に含まれる事象でグレード 3 以上のものは、心電図 QT 延長の 2 例（いずれもグレード 3）及び心停止の 1 例（グレード 5）であった。これらのうちグレード 5 の心停止は、本 SMQ で報告された唯一の重篤な有害事象であった。本剤投与中の QT 間隔延長に関連する事象の発現と、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤の併用との間に、明らかな関連性は認められなかった。

3.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

3.7.3.1　死亡

安全性解析対象集団全体で、死亡に至った TEAE を発現した被験者は 6 例（3.6%）であった。死亡に至った TEAE の内訳は、呼吸不全、急性呼吸不全、クロストリジウム・ディフィシレ感染、心停止、転倒及び処置による出血が各 1 例であり、いずれの事象も、治験責任医師により本剤との関連なしと判断された。

3.7.3.2　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団全体で、重篤な TEAE は 43 例（25.6%）に認められ、このうち本剤と関連する重篤な TEAE を発現した被験者は 3 例（1.8%）であった（グレード 3 の貧血、グレード 2 の大腸炎及び上室性期外収縮）。重篤な TEAE のうち 5 例以上に発現したものはなく、4 例（2.4%）に発熱及び痙攣発作、3 例（1.8%）に頭痛、2 例（1.2%）に腹水、胆道感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染、胸水、部分発作、錯乱状態、感染性胆管炎、及び肺炎が発現した。

3.7.3.3　他の重要な有害事象

本試験では、TEAE による治験薬の用量変更及び投与中止はまれであった。

安全性解析対象集団全体で、治験薬の投与中断に至った TEAE を発現した被験者は 31 例（18.5%）、治験薬の減量に至った TEAE を発現した被験者は 3 例（1.8%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は 3 例（1.8%）であった。

3.7.4　臨床検査値

本剤投与後の血液学的検査又は血液凝固検査で、臨床的に重要な変化は認められなかった。血液生化学検査では、以下の検査項目で、グレード 3 及び/又は 4 への検査値のシフトが認められた：ナトリウム（低値）、カルシウム（高値）、グルコース（高値）、マグネシウム（高値）、カリウム（高値、低値）、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、リン酸塩、アルブミン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。有害事象として報告された臨床検査値異常は、3.7.2 項に示した。

3.7.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

安全性解析対象集団全体で、本剤投与後の Fridericia 法を用いた心拍補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec 超かつ 500 msec 以下を示した被験者は 3 例（1.8%）、500 msec 超を示した被験者は 2 例（1.2%）であった。本剤投与後の QTcF 延長が 60 msec 超であった被験者は 10 例（6.0%）であった。

本剤投与後のバイタルサイン、身体的所見、LVEF 又は ECOG PS に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

3.8　結論

本剤の投与によって、主に胆管癌及び軟骨肉腫の被験者並びに造影剤で増強されない神経膠腫の被験者に、臨床的に意義のある疾患安定の徴候及び少数例での持続的な部分奏効が認められた。造影剤で増強される神経膠腫の過半数及びその他の IDH1m を有する固形腫瘍の被験者では疾患進行が認められた。胆管癌、軟骨肉腫及び造影剤で増強されない神経膠腫の被験者における本剤の投与期間の中央値及び PFS 率は、医学的必要性の高いこれらの適応症に対する臨床効果を示す予備的証拠となる。全般的に、進行性悪性固形腫瘍（神経膠腫を含む）の被験者に本剤を投与したとき、安全性に問題は認められず、忍容性は良好であることが示された。

