ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧 5

1.　まとめ 8

2.　分析法 18
2.1　標識体の分析法 18
2.2　非標識体の分析法 19
2.2.1　ラット血漿 20
2.2.2　ウサギ血漿 20
2.2.3　サル血漿 20

3.　吸収 21
3.1　*In vitro* 吸収 21
3.1.1　Caco-2、MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP 細胞を用いた *in vitro* 評価 21
3.2　単回投与時の PK 及び経口バイオアベイラビリティ 22
3.2.1　ラット 22
3.2.2　イヌ 25
3.2.3　サル 28
3.3　反復投与時の TK 34
3.3.1　ラット 34
3.3.1.1　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験 34
3.3.1.2　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の忍容性試験 35
3.3.1.3　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験 37
3.3.1.4　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験 38
3.3.1.5　1 日 2 回 28 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 14 日間） 39
3.3.1.6　1 日 2 回 3 カ月経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 28 日間） 39
3.3.2　ウサギ 40
3.3.2.1　1 日 2 回 10 日間強制経口投与した時の忍容性試験 40
3.3.2.2　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験 41
3.3.2.3　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験 42
3.3.3　サル 43
3.3.3.1　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験 43
3.3.3.2　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の忍容性試験 44
3.3.3.3　1 日 2 回 28 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 14 日間） 45
3.3.3.4　1 日 2 回 3 カ月経口投与したときの毒性及び TK 試験（回復期間 28 日間） 46

4.　分布 47
4.1　組織内分布 47
4.1.1　Sprague-Dawley ラットにおける脳内分布 47
4.1.2　Long Evans ラットに[^{14}C]イボシデニブを投与した時の組織内放射能分布 48
4.2　タンパク結合 49
4.2.1　血漿タンパク結合 49
4.2.2　HSA 及び AAG との結合 49
4.2.3　HLM タンパクとの結合 49
4.3　血球移行性 50
4.4　妊娠又は授乳動物における試験 50

5.　代謝 51
5.1　*In vitro* 代謝 51
5.1.1　肝ミクロソームにおける代謝 51

5.1.2　HLM 及び組換えヒト P450 酵素による代謝.....51
5.1.3　ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた代謝物の同定.....52
5.2　*In vivo* 代謝.....52
5.2.1　ラット及びサルにおける血漿中代謝物の同定.....52
5.2.2　ラットにおける[^{14}C]イボシデニブの代謝.....52
5.2.2.1　動物種及びヒトでの代謝プロファイルのまとめ.....55

6.　排泄.....57
6.1　ラット、イヌ及びサルにおける排泄.....57
6.2　ラットでの[^{14}C]イボシデニブの排泄.....57
6.3　乳汁中排泄.....58

7.　薬物動態学的薬物相互作用.....58
7.1　HLM の P450 に対する阻害作用（*in vitro* 評価）.....58
7.2　HLM の UGT 酵素に対する阻害作用（*in vitro* 評価）.....59
7.3　ヒト培養肝細胞の P450 に対する誘導能（*in vitro* 評価）.....59
7.4　ヒト培養肝細胞の CYP2C 遺伝子に対する誘導能（*in vitro* 評価）.....61
7.5　ヒト培養肝細胞でのイボシデニブ代謝の自己誘導能（*in vitro* 評価）.....62
7.6　サルでのイボシデニブ代謝の自己誘導能（*ex vivo* 評価）.....62
7.7　P-gp 及び BCRP に対する基質及び阻害剤作用（*in vitro* 評価）.....63
7.8　OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 に対する阻害作用、並びに OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に関する *in vitro* 評価.....67

8.　その他の薬物動態試験.....67

9.　考察及び結論.....67

10.　図表.....71

11.　参考文献.....71

表目次

表 1:1　イボシデニブの非臨床 PK 試験及び TK 試験.....11
表 3.2:2　ラットにイボシデニブを単回経口及び静脈内投与した時の PK パラメーター.....24
表 3.2:3　イヌにイボシデニブを単回経口及び静脈内投与した時の PK パラメーター.....27
表 3.2:4　サルにイボシデニブを単回経口又は静脈内投与した時の血漿中 PK パラメーター.....31
表 3.2:5　サルにイボシデニブのプロトタイプ錠を単回経口投与した時の PK に及ぼす摂餌の影響.....34
表 3.3:6　ラット 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....35
表 3.3:7　ラット 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....36
表 3.3:8　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター（用量設定試験）.....37
表 3.3:9　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....38
表 3.3:10 ラット 28 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....39
表 3.3:11 ラット 3 カ月反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....40
表 3.3:12 非妊娠ウサギの忍容性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....41
表 3.3:13 雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験（用量設定）におけるイボシデニブの TK パラメーター.....42
表 3.3:14 雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....43
表 3.3:15 サル 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....44
表 3.3:16 サル 7 日間／14 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....45

表 3.3:17 サル 28 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....46
表 3.3:18 サル 3 カ月反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター.....47
表 4.2:19 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるイボシデニブの血漿タンパク結合率....49
表 5.2:20 無処置ラットにイボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の尿糞及び血漿中代謝物の相対割合.....53
表 5.2:21 BDC ラットの尿糞及び胆汁中イボシデニブ代謝物の相対割合.....54
表 5.2:22 ラット、サル及びヒトでのイボシデニブの *in vivo* 及び *in vitro* 代謝プロファイル.....56
表 6.2:23 雄ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の尿糞及び胆汁中放射能.....58
表 7.3:24 イボシデニブの P450 誘導能：イボシデニブ（0.1～90 µmol/L）で処理後のマーカー基質の活性及び mRNA 発現の測定.....60
表 7.4:25 イボシデニブの CYP2C 酵素誘導能：イボシデニブ（0.05～90 µmol/L）で処理後の mRNA レベルの測定.....61
表 7.5:26 ヒト培養肝細胞におけるイボシデニブ（1～90 µmol/L）の自己誘導能.....62
表 7.6:27 サルにイボシデニブの 10～200 mg/kg/日を 5～7 日間反復投与した時の CYP3A8 mRNA レベルの変化.....63
表 7.6:28 サルにイボシデニブの 10～200 mg/kg/日を 5～7 日間投与した時の肝ミクロソームにおける d_4-イボシデニブの CL_{int}.....63
表 7.7:29 MDCKII-MDR1 及びコントロール細胞におけるベラパミル及びバルスポダール存在下の[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の双方向透過性.....65
表 7.7:30 MDCKII-BCRP 及びコントロール細胞における Ko143 存在下又は非存在下での[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の双方向透過性.....66

図目次

図 2.1:1　[^{14}C]イボシデニブの化学構造.....19
図 3.2:2　ラットにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移.....22
図 3.2:3　イヌにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移.....25
図 3.2:4　サルにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移.....28
図 3.2:5　摂食下及び絶食下のサルにイボシデニブの B 型錠剤 200 mg/サルを単回経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移.....33
図 4.1:6　ラットにイボシデニブの 50 mg/kg を単回経口投与した時の血漿中、CSF 中及び脳内イボシデニブ濃度推移.....48
図 5.2:7　ラットにおけるイボシデニブの推定代謝経路.....55

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AAG	α_1-Acid glycoprotein	α_1-酸性糖タンパク
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AGI-16678	ivosidenib	イボシデニブ
AG-120	ivosidenib	イボシデニブ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	Area under the concentration×time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-xx}	Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours	0 時間から投与後 XX 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration×time curve from 0 to infinity	0 時間から投与後無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BDC	Bile duct-cannulated	胆管カニューレ挿入
BID	Twice daily	1 日 2 回
C2D1	Cycle 2, Day 1	サイクル 2 の 1 日目
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸腺癌由来
CL_{hep}	Hepatic clearance	肝クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_p	Total body plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) concentration	最高（ピーク）濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	Coefficient of variation	変動係数
DDIs	Drug-drug interactions	薬物相互作用
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	Half maximal effective concentration	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
E_h	Hepatic extraction ratio	肝抽出率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大誘導濃度
F	Female	雌
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	Gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
[redacted]		
HPMCAS	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル
HPMCAS-LF	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-LF grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-LF グレード

略語・略号一覧（続き）

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）
HPMCAS-M	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-M grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-M グレード
HPMCAS-MF	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-MF grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-MF グレード
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度
IDH1	Isocitrate dehydrogenase-1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IV	Intravenous	静脈内
K_2EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
$K_{RBC/PL}$	Ratio of drug concentration in red blood cells to that in plasma	赤血球／血漿比
kp	kilopond	キロポンド
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M	Male	雄
MDCKII-BCRP	Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein	Madin-Darby イヌ腎臓細胞（MDCKII）に BCRP をトランスフェクトした細胞
MDCKII-MDR1	Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance-associated protein 1	Madin-Darby イヌ腎臓細胞（MDCKII）に多剤耐性タンパク 1 をトランスフェクトした細胞
MDR1	Multidrug resistance-associated protein 1, also known as P-glycoprotein	多剤耐性タンパク 1、P 糖タンパクとして知られている
MHLW	Ministry of health, labour and welfare	厚生労働省
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrometry	質量分析
NA	Not applicable	該当なし
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not conclusive	決定的でない
ND	Not detected/Not determined	検出されず又は測定せず
NT	Not tested	実施せず
OAT3	Organic anion transporter 3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3

略語・略号一覧（続き）

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）
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
P450	Cytochrome P450	チトクロム P450
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein, also known as MDR1	P 糖タンパク
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	米国研究製薬工業協会
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	Oral	経口
PSD	Particle size distribution	粒子径分布
PVAP	Polyvinyl acetate phthalate	ポリ酢酸フタル酸ビニル
QC	Quality controls	品質管理
qRT-PCR	Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QWBA	Quantitative whole body radiography	定量的全身オートラジオグラフィー
β-RAM	β-radioactivity monitoring	β-放射能検出器
RBC	Red blood cell	赤血球
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Standard deviation	標準偏差
SOP	Standard Operating Procedures	標準操作手順書
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration	最高（ピーク）濃度到達時間
TPGS	d-α-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (also referred as vitamin E TPGS)	d-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（vitamin E TPGS）
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

1.　まとめ

イボシデニブ（AG-120、以前は AGI-16678 としても知られる）の効能・効果及び用法・用量（案）は以下のとおりである。

- *IDH1* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

通常、成人にはアザシチジンとの併用において、イボシデニブとして 500 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

非臨床薬物動態（PK）試験では、フリー体（[redacted]）又はイボシデニブの含量（w/w）は[redacted]%（1 試験）及び[redacted]%（他の全試験）とした 2 種類の[redacted]を選択した。また、[redacted]の賦形剤としては[redacted]及び[redacted]を使用した。

ラットに[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%ポリマー（2 種類の[redacted]の製剤）を単回経口投与した時のイボシデニブの PK を検討した（報告書【AG120-N-020-R1】）。初期の PK 試験でラットに[redacted]%イボシデニブを[redacted]として経口投与した時の曝露量はフリー体を投与した時よりも高く、[redacted]を投与した時の曝露量は[redacted]を投与した時よりも高かった。このことから、イボシデニブの[redacted]ポリマーとしては、[redacted]を選択した。

[redacted]のイボシデニブ含量の切り替え（[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%ポリマーから[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%ポリマー）については、[redacted]こと、非臨床試験でのイボシデニブの増量が安全性に影響を及ぼさなかったこと、[redacted]ことから実施した。このイボシデニブ含量の切り替えに関して、イボシデニブのフリー体、[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%[redacted]及び[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%[redacted]の[redacted]を用いたラットの PK 試験及びトキシコキネティクス（TK）試験（投与初日及び投与終了時の曝露量の比較）で評価した結果、曝露量に影響は確認されなかった。また、開発初期に実施したラット毒性試験において[redacted]は高い忍容性を示し、TK プロファイルはフリー体及び[redacted]を投与した時よりも良好であった。このことから、その後のラット毒性試験においてはイボシデニブの[redacted]を使用した。しかしながら、サルに[redacted]を 7 日間経口投与した時に毒性が確認されたこと（報告書【AG120-N-043-R1】）から、それ以降のサル毒性試験で[redacted]は使用しなかった。さらに、サルに[redacted]を経口投与した時の忍容性及び曝露量は良好であったこと（報告書【AG120-N-007-R1】）から、その後のサル毒性試験ではイボシデニブの[redacted]を使用した。また、フリー体と比べて[redacted]たこと、サルで高い経口曝露量を示したことから、臨床製剤としてイボシデニブの[redacted]を選択した（【2.3.P_2.1.1.3】及び【2.3.P_2.2.1.3】項）。なお、[redacted]%イボシデニブ/[redacted]%[redacted]の製剤（【2.3.P_2.2.1.3】項）は臨床データパッケージを構成するピボタルな臨床試験（【AG120-C-009】試験）で使用されており、また、市販予定製剤である。

イボシデニブの *in vitro* 及び *in vivo* での吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）に関する試験は複数の動物種を用いて実施した。薬物動態学的薬物相互作用（DDIs）に関しても *in vitro* 試験で評価した。これまで実施したイボシデニブの非臨床 ADME 試験を表 1:1 に示す。これらの結果から、イボシデニブが IDH1 変異を伴う未治療の急性骨髄性白血病（AML）患者の治療のための臨床データパッケージを構成する上で担保可能な ADME 特性を有することが確認された。

イボシデニブの動物での *in vivo* PK 試験、血漿タンパク、ヒト血清アルブミン（HSA）、ヒト α_1-酸性糖タンパク（AAG）及びヒト肝ミクロソーム（HLM）タンパクとの *in vitro* 結合試験では、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を備えた質量分析（MS）法でイボシデニブ濃度を定量した。

非臨床 PK 試験において、イボシデニブは溶液を静脈内投与、懸濁液（フリー体、[redacted]又は錠剤）を経口投与した。非臨床 PK 試験及び毒性試験では、イボシデニブの 2 種類の[redacted]（[redacted]及び[redacted]）の製剤を使用した。

TK 及び PK 試験では、Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルを使用した。一部（3 試験）の毒性試験の TK 評価には、New Zealand White ウサギを使用した（3.3.2 項）。なお、New Zealand White ウサギでの PK 試験は実施しなかった。

TK 試験では、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法でイボシデニブ濃度測定法を確立し、バリデーション試験を実施後に定量した（【2.6.6】）。代謝及び排泄に関する試験では、定量分析のため雄 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]イボシデニブを投与後、LC-MS/MS 法で代謝物を同定した。放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）又は β-放射能検出器（β-RAM）を付した液体クロマトグラフィーで定量した。組織内放射能分布は雄 Long Evans ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で評価した。これらの試験で用いた[^{14}C]イボシデニブの放射化学的純度は>97%であった。

In vitro 試験によるチトクロム P450（P450）酵素の阻害、誘導及び分子種の特定に関する試験、並びにウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害試験については、HLM 及び肝細胞を用いて評価した。また、ヒト結腸腺癌由来（Caco-2）細胞、膜小胞体又は mock トランスフェクトされた細胞株を用いて *in vitro* 排出及び取り込みトランスポーターの阻害／基質に関する試験を行った。

動物とヒトの曝露量の比較で用いたヒトの曝露量は、推奨用量である 1 日量 500 mg/日のサイクル 2 の 1 日目（C2D1）の血漿中イボシデニブの最高（ピーク）濃度（C_{max}：6,551 ng/mL）及び 0 時間から投与後 24 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$：117,348 ng•h/mL）を指標とした（【AG120-C-001】試験）。

【AG120-C-001】試験は進行した血液悪性腫瘍患者を対象に 500 mg/日を経口投与する第 I 相臨床試験であった。本試験での用量（500 mg/日）及び投与経路は未治療の AML（アザシチジンとの併用）患者を対象とした。【AG120-C-001】試験での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は未治療の AML（アザシチジンとの併用）の安全性マージンを確立する上で有用な指標になると判断された。【AG120-C-002】試験では、胆管癌患者の C_{max} は 4,547 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 74,956 ng•h/mL であった。【AG120-C-009】試験で未治療の AML 患者にアザシチジンを併用した際の血漿中イボシデニブ

の曝露量［薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）、C_{max} 及びトラフ濃度］の幾何平均値は【AG120-C-001】試験の値との間で統計学的な有意差は認められなかった。臨床での薬物動態は【2.7.2】に示した。

表 1:1　　イボシデニブの非臨床 PK 試験及び TK 試験

Study No. (Module 2.6.5, Section X)	Study Type, Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Administration	Test System / Species	Test Article
Absorption				
[AG120-N-026-R1], [2.6.5_15]	Permeability	*In vitro*	Caco-2, MDCKII-MDR1, MDCKII-BCRP cells	Ivosidenib free form or [^{14}C]ivosidenib free form
[AG120-N-100], [2.6.5_15]	Permeability	*In vitro*	Caco-2 cells	Ivosidenib free form
[AG120-N-015-R1], [2.6.5_3.1]	PK, single dose	IV; Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form
[AG120-N-020-R1], [2.6.5_3.1]	PK, single dose	Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]
[AG120-N-071-R1], [2.6.5_3.1]	Genotoxicity, single dose (*in vivo* micronucleus)	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-022-R1], [2.6.5_3.2]	PK, single dose	IV; Oral gavage	Dog	Ivosidenib free form
[AG120-N-023-R1], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	IV; Oral gavage	Monkey	Ivosidenib free form
[AG120-N-025-R1], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	Oral gavage	Monkey	Ivosidenib free form [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]
[AG120-N-060-R1], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	Oral gavage	Monkey	[redacted]
[AG120-N-068-R1], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	Oral gavage	Monkey	
[AG120-N-089], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	Oral gavage	Monkey	
[AG120-N-046-R1], [2.6.5_3.3]	PK, single dose	Oral gavage	Monkey	Ivosidenib [redacted] ([redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted])
[AG120-N-040-R1], [2.6.5_3.3]	Single-dose toxicity, single dose	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib free form
[AG120-N-041-R1], [2.6.5_4.1]	Repeat-dose toxicity, 7 days; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form
[AG120-N-044-R1], [2.6.5_4.1]	Repeat-dose toxicity, 7 days; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form & [redacted]

Study No. (Module 2.6.5, Section X)	Study Type, Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Administration	Test System / Species	Test Article
[AG120-N-063-R1], [2.6.5_4.1]	Embryo fetal toxicity, GD 6 to GD 17; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-064-R1], [2.6.5_4.1]	Embryo fetal toxicity, GD 6 to GD 17; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-002-R1], [2.6.5_4.1]	Repeat dose toxicity, 28 days (14-day recovery)	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-058-R1], [2.6.5_4.1]	Repeat dose toxicity, 3 months (28-day recovery)	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-065-R1], [2.6.5_4.2]	TK, 10 days; BID	Oral gavage	Rabbit	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-066-R1], [2.6.5_4.2]	Embryo fetal toxicity, GD 7 to GD 20; BID	Oral gavage	Rabbit	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-067], [2.6.5_4.2]	Embryo fetal toxicity, GD 7 to GD 21; BID	Oral gavage	Rabbit	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-042-R1], [2.6.5_4.3]	Repeat dose toxicity, 7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib free form
[AG120-N-043-R1], [2.6.5_4.3]	Repeat dose toxicity, 7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-001-R1], [2.6.5_4.3]	Repeat dose toxicity, 28 days (14-day recovery)	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-059-R1], [2.6.5_4.3]	Repeat dose toxicity, 3 months (28-day recovery)	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
Distribution				
[AG120-N-029-R1], [2.6.5_5.1]	Single dose; brain distribution	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-069], [2.6.5_5.2]	Tissue distribution	Oral gavage	Rat (pigmented)	[^{14}C]ivosidenib free form
[AG120-N-027-R1], [2.6.5_5.3]	Partition between RBC and plasma	*In vitro*	Whole blood and plasma (human, monkey, dog, rat)	Ivosidenib free form
[AG120-N-028-R1], [2.6.5_6.1]	Plasma protein binding	*In vitro*	Plasma (human, monkey, dog, rat, mouse)	Ivosidenib free form
[AG120-N-095], [2.6.5_6.2]	Protein binding	*In vitro*	Human serum albumin, human α_1-acid glycoprotein	Ivosidenib free form
[AG120-N-078-R1], [2.6.5_6.3]	Protein binding	*In vitro*	Human liver microsomes	Ivosidenib free form

Study No. (Module 2.6.5, Section X)	Study Type, Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Administration	Test System / Species	Test Article
Metabolism				
[AG120-N-038], [2.6.5_9]	Plasma metabolites	Oral gavage Nasogastric intubation	Rat Monkey	Ivosidenib free form
[AG120-N-069], [2.6.5_9]	Identification of metabolites	Oral gavage	Rat	[^{14}C]ivosidenib free form
[AG120-N-030-R1], [2.6.5_10]	Metabolic stability	*In vitro*	Liver microsomes (human, monkey, dog, rat, mouse)	Ivosidenib free form
[AG120-N-037], [2.6.5_10]	Identification of metabolites	*In vitro*	Liver microsomes (rat, dog, monkey, human)	Ivosidenib free form
[AG120-N-036], [2.6.5_10]	Identification of P450 involved in metabolism	*In vitro*	Human liver microsomes	Ivosidenib free form or [^{14}C]ivosidenib free form
[AG120-N-077], [2.6.5_10]	Identification of human P450 involved in metabolism	*In vitro*	Human liver microsomes Recombinant P450 enzymes	Ivosidenib free form and [^{14}C]ivosidenib free form
Possible Metabolic Pathways				
[AG120-N-069], [2.6.5_11]	Metabolic pathways	Oral gavage	Rat	[^{14}C]ivosidenib free form
Excretion				
[AG120-N-069], [2.6.5_13]	Excretion	Oral gavage	Rat	[^{14}C]ivosidenib free form
[AG120-N-039-R1], [2.6.5_14]	Biliary excretion	IV	Rat	Ivosidenib free form
Pharmacokinetic Drug Interactions				
[AG120-N-033], [2.6.5_15]	P450 inhibition	*In vitro*	Human liver microsomes	Ivosidenib free form
[AG120-N-099], [2.6.5_15]	UGT inhibition	*In vitro*	Human liver microsomes	Ivosidenib free form
[AG120-N-032-R], [2.6.5_15]	P450 induction	*In vitro*	Human hepatocytes	Ivosidenib free form
[AG120-N-092], [2.6.5_15]	P450 induction	*In vitro*	Human hepatocytes	Ivosidenib free form
[AG120-N-034-R;Amended], [2.6.5_15]	Auto induction	*In vitro*	Human hepatocytes	Ivosidenib free form
[AG120-N-035-R], [2.6.5_15]	P450 induction	*Ex vivo*	Monkey liver microsomes	Ivosidenib free form
[AG120-N-026-R1], [2.6.5_15]	P-gp and BCRP inhibition	*In vitro*	Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells	Ivosidenib free form
[AG120-N-100], [2.6.5_15]	Permeability	*In vitro*	Caco-2 cells	Ivosidenib free form

Study No. (Module 2.6.5, Section X)	Study Type, Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Administration	Test System / Species	Test Article
[AG120-N-080;Amended], [2.6.5_15]	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 inhibition	*In vitro*	HEK-293 cells	Ivosidenib free form

Abbreviations: BCRP=Breast cancer resistance protein; BID=Twice daily; Caco-2=Human colonic adenocarcinoma cell line; GD=Gestation day; HEK-293=Human embryonic kidney cells 293; [redacted]; [redacted]; [redacted]; IV=Intravenous; [redacted]; MDCKII-BCRP=Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein; MDCKII-MDR1=Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance-associated protein 1; MDR1=Multidrug resistance-associated protein 1, also known as P-glycoprotein; OAT1=Organic anion transporter 1; OAT3=Organic anion transporter 3; OATP1B1=Organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3=Organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT2=Organic cation transporter 2; P450=Cytochrome P450; P-gp=P-glycoprotein, also known as MDR1; [redacted]; [redacted]; RBC=Red blood cell; UGT=Uridine diphosphate glucuronosyltransferase.

イボシデニブの吸収特性については、Caco-2 細胞及び PK 試験 3 試験で評価した。Caco-2 細胞におけるイボシデニブの見かけの透過係数（P_{app}）は>[redacted] cm/s であり、高い透過性が確認された（3.1 項）。ラット、イヌ及びサルでのイボシデニブの PK 特性は、速やかな経口吸収、ラット及びサルでの低い血漿クリアランス（CL_p）、イヌでの極めて低い CL_p であった。ラット、イヌ及びサルでの定常状態における分布容積（V_{ss}）は、イヌでは小さく、ラット及びサルでは中程度であり、これら動物での平均消失半減期（$t_{1/2}$）は中等度～長かった（3.2 項）。いずれの動物種でもイボシデニブの経口バイオアベイラビリティは良好であった。サルでのイボシデニブの経口吸収に摂餌の影響はみられなかった。[redacted]

イボシデニブの TK については、ラットではフリー体及び [redacted]、カニクイザルではフリー体、[redacted]及び [redacted]、ウサギでは [redacted]を反復経口投与して評価した。ラットにイボシデニブの [redacted]を経口投与した時の曝露量はフリー体及び [redacted]を投与した時よりも高かった（3.2.1 項、報告書【AG120-N-020-R1】）。ラット 7 日間毒性試験で [redacted]を経口投与した時の投与 6 日目の曝露量はいずれの用量群でもフリー体を投与した時よりも高かった（3.3.1.2 項）。このため、ラットの 28 日間反復投与毒性試験（【2.6.6_3.3】項）及び 3 カ月間反復投与毒性試験（【2.6.6_3.4】項）、胚・胎児発生に関する試験（【2.6.6_6.2.2】項）及び小核試験（【2.6.6_4.2.1】項）では、イボシデニブの [redacted]の製剤を使用した。一方、[redacted]は、サルの 7 日間反復投与毒性試験で毒性が確認されたこと（【2.6.6_3.6】項）から、その後のサル毒性試験では使用しなかった。また、サルに [redacted]を経口投与した時の忍容性及び曝露量は良好であった（【2.6.6_[3.7,3.8,3.9,3.10]】項）。このため、ウサギでも [redacted]は高い忍容性を示したことから、ウサギの忍容性試験（10 日間）及び胚・胎児発生に関する試験では、[redacted]を投与した（【2.6.6_6.2】項）。

ラット 28 日間反復投与毒性試験［[redacted]の 100、500 及び 2,000 mg/kg/日（50、250 及び 1,000 mg/kg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回（BID）］における最高（ピーク）濃度到達時間（t_{max}）は投与初日で 1～12 時間、投与 27 日目で 1～4 時間であった。イボシデニブの曝露量は、投与初日では性差はみられなかったが、投与 27 日目では全用量群で雌の方が雄よりも高かった。用量を 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に、500 mg/kg/日から 2,000 mg/kg/日に増量した時の $AUC_{0\text{-}12}$ はいずれも用量比を下回って増加した。雌雄の $AUC_{0\text{-}12}$ は全用量群で投与 27 日目の方が投与初日よりも低かった。

ラット 3 カ月間反復投与毒性試験［[redacted] 20、100 及び 500 mg/kg/日（10、50 及び 250 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）］における t_{max} は投与初日で 1.0～8.0 時間、投与 90 日目で 1.0 時間であった。曝露量は、投与初日では性差はみられなかったが、100 及び 500 mg/kg/日群の投与 90 日目では雌の方が雄よりも高かった。用量を 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に増量した時の雌雄の $AUC_{0\text{-}12}$ は、投与初日では用量比に応じて又は下回って増加したが、投与 90 日目では用量比を下回って増加した。用量を 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に増量した時の $AUC_{0\text{-}12}$ は投与初日

及び投与 90 日目では用量比を下回って増加した。雌雄の $AUC_{0\text{-}12}$ は全用量群で投与 90 日目の方が投与初日よりも低かった。

ラットの用量設定試験及び最終的な胚・胎児発生に関する試験においてイボシデニブの [redacted] を妊娠日齢（GD）6 から GD 17 まで 1 日 2 回経口投与した時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量を 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に増量した際には用量比を下回って増加した。また、用量を 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に、500 mg/kg/日から 1,000 mg/kg/日に増量した時の曝露量はいずれも用量比を下回って、又はほぼ用量比に応じて増加した（報告書【AG120-N-063-R1】：100、500 及び 1,000 mg/kg/日、報告書【AG120-N-064-R1】：20、100 及び 500 mg/kg/日）。用量を 20、100 及び 500 mg/kg/日を GD 6 から GD 17 まで反復投与した時の血漿中イボシデニブの曝露量は減少したが、GD 6 及び GD 17 の 1,000 mg/kg/日群の曝露量は同程度であった。

ウサギの用量設定試験及び最終的な胚・胎児発生に関する試験においてイボシデニブの [redacted] を GD 7 から GD 20 まで 1 日 2 回経口投与した時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日に、30 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に、90 mg/kg/日から 180 mg/日に、100 mg/kg/日から 240 mg/kg/日に増量した際には、いずれもほぼ用量比に応じて増加した（報告書【AG120-N-066-R1】：30、100 及び 240 mg/kg/日、報告書【AG120-N-067】：30、90 及び 180 mg/kg/日）。雌ウサギに 30、90、100、180 及び 240 mg/kg/日を反復経口投与した時の血漿中イボシデニブの曝露量は反復投与により増加し、蓄積率は 2.47～6.64 であった。

サル 28 日間反復投与毒性試験［[redacted] の 30、90 及び 270 mg/kg/日（15、45 及び 135 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）］における t_{max} は投与初日で 1.67～4.8 時間、投与 27 日目で 1.40～3.50 時間であった。投与初日及び投与 27 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ はいずれの用量群でも雄の方が雌よりも高かった。用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日に、90 mg/kg/日から 270 mg/kg/日に増量した時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は用量比に応じて又はわずかに下回って増加した。投与 27 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ は 270 mg/kg/日群の雄を除く全用量群で雌雄いずれも投与初日よりも低かった。

サル 3 カ月間反復投与毒性試験［[redacted] の 30、90 及び 180 mg/kg/日（15、45、90 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）］における t_{max} は投与初日では 1.2～4.5 時間、投与 90 日目では 1.2～2.3 時間であり、曝露量に性差はみられなかった。用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日、90 mg/kg/日から 180 mg/kg/日に増量した時の投与初日及び投与 90 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ はほぼ用量比に応じて増加した。投与 90 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 30 及び 90 mg/kg/日群では減少したが、180 mg/kg/日群では変化はみられなかった。

ラットにおけるイボシデニブの脳／血漿比（$AUC_{0\text{-}8[brain]}/AUC_{0\text{-}8[plasma]}$）は 4.11%であり、脳内移行性は低いことが示された（4.1.1 項）。イボシデニブのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿タンパクとの結合率は 81.7%～98.1%と高かった（4.2.1 項）。イボシデニブは HSA（非結合率：6.91%～9.53%）及び AAG（非結合率：0.963%～15.7%）に対して、いずれも高いタンパク結合率を示した。イボシデニブのタンパク結合率は、AAG 溶液では飽和したが、HSA 溶液では飽和しなかった。HSA+AAG 混液でのイボシデニブのタンパク結合率は、AAG 濃度とイボシデニブ濃度の両方に濃度依存性を示し、イボシデニブは添加濃度の増加に伴い非結合率が増加した。イボシデニブのタンパク結合は AAG に対して HSA よりも高い親和性を示した（4.2.2 項）。イボシ

デニブの赤血球（RBC）／血漿比（$K_{RBC/PL}$）はラット、イヌ、サル及びヒトの血液でいずれも≤1であった（4.3 項）。雄ラットに[^{14}C]イボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の放射能は広く組織に分布した。放射能は、ほとんどの組織で投与後 168 時間以降には検出されず、メラニン含有組織にも確認されなかった（4.1.2 項）。また、イボシデニブはラット及びウサギで胎盤移行性が確認された（4.4 項）。

マウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームにおいてイボシデニブの代謝安定性は高く、*in vivo* での CL_p が低かったことと一致した。また、特にイヌでは、肝ミクロソームによりイボシデニブはほとんど代謝されず、イボシデニブは安定であった。肝ミクロソームでのイボシデニブの固有クリアランス（CL_{int}）は、マウスで 0.75 L/h/kg、ラットで 1.12 L/h/kg、サルで 0.27 L/h/kg、ヒトで 0.37 L/h/kg と推定された（5.1.1 項）。

イボシデニブのヒト肝代謝酵素については HLM 及び組換え P450 を用いて検討した（5.1.2 項）。これらの結果から、イボシデニブの代謝に複数のヒト P450（CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4）が関与していると考えられた。P450 の選択的阻害剤及び組換えヒト P450 を含む HLM を用いた追加試験においてイボシデニブは主に CYP3A4 で代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の寄与はわずかであることが示唆された。

イボシデニブの代謝物プロファイルについては、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（5.1.2 項）、ラット及びサルの *in vivo* PK 試験の血漿試料を用いて検討した（5.2.1 項）。*In vitro* 試験では、4 種類の一酸化体が同定された（5.1.3 項）。*In vivo* 試験では、ラット及びサルの血漿中には 2 種類の類似した一水酸化体が検出された。また、サル血漿中でのみ 2 種類の微量代謝物が同定された。

雄ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の尿及び胆汁中に未変化体がほとんど確認されなかったこと（<1%）から、イボシデニブは広く代謝された。*In vitro* 試験で確認された代謝物に加えて尿及び胆汁中には、ジフルオロシクロブチル基の N-脱アルキル化体、グルタチオン抱合体及びシステイン抱合体が検出された。また、血漿中には未変化体に加えて 2 種類の代謝物が検出された。血漿中の主な成分（指標：$AUC_{0\text{-}12}$）は未変化体であり、循環血中放射能の大部分を占めると考えられた。

雄ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の放射能の排泄を検討した結果、平均回収率は 99.5%であり、糞中回収率は 91.1%と高く、尿中回収率は 7.17%と低かった（6 項）。胆管カニューレ挿入（BDC）ラットでの放射能の胆汁中排泄率は約 32.4%であったことから、イボシデニブの主排泄経路は胆汁であり、腎排泄の寄与は約 7%と比較的小さいと考えられた。

P450 阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、イボシデニブは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）に対して弱い阻害作用［50%阻害濃度（IC_{50} 値）の>50 μmol/L］を示した（7 項）。また、イボシデニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 をほとんど直接阻害せず、評価した P450 を時間依存的及び代謝依存的にほとんど阻害しなかった。

イボシデニブは UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 40.7 µmol/L であった（7 項）。イボシデニブは、最高濃度の 50 µmol/L で UGT1A9 及び UGT2B15 をそれぞれ 23.5%及び 20.9%阻害したが、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 及び UGT2B7 を阻害しなかった（7 項）。

イボシデニブは、ヒト培養肝細胞の CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルを誘導したが、CYP1A2 をほとんど誘導しなかった（7 項）。サルにイボシデニブを 5～7 日間反復投与した時の肝臓試料、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で代謝酵素の自己誘導は確認されなかった。さらに、ヒト肝細胞試験において P450 の自己誘導に関する用量反応性は確認されなかった（7 項）。しかしながら、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下で実施したラット（【2.6.6_[3.3,3.4]】項）及びサル（【2.6.6_[3.8,3.9]】項）の反復投与毒性試験では、血漿中イボシデニブの曝露量が減少したことから、自己代謝酵素を誘導する可能性が示された（7 項）。

In vitro 試験でイボシデニブは、ヒト P 糖タンパク（P-gp）の基質であったが、乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではなかった（7 項）。また、イボシデニブは、P-gp（IC_{50} 値：19.6 µmol/L）を阻害したが、BCRP（IC_{50} 値：>100 µmol/L）を阻害しなかった（7 項）。加えて、イボシデニブは、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3（OATP1B3）の基質ではなかったが、OATP1B1 及び OATP1B3（IC_{50} 値：それぞれ 9.56 及び 22.8 µmol/L）を阻害する可能性が示された。イボシデニブは有機アニオントランスポーター1（OAT1）及び有機カチオントランスポーター2（OCT2）を介したそれぞれのプローブ基質の取り込みを阻害しなかった（IC_{50} 値：>65 µmol/L）が、有機アニオントランスポーター3（OAT3）のプローブ基質の取り込みを阻害した（IC_{50} 値：0.322 µmol/L）。

イボシデニブとアザシチジンの併用投与の非臨床 PK 試験については、医薬品規制調和国際会議（ICH）S9[1)]で推奨されていないことから、実施していない。アザシチジンは EU では 2008 年、本邦では 2021 年以降、AML 患者に対して承認されており、ヒトでのアザシチジンの PK 特性は既に確認されている。

