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）

2.6.6　毒性試験の概要文

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧 5

1.　まとめ 7
1.1　緒言 7
1.2　毒性試験の概要 11

2.　単回投与毒性試験 13
2.1　イボシデニブのカニクイザルにおける漸増経口（経鼻胃管）投与用量設定試験 13

3.　反復投与毒性試験 15
3.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験 15
3.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）忍容性試験 16
3.3　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験 21
3.4　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験 36
3.5　イボシデニブのカニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）用量設定試験 47
3.6　イボシデニブの雌カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験 48
3.7　イボシデニブの雌カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験 50
3.8　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験 51
3.9　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験 59
3.10　添加剤 2 成分の雄カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験 63

4.　遺伝毒性試験 65
4.1　*In Vitro* 試験 65
4.1.1　6 穴培養プレートを使用した細菌を用いる改良復帰突然変異試験 65
4.1.2　細菌を用いる復帰突然変異試験 65
4.1.3　イボシデニブのヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 哺乳類細胞小核試験 66
4.2　*In Vivo* 試験 66
4.2.1　イボシデニブのラットを用いる *in vivo* 小核試験 66

5.　がん原性試験 68

6.　生殖発生毒性試験 69
6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 69
6.2　胚・胎児発生に関する試験 69
6.2.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験 69
6.2.2　イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験 71
6.2.3　イボシデニブの非妊娠 New Zealand White ウサギにおける 10 日間強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）忍容性試験 73

6.2.4　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験 74
6.2.5　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験 76
6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 78
6.4　幼若動物を用いた試験 78

7.　局所刺激性試験 79

8.　その他の毒性試験 80
8.1　抗原性試験 80
8.2　免疫毒性試験 80
8.3　毒性発現の機序に関する試験 80
8.4　依存性試験 80
8.5　代謝物の毒性試験 80
8.6　不純物の毒性試験 80
8.7　その他の試験 81
8.7.1　イボシデニブの BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み光毒性試験 81
8.7.2　[redacted]の光毒性 82
8.7.3　添加剤 PVAP 及び HPMCAS 82
8.7.3.1　PVAP 83
8.7.3.2　HPMCAS 86

9.　考察及び結論 90
9.1　ラット及びサルの毒性試験を通じた死亡例及び毒性標的器官の概要 93

10.　参考文献 102

表目次

表 1.1:1　毒性試験一覧 8
表 3.1:2　イボシデニブ（フリー体）のラットにおける 7 日間投与（1 日 2 回）毒性試験：投与群の構成及び 1 群あたりの動物数 15
表 3.2:3　ラットにおけるイボシデニブ 2 製剤（[redacted]及びフリー体）の 7 日間投与（1 日 2 回）毒性比較試験：投与群の構成及び 1 群あたりの動物数 17
表 3.2:4　ラットにおけるイボシデニブ 2 製剤（[redacted]及びフリー体）の 7 日間投与（1 日 2 回）毒性比較試験：試験で認められた所見のまとめ 18
表 3.3:5　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験の予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要 23
表 3.3:6　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験における 28/29 日目の血液学的検査及び凝固検査パラメーター平均値 29
表 3.3:7　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験における 28/29 日目の血清生化学的検査パラメーター平均値 31
表 3.4:8　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要 38
表 3.4:9　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了時）の血液学的検査値及び凝固検査値（平均値） 43
表 3.4:10 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了時）の血清生化学的検査値（平均値） 44
表 3.4:11 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了）の尿検査値（平均値） 45
表 3.8:12 イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験で認められた所見の概要 53
表 3.9:13 イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要 60
表 8.7:14 PVAP で実施された反復投与毒性試験の概要 84
表 8.7:15 PVAP で実施された生殖発生毒性試験の概要 85
表 9:16　GLP 適用 28 日間及び 3 カ月間経口投与（1 日 2 回）毒性試験におけるイボシデニブ曝露量とヒト曝露量の比較 91
表 9.1:17 GLP 適用経口投与（1 日 2 回）胚・胎児発生に関する試験における母動物及び胎児の無毒性量と最小毒性量 97

図目次

図 8.7:1　ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの UV-可視光スペクトル 82

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）
A/G	Albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANS	Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food	食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration × time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours	0 時間から投与後 12 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration × time curve from 0 to 24 hours	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
BID	Twice daily	1 日 2 回
C2D1	Cycle 2, Day 1	サイクル 2、1 日目
CBPI	Cytokinesis-blocked proliferation index	細胞質分裂阻害増殖指数
C_{max}	Maximum concentration	最高薬物濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最小薬物濃度
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPBS	Dulbecco’s phosphate-buffered saline	Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液
ECG	Electrocardiogram	心電図
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	Gestation day	妊娠日齢
GGT	Gamma glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
HDW	Hemoglobin distribution width	赤血球血色素濃度分布幅
hERG	Human *ether-à-go-go* related gene	ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子
HNSTD	Highest non-severely-toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HPBL	Human peripheral blood lymphocyte	ヒト末梢血リンパ球
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
HPMC-P	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) phthalate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）フタル酸エステル
IC_{50}	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDH1	Isocitrate dehydrogenase-1	イソクエン酸脱水素酵素 1
I_{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier potassium current	急速に活性化する遅延整流カリウム電流

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）
LD_{50}	Median lethal dose	50%致死量
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect-level	最小毒性量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MnPCE	Micronuclei in polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
MPE	Mean photo effect	－
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NA	Not applicable	該当なし
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
P450	Cytochrome P450	チトクロム P450
PIF	Photo irritation factor	－
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PVAP	Polyvinyl acetate phthalate	ポリ酢酸フタル酸ビニル
QTcB	Heart rate-corrected QT interval, Bazett’s correction	心拍数で補正した QT 間隔（Bazett's 補正）
RBC	Red blood cell	赤血球
RDW	Red cell distribution width	赤血球分布幅
SDD	Spray-dried dispersion	噴霧乾燥分散体
SDH	Sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
STD_{10}	Severely toxic dose resulting in 10% lethality	供試動物の 10% に重篤な毒性が発現する投与量
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration	最高濃度到達時間
TPGS	Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	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
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値
UV	Ultraviolet	紫外線
WBC	White blood cell	白血球

1.　まとめ

1.1　緒言

イボシデニブ（別名 AG-120 又は AGI-16678）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。

本邦における承認申請を支持するため、*in vitro* 毒性試験として医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の細菌を用いる復帰突然変異試験（4.1.2 項）及びヒト末梢血リンパ球を用いる哺乳類細胞小核試験（4.1.3 項）、並びに BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる GLP 光毒性試験（8.7.1 項）を実施した。*In vivo* 毒性試験として、Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルの GLP 適用 28 日間及び 3 カ月間投与試験、Sprague-Dawley ラット及び New Zealand White ウサギの GLP 適用胚・胎児発生に関する試験及びその用量設定試験、並びに Sprague-Dawley ラットを用いた GLP 小核試験を実施してイボシデニブの毒性プロファイルを評価した。イボシデニブの毒性プロファイルの特性を明らかにし、臨床開発及び承認申請を支持するために実施した非臨床試験の一覧を表 1.1:1 に示す。毒性試験の総合的な一覧を【2.6.7_1】項に示した。

毒性試験プログラムは、医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」[1)]、及び ICH S2(R1)ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」[2)]に従って実施した。主要な毒性試験はすべて、米国食品医薬品局（FDA）の GLP 要件に従って実施した。

初期の *in vivo* 安全性試験はイボシデニブのフリー体製剤を使用して実施した（2.1 項、3.1 項及び 3.5 項）。その後に実施したラットの経口投与薬物動態（PK）試験では、イボシデニブの[redacted]が、フリー体や[redacted]と比べて高い曝露量を示した（【2.6.4_3.2.1】項、試験番号【AG120-N-020-R1】）。Sprague-Dawley ラットの 7 日間投与毒性試験では、7 日目に試験に用いたすべての投与量で雌雄ともフリー体製剤より[redacted]製剤の曝露量が高値であった（3.2 項）。このため、その後実施したラットの 28 日間（3.3 項）及び 3 カ月間（3.4 項）反復投与毒性試験、ラットの胚・胎児発生に関する試験（6.2.1 項及び 6.2.2 項）並びに小核試験（4.2.1 項）では、イボシデニブの[redacted]製剤を使用した。なお、添加剤 PVAP をカニクイザルに投与期間 7 日間にわたり経口投与したときに毒性を示した（3.6 項）ため、その後のサルの毒性試験には PVAP を使用しなかった。添加剤 HPMCAS は忍容性が良好であり（3.10 項）、カニクイザルの経口投与で許容できるイボシデニブの曝露量を示した（【2.6.4_3.2.3】項）。したがって、その後のサルの非 GLP 7 日間反復投与試験（3.7 項）、並びにサルの GLP 28 日間（3.8 項）及び 3 カ月間（3.9 項）反復投与試験は、イボシデニブの[redacted]を使用して実施した。HPMCAS はウサギでも忍容性が良好であり、ウサギの 10 日間投与忍容性試験（6.2.3 項）及び胚・胎児発生に関する試験（6.2.4 項及び 6.2.5 項）にはイボシデ