3.9　付録

【付録 1】	治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 2】	治験薬投与下で発現した治験薬と関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）
【付録 3】	死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Adverse Event	4 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	128 (98.5)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	165 (98.2)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	2 (40.0)	23 (17.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	32 (19.0)
Anaemia［貧血］	1 (25.0)	0	2 (40.0)	15 (11.5)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (40.0)	22 (13.1)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	1 (11.1)	0	6 (4.6)	0	0	0	0	7 (4.2)
Leukopenia［白血球減少症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	3 (1.8)
Neutropenia［好中球減少症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Increased tendency to bruise［内出血発生の増加傾向］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Iron deficiency anaemia［鉄欠乏性貧血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Leukocytosis［白血球増加症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lymphopenia［リンパ球減少症］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Macrocytosis［大赤血球症］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Splenomegaly［脾腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac disorders［心臓障害］	0	0	0	15 (11.5)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	19 (11.3)
Palpitations［動悸］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	1 (20.0)	5 (3.0)
Sinus bradycardia［洞性徐脈］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Sinus tachycardia［洞性頻脈］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Angina pectoris［狭心症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Atrial fibrillation［心房細動］	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (1.2)
Bradycardia［徐脈］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Cardiac arrest［心停止］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Conduction disorder［伝導障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Supraventricular extrasystoles［上室性期外収縮］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Tachycardia［頻脈］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Ear and labyrinth disorders［耳および迷路障害］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Tinnitus［耳鳴］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Vertigo［回転性めまい］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Ear discomfort［耳不快感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoacusis［聴力低下］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Endocrine disorders［内分泌障害］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Hypothyroidism［甲状腺機能低下症］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Hyperthyroidism［甲状腺機能亢進症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye disorders［眼障害］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	16 (12.3)	0	0	2 (50.0)	1 (20.0)	21 (12.5)
Vision blurred［霧視］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	0	0	7 (4.2)
Dry eye［ドライアイ］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Photopsia［光視症］	0	0	1 (20.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (1.8)
Cataract［白内障］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Diplopia［複視］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Eye pain［眼痛］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Glaucoma［緑内障］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Visual impairment［視力障害］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Vitreous floaters［硝子体浮遊物］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Blepharospasm［眼瞼痙攣］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Dyschromatopsia［異常 3 色覚］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye inflammation［眼の炎症］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Myopia［近視］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ocular discomfort［眼部不快感］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Ocular hyperaemia［眼充血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Optic nerve disorder［視神経障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Visual field defect［視野欠損］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vitreous degeneration［硝子体変性］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	2 (50.0)	6 (66.7)	5 (100.0)	87 (66.9)	1 (20.0)	4 (66.7)	2 (50.0)	5 (100.0)	112 (66.7)
Nausea［悪心］	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	39 (30.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)	52 (31.0)
Diarrhoea［下痢］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	35 (26.9)	0	3 (50.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	45 (26.8)
Vomiting［嘔吐］	2 (50.0)	4 (44.4)	1 (20.0)	25 (19.2)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	35 (20.8)
Abdominal pain［腹痛］	1 (25.0)	0	0	23 (17.7)	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	27 (16.1)
Constipation［便秘］	0	0	0	14 (10.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	18 (10.7)
Ascites［腹水］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Abdominal distension［腹部膨満］	0	0	0	10 (7.7)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	7 (5.4)	0	0	0	0	9 (5.4)
Dyspepsia［消化不良］	0	1 (11.1)	0	5 (3.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	8 (4.8)
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	0	0	7 (4.2)
Dysphagia［嚥下障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	4 (3.1)	0	0	0	0	6 (3.6)
Gastritis［胃炎］	0	0	0	3 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0	4 (2.4)
Haemorrhoids［痔核］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (25.0)	0	4 (2.4)
Dry mouth［口内乾燥］	0	0	1 (20.0)	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Stomatitis［口内炎］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Anal incontinence［肛門失禁］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Colitis［大腸炎］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Eructation［おくび］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Flatulence［鼓腸］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Lip pain［口唇痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Toothache［歯痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Abdominal discomfort［腹部不快感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal hernia［腹部ヘルニア］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal pain lower［下腹部痛］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Abdominal wall haematoma［腹壁血腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anal fissure［裂肛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Crohn's disease［クローン病］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Diverticulum［憩室］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Duodenal ulcer［十二指腸潰瘍］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Duodenogastric reflux［十二指腸胃逆流］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Faeces pale［白色便］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Frequent bowel movements［排便回数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastric varices［胃静脈瘤］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorder［胃腸障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal haemorrhage［胃腸出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Glossitis［舌炎］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Haematemesis［吐血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haematochezia［血便排泄］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemorrhoidal haemorrhage［痔出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoaesthesia oral［口の感覚鈍麻］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Mouth ulceration［口腔内潰瘍形成］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Obstruction gastric［胃閉塞］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oesophageal varices haemorrhage［食道静脈瘤出血］	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Oesophagitis［食道炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oral disorder［口腔障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oral pain［口腔内痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Proctalgia［肛門周囲痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Proctitis［直腸炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rectal fissure［直腸裂］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rectal haemorrhage［直腸出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Salivary gland pain［唾液腺痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Umbilical hernia［臍ヘルニア］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage［上部消化管出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Varices oesophageal［食道静脈瘤］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Varicose veins of abdominal wall［腹壁静脈瘤］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (25.0)	5 (55.6)	2 (40.0)	74 (56.9)	2 (40.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	91 (54.2)
Fatigue［疲労］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	52 (40.0)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	58 (34.5)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	2 (22.2)	2 (40.0)	15 (11.5)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	22 (13.1)
Pyrexia［発熱］	0	1 (11.1)	0	15 (11.5)	0	0	0	0	16 (9.5)
Asthenia［無力症］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Chills［悪寒］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	7 (4.2)
Gait disturbance［歩行障害］	0	1 (11.1)	0	3 (2.3)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	6 (3.6)
Pain［疼痛］	0	1 (11.1)	0	5 (3.8)	0	0	0	0	6 (3.6)
Chest pain［胸痛］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Early satiety［早期満腹］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Influenza like illness［インフルエンザ様疾患］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Malaise［倦怠感］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	3 (1.8)
Chest discomfort［胸部不快感］	1 (25.0)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Non-cardiac chest pain［非心臓性胸痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Application site irritation［適用部位刺激感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Application site rash［適用部位発疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Feeling jittery［びくびく感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
General physical health deterioration［全身健康状態悪化］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Hernia［ヘルニア］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pelvic mass［骨盤腔内腫瘤］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Peripheral swelling［末梢腫脹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Swelling face［顔面腫脹］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Temperature intolerance［温度変化不耐症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Xerosis［乾燥症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	0	0	0	10 (7.7)	1 (20.0)	0	0	0	11 (6.5)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Biliary obstruction［胆道閉塞］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cholangitis［胆管炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic cytolysis［肝細胞融解］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic haematoma［肝血腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Jaundice［黄疸］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ocular icterus［黄疸眼］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Immune system disorders［免疫系障害］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	1 (20.0)	6 (3.6)
Seasonal allergy［季節性アレルギー］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Anaphylactic reaction［アナフィラキシー反応］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Contrast media allergy［造影剤アレルギー］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Contrast media reaction［造影剤反応］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypogammaglobulinaemia［低γグロブリン血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	1 (25.0)	4 (44.4)	2 (40.0)	51 (39.2)	0	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	65 (38.7)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	0	1 (20.0)	10 (7.7)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	15 (8.9)
Urinary tract infection［尿路感染］	0	2 (22.2)	0	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Nasopharyngitis［上咽頭炎］	0	0	0	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	9 (5.4)
Sinusitis［副鼻腔炎］	0	1 (11.1)	0	6 (4.6)	0	0	0	0	7 (4.2)
Bronchitis［気管支炎］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	1 (20.0)	6 (3.6)
Cellulitis［蜂巣炎］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Influenza［インフルエンザ］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Pneumonia［肺炎］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Conjunctivitis［結膜炎］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Gastroenteritis［胃腸炎］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Hordeolum［麦粒腫］	0	1 (11.1)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (1.8)
Tooth infection［歯感染］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Bacteraemia［菌血症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Biliary tract infection［胆道感染］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
COVID-19［COVID-19］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Cholangitis infective［感染性胆管炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (1.2)
Clostridium difficile infection［クロストリジウム・ディフィシレ感染］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Cystitis［膀胱炎］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Gastroenteritis viral［ウイルス性胃腸炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Herpes simplex［単純ヘルペス］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Herpes zoster［帯状疱疹］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Nail infection［爪感染］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Oral candidiasis［口腔カンジダ症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Oral herpes［口腔ヘルペス］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Rash pustular［膿疱性皮疹］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Viral infection［ウイルス感染］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Abdominal abscess［腹部膿瘍］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal infection［腹部感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anal abscess［肛門膿瘍］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anorectal infection［肛門直腸感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Bacteriuria［細菌尿］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
COVID-19 pneumonia［COVID-19 肺炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Candida infection［カンジダ感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Escherichia bacteraemia［大腸菌性菌血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Escherichia urinary tract infection［大腸菌性尿路感染］	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Folliculitis［毛包炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Genital herpes［陰部ヘルペス］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Infected dermal cyst［感染性皮膚嚢腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Klebsiella bacteraemia［クレブシエラ性菌血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Klebsiella infection［クレブシエラ感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Otitis media［中耳炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Periodontitis［歯周炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pharyngitis streptococcal［レンサ球菌性咽頭炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sepsis［敗血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin infection［皮膚感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Staphylococcal bacteraemia［ブドウ球菌性菌血症］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Streptococcal sepsis［レンサ球菌性敗血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tinea pedis［足部白癬］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tonsillitis［扁桃炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tooth abscess［歯膿瘍］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Urosepsis［尿路性敗血症］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Viral upper respiratory tract infection［ウイルス性上気道感染］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Vulvovaginal mycotic infection［外陰腟真菌感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Wound infection［創傷感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	1 (25.0)	3 (33.3)	0	21 (16.2)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	1 (20.0)	29 (17.3)
Fall［転倒］	0	1 (11.1)	0	5 (3.8)	0	0	0	1 (20.0)	7 (4.2)
Procedural pain［処置による疼痛］	0	0	0	4 (3.1)	1 (20.0)	0	0	0	5 (3.0)
Arthropod bite［節足動物咬傷］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (25.0)	0	4 (2.4)
Contusion［挫傷］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Rib fracture［肋骨骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Brain herniation［脳ヘルニア］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Chest injury［胸部損傷］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Concussion［脳振盪］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Foot fracture［足骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Head injury［頭部損傷］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hip fracture［股関節部骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Incision site oedema［切開部位浮腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Incision site pain［切開部位痛］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Limb traumatic amputation［四肢外傷性切断］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Muscle strain［肉離れ］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pelvic fracture［骨盤骨折］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Post lumbar puncture syndrome［腰椎穿刺後症候群］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Procedural dizziness［処置によるめまい］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Procedural haemorrhage［処置による出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Procedural nausea［処置による悪心］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Procedural vomiting［処置による嘔吐］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin laceration［皮膚裂傷］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Stress fracture［ストレス骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tendon injury［腱損傷］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Thoracic vertebral fracture［胸椎骨折］	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Upper limb fracture［上肢骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vascular pseudoaneurysm［血管偽動脈瘤］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Investigations［臨床検査］	0	0	5 (100.0)	45 (34.6)	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	61 (36.3)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	13 (10.0)	0	0	2 (50.0)	0	15 (8.9)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	12 (9.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	0	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	0	10 (6.0)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	0	1 (20.0)	5 (3.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	0	10 (6.0)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Weight decreased［体重減少］	0	0	0	6 (4.6)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	8 (4.8)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	0	0	0	4 (3.1)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	6 (3.6)
Weight increased［体重増加］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	1 (25.0)	0	5 (3.0)
Platelet count decreased［血小板数減少］	0	0	0	4 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	5 (3.0)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	0	0	0	3 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0	4 (2.4)
Blood cholesterol increased［血中コレステロール増加］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Blood lactate dehydrogenase increased［血中乳酸脱水素酵素増加］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Blood phosphorus decreased［血中リン減少］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased［血中甲状腺刺激ホルモン増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Activated partial thromboplastin time prolonged［活性化部分トロンボプラスチン時間延長］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased［血中クレアチンホスホキナーゼ増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood glucose increased［血中ブドウ糖増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood uric acid increased［血中尿酸増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Herpes simplex test positive［単純ヘルペス検査陽性］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lymphocyte count increased［リンパ球数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Monocyte count increased［単球数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Troponin increased［トロポニン増加］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
White blood cell count increased［白血球数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
White blood cells urine positive［尿中白血球陽性］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	3 (75.0)	3 (33.3)	3 (60.0)	50 (38.5)	1 (20.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	70 (41.7)
Decreased appetite［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	27 (20.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	33 (19.6)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	1 (11.1)	0	12 (9.2)	0	0	2 (50.0)	1 (20.0)	16 (9.5)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	0	0	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	14 (8.3)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	10 (7.7)	0	0	1 (25.0)	0	13 (7.7)
Hypophosphataemia［低リン血症］	0	1 (11.1)	0	10 (7.7)	0	0	0	2 (40.0)	13 (7.7)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	0	0	0	7 (5.4)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	9 (5.4)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	0	1 (20.0)	8 (4.8)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Hypocalcaemia［低カルシウム血症］	1 (25.0)	0	1 (20.0)	4 (3.1)	0	0	1 (25.0)	0	7 (4.2)
Dehydration［脱水］	0	0	0	5 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	6 (3.6)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	1 (25.0)	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.4)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Hypoglycaemia［低血糖］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Hypercholesterolaemia［高コレステロール血症］	0	0	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	2 (1.2)
Hypertriglyceridaemia［高トリグリセリド血症］	0	0	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	2 (1.2)
Abnormal loss of weight［異常体重減少］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Acidosis［アシドーシス］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Appetite disorder［食欲障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Failure to thrive［発育不全］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Fluid retention［体液貯留］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gout［痛風］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypermagnesaemia［高マグネシウム血症］	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoalbuminaemia［低アルブミン血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoproteinaemia［低蛋白血症］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Lactic acidosis［乳酸アシドーシス］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Polydipsia［多飲症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	0	3 (33.3)	1 (20.0)	53 (40.8)	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	65 (38.7)
Arthralgia［関節痛］	0	1 (11.1)	0	24 (18.5)	1 (20.0)	0	0	3 (60.0)	29 (17.3)
Back pain［背部痛］	0	0	0	16 (12.3)	0	0	0	1 (20.0)	17 (10.1)
Pain in extremity［四肢痛］	0	0	1 (20.0)	13 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Myalgia［筋肉痛］	0	0	0	12 (9.2)	0	0	0	0	12 (7.1)
Muscular weakness［筋力低下］	0	1 (11.1)	0	6 (4.6)	1 (20.0)	0	0	0	8 (4.8)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Musculoskeletal chest pain［筋骨格系胸痛］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	1 (20.0)	7 (4.2)
Neck pain［頚部痛］	0	2 (22.2)	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	5 (3.0)
Flank pain［側腹部痛］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Muscle spasms［筋痙縮］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Joint stiffness［関節硬直］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Musculoskeletal pain［筋骨格痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (20.0)	3 (1.8)