【AG120-C-009】試験では、未治療の AML 患者にイボシデニブとアザシチジンを併用投与した時のイボシデニブの薬力学及び PK にアザシチジンは影響を及ぼさないことが確認された。アザシチジンとイボシデニブの併用投与時の臨床 PK は【2.7.2】に記載した。

2.　分析法

2.1　標識体の分析法

ラットの ADME に関する試験（1 試験）については、[^{14}C]イボシデニブを用いて実施した（報告書【AG120-N-069】）。[^{14}C]標識体の標識位置を図 2.1:1 に示す。

投与液及び生体試料（血漿、尿糞及び胆汁）中の放射能濃度は試料を LSC で直接計測し、一部の試料は燃焼後に発生した $^{14}CO_2$ を LSC で計測した。組織内放射能は QWBA で測定し、放射能濃度は ng eq/mL 又は ng eq/g で表示した。生体試料はシンチレーションカクテルに直接又は燃焼後に溶解した。なお、燃焼法での回収率の許容域は 95%～105%とし、燃焼効率は燃焼日ごとに

標準線源を用いて評価した。試料中放射能は LSC で 5 分間以上又は 100,000 カウント以上計測した。試料は放射能の計測前にホモジネートした（全量を計測した場合を除く）。試料量が十分な場合は duplicate で計測し、放射能濃度（dpm/g）の計測値が平均値と 10%以上異なった場合は試料を再度ホモジネートして再計測した。本法は>200 dpm の全試料で実施した。シンチレーション計測値（cpm）は外部標準法及び機器内の補正曲線を使用して計数効率を自動補正した。

各試料中の代謝物組成の分析は LC-MS/MS 法で行った。その際、代謝物成分は 10 秒間隔で分画し、固体シンチレータを含む 96 ウェルプレートに採取した。各ウェル中放射能は TopCount で計測し、代謝物プロファイルは放射能の計測値に基づき推定した。

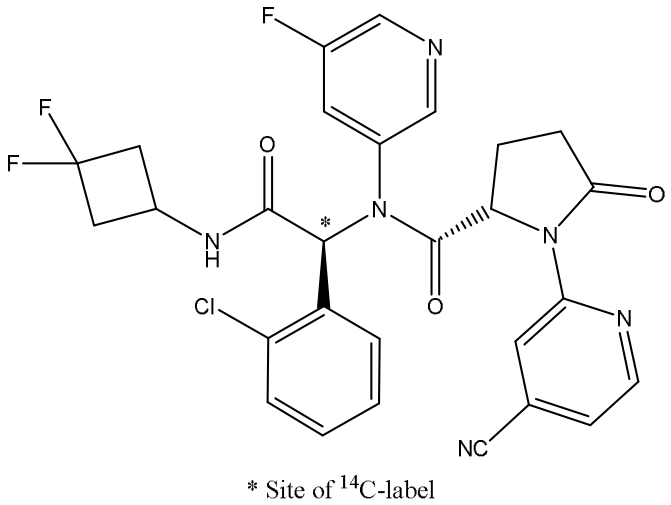


図 2.1:1　[^{14}C]イボシデニブの化学構造

2.2　非標識体の分析法

PK 試験及び *in vitro* 試験での薬物濃度は非 GLP 下の LC-MS/MS 法で測定し、測定法は個々の ADME 報告書に記載した（バリデーション試験は未実施）。GLP 下で実施したラット、ウサギ及びサルの血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で測定した。本法は高感度及び高選択性の測定法であり、生体試料中薬物濃度測定法に関するガイドライン [2)-3)]に従い実施した。

ラット、ウサギ及びサルの血漿中イボシデニブ濃度測定法のバリデーション結果は、報告書（【AG120-N-047-R1】、【AG120-N-081-R1】、【AG120-N-048-R1】及び【AG120-N-048-R1-ADD1】に記載した。また、イボシデニブはラットの血漿中で-70°C で 41 日間、ウサギ及びサルの血漿中で同温度下にて 6 カ月間以上安定であった。

バリデーション試験は非 GLP 下で実施したが、測定法は報告書（【AG120-N-047-R1】、【AG120-N-048-R1】及び【AG120-N-048-R1-ADD1】）に記載している方法及び手順に従い、米国の非臨床試験に関する GLP（Code of Federal Regulations Title 21 Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies）と一致する方法で実施した。データの品質及び完全性に影響を及

ぼす事項はなかった。報告書【AG120-N-081-R1】は測定法の確立に関する試験であり、バリデーション試験の計画書及び生データの記録に関する標準操作手順書（SOP）に従い実施した。

2.2.1　ラット血漿

ラット血漿中イボシデニブ濃度［抗凝固剤：エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）］は LC-MS/MS 法で測定した（報告書【AG120-N-047-R1】、【2.6.5_2】項）。血漿中イボシデニブ濃度はタンパク沈殿法で抽出後に LC-MS/MS 法で定量した。イボシデニブ濃度は重水素標識した d_4-イボシデニブ（内部標準）を用いて 10.0～10,000 ng/mL の範囲で線形回帰（重み：$1/x^2$）により定量した。真度及び精度の品質管理（QC）検体は 5 濃度を測定し、日内及び日間変動の真度（%バイアス）は、それぞれ± 5.1%及び± 1.3%あった。また、日内及び日間変動の精度［%変動係数（CV）］は、それぞれ≤6.4%及び≤5.4%であった。

2.2.2　ウサギ血漿

ウサギ血漿中イボシデニブ濃度（抗凝固剤：K_2EDTA）は LC-MS/MS 法で測定した（報告書【AG120-N-081-R1】、【2.6.5_2】項）。血漿中イボシデニブ濃度はタンパク沈殿法で抽出後に LC-MS/MS 法で定量した。イボシデニブ濃度は d_4-イボシデニブ（内部標準）を用いて 10.0～10,000 ng/mL の範囲で線形回帰（重み：$1/x^2$）により定量した。真度及び精度の QC 検体は 6 濃度を測定し、日内及び日間変動の真度（%バイアス）は、それぞれ± 14.2%及び± 5.49%であった。また、日内及び日間変動の精度（%CV）は、それぞれ≤9.26%及び≤12.6%であった。

2.2.3　サル血漿

サル血漿中イボシデニブ濃度（抗凝固剤：K_2EDTA）は LC-MS/MS 法で測定した（報告書【AG120-N-048-R1】、【2.6.5_2】項）。血漿中イボシデニブ濃度はタンパク沈殿法で抽出後に LC-MS/MS 法で定量した。イボシデニブ濃度は d_4-イボシデニブ（内部標準）を用いて 10.0～10,000 ng/mL の範囲で線形回帰（重み：$1/x^2$）により定量した。真度及び精度の QC 検体は 5 濃度を測定し、日内及び日間変動の真度（%バイアス）は、それぞれ± 2.0%及び± 1.4%であった。また、日内及び日間変動の精度（%CV）は、それぞれ≤3.9%及び≤3.1%であった。

3.　吸収

ラット、イヌ及びサルでのイボシデニブの吸収、PK 及び経口バイオアベイラビリティを検討した。イボシデニブの用量依存性及び血漿中濃度推移は TK で評価した。TK データは【2.6.6】及び【2.6.7】に示した。

3.1　*In vitro* 吸収

3.1.1　Caco-2、MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP 細胞を用いた *in vitro* 評価

Transwell®上で培養した Caco-2 細胞の単層膜を用いて[^{14}C]イボシデニブの双方向輸送を評価した（報告書【AG120-N-026-R1】及び【AG120-N-100】、【2.6.5_15】項）。さらに、Madin-Darby イヌ腎臓細胞（MDCKII）に多剤耐性タンパク 1（MDR1）及び BCRP をトランスフェクトした細胞（MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP）を用いて[^{14}C]イボシデニブの双方向輸送を検討した（報告書【AG120-N-026-R1】）。*In vitro* 吸収試験は DDIs 試験に関する FDA のガイダンス [4]、EMA ガイドライン [6]、MHLW ガイドライン [7]及び既知の報告 [8]に従い実施した。

Caco-2 細胞における[^{14}C]イボシデニブ（5 及び 20 µmol/L）の P_{app} は>[redacted] cm/s、efflux ratio はそれぞれ 4.28 及び 2.33（>2）であり、イボシデニブの双方向の透過性は良好であると考えられた。MDCKII-MDR1 細胞における[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の efflux ratio は 12.4 であった。一方、MDCKII-BCRP 細胞における[^{14}C]イボシデニブの efflux ratio は 0.590 と対照群よりも低かった。

これらのことから、[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）は MDCKII-MDR1 細胞では基底側から頂端側に活発に輸送されるものの、MDCKII-BCRP 細胞では輸送されないことが示された。これらのことから、イボシデニブは P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないと考えられた。

Caco-2 細胞におけるイボシデニブ（1、10 及び 50 µmol/L）の透過性について、キニジン（1、10 及び 50 µmol/L）の存在下及び非存在下でプロプラノロール 10 µmol/L（高透過性化合物）、フロセミド 10 µmol/L（中程度の透過性化合物）及びルシファーイエロー100 µmol/L（低透過性化合物）の透過性と比較した。また、シクロスポリン A（10 µmol/L）の存在下及び非存在下でイボシデニブ（50 µmol/L）の透過性についても検討した。

イボシデニブ（1 及び 10 µmol/L）の $P_{app\ B\rightarrow A}$ は、[redacted] cm/s、$P_{app\ A\rightarrow B}$ は、[redacted] cm/s であり、efflux ratio は 7.36～9.21 であった。イボシデニブ（50 µmol/L）の排出は部分的に飽和しており、$P_{app\ B\rightarrow A}$ は [redacted] cm/s、$P_{app\ A\rightarrow B}$ は [redacted] cm/s、efflux ratio は 1.49～1.58 であった。また、シクロスポリン A（10 µmol/L）存在下の $P_{app\ B\rightarrow A}$ は 10.5～11.4×10^{-6} cm/s、$P_{app\ A\rightarrow B}$ は 10.0～10.6×10^{-6} cm/s、efflux ratio は 0.985～1.14 であった。プロプラノロールの $P_{app\ B\rightarrow A}$ は 8.06～12.5×10^{-6} cm/s、$P_{app\ A\rightarrow B}$ は 8.86～12.6×10^{-6} cm/s であり、efflux ratio は 0.758～1.17 であった。イボシデニブの透過性は高透過性化合物のプロプラノロールと同程度であった。また、イボシデニブの透過性は透過性阻害剤の存在下及び非存在下で同程度であった。これらのことから、Caco-2 細胞でイボシデニブはプロプラノロールと同程度の透過性を示し、P-gp の基質であると考えられた。P-gp 及び BCRP の阻害に関する評価は 7 項に示した。

3.2　単回投与時の PK 及び経口バイオアベイラビリティ

特記しない限り用量、血漿中濃度及び PK パラメーターはイボシデニブのフリー体で表記した。

3.2.1　ラット

雄 Sprague-Dawley ラット（1 群 3 匹、計 6 匹）にイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内投与、10 mg/kg を経口投与した時のイボシデニブの PK 及び経口バイオアベイラビリティを検討した（報告書【AG120-N-015-R1】、【2.6.5_3.1】項）。媒体は、静脈内投与では 5% Solutol®HS 15 水溶液、経口投与では 0.2% Tween 80 を含有した 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。ラットにイボシデニブを背中足静脈から静脈内投与又は強制経口投与した。血液試料は投与前及び投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間に K_2EDTA 採取管に尾静脈から採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した［試料量 15 µL での定量下限（LLOQ）：3.00 ng/mL］。本試験での平均血漿中イボシデニブ濃度推移を図 3.2:2 に示す。

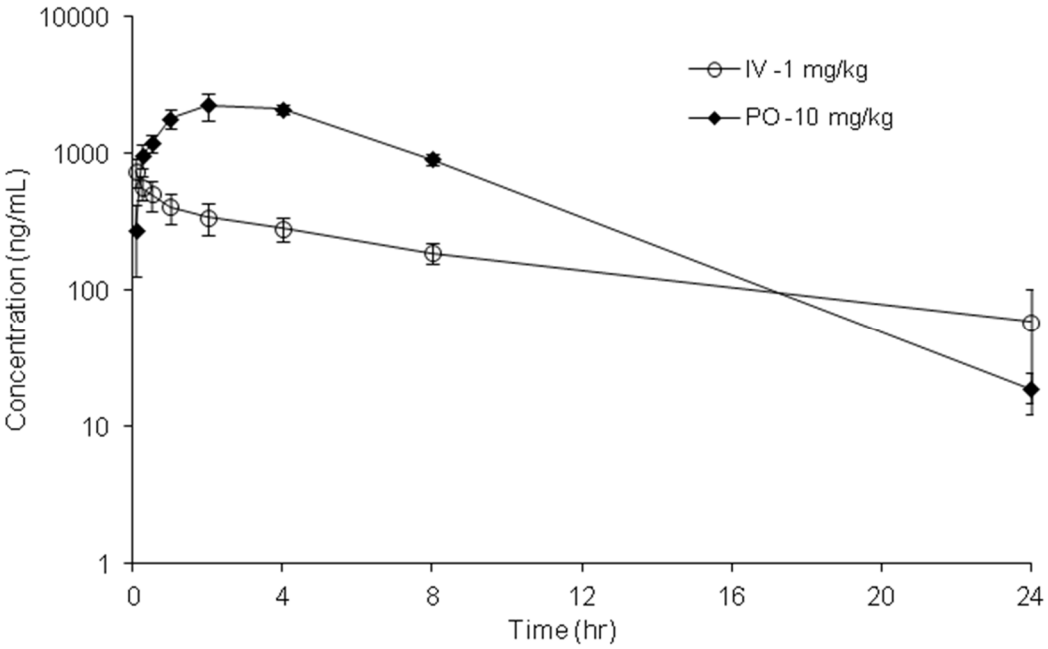


図 3.2:2　ラットにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-015-R1.
Abbreviations: IV=Intravenous; PO=Oral; SD=Standard deviation.
Note: n=3. PO group animals were fasted.

雄ラットにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の血漿中イボシデニブ濃度の $t_{1/2}$ は 8.9 ± 3.7 時間［平均値 ± 標準偏差（SD）］、$AUC_{0\text{-}24}$ は 4,470 ± 1,100 ng•h/mL であった。CL_p 及び V_{ss}

はそれぞれ 0.204 ± 0.0727 L/h/kg 及び 2.10 ± 0.281 L/kg であった（表 3.2:2）。静脈内投与後 24 時間の未変化の尿中回収率は 1.59%（投与量に対する割合）であった。雄ラットにイボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の血漿中イボシデニブの C_{max} は 2,370 ± 457 ng/mL であり、t_{max} は 2.7 ± 1.2 時間であった。雄ラットに経口投与した時の $t_{1/2}$ は 2.9 ± 0.20 時間、AUC_{0-24} は 21,100 ± 1,380 ng•h/mL であった。雄ラットでのイボシデニブの経口バイオアベイラビリティは 39.5 ± 2.63%であった（表 3.2:2）。

絶食下の雄 Sprague-Dawley ラット（1 群 3 匹、計 9 匹）にイボシデニブの 200 mg/kg（3 種類の製剤）を強制単回経口投与した時のイボシデニブの PK を検討した。製剤 1 はイボシデニブのフリー体、製剤 2 は [redacted]%イボシデニブ/[redacted]% [redacted] の [redacted]、製剤 3 は [redacted]%イボシデニブ/[redacted]% [redacted] の [redacted]であった。媒体は 1% d-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（TPGS）/1% HPMCAS-M 水溶液を用いた。血液試料は投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に K_2EDTA 採取管に尾静脈から採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 15 µL での LLOQ：1.00 ng/mL）（報告書【AG120-N-020-R1】、【2.6.5_3.1】項）。

製剤 1 を経口投与した時の C_{max} は 1,600 ± 139 ng/mL、t_{max} は 2.7 ± 1.2 時間、$t_{1/2}$ は 9.3 ± 1.8 時間、AUC_{0-24} は 18,900 ± 4,600 ng•h/mL であった（表 3.2:2）。製剤 2 の C_{max} は 6,820 ± 2,860 ng/mL、t_{max} は 6.0 ± 3.5 時間、$t_{1/2}$ は 17.0 ± 5.54 時間、AUC_{0-24} は 95,100 ± 31,900 ng•h/mL であった（表 3.2:2）。製剤 3 の C_{max} は 30,500 ± 4,330 ng/mL、t_{max} は投与後 5.3 ± 2.3 時間、$t_{1/2}$ は 7.2 ± 1.8 時間、AUC_{0-24} は 402,000 ± 69,200 ng•h/mL であった（表 3.2:2）。雄ラットに 3 種類の製剤を投与した時のイボシデニブの経口吸収量は製剤 3>製剤 2>製剤 1 の順であった。

非絶食下の雄 Sprague-Dawley ラット（1 群 3 匹／投与量群）にイボシデニブ（[redacted]）の 250、500 及び 1,000 mg/kg を強制単回経口投与した *in vivo* 小核試験で TK を検討した（報告書【AG120-N-071-R1】、【2.6.5_3.1】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-MF グレード（HPMCAS-MF）/0.1%シメチコンの水溶液懸濁液を用いた。イボシデニブの投与液量は 10 mL/kg とした。イボシデニブは経口吸収され、t_{max} は 4.0 又は 12 時間であった。C_{max} は 23,200～24,800 ng/mL、AUC_{0-12} は 228,000～251,000 ng•h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量間で同程度であった。

表 3.2:2　ラットにイボシデニブを単回経口及び静脈内投与した時の PK パラメーター

Dose (mg/kg)	Route	n	Form/ formulation	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	CL_p (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	Oral bioavailability (%)	Report number
10	Oral	3	Free form/0.5% MC+ 0.2% Tween80	2.7 ± 1.2	2,370 ± 457	2.9 ± 0.20	21,100 ± 1,380	ND	ND	39.5 ± 2.63	[AG120-N-015-R1]
1	IV	3	Free form /5% Solutol® HS 15	0.083 ± 0.0	748 ± 173	8.9 ± 3.7	4,470 ± 1,100	0.204 ± 0.0727	2.10 ± 0.281	ND	AG120-N-015-R1
200	Oral	3	Formulation 1, Free form	2.7 ± 1.2	1,600 ± 139	9.3 ± 1.8	18,900 ± 4,600	ND	ND	ND	[AG120-N-020-R1]
200	Oral	3	Formulation 2, [redacted] % ivosidenib + [redacted] % [redacted]	6.0 ± 3.5	6,820 ± 2,860	17.0 ± 5.54	95,100 ± 31,900	ND	ND	ND	AG120-N-020-R1
200	Oral	3	Formulation 3, [redacted] % ivosidenib + [redacted] % [redacted]	5.3 ± 2.3	30,500 ± 4,330	7.2 ± 1.8	402,000 ± 69,200	ND	ND	ND	AG120-N-020-R1

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-015-R1 and Report AG120-N-020-R1.
Abbreviations: AUC_{0-24}=Area under the concentration×time curve from 0 to 24 hours; CL_p=Total body plasma clearance; C_{max}=Maximum (peak) concentration; [redacted]; IV=Intravenous; MC=Methylcellulose; ND=Not determined; SD=Standard deviation; [redacted]; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration; V_{ss}=Volume of distribution at steady state.
Note: Oral group animals were fasted.

3.2.2　イヌ

雄ビーグル犬（1 群 3 匹、計 6 匹）にイボシデニブの 1 mg/kg を静脈内投与及び経口投与した時のイボシデニブの PK 及び経口バイオアベイラビリティを検討した（報告書【AG120-N-022-R1】、【2.6.5_3.2】項）。媒体は、静脈内投与用では 5% Solutol®HS 15 水溶液、経口投与用では 0.2% Tween 80 を含有する 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。イヌにイボシデニブを橈側皮静脈から静脈内投与、又は強制経口投与した。血液試料は、静脈内投与群では投与前、投与後 0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間、経口投与群では投与前、投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間に伏在静脈又は橈側皮静脈から K_2EDTA 採取管に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 30 µL での LLOQ：1.00 ng/mL）。血漿中濃度推移を図 3.2:3 に示す。

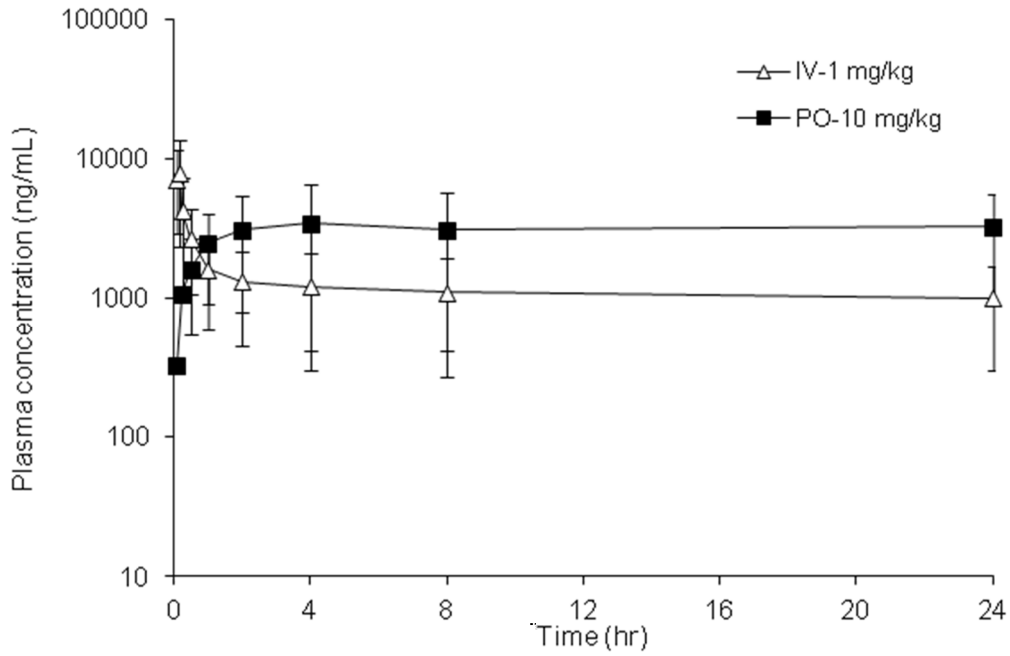


図 3.2:3　イヌにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-022-R1.
Abbreviations: IV=Intravenous; PO=Oral; SD=Standard deviation.
Note: n=3. PO group animals were fasted.

イヌにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の血漿中イボシデニブの $t_{1/2}$ は 18.5 ± 2.1 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ は 28,900 ± 20,800 ng•h/mL であり、一次吸収の動態を示した。CL_p 及び V_{ss} はそれぞれ 0.0243 ± 0.0136 L/h/kg 及び 0.727 ± 0.434 L/kg であった（表 3.2:3）。イヌにイボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の C_{max} は 3,710 ± 2,850 ng/mL、t_{max} は 9.5 ± 12.7 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ は

74,700 ± 59,200 ng•h/mL であった。静脈内投与群の AUC_{0-24} に基づく経口バイオアベイラビリティは 25.9 ± 20.5%と推定された（表 3.2:3）。

表 3.2:3　イヌにイボシデニブを単回経口及び静脈内投与した時の PK パラメーター

Dose (mg/kg)	**Route**	**n**	**Form/Formulation**	**t_{max} (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**	**CL_p (L/h/kg)**	**V_{ss} (L/kg)**	**Oral bioavailability (%)**
10	Oral	3	Free form/0.5% MC+ 0.2% Tween80	9.5 ± 12.7	3,710 ± 2,850	ND	74,700 ± 59,200	ND	ND	25.9 ± 20.5[1]
1	IV	3	Free form/ 5% Solutol® HS 15	0.14 ± 0.048	7,990 ±5,420	18.5 ± 2.1	28,900 ± 20,800	0.0243 ± 0.0136	0.727 ± 0.434	ND

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-022-R1.
Abbreviations: AUC_{0-24}=Area under the concentration×time curve from 0 to 24 hours; CL_p=Total body plasma clearance; C_{max}=Maximum (peak) concentration; IV=Intravenous; MC=Methylcellulose; ND=Not determined; PO=Oral; SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration; V_{ss}=Volume of distribution at steady state.
Note: PO group animals were fasted.
[1] Based on AUC_{0-24}

3.2.3　サル

雄カニクイザル（1 群 3 匹、計 6 匹）にイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内投与、10 mg/kg を経口投与した時のイボシデニブの PK 及び経口バイオアベイラビリティを検討した（報告書【AG120-N-023-R1】、【2.6.5_3.3】項）。媒体は、静脈内投与用では 5% Solutol®HS 15 水溶液、経口投与用では 0.2% Tween 80 を含有する 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。サルにイボシデニブは橈側皮静脈投与から静脈内投与、経鼻胃挿管を用いて強制経口投与した。血液試料は K_2EDTA 採取管に採取した。血液試料は、静脈内投与群では投与前、投与後 0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間、経口投与群では投与前、投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間に伏在静脈又は橈側皮静脈から採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 30 µL での LLOQ：1.00 ng/mL）。平均血漿中濃度推移を図 3.2:4 に示す。

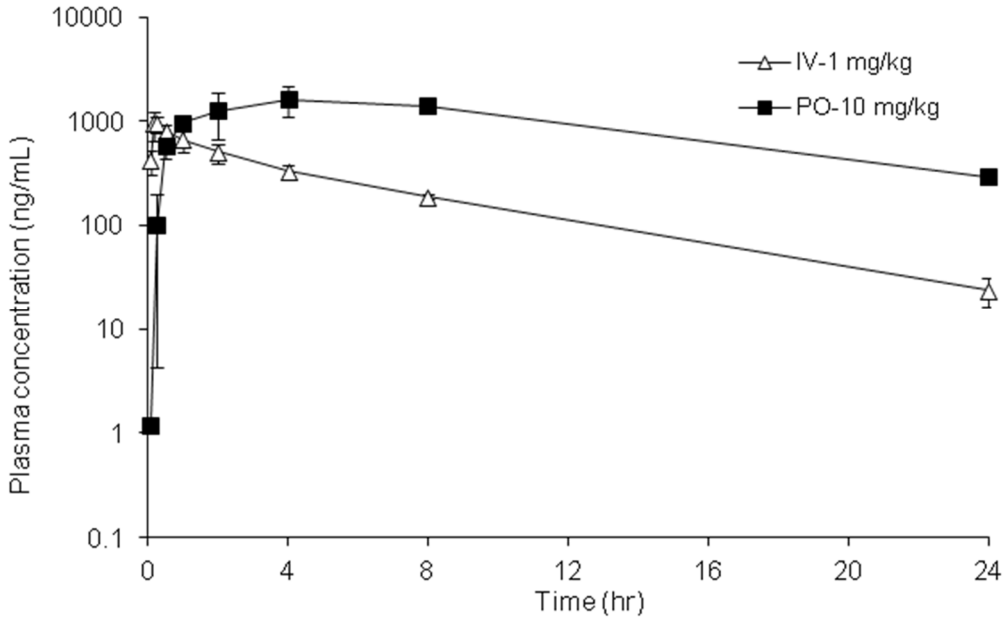


図 3.2:4　サルにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内又は 10 mg/kg を経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-023-R1.
Abbreviations: IV=Intravenous; PO=Oral; SD=Standard deviation.

サルにイボシデニブの 1 mg/kg を静脈内投与した時の $t_{1/2}$ は 5.3 ± 0.88 時間、AUC_{0-24} 及び 0 時間から投与後無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ 4,900 ± 436 及び 5,090 ± 345 ng•h/mL であった。CL_p 及び V_{ss} はそれぞれ 0.197 ± 0.0139 L/h/kg 及び 1.24 ± 0.320 L/kg であった（表 3.2:4）。サルにイボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の C_{max} は 1,680 ± 446 ng/mL、t_{max} は 5.3 ± 2.3 時間、$t_{1/2}$ は 8.0 ± 0.81 時間であった。また、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 24,000 ± 4,250 及び 27,400 ± 4,440 ng•h/mL であった。静脈内投与群の $AUC_{0-\infty}$に基づく経口バイオアベイラビリティは 53.8 ± 8.72%と推定された（表 3.2:4）。

絶食下の雄カニクイザル（1 群 3 匹、計 6 匹）にイボシデニブの 10 及び 500 mg/kg（3 種類の異なる製剤）を経鼻胃管挿入により経口投与した時のイボシデニブの PK を検討した。

本試験では、製剤 1 は [redacted]%イボシデニブの [redacted]% [redacted]、製剤 2 は [redacted]%イボシデニブの [redacted]% [redacted]、製剤 3 はイボシデニブのフリー体であった。媒体は製剤 1 及び 2 では 10% vitamin E-TPGS/1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-LF グレード（HPMCAS-LF）水溶液を用いた。また、製剤 3 では 30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-LF 水溶液を用いた（報告書【AG-120-N-025-R1】、【2.6.5_3.3】項）。血液試料は投与前、投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に伏在静脈又は橈側皮静脈から K_2EDTA 採取管に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 20 µL での LLOQ：1.00 ng/mL）。

サルに製剤 1、2 及び 3 の 10 mg/kg を単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 2,060 ± 668、1,880 ± 745 及び 2,390 ± 461 ng/mL、t_{max} はそれぞれ 2.7 ± 1.2、3.3 ± 1.2 及び 2.7 ± 1.2 時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 12.0 ± 1.3、9.6 ± 1.1 及び 7.2 ± 1.2 時間であった。AUC_{0-24} はそれぞれ 21,800 ± 9,240、23,900 ± 9,030 及び 24,500 ± 4,650 ng•h/mL であった（表 3.2:4）。サルに製剤 1、2 及び 3 の 500 mg/kg を単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 10,700 ± 3,220、13,000 ± 929 及び 11,700 ± 5,720 ng/mL、t_{max} はそれぞれ 6.7 ± 2.3、6.7 ± 2.3 及び 18.7 ± 9.2 時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 10.9 ± 2.5、9.8 ± 2.3 及び 13.1 ± 3.27 時間であった。AUC_{0-24} はそれぞれ 181,000 ± 61,600、236,000 ± 20,000 及び 210,000 ± 103,000 ng•h/mL であった（表 3.2:4）。

絶食下の雄カニクイザル（1 群 6 匹、計 30 匹）に粒子径の異なるコーティング錠及び非コーティング錠を経口投与した時のイボシデニブの PK を検討した（報告書【AG120-N-060-R1】、【2.6.5_3.3】項）。製剤 A は典型的な粒子径分布（PSD）のイボシデニブの [redacted]%を含有するコーティング錠（200 mg）、製剤 D は製剤 A よりも PSD が大きいイボシデニブの [redacted]%を含有する非コーティング錠（200 mg）、製剤 E は典型的な PSD のイボシデニブの [redacted]%を含有する非コーティング錠（200 mg）を用いた。サルにそれぞれの製剤を胃内投与し、血液試料は投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、8、24、48 及び 72 時間に伏在静脈又は橈側皮静脈から K_2EDTA 採取管に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した。

サルに製剤 A、製剤 D 及び製剤 E の 200 mg を単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 4,530 ± 1,210、5,470 ± 1,210 及び 5,230 ± 1,270 ng/mL、t_{max} はそれぞれ 9.67 ± 7.42、9.83 ± 7.22 及び 7.17 ± 2.04 時間であった。$t_{1/2}$ はそれぞれ 9.09 ± 1.69、8.45 ± 1.96 及び 7.67 ± 1.02 時間、AUC_{0-24} はそれぞれ 85,700 ± 22,700、96,100 ± 19,600 及び 86,000 ± 22,700 ng•h/mL であった（表 3.2:4）。このことから、コーティングの有無（A vs. E）及び PSD（D vs. E）はイボシデニブの PK に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

追加試験として、絶食下の雄カニクイザル（1 群 6 匹、計 12 匹）に非コーティング錠及びコーティング錠の 250 mg をそれぞれ単回経口投与した時のイボシデニブの PK を検討した（報告書【AG120-N-068-R1】、【2.6.5_3.3】項）。

サルにイボシデニブの非コーティング錠及びコーティング錠剤を経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 5,870 ± 2,250 及び 5,480 ± 2,080 ng/mL、t_{max} はそれぞれ 9.7 ± 6.9 及び 8.1 ± 5.5 時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 7.8 ± 1.2 及び 8.0 ± 0.93 時間であった。AUC_{0-24} はそれぞれ 109,000 ± 40,800 及び 102,000 ± 38,600 ng•h/mL であった（表 3.2:4）。C_{max} 及び AUC_{0-24} 比（コーティング錠／非コーティング錠）の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、2 種類の錠剤間に統計学的な有意差は認められなかった（p>0.05）。

絶食下の雄カニクイザル（1 群 4 匹、計 8 匹）にイボシデニブの 2 種類の異なる硬度のコーティング錠［錠剤 1（[redacted] kp）及び錠剤 2（[redacted] kp）］250 mg をそれぞれ単回経口投与した時の PK を評価した（報告書【AG120-N-089】、【2.6.5_3.3】項）。

サルに錠剤 1 を経口投与した時の C_{max} は 4,310 ± 1,910 ng/mL、t_{max} は 11.5 ± 8.1 時間、$t_{1/2}$ は 9.4 ± 1.6 時間、AUC_{0-72} は 136,000 ± 59,000 ng•h/mL であった（表 3.2:4）。錠剤 2 を経口投与した時の C_{max} は 3,570 ± 1,640 ng/mL、t_{max} は 14.5 ± 8.3 時間、$t_{1/2}$ は 11.5 ± 2.7 時間、AUC_{0-72} は 114,000 ± 57,600 ng•h/mL であった。より硬度の高い錠剤 2 の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-72} は錠剤 1 と比べて約 19%低かった。

表 3.2:4　サルにイボシデニブを単回経口又は静脈内投与した時の血漿中 PK パラメーター

Dose	Route	n	Form/ Formulation	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	CL_p (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	Oral bioavailability (%)	Report number
10 mg/kg	Oral	3	Free form/0.5% MC+ 0.2% Tween 80	5.3 ± 2.3	1,680 ± 446	8.0 ± 0.81	24,000 ± 4,250	27,400 ± 4,440	ND	ND	53.8 ± 8.72	[AG120-N-023-R1]
1 mg/kg	IV	3	Free form/ 5% Solutol® HS 15	0.22 ± 0.048	1,000 ± 255	5.3 ± 0.88	4,900 ± 436	5,090 ± 345	0.197 ± 0.0139	1.24 ± 0.320	ND	AG120-N-023-R1
10 mg/kg	Oral	3	[redacted]% ivosidenib+ [redacted]% [redacted]	2.7 ± 1.2	2,060 ± 668	12.0 ± 1.3	21,800 ± 9,240	25,900 ± 9,680	ND	ND	ND	[AG120-N-025-R1]
10 mg/kg	Oral	3	[redacted]% ivosidenib + [redacted]% [redacted]	3.3 ± 1.2	1,880 ± 745	9.6 ± 1.1	23,900 ± 9,030	32,600 ± 11,100	ND	ND	ND	AG120-N-025-R1
10 mg/kg	Oral	3	Free form/30% PG: 5% ethanol: 10% vitamin E TPGS: 1% HPMCAS-LF	2.7 ± 1.2	2,390 ± 461	7.2 ± 1.2	24,500 ± 4,650	29,800 ± 6,430	ND	ND	ND	AG120-N-025-R1
500 mg/kg	Oral	3	[redacted]% ivosidenib + [redacted]% [redacted]	6.7 ± 2.3	10,700 ± 3,220	10.9 ± 2.5	181,000 ± 61,600	260,000 ± 127,000	ND	ND	ND	AG120-N-025-R1
500 mg/kg	Oral	3	[redacted]% ivosidenib + [redacted]% [redacted]	6.7 ± 2.3	13,000 ± 929	9.8 ± 2.3	236,000 ± 20,000	366,000 ± 34,100	ND	ND	ND	AG120-N-025-R1
500 mg/kg	Oral	3	Free form/ 30% PG: 5% ethanol: 10% vitamin E TPGS: 1% HPMCAS-LF	18.7 ± 9.2	11,700 ± 5,720	13.1 ± 3.27	210,000 ± 103,000	485,000 ± 261,000	ND	ND	ND	AG120-N-025-R1

表 3.2:4　サルにイボシデニブを単回経口又は静脈内投与した時の血漿中 PK パラメーター（続き）

Dose	Route	n	Form/ Formulation	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	CL_p (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	Oral bioavailability (%)	Report number
[redacted]												

平均値 ± SD

Abbreviations: AUC_{0-24}=Area under the concentration×time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=Area under the concentration×time curve from 0 to infinity; CL_p=Total body plasma clearance; C_{max}=Maximum (peak) concentration; [redacted]; HPMCAS-LF=Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-LF grade; IV=Intravenous; MC=Methylcellulose; ND=Not determined; PG=Propylene glycol; [redacted]; SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration; TPGS=d-α-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; V_{ss}=Volume of distribution at steady state.