ニブの [redacted] を使用した。イボシデニブはフリー体あるいは [redacted] 又は [redacted] との比 [redacted] (w/w) の [redacted] を使用した（毒性試験に使用したイボシデニブ原薬のバッチについては【2.6.7_4】項を参照）。イボシデニブの [redacted] 製剤（【2.3.P_2.2.1.3】項）は、本承認申請のピボタルな臨床試験（【AG120-C-009】試験）を含む臨床試験に使用されており、市販予定製剤である。毒性試験の概要では、投与量はすべて有効成分であるイボシデニブの量を示す。

イボシデニブを 2 種の動物で評価するため忍容性と曝露量が最適となるよう、ラット及びサルの反復投与毒性試験では、それぞれイボシデニブの [redacted] 及び [redacted] の製剤を使用した。GLP 適用の 28 日間及び 3 カ月間反復投与試験では、イボシデニブ [redacted] 製剤の安全性プロファイルをさらに確認するため、いずれも溶媒対照群に加えて溶媒+添加剤（ラットは PVAP、サルは HPMCAS）を投与する群を設定した。イボシデニブの安全性プロファイルは、[redacted] 製剤に使用した添加剤よりはむしろ動物におけるイボシデニブの曝露量に依拠する。

ICH S9 ガイドライン [1)] に従い、アザシチジンと併用投与したときのイボシデニブの毒性を評価する非臨床試験は必要とされないため実施していない。

アザシチジンは 2021 年に本邦で AML 患者への適応が承認されており、アザシチジンのヒトにおける毒性プロファイルもよく知られている。

AG120-C-009 試験で未治療の AML 患者にアザシチジンをイボシデニブと併用投与したとき、イボシデニブの薬力学的効果や PK に影響は認められなかった。アザシチジンと併用した場合のイボシデニブの臨床的安全性については、モジュール【2.7.4】に記載した。

表 1.1:1　毒性試験一覧

Study No., (Module 2.6.7, Section)	Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Admin.	Species	Test Article
Single-Dose Toxicity Studies				
Non-GLP Studies				
[AG120-N-040-R1], [2.6.7_5]	Single dose	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib free form
Repeat-Dose Toxicity Studies				
Non-GLP Studies				
[AG120-N-041-R1], [2.6.7_6]	7 days; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form
[AG120-N-044-R1], [2.6.7_6]	7 days; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib free form & [redacted]
[AG120-N-042-R1], [2.6.7_6]	7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib free form
[AG120-N-043-R1], [2.6.7_6]	7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-007-R1], [2.6.7_6]	7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-008-R1], [2.6.7_17]	7 days; BID	Nasogastric intubation	Monkey	HPMCAS & HPMC-P

表 1.1:1 毒性試験一覧（続き）

Study No., (Module 2.6.7, Section)	Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Admin.	Species	Test Article
GLP Studies				
[AG120-N-002-R1], [2.6.7_7.1]	28 days (14 days); BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-058-R1], [2.6.7_7.2]	3 months (28 days); BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-001-R1], [2.6.7_7.3]	28 days (14 days); BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-059-R1], [2.6.7_7.4]	3 months (28 days); BID	Nasogastric intubation	Monkey	Ivosidenib [redacted]
Genotoxicity Studies, *In Vitro*				
Non-GLP Studies				
[AG120-N-006-R1], [2.6.7_8.1]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium/ E. coli*	Ivosidenib free form
GLP Studies				
[AG120-N-003-R1], [2.6.7_8.2]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium/ E. coli*	Ivosidenib free form
[AG120-N-070-R1], [2.6.7_8.3]	4 h and 24 h	*In vitro*	Human peripheral blood lymphocytes	Ivosidenib free form
Genotoxicity Studies, *In Vivo*				
GLP Studies				
[AG120-N-071-R1], [2.6.7_9.1]	1 day; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
Reproductive and Developmental Toxicity Studies				
Non-GLP Studies				
[AG120-N-065-R1], [2.6.7_11]	10 days; BID	Oral gavage	Rabbit (nongravid)	Ivosidenib [redacted]
GLP Studies				
[AG120-N-063-R1], [2.6.7_13.1]	GD 6–GD 17; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-064-R1], [2.6.7_13.2]	GD 6–GD 17; BID	Oral gavage	Rat	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-066-R1], [2.6.7_13.3]	GD 7–GD 20; BID	Oral gavage	Rabbit	Ivosidenib [redacted]
[AG120-N-067], [2.6.7_13.4]	GD 7–GD 20; BID	Oral gavage	Rabbit	Ivosidenib [redacted]
Other Toxicity Studies				
Impurities (non-GLP)				
[ICH M7 assessment], [2.6.7_17]	NA	*In silico*	NA	Ivosidenib and starting materials, intermediates, organic reagents, and observed or potential related impurities in such compounds

表 1.1:1 毒性試験一覧（続き）

Study No., (Module 2.6.7, Section)	Duration of Dosing (Recovery Period)	Method of Admin.	Species	Test Article
Impurities (GLP)				
[AG120-N-074], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物B*
[AG120-N-075-R1], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物D*
[AG120-N-076-R1], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物E*
[AG120-N-082], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物C*
[AG120-N-085], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物F*
[AG120-N-086], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	不純物A*
[AG120-N-087], [2.6.7_17]	2 to 3 days exposure	*In vitro*	*S. typhimurium*/ *E. coli*	[redacted]
Phototoxicity (GLP)				
[AG120-N-062-R1], [2.6.7_17]	90 minutes	*In vitro*	3T3 mouse fibroblasts	Ivosidenib free form

Abbreviations: Admin. = Administration; BID = Twice daily; *E. coli* = *Escherichia coli*; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; HPMC-P = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) phthalate; NA = Not applicable; [redacted]; *S. typhimurium* = *Salmonella typhimurium*

以下の項で参照するヒトの曝露量比は、すべてヒトの推奨投与量 500 mg/日を使用した AG120-C-001 試験のサイクル 2 の 1 日目（C2D1）に観察された、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_{0-24}）117,348 ng•h/mL 及び最高薬物濃度（C_{max}）6,551 ng/mL の臨床曝露量との比較に基づいて算出した（【AG120-C-001】臨床試験報告書、参照）。AG120-C-001 試験は進行悪性血液腫瘍の被験者に 500 mg/日の用量で経口投与した第 I 相臨床試験であり、これは対象とする未治療の AML（イボシデニブとアザシチジンの併用療法）に対する用量と同一用量（500 mg/日）・投与経路である。したがって、未治療の AML（イボシデニブとアザシチジンの併用療法）での安全域を確立することを目的として、AG120-C-001 試験で算出した AUC_{0-24} 及び C_{max} 値は妥当と考えられる。未治療の AML 患者で、イボシデニブをアザシチジンと併用して評価した【AG120-C-009】試験では、イボシデニブ曝露量［AUC、C_{max} 及び最小薬物濃度（C_{min}）］の幾何平均値は AG120-C-001 試験と統計学的有意差がなかった。臨床 PK の詳細をモジュール【2.7.2】に示した。トキシコキネティクス（TK）試験の一覧を【2.6.7_2】項に、TK 試験全体について算出した 0 時間から投与後 12 時間までの AUC（AUC_{0-12}）及び C_{max} 値を【2.6.7_3】項に示した。

サルの単回投与試験を除いて、すべての毒性試験は 1 日 2 回（BID）投与で実施した。1 日 1 回投与で最高血漿中濃度／トラフ濃度比が最小を維持する曝露量を示したイボシデニブの臨床 PK プロファイルに近づけるために、ラット及びサルの 3 カ月間投与毒性試験並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験は 1 日 2 回投与で実施した。1 日 2 回投与のため、毒性試験の

* 新薬承認情報提供時に置き換え

AUC 値は AUC_{0-12} 値で算出される。毒性試験における AUC_{0-12} 値を 2 倍して AUC_{0-24} 値を算出し、その値をヒトの AUC_{0-24} 値（117,348 ng•h/mL）で除して毒性試験とヒトの曝露量の比較を行った。

1.2　毒性試験の概要

実施した非臨床毒性試験から、イボシデニブは IDH1 遺伝子変異を有する AML 患者への適応を支持する本承認申請に十分な非臨床安全性プロファイルを示した。イボシデニブは推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒトの曝露量（AUC_{0-24}）に対して、ラット 3 カ月間投与試験の曝露量（AUC_{0-24}）は 0.5～1.1 倍、サルの 3 カ月間投与試験は 2.3 倍であり良好な忍容性を示した。