Bone pain［骨痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Osteoarthritis［変形性関節症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Pain in jaw［顎痛］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Bursitis［滑液包炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Groin pain［鼠径部痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Joint effusion［関節滲出液］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Joint swelling［関節腫脹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Muscle twitching［筋攣縮］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal discomfort［筋骨格不快感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pathological fracture［病的骨折］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Plantar fasciitis［足底筋膜炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sacral pain［仙骨痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	8 (4.8)
Basal cell carcinoma［基底細胞癌］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Benign neoplasm of skin［皮膚良性新生物］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Haemangioma of skin［皮膚血管腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pyogenic granuloma［化膿性肉芽腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Seborrhoeic keratosis［脂漏性角化症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Squamous cell carcinoma［扁平上皮癌］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tumour pain［腫瘍疼痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Uterine leiomyoma［子宮平滑筋腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders［神経系障害］	2 (50.0)	6 (66.7)	2 (40.0)	58 (44.6)	5 (100.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	1 (20.0)	79 (47.0)
Headache［頭痛］	2 (50.0)	2 (22.2)	0	25 (19.2)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	0	33 (19.6)
Dizziness［浮動性めまい］	0	0	0	14 (10.8)	1 (20.0)	0	0	0	15 (8.9)
Aphasia［失語症］	0	2 (22.2)	0	9 (6.9)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	14 (8.3)
Seizure［痙攣発作］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	12 (7.1)
Neuropathy peripheral［末梢性ニューロパチー］	0	1 (11.1)	1 (20.0)	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Paraesthesia［錯感覚］	0	1 (11.1)	0	6 (4.6)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	9 (5.4)
Memory impairment［記憶障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	4 (3.1)	1 (20.0)	0	0	0	7 (4.2)
Cognitive disorder［認知障害］	0	1 (11.1)	0	2 (1.5)	1 (20.0)	0	0	0	4 (2.4)
Dysgeusia［味覚不全］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Hypoaesthesia［感覚鈍麻］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	2 (50.0)	0	4 (2.4)
Partial seizures［部分発作］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	4 (2.4)
Somnolence［傾眠］	0	1 (11.1)	0	2 (1.5)	0	1 (16.7)	0	0	4 (2.4)
Brain oedema［脳浮腫］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	3 (1.8)
Hemiparesis［不全片麻痺］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Amnesia［健忘］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Ataxia［運動失調］	0	0	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	2 (1.2)
Cerebral ischaemia［脳虚血］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Depressed level of consciousness［意識レベルの低下］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Disturbance in attention［注意力障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Dysarthria［構語障害］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Facial paralysis［顔面麻痺］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Hemiplegia［片麻痺］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Migraine［片頭痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Muscle spasticity［筋痙直］	0	0	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	2 (1.2)
Neuralgia［神経痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Sciatica［坐骨神経痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Sinus headache［副鼻腔炎に伴う頭痛］	0	0	1 (20.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Tremor［振戦］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Balance disorder［平衡障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Burning sensation［灼熱感］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cerebral haemorrhage［脳出血］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dysmetria［測定障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Encephalopathy［脳症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Epilepsy［てんかん］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Facial paresis［顔面不全麻痺］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemorrhage intracranial［頭蓋内出血］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hemihypoaesthesia［片側感覚鈍麻］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic encephalopathy［肝性脳症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lethargy［嗜眠］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Monoplegia［単麻痺］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Nerve compression［神経圧迫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neurologic neglect syndrome［神経学的無視症候群］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Phantom limb syndrome［幻肢症候群］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Post herpetic neuralgia［ヘルペス後神経痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pyramidal tract syndrome［錐体路症候群］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Radicular pain［神経根痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sensory disturbance［感覚障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Taste disorder［味覚障害］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Product issues［製品の問題］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Thrombosis in device［医療機器内血栓］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders［精神障害］	1 (25.0)	2 (22.2)	0	25 (19.2)	3 (60.0)	2 (33.3)	0	2 (40.0)	35 (20.8)
Insomnia［不眠症］	1 (25.0)	0	0	13 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Anxiety［不安］	0	0	0	7 (5.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Confusional state［錯乱状態］	0	2 (22.2)	0	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0	0	9 (5.4)
Depression［うつ病］	0	0	0	5 (3.8)	2 (40.0)	1 (16.7)	0	0	8 (4.8)
Disorientation［失見当識］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Hallucination［幻覚］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Libido increased［リビドー亢進］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Personality change［人格変化］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychomotor retardation［精神運動制止］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Sleep disorder［睡眠障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	14 (10.8)	0	0	0	1 (20.0)	18 (10.7)
Haematuria［血尿］	0	0	1 (20.0)	3 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.4)
Pollakiuria［頻尿］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Acute kidney injury［急性腎障害］	1 (25.0)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Proteinuria［蛋白尿］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Urinary incontinence［尿失禁］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Urinary retention［尿閉］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dysuria［排尿困難］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Hydronephrosis［水腎症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Micturition urgency［尿意切迫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Nocturia［夜間頻尿］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Renal impairment［腎機能障害］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Renal pain［腎臓痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urinary tract discomfort［尿路不快感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urinary tract obstruction［尿路閉塞］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urinary tract pain［尿路痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders［生殖系および乳房障害］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	10 (6.0)
Erectile dysfunction［勃起不全］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Heavy menstrual bleeding［重度月経出血］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Menstruation irregular［不規則月経］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ovarian cyst［卵巣嚢胞］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pelvic discomfort［骨盤不快感］	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Pelvic pain［骨盤痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Penile pain［陰茎痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Perineal pain［会陰痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Scrotal oedema［陰嚢浮腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vaginal haemorrhage［膣出血］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (25.0)	3 (33.3)	3 (60.0)	46 (35.4)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)	59 (35.1)
Cough［咳嗽］	0	1 (11.1)	0	15 (11.5)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	19 (11.3)
Dyspnoea［呼吸困難］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	8 (6.2)	0	0	0	1 (20.0)	12 (7.1)
Nasal congestion［鼻閉］	0	1 (11.1)	0	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	0	10 (6.0)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Dyspnoea exertional［労作性呼吸困難］	0	0	1 (20.0)	7 (5.4)	0	0	0	0	8 (4.8)
Pleural effusion［胸水］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	0	0	7 (4.2)
Oropharyngeal pain［口腔咽頭痛］	1 (25.0)	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	6 (3.6)
Epistaxis［鼻出血］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	1 (20.0)	5 (3.0)
Productive cough［湿性咳嗽］	0	1 (11.1)	0	3 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0	5 (3.0)
Pulmonary embolism［肺塞栓症］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Wheezing［喘鳴］	0	1 (11.1)	0	3 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.4)
Lower respiratory tract congestion［下気道うっ血］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Aspiration［誤嚥］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dysphonia［発声障害］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Respiratory failure［呼吸不全］	0	0	1 (20.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Rhinorrhoea［鼻漏］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Sinus pain［副鼻腔痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Acute respiratory failure［急性呼吸不全］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemoptysis［喀血］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hiccups［しゃっくり］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Laryngospasm［喉頭痙攣］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Nasal obstruction［鼻閉塞］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Pneumothorax［気胸］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Pulmonary oedema［肺水腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rales［ラ音］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Reflux laryngitis［逆流性喉頭炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory symptom［呼吸器症状］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rhinitis allergic［アレルギー性鼻炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sinus congestion［副鼻腔うっ血］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Sleep apnoea syndrome［睡眠時無呼吸症候群］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	30 (23.1)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	35 (20.8)
Pruritus［そう痒症］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	0	0	7 (4.2)
Rash［発疹］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Alopecia［脱毛症］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Dry skin［皮膚乾燥］	0	0	0	4 (3.1)	1 (20.0)	0	0	0	5 (3.0)
Night sweats［寝汗］	0	0	1 (20.0)	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	4 (2.4)
Acne［ざ瘡］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Skin lesion［皮膚病変］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Urticaria［蕁麻疹］	1 (25.0)	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (1.8)
Erythema［紅斑］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dermal cyst［皮膚嚢腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermatitis acneiform［ざ瘡様皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermatitis allergic［アレルギー性皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermatitis contact［接触皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ingrown hair［内方発育毛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Onychoclasis［爪破損］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Papule［丘疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Photosensitivity reaction［光線過敏性反応］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Purpura［紫斑］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash erythematous［紅斑性皮疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash macular［斑状皮疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash papular［丘疹性皮疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Scab［痂皮］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Seborrhoeic dermatitis［脂漏性皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Surgical and medical procedures［外科および内科処置］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Therapy change［治療変更］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Vascular disorders［血管障害］	2 (50.0)	2 (22.2)	0	17 (13.1)	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	23 (13.7)
Hypertension［高血圧］	1 (25.0)	0	0	8 (6.2)	0	0	1 (25.0)	0	10 (6.0)
Deep vein thrombosis［深部静脈血栓症］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	1 (20.0)	5 (3.0)
Hot flush［ほてり］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Hypotension［低血圧］	1 (25.0)	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
Flushing［潮紅］	0	1 (11.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.2)
Embolism［塞栓症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Embolism venous［静脈塞栓症］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Haematoma［血腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Thrombosis［血栓症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vena cava thrombosis［大静脈血栓症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.2.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
At Least 1 Treatment-Related Adverse Event	1 (25.0)	1 (11.1)	5 (100.0)	88 (67.7)	2 (40.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	4 (80.0)	109 (64.9)
Blood and lymphatic system disorders［血液およびリンパ系障害］	0	0	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	15 (8.9)
Anaemia［貧血］	0	0	1 (20.0)	8 (6.2)	0	0	0	2 (40.0)	11 (6.5)
Thrombocytopenia［血小板減少症］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Leukopenia［白血球減少症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Neutropenia［好中球減少症］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Cardiac disorders［心臓障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	4 (2.4)
Palpitations［動悸］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Bradycardia［徐脈］	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.6)
Supraventricular extrasystoles［上室性期外収縮］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Eye disorders［眼障害］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dry eye［ドライアイ］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vision blurred［霧視］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders［胃腸障害］	1 (25.0)	1 (11.1)	4 (80.0)	43 (33.1)	0	4 (66.7)	2 (50.0)	3 (60.0)	58 (34.5)
Nausea［悪心］	0	1 (11.1)	2 (40.0)	22 (16.9)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	2 (40.0)	30 (17.9)
Diarrhoea［下痢］	0	0	2 (40.0)	19 (14.6)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	25 (14.9)
Vomiting［嘔吐］	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (8.5)	0	0	1 (25.0)	0	15 (8.9)
Abdominal pain［腹痛］	1 (25.0)	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	5 (3.0)
Constipation［便秘］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (25.0)	0	4 (2.4)
Abdominal distension［腹部膨満］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Abdominal pain upper［上腹部痛］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dyspepsia［消化不良］	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (1.2)
Colitis［大腸炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dry mouth［口内乾燥］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Dysphagia［嚥下障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Eructation［おくび］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Frequent bowel movements［排便回数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastrooesophageal reflux disease［胃食道逆流性疾患］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Glossitis［舌炎］	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Stomatitis［口内炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions［一般・全身障害および投与部位の状態］	0	0	0	40 (30.8)	0	3 (50.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	45 (26.8)
Fatigue［疲労］	0	0	0	30 (23.1)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	33 (19.6)
Oedema peripheral［末梢性浮腫］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Asthenia［無力症］	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (16.7)	0	0	3 (1.8)
Chills［悪寒］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Pyrexia［発熱］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Chest pain［胸痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pain［疼痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Xerosis［乾燥症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders［肝胆道系障害］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Hyperbilirubinaemia［高ビリルビン血症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Infections and infestations［感染症および寄生虫症］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Herpes zoster［帯状疱疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sinusitis［副鼻腔炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection［上気道感染］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Contusion［挫傷］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Investigations［臨床検査］	0	0	1 (20.0)	28 (21.5)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	3 (60.0)	38 (22.6)
Electrocardiogram QT prolonged［心電図 QT 延長］	0	0	1 (20.0)	8 (6.2)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Aspartate aminotransferase increased［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	7 (5.4)	0	0	2 (50.0)	0	9 (5.4)
Neutrophil count decreased［好中球数減少］	0	0	0	5 (3.8)	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	8 (4.8)
White blood cell count decreased［白血球数減少］	0	0	0	6 (4.6)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0	8 (4.8)
Weight decreased［体重減少］	0	0	0	4 (3.1)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	6 (3.6)
Blood alkaline phosphatase increased［血中アルカリホスファターゼ増加］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Alanine aminotransferase increased［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (25.0)	0	3 (1.8)
Lymphocyte count decreased［リンパ球数減少］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Platelet count decreased［血小板数減少］	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (16.7)	0	0	3 (1.8)
Blood creatinine increased［血中クレアチニン増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Blood bilirubin increased［血中ビリルビン増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased［血中クレアチンホスホキナーゼ増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood lactate dehydrogenase increased［血中乳酸脱水素酵素増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Blood phosphorus decreased［血中リン減少］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Blood thyroid stimulating hormone increased［血中甲状腺刺激ホルモン増加］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Monocyte count increased［単球数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
White blood cell count increased［白血球数増加］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders［代謝および栄養障害］	0	0	2 (40.0)	20 (15.4)	0	2 (33.3)	2 (50.0)	3 (60.0)	29 (17.3)
Decreased appetite［食欲減退］	0	0	2 (40.0)	7 (5.4)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	11 (6.5)
Hyponatraemia［低ナトリウム血症］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	1 (25.0)	0	5 (3.0)
Hypophosphataemia［低リン血症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (40.0)	4 (2.4)
Hyperglycaemia［高血糖］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	3 (1.8)
Dehydration［脱水］	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (1.2)
Hypercalcaemia［高カルシウム血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Hypomagnesaemia［低マグネシウム血症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Abnormal loss of weight［異常体重減少］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Failure to thrive［発育不全］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Fluid retention［体液貯留］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypercholesterolaemia［高コレステロール血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperkalaemia［高カリウム血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypertriglyceridaemia［高トリグリセリド血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperuricaemia［高尿酸血症］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Hypokalaemia［低カリウム血症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders［筋骨格系および結合組織障害］	0	0	0	14 (10.8)	0	0	0	1 (20.0)	15 (8.9)
Arthralgia［関節痛］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Myalgia［筋肉痛］	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.0)
Muscle spasms［筋痙縮］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Back pain［背部痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Muscular weakness［筋力低下］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal discomfort［筋骨格不快感］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pain in extremity［四肢痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tumour pain［腫瘍疼痛］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders［神経系障害］	0	0	0	16 (12.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	19 (11.3)
Dizziness［浮動性めまい］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Headache［頭痛］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Dysgeusia［味覚不全］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (20.0)	4 (2.4)
Aphasia［失語症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Brain oedema［脳浮腫］	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (0.6)
Muscle spasticity［筋痙直］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Taste disorder［味覚障害］	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.6)
Tremor［振戦］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders［精神障害］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Insomnia［不眠症］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Anxiety［不安］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Libido increased［リビドー亢進］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Renal and urinary disorders［腎および尿路障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)	2 (1.2)
Dysuria［排尿困難］	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.6)
Haematuria［血尿］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Micturition urgency［尿意切迫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders［生殖系および乳房障害］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Menstruation irregular［不規則月経］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ovarian cyst［卵巣嚢胞］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Scrotal oedema［陰嚢浮腫］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Cough［咳嗽］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dysphonia［発声障害］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Nasal congestion［鼻閉］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders［皮膚および皮下組織障害］	0	0	0	18 (13.8)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	20 (11.9)
Rash maculo-papular［斑状丘疹状皮疹］	0	0	0	6 (4.6)	0	0	0	0	6 (3.6)
Pruritus［そう痒症］	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (2.4)
Rash［発疹］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Dry skin［皮膚乾燥］	0	0	0	1 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0	2 (1.2)
Night sweats［寝汗］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (25.0)	0	2 (1.2)
Acne［ざ瘡］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Alopecia［脱毛症］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermatitis acneiform［ざ瘡様皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.

Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.

Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).

Subjects are counted once within each PT and SOC.

SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

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

Study AG120-C-002 － Disease: All Disease Types

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	100 mg BID (N=4) n (%)	300 mg QD (N=9) n (%)	400 mg QD (N=5) n (%)	500 mg QD (N=130) n (%)	600 mg QD (N=5) n (%)	800 mg QD (N=6) n (%)	900 mg QD (N=4) n (%)	1200 mg QD (N=5) n (%)	Overall (N=168) n (%)
Erythema［紅斑］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Onychoclasis［爪破損］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash erythematous［紅斑性皮疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash macular［斑状皮疹］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Seborrhoeic dermatitis［脂漏性皮膚炎］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders［血管障害］	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.8)
Hypertension［高血圧］	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.2)
Flushing［潮紅］	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Source: m5.3.5.2.4 AG120-C-002 CSR Final Addendum Table 14.3.1.5.　Final Database Lock Date: 18 Mar 2024.
Safety analysis set (SAS): all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of study treatment, classified to the dose received.
Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Percentages are based on the number of subjects in the SAS in each column (denominator).
Subjects are counted once within each PT and SOC.
SOC was sorted alphabetically and PT was sorted by descending frequency of overall dose group.

付録３　死亡例及び治験薬と関連する重篤な有害事象発現例の叙述

AG120-C-002 試験の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による死亡例及び本剤と関連する重篤な TEAE 発現例の叙述を以下に示す。
被験者番号末尾の上付記号については、*が TEAE による死亡例、#が本剤と関連する重篤な TEAE 発現例であることを示す。なお、被験者番号 [redacted] で認められた重篤な有害事象（2 件）は、治験薬投与終了後 28 日以降に発現したため TEAE ではないが、本剤と関連すると判断されたため、以下に叙述を含めた。

1.　被験者番号 [redacted]*#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (241.5)
Diagnosis:	Cholangiocarcinoma (Stage II at Screening)	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	7[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	1182
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Death
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE, Death Without Disease Progression, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression, AESI: Cardiac Arrhythmias (QTcF ≥500 msec) and/or QT Prolongation (Grade ≥3)						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Dehydration (dehydration) 脱水	[redacted] 20[redacted] (49) [redacted] 20[redacted] (50)	Not related	3	SAE	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Hip fracture (intertrochanteric fracture of the right hip) 股関節部骨折	[redacted] 20[redacted] (158) [redacted] 20[redacted] (161)	Not related	3	SAE	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Blood bilirubin increased (increased bilirubin) 血中ビリルビン増加	[redacted] 20[redacted] (335) [redacted] 20[redacted] (393)	Not related	4	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved

Biliary obstruction (hepatobiliary disorder, other: biliary obstruction) 胆道閉塞	[redacted] 20[redacted] (356) [redacted] 20[redacted] (357)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Pulmonary oedema (pulmonary edema) 肺水腫	[redacted] 20[redacted] (1090) [redacted] 20[redacted] (1100)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Pneumonia (lung infection) 肺炎	[redacted] 20[redacted] (1090) [redacted] 20[redacted] (1103)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Colitis (colitis) 大腸炎	[redacted] 20[redacted] (1131) [redacted] 20[redacted] (1134)	Probably related	2	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Pyrexia (fever) 発熱	[redacted] 20[redacted] (1131) [redacted] 20[redacted] (1134)	Not related	1	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Angina pectoris (cardiac chest pain) 狭心症	[redacted] 20[redacted] (1175) [redacted] 20[redacted] (1182)	Not related	2	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved with sequelae
Cardiac arrest (cardiac arrest) 心停止	[redacted] 20[redacted] (1182) [redacted] 20[redacted] (1182)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE, AESI	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は7[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg 1日1回（QD）の初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は疾患安定（SD）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、floxuridine、gemcitabine及びoxaliplatinを含む1レジメンの全身療法であった。放射線療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
既往歴は、乳癌第1期、労作時呼吸困難及び疲労であった。
併存症は、便秘、うつ病、憩室、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫、変形性関節症、爪囲炎、歯膿瘍及び尿路感染であった。
脱水の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atenolol、atropine、carvedilol、docusate、lorazepam、nitrofurantoin、omeprazole、paroxetine、prochlorperazine maleate及びursodeoxycholic acidであった。
血中ビリルビン増加の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atenolol、atropine、carvedilol、docusate、lorazepam、omeprazole、prochlorperazine、sulfamethoxazole/trimethoprim、ursodeoxycholic acid及びzolpidemであった。
肺水腫及び肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atenolol、atropine、carvedilol、docusate、lorazepam、omeprazole、prochlorperazine、sulfamethoxazole/trimethoprim、ursodeoxycholic acid、zolpidem、dexlansoprazole、furosemide及びmagnesium oxideであった。

大腸炎及び発熱の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atenolol、atropine、carvedilol、docusate、lorazepam、omeprazole、prochlorperazine、sulfamethoxazole/trimethoprim、ursodeoxycholic acid、zolpidem、dexlansoprazole、furosemide、magnesium oxide、ipratropium、vancomycin及びsalbutamolであった。 狭心症及び心停止の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、atenolol、atropine、carvedilol、docusate、lorazepam、omeprazole、prochlorperazine、sulfamethoxazole/trimethoprim、zolpidem、dexlansoprazole、furosemide、ipratropium、vancomycin及びsalbutamolであった。	
20[redacted] (Day 15)	被験者は夜間頻尿（グレード1）及び疲労（グレード2）と診断された。これらの事象は非重篤な有害事象（AE）であった。
20[redacted] (Day 29)	被験者は末梢性浮腫（グレード2）、不安（グレード1）及び悪心（グレード1）と診断された。これらの事象は非重篤なAEであった。不安に対して、lorazepamによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 43)	疲労はグレード1に改善した。
20[redacted] (Day 48)	被験者は悪寒（グレード1）、四肢痛（グレード1）、湿性咳嗽（グレード1）及び食欲減退（グレード1）と診断された。これらの事象は非重篤なAEであった。これらはすべて、以下に記載した脱水の発現時に継続していた。
20[redacted] (Day 49)	被験者は脱水（グレード3）により入院した。本事象は重篤な有害事象（SAE）であった。事象発現時の臨床検査結果は報告されなかった。脱水は食欲減退及び原疾患が原因とされた。輸液の静脈内（IV）投与による治療が実施された。治験薬の投与は変更されなかった。
20[redacted] (Day 50)	被験者は退院した。
20[redacted] (Day 51)	重篤な脱水は非重篤なAE（グレード1）に改善したと考えられた。本事象に対する追加の治療は報告されなかった。
20[redacted] (Day 54)	脱水、悪寒、四肢痛及び湿性咳嗽は回復した。末梢性浮腫は軽快した。
	治験責任医師は、脱水は治験薬と関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 55)	末梢性浮腫はグレード1に軽快したが、継続していた。
20[redacted] (Day 56)	夜間頻尿は回復した。
20[redacted] (Day 57)	疲労がグレード2に悪化した。
20[redacted] (Day 64)	疲労はグレード1に改善した。同日、悪心、不安及び食欲減退は回復した。
20[redacted] (Day 148)	血中ビリルビン増加（グレード2）が認められた。本事象は非重篤なAEであった。本事象により、治験薬の用量は250 mg QDに減量された。 同日、臨床検査値は、ビリルビン34.2 µmol/L［正常範囲（NR）：0～17.1］、ALT 48 U/L（NR：5～37）、AST 78 U/L（NR：10～37）及びALP 323 U/L（NR：45～129）であった。グレード1の疲労は回復した。
20[redacted] (Day 156)	血中ビリルビン増加（グレード1）（臨床検査結果は入手できなかった）及び尿路感染（グレード1）が認められた。これらの事象は非重篤なAEであった。これらの事象により、治験薬は休薬された。治験薬は2日間の休薬後、20[redacted]（Day 158）に以前の用量250 mg QDで再開された。
20[redacted] (Day 158)	被験者は自宅でつまずいて転倒し、股関節部骨折（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。翌日、髄内釘を用いた右股関節開放整復術が実施された。術後、右下肢への25%までの体重負荷が指示された。病理検査の結果、悪性腫瘍は認められなかった。治験薬の投与は変更されなかった。
20[redacted] (Day 161)	股関節部骨折は回復した。翌日、尿路感染症の予防目的でciprofloxacinによる治療が開始され、地元の施設でリハビリテーション治療を継続するため退院した。
	治験責任医師は、股関節部骨折は治験薬と関連がないと判断した。

	試験中、血中ビリルビン増加（グレード1からグレード3）が6件及び血中アルカリホスファターゼ増加（グレード2）が2件発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 309)	臨床検査値は、ALT 39 U/L、AST 40 U/L（グレード1）、ALP 389 U/L（グレード2）、総ビリルビン92.34 µmol/L（グレード3）、直接ビリルビン76.95 µmol/L及び間接ビリルビン15.39 µmol/Lであった。血中ビリルビン増加（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。同日、本事象により治験薬は休薬された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 329)	臨床検査値は、ALT 55 U/L、AST 65 U/L（グレード1）、ALP 428 U/L（グレード2）及び総ビリルビン171 µmol/L（グレード3）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。同日、本事象は回復した。本事象により、治験薬は休薬が継続された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 335)	非重篤なAEである血中ビリルビン増加（グレード3）が悪化し、血中ビリルビン増加（グレード4）がSAEとして報告された。臨床検査値は、ALT 60 U/L（グレード1）、AST 68 U/L（グレード1）、ALP 432 U/L（グレード2）及び総ビリルビン239.4 µmol/L（グレード4）であった。画像診断の結果、疾患は安定していることが確認された。本事象により、治験薬は休薬が継続された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 356)	被験者は血中ビリルビン増加（グレード4）及び胆道閉塞（グレード3）により入院した。これらの事象はSAEであった。入院時、臨床検査値は、ALT 39 U/L、AST 70 U/L（グレード1）、ALP 330 U/L（グレード2）及び総ビリルビン295.83 µmol/L（グレード4）であった。本事象により、治験薬は休薬が継続された。同日、胆管ステントが合併症の発現なく留置された。発熱及び臨床検査結果の変動を観察するため入院が継続された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 357)	ビリルビンは193.23 µmol/L（11.3 mg/dL）であった。胆道閉塞は回復し、被験者は安定した状態で退院した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 393)	臨床検査値は、ALT 30 U/L、AST 31 U/L、ALP 270 U/L（グレード1）、総ビリルビン34.2 µmol/L（グレード2）、直接ビリルビン23.94 µmol/L及び間接ビリルビン10.26 µmol/Lであった。血中ビリルビン増加は回復したと判断された。ビリルビンの結果が改善したため、同日、治験薬が再開された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 421)	臨床検査値は、ALT 20 U/L、AST 24 U/L、ALP 266 U/L（グレード1）、総ビリルビン15.39 µmol/L、直接ビリルビン11.97 µmol/L及び間接ビリルビン3.42 µmol/Lであった。
	治験責任医師は、血中ビリルビン増加及び胆道閉塞は治験薬と関連がないと判断した。治験責任医師は、原疾患が原因の可能性があると報告した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1090)	震え、悪寒、咳嗽、喀血及び鼻閉を伴うグレード2の発熱が発現した。被験者は、肺水腫（グレード3）及び肺炎（グレード3）により入院した。これらの事象はSAEであった。肺炎及びうっ血性心不全の悪化により低酸素性呼吸不全が認められた。入院時、心エコー検査で、既知の弁膜性心疾患及び肺高血圧症が認められた。胸部X線で、左上葉及び左下葉の浸潤が認められた。各種培養が実施されたが、結果は提供されなかった。入院中の臨床検査結果も提供されなかった。Cefepime IV投与、vancomycin IV投与及びipratropiumによる治療が実施された。発熱に対して、furosemide、salbutamol、酸素補給及び輸液IV投与による治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1093)	これらの事象により、治験薬は休薬された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1095)	再度実施した胸部X線で浸潤の部分的な回復が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1097)	Cefepime及びvancomycinはciprofloxacin経口剤に切り替えられた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1098)	胸部X線で、肺炎に一致する浸潤が継続して認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1100)	被験者は、咳嗽はほとんどなくなり改善し、胸部圧迫感及び急性呼吸困難を否定した。同日、肺水腫は回復したと判断された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1101)	急性拡張期うっ血性心不全及び急性肺水腫に対して、furosemide IV投与による治療が実施された。また、経鼻カニューレを介した酸素補給が実施された。