Note: Oral group animals were fasted.

[1] AUC_{0-72} (area under the concentration×time curve from 0 to 72 hours).

高脂肪食摂餌下の雄カニクイザル（1 群 4 匹）にイボシデニブのプロトタイプ錠（製剤 B；[redacted]）200 mg を単回経口投与した時の PK に及ぼす摂餌の影響を検討した（報告書【AG120-N-046-R1】、【2.6.5_3.3】項）。なお、プロトタイプ錠（【2.3.P_1】項）は臨床データパッケージを構成するピボタルな臨床試験（【AG120-C-009】試験）で使用した製剤と同じ組成である。平均血漿中濃度推移を図 3.2:5 に示す。

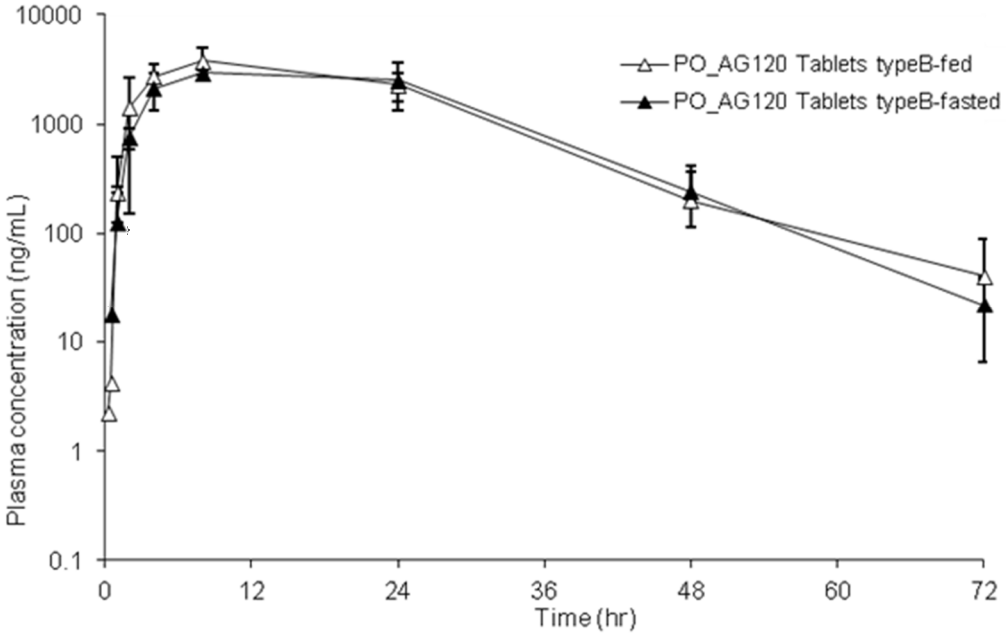


図 3.2:5　摂食下及び絶食下のサルにイボシデニブの B 型錠剤 200 mg/サルを単回経口投与した時の血漿中イボシデニブ濃度推移

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-046-R1.
Abbreviations: PO=Oral; SD=Standard deviation.
Note: n=4

絶食下のサルにプロトタイプ錠を単回投与した時の血漿中イボシデニブの曝露量は非絶食下の曝露量と同程度であった（表 3.2:5）。非絶食下の C_{max} は 3,930 ± 1,010 ng/mL、t_{max} は 6.5 ± 3.0 時間、$t_{1/2}$ は 7.7 ± 1.8 時間、$AUC_{0-\infty}$は 99,700 ± 23,800 ng•h/mL であった。サル静脈内投与試験（報告書【AG120-N-023-R1】）の $AUC_{0-\infty}$から、絶食下の経口バイオアベイラビリティは 39.2%と推定された。また、絶食下での C_{max} は 3,230 ± 557 ng/mL、t_{max} は 11.0 ± 8.9 時間、$t_{1/2}$ は 6.9 ± 1.0 時間、$AUC_{0-\infty}$は 93,300 ± 24,400 ng•h/mL であり、経口バイオアベイラビリティは 37.0%と推定された。この結果から、サルにプロトタイプ錠を経口投与した時のイボシデニブの PK に摂餌の影響はないと考えられた。

表 3.2:5　サルにイボシデニブのプロトタイプ錠を単回経口投与した時の PK に及ぼす摂餌の影響

Food condition	Dose level (mg/animal)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Oral bioavailability (%)
Fed	200[1]	4	3,930 ± 1,010	6.5 ± 3.0	99,700 ± 23,800	7.7 ± 1.8	39.2
Fasted	200[1]	4	3,230 ± 557	11.0 ± 8.9	93,300 ± 24,400	6.9 ± 1.0	37.0

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-046-R1.
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$=Area under the concentration×time curve from 0 to infinity; C_{max}=Maximum (peak) concentration; SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.
[1] Equivalent to 50 mg/kg based on an average weight of 4 kg per animal.

絶食下の雄カニクイザル（1 群 3 匹）にイボシデニブ（フリー体）の 10、25、50、100 及び 250 mg/kg を経鼻胃挿管により経口投与する単回漸増投与毒性試験（休薬期間最低 3 日間）でイボシデニブの TK を検討した（報告書【AG120-N-040-R1】、【2.6.5_3.3】項）。媒体は 30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% TPGS/1% HPMCAS を用いた。血液試料は投与前、投与後約 1、2、4、12、24、48 及び 72 時間に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 50 µL での LLOQ：10.0 ng/mL）。

イボシデニブの曝露量（指標：$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-72}）は 10 mg/kg から 250 mg/kg の範囲で用量比にほぼ比例して増加した。AUC_{0-12} は 10 mg/kg から 100 mg/kg の範囲で用量比にほぼ比例して増加したが、100 mg/kg から 250 mg/kg の範囲では用量比を下回って増加した。C_{max} は 10 mg/kg から 50 mg/kg の範囲で用量比に比例して増加したが、50 mg/kg から 250 mg/kg の範囲では用量比を下回って増加した。t_{max} は 4.00～9.33 時間であり、バラツキが大きく、用量に依存しなかった。$t_{1/2}$ は 6.96～8.97 時間であり、用量間で同程度であった。

3.3　反復投与時の TK

特記しない限り用量、血漿中イボシデニブ濃度及び TK パラメーターはフリー体として表示した。

3.3.1　ラット

3.3.1.1　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブのフリー体 50、150 及び 500 mg/kg/日（25、75 及び 250 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）を最低 7 日間強制経口投与した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-041-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は 30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% TPGS/1% HPMCAS-MF 水溶液を用いた。TK はサテライト群（雄 3 匹/時点）で実施した。なお、当時のイボシデニブ使用量が限られていたことから、500 mg/kg/日群の投与期間は 5 日間とした。血液試料は投与初日、投与 4 日（500 mg/kg/日群のみ）及び投与 6 日目（50 及び

150 mg/kg/日群のみ）の投与前、投与後約 1、2、4、8、12（2 回目の投与前）及び 24 時間（投与初日との比較）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:6 に示す。

表 3.3:6　ラット 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**			
50	2.00	4,960	36,600	45,200
150	3.33	10,100	90,000	132,000
500	10.0	8,890	96,100	184,000
Time point	**Day 4 (500 mg/kg/day) or Day 6 (50 and 150 mg/kg/day)**			
50	1.33	2,430	11,200	12,600
150	1.00	3,590	19,700	22,900
500	2.00	5,210	35,100	42,200

平均値
Abbreviations: AUC_{0-xx}=Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

投与初日、投与 4 日目（500 mg/kg/日群のみ）及び投与 6 日目の曝露量（C_{max}、AUC_{0-12} 及び AUC_{0-24}）は 50～500 mg/kg/日の範囲で用量比を下回って増加した。投与初日の t_{max} は用量増加に伴い 2.00～10.00 時間の範囲でおおむね増加した。投与 6 日目（500 mg/kg/日群は投与 4 日目）の t_{max} は 1.00～2.00 時間であり、用量間で同程度であった。投与 6 日目（500 mg/kg/日群は投与 4 日目）の曝露量は投与初日よりも低かった。C_{max}、AUC_{0-12} 及び AUC_{0-24} の平均蓄積率は 0.173～0.550 であった。

3.3.1.2　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の忍容性試験

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの 2 種類の製剤（[redacted]及びフリー体）の 1,000 及び 2,000 mg/kg/日（500 及び 1,000 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）を最低 7 日間強制経口投与した時の忍容性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-044-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は、[redacted]には 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF 水溶液、フリー体には 30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% TPGS/1% HPMCAS-MF 水溶液を用いた。TK はサテライト群（1,000 mg/kg/日：雄 3 匹/時点、2,000 mg/kg/日：3 匹/雌雄/時点）で実施した。血液試料は投与初日及び投与 6 日目の投与前、投与初日及び投与 6 日目の投与後約 0.5、1、3、8、12（2 回目の投与前）及び 24 時間（投与初日との比較）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:7 に示す。

表 3.3:7　ラット 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

TK parameter (Mean):	Free form				[redacted]		
	Dose level (mg/kg/day)/Gender				Dose level (mg/kg/day)/Gender		
	1,000 (M)	2,000 (M)	2,000 (F)	2,000 (Both)	1,000 (M)	2,000 (M)	2,000 (F)
Time point	**Day 0**				**Day 0**		
t_{max} (h)	24.0	8.00	24.0	14.4	18.7	24.0	18.7
C_{max} (ng/mL)	15,400	18,700	20,000	19,200	18,400	14,900	23,000
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	122,000	171,000	135,000	157,000	167,000	116,000	210,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	275,000	342,000	329,000	337,000	342,000	268,000	455,000
Time point	**Day 6**				**Day 6**		
t_{max} (h)	1.67	1.00	1.00	1.00	8.00	5.33	8.50
C_{max} (ng/mL)	4,220	4,420	10,000	7,210	6,020	8,430	15,600
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	35,000	35,800	81,300	58,600	51,600	84,600	120,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	46,700	57,000	126,000	91,700	79,900	160,000	242,000

平均値

Abbreviations: AUC_{0-xx}=Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; F=Female; M=Male; [redacted]; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

雌雄ラットに[redacted]2,000 mg/kg/日を投与した時の投与初日及び投与 6 日目の曝露量は雄の方が雌よりも低かった。フリー体 2,000 mg/kg/日を投与した時の投与初日の曝露量は雌雄で同程度であったが、投与 6 日目は雄の方が雌よりも低かった。投与初日の[redacted]とフリー体の曝露量は同程度であったが、投与 6 日目の[redacted]の曝露量はフリー体の曝露量よりも高かった。

雄ラットに[redacted]及びフリー体を投与した時の投与初日及び投与 6 日目の曝露量は 1,000 mg/kg/日から 2,000 mg/kg/日の範囲で用量比を下回って増加した。投与初日の t_{max} は[redacted]（18.7～24.0 時間）とフリー体（8.00～24.0 時間）で同程度であった。投与 6 日目の t_{max} はフリー体（1.00～1.67 時間）の方が[redacted]（5.33～8.50 時間）よりも短縮した。

ラットに[redacted]及びフリー体を投与した時の曝露量はいずれの用量群でも投与 6 日目の方が投与初日よりも低く、平均蓄積率は 0.156～0.740 であった。投与初日及び投与 6 日目の雄の 1,000 mg/kg/日群、雌の 2,000 mg/kg/日群の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は[redacted]の方がフリー体と比べて高かった。投与初日の雄の 2,000 mg/kg/日群の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）はフリー体の方が[redacted]よりも高く、投与 6 日目の曝露量は[redacted]の方がフリー体よりも高かった。投与 6 日目の雌雄の曝露量は、いずれの用量群でも[redacted]

[redacted]の方がフリー体よりも高かったことから、以降のラット試験では [redacted] の[redacted]製剤を選択した。

3.3.1.3　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、雌 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの[redacted]100、500 及び 1,000 mg/kg/日（50、250 及び 500 mg/kg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回 12 日間（GD 6～17）強制経口投与した時の TK を評価した（報告書【AG120-N-063-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK はサテライト群（雌 3 又は 4 匹/時点）で実施した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は、GD 6 及び 17 の投与初日の投与前（GD 17 のみ）、初回投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:8 に示す。

表 3.3:8　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター（用量設定試験）

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**GD 6**		
100	2.0	9,350	83,800
500	8.0	11,400	109,000
1,000	8.0	16,100	161,000
Time point	**GD 17**		
100	1.0	6,310	26,400
500	2.0	9,750	69,800
1,000	1.0	22,800	148,000

平均値

Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; GD=Gestation day; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

母動物でのイボシデニブの吸収は速やかであり、t_{max} は GD 6 で 2.0～8.0 時間、GD 17 で 1.0～2.0 時間であった。用量を 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に 5 倍増加した時の雌の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は用量比を下回って増加（GD 6 では 1.22 及び 1.30 倍、GD 17 では 1.55 及び 2.64 倍）した。用量を 500 mg/kg/日から 1,000 mg/kg/日に 2 倍増加した時の雌の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、GD 6 では用量比を下回って増加（それぞれ 1.41 及び 1.48 倍）し、GD 17 では用量比に応じて増加（それぞれ 2.34 及び 2.12 倍）した。GD 6～17 に 100 及び 500 mg/kg/日を反復投与した時の血漿中イボシデニブの曝露量は低下し、GD 6 及び 17 の 1,000 mg/kg/日群の曝露量は同程度であった。

3.3.1.4　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験

雌 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの [redacted] 20、100 及び 500 mg/kg/日（10、50 及び 250 mg/kg を 約 12 時間間隔）を 1 日 2 回最低 12 日間（GD 6～17）強制経口投与し、器官形成感受期に母動物が曝露された時の発生毒性誘発能及び TK を評価した（報告書【AG120-N-064-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK はサテライト群（雌 4 匹/時点）で実施した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は GD 6 及び 17 の投与初日の投与前、投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に採取した。さらに、GD 17 の初回投与の投与 2 時間後の胎児血液試料を採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:9 に示す。

表 3.3:9　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	Fetal:Maternal Ratio[1]
Time point	**GD 6**			
20	2.0	2,990	23,600	-
100	4.0	8,860	78,800	-
500	4.0	13,600	141,000	-
Time point	**GD 17**			
20	1.0	1,940	9,590	0.0808
100	1.0	4,490	20,600	0.155
500	1.0	11,900	117,000	0.156

平均値

Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; GD=Gestation day; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

[1] Based on plasma samples collected at 2 hours postdose on GD 17.

母動物にイボシデニブを 1 日 2 回経口投与した時の吸収は速やかであり、t_{max} は GD 6 で 2.0～4.0 時間、GD 17 で 1.0 時間であった。母動物に 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に 5 倍増量した時の C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量比を下回って増加した（GD 6：それぞれ 2.96 及び 3.34 倍、GD 17：それぞれ 2.31 及び 2.15 倍）。

母動物に 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に 5 倍増量した時の C_{max} 及び AUC_{0-12} は GD 6 では用量比を下回って増加（それぞれ 1.53 及び 1.79 倍）、GD 17 の AUC_{0-12} はほぼ用量比に応じて増加（5.68 倍）及び C_{max} は用量比を下回って増加（2.65 倍）した。算出可能であった場合の $t_{1/2}$ は 2.8～7.4 時間であった。20、100、500 mg/kg/日を GD 6～17 に反復投与した時の曝露量は低下した。胎児での平均血漿中イボシデニブ濃度は 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日の範囲で用量増加に伴い増加し、GD 17 の投与後 2 時間の胎児及び母動物の血漿中濃度比は平均 0.0808～0.156 であった。

3.3.1.5　1 日 2 回 28 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 14 日間）

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの [redacted] 100、500 及び 2,000 mg/kg/日（50、250 及び 1,000 mg/kg を約 12 時間間隔）を最低 28 日間強制経口投与した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-002-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK はサテライト群（3 匹/雌雄/時点）で実施した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は投与初日の投与約 1、2、4、8、12 時間後（2 回目の投与前）及び投与初日の 2 回目投与 12 時間後に採取した。投与 27 日目の血液試料は投与前及び最初の投与後 1、2、4、8、12 時間後（2 回目の投与前）及び 2 回目の投与 12 時間後に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:10 に示す。

表 3.3:10　ラット 28 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	Male			Female		
	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**					
100	2	7,830	61,600	1	8,620	65,500
500	12	15,100	161,000	8	16,400	171,000
2000	8	19,300	193,000	8	19,800	204,000
Time point	**Day 27**					
100	1	3,190	11,900	1	5,190	17,000
500	1	5,700	30,100	1	9,150	59,000
2000	4	8,850	69,500	1	18,100	101,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

ラットでの平均 t_{max} は 1～12 時間であった。投与初日の曝露量に性差はみられなかったが、投与 27 日目の曝露量は雌の方が雄よりも高かった。AUC_{0-12} は 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日の範囲で、500 mg/kg/日から 2,000 mg/kg/日の範囲で増量した時に用量比を下回って増加した。雌雄の AUC_{0-12} は全用量群で投与 27 日目の方が投与初日よりも低かった。

3.3.1.6　1 日 2 回 3 カ月経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 28 日間）

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの [redacted] 20、100 及び 500 mg/kg/日（10、50 及び 250 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）を最低 3 カ月間強制経口投与した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-058-R1】、【2.6.5_4.1】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK はサテライト群（9 匹/雌雄/群；3 匹/雌雄/時点）で実施した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は投与初日及び投与 90 日目の初回投与前、投与後

の約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:11 に示す。

表 3.3:11　ラット 3 カ月反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	Male			Female		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**					
20	1.0	2,190	13,300	1.0	2,690	18,200
100	2.0	8,020	68,000	2.0	8,220	67,800
500	8.0	17,300	173,000	8.0	14,600	153,000
Time point	**Day 90**					
20	1.0	1,320	6,880	1.0	1,580	7,090
100	1.0	2,770	12,100	1.0	5,660	20,000
500	1.0	4,650	29,000	1.0	9,710	62,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

ラットでの投与初日の t_{max} は 1.0～8.0 時間、投与 90 日目は 1.0 時間であった。投与初日の曝露量に明らかな性差はみられなかったが、投与 90 日目の 100 及び 500 mg/kg/日群では、雌の方が雄よりも高い曝露量を示し、性差が確認された。

投与初日の雌雄の C_{max} は 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に増量した時に用量比を下回って増加（それぞれ 3.06 及び 3.66 倍）し、AUC_{0-12} はほぼ用量比に下回って又は応じて増加（それぞれ 3.73 及び 5.11 倍）した。投与 90 日目の雌雄の曝露量は 20 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に増量した時に用量比を下回って増加した（C_{max} はそれぞれ 3.58 及び 2.10 倍、AUC_{0-12} はそれぞれ 2.82 及び 1.76 倍）。

投与初日の雌雄の曝露量は 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に増量した時に用量比を下回って増加（C_{max} はそれぞれ 1.78 及び 2.16 倍及び AUC_{0-12} はそれぞれ 2.26 及び 2.54 倍）した。投与 90 日目の雌雄の曝露量は 100 mg/kg/日から 500 mg/kg/日に増量した時に用量比を下回って増加（C_{max} はそれぞれ 1.72 及び 1.68 倍及び AUC_{0-12} はそれぞれ 3.10 及び 2.40 倍）した。$t_{1/2}$ は雄では 4.1～4.6 時間、雌では 4.2～5.9 時間であった。雌雄ラットに 20、100 及び 500 mg/kg/日を 1 日 2 回 91 日間経口投与した時の血漿中イボシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} は投与初日よりも低下した。

3.3.2　ウサギ

3.3.2.1　1 日 2 回 10 日間強制経口投与した時の忍容性試験

非妊娠雌 New Zealand White ウサギにイボシデニブの [redacted] 30、100、300 及び 1,000 mg/kg/日（15、50、150 及び 500 mg/kg を約 12 時間間隔で BID）を最大 10 日間反復強制経口投与した時の忍容性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-065-R1】、【2.6.5_4.2】項）。媒体は

10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK は雌ウサギの各用量群 3 匹で実施した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は、投与 9 日目の投与前、投与初日及び投与 9 日目の初回投与の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:12 に示す。

表 3.3:12　非妊娠ウサギの忍容性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	**t_{max} (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-12} (ng•h/mL)**
Time point	**Day 0**		
30	1.67	909	6,330
100	1.33	3,480	20,000
300	2.33	13,600	106,000
1000	5.33	24,500	245,000
Time point	**Day 9**		
30	1.00	1,870	14,800
100	1.33	5,820	51,000
300	1.00	46,500	527,000
1,000	NA	NA	NA

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; NA=Not applicable; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

妊娠ウサギでの平均 t_{max} は投与初日では 1.3～5.3 時間、投与 9 日目では 1.0～1.3 時間であった。投与初日及び投与 9 日目の AUC_{0-12} は 30 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に増量した時にほぼ用量比に応じて増加（それぞれ 3.2 及び 3.4 倍）した。投与初日及び投与 9 日目の AUC_{0-12} は 100 mg/kg/日から 300 mg/kg/日に増量した時に用量比を上回って増加（それぞれ約 5.3 及び 10.3 倍）した。投与初日の AUC_{0-12} は 300 mg/kg/日から 1,000 mg/kg/日に増量した時に約 2.3 倍増加した。高用量群での毒性の発現及び早期死亡のため、投与 9 日目のデータは評価できなかった。30、100 及び 300 mg/kg/日を 10 日間投与した時の血漿中イボシデニブに蓄積（それぞれ 2.3、2.6 及び 5 倍）が確認された。

3.3.2.2　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、雌 New Zealand White ウサギにイボシデニブの [redacted] 30、100 及び 240 mg/kg/日（15、50 及び 120 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回 14 日間（GD 7～20）反復強制経口投与した時の TK を評価した（報告書【AG120-N-066-R1】、【2.6.5_4.2】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK は各用量群 4 匹の雌で構成した。

血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は初回投与日の投与前（GD 20 のみ）、GD 7 及び 20 の初回投与の約 1、2、4、8 及び 12 時間後（2 回目の投与前）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:13 に示す。

表 3.3:13　雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験（用量設定）におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**GD 7**		
30	1.0	1,340	7,830
100	1.5	4,730	32,900
240	3.3	9,330	80,700
Time point	**GD 20**		
30	1.3	5,500	52,000
100	1.3	11,700	109,000
240	1.8	35,300	349,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; GD=Gestation day; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

雌ウサギの GD 7 及び 20 での平均 t_{max} は 1.0～3.3 時間であった。GD 7 及び 20 での曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は用量を 30 mg/kg/日から 100 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日から 240 mg/kg/日に増量した時にほぼ用量比に応じて増加した。雌ウサギに GD 7～20 まで 30、100 及び 240 mg/kg/日を反復投与した時の血漿中の C_{max} 及び AUC_{0-12} は増加し、蓄積率は 2.47～6.64 であった。

3.3.2.3　1 日 2 回経口投与した時の胚・胎児発生に関する試験

雌 New Zealand White ウサギにイボシデニブの [redacted] 30、90 及び 180 mg/kg/日（15、45 及び 90 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回最低 15 日間（GD 7～21）強制反復経口投与し、器官形成感受期に母動物が曝露された時の発生毒性誘発能及び TK を評価した（報告書【AG120-N-067】、【2.6.5_4.2】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。TK は各用量群 4 匹の雌で構成した。血液試料（抗凝固剤：K_2EDTA）は投与初日の投与前（GD 20 のみ）、GD 7 及び 20 の初回投与の約 1、2、4、8 及び 12 時間後（2 回目の投与前）に採取した。また、GD 21 の初回投与 2 時間後の母動物及び胎児の血液も採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:14 に示す。

雌ウサギでの GD 7 及び 20 の平均 t_{max} は 1.3～2.0 時間であった。GD 7 及び 20 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日及び 90 mg/kg/日から 180 mg/kg/日に増量した時にほぼ用量比に応じて増加した。GD 7～20 の血漿中イボシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積率

は 2.51～4.64 であった。GD 21 の投与後 2 時間の胎児及び母動物の血漿中濃度比は平均 0.0313～0.204 であった。

表 3.3:14　雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	Fetal:Maternal ratio[1]
Time point	**GD 7**			
30	2.0	1,200	8,100	-
90	1.8	3,390	26,600	-
180	1.8	6,580	52,300	-
Time point	**GD 20**			
30	1.8	3,820	38,200	0.0313
90	1.3	8,480	81,100	0.0760
180	1.5	24,600	230,000	0.204

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; GD=Gestation day; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.
[1] Ratio of fetal to maternal plasma concentrations 2 hours postdose on GD 21.

3.3.3　サル

3.3.3.1　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験

カニクイザルにイボシデニブ（フリー体）の 10、50 及び 200 mg/kg/日（5、25 及び 100 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回 7 日間経口投与（経鼻胃管挿入）した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-042-R1】、【2.6.5_4.3】項）。媒体は 30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF 水溶液を用いた。TK は各用量群 2 匹の雄で構成した。血液試料は投与初日の投与前（投与初日及び投与 6 日目）、投与後約 1、2、4、8、12（2 回目の投与前）及び 24 時間（投与 6 日目のみ）に全動物から採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:15 に示す。

表 3.3:15　サル 7 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**			
10	3.00	1,070	8,340	NA
50	4.00	4,640	44,400	NA
200	8.00	14,200	133,000	NA
Time point	**Day 6**			
10	1.50	889	5,950	9,340
50	2.00	4,600	35,400	55,600
200	6.00	24,900	265,000	499,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-xx}=Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; NA=Not applicable; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

サルでの AUC_{0-12}、AUC_{0-24}（6 日目のみ）及び C_{max} に基づく曝露量は投与初日では用量比を下回って増加したが、投与 6 日目では用量比を上回って増加した。200 mg/kg/日群の t_{max} は 10 及び 50 mg/kg/日群よりも延長した。また、全用量群で投与 6 日目の t_{max} は投与初日よりも短縮した。200 mg/kg/日群では、投与 6 日目の曝露量は投与初日よりも大きかったが、10 及び 50 mg/kg/日群では投与初日と投与 6 日目で同程度であった。

3.3.3.2　1 日 2 回 7 日間経口投与した時の忍容性試験

カニクイザル（雌 2 匹/群）にイボシデニブの [redacted] 30、500 及び 1,000 mg/kg/日（15、250 及び 500 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回 7 又は 14 日間経口（経鼻胃管挿）投与した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-043-R1】、【2.6.5_4.3】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF 水溶液を用いた。血液試料は 500 mg/kg/日群の投与初日及び投与 6 日目の動物から投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目投与前）並びに投与 6 日目の 2 回目投与後 12 時間に採取した。また、血液試料は投与 2 日目及び投与 4 日目の 2 回目投与の投与前（投与 12 時間後）及び投与 6 日目の初回投与前にも採取した。1,000 mg/kg/日群の動物では投与初日の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目投与前）、投与 2 及び 4 日目の 2 回目投与の投与前（投与 12 時間後）並びに投与 6 日目の初回投与前に採取した。30 mg/kg/日群の血液試料は投与初日及び投与 13 日目の動物から投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目投与の投与前）並びに投与 13 日目の初回投与の投与前及び 2 回目投与後 12 時間に採取した。また、血液試料は投与 2、4、6、8、10 及び 12 日目の 2 回目投与の投与前（投与 12 時間後）にも採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:16 に示す。

表 3.3:16　サル 7 日間／14 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**			
30	1.00	2,030	13,600	NA
500	4.00	18,500	179,000	NA
1000	8.00	21,700	222,000	NA
Time point	**Day 6 (500 and 1000 mg/kg/day)/Day 13 (30 mg/kg/day)**			
30	1.33	2,410	13,100	20,200
500	2.50	25,800	275,000	525,000
1000	NA	NA	NA	NA

平均値
Abbreviations: AUC_{0-xx}=Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; NA=Not applicable; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

サルでの 30～1000 mg/kg/日群の曝露量は用量比を下回って増加した。投与初日の t_{max} は 1,000 mg/kg/日群の方が 500 mg/kg/日群よりも延長した。30 mg/kg/日群の t_{max} は 500 及び 1,000 mg/kg/日群よりも短縮した。500 mg/kg/日群の投与 6 日目の曝露量は投与初日よりも大きかった。30 mg/kg/日群での曝露量は投与 13 日目と投与初日で同程度であった。血漿中濃度のトラフ濃度から、血漿中イボシデニブ濃度は投与 2 日目には定常状態に達したと考えられた。

3.3.3.3　1 日 2 回 28 日間経口投与した時の毒性及び TK 試験（回復期間 14 日間）

カニクイザルにイボシデニブの [redacted] 30、90 及び 270 mg/kg/日（15、45 及び 135 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回最低 28 日間経口投与（経鼻胃挿管）した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-001-R1】、【2.6.5_4.3】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶液懸濁液を用いた。各用量群は 5 又は 6 匹/雌雄で構成した。血液試料は投与初日及び投与 27 日目の初回投与の投与前、投与約 1、2、4、8、12（2 回目投与の投与前）及び 24 時間（2 回目投与の投与約 12 時間）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:17 に示す。

表 3.3:17　サル 28 日間反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	Male			Female		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**					
30	1.80	4,110	31,300	1.67	3,220	25,100
90	2.40	9,720	93,600	2.40	9,210	81,100
270	4.40	15,400	159,000	4.80	15,300	151,000
Time point	**Day 27**					
30	1.40	3,610	21,900	1.60	2,600	16,800
90	2.00	9,210	67,800	1.80	6,120	44,900
270	3.50	24,200	235,000	2.00	12,100	109,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

サルでの平均 t_{max} は 1.40～4.80 時間であった。投与初日及び投与 27 日目の AUC_{0-12} を指標とした曝露量は、いずれの用量群でも雄の方が雌よりも大きく、AUC_{0-12} の雌／雄比は 0.46～0.95 であった。用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日に、90 mg/kg/日から 270 mg/kg/日に増量した時の AUC_{0-12} 及び C_{max} は用量比に応じて又はわずかに下回って増加した。AUC_{0-12} は 270 mg/kg/日群の雄を除く全用量群で投与 27 日目の方が投与初日よりも低かった。

3.3.3.4　1 日 2 回 3 カ月経口投与したときの毒性及び TK 試験（回復期間 28 日間）

カニクイザルにイボシデニブの [redacted] 30、90 及び 180 mg/kg/日（15、45 及び 90 mg/kg を約 12 時間間隔）を 1 日 2 回最低 3 カ月間経口（経鼻胃管挿入）投与した時の毒性及び TK を評価した（報告書【AG120-N-059-R1】、【2.6.5_4.3】項）。媒体は 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1%シメチコンの水溶性懸濁液を用いた。各用量群は 6 匹又は 7 匹の動物/雌雄で構成した。血液試料は投与初日及び投与 90 日目の投与初日の投与前、投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。TK パラメーターを表 3.3:18 に示す。

表 3.3:18　サル 3 カ月反復投与毒性試験におけるイボシデニブの TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	Male			Female		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
Time point	**Day 0**					
30	1.3	2,780	21,600	1.2	3,240	25,200
90	2.7	9,150	87,900	2.5	8,000	71,300
180	4.5	11,000	114,000	4.5	11,900	121,000
Time point	**Day 90**					
30	1.3	1,970	12,500	1.2	1,890	11,100
90	1.8	5,380	38,200	1.8	6,110	44,900
180	1.7	14,500	127,000	2.3	15,000	140,000

平均値
Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; C_{max}=Maximum (peak) concentration; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration.

いずれの用量群でもサルの曝露量に性差は確認されなかった。t_{max} は投与初日では 1.2～4.5 時間、投与 90 日目では 1.2～2.3 時間であった。平均 $t_{1/2}$ は各用量量群間では同程度であったが、投与 90 日目（6.4～9.0 時間）の方が投与初日（15～38 時間）よりもおおむね短縮した。投与初日及び投与 90 日目の曝露量は、用量を 30 mg/kg/日から 90 mg/kg/日及び 90 mg/kg/日から 180 mg/kg/日に増量した時にほぼ用量比に応じて増加した。投与初日のイボシデニブの平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-12} は、1 日 2 回 90 日間経鼻胃内投与により 30 及び 90 mg/kg/日群で低下したが、180 mg/kg/日群では変化しなかった。

4.　分布

4.1　組織内分布

4.1.1　Sprague-Dawley ラットにおける脳内分布

雄 Sprague-Dawley ラット（1 群 3 匹/時点、計 12 匹）にイボシデニブ（[redacted]%イボシデニブ/[redacted]% [redacted] の [redacted]、媒体：0.2% Tween 80 を含有する 0.5%メチルセルロース水溶液）の 50 mg/kg を経口投与した時の脳内分布を検討した。血液、脳脊髄液（CSF）及び脳組織は投与後 1、4、8 及び 24 時間に採取した。血液は心臓穿刺により K_2EDTA 採取管に採取し、血漿を調製した。血漿、CSF 及び脳ホモジネート中のイボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（試料量 20 µL の LLOQ：3.00 ng/mL）（報告書【AG120-N-029-R1】、【2.6.5_5.1】項）。血漿中、CSF 中及び脳内イボシデニブの濃度推移を図 4.1:6 に示す。

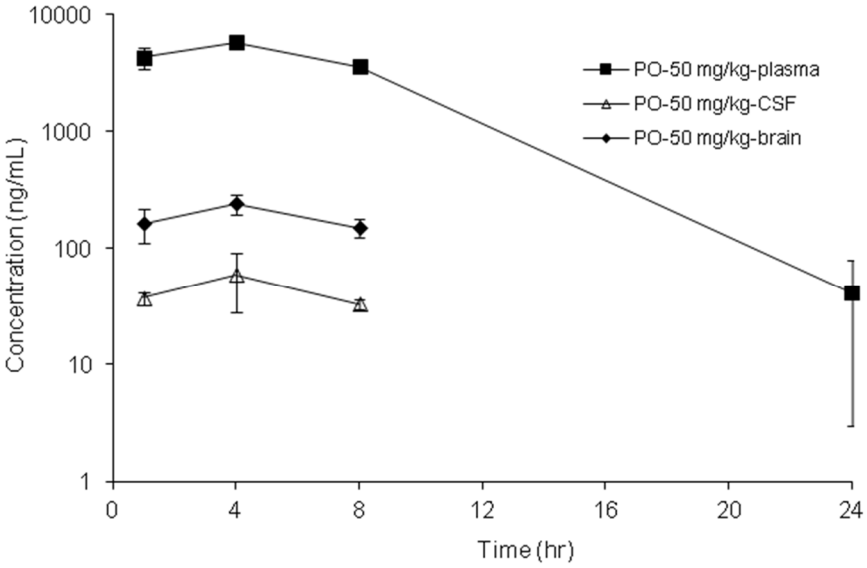


図 4.1:6　ラットにイボシデニブの 50 mg/kg を単回経口投与した時の血漿中、CSF 中及び脳内イボシデニブ濃度推移

平均値 ± SD
Source: Report AG120-N-029-R1.
Abbreviations: BLQ=Below the limit of quantitation; CSF=Cerebrospinal fluid; PO=Oral; SD=Standard deviation.
Note: n=3 per time point. All CSF and brain concentrations at the 24 hr time point were BLQ.