ラットでは、500 mg/kg/日（3 カ月間投与試験の最高用量）の投与量は 3 カ月間の投与期間にわたって忍容性が認められ、本薬に関連する瀕死例や死亡はなかった。この投与量で雄及び雌ラットの 90 日目の血漿 AUC_{0-12} 値はそれぞれ 29,000 及び 62,000 ng•h/mL であり、この値から算出した AUC_{0-24} 値は推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒトの AUC_{0-24} 値に対して約 0.5～1.1 倍に相当する。これは 28 日間投与試験の 500 mg/kg/日投与で試験終了時に認められた AUC_{0-12} 値とも非常に似ており、500 mg/kg/日の投与量でもイボシデニブの忍容性が認められた。ラット 3 カ月間投与試験の 500 mg/kg/日で認められた標的器官とその所見として、肝酵素誘導と一致する肝臓及び甲状腺の所見、並びに赤血球再生反応と一致する赤血球パラメーターの変化及び脾臓の髄外造血が認められた。骨髄間質細胞増殖が雄 1 例で観察された。血清カリウム濃度の減少と相関したカリウム成分の尿排泄の増加も観察された。ラットの 3 カ月間投与試験で観察された所見は、新規所見である尿中カリウム排泄の増加を除き、大部分は 28 日間投与試験の忍容量で認められた所見と一致する。28 日間及び 3 カ月間投与試験の 500 mg/kg/日で認められたすべての有意な所見は、それぞれ 14 日間又は 28 日間の休薬期間後に一部又は完全に回復が認められた。

サルでは、180 mg/kg/日（3 カ月間投与試験の最高用量）の投与量は 3 カ月間の投与期間にわたって良好な忍容性が認められ、本薬と関連する瀕死例や死亡はなかった。投与量 180 mg/kg/日における 90 日目の血漿 AUC_{0-12} 値（雌雄合算）は 134,000 ng•h/mL であり、この値から算出した AUC_{0-24} 値は推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒトの AUC_{0-24} 値に対して約 2.3 倍であった。この用量で観察された所見として、間歇的な下痢及び肝酵素誘導と一致する肝臓所見が認められた。試験の終盤（12 週目）に心血管系の評価を実施した結果、個々の動物では本薬と関連する可能性のある又は可能性が高い心拍数で補正した QT 間隔［Bazett's 補正（QTcB）］の延長が認められた（試験結果は【2.6.2_4.2.2】項で考察する）。すべての所見は 28 日間の休薬期間後に一部又は完全に回復が認められた。サルの 3 カ月間投与試験で観察された所見は、大部分が 28 日間投与試験の忍容量で認められた所見と一致する。

GLP 適用の胚・胎児発生に関する試験では、妊娠した雌 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブを 20、100 及び 500 mg/kg/日の用量で経口投与した。いずれの投与量でも母動物に有害所見が認められなかったことから、投与量 500 mg/kg/日が母動物の毒性に関する無毒性量（NOAEL）と考えられた。この投与量の母動物で算出した血漿 AUC_{0-24} 値は、推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒト AUC_{0-24} 値の 2.0 倍であった。500 mg/kg/日で平均胎児体重の低値が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。この投与量の母動物で算出

した血漿 AUC_{0-24} 値は、推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒト AUC_{0-24} 値の 0.4 倍であった。500 mg/kg/日では胎児の骨化遅延又は未骨化も観察され、胎児体重の低値に伴う二次的影響と考えられた。イボシデニブの胎児血漿中の平均濃度は、妊娠 17 日の投与 2 時間後に母動物の血漿中濃度の 0.0808～0.156 であった。

GLP 適用の New Zealand White ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、イボシデニブを 30、90 及び 180 mg/kg/日の用量で経口投与した。投与量 180 mg/kg/日で瀕死例、流産、臨床症状並びに体重増加量及び摂餌量に対する影響が認められたことから、90 mg/kg/日が母動物の毒性に関する無毒性量と考えられた。180 mg/kg/日では胎児体重の減少並びにそれと関連した胎児の骨化遅延又は未骨化及び脾臓の小型化の所見が認められたことから、胎児の発生に関する無毒性量も 90 mg/kg/日と考えられた。投与量 90 mg/kg/日の母動物で算出した血漿 AUC_{0-24} 値は、推奨投与量 500 mg/日における C2D1 のヒト AUC_{0-24} 値の 1.4 倍であった。イボシデニブの胎児血漿中の平均濃度は、妊娠 21 日の投与 2 時間後に母動物の血漿中濃度の 0.0313～0.204 であった。

イボシデニブは GLP 適用の *in vitro* 復帰突然変異試験、GLP 適用のヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 小核試験、及び GLP 適用の Sprague-Dawley ラットを用いる *in vivo* 小核試験で遺伝毒性を示さなかった。本薬は GLP 適用の BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 試験で光毒性作用を示さなかった。

2.　単回投与毒性試験

イボシデニブの単回投与毒性はカニクイザルで評価した（試験番号 AG120-N-040-R1）。げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施していない。ラットを用いた短期反復投与毒性試験では、初回投与後に以下の所見が認められた。

Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験（試験番号【AG120-N-041-R1】）では、動物にイボシデニブのフリー体を 50、150 及び 500 mg/kg/日（それぞれ 25、75 及び 250 mg/kg/dose）の用量で投与した。本試験で初回投与後に本薬と関連する臨床症状はみられず、死亡例もなかった。イボシデニブの全身曝露量は、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} で推定したように 50～500 mg/kg/日で用量比を下回って増加した。t_{max} はおおむね投与量の増加とともに上昇し、2.00～8.00 時間の範囲であった。

イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）忍容性試験（試験番号【AG120-N-044-R1】）では、動物にイボシデニブの [redacted] 又はフリー体を 1,000 又は 2,000 mg/kg/日（それぞれ 500 又は 1,000 mg/kg/dose）の用量で投与した。イボシデニブフリー体の 2,000 mg/kg/日群で投与 0 日目に雌 1 例の死亡が発見され、投与過誤による死亡であった。2,000 mg/kg/日群（[redacted] とフリー体の両方）で、初回投与の 24 時間後に四肢の潮紅が観察された。1,000 及び 2,000 mg/kg/日群（[redacted] とフリー体の両方）で排泄物に関連する所見（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）、並びに体表各部位で赤色／黄色及び透明物質の付着所見が認められた。ラットの投与量 1,000 mg/kg/日ではイボシデニブの [redacted] とフリー体製剤のいずれも忍容性が認められ、投与量 2,000 mg/kg/日では [redacted] 製剤で忍容性が認められた。

2.1　イボシデニブのカニクイザルにおける漸増経口（経鼻胃管）投与用量設定試験

試験番号【AG120-N-040-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_5】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、カニクイザルにイボシデニブのフリー体を単回経口（経鼻胃管）投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価することを目的として実施した。

試験デザイン

雄カニクイザルの 5 群に、イボシデニブのフリー体（バッチ No. [redacted]）を溶媒［30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% 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］に溶解して、単回経口（経鼻胃管）投与した。投与量を 10、25、50、100 及び 250 mg/kg とした。投与容量は全群 5 mL/kg とした。各群とも同一の雄 3 匹を使用した。毎回の投与後 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。動物の死亡又は瀕死例、一般症状観察、詳細な身体的検査及び体重測定を実施した。毎回の投与前及び投与後に全動物から TK 評価用の血液試料を採取した。最後のウォッシュアウト期間終了後に、すべての動物を試験施設の動物コロニーに戻した。

結果

全例が試験終了まで生存した。試験期間中に食欲不振の観察所見や本薬に関連する体重への影響は認められなかった。イボシデニブの投与量 10、25 又は 50 mg/kg で、本薬に関連した臨床症状は確認されなかった。これらの投与量で血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 値はそれぞれ 18,400、51,100 及び 93,700 ng•h/mL、血漿中の平均 C_{max} 値はそれぞれ 2,480、5,840 及び 10,600 ng/mL であった。イボシデニブを 100 mg/kg 投与後の臨床症状として、1 例で軟便及び食餌を含む嘔吐、他の 1 例で投与後 1～2 時間／約 4 時間に軟便が観察された。投与量 100 mg/kg では、血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値はそれぞれ 148,000 ng•h/mL 及び 16,300 ng/mL であった。本薬を 250 mg/kg 投与後には、臨床症状として 2 例で投与後約 4 及び 8 時間に軟便又は食餌を含む嘔吐が認められた。投与の翌日には、全 3 例で嘔吐（食餌／白色物質）が認められた。また、1 例で口の周囲に湿った透明物質が観察された。本投与量で血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 214,000 ng•h/mL 及び 24,600 ng/mL であった。

結論

本試験の成績から、イボシデニブのフリー体を雄カニクイザルに単回経口投与すると、投与量 100 mg/kg まで忍容性が良好であり、投与量 250 mg/kg で忍容性がみられた。100 mg/kg における血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 148,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 2.5 倍）及び 16,300 ng/mL であった。250 mg/kg での血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 214,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 3.6 倍）及び 24,600 ng/mL であった。

3.　反復投与毒性試験

3.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号【AG120-N-041-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_6】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、Sprague-Dawley ラットにイボシデニブのフリー体を 1 日 2 回、少なくとも 7 日間連続で強制経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価することを目的として実施した。

試験デザイン

本試験の投与群と 1 群あたりの動物数の概略を表 3.1:2 に示す。

表 3.1:2　イボシデニブ（フリー体）のラットにおける 7 日間投与（1 日 2 回）毒性試験：投与群の構成及び 1 群あたりの動物数

Group Number [1]	Test Article	Dosage Level (mg/kg/day)	BID Dosage Level (mg/kg/dose)	Test Article Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	Number of Males [2]
1	Vehicle	0	0	0	10	5/0
2/2A [1]	Ivosidenib	50	25	2.5	10	5/3
3/3A [1]	Ivosidenib	150	75	7.5	10	5/3
4 [1, 3]	Vehicle	0	0	0	10	5/0
5/5A [1, 3]	Ivosidenib	500	250	25	10	5/3

Source: Report [AG120-N-041-R1].
Abbreviations: BID = twice daily.
1）　Group numbers presented as toxicology groups/TK groups. Groups 2A, 3A and 5A were dosed with formulations prepared in the same fashion as for main study Groups 2-5 and initiated dosing on the same days as their respective toxicology group animals. Groups 4 and 5/5A were dosed after the effects in Groups 2, 2A and 3, 3A were determined.
2）　Numbers of males presented as toxicology groups/TK groups.
3）　Dosed for 5 consecutive days due to limited availability of the test article.