20[redacted] (Day 1103)	Ciprofloxacinによる治療が完了し、furosemide IV投与が中止された。 肺炎は回復し、同日、被験者は退院した。退院後、抗生物質又は酸素補給による追加の治療は必要とされなかった。
	治験責任医師は、肺水腫及び肺炎は治験薬と関連がないと判断した。
20[redacted] (Day 1105)	治験薬が再開された。
20[redacted] (Day 1121)	臨床検査値は、白血球数7.7 × 10^9/L及び好中球数6 × 10^9/Lであった。心電図で、中等度の左室肥大に相当する電位及び心拍補正QT間隔（QTc）の延長が認められた（測定値は提供されなかった）。これらの所見は異常であったが、臨床的には重要ではないと判断された。 Salbutamolによる治療が開始された。
20[redacted] (Day 1131)	被験者は大腸炎（グレード2）及び発熱（グレード1、体温は報告なし）により入院した。これらの事象はSAEであった。これらの事象は体の痛み、悪寒、湿性咳嗽、低血圧（血圧値は報告なし）、排尿時の灼熱感及び軽度の腹部圧痛を伴っていた。被験者は息切れ、胸痛又は動悸を否定した。これらの事象により、治験薬は休薬された。Cefepime IV投与、metronidazole IV投与及び輸液IV投与による治療が実施された。超音波検査及び胸部X線で異常は認められず、インフルエンザ迅速検査は陰性であった。乳酸値は1.68 mmol/L（NR：0.40～2.00）で正常であった。血液及び尿の培養で5日後に増殖はみられなかった。 臨床検査値は、白血球数9.6 × 10^3/μL（NR：4.0～10.6）、プロカルシトニン 2.14 ng/mL（重度細菌性敗血症の可能性が高いことが示唆される）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド472 pg/mL（NR：0～100）であった。
20[redacted] (Day 1133)	Cefepimeによる治療は中止された。
20[redacted] (Day 1134)	腹部コンピューター断層撮影（CT）で感染性又は炎症性大腸炎の可能性が認められた。大腸炎及び発熱は同日、回復した。
20[redacted] (Day 1135)	被験者は24時間発熱がなく、退院した。退院時、臨床検査値は、白血球数3.9 × 10^3/μL、絶対好中球数2.70 × 10^3/μL（NR：1.5～7.5）であり、電解質は正常範囲内であった。
	治験責任医師は、大腸炎は治験薬とおそらく関連があると判断し、発熱は治験薬と関連がないと判断した。発熱は大腸炎の合併症と判断された。
20[redacted] (Day 1138)	Metronidazoleによる治療が完了した。
20[redacted] (Day 1142)	治験薬が再開された。 被験者は僧帽弁手術を受けるための状態確認のため診察を受けた。被験者の病状は「数年間安定していた」と記載されており、心臓の問題が生活の質を損なっていた。
20[redacted] (Day 1158)	Ursodeoxycholic acidが中止された。
20[redacted] (Day 1168)	胸部X線で両側板状無気肺、並びに胸椎の変性及び右側脊柱側弯症が認められた。活動性の疾患は認められなかった。心電図は洞調律であったが、ごく軽度の左室肥大に相当する電位、及びQTcの延長［Bazett法を用いた心拍補正QT間隔（QTcB）493 msec］が認められた。
20[redacted] (Day 1175)	被験者は狭心症（グレード2）により入院した。本事象はSAEであった。本事象により、治験薬は休薬された。
20[redacted] (Day 1178)	予定された僧帽弁修復術（MVR）及び大動脈弁修復術（AVR）が実施された。手術中、心肺バイパス設置中に下大静脈（IVC）を損傷した。出血を制御しバイパス設置を迅速に行うため大腿カニュレーションが実施された。IVCは修復され、MVRは完了したが、AVRは中止された。手術は後腹膜出血によりさらに複雑化し、探査的開腹術及び前腹膜パッキングが必要となった。術後、被験者は挿管されたままで心原性ショック状態が続き、昇圧剤及び体外式ペースメーカーを必要とした。被験者の状態は悪化し続けた。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1179)	胸部X線検査で、血管うっ血及び線状無気肺の徴候を伴う肺の不十分な膨張が認められ、心臓の輪郭が拡大していることが確認された。腹部X線検査で、下腹部に沿った曲線状の放射線不透過像がみられ、ガーゼパッド（考え得る異物）を反映している可能性があった。午前[redacted]時に再度実施した胸部X線検査で、両側無気肺（左>右）を伴う重度の低肺容量、少量の左側胸水の可能性及び安定しているが著しく拡大した心縦隔の輪郭が確認された。午前[redacted]時[redacted]分に実施した胸部X線検査でも、重度の低肺容量及び安定しているが拡大した心臓の輪郭が確認された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1182)	医療代理人及び家族の意向により、緩和ケアのみが実施されることとなった。報告によると、被験者は同日、治験薬の最終投与を受けた。体外式ペースメーカーは停止され、直後に抜管された。同日、被験者は死亡した。死因は術後合併症に関連する心停止（グレード5）であった。狭心症は後遺症を伴って回復したと判断された。剖検は実施されなかった。
	治験責任医師は、狭心症及び心停止は治験薬と関連がないと判断した。これらの事象は、心疾患、重度の大動脈弁狭窄、僧帽弁逆流及び重度の肺高血圧等の既存の状態に起因するものと判断した。

2.　被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (490.6)
Diagnosis:	Cholangiocarcinoma (Stage II at Screening)	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	901
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Progressive Disease
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Haemorrhoidal haemorrhage (hemorrhoidal hemorrhage) 痔出血	[redacted] 20[redacted] (870) [redacted] 20[redacted] (875)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Anaemia (anemia) 貧血	[redacted] 20[redacted] (870) [redacted] 20[redacted] (883)	Probably related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Pain (pain) 疼痛	[redacted] 20[redacted] (888) [redacted] 20[redacted] (895)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果はSDであった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、calcium folinate、floxuridine、fluorouracil、gemcitabine、irinotecan及びoxaliplatinを含む2レジメン以上の全身療法であった。放射線療法は受けていなかった。
本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
既往歴は報告されなかった。
併存症は、喘息、慢性副鼻腔炎、薬物過敏症（tetracycline、sulfa drugs、moxifloxacin、aspirin、morphine、leucovorin）及びサラセミアであった。
痔出血及び貧血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、amoxicillin、

azelastine/fluticasone、budesonide/formoterol fumarate、calcium carbonate、eszopiclone、montelukast、plain multivitamins、ondansetron、oxycodone、ranitidine hydrochloride、salbutamol、sodium fluoride及びsucralfateであった。 疼痛の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、既に報告されたものと同様であった。	
20[redacted] (スクリーニング時)	臨床検査値は、ヘモグロビン118 g/L（NR：112～154）、ヘマトクリット37.7%（NR：34.3%～46%）、血小板数201 × 10^9/L（NR：160～400）、プロトロンビン時間12.1秒（NR：9.4～13.5）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）32.5秒（NR：23.8～36.3）及び国際標準比（INR）1.09（NR：0.89～1.2）であった。
20[redacted] (Day 840)	臨床検査値は、ヘモグロビン107 g/L（グレード1）及び血小板数128 × 10^9/L（グレード1）であった。
20[redacted] (Day 867)	痔出血が発現した。臨床検査値は、ヘモグロビン75 g/L及び7.9 g/dL、ヘマトクリット26.1%並びに血小板数144 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 870)	被験者は息切れ、脱力感及び皮膚蒼白の症状があったため、地元の救急外来を受診し、貧血の精査及び消化管出血の除外診断を受けるよう勧められた。その後、被験者は痔出血（グレード3）及び貧血（グレード3）のため入院した。これらの事象はSAEであった。入院時、被験者は間欠的な血便及び全身脱力感を訴え、呼吸困難及び慢性的な上腹部痛があった。入院時の臨床検査値は、ヘモグロビン7.9 g/dL（NR：11.5～15.5）、ヘマトクリット25.3%（NR：34.5～45.0）、血小板数145 K/μL（NR：150～400）、プロトロンビン時間13.4秒（NR：10.0～12.9）、aPTT 23.4秒（NR：27.5～36.3）及びINR 1.20（NR：0.88～1.16）であった。
20[redacted] (Day 871)	これらの事象により、治験薬は休薬された。
20[redacted] (Day 872)	被験者は以前に血便の徴候はなかったが、ヘモグロビン及びヘマトクリットが低下していた。臨床検査値は、ヘモグロビン8.5 g/dL、ヘマトクリット26.3%及び血小板数115 K/μLであった。1単位の濃厚赤血球輸血が実施された。
20[redacted] (Day 873)	臨床検査値は、ヘモグロビン9.1 g/dL、ヘマトクリット28.0%及び血小板数127 K/μLであった。
20[redacted] (Day 874)	大腸内視鏡検査が実施された。S状結腸、下行結腸、横行結腸及び上行結腸に憩室症が認められたが、活動性出血は認められなかった。非出血性の痔核が認められた。 臨床検査値は、ヘモグロビン9.1 g/dL、ヘマトクリット28.2%及び血小板数133 K/μLであった。
20[redacted] (Day 875)	痔出血は回復し、被験者は安定した状態で退院した。
20[redacted] (Day 883)	貧血は回復した。同日、治験薬が再開された。
	治験責任医師は、痔出血は治験薬と関連がないと判断した。本事象は本試験の対象疾患によるものであると判断した。治験責任医師は、貧血は治験薬とおそらく関連があると判断した。治験責任医師は本試験の対象疾患が原因である可能性もあると述べた。
20[redacted] (Day 888)	疼痛（グレード3）が発現した。本事象はSAEであった。
20[redacted] (Day 889)	被験者は3日間にわたる左側の肋骨痛のため救急外来を受診した。CTが実施された（結果は提供されなかった）。被験者は鎮痛薬を処方され帰宅した。突出性骨痛のため、fentanyl経皮剤12 μg及びoxycodoneによる治療が実施されていたが、効果はなかった。Fentanyl経皮剤は25 μgに増量された。被験者は急性の悪化はないものの、持続的な中上部の背部痛を報告した。精密精査で、発熱（体温は報告されなかった）、高ビリルビン血症、胆管炎の可能性、及び肋骨骨折が指摘された。肋骨痛はhydromorphone IV投与（1 mgを1回）で治療され、著しく改善した。胸部CTで、肺塞栓の徴候は認められなかったが、左第3肋骨に大きな破壊性病変があり、これが痛みの原因と考えられた。また、骨転移、左上胸部の胸膜肥厚及び少量の胸水が認められた。腹部及び骨盤CTで、広範な肝臓及び骨への転移、並びに腹水が認められた。

20[redacted] (Day 890)	被験者は疼痛（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。被験者は脊椎及び股関節の持続的な痛みを報告した。 Fentanyl経皮剤25 µg（必要時）及びoxycodone 5 mg（必要時）による治療が継続された。胸部X線で、左第3肋骨の転移拡大と一致した所見が認められた。前回のCTで確認された左第10肋骨の軽度転位骨折は、十分に評価できなかった。関連する臨床検査値は、ビリルビン1.4 mg/dL（NR：≤1.2）及び直接ビリルビン0.6 mg/dL（NR：≤0.6）であった。本事象により、同日、治験薬は休薬された。 入院中、心電図で、新たに間欠的な心室性期外収縮が認められたが、臨床的に重要ではないとされた。被験者に症状はなかった。
20[redacted] (Day 893)	胸部、腹部及び骨盤CTで、20[redacted]（Day 840）のCTとの比較により、新規の及びわずかに増加した広範な溶骨性転移が認められた。これには、新たな右側椎間孔及び硬膜外への進展を伴うT11椎体の溶骨性転移が含まれる。また、肺炎が疑われる右下葉の浸潤影が新たに認められた。両葉性肝転移に変化はなく、腹腔及び骨盤に新たに少量の腹水、並びに腹膜インプラント減少が認められた。新たな右側椎間孔及び硬膜外への進展を伴うT11椎体転移の評価のため、脊椎の磁気共鳴画像（MRI）が推奨された。
20[redacted] (Day 895)	疼痛は回復した。被験者は退院した。退院時の薬剤はfentanyl経皮剤75 µg、gabapentin 300 mg 1日3回及び経口鎮痛薬であった。同日、治験薬が再開された。
	治験責任医師は、疼痛は治験薬と関連がないと判断した。治験責任医師は疼痛が転移を伴う本試験の対象疾患（胆管癌）に関連していると評価した。
20[redacted] (Day 901)	治験薬の最終投与は20[redacted]（Day 901）であった。疾患進行により、治験薬は中止された。
20[redacted] (Day 9P)	被験者は脊椎及び肋骨への転移のため、T10-12椎骨に放射線療法を受けた。
20[redacted] (Day 81P)	被験者は死亡した。死因は提供されなかった。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose

3.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Escalation 1200 mg QD (1193.4)
Diagnosis:	Chondrosarcoma (Stage II at Screening)	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	5[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	3112
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Transition To PAP
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Pneumonia (lung infection) 肺炎	[redacted] 20[redacted] (1350) [redacted] 20[redacted] (1353)	Not related	3	SAE	Dose not changed	Recovered/ Resolved with sequelae
Fall (fall) 転倒	[redacted] 20[redacted] (2675) [redacted] 20[redacted] (2685)	Not related	2	SAE	Dose not changed	Recovered/ Resolved
Fall (fall) 転倒	[redacted] 20[redacted] (19P) [redacted] 20[redacted] (19P)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE	Not Applicable	Fatal

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の用量漸増パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ1200 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は完全奏効（CR）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、治験中の抗悪性腫瘍薬（IPI-926）を含む1レジメンの全身療法及び放射線療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。
既往歴は、肺塞栓症及び痙攣発作であった。