ラット血漿中、CSF 中及び脳内イボシデニブの $AUC_{0\text{-}8}$ はそれぞれ 36,000、350 及び 1,480 ng•h/mL であった。また、イボシデニブの脳内移行性（$AUC_{0\text{-}8[brain]}/AUC_{0\text{-}8[plasma]}$）は 4.11%、CSF 移行性（$AUC_{0\text{-}8[CSF]}/AUC_{0\text{-}8[plasma]}$）は 0.972%といずれも低かった。

4.1.2　Long Evans ラットに[^{14}C]イボシデニブを投与した時の組織内放射能分布

雄 Long Evans ラット（9 匹）に[^{14}C]イボシデニブの 10 mg/kg（108 µCi/kg、約 4.0 MBq/kg）を単回経口投与した時の組織内放射能分布を QWBA で検討した。組織内放射能は投与後 1、2、4、8、24、48、96、168 及び 504 時間（各時点ごとに 1 匹）に検討した（報告書【AG120-N-069】、【2.6.5_5.2】項）。各時点で計 54 組織を QWBA で評価した。

放射能は速やかに体内に吸収され、広く組織に分布した。放射能はほとんどの組織で投与後 1 又は 2 時間に最大となり、脳室周囲以外の中枢神経系組織を除くほとんどの組織で投与後 24 時間まで確認された。放射能の組織／血漿比はほとんどの組織で投与後 24 時間までおおむね>1 であった。放射能は肝臓、白色脂肪、褐色脂肪、涙腺及び副腎で高く、嗅球、骨、水晶体、硝子体液及び眼で低かった。その後、組織中の放射能は、経時的に低下し、定量可能な濃度未満まで至ったが、投与後 48 時間には 10 組織で確認された。放射能の消失は投与後 168 時間までにほぼ終了し、肝臓を除く全組織で投与後 96 時間までに LLOQ（<91.6 ng equivalents [^{14}C]イボシデニブ/g）となった。また、いずれの組織でも放射能の蓄積は確認されなかった。

4.2　タンパク結合

4.2.1　血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿タンパクに対するイボシデニブ（0.2、1 及び 10 µmol/L）の結合率を超遠心分離法で検討した（報告書【AG120-N-028-R1】、【2.6.5_6.1】項）。動物種及びヒトでの平均血漿タンパク結合率の結果を表 4.2:19 に示す。

イボシデニブの血漿タンパク結合率はマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトで高かった。

表 4.2:19　マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるイボシデニブの血漿タンパク結合率

Species	Plasma protein binding (%)		
	Ivosidenib (0.2 µmol/L)	Ivosidenib (1 µmol/L)	Ivosidenib (10 µmol/L)
Mouse	89.6	89.8	87.7
Rat	89.2	89.3	85.4
Dog	98.1	98.1	97.2
Monkey	90.2	89.6	81.7
Human	95.8	95.4	91.6

平均値
Source: Report AG120-N-028-R1.

4.2.2　HSA 及び AAG との結合

血漿タンパク成分の HSA 及び AAG に対するイボシデニブの結合率を超遠心分離法で検討した（報告書【AG120-N-095】、【2.6.5_6.2】項）。イボシデニブ（1、5 及び 10 µmol/L）は、HSA（タンパク濃度 30～50 mg/mL で非結合率 6.91%～9.53%）及び AAG（タンパク濃度 0.4～1.5 mg/mL で非結合率 0.963%～15.7%）に対して高い結合率を示した。イボシデニブと AAG との結合は飽和を示したが、HSA との結合は飽和を示さなかった。HSA+AAG 混液（HSA 40 mg/mL+AAG 0.6 mg/mL 又は HSA 30 mg/mL+AAG 1.5 mg/mL）との結合率は、イボシデニブ濃度の増加に伴い非結合率が増加し、AAG 濃度とイボシデニブ濃度の両方に濃度依存性を示した。イボシデニブと AAG との結合率は HSA との結合率よりも概して高かった。

4.2.3　HLM タンパクとの結合

イボシデニブの HLM タンパクとの *in vitro* 結合率を平衡透析法で検討した（報告書【AG120-N-078-R1】、【2.6.5_6.3】項）。イボシデニブ（1、10、25 及び 50 µmol/L）と HLM タンパク（0.1 及び 0.5 mg/mL）の平均結合率は、HLM タンパクの 0.1 mg/mL でそれぞれ 11.9%、16.6%、20.4%及び 22.6%、0.5 mg/mL でそれぞれ 24.8%、29.4%、30.5%及び 32.4%であった。これらのことから、イボシデニブと HLM タンパクとの結合は低いと考えられた。

4.3　血球移行性

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液を用いて、イボシデニブ（1 μmol/L）の血球移行性を検討した（報告書【AG120-N-027-R1】、【2.6.5_5.3】項）。RBC 及び血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトでのイボシデニブの $K_{RBC/PL}$ は 0.10～0.49（≤1）であり、血球移行性は低いと考えられた。

4.4　妊娠又は授乳動物における試験

非妊娠雌ラット（報告書【AG120-N-002-R1】）、妊娠雌ラットでの胚・胎児発生に関する用量設定試験（報告書【AG120-N-063-R1】）及び胚・胎児発生に関する試験（報告書【AG120-N-064-R1】）でイボシデニブの [redacted] を投与した時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった。t_{max} は非妊娠雌ラット（投与初日：1～8 時間、投与 27 日目：1 時間）と妊娠雌ラット［GD 6（投与初日）：2～8 時間、GD 17：1～2 時間］で同程度であった。また、イボシデニブの曝露量の低下は非妊娠ラットと妊娠ラットの両方で反復投与後に確認された。

非妊娠雌ウサギ（報告書【AG120-N-065-R1】）、妊娠雌ウサギでの胚・胎児発生に関する用量設定試験（報告書【AG120-N-066-R1】）及び胚・胎児発生に関する試験（報告書【AG120-N-067】）でイボシデニブの [redacted] を投与した時の投与初日の曝露量（C_{max} 及び AUC）は非妊娠雌ウサギと妊娠雌ウサギで同程度であった。しかしながら、C_{max} 及び AUC を投与 9 日目（非妊娠ウサギ）と GD 20（妊娠ウサギ）で比べた結果、妊娠動物の方が高い傾向が確認された。

t_{max} は非妊娠雌ラット（投与初日：1.33～5.33 時間、投与 9 日目：1～1.33 時間）と妊娠雌ラット（GD 7：1～3.3 時間、GD 20：1.3～1.8 時間）で同程度であった。妊娠ウサギに反復投与した時のイボシデニブの曝露量に増加が確認された。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ラットの GD 17（3.3.1.4 項）、ウサギの GD 21（3.3.2.3 項）及び 1 日 2 回投与の初回投与 2 時間後に胎児血液を採取した。血漿中イボシデニブ濃度は LC-MS/MS 法で定量した（LLOQ：10 ng/mL）。ラット胎児血漿中イボシデニブ濃度は用量の増加に伴い増加し、GD 17 の投与後 2 時間の胎児の血漿中イボシデニブ濃度は母動物の 8.08%～15.6%であった（報告書【AG120-N-064-R1】）。また、ウサギ胎児血漿中イボシデニブ濃度は用量の増加に伴い増加し、GD 21 の投与後 2 時間の胎児血漿中イボシデニブ濃度は母動物の 3.13%～20.4%であった（報告書【AG120-N-067】）。

イボシデニブは最大耐用量で投与され、安全性に関する所見はイボシデニブに起因するため、胚・胎児発生に関する試験での胎児及び母動物の血漿中イボシデニブ濃度比はラットにイボシデニブの [redacted]、ウサギに [redacted] を投与した時の子宮を介した胎児の最大曝露量を表すと考えられた。これらの結果により、ラット及びウサギでイボシデニブの胎盤移行性が確認された。

5.　代謝

5.1　*In vitro* 代謝

5.1.1　肝ミクロソームにおける代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて、イボシデニブの *in vitro* 代謝を検討した（報告書【AG120-N-030-R1】、【2.6.5_10】項）。マウス、ラット、サル及びヒトでのイボシデニブの肝ミクロソームの CL_{int} はそれぞれ 0.75、1.12、0.27 及び 0.37 L/h/kg であった。また、肝クリアランス（CL_{hep}）はマウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 0.66、0.84、0.24 及び 0.28 L/h/kg と予測され、これは *in vivo* 試験での CL_p が低かったこと（3.2 項）と一致した。肝抽出率（E_h）はマウスで 0.12、ラットで 0.25、サルで 0.09、ヒトで 0.23 と推定された。イヌ肝ミクロソームでイボシデニブは、ほとんど代謝されず、CL_{int}、CL_{hep} 及び E_h は測定出来なかった。

5.1.2　HLM 及び組換えヒト P450 酵素による代謝

HLM 及び組換えヒト P450 を用いて、イボシデニブの *in vitro* 代謝に関与するヒト P450 を検討した。最初の試験（予備試験）では、HLM と[^{14}C]イボシデニブ（1、10 及び 100 µmol/L）をインキュベートした（報告書【AG120-N-036】、【2.6.5_10】項）。本試験でイボシデニブは、複数の P450（CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4）で代謝されることが示唆されたが、代謝物の生成量が低く、各 P450 の寄与率は推定出来なかった。別試験で HLM 及び組換え P450 を用いて、[^{14}C]イボシデニブの *in vitro* 代謝を検討した（報告書【AG120-N-077】、【2.6.5_10】項）。先の試験で代謝物の生成量が低かったことから、本試験ではプールした HLM（典型的な P450 の発現が確認されている）を用いて代謝物を検討した。その結果、予備試験と同様にイボシデニブの代謝速度は遅かったものの、計 4 種類の一水酸化体（M1～M4）の生成が確認された。代謝物は、CYP3A4 発現系で生成したが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1 及び 3A5 発現系では生成しなかった。この結果は HLM に P450 の選択的阻害剤を添加した際の結果と一致したことから、これらの 4 種類の代謝物（M1～M4）の生成には主に CYP3A4 が関与すると考えられた。HLM での M1、M2、M3 及び M4 の生成は CY3A4 の選択的阻害剤であるケトコナゾール（1 µmol/L）、トロレアンドマイシン（50 µmol/L）及び CYP3cide（1 µmol/L）で阻害（82.2%～97.9%）された。CYP2C8 の選択的阻害剤であるモンテルカストにより M1、M2、M3 及び M4 の生成も阻害（7.1%～16.6%）され、CYP2B6 の選択的阻害剤であるチオテパにより M3 及び M4 の生成は阻害（11.3%及び 11.1%）された。P450 による他の代謝物の生成は阻害されなかった。M1、M2、M3 及び M4 の生成に関する CYP3A4 発現系の寄与率をミダゾラム 1'-水酸化の相対活性係数を用いて推定した結果、それぞれ約 100%、66%、100%及び 100%であった。これらの結果から、イボシデニブの酸化的代謝には、主に CYP3A4 が関与し、一部 CYP2B6 及び CYP2C8 も関与していると考えられた。

5.1.3　ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた代謝物の同定

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて、イボシデニブの代謝物を検討した（報告書【AG120-N-037】、【2.6.5_10】項）。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームで計 4 種類の一水酸化体（M1～M4）の生成が確認された。紫外吸収検出器（280 nm）を備えた HPLC で測定した結果、M1 は他の 3 種類の代謝物よりも多く検出された。また、ヒト特有の代謝物は確認されなかった。

5.2　*In vivo* 代謝

5.2.1　ラット及びサルにおける血漿中代謝物の同定

ラット及びサルの 7 日間反復投与毒性試験（報告書【AG120-N-041-R1】及び【AG120-N-042-R1】、【2.6.6_[3.1,3.5]】項）の血漿試料を用いて、イボシデニブの代謝物を検討した（報告書【AG120-N-038】、【2.6.5_9】項）。なお、試料はハミルトンの方法 [9]に従いプールし、LC-MS/MS 法で定量した。

いずれの動物種でも代謝物として 2 種類の一水酸化体（M1 及び M2）が主に検出され、*in vitro* 試験での代謝プロファイル（5.1.3 項）と同様であった。代謝プロファイルは投与初日から投与 6 日目まで変化しなかった。これらの動物種の血漿中に M3 及び M4 は確認されなかった。サル血漿中には、シアノ基の代謝により生成したアミド基及びメチルエステル誘導体である 2 種類の代謝物（M5 及び M6）がわずかに検出された。代謝物の構造を図 5.2:7 に示す。

5.2.2　ラットにおける[^{14}C]イボシデニブの代謝

無処置及び BDC の Sprague-Dawley ラット（無処置：12 匹、BDC 処置：3 匹）に[^{14}C]イボシデニブの 10 mg/kg（約 108 μCi/kg、約 4.0 MBq/kg）をそれぞれ単回経口投与した時の代謝物を検討した（報告書【AG120-N-069】、【2.6.5_9】項）。血液（約 1 mL）は頸静脈から投与後 1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間（各時点 3 匹）に K_2EDTA 採取管に採取した。無処置ラットの尿は投与後 0～8 及び 8～24 時間、糞は投与後 0～24 時間に採取し、その後は 24 時間毎に投与後 168 時間まで採取した。BDC ラットの尿は投与後 0～8 時間、8～24 時間、胆汁は投与後 0～4、4～8、8～24 時間、その後は 24 時間毎に投与後 96 時間まで採取した。放射能の計測及び代謝物の同定を目的として、血漿試料は投与後 1、2、4、6、8 及び 12 時間、尿試料は投与後 0～8、8～24 及び 24～48 時間、胆汁試料は投与後 0～4、4～8、8～24 及び 24～48 時間、糞試料は投与後 0～24 及び 24～48 時間に採取した。胆汁及び尿試料、並びに糞ホモジネートはそれぞれの採取期間で均一の試料とした。血漿試料は 0～12 時間の AUC を指標にプールした試料を調製するために、投与後時間で重み付け [10]を行いプールした。糞ホモジネート及び血漿試料はアセトニトリルで抽出した。全試料の放射性代謝物は HPLC 分画をマイクロプレート型シンチレーション検出器で計測し、代謝物は放射能検出器を備えた LC-MS/MS 法で同定した。

ラットの血漿中には未変化及び 2 種類の代謝物（M1 及び M30）が検出された。血漿中の主な成分（指標：AUC_{0-12}）は未変化体であった（血漿中放射能の 89.6%）。2 番目に多い成分は M30（血漿中放射能の 4.30%）であり、他に M1（血漿中放射能の 1.88%）が検出された（表 5.2:20）。胆汁及び尿糞中には、未変化体及び計 14 種類の代謝物が確認された（表 5.2:20 及び表 5.2:21）。BDC ラットの胆汁及び尿糞において投与された放射能の約 77.5%は未変化体及びこれらの代謝物であった。尿中には、未変化体及び 6 種類の代謝物（M1、M2、M3、M4、M16 及び M30）が検出された。尿中の主代謝物は M1（投与放射能の 2.41%）であり、未変化体及び M4 はそれぞれ投与放射能の 0.80%及び 0.75%であった。残りの代謝物はいずれも投与放射能の<0.5%であった（表 5.2:21）。また、胆汁中に未変化体は検出されなかった。胆汁中で同定された 12 種類の代謝物のうち、6 種類の代謝物（M20、M22、M24、M28、M29 及び M32）が胆汁中でのみ確認された。M1 は胆汁中の主な成分（投与放射能の 4.57%）であった。その他の同定された代謝物は投与放射能の 0.45%～3.10%であった。糞中では、未変化体及び 6 種類の代謝物（M2、M3、M4、M25、M30 及び M31）が検出された。糞中放射能の主成分は未変化体であった（投与放射能の 45.9%）。代謝物は M30（投与放射能の 2.37%）が最も多く、次に M4（投与量の 1.10%）が多く検出された。残りの代謝物（M2、M3、M25 及び M31）はいずれも投与量の<1%であった（表 5.2:21）。

表 5.2:20　無処置ラットにイボシデニブの 10 mg/kg を単回経口投与した時の尿糞及び血漿中代謝物の相対割合

Metabolite	Retention time (min)	Percent of dose (%)			Percent of radioactivity in plasma (%)
		Urine	Feces	Total	
M7	14.0	0.67	ND	0.67	ND
M8	16.3-16.5	0.23	ND	0.23	ND
M10	20.5	0.13	ND	0.13	ND
M16	25.0	0.32	ND	0.32	ND
M19	26.5	0.12	ND	0.12	ND
M24	29.2	ND	1.90	1.90	ND
M25	29.5	ND	3.12	3.12	ND
M30	32.8	0.23	6.28	6.51	4.30
M31	33.5	ND	4.33	4.33	ND
M1	34.8	2.30	ND	2.30	1.88
M2	38.0	0.47	4.74	5.21	ND
M3	38.3	0.23	2.57	2.80	ND
M4	38.7	0.64	2.36	3.00	ND
Ivosidenib	42.7-42.8	0.72	44.6	45.3	89.6

Source: Report AG120-N-069.
Ivosidenib：未変化体
Abbreviation: ND=Not detected.

表 5.2:21　BDC ラットの尿糞及び胆汁中イボシデニブ代謝物の相対割合

Metabolite	Percent of dose (%)			
	Urine	Bile	Feces	Total
Ivosidenib	0.80	ND	45.9	46.7
M1	2.41	4.57	ND	6.98
M2	0.44	0.90	0.91	2.25
M3	0.28	ND	0.55	0.83
M4	0.75	ND	1.10	1.85
M16	0.46	3.10	ND	3.56
M20	ND	1.10	ND	1.10
M22	ND	2.65	ND	2.65
M24	ND	0.99	ND	0.99
M25	ND	1.37	0.61	1.98
M28	ND	0.87	ND	0.87
M29	ND	1.84	ND	1.84
M30	0.18	1.88	2.37	4.43
M31	ND	0.53	0.49	1.02
M32	ND	0.45	ND	0.45

Source: Report AG120-N-069.
Ivosidenib：未変化体
Abbreviation: ND=Not detected.

以上のことから、ラットで[^{14}C]イボシデニブは広範に代謝されることが示された（図 5.2:7）。主代謝経路は、クロロベンジル-N-5-フルオロピリジニル（M1）基、シアノピリジニル-ピロリドン（M2 及び M3）基及びジフルオロシクロブチル（M4）基の酸化、ジフルオロシクロブチル基の N-脱アルキル化（M30）であり、グルタチオン抱合（M22）及びシステイン抱合（M24）も確認された。他の代謝物は、上述の主代謝経路及び／又は不飽和、グルクロン酸抱合及び還元的脱フッ素化の組み合わせであった（図 5.2:7）。

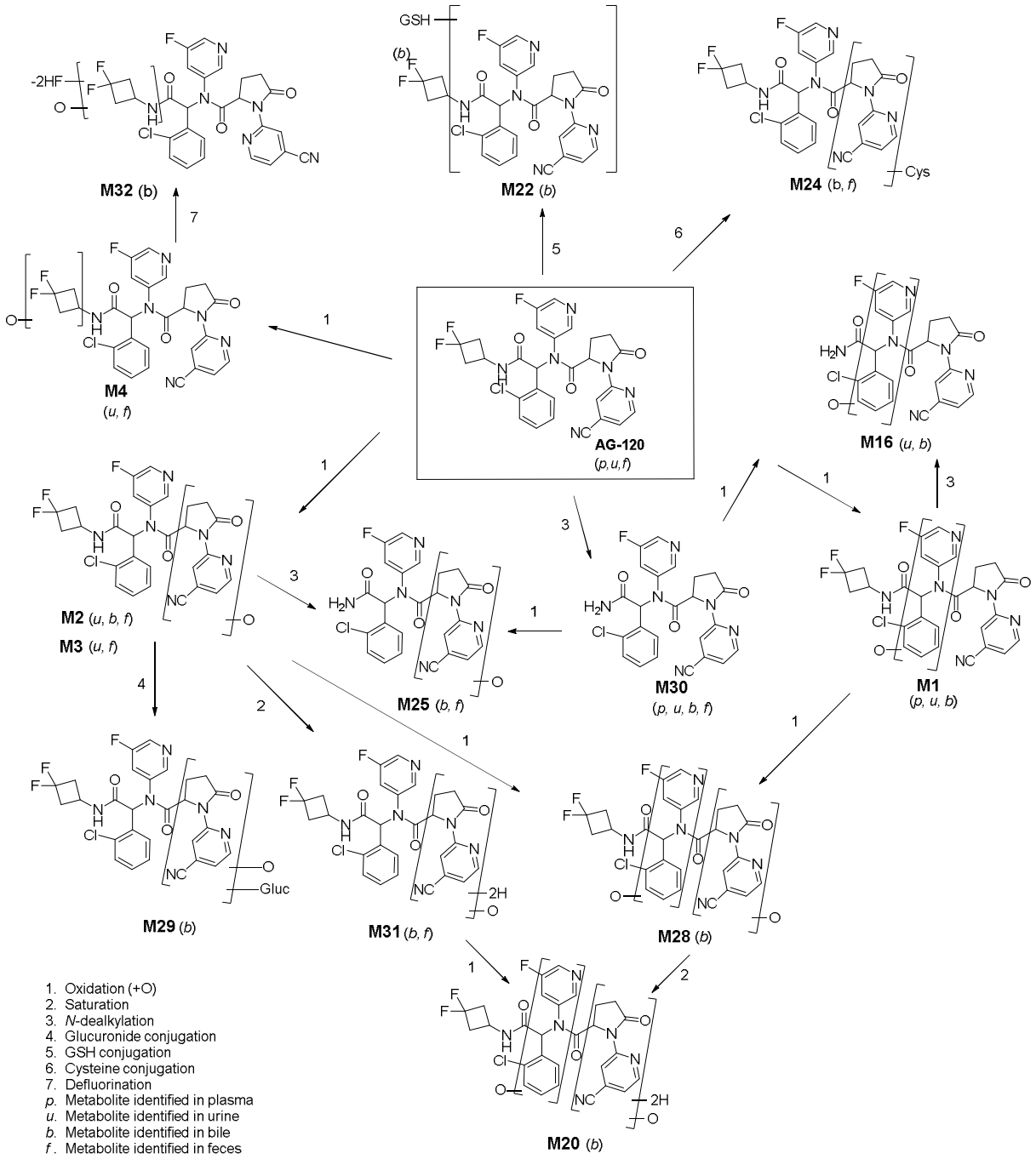


図 5.2:7　ラットにおけるイボシデニブの推定代謝経路

Source: Report AG120-N-069.
Note: The structures of metabolites are proposed based on the LC-MS/MS data.
Abbreviation: LC-MS/MS=Liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

5.2.2.1　動物種及びヒトでの代謝プロファイルのまとめ

肝ミクロソームでの *in vitro* 代謝、動物（ラット及びサル）及びヒトの血漿、尿糞及び胆汁での *in vivo* 代謝で同定された代謝物の一覧を表 5.2:22 に示す。

表 5.2:22　ラット、サル及びヒトでのイボシデニブの *in vivo* 及び *in vitro* 代謝プロファイル

Metabolite	Plasma			Urine		Feces		Bile	*In vitro*		
	Rat[1,2]	Monkey[2]	Human[3]	Rat[1]	Human[3]	Rat[1]	Human[3]	Rat[1]	Rat[4]	Monkey[4]	Human[4]
Ivosidenib	X (89.6%)	X	X (92.4%)	X	X	X	X		NA	NA	NA
M1	X	X		X	X			X	X	X	X
M2	X	X		X		X		X	X	X	X
M3				X	X	X	X		X	X	X
M4				X	X	X	X		X	X	X
M5, M6		X									
M7, M8				X							
M9								X			
M10				X				X			
M11, M12, M13, M14, M15								X			
M16				X	X			X			
M17, M18								X			
M19				X							
M20, M21, M22, M23								X			
M24						X		X			
M25					X	X		X			
M26, M27, M28, M29								X			
M30	X			X	X	X	X	X			
M31						X	X	X			
M32, M33, M34								X			
M35, M36, M37, M38					X						
M39							X				
M40					X						
M41							X				
M42					X						
M43							X				
M44					X		X				

Note: X denotes presence of metabolite. Ivosidenib：未変化体
Abbreviation: NA=Not applicable.
[1] Report AG120-N-069.
[2] Report AG120-N-038.
[3] Report AG120-C-003.
[4] Report AG120-N-037.

動物及びヒトの肝ミクロソームでは、M1～M4 が検出され、ヒト特有の代謝物は確認されなかった。*In vivo* 代謝では、ラットの血漿、尿糞及び胆汁、サル血漿並びにヒトの血漿及び尿糞を用いて検討した。ヒトでは、健康被験者（8 例）に[^{14}C]イボシデニブを投与した時のマスバランスを検討した（報告書【AG120-C-003】）。本試験では、複数の代謝物（投与放射能の 0.03%～2.74%）が同定された。また、M1 が尿中にのみ確認された（投与放射能の<3%）。ヒト血漿中には主に未変化体（総放射能の 92.4%：88.5%～97.6%）が存在し、代謝物は検出されなかった。このことから、代謝物の薬理活性については検討しなかった。

ラット血漿中には未変化体、M1、M2 及び M30 が検出されたが、サル血漿中には未変化体、M1 及び M2 に加えて 2 種類の代謝物（M5 及び M6）が確認された。

6.　排泄

6.1　ラット、イヌ及びサルにおける排泄

ラット、イヌ及びサルでの未変化の尿中排泄率は、投与量のそれぞれ 1.59%、0.939%及び 0.526%とわずかであった（報告書【AG120-N-015-R1】、【AG120-N-022-R1】及び【AG120-N-023-R1】）。雄 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の未変化体の胆汁中排泄率は 0.263 ± 0.380%であったことから、未変化体の主排泄経路は胆汁中ではないと考えられた（報告書【AG120-N-039-R1】、【2.6.5_14】項）。

6.2　ラットでの[^{14}C]イボシデニブの排泄

雄 Sprague-Dawley ラット（無処置：1 群 3 匹、BDC 処置：1 群 3 匹）に[^{14}C]イボシデニブの 10 mg/kg（約 108 µCi/kg、約 4.0 MBq/kg）をそれぞれ単回経口投与した時の放射能の排泄を検討した（報告書【AG120-N-069】、【2.6.5_13】項）。無処置ラットの投与後 168 時間までの尿糞及びケージ洗液中の放射能、BDC ラットでの投与後 96 時間までの胆汁、尿糞及びケージ洗液中の放射能は、いずれも LSC 法で計測した。糞中放射能はメタノール：水（1:1、v/v）でホモジネートした後に燃焼法で発生した $^{14}CO_2$ をシンチレーションカクテルに捕集し、LSC 法で計測した（duplicate）。なお、尿糞及び胆汁中の放射能は投与放射能に対する割合で表示した。

無処置ラットでの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与放射能の 91.1%が糞中に回収された。放射能の尿中排泄はわずかであり、投与放射能の 7.17%が尿中に回収された。投与後 168 時間までの放射能の平均回収率は 99.5%であり、屍体からは投与放射能の平均 0.673%が回収された。また、尿糞中放射能は大部分が投与後 48 時間以内に回収された（投与量の 95%）。これらのことから、ラットに[^{14}C]イボシデニブを投与した時の放射能は速やかに吸収された後、排泄されると考えられた（表 6.2:23）。

BDC ラットの投与後 96 時間までの放射能の平均回収率は 99.2%であった。BDC ラットでの放射能の主排泄経路も糞中であり、投与放射能の 58.8%が糞中に回収され、胆汁中には 32.4%が排泄された。尿中には投与放射能の 6.91%が回収された（表 6.2:23）。BDC ラットでの放射能の主排

泄経路は胆汁中であり、投与後 96 時間までの胆汁（32.4%）及び尿中（6.91%）に回収された放射能から、投与放射能の少なくとも 39%が吸収されたと考えられた。

表 6.2:23　雄ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の尿糞及び胆汁中放射能

Rats	Oral dose	Time intervals (hours)	Recovery of administered radioactive dose (%)			
			Urine	Bile	Feces	Total
Intact	10 mg/kg	0-168	7.17	NA	91.1	99.5[1]
BDC	10 mg/kg	0-96	6.91	32.4	58.8	99.2[2]

平均値
Source: Report AG120-N-069.
Abbreviations: BDC=Bile duct-cannulated; NA=Not applicable.
[1] Includes cage rinse, cage wash, cage wipe and carcass.
[2] Includes cage rinse, cage wash, cage wipe, jacket rinse, bile cannula and carcass.

6.3　乳汁中排泄

イボシデニブの乳汁中排泄に関する試験は実施していない。

7.　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　HLM の P450 に対する阻害作用（*in vitro* 評価）

イボシデニブの HLM の P450 に対する直接的、時間依存的及び代謝依存的な阻害作用に関する *in vitro* 評価を行った（報告書【AG120-N-033】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する PhRMA からの報告[11)]、FDA のガイダンス[4)]、EMA のガイドライン[6)]、MHLW のガイドライン[7)]及び一般的な方法[12)-13)]に従い実施した。本試験では、P450 に対するイボシデニブの阻害作用を評価するために 16 例のプールした HLM をイボシデニブ（0.05～50 µmol/L）の存在下又は非存在下でプローブ基質とインキュベートした。また、時間依存的阻害と代謝依存的阻害を評価するためにプローブ基質とのインキュベーション前に HLM とイボシデニブを還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下及び非存在下で 30 分間プレインキュベートした。

P450 に対する直接的及び代謝依存的な阻害作用に関する試験では、既知の P450 反応を使用した。評価した P450 の反応は、フェナセチン *O*-脱アルキル化（CYP1A2）、エファビレンツ 8-水酸化（CYP2B6）、アモジアキン *N*-脱アルキル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルファン *O*-脱メチル化（CYP2D6）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5）であった。本条件下でイボシデニブ（最高濃度 50 µmol/L）は CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）をそれぞれ 44%、31%、44%、33%及び 48%直接的に阻害した。これらの P450 に対するイボシデニブ（50 µmol/L）の IC_{50} 値はいずれも >50 µmol/L であった。イボシデニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 をほとんど直接的に阻害

せず、これらの P450 に対する IC_{50} 値はいずれも>50 µmol/L であった。また、イボシデニブはこれらの P450 をほとんど時間依存的及び代謝依存的に阻害しないことが確認された。

7.2　HLM の UGT 酵素に対する阻害作用（*in vitro* 評価）

イボシデニブの UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 に対する阻害作用について評価した（報告書【AG120-N-099】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する PhRMA からの報告[11]、FDA のガイダンス[4]、EMA のガイドライン[6]、MHLW のガイドライン[7]及び一般的な方法[14)-15)-16)]に従い実施した。本試験では、HLM（男女の肝ミクロソーム 200 試料をプールして調製した）を用いて UGT 酵素の直接的阻害に関する IC_{50} 値を算出した。イボシデニブの *in vitro* 阻害作用については、HLM にイボシデニブの存在下及び非存在下で UGT 酵素活性を測定することで評価した。HLM は、UGT の選択的基質（UGT1A1；17β-エストラジオール、UGT1A3；ケノデオキシコール酸、UGT1A4；トリフルオペラジン、UGT1A6；1-ナフトール、UGT1A9；プロポフォール、UGT2B7；モルヒネ、UGT2B15；オキサゼパム）とインキュベートした。

イボシデニブは UGT1A1 を阻害（IC_{50} 値：40.7 µmol/L）し、最大阻害率（50 µmol/L）は 55.4%であった。また、イボシデニブの UGT1A9 及び UGT2B15 に対する最大阻害率（50 µmol/L）はそれぞれ 23.5%及び 20.9%であった（IC_{50} 値：>50 µmol/L）。本条件下でイボシデニブ（50 µmol/L）は UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 及び UGT2B7 を直接的に阻害しないことが確認された。

7.3　ヒト培養肝細胞の P450 に対する誘導能（*in vitro* 評価）

ヒトの主要な P450 である CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A に対するイボシデニブの誘導能を評価した（報告書【AG120-N-032-R】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する PhRMA からの報告[11]、FDA のガイダンス[4]、EMA のガイドライン[6]、MHLW のガイドライン[7]及び一般的な方法[12)-13)]に従い実施した。本試験では、3 例のドナー（HC3-15、HC3-18 及び HC5-25）から得たヒト凍結保存肝細胞をジメチルスルホキシド（媒体：DMSO、0.1% v/v）、フルマゼニル（陰性対照：25 µmol/L）、イボシデニブ（0.1、1、5、10、25、50 及び 90 µmol/L）及びヒト P450 誘導剤のオメプラゾール（CYP1A2：50 µmol/L）、フェノバルビタール（CYP2B6：750 µmol/L）及びリファンピン（CYP3A4：10 µmol/L）で 1 日 1 回 3 日間処理した。最終処理後の細胞を選択的基質と共に *in situ* でインキュベートした。P450 誘導の可能性を検出する代謝反応として、フェナセチン O-脱アルキル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5）を利用し、それぞれの代謝物を LC-MS/MS 法で定量した。また、*in situ* でインキュベートした後の肝細胞のリボ核酸（RNA）を単離し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベルを定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（qRT-PCR）で測定した。

本条件下でヒト培養肝細胞を選択的な P450 誘導剤で処理した結果、P450 の誘導が確認された。一方、イボシデニブによる処理ではヒトのドナー細胞間で異なった結果を示した。すなわち、イボシデニブは 2 例の肝細胞（HC3-18 及び HC5-25）で CYP1A2 に対して誘導による酵素活性の上

昇又は CYP1A2 mRNA においても酵素誘導は認められなかった。ただし、1 例（HC3-15）は mRNA において CYP1A2 に対して酵素誘導が確認された［最大誘導濃度（E_{max} 値）及び最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50} 値）は（表 7.3:24）を参照］。イボシデニブは 3 種類の肝細胞全てで CYP2B6 mRNA を増加させた（E_{max} 値：2.85 ± 1.53 倍及び EC_{50} 値：2.93 ± 0.65 µmol/L）（表 7.3:24）。また、イボシデニブは 2 例の肝細胞（HC3-15 及び HC3-18）の CYP2B6 の酵素活性を上昇させ、HC3-15 では 25 µmol/L で 9.02 倍、HC3-18 では 5 µmol/L でも 4.37 倍に至った。残りの 1 例の肝細胞（HC5-25）では、イボシデニブの最大濃度においても CYP2B6 の酵素活性の上昇はわずかであった。イボシデニブ処理は 3 例の肝細胞全ての CYP3A4 mRNA を増加させた（E_{max} 値：78.2 ± 112.7 倍、EC_{50} 値：12.5 ± 9.22 µmol/L）（表 7.3:24）。イボシデニブの 5 µmol/L で肝細胞（HC5-25）の CYP3A4/5 活性を 3.58 倍、イボシデニブの 10 µmol/L で肝細胞（HC3-15）の CYP3A4/5 活性を 4.86 倍上昇させたが、1 種類の肝細胞（HC3-18）では、イボシデニブの最大濃度での CYP3A4/5 活性はわずかに低下した。

表 7.3:24　イボシデニブの P450 誘導能：イボシデニブ（0.1～90 µmol/L）で処理後のマーカー基質の活性及び mRNA 発現の測定

CYP	Hepatocyte donor	Activity		mRNA	
		E_{max} (Fold increase)	EC_{50} (µmol/L)	E_{max} (Fold increase)	EC_{50} (µmol/L)
1A2	HC3-15	4.99[1]	53.4[1]	2.83[1]	37.9[1]
	HC3-18	NT	NT	2.09[1]	72.2[1]
	HC5-25	NT	NT	NT	NT
	Mean ± SD	-	-	-	-
2B6	HC3-15	8.04[2]	2.45[2]	4.45[2]	3.33[2]
	HC3-18	3.18[1]	1.00[1]	2.69[1]	2.18[1]
	HC5-25	NT	NT	1.40[1]	3.29[1]
	Mean ± SD	-	-	2.85 ± 1.53	2.93 ± 0.65
3A4/5	HC3-15	3.53[1]	1.06[1]	208[1]	22.9[1]
	HC3-18	NT	NT	21.7[1]	9.39[1]
	HC5-25	2.47[1]	0.631[1]	4.99[1]	5.27[1]
	Mean ± SD	-	-	78.2 ± 112.7	12.5 ± 9.22

Source: Report AG120-N-032-R.
Abbreviations: EC_{50}=Half maximal effective concentration; E_{max}=Maximum effect; mRNA=Messenger ribonucleic acid; NT=Not tested (fold change was <2); SD=Standard deviation.
Note: Rifampin (10 µmol/L) showed 131-, 34.2- and 9.62-fold increase in CYP3A4/5 activity in HC3-15, HC3-18, and HC5-25, respectively.
[1] Based on the enzyme activity concentration-response curves, using Sigmoidal 3-Parameter Fit.
[2] Based on the enzyme activity concentration-response curves, using Sigmoidal Hill 3-Parameter Fit.