雄 Sprague-Dawley ラットの毒性評価群 3 匹及び TK 群 3 匹に、イボシデニブのフリー体（バッチ No. [redacted]）を溶媒（30%プロピレングリコール/5%エタノール/10% TPGS/1% HPMCAS、脱イオン水）に溶解して 1 日 2 回（約 12 時間間隔）強制経口投与した。投与量は 50、150 及び 500 mg/kg/日（それぞれ 25、75 及び 250 mg/kg/dose）とした。被験物質の供給に制約があるため、500 mg/kg 群及び対応する溶媒投与群の動物は 5 日間のみ連続投与し、これ以外の群の動物は連続 7 日間投与した。動物の死亡又は瀕死例、一般症状観察及び詳細な身体的検査、体重及び摂餌量測定、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）、器官重量測定、並びに肉眼的検査及び病理組織学的検査を実施した。TK 群のラットから、投与初日（0 日目）の 1 回目の投与後、並びに最終日（4 又は 6 日目）の 1 回目の投与前及び投与後に、薬物濃度測定用の血液試料を採取した。

結果

投与量 500 mg/kg/日では本薬に関連する所見として、非有害なプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長及びコレステロールの増加、肝臓重量の増加とそれに関連する小葉中心性肝細胞肥大及び門脈周囲性肝細胞空胞化、並びに甲状腺／上皮小体重量の増加とそれに関連する甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められたのみであった。この投与量における 4 日目の血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 35,100 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.6 倍）及び 5,210 ng/mL であった。投与量 150 mg/kg/日では本薬に関連する所見として、肝臓重量の高値とそれに関連する門脈周囲性肝細胞空胞化、及び甲状腺／上皮小体重量の増加とそれに関連する甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められたのみであった。この投与量における 6 日目の血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 19,700 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.3 倍）及び 3,590 ng/mL であった。投与量 50 mg/kg/日では本薬に関連する所見として、肝臓重量の高値とそれに関連する肝細胞の小葉中心性肥大及び門脈周囲性空胞化、並びに甲状腺／上皮小体重量の増加とそれに関連する甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められたのみであった。この投与量における 6 日目の血漿中の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 11,200 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.2 倍）及び 2,430 ng/mL であった。

結論

雄 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブのフリー体を投与量 50 及び 150 mg/kg/日（25 及び 75 mg/kg/dose）で連続 7 日間、又は投与量 500 mg/kg/日（250 mg/kg/dose）で連続 5 日間、1 日 2 回（約 12 時間間隔）経口投与したとき忍容性が良好であった。肝細胞の小葉中心性肥大及び門脈周囲性空胞化、並びに甲状腺濾胞上皮細胞の肥大は非有害所見であり、これらの変化が観察されたすべての投与量で適応反応と考えられた。TK データでは、0 日目と比較して 6 日目（50 及び 150 mg/kg/日群）又は 4 日目（500 mg/kg/日群）にイボシデニブの血漿中濃度の減少が明らかとなり、1) 代謝の自己誘導、並びに 2) 肝細胞及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大は代謝誘導の結果生じた可能性が高いことが示唆された。

3.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 7 日間強制経口投与（1 日 2 回）忍容性試験

試験番号【AG120-N-044-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_6】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの 2 製剤［[redacted]（イボシデニブと添加剤との比[redacted]）及びフリー体］を 1 日 2 回、少なくとも 7 日間連続で強制経口投与したときの忍容性及び TK プロファイルを比較評価することを目的として実施した。

試験デザイン

本試験の投与群と 1 群あたりの動物数の概略を表 3.2:3 に示す。

表 3.2:3　ラットにおけるイボシデニブ 2 製剤（[redacted]及びフリー体）の 7 日間投与（1 日 2 回）毒性比較試験：投与群の構成及び 1 群あたりの動物数

Group Number	Test Article [1]	Dosage Level (mg/kg/day)	BID Dosage Level (mg/kg/dose)	Test Article Concentration [2] (mg/mL)	Number of Males [3]	Number of Females [3]
1	Vehicle 1	0	0	0	5/0	0/0
2	Ivosidenib (PVAP [4])	1,000	500	50	5/3	0/0
3	Vehicle 1	0	0	0	5/0	0/0
4	Ivosidenib (PVAP [4])	2,000	1,000	100	5/3	0/0
5	Vehicle 1	0	0	0	0/0	5/0
6	Ivosidenib (PVAP [4])	2,000	1,000	100	0/0	5/3
7	Vehicle 2	0	0	0	5/0	0/0
8	Ivosidenib (free form)	1,000	500	50	5/3	0/0
9	Vehicle 2	0	0	0	5/0	5/0
10	Ivosidenib (free form)	2,000	1,000	100	5/3	5/3

Source: Report [AG120-N-044-R1].
Abbreviations: BID = twice daily; PVAP = polyvinyl acetate phthalate.
1） Groups 1, 3, and 5 received the vehicle with equivalent amounts of PVAP excipient as Groups 2, 4, and 6, respectively. Vehicle 1 is 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade) prepared using vitamin E polyethylene glycol succinate. Vehicle 2 is 30% propylene glycol/5% ethanol/10% TPGS/1% HPMCAS (MF grade) in deionized water, prepared using propylene glycol.
2） A correction factor of 1.89 was used to account for content of ivosidenib in the formulation.
3） Numbers of males and females are presented as toxicology group/TK group.
4） Ivosidenib [redacted] formulation.

Sprague-Dawley ラットの毒性評価群 3 群及び TK 群 3 群に、イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒 1［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）、脱イオン水］に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 7 日間連続で強制経口投与した（表 3.2:3）。投与量は 1,000 mg/kg/日（500 mg/kg/dose）又は 2,000 mg/kg/日（1,000 mg/kg/dose）とした。同性の同時対照群には、毒性評価群と同じ投与法で同量の添加剤をミックスした [redacted]投与群の溶媒を投与した。投与容量は全群 10 mL/kg とした。

毒性評価群 2 群及び TK 群 2 群に、イボシデニブのフリー体（バッチ No. [redacted]）を溶媒 2［30%プロピレングルコール/5%エタノール/10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）、脱イオン水］に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 7 日間連続で強制経口投与した（表 3.2:3）。投与量は 1,000 mg/kg/日（500 mg/kg/dose）又は 2,000 mg/kg/日（1,000 mg/kg/dose）とした。同性の同時対照群には、各毒性評価群と同じ投与法でイボシデニブ群の溶媒を投与した。投与容量は全群 10 mL/kg とした。

評価パラメーターとして、動物の死亡又は瀕死例、一般症状観察、詳細な身体的検査、体重及び摂餌量測定、並びに臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査及び血清生化学的検査）を実施した。生存するすべての TK 用動物から、0 日目の 1 回目投与後 0.5、1、3、8、12 及び 24 時間、並

びに 6 日目の 1 回目投与前、投与後 0.5、1、3、8、12 及び 24 時間に薬物濃度測定用の血液試料を採取した。

結果

表 3.2:4　ラットにおけるイボシデニブ 2 製剤（[redacted]及びフリー体）の 7 日間投与（1 日 2 回）毒性比較試験：試験で認められた所見のまとめ

Group: Dosage[1]	**2: Ivosidenib 1000 mg/kg/day ([redacted])**	**4/6**[2]**: Ivosidenib 2000 mg/kg/day ([redacted])**	**8: Ivosidenib 1000 mg/kg/day (Free Form*)***	**10: Ivosidenib 2000 mg/kg/day (Free Form*)***
Sex	Male	Male/Female	Male	Male/Female
Number of tox rats	5	5/5	5	5/5
Number of TK rats	3	3/3	3	3/3
Early mortality	None	None	None	2[3]
Clinical observations (main study)	Flushed extremities, decreased defecation, soft feces, brown material around anogenital area, red/yellow or clear material on various body surfaces	Flushed extremities, decreased defecation, soft feces, brown material around anogenital area, red/yellow or clear material on various body surfaces	Flushed extremities, decreased defecation, soft feces, brown material around anogenital area, red/yellow or clear material on various body surfaces	Flushed extremities, decreased defecation, soft feces, brown material around anogenital area, red/yellow or clear material on various body surfaces
Body weights (Day 7, M/F)	↓BW gain	↓BW gain/↓BW (1%)	No effect	No effect
Hematology & coagulation (Day 7)	↑RDW, Plt, ↑PT, APTT, Fib ↓RBC, Hgb, Hct	Male (↑RDW, Plt, WBC, Lymph, Mono, PT, APTT, Fib; ↓RBC, Hgb, Hct) Female (↑HDW; ↓Retic, Eos)	↑Plt, RDW, HDW ↑PT, APTT, Fib ↓RBC, Hgb, Hct	Male (↑WBC, Lymph, Mono, Plt, RDW, HDW, PT, APTT, Fib; ↓RBC, Hgb, Hct) Female (↑Plt, APTT; ↓Hgb, PT, MCHC)
Serum chemistry (Day 7)	↓ Glucose ↑Creat, GGT, Chol, ↑Ca	↑Creat, GGT, Chol Male (↓Glucose; ↑Ca) Female (↓A/G; ↑Glob, SDH, Trig)	↓Glucose, A/G, ALP, AST ↑Alb, TP, Glob, GGT, Chol	↑ GGT, Chol ↓ALP, AST Male (↓Glucose, A/G; ↑Alb, TP, Glob) Female (↓ALT; ↑SDH, Trig)