併存症は、腹部ヘルニア、副腎機能不全、不安、片側失明、血中コレステロール増加、便秘、片耳難聴、うつ病、眼瞼下垂、顔面不全麻痺、顔面痙攣、疲労、頭痛、感覚鈍麻、甲状腺機能低下症、記憶障害、悪心、第7神経損傷、第6脳神経麻痺及び回転性めまいであった。 肺炎の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、acetylsalicylic acid、topical diclofenac/baclofen/lidocaine/cyclobenzaprine、atropine、botulinum toxin type A、calcium carbonate/colecalciferol、cortisone、dexamethasone、duloxetine hydrochloride、fentanyl、levothyroxine sodium、morphine sulfate、oxycodone、potassium phosphate monobasic、prochlorperazine maleate、promethazine、sennoside A+B、sodium chloride、sumatriptan及びtizanidineであった。 最初の転倒の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、azithromycin、botulinum toxin type A、carbamazepine、dexamethasone、topical diclofenac、duloxetine hydrochloride、furosemide、ketorolac tromethamine、levothyroxine sodium、topical lidocaine、macrogol 3350、morphine sulfate、oxycodone、paracetamol、potassium phosphate monobasic、prednisolone acetate、prednisone、prochlorperazine、promethazine、salbutamol、sennoside A+B、sumatriptan、tizanidine及びwarfarinであった。 2回目の転倒の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、botulinum toxin type A、carbamazepine、carmellose sodium/hypromellose、dexamethasone、topical diclofenac、duloxetine hydrochloride、furosemide、levothyroxine sodium、topical lidocaine、macrogol 3350、morphine sulfate、paracetamol、potassium phosphate monobasic、prednisone、prochlorperazine、promethazine、salbutamol、sennoside A+B、sumatriptan、tizanidine及びwarfarinであった。	
20[redacted] (Day 1)	臨床検査値は、白血球数6.8 × 10^9/L（NR：4～11.1）及び好中球数2.5 × 10^9/L（NR：1.8～6.6）であった。
20[redacted] (Day 1239)	肺塞栓症（グレード3）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。治療は報告されなかった。本事象は継続していた。
20[redacted] (Day 1342)	上気道感染（グレード2）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。本事象に対する治療は報告されなかった。
20[redacted] (Day 1349)	上気道感染は回復した。 臨床検査値は、白血球数11.7 × 10^9/L（高値）及び好中球数10.1 × 10^9/L（高値）であった。バイタルサインは、血圧120/73 mmHg、心拍数81 bpm、呼吸数18回/分及び体温36.1℃であった。
20[redacted] (Day 1350)	被験者は肺炎（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。被験者は発熱［受診前体温103°F（39.4°C）、受診時体温99.9°F（37.7°C）］を伴い救急外来を受診し、酸素飽和度88%であった。被験者は倦怠感及び疲労、2週間の食欲減退、悪心、嘔吐及び非血性嘔吐を訴えた。被験者は数日間の頭痛を報告したが、sumatriptanを切らしていた。被験者は、喀血、胸膜性胸痛、錯乱及び浮動性めまいを否定した。被験者は病人との接触を否定し、インフルエンザワクチンは接種していなかった。被験者は、自身の症状が副腎機能不全に起因する可能性があると報告した。Hydrocortisone 60 mgの服用によって倦怠感及び疲労が改善した。被験者は他の薬剤も服用したが、その後嘔吐し、誤嚥した可能性があった。 低酸素症が認められた。身体的所見で、右肺上葉に低調性連続性ラ音、右側中肺野までの断続性ラ音、両側の脚に軽度（1+）の非圧痕性浮腫、及び皮膚蒼白が認められた。入院時の臨床検査値は、白血球数15.7 × 10^9/L、クレアチニン2.2（単位及びNRは報告なし）及びナトリウム124～126（低値、単位及びNRは報告なし）であり、血管内の血液量の減少と一致していた。胸部X線で、右下葉の浸潤影及び両側肺底部の不透明影が認められたが、結節性肺アミロイドーシスは否定された。担当医は、臨床症状より発熱及び白血球増加を伴う敗血症が疑われると指摘した。治験薬の投与は変更されなかった。肺炎に対して、metronidazole、vancomycin及び2 Lの酸素補給による治療が実施された。 血液培養、呼吸器ウイルスパネル及びインフルエンザ検査はすべて陰性であった。頭部CTで新たに腫瘍、出血又は急性梗塞は認められなかった。超音波検査で、右下肢の深部静脈血栓症（グレード3）が認められた。本事象は非重篤なAEであった。深部静脈血栓症に対して、heparinによる治療が実施された。感染経路が明確でなかったため、抗生物質は退院前に中止された。
20[redacted] (Day 1353)	肺炎は後遺症を伴って回復し、被験者は退院した。酸素補給による治療は継続され、20[redacted]（Day 1353）から20[redacted]（Day 1359）までdalteparin sodiumによる治療が実施された。低酸素症が持続する場合は、画像検査を追加で実施する予定

	であった。
	治験責任医師は、肺炎は治験薬と関連がないと判断した。嘔吐後の誤嚥に起因する可能性が考えられた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1457)	継続する深部静脈血栓症に対してwarfarinによる治療が開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 1909)	深部静脈血栓症（グレード3）は回復した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2675)	被験者は転倒（グレード2）により入院した。本事象はSAEであった。肋骨骨折（グレード1）も報告された。本事象は非重篤なAEであった。被験者は階段を上っている際にバランスを失い、後ろ向きに転倒した。被験者は救急搬送された。救急外来に到着時、被験者は酸素飽和度72%で低酸素症を呈した。酸素飽和度を90%以上に維持するため3～4 Lの酸素補給を必要とした。胸部CTで、斑状すりガラス様浸潤及び気管支拡張が認められた。被験者は息切れ及び軽度の咳嗽を報告したが、発熱、悪寒、胸痛、動悸は否定した。被験者は自力で起き上がれなかったため入院した。治験薬の投与は変更されなかった。腹部及び骨盤CTで急性骨異常は認められなかった。頭部CTで複雑な外科的変化は認められなかった。脊椎CTで急性骨折又は顕著な亜脱臼は認められなかったが、斜台及び左側頭骨に変性及び溶解性/外科的変化が認められた。X線で左前腕に異常は認められなかった。深部静脈血栓症の予防目的でprophylaxisが開始された。COVID-19のPCR検査は陰性であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2676)	経験的治療としてazithromycin及びceftriaxoneが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2677)	心エコー検査で左室駆出率は60%～65%で異常はなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2678)	胸椎X線で、軽度の椎間板変性疾患及び右側脊柱側弯が認められた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2680)	Azithromycinが中止された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2683)	Ceftriaxoneが中止された。X線で右肩甲骨に骨折及び脱臼は認められず、右肋骨（第2、3、5肋骨）の骨折が認められた。Morphine sulfateが増量された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2685)	転倒は回復した。同日、furosemideが開始された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 2688)	被験者は退院した。
	治験責任医師は、最初の転倒は治験薬と関連がないと判断した。治験責任医師は、被験者が階段でバランスを失ったことに起因するものと考えた。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 3112)	被験者は患者支援プログラムに移行したため、治験薬は中止された。治験薬の最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 3112）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 19P)	被験者は死亡した。死因は転倒（グレード5）であった。死亡時、肋骨骨折は未回復であった。さらなる情報は提供されなかった。
	治験責任医師は、2回目の転倒は治験薬と関連がないと判断した。原因は提供されなかった。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose

4. 被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (41.7)
Diagnosis:	Chondrosarcoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Male	**Total Days on Study Treatment:**	12
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Death
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Confusional state (confusion) 錯乱状態	[redacted] 20[redacted] (9) [redacted] 20[redacted] (10)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Respiratory failure (respiratory failure) 呼吸不全	[redacted] 20[redacted] (11) [redacted] 20[redacted] (11)	Not related	4	SAE	None	Recovered/ Resolved with sequelae
Respiratory failure (respiratory failure) 呼吸不全	[redacted] 20[redacted] (12) [redacted] 20[redacted] (12)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE	None	Fatal

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は進行（PD）であった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、放射線療法であった。全身療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
既往歴は、白内障、胆石症、元タバコ使用者、大腿骨骨折、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、大腸ポリープ、変形性関節症、肺塞栓症、肩回旋筋腱板修復、甲状腺腫瘤、扁桃摘出、精管切除及び深部静脈血栓症であった。
併存症は、不安、無力症、慢性副鼻腔炎、便秘、食欲減退、薬物過敏症（aspirin）、四肢痛及びアレルギー性鼻炎であった。

錯乱状態の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、docusate sodium、enoxaparin、lorazepam、macrogol 3350、metoprolol tartrate、morphine及びparacetamolであった。	
20[redacted] (Day 9)	被験者は、全身の衰弱及び錯乱の悪化による複数回の転倒後、錯乱状態（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。呼吸困難が増大し酸素を必要とし、胸痛が発現した。胸部CTで肺に無数の結節、左下葉のほぼ完全な虚脱及び大量の左胸水が認められ、両肺での急速な疾患進行が認められた。同日、錯乱状態により、治験薬は休薬された。
20[redacted] (Day 10)	錯乱状態は後遺症を伴って回復し、被験者は退院した。治験薬は再開されなかった。
20[redacted] (Day 11)	機能状態の悪化及び急速な疾患進行のため、被験者は緩和ケア病棟へ入院し、その後呼吸不全（グレード4）を発現した。
20[redacted] (Day 12)	被験者は死亡した。死因は呼吸不全（グレード5）であった。 剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。
	治験責任医師は、錯乱状態及び呼吸不全は治験薬と関連がないと判断した。

5.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Escalation 400 mg QD (382.2)
Diagnosis:	Chondrosarcoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	88
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Adverse Event
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, Study Treatment Discontinuation Without Disease Progression or Death						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Acute respiratory failure (acute respiratory failure) 急性呼吸不全	[redacted] 20[redacted] (21P) [redacted] 20[redacted] (21P)	Not related	3	SAE	None	Recovered/ Resolved with sequelae
Acute respiratory failure (acute respiratory failure) 急性呼吸不全	[redacted] 20[redacted] (22P) [redacted] 20[redacted] (22P)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE	Drug withdrawn	Fatal

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の用量漸増パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ400 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は評価されなかった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin及びdoxorubicinを含む1レジメンの全身療法であった。放射線療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。手術歴は右大腿骨の内固定術（20[redacted]年）、左大腿骨腫瘍の根治的切除術（20[redacted]年）及び右肺上葉部分切除術（20[redacted]年）であった。
併存症は、便秘、薬物過敏症（Diflucan®）、歩行障害、胃食道逆流症、喀血、変形性関節症及び鼻漏であった。
急性呼吸不全の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、ascorbic acid、calcium with colecalciferol、docusate sodium、loratadine、macrogol 3350、megestrol acetate、methylprednisolone、omeprazole及びoxygenであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 21P)	発熱が発現し、被験者は急性呼吸不全（グレード3）により入院し、集中治療室に移された。本事象はSAEであった。急性呼吸不全の発現時に、肺転移を伴う軟骨肉腫の治療のためイボシデニブ400 mg QDが投与されていた。同時に、トロポニン増加（グレード1）、乳酸アシドーシス（グレード1）、気胸（グレード2）及び喀血（グレード3）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。食欲減退（グレード1）、呼吸困難（グレード2）及び嘔吐（グレード1）は継続中であった。気管支鏡検査で、両側気道を閉塞する進行性腫瘍が認められた。二相性陽圧呼吸療法が実施され、挿管された。被験者の状態は悪化し続け、家族は生命維持装置を外すことを選択した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 22P)	被験者は死亡した。死因は急性呼吸不全（グレード5）であった。
	治験責任医師は、急性呼吸不全は治験薬と関連がないと判断した。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose

6.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (500.0)
Diagnosis:	Cholangiocarcinoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	29
Baseline ECOG Performance Status:	0	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Clinical Progression
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Clostridium difficile infection (*clostridium difficile* infection) クロストリジウム・ディフィシレ感染	[redacted] 20[redacted] (8P) [redacted] 20[redacted] (14P)	Not related	3	SAE	Not applicable	Recovered/ Resolved with sequelae
Clostridium difficile infection (worsening *clostridium difficile* infection) クロストリジウム・ディフィシレ感染	[redacted] 20[redacted] (15P) [redacted] 20[redacted] (15P)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE	Not applicable	Fatal