7.4　ヒト培養肝細胞の CYP2C 遺伝子に対する誘導能（*in vitro* 評価）

ヒト CYP2C 遺伝子に対するイボシデニブの誘導能を評価した（報告書【AG120-N-092】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する FDA のガイダンス [4]、EMA のガイドライン [6]、MHLW のガイドライン [7]に従い実施した。本試験では、3 例のドナー（HC10-23、HC7-12 及び HC7-5）から得たヒト凍結保存肝細胞をイボシデニブ（8 濃度：0.05、0.1、1、5、10、25、50 及び 90 µmol/L）、DMSO（媒体：0.1% v/v）、フルマゼニル（陰性対照：25 µmol/L）及びリファンピン（陽性対照：20 µmol/L）で 1 日 1 回 3 日間処理した。処理後の肝細胞に Buffer RLT を加えて RNA を単離し、CYP2C mRNA を qRT-PCR で測定した。

肝細胞（HC10-23、HC7-12 及び HC7-5）をイボシデニブの 90 µmol/L まで処理した結果、CYP2C8 mRNA はそれぞれ 3.42、5.72 及び 3.03 倍まで増加した。これらの増加は、陽性対照であるリファンピシンによる増加と比べ、それぞれ 49.4%、75.4%及び 54.3%であった。E_{max} は、HC10-23、HC7-12 及び HC7-5 のそれぞれにおいて 3.09、5.27 及び 3.01 倍であり、対応する EC_{50} 値はそれぞれ 10.8、9.15 及び 4.49 µmol/L であった（表 7.4:25）。また、HC10-23、HC7-12 及び HC7-5 をイボシデニブの 90 µmol/L まで処理した結果、CYP2C9 mRNA はそれぞれ 2.90、3.38 及び 4.64 倍まで増加した。これらの増加は、陽性対照であるリファンピシンによる増加と比べ、それぞれ 40.5%、65.7%及び 84.0%であった。E_{max} 値はそれぞれ 2.81、3.30 及び 4.06 倍であり、対応する EC_{50} 値はそれぞれ 4.37、2.33 及び 2.99 µmol/L であった（表 7.4:25）。ヒト培養肝細胞をイボシデニブ（最大 90 µmol/L）で処理した際の CYP2C19 mRNA はほとんど変化しなかった（0.505～1.23 倍）。ヒト培養肝細胞をイボシデニブ（最大 90 µmol/L）で処理した結果、本試験で使用した 3 例の肝細胞の CYP2C8 及び CYP2C9 の mRNA が濃度依存的に増加した。しかしながら、リファンピン群では CYP2C19 mRNA の誘導（1.48～1.78 倍）が確認出来なかったことから、イボシデニブの CYP2C19 mRNA レベルに及ぼす影響は断定出来なかった。

表 7.4:25　イボシデニブの CYP2C 酵素誘導能：イボシデニブ（0.05～90 µmol/L）で処理後の mRNA レベルの測定

Enzyme	E_{max} (fold change)			EC_{50} (µmol/L)		
	HC10-23	HC7-12	HC7-5	HC10-23	HC7-12	HC7-5
CYP2C8	3.09	5.27	3.01	10.8	9.15	4.49
CYP2C9	2.81	3.30	4.06	4.37	2.33	2.99
CYP2C19	NC					

Source: Report AG120-N-092.
Abbreviations: CYP=Cytochrome P450; EC_{50}=Half maximal effective concentration; E_{max}=Maximum effect; mRNA=Messenger ribonucleic acid; NC=Not conclusive.
Note: The results were calculated as a fold change in expression with respect to the target transcript expression in the vehicle control (0.1% v/v dimethyl sulfoxide).

7.5　ヒト培養肝細胞でのイボシデニブ代謝の自己誘導能（*in vitro* 評価）

ヒト肝細胞でのイボシデニブ代謝の自己誘導能について評価した（報告書【AG120-N-034-R;Amended】、【2.6.5_15】項）。本試験では、3 例のドナー（HC3-15、HC3-18 及び HC5-25）から得たヒト肝細胞をリファンピン（CYP3A4 誘導剤）又はイボシデニブ（最大 90 µmol/L）で 3 日間処理した際の d_4-イボシデニブ（0.1 及び 1.0 µmol/L）のクリアランスに自己誘導は確認されなかった。さらに、リファンピンは d_4-イボシデニブの CL_{int} を有意に変化させなかった（表 7.5:26）。一方、リファンピンはミダゾラムの CL_{int} を 6.53 ± 1.72 倍増加させた。

表 7.5:26　ヒト培養肝細胞におけるイボシデニブ（1～90 µmol/L）の自己誘導能

Treatment	Concentration	CL_{int} (µL/min/million cells)					
		0.1 µmol/L d_4-ivosidenib			1 µmol/L d_4-ivosidenib		
		HC3-15	HC3-18	HC5-25	HC3-15	HC3-18	HC5-25
DMSO	0.1% (v/v)	2.29	2.71	2.12	2.92	4.17	3.85
Ivosidenib	1 µmol/L	1.88	2.50	3.08	2.92	4.17	4.04
	10 µmol/L	4.38	2.71	3.08	2.71	3.75	4.42
	50 µmol/L	1.88	2.92	2.88	2.92	3.54	3.65
	90 µmol/L	2.29	2.71	3.08	2.92	3.54	3.85
Rifampin	10 µmol/L	2.08	2.71	4.42	2.92	3.75	4.81

Source: Report AG120-N-034-R;Amended.
Abbreviations: CL_{int}=Intrinsic clearance; DMSO=Dimethyl sulfoxide; v/v=volume:volume.

7.6　サルでのイボシデニブ代謝の自己誘導能（*ex vivo* 評価）

イボシデニブ又は媒体を投与した雄カニクイザルから採取した肝ミクロソームを用いてイボシデニブ代謝の自己誘導能について評価した（報告書【AG120-N-035-R】、【2.6.5_15】項）。本試験では、雄カニクイザルにイボシデニブの 0、10 及び 50 mg/kg/日を 7 日間反復投与、200 mg/kg/日を 5 日間反復投与（報告書【AG120-N-042-R1】、5.2.1 項）した時の肝ミクロソームを使用した。その結果、CYP3A8（ヒト CYP3A4 のサルでのアイソフォーム）の mRNA レベルは用量依存的に増加した（表 7.6:27）。イボシデニブの 50 mg/kg/日までを投与した動物での d_4-イボシデニブ（0.1 µmol/L）の CL_{int} は用量依存的にわずかに増加した（表 7.6:28）が、イボシデニブをそれ以上に用量を増加しても d_4-イボシデニブ（0.1 µmol/L）の CL_{int} は変化しなかった。d_4-イボシデニブ（1 µmol/L）の CL_{int} はイボシデニブの用量にかかわらず変化は確認されなかった。

以上により、サルにイボシデニブを 7 日間投与した時の CYP3A8 mRNA の誘導が確認されたが、イボシデニブ代謝の自己誘導は確認されなかった。GLP 下で実施したラット及びサル反復投与毒性試験では、血漿中イボシデニブの曝露量の低下（【2.6.6_[3.3,3.4,3.8,3.9]】項）が確認されており、イボシデニブ代謝の自己誘導によるものと考えられている。

表 7.6:27　サルにイボシデニブの 10～200 mg/kg/日を 5～7 日間反復投与した時の CYP3A8 mRNA レベルの変化

Test article	Dose (mg/kg/day)	CYP3A8[1] fold change[2]
Ivosidenib	0	1.00
	10	2.20
	50	3.30
	200	4.75

Source: Report AG120-N-035-R.
Abbreviations: CYP=Cytochrome P450; mRNA=Messenger ribonucleic acid.
[1] CYP3A8 is the monkey isoform of human CYP3A4.
[2] Values are relative to vehicle control, normalized to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and are the mean of results from 2 monkeys.

表 7.6:28　サルにイボシデニブの 10～200 mg/kg/日を 5～7 日間投与した時の肝ミクロソームにおける d_4-イボシデニブの CL_{int}

Test article	Dose (mg/kg/day)	CL_{int}[1] (µL/min/mg protein)	
		d_4-ivosidenib (0.1 µmol/L)	d_4-ivosidenib (1 µmol/L)
Ivosidenib	0	45	27
	10	51	26
	50	62	26
	200	46	24
Saline	NA	34	22
Rifampin	25	51	31

Source: Report AG120-N-035-R.
Abbreviation: NA=Not applicable.
[1] *In vitro* intrinsic clearance (µL/min/mg protein) {exponential decay}=[0.693÷half-life (min) {exponential decay}]×incubation volume (µL)÷protein per incubation (mg protein/incubation).

7.7　P-gp 及び BCRP に対する基質及び阻害剤作用（*in vitro* 評価）

イボシデニブの P-gp 及び BCRP の基質及び阻害作用に関して評価した（報告書【AG120-N-026-R1】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する PhRMA からの報告 [11]、FDA のガイダンス [4]、EMA のガイドライン [6]、MHLW のガイドライン [7]及び一般的方法 [12)-13)]に従い実施した。本試験では、Caco-2 細胞を用いて、[^{14}C]イボシデニブ（5 及び 20 µmol/L）の 0.25、0.5 及び 2 時間での双方向輸送、及び基質としての P-gp との相互作用を評価した。さらに、MDCKII-MDR1 及び MDCKII-BCRP 細胞単層膜を用いて、イボシデニブが P-gp 及び BCRP の基質であるか否かを評価するために[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の双方向輸送を測定した。なお、試料中放射能は LSC 法で計測した。

Caco-2 細胞での[^{14}C]イボシデニブ（5 及び 20 µmol/L）の基底膜側から頂端膜側への輸送（B→A）の指標である透過係数（$P_{app\ B\to A}$）はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] cm/s、頂端膜側から基底膜側（A→B）への輸送の指標である透過係数（$P_{app\ A\to B}$）はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] cm/s であった。Efflux ratio（$P_{app\ B\to A}$／$P_{app\ A\to B}$）はそれぞれ 4.28 及び 2.33（>2）であり、Caco-2 細胞単層膜でのイボシデニブの双方向の透過性は良好であると考えられた。また、MDCKII-MDR1 細胞

で[^{14}C]イボシデニブ（5 μmol/L）が双方向に活発に透過すること（efflux ratio：12.4）、MDCKII-BCRP 細胞単層膜では基底膜側から頂端膜側への輸送は活発ではないこと（efflux ratio：0.590）が示された（表 7.7:29 及び表 7.7:30）。これらのことから、イボシデニブは P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないと考えられた。

イボシデニブの P-gp 及び BCRP に対する阻害能に関して、P-gp が発現した Caco-2 細胞単層膜及び MDCKII-BCRP 細胞単層膜を用いて、イボシデニブ（5 及び 100 μmol/L）の双方向輸送を評価した。その際、IC_{50}値はイボシデニブの 0.5、1、5、10、50 及び 100 μmol/L を用いて評価した。ジゴキシン及びプラゾシンはそれぞれ P-gp と BCRP のプローブ基質として、バルスポダール及びベラパミルは P-gp の選択的阻害剤として、Ko143 は BCRP の選択的阻害剤として使用した。なお、ジゴキシン及びプラゾシンは LC-MS/MS 法で定量した。

イボシデニブは濃度依存的にヒト P-gp を介した輸送を阻害した（IC_{50} 値：19.6 μmol/L）。また、イボシデニブ（5 及び 100 μmol/L）は BCRP の基質であるプラゾシンの輸送をそれぞれ約 18%及び 48%阻害した。

表 7.7:29　MDCKII-MDR1 及びコントロール細胞におけるベラパミル及びバルスポダール存在下の[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の双方向透過性

Substrate	Inhibitor	Inhibitor concentration (µmol/L)	Control			MDR1			Net efflux ratio	Relative transport [percent of control (%)]
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)		Efflux ratio		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{14}C]ivosidenib	NA	0	39.4 ± 7.2	66.8 ± 7.1	1.69	5.67 ± 3.61	119 ± 3	21.0	12.4	100
	Verapamil	60	53.0 ± 4.5	54.5 ± 0.5	1.03	38.3 ± 11.9	69.2 ± 0.8	1.80	1.75	6.6
	Valspodar	10	46.3 ± 4.3	43.9 ± 4.4	0.950	25.5[1]	41.5 ± 4.5	1.63	1.72	6.3
Digoxin	NA	0	2.78 ± 0.40	10.4 ± 0.7	3.75	0.549 ± 0.053	23.3 ± 0.5	42.4	11.3	100
	Verapamil	60	6.01 ± 0.59	6.61[1]	1.10	3.92 ± 0.02	7.87 ± 0.36	2.01	1.82	8.0
	Valspodar	10	4.30 ± 0.59	5.95[1]	1.38	3.45 ± 0.84	4.74 ± 0.44	1.38	0.994	-0.1

平均値 ± SD

Source: Report AG120-N-026-R1.

Abbreviations: MDCKII-MDR1=Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance-associated protein 1; MDR1=Multidrug resistance-associated protein 1; NA=Not applicable; P_{app}=Apparent permeability; SD=Standard deviation.

Notes: Values are triplicate determinations rounded to 3 significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to 1 decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

[1] n=2.

表 7.7:30　MDCKII-BCRP 及びコントロール細胞における Ko143 存在下又は非存在下での[^{14}C]イボシデニブ（5 µmol/L）の双方向透過性

Substrate	Inhibitor	Inhibitor concentration (µmol/L)	Control			BCRP			Net efflux ratio	Relative transport [percent of control (%)]
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)		Efflux ratio		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{14}C]ivosidenib	Ko143	0	34.7 ± 4.0	43.3 ± 16.6	1.25	43.5[1]	32.0 ± 5.0	0.737	0.590	NA
		1	23.6 ± 11.7	47.7 ± 9.3	2.02	18.5[1]	32.1 ± 4.2	1.74	0.859	
Prazosin	Ko143	0	21.4 ± 7.4	34.4 ± 9.0	1.61	11.3[1]	60.0[1]	5.31	3.31	100
		1	20.3 ± 7.9	32.2 ± 5.7	1.59	33.0[1]	32.8[1]	0.995	0.626	-16.2

平均値 ± SD

Source: Report AG120-N-026-R1.

Abbreviations: MDCKII-BCRP=Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein; NA=Not applicable; P_{app}=Apparent permeability; SD=Standard deviation.

Notes: Values are triplicate determinations rounded to 3 significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to 1 decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

[1] n=2.

7.8　OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 に対する阻害作用、並びに OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に関する *in vitro* 評価

イボシデニブのヒト溶質キャリアトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、及び OCT2）に対する阻害作用、並びに OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かに関して検討した（報告書【AG120-N-080;Amended】、【2.6.5_15】項）。本試験は DDIs に関する FDA のガイダンス [4]、EMA のガイドライン [6]、MHLW のガイドライン [7]に従い実施した。

本試験では、イボシデニブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を評価するために、mock トランスフェクションによる遺伝子導入により目的とするトランスポーターが発現した HEK293 細胞にイボシデニブ（OATP1B1 及び OATP1B3：0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2：0.1、0.3、1、3、10、30 及び 65 µmol/L）の存在下でプローブ基質（OATP1B1 及び OATP1B3：[^{3}H]エストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1：[^{3}H]-p-アミノ馬尿酸、OAT3：[^{3}H]エストロン-3-硫酸塩、OCT2：[^{14}C]メトホルミン）の輸送を検討した。なお、阻害実験の陽性対照には、既知の阻害剤を使用した。また、イボシデニブがヒト OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かを評価するために、mock トランスフェクションによる遺伝子導入により目的とするトランスポーターのみが発現した HEK293 細胞にイボシデニブ（0.1、1 及び 10 µmol/L）を各トランスポーターの選択的阻害剤の存在下及び非存在下で添加し、輸送を検討した。選択的阻害剤の存在下及び非存在下でのプローブ基質の輸送はそれぞれの基質試験の陽性対照とした。プローブ基質の放射能は LSC 法で計測し、イボシデニブは LC-MS/MS 法で定量した。

本条件下でイボシデニブは OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を介した基質の取り込みを阻害した（IC_{50} 値：それぞれ 9.56、22.8 及び 0.322 µmol/L）。一方、イボシデニブは OAT1 及び OCT2 を介した基質の取り込みを阻害しなかった（IC_{50} 値：>65 µmol/L）。また、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現した細胞でのイボシデニブの取り込み比は、1 例を除き<2 であったこと、時間依存性及び濃度依存性が確認されなかったことから、イボシデニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

8.　その他の薬物動態試験

その他の非臨床 PK 試験は実施しなかった。

9.　考察及び結論

Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬及びカニクイザルを用いて、イボシデニブの ADME 試験を実施した。また、イボシデニブの *in vitro* 代謝及びトランスポーターに関する試験についても実施した。イボシデニブ濃度の測定に関しては、堅牢性及び再現性のある濃度測定法を確立した。

今回の PK 試験でイボシデニブが IDH1 変異を伴う未治療の AML 患者の治療のための臨床データパッケージを構成する上で十分な ADME 特性を有することが確認された。

イボシデニブは Caco-2 細胞で高い細胞膜透過性（P_{app}：>10.2×10^{-6} cm/s）を示した。イボシデニブの PK は速やかな経口吸収を特徴としている。ラット、イヌ及びサルでのイボシデニブの PK 特性は、速やかな経口吸収、ラット及びサルでの低い CL_p、イヌでの極めて低い CL_p であった。ラット、イヌ及びサルでの V_{ss} は、イヌでは小さく、ラット及びサルでは中程度であり、平均 $t_{1/2}$ は中等度～長かった。ラット、イヌ及びサルにイボシデニブのフリー体を懸濁液として投与した時の経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 39.5%、25.9%及び 53.8%と良好であった。臨床データパッケージを構成するピボタルな臨床試験（報告書【AG120-C-009】）を含む臨床試験で使用したプロトタイプ錠の経口バイオアベイラビリティはサルで 37.0%であった。サルでのイボシデニブの経口吸収に摂餌の影響は確認されなかった。[redacted]

ラットにイボシデニブの[redacted]を経口投与した時の曝露量はフリー体及び[redacted]を投与した時の曝露量と比較して高かった。雌雄ラットの 7 日間毒性試験では、[redacted]を経口投与した時の投与 6 日目の曝露量は全用量群で雌雄いずれもフリー体を投与した時よりも高かった。このことから、その後に実施したラットの 28 日及び 3 カ月間反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、小核試験では、イボシデニブの[redacted]を使用した。しかしながら、サルに[redacted]を 7 日間反復経口投与した時に毒性が確認されたことから、その後の毒性試験では[redacted]は使用しなかった。一方、サルにイボシデニブの[redacted]を経口投与した時の忍容性及び曝露量は良好であることが確認された。したがって、その後のサル 7 日間反復投与試験（非 GLP 下で実施）、28 日及び 3 カ月間反復投与試験（GLP 下で実施）では、イボシデニブの[redacted]を使用した。また、ウサギにおいてもイボシデニブの[redacted]は高い忍容性を示したことから、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では[redacted]を使用した。ラットの 28 日及び 3 カ月間反復投与毒性試験において、イボシデニブの[redacted]を経口投与した時の投与 27 及び 90 日目の曝露量は投与初日よりも低く、雌の方が雄よりも高かった。ラットの胚・胎児発生に関する試験でのイボシデニブの曝露量は、20、100 及び 500 mg/kg/日群では GD 17 の方が GD 6 よりも低く、1,000 mg/kg/日群では GD 6 と GD 17 で同程度であった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験においてイボシデニブの[redacted]の 30、90、100、180 及び 240 mg/kg/日を投与した時の曝露量は GD 20 の方が GD 7 よりも高かった。サルの 28 日及び 3 カ月間反復投与毒性試験においてイボシデニブの[redacted]を投与した時の投与 27 日目（270 mg/kg/日群の雄を除く）及び投与 90 日目の曝露量は投与初日と比べておおむね低かった（180 mg/kg/日群では同程度の曝露）。サルの 28 日間反復投与毒性試験での投与初日及び投与 27 日目の曝露量は雄の方が雌よりも高かったが、3 カ月間反復投与毒性試験での曝露量に性差はみられなかった。

イボシデニブ（0.2、1 及び 10 µmol/L）のマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿タンパク結合率は 81.7%～98.1%と高かったが、HLM タンパクとの結合率は 11.9%～32.4%と低かった。イボシデニブのヒトの AAG 及び HSA との結合率はいずれも高かったが、親和性は AAG の方が HSA よりも高かった。イボシデニブと AAG との結合は飽和したが、HSA との結合は濃度に依存

しなかった。また、ラット、イヌ、サル及びヒトでのイボシデニブの $K_{RBC/PL}$ は 0.10～0.49（≤1）と低かった。ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の放射能は広く組織に分布した。ラットでのイボシデニブの脳／血漿比は 4.11%であり、脳内移行性は低いと考えられた。また、ラット及びウサギにおいてイボシデニブの胎盤移行性が確認された。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームでのイボシデニブの代謝率は低かったが、*in vitro* での代謝プロファイルは類似していた。ラット及びサルでの代謝プロファイルは *in vivo* と *in vitro* で同様であった。ラットに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時の放射能の平均回収率は 99.5%と良好であり、尿糞中回収率はそれぞれ 7.17%及び 91.1%であった。BDC ラットで放射能は胆汁及び尿中にそれぞれ 32.4%及び 6.91%回収されたことから、ラットでの放射能の経口吸収率は 39%以上と考えられた。また、ラットで[^{14}C]イボシデニブは≤1%が未変化体として尿及び胆汁中に排泄されたことから、幅広く代謝されると考えられた。

ヒトでの吸収、代謝及び排泄試験において、ヒトに[^{14}C]イボシデニブを単回経口投与した時にイボシデニブは代謝及び腎排泄により体内から消失することが示された（【2.7.2_2.2.1.1】項）。選択的阻害剤及び組換えヒト P450 の HLM を用いた *in vitro* 試験でイボシデニブは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2B6 及び CYP2C8 の寄与はわずかであったことから、強力な CYP3A4 阻害剤との併用はイボシデニブの PK に影響を及ぼす可能性があると考えられた。健康被験者に強力な CYP3A 及び P-gp の阻害作用を有するイトラコナゾールの 200 mg を 1 日 2 回 14 日間投与し、イボシデニブの 250 mg を同時に単回投与した時の血漿中イボシデニブの AUC は 2.69 倍増加したが、C_{max} に変化はみられなかった（【2.7.2_2.2.1.4】項）。

イボシデニブは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を弱く直接阻害し、IC_{50} 値は >50 µmol/L（29,150 ng/mL に相当）であった。一方、イボシデニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 をほとんど直接阻害しなかった。イボシデニブは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 を時間依存的及び代謝依存的に阻害しなかった。臨床試験でヒトに 500 mg を C2D1 に投与した時の C_{max}（非結合型）は 550 ng/mL であった。このことから、イボシデニブがこれらの P450 を阻害することで臨床的な DDIs を発現する可能性は低いと考えられる。一方、イボシデニブはヒトの CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導することが確認され、CYP2C19 を誘導する可能性も示されたが、イボシデニブは CYP1A2 をほとんど誘導しなかった。また、イボシデニブはヒト培養肝細胞における CYP2C19 の mRNA レベルに及ぼす影響は確認できなかった。さらに、サルの肝臓試料でイボシデニブ代謝の自己誘導は確認されなかった。

サルでのイボシデニブの 5～7 日間反復投与試験及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、イボシデニブ代謝の自己誘導は確認されず、ヒト肝細胞試験では P450 の自己誘導に関する用量反応性も認められなかった。しかしながら、ラット及びサルの反復投与試験で AUC の低下が確認されたこと（【2.6.7_[6,7]】項）から、イボシデニブ代謝の自己誘導の可能性は否定できなかった。

イボシデニブは UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 40.7 µmol/L（23,728 ng/mL に相当）であり、C_{max}（非結合型）の 550 ng/mL に比べて高かった。イボシデニブ（50 µmol/L）は、UGT1A9 及び

UGT2B15 をそれぞれ 23.5%及び 20.9%阻害したが、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 及び UGT2B7 を阻害しなかった。ヒトに推奨用量のイボシデニブを投与する際に UGT1A1 の阻害を介した DDIs の発現は予測されていない。しかしながら、イボシデニブは UGT を誘導する可能性は否定できない。

イボシデニブは P-gp の基質であり、阻害作用［IC_{50}値：約 19.6 µmol/L（11,427 ng/mL に相当）］が確認されたが、BCRP の基質及び阻害作用はない［IC_{50} 値：>100 µmol/L（>58,300 ng/mL に相当）］と考えられた。しかしながら、ヒトに推奨用量の 500 mg を 1 日 1 回投与した時の非結合型の C_{max}（550 ng/mL）に基づくと、イボシデニブが P-gp を阻害することで臨床的な DDIs が発現する可能性は低いと考えられる。また、イボシデニブは CYP3A4 の誘導の共役機構（プレグナン X 受容体活性化）に基づき P-gp を誘導する可能性もあると考えられる。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いてイボシデニブと P-gp の基質であるジゴキシンを併用した際のシミュレーション結果により、イボシデニブが P-gp を阻害することで臨床的な DDIs が発現する可能性は低いと考えられた。PBPK モデルのシミュレーションでは、イボシデニブの 500 mg を投与した時のジゴキシンの C_{max}及び AUC は非併用時と比べて変化しないと予測された（【2.7.2_2.4】項）。シミュレーション結果から、P-gp の基質を用いた臨床的な DDIs 試験の実施は必要ないと考えられた。しかしながら、イボシデニブは主に P-gp で輸送される薬物（例えば、ダビガトラン）の曝露量を変化させる可能性は否定できない。

ヒトでイボシデニブと強力な P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールの同時投与はイボシデニブの C_{max}に影響を及ぼさなかったことから、腸管の P-gp を介したイボシデニブの *in vivo* 体内動態に及ぼす影響はわずかであると考えられた（【2.7.2_2.2.1.4】項）。

イボシデニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないものの、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ 9.56 及び 22.8 µmol/L（5,573 及び 13,292 ng/mL に相当）であった。また、イボシデニブは OAT1 及び OCT2 のプローブ基質の取り込みを阻害しない［IC_{50} 値：>65 µmol/L（>37,895 ng/mL に相当）］ものの、OAT3 プローブ基質の取り込みを阻害した［IC_{50} 値：約 0.322 µmol/L（188 ng/mL に相当）］。ヒトに推奨用量の 500 mg を 1 日 1 回投与した時の非結合型の C_{max}に基づくと、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT2 の阻害を介した臨床的な DDIs が発現する可能性は低いものの、イボシデニブは OAT3 基質との間で DDIs を発現する可能性があると考えられる。PBPK モデルのシミュレーションでは、イボシデニブの 500 mg を 1 日 1 回投与がメトトレキサートとの併用で OAT3 をわずかに（≤30%）阻害すると予測された（【2.7.2_2.4】項）。しかしながら、イボシデニブの OAT3 阻害に関する臨床的な DDIs 試験は実施していない。

全体として、非臨床試験で使用した動物種において、イボシデニブの PK 特性は良好であった。このことから、非臨床 PK 試験のデータは IDH1 変異を伴う未治療の AML（アザシチジンとの併用）に対する臨床データパッケージを構成する上での主要な臨床試験のデータをサポートすると考えられた。

10. 図表

図表は本文中に記載した。

11. 参考文献

1) ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009. [PE0067928]
2) EMA: Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011. [PE0074636]
3) FDA: Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001. [PE0033270]
4) FDA: Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. 2020. [PE0076967]
5) FDA: Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. 2020. [PE0144207]
6) EMA: Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 2012. [PE0078267]
7) 平成 30 年 7 月 23 日付　薬生薬審発 0723 第 6 号「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[PE0176027]
8) Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(3):215-36. [PE0162696]
9) Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ. Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample. Clin Pharmacol Ther. 1981;29(3):408-13. [PE0162697]
10) Hop CE, Wang Z, Chen Q, et al. Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening. J Pharm Sci. 1998;87(7):901-3. [PE0162698]
11) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metab Dispos. 2003;31(7):815-32. [PE0032824]
12) Huang SM, Strong JM, Zhang L, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J Clin Pharmacol. 2008;48(6):662-70. [PE0162717]
13) Ogilvie BW, Usuki E, Yerino P, et al. In vitro approaches for studying the inhibition of drug-metabolizing enzymes and identifying the drug-metabolizing enzymes responsible for the metabolism of drugs (reaction phenotyping) with emphasis on cytochrome P450. In Drug-Drug Interactions. A.D. Rodrigues, ed. pp. 231-358. New York, NY: Informa Healthcare, USA. 2008. [PE0162822]
14) Tucker GT, Houston JB, Huang SM. Optimizing drug development: Strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential--toward a consensus. Pharm Res. 2001;18(8):1071-80. [PE0165122]
15) Walsky RL, Obach RS. Validated assays for human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 2004;32(6):647-60. [PE0165123]

16) Zhang L, Zhang YD, Zhao P, et al. Predicting drug-drug interactions: An FDA perspective. AAPS J. 2009;11(2): 300-6. [PE0165124]

ティブソボ錠 250mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧 3

1.　薬物動態試験：一覧表 6

2.　分析方法及びバリデーション試験 14

3.　薬物動態試験：吸収：単回投与 15
3.1　ラット 15
3.2　イヌ 18
3.3　サル 19

4.　薬物動態試験：吸収：反復投与 25
4.1　ラット 25
4.2　ウサギ 36
4.3　サル 39

5.　薬物動態試験：分布 45
5.1　脳内分布 45
5.2　組織内放射能分布 46
5.3　血球移行性 50

6.　薬物動態試験：タンパク結合 51
6.1　血漿タンパク結合 51
6.2　ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクとの結合 52
6.3　ヒト肝ミクロソームタンパクとの結合 53

7.　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 54

8.　薬物動態試験：その他の分布試験 55

9.　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 56

10.　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 61

11.　薬物動態試験：推定代謝径路 66

12.　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 68

13.　薬物動態試験：排泄 69

14.　薬物動態試験：排泄：胆汁中 70

15.　薬物動態試験：薬物相互作用 71

16.　薬物動態試験：その他 93

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）
AAG	α_1-Acid glycoprotein	α_1-酸性糖タンパク
AGI-0016678	Ivosidenib	Ivosidenib
AGI-16678	Ivosidenib	Ivosidenib
AG-120	Ivosidenib	Ivosidenib
API	Active pharmaceutical ingredient	原薬
$AUC_{0\text{-}xx}$	Area under the concentration×time curve from 0 to xx hours	0 時間から投与後 XX 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration×time curve from 0 to infinity	0 時間から投与後無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	Twice daily	1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantitation	定量下限未満
cDNA	Complimentary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸腺癌由来
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL_{hep}	Hepatic clearance	肝クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) concentration	最高（ピーク）濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	Half maximal effective concentration	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
E_h	Hepatic extraction ratio	肝抽出率
E_{max}	Maximum effect	最大誘導濃度
F	Female	雌
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素
GD	Gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK-293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
[redacted]		
HPMCAS	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル
HPMCAS-LF	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-LF grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-LF グレード
HPMCAS-M	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-M grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-M グレード

略語・略号一覧（続き）

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）
HPMCAS-MF	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-MF grade	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）酢酸エステルコハク酸エステル-MF グレード
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度
IV	Intravenous	静脈内
[redacted]		
K_m	Enzyme affinity for its substrate	ミカエリス定数
$K_{RBC/PL}$	Ratio of drug concentration in red blood cells to that in plasma	赤血球／血漿比
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC-UV	Liquid chromatography-ultraviolet	液体クロマトグラフィー紫外吸収分析
LC-UV/MS	Liquid chromatography-ultraviolet/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー紫外吸収／質量分析
LM	Liver microsomes	肝ミクロソーム
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M	Male	雄
MDCKII-BCRP	Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein	Madin-Darby イヌ腎臓細胞（MDCKII）に BCRP をトランスフェクトした細胞
MDCKII-MDR1	Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance-associated protein 1	Madin-Darby イヌ腎臓細胞（MDCKII）に多剤耐性タンパク 1 をトランスフェクトした細胞
MDR1	Multidrug resistance-associated protein 1, also known as P-glycoprotein	多剤耐性タンパク 1、P 糖タンパクとして知られている
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
MW	Molecular weight	分子量
NA	Not applicable	該当なし
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
ND	Not detected/Not determined	検出されず又は測定せず
NR	Not reported	報告されず
NT	Not tested	実施せず
OAT1	Organic anion transporter 1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	Organic anion transporter 3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3

略語・略号一覧（続き）

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）
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
P450	Cytochrome P450	チトクロム P450
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein, also known as MDR1	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
[redacted]		
qRT-PCR	Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RAF	Relative activity factor	相対活性係数
RBC	Red blood cell	赤血球
RT	Retention time	保持時間
SD	Standard deviation	標準偏差
[redacted]		
SE	Standard error	標準誤差
SLC	Solute-linked carrier	溶質担体キャリア
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
TEER	Transepithelial electrical resistance	経上皮電気抵抗
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration	最高（ピーク）濃度到達時間
TPGS	d-α-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (also referred as vitamin E TPGS)	d-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（vitamin E TPGS）
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
USA	the United States of America	アメリカ合衆国
UV	Ultraviolet	紫外
V_{max}	Maximum rate of metabolism	最大反応速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Volume of distribution	分布容積

1.　薬物動態試験：一覧表

Overview	**Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)**				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
ANALYTICAL METHODS AND VALIDATION REPORTS					
Quantitative Determination of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rat Plasma (EDTA) by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	NA	[redacted], USA	[AG120-N-047-R1]
Quantitation of AG-120 in Female New Zealand White Rabbit Plasma via HPLC with MS/MS Detection (Amendment 1)	Rabbit plasma	NA	NA	[redacted], USA	[AG120-N-081-R1]
Quantitative Determination of AGI-16678 in Cynomolgus Monkey Plasma (EDTA) by LC-MS/MS (Amendment 1)	Monkey plasma	NA	NA	[redacted], USA	[AG120-N-048-R1]
ABSORPTION					
In Vitro Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells[2]	Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells	Ivosidenib free form or [^{14}C]ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-026-R1]
Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer[2]	Caco-2 cells	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-100]
ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE					
Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous or Oral Administration of AG-120 to Male Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form	IV/Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-015-R1]
Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form [redacted]% ivosidenib free form+[redacted]% [redacted] [redacted]% ivosidenib freeform+[redacted]% [redacted]	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-020-R1]

Overview	**Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)**				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE cont.					
In Vivo Micronucleus Assay of AG-120 in Rats	Rat/Sprague-Dawley	[redacted]	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-071-R1]
Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Beagle Dogs	Dog/Beagle	Ivosidenib free form	IV/Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-022-R1]
Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib free form	IV/Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-023-R1]
Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib free form [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]% ivosidenib free form+ [redacted]% [redacted]	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-025-R1]
Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Single Oral Administration to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	[redacted]	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-060-R1]
Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus		Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-068-R1]

Overview	**Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)**				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE cont.					
Comparison of the Pharmacokinetics of Two Forms of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	[redacted]	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-089]
Evaluation of Food Effect on AG-120 Pharmacokinetics in Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib [redacted] ([redacted]% ivosidenib free form+[redacted]% [redacted])	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-046-R1]
An Escalating-Dose Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	[redacted], USA	[AG120-N-040-R1]
ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES					
A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-041-R1]
A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Tolerability Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form & [redacted]	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-044-R1]
A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study of the Effects of AG-120 on Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-063-R1]
A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-064-R1]
A 28-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-002-R1]

Overview	Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES cont.					
A 3-Month (Twice Daily) Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib	Oral gavage	, USA	[AG120-N-058-R1]
A 10-Day Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Tolerability Study of AG-120 in Nonpregnant New Zealand White Rabbits	Rabbit/New Zealand White	Ivosidenib	Oral gavage	, USA	[AG120-N-065-R1]
A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	Rabbit/New Zealand White	Ivosidenib	Oral gavage	, USA	[AG120-N-066-R1]
A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	Rabbit/New Zealand White	Ivosidenib	Oral gavage	, USA	[AG120-N-067]
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	, USA	[AG120-N-042-R1]
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AGI-16678 in Female Cynomolgus Monkeys	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib	Nasogastric intubation	, USA	[AG120-N-043-R1]
A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib	Nasogastric intubation	, USA	[AG120-N-001-R1]
A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period	Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib	Nasogastric intubation	, USA	[AG120-N-059-R1]

Overview	**Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)**				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
DISTRIBUTION					
ORGAN DISTRIBUTION					
AG-120 Brain Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	[redacted], China	[AG120-N-029-R1]
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats[3]	Rat/Long Evans	[^{14}C]ivosidenib free form	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-069]
Determination of AG-120 Partition Between RBC and Plasma in Human, Monkey, Dog and Rat Blood	Whole blood and plasma (human, monkey, dog, rat)	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], China	[AG120-N-027-R1]
PROTEIN BINDING (PLASMA AND MICROSOMES)					
Determination of AG-120 Protein Binding in Human, Monkey, Dog, Rat, and Mouse Plasma Using Ultracentrifugation Method	Plasma (human, monkey, dog, rat, mouse)	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], China	[AG120-N-028-R1]
Determination of *In Vitro* Protein Binding of AG-120 to Human Serum Albumin (HSA) and α_1-Acid Glycoprotein (AAG) Using an Ultracentrifugation Method	Human serum albumin and α_1-acid glycoprotein	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-095]
AG-120: Protein Binding in Human Liver Microsomes Using Equilibrium Dialysis Method	Human liver microsomes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], China	[AG120-N-078-R1]

Overview	**Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)**				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
METABOLISM					
IN VIVO					
Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat and Monkey Plasma	Rat/Sprague-Dawley and Monkey/Cynomolgus	Ivosidenib free form	Oral gavage Nasogastric intubation	[redacted], USA	[AG120-N-038]
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats[3]	Rat/Sprague-Dawley	[^{14}C]ivosidenib free form	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-069]
IN VITRO					
Evaluation of the Metabolic Stability of AG-120 in Human, Monkey, Dog, Rat, and Mouse Liver Microsomes	Liver microsomes (human, monkey, dog, rat, mouse)	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], China	[AG120-N-030-R1]
Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes	Liver microsomes (rat, dog, monkey, human)	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-037]
Reaction Phenotyping: Identification of CYP Enzymes Involved in the Metabolism of [^{14}C]-AG-120	Human liver microsomes	Ivosidenib free form or [^{14}C]ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-036]
Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Responsible for the *In Vitro* Metabolism of AG-120	Human liver microsomes, recombinant CYP enzymes	Ivosidenib free form and [^{14}C]ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-077]
POSSIBLE METABOLIC PATHWAYS					
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats[3]	Rat/Sprague-Dawley	[^{14}C]ivosidenib free form	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-069]

Overview	Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
EXCRETION					
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats[3]	Rat/Sprague-Dawley	[^{14}C]ivosidenib free form	Oral gavage	[redacted], USA	[AG120-N-069]
Determination of AG-120 Biliary Excretion in Male Sprague-Dawley Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form	IV	[redacted], China	[AG120-N-039-R1]
PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS					
In Vitro Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-033]
In Vitro Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-099]
In Vitro Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	Human hepatocytes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-032-R]
In Vitro Evaluation of AG-120 as an Inducer of Cytochrome P450 2C Gene Expression in Cultured Human Hepatocytes	Human hepatocytes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-092]
In Vitro Evaluation of AGI-16678 as an Auto-Inducer in Cultured Human Hepatocytes	Human hepatocytes	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-034-R;Amended]
Ex vivo Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Male Cynomolgus Monkeys	Monkey liver microsomes	Ivosidenib free form	*Ex vivo*	[redacted], USA	[AG120-N-035-R]
In Vitro Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells	Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-026-R1]

Overview	Test article ivosidenib (AG-120, AGI-16678, AGI-0016678)				
Type of study	**Test system/or Species/Strain**	**Test article[1]**	**Method of admin.**	**Testing facility**	**Study number**
PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS cont.					
Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer	Caco-2 cells	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-100]
In Vitro Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 Transporters	HEK-293 cells	Ivosidenib free form	*In vitro*	[redacted], USA	[AG120-N-080;Amended]
OTHER PHARMACOKINETIC STUDIES					
No studies conducted.					