表 3.2:4 ラットにおけるイボシデニブ 2 製剤（[redacted]及びフリー体）の 7 日間投与（1 日 2 回）毒性比較試験：試験で認められた所見のまとめ（続き）

Group: Dosage [1]	2: Ivosidenib 1000 mg/kg/day ([redacted])	4/6[2]: Ivosidenib 2000 mg/kg/day ([redacted])	8: Ivosidenib 1000 mg/kg/day (Free Form)	10: Ivosidenib 2000 mg/kg/day (Free Form)
Ivosidenib Day 6 C_{max} (ng/mL; M/F)	6,020	8,430/15,600	4,220	4,420/10,000
Ivosidenib Day 6 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	51,600	84,600/120,000	35,000	35,800/81,300
Ivosidenib Day 6 calculated AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	0.9	1.4/2.0	0.6	0.6/1.4

Source: Report [AG120-N-044-R1].
Abbreviations: A/G = albumin/globulin ratio; Alb = albumin; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AML = acute myeloid leukemia; APTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; AUC = area under the concentration × time curve; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BW = body weight; C2D1 = Cycle 2, Day 1; Ca = calcium; Chol = cholesterol; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; Creat = creatinine; Eos = absolute eosinophil count; F = female; Fib = fibrinogen; GGT = gamma glutamyltransferase; Glob = globulin; Hct = hematocrit; HDW = hemoglobin distribution width; Hgb = hemoglobin; Lymph = absolute lymphocyte count; M = male; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; Mono = absolute monocyte count; [redacted]; Plt = platelet; PT = prothrombin time; RBC = red blood cell count; RDW = red cell distribution width; Retic = absolute reticulocyte count; SDH = sorbitol dehydrogenase; TK = toxicokinetic; TP = Total protein; Trig = triglyceride; Tox = toxicology; WBC = white blood cell count

1）All increases and decreases represent comparison to appropriate vehicle control group on the same day; vehicle groups not represented in 表 3.2:4.
2）Groups 4 and 6 combined for toxicity findings.
3）One TK female in the 2000 mg/kg ivosidenib free form group was found dead on Day 0 due to gavage error. One TK male in the 2000 mg/kg ivosidenib free form group was found dead on Day 6, and it was uncertain whether the death was test article-related.
4）Based on AUC_{0-24} value of 117,348 ng•h/mL (C2D1 exposure at the recommended human daily dose of 500 mg). Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

イボシデニブフリー体 2,000 mg/kg/日 TK 群で、0 日目に雌 1 例が投与過誤のため死亡した。イボシデニブフリー体の 2,000 mg/kg/日 TK 群で、6 日目に雄 1 例の死亡が発見された。肉眼的検査で投与過誤を示す所見はみられなかった。試験計画書に従ってこの動物の病理組織学的検査は実施しなかった。なお、この動物の観察所見（振戦、半眼、呼吸困難及び排糞の減少）は本試験の他の動物では観察されなかった。したがって、この死亡例が本薬に関連するか否かは不明である。

イボシデニブ [redacted] の投与量 2,000 mg/kg/日では、本薬と関連する臨床症状は、試験期間を通じて 1 及び 2 日目に観察された四肢の潮紅、並びに排泄物に関連する所見（排糞の減

少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）のみであった（表 3.2:4）。雄で体重増加量がやや低値であり、雌でわずかに平均体重の減少が認められた。雄ラットの血液学的検査及び凝固検査パラメーターで、本薬に関連する変化として白血球（WBC）、リンパ球、単球、血小板数及び赤血球分布幅（RDW）の増加、赤血球（RBC）数、血色素量及びヘマトクリットの減少、並びに PT、APTT の延長及びフィブリノゲンの増加が認められた。雌ラットの血液学的検査及び凝固検査パラメーターで、本薬に関連する変化として網状赤血球絶対数及び好酸球数の減少、並びに赤血球血色素濃度分布幅（HDW）の増加が認められた。雄で本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、コレステロール、クレアチニン及びカルシウム濃度の増加、並びにブドウ糖濃度の減少が認められた。雌で本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、グロブリン、クレアチニン、GGT、ソルビトール脱水素酵素（SDH）、コレステロール及びトリグリセリドの増加、並びにアルブミン／グロブリン（A/G）比の低下が認められた。2,000 mg/kg/日における 6 日目の血漿中平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 84,600 及び 120,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対してそれぞれ 1.4 倍及び 2.0 倍）であり、C_{max} 値は雄と雌でそれぞれ 8,430 及び 15,600 ng/mL であった。

イボシデニブフリー体の投与量 2,000 mg/kg/日では、試験期間を通じて本薬に関連した排泄物の所見（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）が認められた（表 3.2:4）。6 日目の平均体重は対照群と同等であった。雄ラットで本薬に関連する血液学的検査及び凝固検査の変化として、白血球数の増加とそれと関連するリンパ球及び単球絶対数の増加、赤血球数の減少とそれに関連する血色素量及びヘマトクリットの減少、血小板数、RDW 及び HDW の増加、並びに PT、APTT の延長及びフィブリノゲンの増加が認められた。雌ラットで本薬に関連する血液学的検査値の変化として、血色素量、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）及び PT の減少、並びに血小板数及び APTT の増加が認められた。雄ラットの本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、アルブミン、総タンパク、グロブリン、GGT 及びコレステロールの増加、並びに A/G 比、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びブドウ糖濃度の減少が認められた。雌では本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、GGT、SDH、コレステロール及びトリグリセリドの増加、並びに ALP、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び AST 濃度の減少が認められた。この群における 6 日目の血漿中平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 35,800 及び 81,300 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対してそれぞれ 0.6 倍及び 1.4 倍）であり、C_{max} 値は雄と雌でそれぞれ 4,420 及び 10,000 ng/mL であった。

イボシデニブ [redacted] の投与量 1,000 mg/kg/日は雄のみ投与した。本薬と関連する臨床症状は、試験期間を通じて 2 日目にのみ発現した四肢の潮紅、並びに排泄物に関連する所見（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）のみであった（表 3.2:4）。また、雄で平均体重増加量が同時溶媒対照群の動物と比べてわずかに低値であった。血液学的検査及び凝固検査パラメーターでは本薬に関連する変化として、白血球数、リンパ球数、血小板数及び RDW の増加、赤血球数、血色素量及びヘマトクリットの減少、並びに PT、APTT の延長及びフィブリノゲンの増加が認められた。本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、GGT、コレステロー

ル、クレアチニン及びカルシウムの増加、並びにブドウ糖濃度の減少が認められた。1,000 mg/kg/日における 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 51,600 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.9 倍）及び 6,020 ng/mL であった。

イボシデニブフリー体の投与量 1,000 mg/kg/日は雄のみ投与した。試験期間を通じて本薬に関連する排泄物の所見（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）が認められた（表 3.2:4）。6 日目の体重は対照群と同等であった。血液学的検査及び凝固検査で本薬に関連する変化として、平均赤血球数の減少とそれに関連する血色素量及びヘマトクリットの減少、血小板数、RDW 及び HDW の増加、並びに PT 及び APTT の延長及びフィブリノゲンの増加が認められた。本薬に関連する血清生化学的検査値の変化として、アルブミン、総タンパク、グロブリン、GGT 及びコレステロールの高値、並びに A/G 比、ALP 及びブドウ糖濃度の低値が認められた。1,000 mg/kg/日における 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 35,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.6 倍）及び 4,220 ng/mL であった。

結論

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブを 1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 7 日間連続して強制経口投与した結果、投与量 1,000 mg/kg/日ではイボシデニブの [redacted] とフリー体製剤のいずれも忍容性が認められ、投与量 2,000 mg/kg/日ではイボシデニブの [redacted] 製剤で忍容性が認められた。イボシデニブフリー体の投与量 2,000 mg/kg/日では、6 日目に TK 群の雄 1 例の死亡が発見され、この動物では本試験の他の動物で観察されない臨床症状がいくつか認められた。また、本例の肉眼的検査で投与過誤を示す所見はみられなかったため、イボシデニブの忍容性は不明確である。イボシデニブ [redacted] とイボシデニブフリー体のいずれも、すべての投与量で 6 日目のイボシデニブの全身曝露量が 0 日目より低値であった。また、イボシデニブを [redacted] 製剤で投与すると、イボシデニブのフリー体製剤と比較して評価した両投与量で雌雄ともに 6 日目の曝露量が高値であった。このため、GLP 適用の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間投与試験で使用する製剤として、イボシデニブの [redacted] 製剤を選定した。