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は評価されなかった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、cisplatin及びgemcitabine hydrochlorideを含む1レジメンの全身療法であった。放射線療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術は受けていなかった。
併存症は、腹部不快感、上腹部痛、不安、便秘、不眠症及び回転性めまいであった。
クロストリジウム・ディフィシレ感染の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、allergy medication、docusate sodium、furosemide、lorazepam、macrogol 3350、paracetamol、sennoside a+b、spironolactone及びtemazepamであった。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 10)	腹部膨満（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。本事象は、以下に記載したクロストリジウム・ディフィシレ感染の発現時に継続していた。腹部膨満に対して、spironolactone及びfurosemideによる治療が実施された。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 29)	臨床的な進行により、治験薬は中止された。治験薬の最終投与は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 29）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 8P)	被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染（グレード3）により入院した。本事象はSAEであった。被験者は下痢、腹痛及び腹部膨満を訴えた。バイタルサインは血圧157/98 mmHg、脈拍数133 bpm、呼吸数24回/分、体温100.5°F及び室内気で酸素飽和度92%であった。関連する臨床検査結果は、白血球数26.6 × 10^9/L（NR：4.6～10.9）、ナトリウム126 mmol/L（NR：137～145）、乳酸2.8 mmol/L（NR：0.5～1.0）、アルブミン2.6 g/dL（NR：3.5～5.0）であった。胸部X線検査で急性の所見は認められなかった。腹部CTで結腸壁のびまん性肥厚が認められ、大腸炎と一致する所見であった。消化器内科（GI）の診療計画は便培養及び大腸内視鏡検査であったが、被験者が大腸内視鏡検査の準備を十分に行えるか不明であった。被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染と診断され、積極的な治療にもかかわらず、状態は悪化し続けた。水分補給のため輸液のIV投与、疼痛に対してhydromorphone 0.5 mgのIV投与、及び経験的治療としてpiperacillin/tazobactam 3.375 mgのIV投与が実施された。 疾患進行により、被験者は本試験への参加を中止した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 14P)	被験者への治療を中止した。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 15P)	被験者は死亡した。死因はクロストリジウム・ディフィシレ感染（グレード5）であった。
	治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ感染は治験薬と関連がないと判断した。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose

7.　被験者番号 [redacted]#

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Escalation 1200 mg QD (893.6)
Diagnosis:	Cholangiocarcinoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	6[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	343
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Progressive Disease
Race:	White		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Supraventricular extrasystoles (multiple premature atrial contractions) 上室性期外収縮	[redacted] 20[redacted] (216) [redacted] 20[redacted] (217)	Possibly related	2	SAE	None	Recovered/ Resolved

Abbreviations: SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は6[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の用量漸増パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ1200 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 被験者の試験中の最良効果はSDであった。 原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、capecitabine、cisplatin、gemcitabine及びoxaliplatinを含む2レジメン以上の全身療法及び放射線療法であった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。手術歴は肝切除（20[redacted]年）及び胆管ステント留置（20[redacted]年）であった。 既往歴は、基底細胞癌及び移植片感染であった。 併存症は、腹痛、貧血、咳嗽、食欲減退、疲労、頭痛、高血圧、リンパ球減少症、悪心、末梢性ニューロパチー、骨粗鬆症、動悸、季節性アレルギー及び嘔吐であった。 上室性期外収縮の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、lisinopril、metoprolol tartrate、paracetamol、phenoxymethylpenicillin potassium、prochlorperazine maleate及びsalbutamolであった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 203)	被験者は、報告していなかったが時折みられていた動悸の頻度が増加したと報告した。被験者によると、本事象は、同意文書に署名して本試験を開始する前から認められていたが、動悸のおおよその開始日並びに動悸及び他の心臓異常の既往歴は、被験者から提供されなかった。バイタルサインは血圧130/79 mmHg、心拍数79 bpm、呼吸数18回/分及び体温35.9°Cであった。同日、心電図で洞調律及び洞性不整脈が認められたが、それ以前には臨床的に重要な心拍リズムの異常は認められ

	なかった（スクリーニング時及びDay -3の心電図は正常であった）。この時点で、被験者はこれらの症状を記録し、発現頻度をメディカルモニターに報告するよう指示された。被験者は地元の医師に心臓の評価を受け、心臓専門医への紹介を受けるよう勧められた。
20[redacted] (Day 214)	被験者は地元の心臓専門医の診療所を受診し、心電図及び心エコー検査を受けた。翌週にはホルター心電図が予定された。同日の心電図検査で、洞調律及び上室性期外収縮が認められた。心臓専門医は動悸に対して低用量metoprolol（25 mg、1日2回）を処方した。
20[redacted] (Day 216)	心臓専門医が経過観察のために被験者に電話した際、被験者は動悸が継続していると述べ、上室性期外収縮（グレード2）により入院した。本事象はSAEであった。胸部CTで肺塞栓症の徴候は認められなかった。上室性期外収縮発現時にイボシデニブ500 mg QDが投与されていた。
20[redacted] (Day 217)	入院中の心エコーで、左心室の大きさは正常で、左室駆出率は55%～60%であった。また、逸脱を伴わない僧帽弁尖肥大が認められた。右室収縮期圧は正常で、三尖弁逆流がわずかに認められた。同日、被験者は退院した。ホルター心電図は実施されなかったが、地元の心臓専門医による次回の経過観察時に実施される予定であった。また、同日、被験者は治験薬を持参していなかったため、1回分服用しなかった。
20[redacted] (Day 218)	被験者は地元の心臓専門医を受診した。心臓専門医は、動悸を心房性期外収縮と分類し、metoprololに加えてmagnesiumを処方した。重篤な上室性期外収縮は非重篤なAE（グレード1）に改善したと考えられた。
20[redacted] (Day 231)	被験者は本試験の来院日に受診し、退院後に動悸が改善したと報告した。同日、心電図で洞性頻脈、第1度房室ブロック及び心房性期外収縮が認められた。
20[redacted] (Day 236)	上室性期外収縮がグレード2に増悪した。本事象は非重篤なAEであった。
20[redacted] (Day 239)	この日から開始した48時間のホルター心電図は洞調律であり、心室性期外収縮はなかった。3000回を超える非常に頻繁な心房性期外収縮（最大12連発）が認められたが、動悸の症状は報告されなかった。被験者は治験看護師にメールで、20[redacted]（Day 261）から21日間のホルター心電図を実施する予定であると報告した。治験薬の服用を継続しながら7日間のモニタリングを行い、その後7日間治験薬を休薬し、最後の7日間は治験薬を再開する予定であった。
20[redacted] (Day 261)	ホルター心電図は洞調律であり、被験者が動悸、疲労及び頭痛を訴えた際に、2連発及び3連発の心房性期外収縮が認められていた。心房性期外収縮に対して、diltiazemによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 310)	心臓専門医の診察概要には、Cardionet®モニターで頻繁な心房性期外収縮が認められたが、心臓病学の観点から治験薬は継続可能と記載されていた。
20[redacted] (Day 343)	疾患進行により、治験薬は中止された。上室性期外収縮は治験薬中止時に継続中であった。
	治験責任医師は、上室性期外収縮は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。
20[redacted]	被験者は死亡した。死亡は治験薬の最終投与93日後であった。死因は提供されなかった。

8.　被験者番号 [redacted]

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (500.0)
Diagnosis:	Enhancing Glioma (Grade II at Screening)	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	5[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Male	**Total Days on Study Treatment:**	58
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Progressive Disease
Race:	Black or African American		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: SAE						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Thrombocytopenia (thrombocytopenia) 血小板減少症	[redacted] 20[redacted] (44P) [redacted] 20[redacted] (331P)	Possibly related	4	SAE	Not applicable	Recovered/ Resolved with sequelae
Neutropenia (neutropenia) 好中球減少症	[redacted] 20[redacted] (46P) [redacted] 20[redacted] (67P)	Possibly related	4	SAE	Not applicable	Recovered/ Resolved

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳男性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。 原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、放射線療法であった。全身療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。 既往歴は、認知障害発作であった。 併存症は、運動失調、深部静脈血栓症、浮動性めまい、疲労、高血圧、記憶障害及び4分の1盲であった。 血小板減少症及び好中球減少症の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、aldactazide A、amlodipine、apixaban、Bactrim®、dexamethasone、metoprolol succinate及びphenytoinであった。	
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (スクリーニング時)	臨床検査値は、ヘモグロビン148 g/L（NR: 139～163）、血小板数226 × 10^9/L（NR: 150～350）、白血球数8.83 × 10^9/L（NR: 4.5～11）及び好中球数5.70 × 10^9/L（NR: 1.5～7.8）であった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 57)	臨床検査値は、ヘモグロビン156 g/L、血小板数196 × 10^9/L、白血球数7.58 × 10^9/L及び好中球数5.41 × 10^9/Lであった。

20[redacted] (Day 58)	疾患進行により治験薬は中止された。治験薬の最終投与は20[redacted]（Day 58）であった。
20[redacted] (Day 2P)	神経学的症状に変化はなかった。Temozolomideによる治療が計画された。
20[redacted] (Day 13P)	感染予防目的でBactrim®が開始された。同日、MRIで、脳浮腫の増大が認められたため、痙攣発作予防目的でdexamethasoneが開始された。臨床検査値は、ヘモグロビン152 g/L、血小板数199 × 10^9/L、白血球数9.84 × 10^9/L及び好中球数6.92 × 10^9/Lであった。被験者は、左腕及び左脚の間欠的な感覚異常、並びに待合室での失見当識といった新たな神経学的症状を訴えた。これらの症状は痙攣発作と関連する可能性があったが、phenytoinの血中濃度は治療域内（10.4、単位及びNRは報告なし）であった。
20[redacted] (Day 23P)	Temozolomideによる治療が開始された。
20[redacted] (Day 30P)	臨床検査値は、ヘモグロビン157 g/L、血小板数204 × 10^9/L、白血球数15.11 × 10^9/L（高値）及び好中球数12.17 × 10^9/L（高値）であった。
20[redacted] (Day 37P)	臨床検査値は、ヘモグロビン152 g/L、血小板数166 × 10^9/L、白血球数8.09 × 10^9/L及び好中球数6.43 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 38P)	被験者は頭痛、悪心、嘔吐並びに左腕及び手のしびれ感を訴えた。Dexamethasoneが増量された。
20[redacted] (Day 44P)	血小板減少症（グレード4）が発現し、医学的に重要と判断された。本事象はSAEであった。臨床検査値は、ヘモグロビン129 g/L（グレード1）、血小板数26 × 10^9/L（グレード3）、白血球数2.97 × 10^9/L（グレード2）及び好中球数1.81 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 45P)	被験者は、「ふらつき」感を訴えた。血小板減少症のため、temozolomide及びapixabanによる治療が中止された。
20[redacted] (Day 46P)	好中球減少症（グレード4）が発現し、医学的に重要と判断された。本事象はSAEであった。臨床検査値は、ヘモグロビン122 g/L（グレード1）、血小板数8 × 10^9/L（グレード4）、白血球数0.93 × 10^9/L（グレード4）及び好中球数0.25 × 10^9/L（グレード4）であった。1単位の血小板輸血が実施された。輸血後、血小板数は46 × 10^9/Lに増加した。
20[redacted] (Day 48P)	臨床検査値は、ヘモグロビン125 g/L（グレード1）、血小板数30 × 10^9/L（グレード3）、白血球数0.66 × 10^9/L（グレード4）及び好中球数0.03 × 10^9/L（グレード4）であった。被験者は出血及び挫傷を否定した。
20[redacted] (Day 49P)	被験者は疲労及び脱力感を訴え、左半身の脱力及び歩行困難が悪化した。Dexamethasoneが増量され、血小板輸血が予定された。臨床検査値は、ヘモグロビン127 g/L（グレード1）、血小板数22 × 10^9/L（グレード4）、白血球数0.61 × 10^9/L（グレード4）及び好中球数0 × 10^9/L（グレード4）であった。
20[redacted] (Day 51P)	臨床検査値は、ヘモグロビン124 g/L（グレード1）、血小板数12 × 10^9/L（グレード4）、白血球数0.74 × 10^9/L（グレード4）及び好中球数0 × 10^9/L（グレード4）であった。2単位の血小板輸血が実施された。輸血後、血小板数は64 × 10^9/Lに増加した。
20[redacted] (Day 52P)	臨床検査値は、血小板数57 × 10^9/L、白血球数0.51 × 10^9/L及び好中球数0 × 10^9/Lであった。被験者は車椅子を使用しており、左半身の脱力の悪化を訴えた。CTで、正中偏位及び病状の悪化が認められた。被験者は手術の可能性があったため入院したが、脳神経外科で手術は推奨されないと判断された。入院後、臨床検査値は、血小板数39 × 10^9/L、白血球数0.53 × 10^9/L及び好中球数0 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 53P)	臨床検査値は、血小板数57 × 10^9/L、白血球数0.51 × 10^9/L及び好中球数0.04 × 10^9/Lであった。複数回の血小板輸血が実施され、filgrastim 480 µg QDが開始された。
20[redacted] (Day 54P)	臨床検査値は、血小板数86 × 10^9/L、白血球数0.53 × 10^9/L及び好中球数0.01 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 55P)	被験者は退院した。Filgrastimは中止された。