Abbreviations: BCRP=Breast cancer resistance protein; Caco-2=Human colonic adenocarcinoma cell line; CYP=Cytochrome P450; EDTA=Ethylenediaminetetraacetic acid; HEK-293=Human embryonic kidney cells 293; HPLC=High performance liquid chromatography; [redacted]; IV=Intravenous; [redacted]; LC-MS/MS=Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MDCKII-BCRP=Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein; MDCKII-MDR1=Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance-associated protein 1; MDR1=Multidrug resistance-associated protein 1, also known as P-glycoprotein; MS/MS=Tandem mass spectrometry; NA=Not applicable; OAT1=Organic anion transporter 1; OAT3=Organic anion transporter 3; OATP1B1=Organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3=Organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT2=Organic cation transporter 2; P-gp=P-glycoprotein, also known as MDR1; [redacted]; RBC=Red blood cell; UGT=Uridine diphosphate glucuronosyltransferase; USA=the United States of America.
Note: AG-120 is the International Nonproprietary Name for ivosidenib (also formerly known as AGI-16678 and AGI-0016678).
[1] For a description of the ivosidenib formulations used in the non-clinical development program see Module 2.6.1_1.2.1.
[2] AG120-N-026-R1 and AG120-N-100 are summarized in Pharmacokinetic Drug Interactions (Section 15).
[3] AG120-N-069 is summarized in Pharmacokinetics: Distribution (Section 5 and Section 11), Pharmacokinetics: Metabolism *In vivo* (Section 9); and in Pharmacokinetics: Excretion (Section 13).

2.　分析方法及びバリデーション試験

Species/Sample matrix	Analyte	Calibration range	Type of assay	Method utilized	Testing facility	GLP compliance	Study number
Sprague-Dawley Rat/plasma	Ivosidenib	10.0-10,000 ng/mL	LC-MS/MS	protein-precipitation	[redacted], USA	No[1]	[AG120-N-047-R1]
New Zealand White Rabbit/plasma	Ivosidenib	10.0-10,000 ng/mL	LC-MS/MS	protein-precipitation	[redacted], USA	No[1]	[AG120-N-081-R1]
Cynomolgus Monkey/plasma	Ivosidenib	10.0-10,000 ng/mL	LC-MS/MS	protein-precipitation	[redacted], USA	No[1]	[AG120-N-048-R1]

Abbreviation: GLP=Good Laboratory Practice.
[1] Method validation was done in accordance to applicable regulatory guidance at the time of the experiment and relevant Contract Research Organization Standard Operating Procedures.

3.　薬物動態試験：吸収：単回投与

3.1　ラット

Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous or Oral Administration of AG-120 to Male Sprague-Dawley Rats		Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No		**Study No.** [AG120-N-015-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3/dose group	
Method of administration:	IV or oral gavage	
Feeding condition:	IV group: not fasted/Oral group: fasted	
Formulation/Vehicle:	IV: Free form/5% Solutol® HS 15 in water, Oral: Free form/0.5% methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water	
Dose (mg/kg):	IV: 1, Oral: 10	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Ivosidenib	
Assay:	LC−MS/MS	
PK parameters (Mean ± SD):	**IV**	**Oral**
t_{max} (h)	0.083 ± 0.0	2.7 ± 1.2
C_{max} (ng/mL)	748 ± 173	2,370 ± 457
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	3,180 ± 661	16,900 ± 1,260
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	4,470 ± 1,100	21,100 ± 1,380
$t_{1/2}$ (h)	8.9 ± 3.7	2.9 ± 0.20
CL (L/h/kg)	0.204 ± 0.0727	NA
CL_r (L/h/kg)	0.00330 ± 0.00175	NA
V_{ss} (L/kg)	2.10 ± 0.281	NA
Bioavailability (%)	NA	39.5 ± 2.63
Additional information: The amount of ivosidenib excreted in rat urine was negligible (1.59% of dose).		

Abbreviations: SD=Standard deviation; NA=Not applicable.

Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Sprague-Dawley Rats				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No				**Study No.** [AG120-N-020-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley			
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3/formulation			
Feeding condition:	Fasted			
Formulation/Vehicle:	Free form/1% TPGS, 1% HPMCAS-M in water [redacted] ([redacted]% ivosidenib+[redacted]% [redacted])/1% TPGS, 1% HPMCAS-M in water [redacted] ([redacted]% ivosidenib+[redacted]% [redacted])/1% TPGS, 1% HPMCAS-M in water			
Method of administration:	Oral gavage			
Dose (mg/kg):	200			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Ivosidenib			
Assay:	LC-MS/MS			
Formulation	**PK parameters (Mean ± SD)**			
	t_{max} (h)	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**
Free form	2.7 ± 1.2	1,600 ± 139	9.3 ± 1.8	18,900 ± 4,600
[redacted]% Ivosidenib+[redacted]% [redacted]	6.0 ± 3.5	6,820 ± 2,860	17.0 ± 5.54	95,100 ± 31,900
[redacted]% Ivosidenib+[redacted]% [redacted]	5.3 ± 2.3	30,500 ± 4,330	7.2 ± 1.8	402,000 ± 69,200
Additional Information: None				

Abbreviation: [redacted].
Note: all doses and concentrations are expressed as the free base (ivosidenib). All 3 dose forms were formulated in 1% d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS):1% HPMCAS in water.

***In Vivo* Micronucleus Assay of AG-120 in Rats**			Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes			**Study No. [**AG120-N-071-R1**]**
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley		
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3/dose group		
Method of administration:	Oral gavage		
Feeding condition:	Non fasted		
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water/suspension		
Dose (mg/kg):	250, 500, and 1,000 mg/kg/dose (BID; 12 hours apart)		
Sample:	Plasma		
Analyte:	Ivosidenib		
Assay:	LC-MS/MS		
PK Parameters after the first dose (Mean):	**Dose level (mg/kg/dose)**		
	250	**500**	**1,000**
t_{max} (h)	4.0	12	12
C_{max} (ng/mL)	24,400	24,800	23,200
C_{max} fold increase 250 to 500 mg/kg/day	-	1.02	-
C_{max} fold increase 500 to 1000 mg/kg/day	-	-	0.935
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	233,000	228,000	251,000
AUC_{0-12} fold increase 250 to 500 mg/kg/day	-	0.979	-
AUC_{0-12} fold increase 500 to 1000 mg/kg/day	-	-	1.10
Additional information: Plasma C_{max} and AUC_{0-12} were similar across the 250, 500 and 1,000 mg/kg/day dose groups.			

Abbreviations: AUC_{0-12}=Area under the concentration×time curve from 0 to 12 hours; AUC_{0-24}=Area under the concentration×time curve from 0 to 24 hours; BID=Twice daily; CL=Total body clearance; C_{max}=Maximum (peak) concentration; CL_r=Renal clearance; F=Female; M=Male; PK=Pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$=Terminal elimination half-life; t_{max}=Time to maximum (peak) concentration; TPGS=d-α-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; V_{ss}=Volume of distribution at steady state.

3.2　イヌ

Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Beagle Dogs		Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No		**Study No.** [AG120-N-022-R1]
Species/Strain:	Dog/Beagle	
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3/dose group	
Method of administration:	IV or oral gavage	
Feeding condition:	IV group: not fasted/Oral group: fasted overnight and 4 hours post dose	
Formulation/Vehicle:	IV: Free form/5% Solutol® HS 15 in water, Oral: Free form/0.5% methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water	
Dose (mg/kg):	IV: 1/Oral: 10	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Ivosidenib	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters (Mean ± SD):	**IV**	**Oral**
t_{max} (h)	0.14 ± 0.048	9.5 ± 12.7
C_{max} (ng/mL)	7,990 ± 5,420	3,710 ± 2,850
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	16,400 ± 11,700	36,300 ± 30,100
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	28,900 ± 20,800	74,700 ± 59,200
$t_{1/2}$ (h)	18.5 ± 2.1	NA
CL (L/h/kg)	0.0243 ± 0.0136	NA
CL_r (L/h/kg)	0.000250 ± 0.000215	NA
V_{ss} (L/kg)	0.727 ± 0.434	NA
V_z (L/kg)	0.648 ± 0.389	NA
MRT (h)	29.8 ± 2.80	NA
Bioavailability (%)	NA	25.9 ± 20.5
Additional information: The amount of ivosidenib excreted in dog urine was negligible (0.939% of dose).		

Abbreviations: MRT=Mean residence time; NA=Not applicable; V_z=Volume of distribution.

3.3　サル

Pharmacokinetics of AG-120 Following Single Intravenous Infusion or Oral Administration of AG-120 to Male Cynomolgus Monkeys		Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No		**Study No.** [AG120-N-023-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3/dose group	
Method of administration:	IV or oral gavage	
Feeding condition:	IV group: not fasted/Oral group: fasted overnight and 4 hours post dose	
Formulation/Vehicle:	IV: Free form/5% Solutol® HS 15 in water, Oral: Free form/0.5% methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water	
Dose (mg/kg):	IV: 1, Oral: 10	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Ivosidenib	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters (Mean ± SD):	**IV**	**Oral**
t_{max} (h)	0.22 ± 0.048	5.3 ± 2.3
C_{max} (ng/mL)	1,000 ± 255	1,680 ± 446
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	3,880 ± 469	15,500 ± 3,360
AUC_{0-24}(ng•h/mL)	4,900 ± 436	24,000 ± 4,250
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	5,090 ± 345	27,400 ± 4,440
$t_{1/2}$ (h)	5.3 ± 0.88	8.0 ± 0.81
CL (L/h/kg)	0.197 ± 0.0139	NA
CL_r (L/h/kg)	0.00106 ± 0.000551	NA
V_{ss} (L/kg)	1.24 ± 0.320	NA
V_z (L/kg)	1.53 ± 0.364	NA
Bioavailability (%)	NA	53.8 ± 8.72
Additional information: The amount of ivosidenib excreted in monkey urine was negligible (0.526% of dose).		

Abbreviation: NA=Not applicable.

[AG120-N-025-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Cynomolgus Monkeys **[AG120-N-060-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Single Oral Administration to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys** **[AG120-N-068-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys** **[AG120-N-089]: Comparison of the Pharmacokinetics of Two Forms of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys**	Page 1 of 3 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of animals: AG120-N-025-R1 AG120-N-060-R1 AG120-N-068-R1 AG120-N-089	 Male/3/formulation/dose Male/6/formulation Male/6/formulation Male/4/formulation
Feeding condition:	Fasted (all studies)
Formulation/Vehicle:	See table below
Method of administration:	Oral gavage (all studies)
Dose (mg/kg):	See table below
Sample:	Plasma (all studies)
Analyte:	Ivosidenib (all studies)
Assay:	LC-MS/MS (all studies)

[AG120-N-025-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Cynomolgus Monkeys - continued **[AG120-N-060-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Single Oral Administration to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued** **[AG120-N-068-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued** **[AG120-N-089]: Comparison of the Pharmacokinetics of Two Forms of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued**				Page 2 of 3 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No				
Study formulation (Dose):	**PK parameters (Mean ± SD)**			
	t_{max} (h)	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**
AG120-N-025-R1[1]				
[redacted] ([redacted]% ivosidenib:[redacted]% [redacted]) in 10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF, in water (10 mg/kg)	2.7 ± 1.2	2,060 ± 668	12.0 ± 1.3	21,800 ± 9,240
[redacted] ([redacted]% ivosidenib:[redacted]% [redacted]) in 10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF in water (500 mg/kg)	6.7 ± 2.3	10,700 ± 3,220	10.9 ± 2.5	181,000 ± 61,600
[redacted] ([redacted]% ivosidenib:[redacted]% [redacted]) in 10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF in water (10 mg/kg)	3.3 ± 1.2	1,880 ± 745	9.6 ± 1.1	23,900 ± 9,030
[redacted] ([redacted]% ivosidenib:[redacted]% [redacted]) in 10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF in water (500 mg/kg)	6.7 ± 2.3	13,000 ± 929	9.8 ± 2.3	236,000 ± 20,000
Free form in 30% propylene glycol:5% ethanol:10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF in water (10 mg/kg)	2.7 ± 1.2	2,390 ± 461	7.2 ± 1.2	24,500 ± 4,650
Free form in 30% propylene glycol:5% ethanol:10% vitamin E TPGS:1% HPMCAS-LF in water (500 mg/kg)	18.7 ± 9.2	11,700 ± 5,720	13.1 ± 3.27	210,000 ± 103,000

[AG120-N-025-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of Three AG-120 Oral Dosage Forms in Male Cynomolgus Monkeys - continued **[AG120-N-060-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Single Oral Administration to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued** **[AG120-N-068-R1]: Comparison of the Pharmacokinetics of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued** **[AG120-N-089]: Comparison of the Pharmacokinetics of Two Forms of AG-120 Tablets Following Oral Administration with Crossover Study Design to Fasted Adult Male Cynomolgus Monkeys - continued**	Page 3 of 3 **Test Article:** Ivosidenib

GLP compliant: No

Study Formulation (Dose):	**PK parameters (Mean ± SD)**			
	t_{max} (h)	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**
AG120-N-060-R1[2]				
[redacted]				
AG120-N-068-R1[2]				
[redacted]				
AG120-N-089[2]				
[redacted]				

Note: all doses and concentrations are expressed as the free base (ivosidenib).
Abbreviation: API=Active pharmaceutical ingredient.
[1] Ivosidenib dosed as an oral suspension.
[2] Ivosidenib dosed as a tablet formulation.
[3] AUC_{0-72} (Area under the concentration×time curve from 0 to 72 hours)

Evaluation of Food Effect on AG-120 Pharmacokinetics in Cynomolgus Monkeys		Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No		**Study No.** [AG120-N-046-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/4 per group	
Feeding condition:	Fed versus fasted	
Formulation/Vehicle:	Ivosidenib Tablet [AG-120 [redacted] (Clinical formulation)]	
Method of administration:	Oral gavage	
Dose (mg):	200	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Ivosidenib	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters (Mean ± SD):	**Fed**	**Fasted**
t_{max} (h)	6.5 ± 3.0	11.0 ± 8.9
C_{max} (ng/mL)	3,930 ± 1,010	3,230 ± 557
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	32,300 ± 7,740	25,000 ± 2,300
AUC_{0-72} (ng•h/mL)	99,200 ± 23,400	93,000 ± 24,300
$t_{1/2}$ (h)	7.7 ± 1.8	6.9 ± 1.0
Additional information: Plasma exposure to ivosidenib in fasted monkeys was similar to that in fed monkeys. There was no food effect on oral ivosidenib PK.		

An Escalating-Dose Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys					Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No					**Study No.** [AG120-N-040-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3				
Method of administration:	Nasogastric intubation				
Feeding condition:	Animals were fasted at least 2 hours prior to dosing until at least 4 hours post dose.				
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol/5% ethanol/10% TPGS/1% HPMCAS-MF				
Dose (mg/kg):	10, 25, 50, 100 and 250 (total of 3 male monkeys; escalating dose, 3-day washout between doses)				
Sample:	Plasma				
Analyte:	Ivosidenib				
Assay:	LC-MS/MS				
PK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg)**				
	10	**25**	**50**	**100**	**250**
t_{max} (h)	6.67	6.67	4.00	6.00	9.33
C_{max} (ng/mL)	2,480	5,840	10,600	16,300	24,600
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	18,400	51,100	93,700	148,000	214,000
AUC_{0-72} (ng•h/mL)	33,900	89,700	185,000	363,000	706,000
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	34,100	89,800	185,000	364,000	711,000
$t_{1/2}$ (h)	8.58	6.96	7.31	7.61	8.97
Additional information: Systemic exposure, as estimated by $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-72}, increased in approximate proportion to the increase in dose.					

Abbreviations: AUC_{0-72}=Area under the concentration×time curve from 0 to 72 hours; $AUC_{0-\infty}$=Area under the concentration×time curve from 0 to infinity; HPMCAS-LF=Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-LF grade; HPMCAS-MF=Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate-MF grade.

4.　薬物動態試験：吸収：反復投与

4.1　ラット

A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats							Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-041-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley						
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3/time point						
Method of administration:	Oral gavage						
Feeding condition:	Non fasted						
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol/5% ethanol/10% TPGS/1% HPMCAS-MF in deionized water						
Dose (mg/kg):	50, 150 and 500 mg/kg/day (25, 75 and 250 mg/kg BID; 12 hours apart)						
Duration of dosing:	7 days (first dose on Day 0)						
Sample:	Plasma						
Analyte:	Ivosidenib						
Assay:	LC-MS/MS						
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**						
	50		**150**		**500[1]**		
Time point	**Day 0**	**Day 6**	**Day 0**	**Day 6**	**Day 0**	**Day 4**	
t_{max} (h)	2.00	1.33	3.33	1.00	10.0	2.00	
C_{max} (ng/mL)	4,960	2,430	10,100	3,590	8,890	5,210	
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	36,600	11,200	90,000	19,700	96,100	35,100	
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	45,200	12,600	132,000	22,900	184,000	42,200	
Additional information: Systemic exposure, as estimated by AUC_{0-12}, AUC_{0-24} and C_{max}, increased less than in proportion to the increase in dose. Mean accumulation ratios for AUC_{0-12}, AUC_{0-24} and C_{max} ranged from 0.173 to 0.550.							

[1] Dosing for the 500 mg/kg/day group ceased after 5 days of dosing on Day 4 due to shortage of test article.

A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Tolerability Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats							Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP Compliant: No							**Study No.** [AG120-N-044-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley						
Gender (M/F)/Number of animals:	Free Form: 1,000 mg/kg/day 3M, 2,000 mg/kg/day 3M and 3 F [redacted]: 1,000 mg/kg/day 3M, 2,000 mg/kg/day 3M and 3 F						
Method of administration:	Oral gavage						
Feeding condition:	Fasted						
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol/5% ethanol/10% TPGS/1% HPMCAS-MF in deionized water [redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)						
Dose (mg/kg):	1000 and 2000 mg/kg/day (500, 1,000 mg/kg BID; 12 hours apart)						
Duration of dosing:	7 days						
Sample:	Plasma						
Analyte:	Ivosidenib						
Assay:	LC-MS/MS						
TK parameters (Mean):	**Free form**				[redacted]		
	Dose level (mg/kg/day)				**Dose level (mg/kg/day)**		
	1,000 (M)	**2,000 (M)**	**2,000 (F)**	**2,000 (Both)**	**1,000 (M)**	**2,000 (M)**	**2,000 (F)**
Time point	**Day 0**				**Day 0**		
t_{max} (h)	24.0	8.00	24.0	14.4	18.7	24.0	18.7
C_{max} (ng/mL)	15,400	18,700	20,000	19,200	18,400	14,900	23,000
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	122,000	171,000	135,000	157,000	167,000	116,000	210,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	275,000	342,000	329,000	337,000	342,000	268,000	455,000

A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Tolerability Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats - continued					Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib **Study No.** [AG120-N-044-R1]		
TK Parameters (Mean):	**Free Form**				[redacted]		
	Dose level (mg/kg/day)				**Dose level (mg/kg/day)**		
	1,000 (M)	**2,000 (M)**	**2,000 (F)**	**2,000 (Both)**	**1,000 (M)**	**2,000 (M)**	**2,000 (F)**
Time point	**Day 6**				**Day 6**		
t_{max} (h)	1.67	1.00	1.00	1.00	8.00	5.33	8.50
C_{max} (ng/mL)	4,220	4,420	10,000	7,210	6,020	8,430	15,600
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	35,000	35,800	81,300	58,600	51,600	84,600	120,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	46,700	57,000	126,000	91,700	79,900	160,000	242,000
Additional information: Free Form: Systemic exposure in male and female rats given 2,000 mg/kg/day was similar on Day 0 but was lower in males than in females on Day 6. [redacted]: Systemic exposure in male and female rats given 2,000 mg/kg/day was lower in males than in females on Day 0 and Day 6. Mean accumulation ratios ranged from 0.156 to 0.740.							

A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study of the Effects of AG-120 on Sprague-Dawley Rats						Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes						**Study No.** [AG120-N-063-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals:	F/3 or 4/time point					
Method of administration:	Oral gavage					
Feeding condition:	Non fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	100, 500 and 1,000 mg/kg/day (50, 250 and 500 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	12 days (GD 6 to GD 17)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day) and time point**					
	GD 6			**GD 17**		
	100	500	1,000	100	500	1,000
t_{max} (h)	2.0	8.0	8.0	1.0	2.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	9,350	11,400	16,100	6,310	9,750	22,800
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	1.22	-	-	1.55	-
C_{max} fold increase 500 to 1000 mg/kg/day	-	-	1.41	-	-	2.34
C_{max} exposure accumulation (GD 17/GD 6)	NA	NA	NA	0.675	0.855	1.42
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	83,800	109,000	161,000	26,400	69,800	148,000
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	1.30	-	-	2.64	-
AUC_{0-12} fold increase 500 to 1000 mg/kg/day	-	-	1.48	-	-	2.12
AUC_{0-12} exposure accumulation (GD 17/GD 6)	NA	NA	NA	0.315	0.640	0.919

A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study of the Effects of AG-120 on Sprague-Dawley Rats - continued	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes	**Study No.** [AG120-N-063-R1]
Additional Information: The 5-fold increase in dose from 100 to 500 mg/kg/day on GD 6 resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12} (1.22- and 1.30-fold increase, respectively), and on GD 17 (1.55- and 2.64-fold increase, respectively). The 2-fold increase in dose from 500 to 1,000 mg/kg/day in females resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12} on GD 6 (1.41- and 1.48-fold increase, respectively), and approximately dose-proportional increases on GD 17 (2.34- and 2.12-fold increase, respectively). There was a decrease in plasma exposure after repeated dosing at 100 and 500 mg/kg/day, and similar exposure after repeated dosing at 1,000 mg/kg/day, from GD 6 through GD 17.	

Abbreviations: GD=Gestation day; NA=Not applicable.

A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats						Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes						**Study No.** [AG120-N-064-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals:	F/4/time point					
Method of administration:	Oral gavage					
Feeding condition:	Non fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	20, 100 and 500 mg/kg/day (10, 50 and 250 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	12 days (GD 6 to GD 17)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day) and time point**					
	GD 6			**GD 17**		
	20	**100**	**500**	**20**	**100**	**500**
t_{max} (h)	2.0	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	2,990	8,860	13,600	1,940	4,490	11,900
C_{max} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	2.96	-	-	2.31	-
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	1.53	-	-	2.65
C_{max} exposure accumulation (GD 17/GD 6)	NA	NA	NA	0.649	0.507	0.875
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	23,600	78,800	141,000	9,590	20,600	117,000
AUC_{0-12} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	3.34	-	-	2.15	-
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	1.79	-	-	5.68
AUC_{0-12} exposure accumulation (GD 17/GD 6)	NA	NA	NA	0.406	0.261	0.830
$t_{1/2}$ (h)	7.4	ND	ND	4.4	2.8	ND
Mean fetal:maternal plasma ratio[1]	-	-	-	0.0808	0.155	0.156

A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats - continued	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes	**Study No.** [AG120-N-064-R1]
Additional information: The 5-fold increase in dose from 20 to 100 mg/kg/day resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12} on GD 6 (2.96- and 3.34-fold increase, respectively) and GD 17 (2.31- and 2.15-fold increase, respectively). The 5-fold increase in dose from 100 to 500 mg/kg/day resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12} on GD 6 (1.53- and 1.79-fold increase, respectively), and an approximately dose-proportional increase in AUC_{0-12} (5.68-fold) and a less than dose-proportional increase in C_{max} (2.65-fold) on GD 17. There was a decrease in plasma exposure after repeated dosing at 20, 100 and 500 mg/kg/day from GD 6 through GD 17. Mean fetal plasma concentrations increased with increasing dose and were 8.1% to 15.6% of the maternal plasma concentration 2 hours after dosing on GD 17.	

Abbreviations: NA=Not applicable; ND=Not determined.
[1] Based on plasma samples collected at 2 hours post dose on GD 17.

A 28-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period					Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib		
GLP compliant: Yes					**Study No.** [AG120-N-002-R1]		
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley						
Gender (M/F)/Number of animals:	3/sex/time point						
Method of administration:	Oral gavage						
Feeding condition:	Non fasted						
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension						
Dose (mg/kg):	100, 500 and 2,000 mg/kg/day (50, 250 and 1,000 mg/kg BID; 12 hours apart)						
Duration of dosing:	28 days (first dose on Day 0)						
Sample:	Plasma						
Analyte:	Ivosidenib						
Assay:	LC-MS/MS						
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**						
	Male			**Female**			
	100	**500**	**2,000**	**100**	**500**	**2,000**
Time point	**Day 0**					
t_{max} (h)	2	12	8	1	8	8
C_{max} (ng/mL)	7,830	15,100	19,300	8,620	16,400	19,800
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	1.93	-	-	1.90	-
C_{max} fold increase 500 to 2000 mg/kg/day	-	-	1.28	-	-	1.21
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	61,600	161,000	193,000	65,500	171,000	204,000
AUC_{0-12} ratio (Female/Male)	-	-	-	1.06	1.06	1.06
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	2.61	-	-	2.61	-
AUC_{0-12} fold increase 500 to 2000 mg/kg/day	-	-	1.20	-	-	1.19
$t_{1/2}$ (h)	3.81	ND	ND	7.04	ND	ND

A 28-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period - continued

Page 2 of 2
Test Article: Ivosidenib

Study No. [AG120-N-002-R1]

TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	100	**500**	**2,000[1]**	**100**	**500**	**2,000[1]**
Time point	**Day 27**					
t_{max} (h)	1	1	4	1	1	1
C_{max} (ng/mL)	3,190	5,700	8,850	5,190	9,150	18,100
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	1.79	-	-	1.76	-
C_{max} fold increase 500 to 2000 mg/kg/day	-	-	1.55	-	-	1.98
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	11,900	30,100	69,500	17,000	59,000	101,000
AUC_{0-12} (Day 27)/AUC_{0-12} (Day 0)	0.19	0.19	0.36	0.26	0.35	0.50
AUC_{0-12} ratio (Female/Male)	-	-	-	1.43	1.96	1.45
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	2.53	-	-	3.47	-
AUC_{0-12} fold increase 500 to 2000 mg/kg/day	-	-	2.31	-	-	1.71
$t_{1/2}$ (h)	2.72	7.72	ND	3.42	8.56	4.01
Additional information: There were no gender-related differences in the exposure on Day 0; however, females had higher exposure than males on Day 27 at all dose levels. Increases in ivosidenib dose from 100 to 500 mg/kg/day and from 500 to 2,000 mg/kg/day resulted in less than dose-proportional increases in AUC_{0-12}.						

[1] 8/9 males and 5/9 females in 2000 mg/kg/day dose group survived to Day 27.

A 3-Month (Twice Daily) Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period						Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes						**Study No.** [AG120-N-058-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley					
Gender (M/F)/Number of animals:	3/sex/time point					
Method of administration:	Oral gavage					
Feeding condition:	Non fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	20, 100 and 500 mg/kg/day (10, 50 and 250 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	91 days (first dose on Day 0)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	20	**100**	**500**	**20**	**100**	**500**
Time point	**Day 0**					
t_{max} (h)	1.0	2.0	8.0	1.0	2.0	8.0
C_{max} (ng/mL)	2,190	8,020	17,300	2,690	8,220	14,600
C_{max} Ratio (Male/Female)	0.814	0.976	1.18	-	-	-
C_{max} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	3.66	-	-	3.06	-
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	2.16	-	-	1.78
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13,300	68,000	173,000	18,200	67,800	153,000
AUC_{0-12} ratio (Male/Female)	0.731	1.00	1.13	-	-	-
AUC_{0-12} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	5.11	-	-	3.73	-
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	2.54	-	-	2.26
$t_{1/2}$ (h)	4.5	4.5	ND	4.8	ND	ND

A 3-Month (Twice Daily) Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period - continued

Page 2 of 2
Test Article: Ivosidenib

Study No. [AG120-N-058-R1]

TK Parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	20	**100**	**500**	**20**	**100**	**500**
Time point	**Day 90**					
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	1,320	2,770	4,650	1,580	5,660	9,710
C_{max} ratio (Male/Female)	0.835	0.489	0.479	-	-	-
C_{max} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	2.10	-	-	3.58	-
C_{max} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	1.68	-	-	1.72
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	6,880	12,100	29,000	7,090	20,000	62,000
AUC_{0-12} ratio (Male/Female)	0.970	0.605	0.468	-	-	-
AUC_{0-12} fold increase 20 to 100 mg/kg/day	-	1.76	-	-	2.82	-
AUC_{0-12} fold increase 100 to 500 mg/kg/day	-	-	2.40	-	-	3.10
$t_{1/2}$ (h)	4.2	4.1	4.6	5.9	4.2	5.0

Additional information: There were no apparent gender-related differences in exposure on Day 0, however there appeared to be gender-related differences in exposure at 100 and 500 mg/kg/day on Day 90. The increase in ivosidenib dose from 20 to 100 mg/kg/day in males and females on Day 0 resulted in less than dose-proportional increases in C_{max}, and approximately dose-proportional and less than dose-proportional increases in AUC_{0-12}. The increase in ivosidenib dose from 20 to 100 mg/kg/day in males and females on Day 90 resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12}. The increase in ivosidenib dose from 100 to 500 mg/kg/day in males and females on Day 0 resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12}. The increase in ivosidenib dose from 100 to 500 mg/kg/day in males and females on Day 90 resulted in less than dose-proportional increases in C_{max} and AUC_{0-12}.

Abbreviation: ND=Not determined.

4.2　ウサギ

A 10-Day Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Tolerability Study of AG-120 in Nonpregnant New Zealand White Rabbits							Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-065-R1]
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White						
Gender (M/F)/Number of animals:	F/3/dose group						
Method of administration:	Oral gavage						
Feeding condition:	Non fasted						
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension						
Dose (mg/kg):	30, 100, 300 and 1,000 mg/kg/day (15, 50, 150 and 500 mg/kg BID; 12 hours apart)						
Duration of dosing:	10 days						
Sample:	Plasma						
Analyte:	Ivosidenib						
Assay:	LC-MS/MS						
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**						
Time point	**Day 0**				**Day 9**		
	30	**100**	**300**	**1,000**	**30**	**100**	**300[1]**	**1,000**
t_{max} (h)	1.67	1.33	2.33	5.33	1.00	1.33	1.00	NA
C_{max} (ng/mL)	909	3,480	13,600	24,500	1,870	5,820	46,500	NA
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	6,330	20,000	106,000	245,000	14,800	51,000	527,000	NA
Additional information: The increase in dose from 30 to 100 mg/kg/day resulted in an approximately dose-proportional increase in AUC_{0-12} exposure on Days 0 and 9 (3.2- and 3.4-fold, respectively). The increase in dose from 100 to 300 mg/kg/day resulted in super proportionate increases in AUC_{0-12} exposure on Days 0 and 9 (approximately 5.3- and 10.3-fold, respectively). The increase in dose from 300 to 1,000 mg/kg/day resulted in an approximately 2.3-fold increase in AUC_{0-12} exposure on Day 0; Day 9 data could not be assessed due to toxicity and early mortality in the high dose group. Plasma accumulation was noted at doses of 30, 100 and 300 mg/kg/day following the 10-day dosing period (2.3-, 2.6- and 5-fold, respectively).							

Abbreviation: NA=Not applicable.

[1] n=1.

A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits						Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: Yes						**Study No.** [AG120-N-066-R1]
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White					
Gender (M/F)/Number of animals:	F/4/dose group					
Method of administration:	Oral gavage					
Feeding condition:	Non fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	30, 100 and 240 mg/kg/day (15, 50 and 120 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	14 days (GD 7 to GD 20)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day) and time point**					
	GD 7			**GD 20**		
	30	**100**	**240**	**30**	**100**	**240**
t_{max} (h)	1.0	1.5	3.3	1.3	1.3	1.8
C_{max} (ng/mL)	1,340	4,730	9,330	5,500	11,700	35,300
C_{max} fold increase 30 to 100 mg/kg/day	-	3.53	-	-	2.13	-
C_{max} fold increase 100 to 240 mg/kg/day	-	-	1.97	-	-	3.02
C_{max} exposure accumulation (GD 20/GD 7)	-	-	-	4.10	2.47	3.78
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	7,830	32,900	80,700	52,000	109,000	349,000
AUC_{0-12} fold increase 30 to 100 mg/kg/day	-	4.20	-	-	2.10	-
AUC_{0-12} fold increase 100 to 240 mg/kg/day	-	-	2.45	-	-	3.20
AUC_{0-12} exposure accumulation (GD 20/GD 7)	-	-	-	6.64	3.31	4.32
$t_{1/2}$ (h)	6.1	5.2	6.8 (n=1)	14 (n=3)	14 (n=2)	41 (n=3)
Additional information: Increases in dose from 30 to 100 mg/kg/day and from 100 to 240 mg/kg/day resulted in approximately dose-proportional increases in exposure (C_{max} and AUC_{0-12}) on GD 7 and GD 20. Accumulation ratios ranged from 2.47 to 6.64.						