3.3　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験

試験番号【AG120-N-002-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_7.1】項

試験の目的

本 GLP 試験は、Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を 1 日 2 回、少なくとも 28 日間連続で強制経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価すること、並びに少なくとも 14 日間の回復期間における影響の回復性、持続又は進行について検討することを目的として実施した。

試験デザイン

Sprague-Dawley ラットの毒性評価群 3 群（グループ 3～5）及び TK 群 3 群（グループ 3A～5A）に、イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン、脱イオン水）に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 28 日間連続で強制経口投与した。投与量はグループ 3/3A、4/4A 及び 5/5A で、それぞれ 100、500 及び 2,000 mg/kg/日（50、250 及び 1,000 mg/kg/dose、1 日 2 回投与）とした。同時溶媒対照群（グループ 1 及び 1A）には溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、グループ 2 及び 2A には高用量群（グループ 5/5A）［有効成分（API）と添加剤の割合 [redacted]］と同量の添加剤 PVAP を含む溶媒（溶媒+PVAP と記す）を同じ方法で投与した。投与容量は全群 10 mL/kg とした。グループ 1～5 は各群雌雄各 15 匹の動物で構成される。グループ 1A 及び 2A は各群雌雄各 3 匹、グループ 3A～5A は各群雌雄各 9 匹とした。毒性評価群は少なくとも 28 日間連続投与後に各群雌雄各 10 匹以内を剖検し、残りの各群雌雄各 5 匹以内は少なくとも 14 日間の回復（非投与）期間後に剖検した。生存する TK 用動物は、最後の採血（試験 28 日目）後に全例安楽死させた。

毒性評価として、全動物について死亡又は瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。一般症状観察を毎日行い、詳細な身体的検査を週 1 回（±2 日）実施した。各動物の体重を少なくとも週 1 回（±2 日）測定し、摂餌量を週 1 回（±2 日）測定した。眼科学的検査を-8 日目及び 24 日目に実施した。投与期間終了時（28/29 日目）及び回復期間終了時（42/43 日目）の剖検に割り付けたすべてのラットについて、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）を実施した。予定剖検時に全動物について全身の剖検を行い、特定の器官の重量を測定した。死亡又は切迫屠殺した全動物、並びに投与期間終了時剖検の溶媒対照群（グループ 1）及び 2,000 mg/kg/日群の全例について病理組織学的検査を実施した。この病理組織学的検査に基づいて標的組織を同定し、投与期間終了時剖検の 100、500 mg/kg/日群及び溶媒+PVAP 群（グループ 2）、並びに回復期間終了時剖検の全動物について病理組織学的検査を実施した。全動物について肉眼的病変も検査した。将来的に分析を実施する可能性があるため、肝臓の切片を採取し保存した（現在のところ分析は実施していない）。

TK 評価のため、0 及び 27 日目にグループ 1A 及び 2A は 1 回目の投与後約 4 時間、グループ 3A～5A は投与前（27 日目のみ）、1 回目の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）、並びに 2 回目の投与後 12 時間に雌雄各 3 匹から血液試料を採取した。最後の採血後（28 日目）に生存動物をすべて安楽死させ、将来的に分析を実施する可能性があるため、肝臓の試料及び脳全体を採取した（現在のところ分析は実施されていない）。

結果

予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要を表 3.3:5 に示す。

表 3.3:5　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験の予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要

Group: Dosage	**1: Vehicle [1]**	**2: Vehicle + PVAP [2]**	**Ivosidenib**		
			3: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	**4: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)**	**5: 2,000 mg/kg/day (1,000 mg/kg/dose)**
Number of toxicology rats/sex	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery
Number of TK rats/sex	3	3	9	9	9
Early mortality [3]	None	None	None	None	4/1 (M, Tox/TK) 5/4 (F, Tox/TK)
Clinical observations (main study)	None	Soft mucoid feces	None	Clear/red material on nose/mouth, swollen abdominal area (F)	Rales, thin body condition, extremities cool to touch, clear/red material on body surfaces, swollen abdominal area, abnormal feces including diarrhea, red mucoid feces, decreased defecation, feces smaller than normal, yellow material on various body surfaces
Clinical observations (recovery period)	None	None	None	None	None
Body weights (Day 27, M/F)	No effect	No effect	No effect	↓BW gain 4.2/2.8%	↓BW gain 18.1/6.3%
Body weights (Day 41, M/F)	No effect	No effect	No effect	No effect	↓BW gain 10.6% (M)
Hematology & coagulation (Day 28/29)	No effect	↑Neut (M), Mono (M)	↑APTT ↓RBC (F), Hgb (F), ↓Hct (F) ↑HDW (F)	↓RBC, Hgb, Hct, ↓MCHC ↑RDW, Retic, ↑APTT ↑Neut (M), ↑PT (M) ↑HDW (F) ↓Eos (F)	↓RBC, Hgb, Hct, ↓MCHC ↑RDW, Retic, ↑Neut, APTT, PT, ↑MCV, HDW ↑Fib (F) ↓Eos (F) ↑Mono (M)

表 3.3:5 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験の予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	**1: Vehicle** [1]	**2: Vehicle + PVAP** [2]	**Ivosidenib**		
			3: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	**4: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)**	**5: 2,000 mg/kg/day (1,000 mg/kg/dose)**
Hematology & coagulation (Day 42/43)	No effect	No effect	No effect	↓MCHC, HDW ↓RBC (M), ↓Hgb (M), ↑RDW (M), ↑Retic (M), ↑MCV (M)	↓RBC, Hgb, ↓MCHC, HDW ↑MCV, RDW ↑Retic (M) ↓Hct (M) ↑APTT (F)
Serum chemistry (Day 28/29)	No effect	↓Glucose (M), K (M)	↑Ca, Chol ↓AST ↓Glucose (M), ↓K (M) ↑GGT (F), TP (F), ↑Alb (F), ↑Glob (F)	↓Glucose, K, ↓AST ↑TP, Alb, ↑Glob, Ca, ↑GGT, Chol, SDH ↑T/D Bili (F), ↑BUN (F), ↑Creat (F) ↓A/G (F)	↓Glucose, K, ↓AST ↑TP, Glob, Ca, GGT, Chol, SDH, ↑T/D Bili, BUN, ↑Creat ↓A/G (F) ↑Alb (M)
Serum chemistry (Day 42/43)	No effect	↓K	No effect	↑Chol (F), ↑BUN (F)	↓K ↑Chol (F), BUN (F), ↑SDH (F) ↓Creat (M), ↓Glucose (M)
Urinalysis (Day 28/29)	No effect	↑Na ↑K (F), Cl (F)	↓pH (M) ↑Ca (M) ↑Cl (F)	↑Tot. vol. ↓pH ↑K (F) ↑Ca (M), Cl	↑Tot. vol. ↓pH, Creat. ↑K (F) ↑Ca (M), Cl
Urinalysis (Day 42/43)	No effect	No effect	No effect	No effect	↑K (M), Ca (M), ↑Cl (M), Creat (M), ↑Creat Clearance (M), ↑Tot. vol. (M) ↓pH (F)
Ophthalmology examination (Day 24)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Organ weights (Day 28/29)	No effect	↓Ovary (F)	↑Liver, ↑Thyroid / Parathyroid, ↓Thymus (M), ↓Pituitary (F)	↑Liver, ↑Thyroid / Parathyroid, ↓Thymus (M), ↓Pituitary (F), ↓Prostate (M), ↓Uterus (F)	↑Liver, ↑Thyroid / Parathyroid, ↓Thymus, ↓Pituitary (F), ↓Prostate (M), ↓Uterus (F), ↓Ovary (F)

表 3.3:5 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験の予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle [1]	2: Vehicle + PVAP [2]	Ivosidenib		
			3: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	4: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)	5: 2,000 mg/kg/day (1,000 mg/kg/dose)
Organ weights (Day 42/43)	No effect	No effect	↑Thyroid / Parathyroid, ↑Liver (F)	↑Thyroid / Parathyroid, ↑Liver, ↑Spleen (M)	↑Thymus / Parathyroid, ↑Liver, ↑Spleen (M), ↓Pituitary (F)
Microscopic examination (Day 28/29)	No effect	Perianal skin erosion; squamous epithelium hyperplasia in the rectum; increased mucin in salivary gland (F)	Thyroid: Follicular cell hyperplasia Liver: Hepatocellular hypertrophy; subcapsular hepatocellular necrosis (M) Spleen: Extramedullary hematopoiesis & increased brown pigment (F) Kidney: Tubular vacuolation (F)	Thyroid: Follicular cell hyperplasia Liver: Hepatocellular hypertrophy; subcapsular hepatocellular necrosis Spleen: Extramedullary hematopoiesis & increased brown pigment Stomach: Erosions of the glandular stomach Pituitary: Pars distalis vacuolation (M) Kidney: Tubular vacuolation (F)	All findings observed at 500 mg/kg/day plus the following: Stomach: Nonglandular stomach limiting ridge hyperplasia (M) Salivary gland: Increased mucin (F) Thymus: Atrophy and lymphoid necrosis (F) Uterus: Atrophy (F) Liver: Subcapsular hepatocellular necrosis only in F Kidney: Tubular vacuolation (M) and necrosis (F)
Microscopic examination (Day 42/43)	No effect	No effect	Liver: Hepatocellular hypertrophy (F) Spleen: increased brown pigment (F)	Liver: Hepatocellular hypertrophy; subcapsular hepatocellular necrosis (F) Spleen: Increased brown pigment; extramedullary hematopoiesis (M)	Liver: Hepatocellular hypertrophy; subcapsular hepatocellular necrosis (M) Spleen: Increased brown pigment; extramedullary hematopoiesis (M)
Ivosidenib Day 0 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	7,830/8,620	15,100/16,400	19,300/19,800
Ivosidenib Day 27 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	3,190/5,190	5,700/9,150	8,850/18,100