20[redacted] (Day 57P)	臨床検査値は、ヘモグロビン116 g/L（グレード1）、血小板数43 × 10^9/L（グレード3）、白血球数0.65 × 10^9/L（グレード4）及び好中球数0.05 × 10^9/L（グレード4）であった。同日の午後、被験者は発熱（体温は報告なし）及び新たな左半身の脱力により入院した。前日、2回の痙攣発作も発現していた。
20[redacted] (Day 58P)～ 20[redacted] (Day 71P)	Filgrastimによる治療が実施された。
20[redacted] (Day 59P)～ 20[redacted] (Day 93P)	複数回の血小板輸血が実施された。
20[redacted] (Day 64P)	好中球減少症はグレード3（0.93 × 10^9/L）に改善した。
20[redacted] (Day 66P)	好中球減少症はグレード2（1.03 × 10^9/L）に改善した。血小板減少症はグレード3（31 × 10^9/L）に改善した。
20[redacted] (Day 67P)	臨床検査値は、ヘモグロビン91 g/L（グレード2）、血小板数22 × 10^9/L（グレード4）、白血球数3.53 × 10^9/L（グレード1）及び好中球数1.91 × 10^9/Lであった。好中球減少症は回復したと判断された。
20[redacted] (Day 68P)	腫瘍の再切除が実施された。臨床検査値は、ヘモグロビン83 g/L（グレード2）、血小板数15 × 10^9/L（グレード4）、白血球数3.22 × 10^9/L（グレード1）及び好中球数1.63 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 105P)	被験者は退院し、リハビリテーション/看護施設へ移った。
20[redacted] (Day 107P)	ステロイド減量中に嗜眠及び傾眠の増加を呈し、再入院した。被験者の状態は安定し、高用量ステロイドによる治療が再開された。
20[redacted] (Day 110P)	血小板数は17 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 111P)～ 20[redacted] (Day 127P)	再度、複数回の血小板輸血が実施された。
20[redacted] (Day 113P)	被験者はリハビリテーション入院施設へ移った。
20[redacted] (Day 127P)	被験者は良好な状態で退院して自宅へ戻った。非常に緩やかなステロイド減量が予定された。
20[redacted] (Day 136P)～ 20[redacted] (Day 170P)	複数回の血小板輸血が実施された。
20[redacted] (Day 195P)	被験者は左半身の脱力の悪化及び転倒とそれに続く痙攣発作のため救急外来を受診した。同日、血小板数は33 × 10^9/Lであった。ステロイドによる治療が再開された。
20[redacted] (Day 198P)	被験者は良好な状態で退院して自宅へ戻った。
20[redacted] (Day 254P)	血小板数は52 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 268P)	血小板数は74 × 10^9/Lであった。
20[redacted] (Day 331P)	血小板数は117 × 10^9/Lであった。同日、血小板減少症は、後遺症（非重篤なグレード1の血小板減少症）を伴って回復したと判断された。非重篤なグレード1の血小板減少症は継続していた。

20[redacted]/[redacted]/[redacted] (Day 422P)	血小板数は131 × 10^9/Lであった。
	治験責任医師は、血小板減少症及び好中球減少症は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。Temozolomide及び放射線療法に起因する可能性も考えられた。また、治験責任医師は、被験者の血小板減少症及び好中球減少症の発現は、通常の低用量temozolomide及び放射線療法で認められるよりも、明らかに急速かつ重度であったと指摘した。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose

9.　被験者番号 [redacted]*

Subject Narrative			
Subject ID:	[redacted]	**Treatment Assignment: (Actual Dose Intensity [mg/day])**	Ivosidenib Expansion 500 mg QD (400.0)
Diagnosis:	Cholangiocarcinoma	**First Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Age (years):	5[redacted]	**Last Dose Date:**	[redacted] 20[redacted]
Sex:	Female	**Total Days on Study Treatment:**	43
Baseline ECOG Performance Status:	1	**Reason for Study Treatment Discontinuation:**	Death
Race:	Not Reported		

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ID = identifier; QD = once daily

Reason(s) for Narrative: Death Without Disease Progression, SAE, AESI: Cardiac Arrhythmias (QTcF ≥500 msec) and/or QT Prolongation (Grade ≥3)						
MedDRA Preferred Term (verbatim term)	**Onset Date (Study Day) End Date (Study Day)**	**Relationship to Study Treatment by Investigator**	**Severity Grade**	**Narrative Criteria Met**	**Action Taken with Study Treatment**	**Outcome**
Haematemesis (hematemesis) 吐血	[redacted] 20[redacted] (1P) [redacted] 20[redacted] (2P)	Not related	3	SAE	Drug interrupted	Recovered/ Resolved
Procedural haemorrhage (procedural hemorrhage) 処置による出血	[redacted] 20[redacted] (2P) [redacted] 20[redacted] (2P)	Not related	5	Death Without Disease Progression, SAE	Drug interrupted	Fatal

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; P = post-treatment day relative to last dose; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SAE = serious adverse event

臨床経過

被験者[redacted]は5[redacted]歳女性であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted]にAG120-C-002試験の拡大パートへの参加について署名入りの同意文書を提供した。イボシデニブ500 mg QDの初回投与日は20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）であった。
被験者の試験中の最良効果は評価されなかった。
原疾患である悪性腫瘍に対する治療歴は、capecitabine、fluorouracil、gemcitabine hydrochloride、oxaliplatin及びpaclitaxel albuminを含む2レジメン以上の全身療法であった。放射線療法は受けていなかった。本試験参加前に、原疾患である悪性腫瘍に対して手術を受けていた。手術歴は胆嚢切除及び肝切除（20[redacted]/[redacted]）であった。
既往歴は、無力症、食欲減退及び敗血症性ショックであった。
併存症は、腹部膨満、貧血、腹水、背部痛、血中アルカリホスファターゼ増加、造影剤アレルギー、クローン病、薬物過敏症（aspirin、penicillin、piperacillin/tazobactam）、呼吸困難、疲労、胃食道逆流症、高ビリルビン血症、脳動脈瘤、一過性脳虚血発作及び食道静脈瘤であった。
吐血の発現時に継続中であった併用薬又は併用療法は、cefdinir、diphenhydramine、levofloxacin、

ondansetron、pantoprazole、potassium chloride、tramadol及びVicodin®であった。	
20[redacted] (Day -4)	心エコー検査で左室駆出率は65%であった。
20[redacted] (Day -1、スクリーニング時)	臨床検査値は、カルシウム2.13 mmol/L（NR：2.1～2.55）、カリウム4 mmol/L（NR：3.5～5）、マグネシウム0.78 mmol/L（NR：0.741～1.193）であった。
20[redacted] (Day 1、ベースライン時)	心電図検査で、Fridericia法を用いた心拍補正QT間隔（QTcF）の平均値は、投与前450.667 msec、投与後3時間462.333 msec、投与後4時間470.667 msec及び投与後8時間465.333 msecであった。中央評価機関及び試験実施施設の判読者は、投与後の心電図の結果を臨床的に重要でない異常と判断した。同日、ondansetronによる治療が実施されていたが、アゾール系抗真菌薬若しくはキノロン系抗菌薬による治療又は電解質療法は実施されていなかった。
20[redacted] (Day 15)	臨床検査値は、カルシウム2.08 mmol/L、カリウム3.4 mmol/L、マグネシウム0.74 mmol/Lであった。
20[redacted] (Day 16)	被験者は不整脈の基準（QTcF ≥500 msec）を満たした。同日、QTcFは投与後4時間に519 msecであった。投与後4時間の心電図の異常を、中央評価機関の判読者は臨床的に重要な異常と判断し、試験実施施設の判読者は臨床的に重要でない異常と判断した。同日、ondansetron及びpantoprazoleによる治療が実施されていたが、キノロン系抗菌薬による治療や電解質療法は実施されていなかった。治験薬の投与は変更されなかった。
20[redacted] (Day 28)	カテーテル留置部位感染（グレード3）及び貧血（グレード2）が発現した。これらの事象は非重篤なAEであった。臨床検査値は、ヘモグロビン80 g/L（NR：120～160）、リンパ球数0.4×10^9/L（NR：1～4.8）、好中球数4.93×10^9/L（NR：1.7～7.3）、白血球数5.9×10^9/L（NR：4～11）であった。濃厚赤血球輸血が実施され、貧血は回復した。カテーテル留置部位感染に対して、levofloxacinによる治療が実施された。カテーテル留置部位感染は、以下に記載した吐血及び処置による出血の発現時に継続中であった。
20[redacted] (Day 29)	心電図QT延長（グレード1）が発現した。本事象は非重篤なAEであった。投与前のQTcFは480～484 msecの範囲内であった。投与後3時間及び4時間のQTcFの平均値は484.667 msecであった。投与後8時間のQTcFの平均値は470.333 msecであった。中央評価機関の判読者はすべての心電図の結果を異常とし、ほとんどを臨床的に重要な異常と判断した。試験実施施設の判読者はすべての心電図の結果を臨床的に重要な異常と判断した。同日、ondansetron、levofloxacin及び pantoprazoleによる治療が実施されていたが、電解質療法による治療は実施されていなかった。
20[redacted] (Day 30)	心電図QT延長により、治験薬は休薬された。
20[redacted] (Day 33)	QTcFは450 msecであり、中央評価機関の判読者は臨床的に重要でない異常と判断し、試験実施施設の判読者は臨床的に重要な異常と判断した。
20[redacted] (Day 36)	治験薬は6日間休薬された後、以前の500 mg QDの用量で再開された。
20[redacted] (Day 43)	QTcFは457 msecであり、中央評価機関及び試験実施施設の判読者は正常と判断した。
20[redacted] (Day 1P)	吐血（グレード3）が発現し、被験者は救急外来を受診した。本事象はSAEであった。受診時の主訴は吐血であった。被験者はその後入院し、ビタミンKによる治療が実施された。2単位の新鮮凍結血漿及び2単位の濃厚赤血球が輸血された。吐血により、治験薬は休薬され、再開されなかった。
20[redacted] (Day 2P)	集中治療室での24時間以上のモニタリング後、吐血は回復し、血行動態学的に安定していた。Octreotide及びpantoprazole点滴による治療が継続された。予防目的で抗生物質の投与も受けていた。臨床検査値は、白血球数3.18×10^9/L（NR：3.40～11.00）、赤血球数2.20×10^{12}/L（NR：4.00～5.50）、ヘモグロビン7.1 g/dL（NR：11.5～16.0）、血小板数67×10^9/L（NR：140～440）及び赤血球分布幅19.0%（NR：0.0～18.1）であった。 同日、食道胃十二指腸内視鏡検査で活動性の出血は認められなかったが、出血の痕

	跡が認められた。結紮を実施したが、結紮近位の静脈瘤から激しく出血し始めた。ベッドサイドで麻酔を行ったが、大量の血液による視界不良のため、挿管は困難であった。酸素飽和度が低下し、徐脈となった。コードブルーが発動され、3回目の試みで気管内チューブが挿入された。大量輸血プロトコルが開始され、すべての蘇生措置が継続された。大量の出血が続き、すべての措置にもかかわらず、同日、被験者は死亡した。死因は処置による出血（グレード5）であった。死亡時、心電図QT延長は未回復であった。
	治験責任医師は、吐血及び処置による出血は治験薬と関連がないと判断した。

Abbreviations: P = post-treatment day relative to last dose