A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib		
GLP compliant: Yes				**Study No.** [AG120-N-067]		
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White					
Gender (M/F)/Number of animals:	F/4/dose group					
Method of administration:	Oral gavage					
Feeding condition:	Non fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	30, 90 and 180 mg/kg/day (15, 45 and 90 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	15 days (GD 7 to GD 21)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day) and time point**					
	GD 7			**GD 20**		
	30	**90**	**180**	**30**	**90**	**180**
t_{max} (h)	2.0	1.8	1.8	1.8	1.3	1.5
C_{max} (ng/mL)	1,200	3,390	6,580	3,820	8,480	24,600
C_{max} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	2.83	-	-	2.22	-
C_{max} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	1.94	-	-	2.90
C_{max} exposure accumulation (GD 20/GD 7)	-	-	-	3.13	2.51	3.73
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	8,100	26,600	52,300	38,200	81,100	230,000
AUC_{0-12} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	3.28	-	-	2.12	-
AUC_{0-12} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	1.97	-	-	2.84
AUC_{0-12} exposure accumulation (GD 20/GD 7)	-	-	-	4.64	3.06	4.40
Fetal:Maternal ratio[1]	-	-	-	0.0313	0.0760	0.204
Additional information: Increases in dose from 30 to 90 mg/kg/day and from 90 to 180 mg/kg/day resulted in approximately dose-proportional increases in exposure (C_{max} and AUC_{0-12}) on GD 7 and GD 20. There was an increase in plasma exposure (C_{max} and AUC_{0-12}) after repeated dosing at 30, 90 and 180 mg/kg/day to female rabbits from GD 7 to GD 20, with accumulation ratios ranging from 2.51 to 4.64. Mean ratios of fetal to maternal plasma concentrations at 2 hours post dose on GD 21 averaged from 0.0313 to 0.204.						

[1] Ratio of fetal to maternal plasma concentrations 2 hours post dose on GD 21.

4.3　サル

A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys						Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No						**Study No.** [AG120-N-042-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus					
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/2/dose group					
Method of administration:	Oral (nasogastric intubation)					
Feeding condition:	Fasted					
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol/5% ethanol/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF in deionized water					
Dose (mg/kg):	10, 50 and 200 mg/kg/day (5, 25 and 100 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	7 days (first dose on Day 0)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	10		**50**		**200**	
Time point	**Day 0**	**Day 6**	**Day 0**	**Day 6**	**Day 0**	**Day 6**
t_{max} (h)	3.00	1.50	4.00	2.00	8.00	6.00
C_{max} (ng/mL)	1,070	889	4,640	4,600	14,200	24,900
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	8,340	5,950	44,400	35,400	133,000	265,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	NA	9,340	NA	55,600	NA	499,000
Additional information: Systemic exposure, as estimated by AUC_{0-12}, AUC_{0-24} (Day 6 only) and C_{max}, increased less than in proportion to dose on Day 0, but more than in proportion to dose on Day 6. Systemic exposure on Day 6 was greater than on Day 0 at 200 mg/kg/day, but was similar on Days 0 and 6 at 10 or 50 mg/kg/day.						

Abbreviation: NA=Not applicable.

A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AGI-16678 in Female Cynomolgus Monkeys					Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No					**Study No.** [AG120-N-043-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Gender (M/F)/Number of animals:	F/2/dose group (500 and 1,000 mg/kg/day); F/3/30 mg/kg/day dose group				
Method of administration:	Oral (nasogastric intubation)				
Feeding condition:	Fasted				
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF in deionized water				
Dose (mg/kg):	30, 500 and 1,000 mg/kg/day (15, 250, 500 mg/kg BID; 12 hours apart)				
Duration of dosing:	7 days at 500 and 1,000 mg/kg/day (first dose on Day 0); due to clinical signs of toxicity, dosing was terminated for the 1,000 mg/kg/day group after 6 days; 14 days at 30 mg/kg/day (first dose on Day 0)				
Sample:	Plasma				
Analyte:	Ivosidenib				
Assay:	LC-MS/MS				
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**				
	30		**500**		**1000**
Time point	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 6**	**Day 0**
t_{max} (h)	1.00	1.33	4.00	2.50	8.00
C_{max} (ng/mL)	2,030	2,410	18,500	25,800	21,700
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13,600	13,100	179,000	275,000	222,000
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	NA	20,200	NA	525,000	NA
Additional information: Systemic exposure increased less than in proportion to dose between 30 and 1,000 mg/kg/day. Systemic exposure on Day 6 was greater than on Day 0 at 500 mg/kg/day. Systemic exposure on Day 13 was similar to that on Day 0 at 30 mg/kg/day. The interim trough plasma concentration data suggested that steady-state was reached on Day 2.					

Abbreviation: NA=Not applicable.

A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period						Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP Compliant: Yes						**Study No.** [AG120-N-001-R1]
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus					
Gender (M/F)/Number of animals:	Both/5 or 6/sex/dose group[1]					
Method of administration:	Oral (nasogastric intubation)					
Feeding condition:	Fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS-MF/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	30, 90 and 270 mg/kg/day (15, 45 and 135 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	28 days (first dose on Day 0)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	30	**90**	**270**	**30**	**90**	**270**
Time point	**Day 0**					
t_{max} (h)	1.80	2.40	4.40	1.67	2.40	4.80
C_{max} (ng/mL)	4,110	9,720	15,400	3,220	9,210	15,300
C_{max} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	2.36	-	-	2.86	-
C_{max} fold increase 90 to 270 mg/kg/day	-	-	1.58	-	-	1.66
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	31,300	93,600	159,000	25,100	81,100	151,000
AUC_{0-12} ratio (Female/Male)	-	-	-	0.80	0.87	0.95
AUC_{0-12} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	2.99	-	-	3.23	-
AUC_{0-12} fold increase 90 to 270 mg/kg/day	-	-	1.70	-	-	1.86
$t_{1/2}$ (h)	7.45	21.47	28.48	12.47	17.01	28.52

A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period - continued					Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib **Study No.** [AG120-N-001-R1]	
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	30	**90**	**270[2]**	**30**	**90**	**270**
Time point	**Day 27**					
t_{max} (h)	1.40	2.00	3.50	1.60	1.80	2.00
C_{max} (ng/mL)	3,610	9,210	24,200	2,600	6,120	12,100
C_{max} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	2.55	-	-	2.35	-
C_{max} fold increase 90 to 270 mg/kg/day	-	-	2.63	-	-	1.98
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	21,900	67,800	235,000	16,800	44,900	109,000
AUC_{0-12} (Day 27)/AUC_{0-12} (Day 0)	0.70	0.72	1.49	0.72	0.55	0.72
AUC_{0-12} ratio (Female/Male)	-	-	-	0.77	0.66	0.46
AUC_{0-12} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	3.10	-	-	2.67	-
AUC_{0-12} fold increase 90 to 270 mg/kg/day	-	-	3.47	-	-	2.43
$t_{1/2}$ (h)	7.76	7.21	8.63	7.72	7.01	13.10
Additional information: Exposure, as indicated by the mean AUC_{0-12} value, was greater in males than in females at each dose level on Days 0 and 27, with the AUC_{0-12} ratios (female/male) ranging from 0.46 to 0.95. Increases in dose from 30 to 90 mg/kg/day and from 90 to 270 mg/kg/day resulted in dose-proportional or slightly less than dose-proportional increases in AUC_{0-12} and C_{max}. AUC_{0-12} values were lower on Day 27 than on Day 0 in males and females at all dose levels except for males at the 270 mg/kg/day dose level.						

[1] One female at 30 mg/kg/day was euthanized on Day 5 and replaced hence values from 6 animals at Day 0.
[2] One male at 270 mg/kg/day was found dead on Day 13 hence n=4 at Day 27.

A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period					Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib	
GLP compliant: Yes					**Study No.** [AG120-N-059-R1]	
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus					
Gender (M/F)/Number of animals:	Both 6 or 7/sex/dose group[1]					
Method of administration:	Oral (nasogastric intubation)					
Feeding condition:	Fasted					
Formulation/Vehicle:	[redacted]/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water/suspension					
Dose (mg/kg):	30, 90 and 180 mg/kg/day (15, 45 and 90 mg/kg BID; 12 hours apart)					
Duration of dosing:	91 days (first dose on Day 0)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Ivosidenib					
Assay:	LC-MS/MS					
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	30	**90**	**180**	**30**	**90**	**180**
Time point	**Day 0**					
t_{max} (h)	1.3	2.7	4.5	1.2	2.5	4.5
C_{max} (ng/mL)	2,780	9,150	11,000	3,240	8,000	11,900
C_{max} ratio (Male/Female)	0.858	1.14	0.924	-	-	-
C_{max} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	3.29	-	-	2.47	-
C_{max} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	1.20	-	-	1.49
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	21,600	87,900	114,000	25,200	71,300	121,000
AUC_{0-12} ratio (Male/Female)	0.857	1.23	0.942	-	-	-
AUC_{0-12} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	4.07	-	-	2.83	-
AUC_{0-12} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	1.30	-	-	1.70
$t_{1/2}$ (h)[2]	18	15	19	13	14	74

A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period - continued					Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib **Study No.** [AG120-N-059-R1]	
TK parameters (Mean):	**Dose level (mg/kg/day)**					
	Male			**Female**		
	30	**90**	**180**	**30**	**90**	**180**
Time point	**Day 90**					
t_{max} (h)	1.3	1.8	1.7	1.2	1.8	2.3
C_{max} (ng/mL)	1,970	5,380	14,500	1,890	6,110	15,000
C_{max} ratio (Male/Female)	1.04	0.881	0.967	-	-	-
C_{max} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	2.73	-	-	3.23	-
C_{max} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	2.70	-	-	2.45
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	12,500	38,200	127,000	11,100	44,900	140,000
AUC_{0-12} ratio (Male/Female)	1.13	0.851	0.907	-	-	-
AUC_{0-12} fold increase 30 to 90 mg/kg/day	-	3.06	-	-	4.05	-
AUC_{0-12} fold increase 90 to 180 mg/kg/day	-	-	3.32	-	-	3.12
$t_{1/2}$ (h)[2]	6.7	6.1	8.6	8.5	6.7	9.5
Additional information: There were no gender-related differences in the exposure. Increases in ivosidenib dose from 30 to 90 mg/kg/day and from 90 to 180 mg/kg/day resulted in approximately dose-proportional increases in mean C_{max} and mean AUC_{0-12} on Day 0 and Day 90. There was a decrease in mean C_{max} and mean AUC_{0-12} at the 30 and 90 mg/kg/day doses, and no change in mean C_{max} and mean AUC_{0-12} at the 180 mg/kg/day dose, after twice-daily nasogastric dosing to monkeys for 90 days.						

[1] One male at 90 mg/kg/day was found dead on Day 2 and replaced hence values from 7 animals at Day 0.
[2] n=≤6.

5.　薬物動態試験：分布

5.1　脳内分布

AG-120 Brain Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats			Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-029-R1]
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley		
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/12		
Feeding condition:	Fasted		
Formulation/Vehicle:	[redacted]: ([redacted]% ivosidenib: [redacted]% [redacted])/0.5% methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water		
Method of administration:	Oral gavage		
Dose (mg/kg):	50		
Sample:	Plasma, CSF and brain tissue; samples collected at 1, 4, 8, and 24 hours post dose		
Analyte:	Ivosidenib		
Assay:	LC-MS/MS		
PK parameters:	**Estimated values**		
	Plasma	**CSF**	**Brain**
t_{max} (h)	4.0	4.0	4.00
C_{max} (ng/mL)	5,790	59.7	243
AUC_{0-8} (ng•h/mL)	36,000	350	1,480
Additional information: Based on AUC_{0-8} values, the CSF/plasma and brain/plasma ratios were 0.972% and 4.11%, respectively.			

5.2　組織内放射能分布

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats	Page 1 of 4 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No. [**AG120-N-069**]**

Species/Strain:	Rat/Long Evans
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/9
Feeding condition:	Fed ad libitum
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol/5% ethanol/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS in water
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	10 mg/kg containing 108 µCi/kg (ca. 4.0 MBq/kg), [^{14}C]ivosidenib
Sample:	Tissues were collected from one animal/time point at 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, and 504 hours post dose.
Assay:	Tissue distribution of total radioactivity were evaluated by quantitative whole-body autoradiography
Analyte:	Ivosidenib

Tissue	**Concentration (ng equivalents [^{14}C]ivosidenib/g)**								
	Animal number (Sacrifice time)								
	B45554 (1 h)	**B45555 (2 h)**	**B45556 (4 h)**	**B45557 (8 h)**	**B45558 (24 h)**	**B45559 (48 h)**	**B45560 (96 h)**	**B45561 (168 h)**	**B45562 (504 h)**
Adrenal gland(s)	7,900	7,740	6,620	6,140	523	BLQ	ND	ND	ND
Arterial wall	4,910	5,790	5,120	3,940	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	1,580	1,800	1,680	1,340	311	111	ND	ND	ND
Bone	185	151	223	170	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	2,470	2,850	2,690	2,100	221	ND	ND	ND	ND

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 2 of 4 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Tissue	**Concentration (ng equivalents [^{14}C]ivosidenib/g)**								
	Animal number (Sacrifice time)								
	B45554 (1 h)	**B45555 (2 h)**	**B45556 (4 h)**	**B45557 (8 h)**	**B45558 (24 h)**	**B45559 (48 h)**	**B45560 (96 h)**	**B45561 (168 h)**	**B45562 (504 h)**
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	1,510	1,210	1,430	1,290	169	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	120	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	4,050	3,820	3,790	2,760	277	ND	ND	ND	ND
Cecum	3,420	4,390	2,300	2,710	675	249	ND	ND	ND
Diaphragm	4,240	3,760	3,110	2,460	229	BLQ	ND	ND	ND
Epididymis	1,510	2,320	1,590	1,470	129	BLQ	ND	ND	ND
Esophagus	3,110	2,600	2,100	1,690	190	BLQ	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	5,910	6,020	5,480	9,640	714	BLQ	ND	ND	ND
Eye lens	156	161	204	248	130	BLQ	ND	ND	ND
Eye uveal tract	2,290	2,600	2,640	2,170	355	207	ND	ND	ND
Eye vitreous humor	257	186	185	139	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Eye(s)	565	567	694	592	136	BLQ	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	2,600	6,360	7,720	12,100	1,540	BLQ	ND	ND	ND
Fat (brown)	11,300	13,000	11,800	9,800	653	BLQ	ND	ND	ND
Fat (reproductive)	1,700	4,420	7,570	11,300	2,500	BLQ	ND	ND	ND
Fat (subcutaneous)	4,220	7,140	8,590	13,100	1,250	BLQ	ND	ND	ND
Harderian gland	6,830	7,210	6,270	4,980	512	93.6	ND	ND	ND

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 3 of 4 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Tissue	**Concentration (ng equivalents [^{14}C]ivosidenib/g)**								
	Animal number (Sacrifice time)								
	B45554 (1 h)	**B45555 (2 h)**	**B45556 (4 h)**	**B45557 (8 h)**	**B45558 (24 h)**	**B45559 (48 h)**	**B45560 (96 h)**	**B45561 (168 h)**	**B45562 (504 h)**
Intra-orbital lacrimal gland	6,040	6,010	4,730	8,570	626	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	5,510	5,480	5,440	4,480	543	138	BLQ	ND	ND
Kidney medulla	6,420	5,310	5,400	4,560	698	195	BLQ	ND	ND
Kidney(s)	5,930	5,380	5,430	4,510	623	183	BLQ	ND	ND
Large intestine	2,190	2,730	2,940	2,120	323	BLQ	ND	ND	ND
Liver	18,800	15,400	14,300	12,700	1,850	422	200	BLQ	BLQ
Lung(s)	2,980	2,760	2,680	2,150	253	BLQ	ND	ND	ND
Lymph node(s)	2,700	2,840	2,610	1,720	236	ND	ND	ND	ND
Muscle	2,440	2,520	2,220	1,640	137	BLQ	ND	ND	ND
Myocardium	4,950	4,800	4,080	3,470	314	BLQ	ND	ND	ND
Nasal turbinates	1,080	1,520	1,260	836	124	ND	ND	ND	ND
Pancreas	4,820	5,170	4,230	3,490	305	BLQ	ND	ND	ND
Pituitary gland	4,210	4,190	3,660	2,920	276	BLQ	ND	ND	ND
Preputial gland	3,430[1]	4,640[1]	4,940[1]	4,460[1]	1,280[1]	94.4[1]	BLQ[1]	BLQ[1]	ND
Prostate gland	2,320	2,720	3,050	2,180	278	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	4,190	4,270	3,660	3,210	288	BLQ	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	1,320	2,000	1,730	1,480	154	BLQ	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	2,400	3,250	2,750	2,300	695	BLQ	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	2,590	3,090	3,250	2,230	580	BLQ	ND	ND	ND
Small intestine	5,550	4,760	3,920	4,660	697	160	ND	ND	ND

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 4 of 4 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Tissue	**Concentration (ng equivalents [^{14}C]ivosidenib/g)**								
	Animal number (Sacrifice time)								
	B45554 (1 h)	**B45555 (2 h)**	**B45556 (4 h)**	**B45557 (8 h)**	**B45558 (24 h)**	**B45559 (48 h)**	**B45560 (96 h)**	**B45561 (168 h)**	**B45562 (504 h)**
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	3,380	3,420	3,180	2,490	312	BLQ	BLQ	ND	ND
Stomach	2,880	3,980	3,310	2,180	235	BLQ	ND	ND	ND
Testis(es)	409	741	677	619	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Thymus	2,470	2,530	2,230	1,790	155	BLQ	ND	ND	ND
Thyroid	3,500	4,000	3,290	2,860	433	122	BLQ	ND	ND
Urinary bladder	2,770	2,520	NR	1,900	168	ND	ND	ND	ND
Urine	14,300	11,100	29,500	23,400	1,960	BLQ	ND	ND	ND

Additional information: Tissue distribution of [^{14}C]ivosidenib-derived radioactivity was extensive with C_{max} occurring at 1 or 2 hours post dose for most tissues. Elimination was complete by 168 hours post dose. There was no potential affinity for ocular or integumentary melanin. The apparent elimination $t_{1/2}$ and $AUC_{0-\infty}$ values for total radioactivity were estimated for all tissues except the non-circumventricular central nervous system tissues protected by the blood:brain barrier. Most rat tissues, blood, and plasma had an apparent elimination $t_{1/2}$ ranging from 4.24 to 13.4 hours with three exceptions observed for the eye lens ($t_{1/2}$=25.1 hours), testes ($t_{1/2}$=31.0 hours) and liver ($t_{1/2}$=44.6 hours). The exposure and tissue distribution data suggested good partitioning of [^{14}C]ivosidenib-derived radioactivity into tissues. [^{14}C]ivosidenib derived radioactivity was completely eliminated from tissues in male rats after a single oral dose.

Abbreviations: AUC_{0-8}=Area under the concentration×time curve from 0 to 8 hours; BLQ=Below the limit of quantitation; CSF=Cerebrospinal fluid; ND=Not detected; NR=Not reported.
BLQ=<91.6 ng equivalents [^{14}C]ivosidenib/g.
[1] Tissue appeared to be fat soaked.

5.3　血球移行性

Determination of AG-120 Partition Between RBC and Plasma in Human, Monkey, Dog and Rat Blood				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No				**Study No.** [AG120-N-027-R1]
Sample:	Whole blood and plasma: human, monkey, dog, and rat			
Method:	Ivosidenib and verapamil (reference compound) were incubated at a concentration of 1 µmol/L for 60 minutes at 37°C.			
Assay:	LC-MS/MS			
Analytes:	Ivosidenib and verapamil			
Compound	**$K_{RBC/PL}$ values**			
	Human	**Monkey**	**Dog**	**Rat**
Ivosidenib	0.41	0.16	0.10	0.49
Verapamil	0.58	1.01	0.55	0.80
Additional information: Ivosidenib exhibited poor partitioning in RBC. RBC/plasma partitioning values of verapamil in human, monkey, dog, and rat blood were consistent with historical data.				

Abbreviation: $K_{RBC/PL}$=Ratio of drug concentration in red blood cells to that in plasma.

6.　薬物動態試験：タンパク結合

6.1　血漿タンパク結合

Determination of AG-120 Protein Binding in Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Plasma Using Ultracentrifugation Method						Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No						**Study No.** [AG120-N-028-R1]
Sample:		Plasma: human, monkey, dog, rat, and mouse				
Method:		Ivosidenib and ketoconazole (reference compound) were incubated at a concentration of 0.2, 1 and 10 µmol/L for 30 minutes at 37°C. Ultracentrifugation.				
Assay:		LC-MS/MS				
Analytes:		Ivosidenib and ketoconazole				
Compound	**Test Concentration (µmol/L)**	**Mean Protein Binding (%)**				
		Human	**Monkey**	**Dog**	**Rat**	**Mouse**
Ivosidenib	0.2	95.8	90.2	98.1	89.2	89.6
	1	95.4	89.6	98.1	89.3	89.8
	10	91.6	81.7	97.2	85.4	87.7
Ketoconazole	0.2	98.6	97.2	99.5	99.4	99.2
	1	98.7	96.7	99.4	99.3	99.3
	10	98.6	96.6	99.4	99.2	99.1
Additional information: None						

6.2　ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクとの結合

Determination of *In Vitro* Protein Binding of AG-120 to Human Serum Albumin (HSA) and Human α_1-Acid Glycoprotein (AAG) Using an Ultracentrifugation Method				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No				**Study No.** [AG120-N-095]
Test system:		Human serum albumin and α_1-acid glycoprotein		
Method:		Ivosidenib was incubated at various concentrations for 16 hours at 37°C. Warfarin was used as a control. Ultracentrifugation.		
Assay:		LC-MS/MS		
Analytes:		Ivosidenib and warfarin		
Protein Solution	**Protein concentration (mg/mL)**	**Ivosidenib percent unbound (Mean ± SD, n=3)**		
		1 µmol/L	**5 µmol/L**	**10 µmol/L**
HSA	30	9.15 ± 0.324	9.53 ± 0.774	9.34 ± 0.399
	40	7.51 ± 0.191	8.10 ± 0.366	8.47 ±0.272
	50	6.91 ± 0.258	7.61 ± 0.340	7.46 ± 0.300
AAG	0.4	6.02 ± 0.390	11.4 ± 0.751	15.7 ± 0.551
	0.6	3.83 ± 0.0635	8.29 ± 0.0289	13.5 ± 0.208
	1.5	0.963 ± 0.223	1.54 ± 0.0416	4.10 ± 0.190
HSA+AAG	40+0.6	1.04 ± 0.0926	2.83 ± 0.248	4.09 ± 0.0850
	30+1.5	0.362 ± 0.0191	0.608 ± 0.0524	1.22 ± 0.0379
Protein solution	**Protein concentration (mg/mL)**	**Warfarin (2 µmol/L) percent unbound (Mean ± SD, n=3)**		
		Day 1	**Day 2**	**Day 3**
AAG	1	4.31 ± 0.150	3.87 ± 0.0702	4.31 ± 0.115
HSA	40	0.890 ± 0.0345	0.896 ± 0.0156	0.903 ± 0.00611
Additional information: Ivosidenib showed high protein binding to both HSA and AAG. Ivosidenib showed greater affinity to AAG compared to HSA. Ivosidenib binding to HSA was concentration independent and was saturable in AAG.				

6.3　ヒト肝ミクロソームタンパクとの結合

AG-120: Protein Binding in Human Liver Microsomes Using Equilibrium Dialysis Method			Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-078-R1]
Test System:		Liver microsomes: human	
Method:		Ivosidenib and verapamil or terfenadine (reference compounds) were incubated at various concentrations for 5 hours at 37°C. Equilibrium dialysis.	
Assay:		LC-MS/MS	
Analytes:		Ivosidenib, verapamil and terfenadine	
Compound	**Test concentration (µmol/L)**	**Human liver microsomes**	
		Microsomes concentration (mg/mL)	**Mean protein binding (%)**
Ivosidenib	1	0.1	11.9
	10		16.6
	25		20.4
	50		22.6
	1	0.5	24.8
	10		29.4
	25		30.5
	50		32.4
Verapamil	1	0.1	15.7
	1	0.5	39.2
Terfenadine	1	0.1	94.3
	1	0.5	98.8
Additional information: Ivosidenib showed low protein binding (11.9% to 32.4%) in human liver microsomes.			

7.　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠動物おける試験に関しては、ラットは4.1項、ウサギは4.2項にそれぞれ記載した。妊娠動物のTKについては、ラットは報告書【AG120-N-064-R1】、ウサギは報告書【AG120-N-067】に記載した。また、授乳動物における試験は実施しなかった。

8.　薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験に関しては、実施しなかった。

9.　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat and Monkey Plasma	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-038]

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley and Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of animals:	Rats: Male/9; Monkeys: Male/2 (from 7-day repeat-dose toxicity studies: [AG120-N-041-R1] [rat] and [AG120-N-042-R1] [monkey])
Feeding condition:	Fed (rat and monkey)
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol, 5% ethanol, 10% vitamin E TPGS, 1% HPMCAS-MF in deionized water
Method of administration:	Rats: Oral gavage; Monkeys: Oral (nasogastric intubation)
Dose (mg/kg)[1]:	Rat: 500 Monkey: 200
Sample:	Plasma pooled from 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hours
Assay:	LC-MS/MS, LC-UV/MS and LC-UV
Analytes:	Ivosidenib and its metabolites

Summary of ivosidenib metabolites in rat and monkey plasma

Met code	**Metabolite**	**MW**	**Rat plasma**		**Monkey plasma**	
			LC-MS/MS RT (min)	**UV peak**	**LC-MS/MS RT (min)**	**UV peak**
Ivosidenib	Parent	582	15.1	Yes	14.9	Yes
M1	Monohydroxyl	598	13.4	Yes	13.3	Yes
M2	Monohydroxyl	598	14.4	No	14.3	Yes
M5	Amide	600	ND	NA	13.9	No
M6	Ester	615	ND	NA	15.4	Yes

[1] Plasma samples collected from animals in the highest dose group from studies AG120-N-041-R1 and AG120-N-042-R1.

Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat and Monkey Plasma - continued										Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No										**Study No.** [AG120-N-038]
Ratio of metabolite versus parent compound (ivosidenib) in rat plasma										
				Rat						
				Day 0				**Day 6**		
Met code	**Metabolite**	**RT (min)**	**MW**	**UV peak (area)**	**Ratio**			**UV peak (area)**	**Ratio**	
Ivosidenib	Parent	15.1	582	2.723E+05	NA			3.261E+04	NA	
M1	Monohydroxyl	13.4	598	1.296E+04	4.8%			2.323E+03	7.1%	
M2	Monohydroxyl	14.4	598	ND	NA			ND	NA	
Ratio of metabolite versus parent compound (ivosidenib) in monkey plasma										
				Monkey 6165				**Monkey 6169**		
				Day 0		**Day 6**		**Day 0**		**Day 6**
Met code	**Metabolite**	**RT (min)**	**MW**	**UV peak (area)**	**Ratio**	**UV peak (area)**	**Ratio**	**UV peak (area)**	**Ratio**	**UV peak (area)**	**Ratio**
Ivosidenib	Parent	14.9	582	3.409E+06	NA	1.153E+06	NA	2.694E+06	NA	1.20E+06	NA
M1	Monohydroxyl	13.3	598	4.618E+05	14%	1.437E+05	12%	3.392E+05	13%	1.697E+05	14%
M2	Monohydroxyl	14.3	598	1.082E+05	3.2%	2.171E+04	1.9%	6.789E+04	2.5%	3.640E+04	3.0%
M5	Amide	13.9	600	ND	NA	ND	NA	ND	NA	ND	NA
M6	Ester	15.4	615	2.667E+05	8%	1.057E+05	9%	1.978E+05	7%	2.380E+04	2%
Additional information: The proposed possible metabolic pathways are presented in Section 11.										

Abbreviations: MW=Molecular weight; NA=Not applicable; ND=Not detected; RT=Retention time; UV=Ultraviolet.

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats	Page 1 of 3 **Test Article:** Ivosidenib
GLP Compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/6 (Group 2: 3 Sprague-Dawley; Group 3: 3 bile duct-cannulated Sprague-Dawley - bile, feces, urine samples) Male/9 (Group 1: Sprague-Dawley - plasma samples)
Feeding condition:	Fed ad libitum
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol, 5% ethanol, 10% vitamin E TPGS, 1% HPMCAS in water
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	10 mg/kg containing 108 µCi/kg (ca.4.0 MBq/kg), [^{14}C]ivosidenib
Sample:	Bile, feces, urine, plasma
Assay:	Selected bile, feces, plasma, and urine samples were profiled by HPLC with in-line radio-detection. Excreta, bile, blood, plasma, and carcasses were analyzed for total radioactivity by LSC. Metabolites were identified by LC-MS and/or LC-MS/MS.
Analytes:	Ivosidenib and its metabolites

Relative abundance of metabolites of ivosidenib in urine, feces and plasma in intact rats

Met code	**RT (min)**	**Percent of dose**			**Percent of radioactivity in plasma**
		Urine	**Feces**	**Total**	
M7	14.0	0.67	ND	0.67	ND
M8	16.3-16.5	0.23	ND	0.23	ND
M10	20.5	0.13	ND	0.13	ND
M16	25.0	0.32	ND	0.32	ND
M19	26.5	0.12	ND	0.12	ND
M24	29.2	ND	1.90	1.90	ND
M25	29.5	ND	3.12	3.12	ND
M30	32.8	0.23	6.28	6.51	4.30

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 2 of 3 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Relative abundance of metabolites of ivosidenib in urine, feces and plasma in intact rats (continued)

Met code	**RT (min)**	**Percent of dose**			**Percent of radioactivity in plasma**
		Urine	**Feces**	**Total**	
M31	33.5	ND	4.33	4.33	ND
M1	34.8	2.30	ND	2.30	1.88
M2	38.0	0.47	4.74	5.21	ND
M3	38.3	0.23	2.57	2.80	ND
M4	38.7	0.64	2.36	3.00	ND
Ivosidenib	42.7-42.8	0.72	44.6	45.3	89.6

Relative abundance of metabolites of ivosidenib in urine, bile and feces in bile duct-cannulated rats

Met code	**Percent of dose**			
	Urine	**Bile**	**Feces**	**Total**
Ivosidenib	0.80	ND	45.9	46.7
M1	2.41	4.57	ND	6.98
M2	0.44	0.90	0.91	2.25
M3	0.28	ND	0.55	0.83
M4	0.75	ND	1.10	1.85
M16	0.46	3.10	ND	3.56
M20	ND	1.10	ND	1.10
M22	ND	2.65	ND	2.65
M24	ND	0.99	ND	0.99
M25	ND	1.37	0.61	1.98
M28	ND	0.87	ND	0.87

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 3 of 3 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Relative abundance of metabolites of ivosidenib in urine, bile and feces in bile duct-cannulated rats (continued)

Met code	**Percent of dose**			
	Urine	**Bile**	**Feces**	**Total**
M29	ND	1.84	ND	1.84
M30	0.18	1.88	2.37	4.43
M31	ND	0.53	0.49	1.02
M32	ND	0.45	ND	0.45

Additional information: The proposed possible metabolic pathways are presented in Section 11.

Abbreviations: LC-MS=Liquid chromatography-mass spectrometry; LC-UV=Liquid chromatography-ultraviolet; LC-UV/MS=Liquid chromatography-ultraviolet/mass spectrometry; LSC=Liquid scintillation counting; ND=Not detected.

10. 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

Evaluation of the Metabolic Stability of AG-120 in Human, Monkey, Dog, Rat, and Mouse Liver Microsomes					Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No					**Study No.** [AG120-N-030-R1]
Test system:	Liver microsomes: human, monkey, dog, rat, and mouse				
Assay:	LC-MS/MS				
Analyte:	Ivosidenib				
Time:	0, 5, 15, 30 and 45 minutes				
Concentration:	1 µmol/L				
Parameter:	**Human**	**Monkey**	**Dog**	**Rat**	**Mouse**
$t_{1/2}$ (min)	285.19	453.97	Stable	133.28	434.47
CL_{int} (L/h/kg)	0.37	0.27	0.00	1.12	0.75
CL_{hep} (L/h/kg)	0.28	0.24	0.00	0.84	0.66
E_h	0.23	0.09	0.00	0.25	0.12
Additional information: The proposed possible metabolic pathways are presented in Section 11.					

Identification of Metabolites of AGI-0016678 in Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes							Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-037]
Study system:	LM: human, monkey, dog, and rat						
Assay:	LC-UV, LC-MS/MS and LC-UV/MS						
Analytes:	Ivosidenib and its metabolites						
Time:	3 hours						
Concentration:	100 µmol/L						
Peak areas of HPLC-UV peaks at 280 nm of M1, M2, M3 and M4 of ivosidenib formed in rat, dog, monkey, and human liver microsomes							
Met code	**[M+H]$^+$**	**RT (min)**	**Biotransformation**	**Peak area**			
				Rat LM	**Dog LM**	**Monkey LM**	**Human LM**
M1	599	14.9	Mono-hydroxylation	1.605E+04	1.341E+04	2.439E+04	2.153E+04
M2	599	15.7	Mono-hydroxylation	ND	ND	ND	ND
M3	599	15.9	Mono-hydroxylation	ND	ND	ND	ND
M4	599	16.2	Mono-hydroxylation	ND	ND	ND	ND
			Total UV Peak Area	1.605E+04	1.341E+04	2.439E+04	2.153E+04
Additional information: No human specific metabolites were observed. The proposed possible metabolic pathways are presented in Section 11.							

Abbreviations: LM=Liver microsomes; ND=Not detected.

Reaction Phenotyping: Identification of CYP Enzymes Involved in the Metabolism of [^{14}C]-AG-120					Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No					**Study No.** [AG120-N-036]
Test system:	Human liver microsomes and human recombinant cytochrome P450 enzymes				
Method:	[^{14}C]ivosidenib was incubated with a panel of recombinant human CYP enzymes for 120 minutes.				
Assay:	LC-MS/MS				
Test article:	[^{14}C]ivosidenib				
Metabolism of [^{14}C]ivosidenib (10 and 100 µmol/L) by a panel of recombinant human CYP enzymes (25 pmol CYP per incubation)					
Theoretical substrate concentration (µmol/L)	**Test system**	**Incubation time (min)**	**CYP per incubation (pmol)**	**Substrate detected (pmol)**	**Substrate remaining (%)**
10	Control bactosomes	120	0	2,270	99.7
	Reductase control			2,310	99.6
	CYP1A2		25	2,240	101
	CYP2B6+b_5			2,290	99.3
	CYP2C8+b_5			2,420	99.8
	CYP2C9+b_5			2,320	99.4
	CYP2C19			2,390	98.3
	CYP2D6			2,260	97.8
	CYP3A4+b_5			2,200	96.0

Reaction Phenotyping: Identification of CYP Enzymes Involved in the Metabolism of [^{14}C]-AG-120 - continued					Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No					**Study No.** [AG120-N-036]
Metabolism of [^{14}C]ivosidenib (10 and 100 µmol/L) by a panel of recombinant human CYP enzymes (25 pmol CYP per incubation)					
Theoretical substrate concentration (µmol/L)	**Test system**	**Incubation time (min)**	**CYP per incubation (pmol)**	**Substrate detected (pmol)**	**Substrate remaining (%)**
100	Control Bactosomes	120	0	17,900	102
	Reductase control			18,600	109
	CYP1A2		25	17,600	100
	CYP2B6+b_5			18,000	121
	CYP2C8+b_5			17,100	99.4
	CYP2C9+b_5			16,600	96.7
	CYP2C19			18,200	104
	CYP2D6			19,200	120
	CYP3A4+b_5			14,700	83.3
Additional information: None					

Values are mean of duplicate determinations rounded to three significant figures.
Percentages are rounded to one decimal point except those ≥100% (rounded to nearest whole number).

Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Responsible for the *In Vitro* Metabolism of AG-120						Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No						**Study No**. [AG120-N-077]
Test system:	Human liver microsomes and human cDNA-expressed CYP enzymes					
Assay:	LC-MS and LC-MS/MS					
Analytes:	Ivosidenib and [^{14}C]ivosidenib					
Test system	**Met code**	**V_{max} (relative amount/mg/h)**	**K_m (µmol/L)**	**V_{max}/K_m (CL_{int})**	**RAF adjusted CL_{int} by CYP3A4[1]**	**Contribution by CYP3A4 (%)[2]**
Human liver microsomes	M1	0.06	59.8	0.96	NA	
	M2	0.02	79.7	0.19		
	M3	0.07	103	0.71		
	M4	0.03	35.0	0.88		
CYP3A4	M1	1.48	46.9	31.6	1.37	143
	M2	0.16	54.5	2.9	0.13	66
	M3	1.03	53.6	19.2	0.83	117
	M4	0.69	27.8	24.9	1.08	123
Additional information: None						

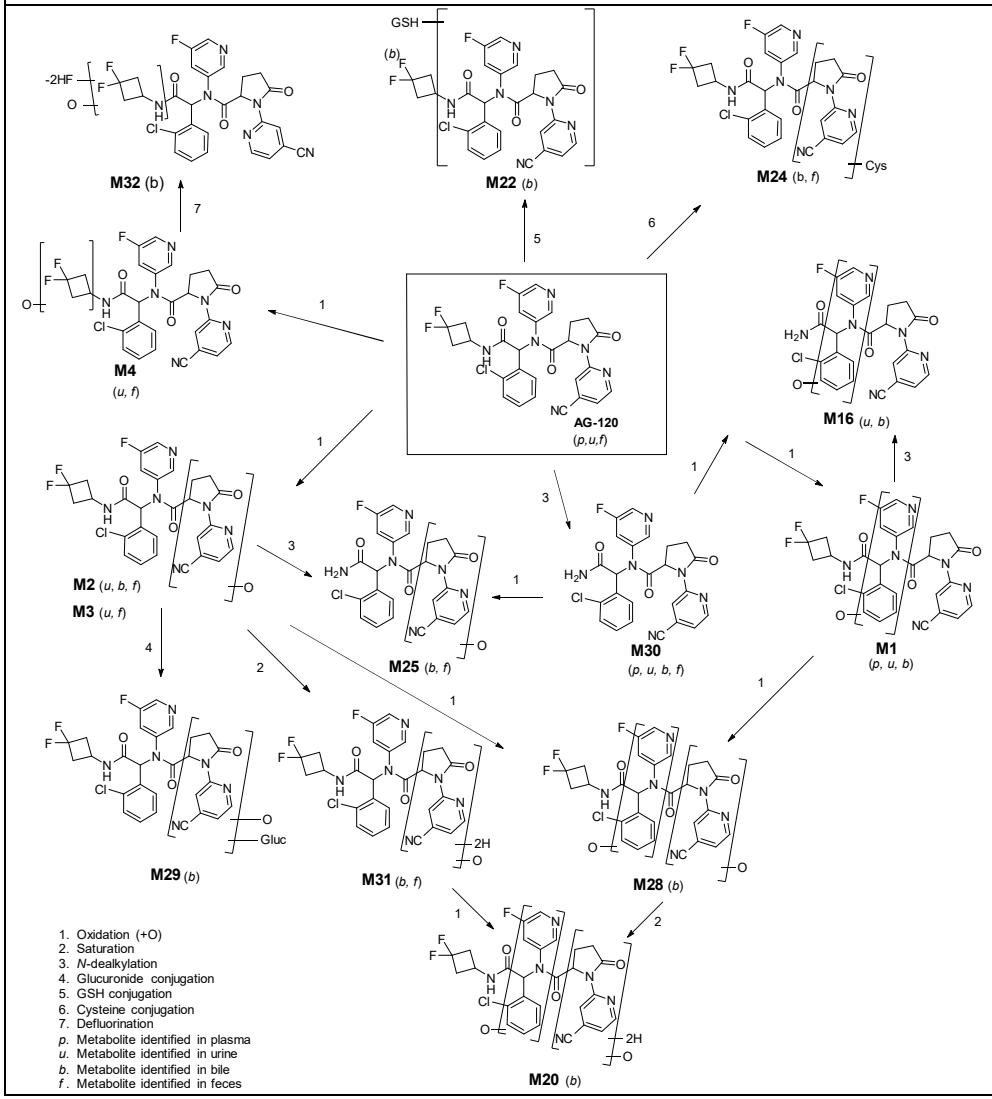
Abbreviations: cDNA=Complimentary deoxyribonucleic acid; CL_{hep}=Hepatic clearance; CL_{int}=Intrinsic clearance; E_h=Hepatic extraction ratio; HLM=Human liver microsomes; K_m=Enzyme affinity for its substrate; NA=Not applicable; RAF=Relative activity factor; V_{max}=Maximum rate of metabolism.
[1] Estimated using the RAF value (0.0434).
[2] Calculated using the HLM CL_{int} values divided by the RAF adjusted CL_{int} values.

11. 薬物動態試験：推定代謝径路

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/15 (Group 1: 9 Sprague-Dawley; Group 2: 3 Sprague-Dawley; Group 3: 3 bile duct-cannulated Sprague-Dawley
Feeding condition:	Fed ad libitum
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol, 5% ethanol, 10% vitamin E TPGS, 1% HPMCAS in water
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	10 mg/kg containing 108 µCi/kg (ca. 4.0 MBq/kg), [^{14}C]ivosidenib
Sample:	Bile, feces, urine, blood, plasma
Assay:	Selected bile, feces, plasma, and urine samples profiled by HPLC with in-line radio-detection. Excreta, bile, blood, plasma, and carcasses analyzed for total radioactivity by LSC. Metabolites identified by LC-MS and/or LC-MS/MS.

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats - continued	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-069]



12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物相互作用に関する *in vitro* 試験については、15 項に記載した。

13. 薬物動態試験：排泄

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG-120 Following a Single Oral Administration to Rats				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib			
GLP compliant: No				**Study No.** [AG120-N-069]			
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley						
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/6 (Group 2: 3 Sprague-Dawley; Group 3: 3 bile-duct cannulated Sprague-Dawley)						
Feeding condition:	Fed ad libitum						
Formulation/Vehicle:	Free form/30% propylene glycol, 5% ethanol, 10% vitamin E TPGS, 1% HPMCAS in water						
Method of administration:	Oral gavage						
Dose (mg/kg):	10 mg/kg containing 108 µCi/kg (ca. 4.0 MBq/kg), [^{14}C]ivosidenib						
Sample:	Bile, feces, urine, plasma, carcasses						
Assay:	Selected bile, feces, plasma, and urine samples profiled by HPLC with in-line radio-detection. Excreta, bile, blood, plasma, and carcasses analyzed for total radioactivity by LSC.						
Analyte:	[^{14}C]ivosidenib-derived radioactivity						
Percent radioactive dose recovered	**Intact rats (Mean ± SD)**			**Bile duct-cannulated rats (Mean ± SD)**			
Time intervals (hours)	**Urine**	**Feces**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Bile**	**Total**
0-24	6.24 ± 0.49	55.2 ± 16.0	61.71[1]	6.47 ± 0.30	44.1 ± 7.43	29.0 ± 4.53	79.72[3]
24-48	0.73 ± 0.28	32.8 ± 15.0	33.62[1]	0.36 ± 0.07	14.2 ± 3.20	2.72 ± 0.84	17.32[3]
48-72	0.12 ± 0.05	2.73 ± 1.20	2.88[1]	0.06 ± 0.01	0.46 ± 0.23	0.45 ± 0.08	0.99[3]
72-96	0.04 ± 0.01	0.26 ± 0.15	0.31[1]	0.03 ± 0.00	0.07 ± 0.01	0.24 ± 0.04	0.34[3]
96-168	0.04 ± 0.00	0.14 ± 0.025	0.19[1]	-	-	-	-
0-96	-	-	-	6.91 ± 0.22	58.8 ± 4.39	32.4 ± 5.46	99.2 ± 1.04[4]
0-168	7.17 ± 0.79	91.1 ± 0.40	99.5 ± 1.02[2]	-	-	-	-
Additional information: None							

[1] Mean includes urine and feces through 168 hours with cage rinse through 144 hours.
[2] Mean includes urine and feces through 168 hours with cage rinse through 144 hours and with cage wash, cage wipe and carcass from 0 to 168 hours.
[3] Mean includes urine, feces and bile through 96 hours with cage rinse through 72 hours (72-96 hours: not included with cage rinse).
[4] Mean includes urine, feces and bile through 96 hours with cage rinse through 72 hours and with cage wash, cage wipe, jacket rinse, bile cannula, and carcass (residual) through 96 hours.

14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中

Determination of AG-120 Biliary Excretion in Male Sprague-Dawley Rats		Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No		**Study No.** [AG120-N-039-R1]
Gender (M/F)/Number of animals:	Male/3	
Feeding condition:	Fed	
Formulation/Vehicle:	Free form/5% Solutol® HS 15 in water	
Method of administration:	IV	
Dose (mg/kg):	1	
Sample:	Bile	
Assay:	LC-MS/MS	
Analyte:	Ivosidenib	
Parameters:	**Mean ± SD**	
% excreted in bile	0.263 ± 0.380	
Additional information: None		

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes**								Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No								**Study No.** [AG120-N-033]
Study system:	Human liver microsomes							
Assay:	LC-MS/MS							
Analyte:	Ivosidenib							
Enzyme	**Enzyme reaction**	**Direct inhibition**		**Time-dependent inhibition**		**Metabolism-dependent inhibition**		
		Zero-minute preincubation		**30-minute preincubation without NADPH**		**30-minute preincubation with NADPH**		**Potential for time-dependent and/or metabolism-dependent inhibition[3]**
		IC_{50} (µmol/L)[1]	**Inhibition observed at 50 µmol/L (%)[2]**	**IC_{50} (µmol/L)[1]**	**Inhibition observed at 50 µmol/L (%)[2]**	**IC_{50} (µmol/L)[1]**	**Inhibition observed at 50 µmol/L (%)[2]**	
CYP1A2	Phenacetin *O*-dealkylation	>50	3.9	>50	3.7	>50	4.0	Little or no
CYP2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	>50	5.3	>50	8.6	>50	6.2	Little or no
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	>50	44	>50	46	>50	48	Little or no
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>50	17	>50	17	>50	22	Little or no
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>50	31	>50	31	>50	28	Little or no
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	>50	44	>50	46	>50	45	Little or no
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>50	33	>50	20	>50	44	Little or no
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>50	48	>50	46	47	53	Little or no
Additional information: None								

Abbreviations: IC_{50}=Concentration of drug that achieved half maximal inhibition; NADPH=Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

[1] Average data (i.e. percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values.

[2] Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (results are rounded to two significant figures):
Inhibition observed (%)=100%−Percent solvent control.

[3] Time-dependent inhibition and metabolism-dependent inhibition were determined by comparison of IC_{50} values both with and without pre-incubation and with and without NADPH-generating system present in the preincubation, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots.

***In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes**	Page 1 of 1
	Test Article: Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-099]

Study system:	Human liver microsomes
Assay:	LC-MS/MS
Method:	Enzyme activities for the IC_{50} determinations were measured by high performance liquid chromatography and mass spectrometry. Incubations were performed using human liver microsomes at ≤ 0.1 mg/mL and a probe substrate added at a concentration equivalent to its approximate substrate concentration supporting half the maximum rate of an enzyme-catalyzed reaction or substrate concentration for allosteric kinetics which supports half the maximum rate of an enzyme-catalyzed reaction value.

Results:

Enzyme	**Substrate**	**Direct inhibition**	
		Zero-min preincubation	
		IC_{50} (µmol/L) ± SE[1]	**Maximum inhibition at 50 µmol/L (%)[2]**
UGT1A1	17β-Estradiol	40.7 ± 10	55.4
UGT1A3	Chenodeoxycholic acid	> 50	3.75
UGT1A4	Trifluoperazine	> 50	0.266
UGT1A6	1-Naphthol	> 50	10.1
UGT1A9	Propofol	> 50	23.5
UGT2B7	Morphine	> 50	13.8
UGT2B15	Oxazepam	> 50	20.9

Additional information: None

Abbreviation: SE=Standard error (where applicable).

[1] Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values.

[2] Inhibition observed (%) is calculated with the following formula for the concentration of inhibitor demonstrating the most inhibition (results are rounded to two significant figures): Inhibition observed (%)=100%−Percent solvent control.

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes**												Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No												**Study No.** [AG120-N-032-R]
Study system:	Human hepatocytes											
Assay:	qRT-PCR											
Analyte:	Ivosidenib											
Cytochrome	**CYP1A2**				**CYP2B6**				**CYP3A4/5[a]**			
Hepatocyte donor	**HC3-15**	**HC3-18**	**HC5-25**	**Mean ± SD**	**HC3-15**	**HC3-18**	**HC5-25**	**Mean ± SD**	**HC3-15**	**HC3-18**	**HC5-25**	**Mean ± SD**
Activity E_{max} (fold increase)	4.99[1]	NT	NT	ND	8.04[2]	3.18[1]	NT	ND	3.53[1]	NT	2.47[1]	ND
Activity EC_{50} (µmol/L)	53.4[1]	NT	NT	ND	2.45[2]	1.00[1]	NT	ND	1.06[1]	NT	0.631[1]	ND
mRNA E_{max} (fold increase)	2.83[1]	2.09[1]	NT	ND	4.45[2]	2.69[1]	1.40[1]	2.85 ± 1.53	208[1]	21.7[1]	4.99[1]	78.2 ± 112.7
mRNA EC_{50} (µmol/L)	37.9[1]	72.2[1]	NT	ND	3.33[2]	2.18[1]	3.29[1]	2.93 ± 0.65	22.9[1]	9.39[1]	5.27[1]	12.5 ± 9.22
Additional information: None												

Rifampin (10 µmol/L) showed 131-, 34.2- and 9.62-fold change in CYP3A4/5 activity in HC3-15, HC3-18 and HC5-25, respectively.
Abbreviations: EC_{50}=Half maximal effective concentration; E_{max}=Maximum effect; mRNA=Messenger ribonucleic acid; ND=Not detected; NT=Not tested (fold change was <2).
[1] Based on the enzyme activity concentration-response curves, using Sigmoidal 3-Parameter Fit.
[2] Based on the enzyme activity concentration-response curves, using Sigmoidal Hill 3-Parameter Fit.

***In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inducer of Cytochrome P450 2C Gene Expression in Cultured Human Hepatocytes**						Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No						**Study No.** [AG120-N-092]
Study system:	Human hepatocytes					
Analyte:	Ivosidenib					
Enzyme	**E_{max} (fold change)**			**EC_{50} (µmol/L)**		
	HC10-23	**HC7-12**	**HC7-5**	**HC10-23**	**HC7-12**	**HC7-5**
CYP2C8	3.09	5.27	3.01	10.8	9.15	4.49
CYP2C9	2.81	3.30	4.06	4.37	2.33	2.99
CYP2C19	Not conclusive					
Additional information: None						

Abbreviation: DMSO=Dimethyl sulfoxide.
Note: The results were calculated as a fold change in expression with respect to the target transcript expression in the vehicle control (0.1% v/v DMSO).

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Auto-Inducer in Cultured Human Hepatocytes**							Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-034-R;Amended]
Study system:		Human hepatocytes					
Analytes:		Ivosidenib and AGI-18070 (deuterated ivosidenib; d_4-ivosidenib)					
Treatment	**Concentration**	**CL_{int} (µL/min/million cells)**					
		0.1 µmol/L d_4-ivosidenib			**1 µmol/L d_4-ivosidenib**		
		HC3-15	**HC3-18**	**HC5-25**	**HC3-15**	**HC3-18**	**HC5-25**
DMSO	0.1% (v/v)	2.29	2.71	2.12	2.92	4.17	3.85
Ivosidenib	1 µmol/L	1.88	2.50	3.08	2.92	4.17	4.04
	10 µmol/L	4.38	2.71	3.08	2.71	3.75	4.42
	50 µmol/L	1.88	2.92	2.88	2.92	3.54	3.65
	90 µmol/L	2.29	2.71	3.08	2.92	3.54	3.85
Rifampin	10 µmol/L	2.08	2.71	4.42	2.92	3.75	4.81
Note: *In vitro* intrinsic clearance (µL/min/million cells protein) {exponential decay}=[0.693÷half-life (min) {exponential decay}] ×incubation volume (µL)÷protein per incubation (million cells/incubation).							
Treatment	**Concentration**	**Half-life (min)**					
		0.1 µmol/L d_4-ivosidenib			**1 µmol/L d_4-ivosidenib**		
		HC3-15	**HC3-18**	**HC5-25**	**HC3-15**	**HC3-18**	**HC5-25**
DMSO	0.1% (v/v)	630	533	630	495	346	346
Ivosidenib	1 µmol/L	770	577	433	495	346	330
	10 µmol/L	330	533	433	533	385	301
	50 µmol/L	770	495	462	495	408	365
	90 µmol/L	630	533	433	495	408	346
Rifampin	10 µmol/L	693	533	301	495	385	277
Additional information: None							
Note: Half-life (min) {exponential decay}=0.693÷exponential decay rate constant							

***Ex vivo* Evaluation of AGI-16678 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Male Cynomolgus Monkeys**			Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-035-R]
Study system:	Liver tissue from male monkeys dosed for 7 days with 0, 10 and 50 mg/kg/day ivosidenib, 5 days with 200 mg/kg/day ivosidenib (2 animals/dose level)		
Assay:	LC-MS/MS and qRT-PCR		
Analyte:	AGI-18070 (deuterated ivosidenib; d_4-ivosidenib)		
Treatment	**Dose (mg/kg/day)**	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**	
		0.1 µmol/L d_4-ivosidenib	**1 µmol/L d_4-ivosidenib**
Ivosidenib	0	45	27
	10	51	26
	50	62	26
	200	46	24
Saline	NA	34	22
Rifampin	25	51	31
Note: *In vitro* intrinsic clearance (µL/min/mg protein) {exponential decay}=[0.693÷half-life (min) {exponential decay}]×incubation volume (µL)÷protein per incubation (mg protein/incubation).			
Treatment	**Dose (mg/kg/day)**	**mRNA Fold Change[1]**	
		CYP3A8	
Ivosidenib	0	1.00	
	10	2.20	
	50	3.30	
	200	4.75	
Additional information: None			

Abbreviation: GAPDH=Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.
[1] Values are relative to vehicle control, normalized to GAPDH and are the mean ± SD of two determinations (individual monkeys).

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells**							Page 1 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-026-R1]
Type of study:	*In vitro* cell permeability and transporter enzyme inhibition.						
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib across Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.						
Bidirectional permeability of [^{14}C]ivosidenib across Caco-2 Cells							
Direction of transport	**Incubation time (h)**	**5 µmol/L [^{14}C]ivosidenib**		**20 µmol/L [^{14}C]ivosidenib**		**[^{14}C]ivosidenib Concentration (µmol/L)**	**Recovery from substrate solution (%)**
		Transported (pmol) Mean ± SD	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)**	**Transported (pmol) Mean ± SD**	**P_{app} (10^{-6} cm/sec)**		
Apical to basal	0	[redacted]				5	90.7
	0.25						
	0.5					20	86.7
	2						
Basal to apical	0					5	96.7
	0.25						
	0.5					20	94.5
	2						
Efflux ratio	-	4.28		2.33		NA	NA

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells - continued**	Page 2 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-026-R1]

Bidirectional permeability of [^{14}C]ivosidenib (5 µmol/L) across MDCKII-MDR1 and control cells in the presence of valspodar and verapamil

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Control			MDR1			Net efflux ratio	Relative transport (Percent of control [%])
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio		
			Apical to basal Mean ± SD	Basal to apical Mean ± SD		Apical to basal Mean ± SD	Basal to apical Mean ± SD			
[^{14}C]ivosidenib	NA	0	39.4 ± 7.2	66.8 ± 7.1	1.69	5.67 ± 3.61	119 ± 3	21.0	12.4	100
	Verapamil	60	53.0 ± 4.5	54.5 ± 0.5	1.03	38.3 ± 11.9	69.2 ± 0.8	1.80	1.75	6.6
	Valspodar	10	46.3 ± 4.3	43.9 ± 4.4	0.950	25.5 (n=2)	41.5 ± 4.5	1.63	1.72	6.3
Digoxin	NA	0	2.78 ± 0.40	10.4 ± 0.7	3.75	0.549 ± 0.053	23.3 ± 0.5	42.4	11.3	100
	Verapamil	60	6.01 ± 0.59	6.61 (n=2)	1.10	3.92 ± 0.02	7.87 ± 0.36	2.01	1.82	8.0
	Valspodar	10	4.30 ± 0.59	5.95 (n=2)	1.38	3.45 ± 0.84	4.74 ± 0.44	1.38	0.994	-0.1

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Recovery (%)			
			Control		MDR1	
			Apical to basal	Basal to apical	Apical to Basal	Basal to apical
[^{14}C]ivosidenib	NA	0	108	103	99.5	107
	Verapamil	60	101	98.8	99.3	101
	Valspodar	10	103	100	87.3	97.6
Digoxin	NA	NA	95.8	96.9	91.8	97.9

Values are triplicate determinations rounded to three significant figures with SDs rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells - continued**	Page 3 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-026-R1]

Bidirectional permeability of [^{14}C]ivosidenib (5 µmol/L) across MDCKII-BCRP and control cells in the presence of Ko143

Substrate	**Inhibitor**	**[Inhibitor] (µmol/L)**	**Control**			**BCRP**			**Net efflux ratio**	**Relative transport (Percent of control [%])**
			P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		**Efflux ratio**	**P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux ratio**		
			Apical to basal Mean ± SD	**Basal to apical Mean ± SD**		**Apical to basal Mean ± SD**	**Basal to apical Mean ± SD**			
[^{14}C]ivosidenib	Ko143	0	34.7 ± 4.0	43.3 ± 16.6	1.25	43.5 (n=2)	32.0 ± 5.0	0.737	0.590	NA
		1	23.6 ± 11.7	47.7 ± 9.3	2.02	18.5 (n=2)	32.1 ± 4.2	1.74	0.859	
Prazosin	Ko143	0	21.4 ± 7.4	34.4 ± 9.0	1.61	11.3 (n=2)	60.0 (n=2)	5.31	3.31	100
		1	20.3 ± 7.9	32.2 ± 5.7	1.59	33.0 (n=2)	32.8 (n=2)	0.995	0.626	−16.2

Substrate	**Inhibitor**	**[Inhibitor] (µmol/L)**	**Recovery (%)**			
			Control		**BCRP**	
			Apical to basal	**Basal to apical**	**Apical to basal**	**Basal to apical**
[^{14}C]ivosidenib	NA	0	102	94.0	94.7	92.1
	Ko143	1	95.8	94.9	92.9	89.3
Prazosin	NA	NA	87.2	110	117	72.1

Additional information: None

Abbreviations: NA=Not applicable, P_{app}=Apparent permeability.
Values are triplicate determinations rounded to three significant figures with SDs rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells - continued**						Page 4 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No						**Study No.** [AG120-N-026-R1]
Bidirectional permeability of digoxin (10 µmol/L) across Caco-2 cells in the presence of ivosidenib and valspodar						
Substrate	**Inhibitor**	**[Inhibitor] (µmol/L)**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux ratio**	**Relative transport (Percent of control [%])**
			Apical to basal	**Basal to apical**		
Digoxin (10 µmol/L)	Ivosidenib	0	1.19 ± 0.14	29.9 ± 1.3	25.1	100
		5	2.36 ± 0.07	32.0 ± 0.3	13.6	52.2
		100	9.67 ± 2.84	12.7 ± 0.8	1.31	1.3
	Valspodar	1	6.31 ± 1.54	10.7 ± 0.8	1.69	2.9
	Recovery (%)					
	Inhibitor	**[Inhibitor] (µmol/L)**	**Apical to Basal**		**Basal to Apical**	
	Ivosidenib	0	96.3		92.4	
		100	103		106	

Values are triplicate determinations rounded to three significant figures with SDs rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells - continued**	Page 5 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-026-R1]

Bidirectional permeability of digoxin (10 µmol/L) across Caco-2 cells in the presence of ivosidenib, valspodar and verapamil

Substrate	**Inhibitor**	**[Inhibitor] (µmol/L)**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux ratio**	**Relative transport (percent of control [%])**	**IC_{50} (µmol/L)**
			Apical to basal	**Basal to apical**			
Digoxin	Ivosidenib	0	1.20 ± 0.27	27.4 ± 2.5	22.9	100	19.6
		0.5	1.24 ± 0.21	31.9 ± 2.5	25.8	113	
		1	0.984 ± 0.455	27.1 ± 5.1	27.6	121	
		5	1.14 ± 0.77	23.8 ± 3.2	20.9	90.7	
		10	1.39 ± 0.84	21.1 ± 4.4	15.1	64.5	
		50	1.33 (n=2)	15.2 ± 2.3	11.4	47.6	
		100	6.49 ± 0.53	12.1 ± 1.2	1.86	3.9	
	Valspodar	0	1.20 ± 0.27	27.4 ± 2.5	22.9	100	NA
		1	3.72 ± 2.83	12.1 ± 2.5	3.26	10.3	
	Verapamil	0	1.20 ± 0.27	27.4 ± 2.5	22.9	100	NA
		60	6.39 ± 1.55	11.4 ± 0.9	1.79	3.6	

Inhibitor	**[inhibitor] (µmol/L)**	**Recovery (%)**	
		Apical to basal	**Basal to apical**
Ivosidenib	0	95.1	89.6
	100	99.9	95.3

Values are triplicate determinations rounded to three significant figures with SDs rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

***In Vitro* Evaluation of AGI-16678 as an Inhibitor of P-gp and BCRP and Bidirectional Permeability Across Caco-2, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP Cells - continued**	Page 6 of 6 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-026-R1]

Bidirectional permeability of prazosin (1 µmol/L) across MDCKII-BCRP cells in the presence of ivosidenib or Ko143

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Control			MDCKII-BCRP			Net efflux ratio	Relative transport (Percent of control [%])
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio		
			Apical to basal Mean ± SD	Basal to apical Mean ± SD		Apical to basal Mean ± SD	Basal to apical Mean ± SD			
Prazosin	Ivosidenib	0	31.4 ± 6.5	28.5 ± 0.6	0.907	8.57 ± 1.56	53.7 ± 3.9	6.27	6.91	100
		5	25.4 ± 2.1	28.1 ± 2.4	1.11	8.60 ± 1.51	56.0 ± 2.5	6.51	5.88	82.5
		100	37.6 ± 3.1	33.8 ± 1.3	0.897	17.7 ± 3.7	65.2 ± 5.2	3.68	4.10	52.4
	Ko143	1	21.5 ± 11.2	25.3 ± 2.0	1.18	20.0 ± 9.2	23.3 ± 2.6	1.16	0.987	−0.2

Recovery from substrate solution (%)

Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Control		BCRP	
		Apical to basal	Basal to apical	Apical to basal	Basal to apical
Ivosidenib	0	103	95.7	101	93.0
	100	97.3	93.4	96.9	103

Values are triplicate determinations rounded to three significant figures with SDs rounded to the same degree of accuracy.
Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥100, which are rounded to the nearest whole number.

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer			Page 1 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of ivosidenib in Caco-2 cells in the absence of permeability controls			
Test conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
1 µmol/L Ivosidenib	[redacted]		7.76 ± 1.92
10 µmol/L Ivosidenib			7.36 ± 0.171
50 µmol/L Ivosidenib			1.58 ± 0.0616
50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A			0.985 ± 0.188
Additional information: Ivosidenib was studied at 1, 10, and 50 µmol/L, as well as at 50 µmol/L in the presence of 10 µmol/L Cyclosporine A. Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 2 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of ivosidenib in Caco-2 cells in the presence of permeability controls			
Test conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
1 µmol/L Ivosidenib	[redacted]		9.21 ± 0.889
10 µmol/L Ivosidenib			7.41 ± 0.452
50 µmol/L Ivosidenib			1.49 ± 0.115
50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A			1.14 ± 0.139
Additional information: Ivosidenib was studied at 1, 10, and 50 µmol/L, as well as at 50 µmol/L in the presence of 10 µmol/L Cyclosporine A. Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Ivosidenib was co-incubated with permeability controls 10 µmol/L propranolol, 10 µmol/L furosemide, and 100 µmol/L lucifer yellow. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 3 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of propranolol (10 µmol/L) in Caco-2 cells			
Test Conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
1 µmol/L Ivosidenib	9.53 ± 0.416	12.6 ± 1.13	0.758 ± 0.0330
10 µmol/L Ivosidenib	12.5 ± 1.05	12.5 ± 0.797	1.000 ± 0.0846
50 µmol/L Ivosidenib	8.06 ± 0.960	8.86 ± 0.338	0.910 ± 0.108
50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	11.8 ± 1.26	10.1 ± 0.452	1.17 ± 0.125
Additional information: Propranolol was studied at 10 µmol/L in the presence of ivosidenib concentrations of 1, 10, and 50 µmol/L, as well as 50 µmol/L ivosidenib in the presence of 10 µmol/L Cyclosporine A. Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 4 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of furosemide (10 µmol/L) in Caco-2 cells			
Test conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
1 µmol/L Ivosidenib	7.18 ± 0.495	0.172 ± 0.0240	41.6 ± 2.87
10 µmol/L Ivosidenib	8.44 ± 0.410	0.0779 ± 0.0183	108 ± 5.27
50 µmol/L Ivosidenib	4.01 ± 0.224	0.183 ± 0.00309	21.9 ± 1.23
50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	6.00 ± 0.136	0.0990 ± 0.0121	60.5 ± 1.37
Additional information: Furosemide was studied at 10 µmol/L in the presence of ivosidenib concentrations of 1, 10, and 50 µmol/L, as well as 50 µmol/L ivosidenib in the presence of 10 µmol/L Cyclosporine A. Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 5 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of Lucifer Yellow in Caco-2 cells			
Test conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
1 µmol/L Ivosidenib	0.635 ± 0.0747	BLQ	ND
10 µmol/L Ivosidenib	0.396 ± 0.120	BLQ	ND
50 µmol/L Ivosidenib	0.608 ± 0.492	BLQ	ND
50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	BLQ	BLQ	ND
Additional information: Lucifer yellow was studied at 100 µmol/L in the presence of ivosidenib concentrations of 1, 10, and 50 µmol/L, as well as 50 µmol/L ivosidenib in the presence of 10 µmol/L Cyclosporine A. Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples. BLQ corresponded to a P_{app} value of 0.3×10^{-6} cm/s.			

Abbreviation: ND=Not determined.

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 6 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Bidirectional permeability of quinidine in Caco-2 cells			
Test conditions	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**Efflux ratio**
	Basal to apical (B→A)	**Apical to basal (A→B)**	
0.1 µmol/L Quinidine	25.3 ± 0.454	3.34 ± 0.169	7.59 ± 0.136
0.1 µmol/L Quinidine+10 µmol/L Cyclosporine A	14.2 ± 0.411	17.4 ± 0.428	0.814 ± 0.0236
Additional information: Quinidine was studied at 0.1 µmol/L, as well as 0.1 µmol/L in the presence of the reference inhibitor (10 µmol/L Cyclosporine A). Permeability was measured in both the basolateral to apical (B-to-A) as well as the apical to basolateral (A-to-B) directions. Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued			Page 7 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No			**Study No.** [AG120-N-100]
Type of Study:	*In vitro* cell permeability		
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.		
Recovery of ivosidenib in Caco-2 assays			
Test Conditions	**Test article**	**Mass balance (%)** **Basal to apical (B→A)**	**Mass balance (%)** **Apical to basal (A→B)**
Co-incubated with permeability markers	1 µmol/L Ivosidenib	116 ± 6.05	109 ± 7.66
	10 µmol/L Ivosidenib	110 ± 5.80	87.7 ± 5.60
	50 µmol/L Ivosidenib	93.2 ± 2.50	80.1 ± 1.87
	50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	100 ± 9.64	81.2 ± 2.12
Not co-incubated with permeability markers	1 µmol/L Ivosidenib	99.3 ± 10.1	99.1 ± 8.76
	10 µmol/L Ivosidenib	90.7 ± 8.49	84.8 ± 7.21
	50 µmol/L Ivosidenib	111 ± 3.92	105 ± 1.99
	50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	91.6 ± 8.55	81.7 ± 2.59
Additional information: Data are represented as the mean and SD of triplicate samples.			

Assessment of permeability of AG-120 (Ivosidenib) across Caco-2 cell monolayer - continued								Page 8 of 8 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No								**Study No.** [AG120-N-100]
Type of study:	*In vitro* cell permeability							
Method:	Permeability and efflux ratio of ivosidenib in Caco-2 cells was used to determine if ivosidenib is a P-gp substrate.							
TEER values for Caco-2 monolayers used in ivosidenib permeability assays in the absence of permeability controls								
Test conditions	**Test Article**	**Calculated TEER (Ω cm^2)**						
		Basal to apical (B→A)			**Apical to basal (A→B)**			
TEER prior to assay initiation	1 µmol/L Ivosidenib	574	580	577	596	564	571	
	10 µmol/L Ivosidenib	598	586	571	580	582	583	
	50 µmol/L Ivosidenib	621	608	606	593	598	593	
	50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	638	113	650	598	624	610	
TEER after assay completion	1 µmol/L Ivosidenib	538	713	775	821	745	748	
	10 µmol/L Ivosidenib	720	695	697	761	752	779	
	50 µmol/L Ivosidenib	725	704	720	739	750	440	
	50 µmol/L Ivosidenib+10 µmol/L Cyclosporine A	858	858	855	815	813	295*	
Additional information: TEER values were measured both before the initiation of the permeability assays, and after the completion of the permeability assays. Wells with TEER values less than 300 after assay completion were excluded from analysis as those wells could potentially have compromised monolayers. *One well for A→B showed a somewhat low TEER value at the conclusion of the assay. That well was excluded from analysis. The well with a TEER value of 113 prior to assay initiation showed a normal TEER value of 858 after assay completion, indicating that the low value was likely a measurement artifact and not a compromised monolayer, thus, this well was not excluded from analysis.								

Abbreviation: TEER=Transepithelial electrical resistance.

***In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 Transporters**	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No	**Study No.** [AG120-N-080;Amended]
Type of study:	*In vitro* cell transporter enzyme inhibition and substrate
Method:	The accumulation of probe substrates in transporter-expressing and control HEK-293 cells was measured in the presence of ivosidenib to evaluate ivosidenib as an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2. The accumulation of ivosidenib in transporter-expressing and control HEK-293 cells was measured in the presence and absence of a transporter inhibitor to determine if ivosidenib is a substrate of human SLC transporters (OATP1B1 and OATP1B3). Known substrates and inhibitors were included as positive controls in all experiments.

Inhibition

Transporter	**Test system**	**Probe substrate**	**Uptake rate (pmol/mg/min)**	**Uptake rate at 100 µmol/L Ivosidenib (pmol/mg/min)**	**Inhibition at 100 µmol/L Ivosidenib[1]**	**IC_{50} (µmol/L)**
OATP1B1	HEK-293	[^{3}H]-Estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)	0.595	0.0252	96%	9.56
OATP1B3			0.251	0.0307	88%	22.8
Transporter	**Test system**	**Probe substrate**	**Uptake rate (pmol/mg/min)**	**Uptake rate at 65 µmol/L Ivosidenib (pmol/mg/min)**	**Inhibition at 100 µmol/L Ivosidenib[1]**	**IC_{50} (µmol/L)**
OAT1	HEK-293	[^{3}H]-p-Aminohippurate (1 µmol/L)	39.7	36.8	7.30%	>65
OAT3		[^{3}H]-Estrone-3-sulfate (50 nmol/L)	0.980	0.314	68%	0.322
OCT2		[^{14}C]-Metformin (10 µmol/L)	94.5	94.3	NA	>65

Substrate

Transporter	**Ivosidenib (µmol/L)**	**Uptake ratio[2] (-inhibitor)**			**Uptake ratio[2] (+inhibitor)**		
		1 min	**3 min**	**10 min**	**1 min**	**3 min**	**10 min**
OATP1B1	0.1	4.55	1.15	1.07	1.85	1.02	0.758
	1	1.83	1.07	1.16	1.99	1.05	0.764
	10	1.69	0.810	1.04	1.87	0.934	0.673

***In Vitro* Evaluation of AG-120 as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 Transporters - continued**							Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib
GLP compliant: No							**Study No.** [AG120-N-080;Amended]
Transporter	**Ivosidenib (µmol/L)**	**Uptake ratio[2] (-inhibitor)**			**Uptake ratio[2] (+inhibitor)**		
		1 min	**3 min**	**10 min**	**1 min**	**3 min**	**10 min**
OATP1B3	0.1	1.27	0.959	0.981	1.01	0.987	0.803
	1	1.21	0.972	0.783	1.18	1.00	0.774
	10	1.09	0.915	0.785	1.14	0.913	0.842
Additional information: None							

Abbreviations: NA=Not applicable; qRT-PCR=Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SLC=Solute-linked carrier.
[1] Percent inhibition calculated from the following formula: (Uptake rate÷Uptake rate of solvent control)×100%.
[2] Uptake ratio=Accumulation in transfected cells÷Accumulation in control cells

16. 薬物動態試験：その他

その他の試験に関しては、実施しなかった。