表 3.3:5 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験の予定剖検時まで生存したラットで認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle [1]	2: Vehicle + PVAP [2]	Ivosidenib		
			3: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	4: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)	5: 2,000 mg/kg/day (1,000 mg/kg/dose)
Ivosidenib Day 0 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	61,600/65,500	161,000/171,000	193,000/204,000
Ivosidenib Day 27 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	11,900/17,000	30,100/59,000	69,500/101,000
Ivosidenib calculated Day 0 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	1.0/1.1	2.7/2.9	3.3/3.5
Ivosidenib calculated Day 27 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	0.2/0.3	0.5/1.0	1.2/1.7

Source: Report [AG120-N-002-R1].

Abbreviations: A/G = albumin/globulin ratio; Alb = albumin; AML = acute myeloid leukemia; APTT = activated partial thromboplastin time; AUC = area under the concentration × time curve; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; BW = body weight; C2D1 = Cycle 2, Day 1; Ca = calcium; Chol = cholesterol; Cl = chloride; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; Creat = creatinine; Eos = absolute eosinophil count; F = female; Fib = fibrinogen; GGT = gamma glutamyltransferase; Glob = globulin; Hct = hematocrit; HDW = hemoglobin distribution width; Hgb = hemoglobin; K = potassium; M = male; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = mean corpuscular volume; Mono = absolute monocyte count; Na = sodium; NA = not applicable; Neut = absolute neutrophil count; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; PT = prothrombin time; RBC = red blood cell count; RDW = red cell distribution width; Retic = absolute reticulocyte count; SDH = sorbitol dehydrogenase; T/D bili = total and direct bilirubin; TK = toxicokinetic; Tot. vol = total volume; TP = total protein; Tox = toxicology.

1） All increases and decreases represent comparison to Group 1 on the same day.

2） Equivalent level of PVAP as in Group 5.

3） Most test article-related mortality occurred between Days 2 and 6, except for 1 toxicology group male and 1 TK group female euthanized in extremis on Days 20 and 19, respectively. The cause of death/moribundity was determined only for toxicology animals. The cause of death/moribundity (except for the male euthanized in extremis on Day 20) was moderate, bridging, centrilobular hepatocellular degeneration. Other contributory factors included tubular necrosis in the kidney, cortical and medullary tubular vacuolation in the kidney, atrophy of small intestines, hypocellularity, hemorrhage and necrosis of the femoral and/or sternal bone marrow and erosions of the glandular stomach. The cause of moribundity for the male euthanized on Day 20 was mucosal atrophy of the intestines, erosions/ulcerations of the glandular stomach, and lymphoid depletion and necrosis of the lymphoid organs.

4） Based on AUC_{0-24} value of 117,348 ng•h/mL (C2D1 exposure at the recommended human daily dose of 500 mg). Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in

combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

<u>動物の生死</u>

2,000 mg/kg/日群の雄 5 例（毒性 4 例、TK 1 例）及び雌 9 例（毒性 5 例、TK 4 例）は、死亡を発見又は瀕死状態で安楽死させた。非忍容量で認められたこれらの死亡例は、毒性評価群の雄 2 例を除いて本薬に関連する死亡と考えられた。500 mg/kg/日で死亡例はみられなかった。

20 及び 19 日目にそれぞれ切迫屠殺した毒性評価群の雄 1 例及び TK 群の雌 1 例を除いて、本薬に関連する死亡例の多くは試験の初期（2～6 日目）に認められた。毒性評価群（20 日目に切迫屠殺した雄を除く）に関しては、中等度の小葉中心性肝細胞変性／架橋壊死が死因と考えられた。肝細胞変性／壊死に伴う出血が認められた。リンパ節、心臓及び肺など他の組織にも出血が認められ、肝臓における凝固因子の産生減少の所見と一致した。これらの動物で瀕死状態／死亡の原因と考えられる他の病理組織学的所見として、腎臓の尿細管壊死、腎皮質及び髄質の尿細管細胞空胞化、小腸の粘膜萎縮、大腿骨／胸骨骨髄の低細胞性、出血及び壊死、並びに腺胃のびらんが認められた。2～4 日目のすべての死亡例で、頸部の組織・器官にこれ以外の病理組織学的所見が認められた。それらの所見として、食道、喉頭及び咽頭の炎症又はびらんを伴う／伴わない出血、下顎リンパ節の好中球浸潤又は急性炎症、並びに空胞化マクロファージを伴う腋窩リンパ節の洞組織球増殖が認められた。これらの所見は溶媒対照群及び低用量群で認められないことから、強制経口投与の刺激／損傷に伴う二次的変化の可能性が非常に高く、本薬に関連した急性肝障害及び二次的な凝固時間の延長によって悪化した可能性が考えられる。20 日目に瀕死状態で切迫屠殺した 2,000 mg/kg/日群の雄の死因は、腸管の粘膜萎縮、腺胃／直腸のびらん／潰瘍、並びにリンパ系器官のリンパ球枯渇及びリンパ壊死と判明し、この動物では瀕死状態に至った一因と考えられる腎尿細管壊死も認められた。2,000 mg/kg/日群で早期死亡の 2 例は、本薬投与とは関連がないと考えられた。これらの死因は投与過誤（1 日目に死亡を発見した雄 1 例）及び腎盂炎（28 日目に死亡を発見した雄 1 例）であった。これ以外のすべての動物は予定剖検まで生存した。

<u>一般症状</u>

2,000 mg/kg/日群の早期死亡例及び生存動物の両方で通常観察された本薬に関連する臨床症状として、ラッセル音、削痩、四肢の冷触感、腹部膨満、体表各部位（前肢、鼻、口、頸部腹側及び体幹腹側）における赤色／透明物質、糞の異常、及び体表各部位の黄色物質が観察された。また、2,000 mg/kg/日群の雄 1 例で努力性呼吸が認められた。この非忍容量で観察された少数の呼吸器症状は、呼吸系に対する直接的な影響と言うよりむしろ動物の全身状態の悪化に伴う二次的な影響と考えられた。本薬に関連する臨床症状の鼻口部の透明／赤色物質は 500 mg/kg/日群の雌雄で観察され、腹部膨満は 500 mg/kg/日群の雌 2 例で認められた。100 mg/kg/日群の動物では、本薬に関連する臨床症状は観察されなかった。臨床症状はすべて 14 日間の休薬期間で完全に回復した。PVAP に関連する臨床症状として、軟便／粘液便及び肛門生殖器周囲の褐色物質が観察された。

体重及び摂餌量

投与期間を通じて 2,000 mg/kg/日群の雄で体重増加量が少なく、500 mg/kg/日群の雄並びに 500 及び 2,000 mg/kg/日群の雌で体重がわずかに低値であった。この変化は 0～2 日目に平均体重が減少した 2,000 mg/kg/日群の雌を除いて、おおむね 7～14 日目に始まり投与期間終了までみられた。投与期間終了時の体重は、溶媒対照群と比較して 500 及び 2,000 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 4.2%及び 18.1%、500 及び 2,000 mg/kg/日群の雌でそれぞれ 2.8%及び 6.3%低値であった。100 mg/kg/日群の動物では体重に本薬と関連する影響はみられなかった。14 日間の休薬期間後には、500 mg/kg/日群の雄並びに 500 及び 2,000 mg/kg/日群の雌の体重は完全に回復した。2,000 mg/kg/日群の雄の体重は一部回復したが、対照群より 10.6%低値であった。体重には PVAP と関連する影響はみられなかった。

投与期間を通じて 2,000 mg/kg/日群の雄で摂餌量が低値、500 mg/kg/日群の雄でわずかに低値であり、2,000 mg/kg/日群の雌では 0～7 日目に摂餌量が低値であった。100 mg/kg/日群では摂餌量に本薬と関連する影響はみられなかった。本薬と関連した摂餌量への影響は、14 日間の休薬期間中に完全に回復した。摂餌量には PVAP と関連する影響はみられなかった。

血液学的検査及び凝固検査

血液学的検査及び凝固検査パラメーターの平均値を表 3.3:6 に示す。

表 3.3:6　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験における 28/29 日目の血液学的検査及び凝固検査パラメーター平均値

Group: Dosage	Males					Females				
	VEH	VEH + PVAP	Ivosidenib 100 mg/kg/day	Ivosidenib 500 mg/kg/day	Ivosidenib 2,000 mg/kg/day	VEH	VEH + PVAP	Ivosidenib 100 mg/kg/day	Ivosidenib 500 mg/kg/day	Ivosidenib 2,000 mg/kg/day
RBC (mil/µL)	8.32	8.25	8.19	**7.67****	**7.37****	8.16	8.18	**7.59****	**7.18****	**6.70****
Hgb (g/dL)	16.3	16.2	15.6	**14.5****	**14.1****	16.0	16.1	**14.8****	**13.2****	**12.8****
Hct (%)	48.5	48.5	47.1	**45.1****	**44.9****	46.4	46.5	**42.8****	**40.2****	**40.5****
MCV (fL)	58.3	58.9	57.6	58.8	**61.0**	56.8	56.8	56.4	56.0	**60.4****
MCHC (g/dL)	33.6	33.4	33.2	**32.2****	**31.4****	34.4	34.6	34.6	**32.8****	**31.5****
Retic (%)	1.6	1.7	1.7	**2.8***	**4.6****	1.5	1.5	2.3	**3.3****	**5.8****
Retic absolute (thous/µL)	136.8	138.4	141.1	**214.2***	**334.0****	124.0	122.3	174.0	**236.1****	**390.1****
RDW (%)	11.8	11.9	11.5	**13.8****	**15.0****	11.2	11.2	11.6	**13.4****	**14.8****
HDW (g/dL)	2.61	2.61	2.65	2.89	**3.34**	2.66	2.61	**3.32****	**3.54****	**3.17**
Fibrinogen (mg/dL)	318.5	318.5	326.4	327.5	358.3	252.4	268.1	251.5	271.9	**356.3****
PT (sec)	16.1	15.8	17.4	**22.3****	**26.7****	15.6	15.5	13.7**	14.3*	**17.0***
APTT (sec)	14.2	13.6	**17.4****	**20.7****	**20.6****	12.7	12.1	**14.3***	**15.2****	**15.1****
Neut absolute (thous/µL)	1.01	**1.47**	0.86	**1.41**	**2.15****	0.91	0.80	0.67	0.85	**1.07**
Mono absolute (thous/µL)	0.22	**0.27**	0.19	**0.30**	**0.39****	0.16	0.18	0.17	0.25	0.12
Eos absolute (thous/µL)	0.08	0.10	0.08	0.10	0.08	0.11	0.09	0.09	**0.04****	**0.02****

Source: Report [AG120-N-002-R1].

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; Eos = absolute eosinophil count; Hct = hematocrit; HDW = hemoglobin distribution width; Hgb = hemoglobin; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = mean corpuscular volume; Mono = absolute monocyte count; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; Neut = absolute neutrophil count; PT = prothrombin time; RBC = red blood cell count; RDW = red cell distribution width; Retic = absolute reticulocyte count; VEH = vehicle

Notes: **Bold** = Test article- or PVAP-related.

* = Significantly different from the control group at 0.05 using Dunnett's test.

** = Significantly different from the control group at 0.01 using Dunnett's test.

投与期間終了時剖検では、以下の本薬に関連する赤血球パラメーターの変化が認められた。100 mg/kg/日以上の雌及び 500 mg/kg/日以上の雄で赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低値、2,000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で HDW 値の高値、500 mg/kg/日以上の雌雄で RDW 値と網状赤血球絶対数／率の高値及び MCHC 値の低値、並びに 2,000 mg/kg/日の雌雄で平均赤血球容積（MCV）値の高値が認められた（表 3.3:6）。網状赤血球数、RDW、MCHC 及び MCV の変化は、赤血球数の減少に対する再生反応と考えられた。また、以下の本薬に関連する白血球パラメーターの変化が認められた。500 mg/kg/日以上の雄で単球絶対数の高値（PVAP に関連する影響の悪化）、500 mg/kg/日以上の雌で好酸球絶対数の低値、及び 2,000 mg/kg/日の雌雄で好中球絶対数の高値が認められた。これ以外の本薬に関連する変化として、500 mg/kg/日以上の雄及び 2,000 mg/kg/日の雌で PT が延長、100 mg/kg/日以上の雌雄で APTT が延長、並びに 2,000 mg/kg/日の雌で平均フィブリノゲン値が高値であった。PVAP に関連する白血球パラメーターの変化として、溶媒+PVAP 群の雄で好中球及び単球絶対数の高値、並びに 500 mg/kg/日群の雄で好中球数の高値が認められた。14 日間の休薬期間後には、本薬に関連する赤血球パラメーターの変化は、2,000 mg/kg/日群の雄を除いて、すべての群で大部分が回復した。本薬に関連する白血球パラメーターの変化は、すべての群で完全に回復した。2,000 mg/kg/日の雌で APTT の延長が部分的回復であったことを除いて、いずれの凝固系パラメーターも完全に回復した。回復期間終了時剖検では、以下のように本薬に関連する血液学的検査及び凝固検査パラメーターの変化が持続して認められた。500 mg/kg/日以上の雌雄で MCHC の低値、500 mg/kg/日以上の雄で網状赤血球絶対数／率の高値、500 mg/kg/日以上の雄及び 2,000 mg/kg/日の雌で赤血球数及び血色素量の低値、MCV 及び RDW 値の高値、2,000 mg/kg/日群の雄で平均ヘマトクリット値の低値、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌で平均 APTT 値の高値が認められた。

血清生化学的検査

血清生化学的検査パラメーターの平均値を表 3.3:7 に示す。

表 3.3:7　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験における 28/29 日目の血清生化学的検査パラメーター平均値

Group: Dosage	Males					Females				
	VEH	VEH + PVAP	Ivosidenib 100 mg/kg/day	Ivosidenib 500 mg/kg/day	Ivosidenib 2,000 mg/kg/day	VEH	VEH + PVAP	Ivosidenib 100 mg/kg/day	Ivosidenib 500 mg/kg/day	Ivosidenib 2,000 mg/kg/day
Albumin (g/dL)	3.8	3.7	3.9	**4.1****	**4.1***	4.1	4.0	**4.5****	**4.6****	4.1
Total protein (g/dL)	6.2	6.1	6.5	**6.8****	**6.7***	6.5	6.4	**7.3****	**7.7****	**6.9**
Globulin (g/dL)	2.5	2.3	2.6	**2.7****	2.6	2.5	2.4	**2.9****	**3.1****	**2.8**
A/G ratio	1.54	1.60	1.53	1.48	1.54	1.68	1.66	1.56	**1.50***	**1.49***
Total bilirubin (mg/dL)	0.00	0.01	0.00	0.01	**0.10****	0.02	0.00	0.00	**0.04**	**0.06**
Urea nitrogen (mg/dL)	13.3	13.0	14.4	15.5	**17.3****	13.3	14.4	14.9	**16.4***	**18.8****
Creatinine (mg/dL)	0.36	0.32	0.35	0.38	**0.43****	0.40	0.38	0.42	**0.45**	**0.47***
AST (U/L)	73	73	**62***	**55****	**54****	73	72	**60***	**51****	**65**
GGT (U/L)	0.0	0.0	0.0	**6.9****	**27.6****	0.0	0.0	**0.4**	**10.0****	**32.1****
Glucose (mg/dL)	142	**120***	**113****	**103****	**96****	128	123	127	**111***	**106****
Cholesterol (mg/dL)	62	64	**71**	**148****	**192****	75	70	**111**	**230****	**269****
Calcium (mg/dL)	11.1	11.1	**11.4**	**11.5**	**11.5**	11.1	11.2	**11.7***	**12.1****	**11.6**
Potassium (mEq/L)	5.91	**5.29**	**5.19**	**5.18**	**4.84**	5.69	5.58	5.61	**4.79**	**4.72**
SDH (U/L)	7	6	8	**12**	**17***	7	7	6	**15****	**15***
Direct bilirubin (mg/dL)	0.00	0.00	0.00	0.01	**0.09****	0.00	0.00	0.00	**0.04****	**0.07****

Source: Report [AG120-N-002-R1].
Abbreviations: A/G: albumin/globulin ratio; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma glutamyltransferase; PVAP: polyvinyl acetate phthalate; SDH: sorbitol dehydrogenase; VEH: vehicle.
Notes: **Bold** = Test article- or PVAP-related.
* = Significantly different from the control group at 0.05 using Dunnett's test.
** = Significantly different from the control group at 0.01 using Dunnett's test.

投与期間終了時剖検では、以下の本薬に関連した血清生化学的検査パラメーターの変化が認められた（表 3.3:7）。血清タンパクの高値（雄の 500 mg/kg/日以上で総タンパク及びアルブミン、500 mg/kg/日でグロブリン、雌の 100 mg/kg/日以上で総タンパク及びグロブリン、並びに 100 及び 500 mg/kg/日でアルブミンの高値）が認められた。100 mg/kg/日以上の雌雄でカルシウム及びコレステロールの高値と AST の低値、100 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日以上の雌でブドウ糖及びカリウムの低値、500 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で GGT の高値、500 mg/kg/日以上の雌雄で A/G 比の低値（雌のみ）及び SDH の高値、並びに 2,000 mg/kg/日の雄及び 500 mg/kg/日以上の雌で総・直接ビリルビン、尿素窒素及びクレアチニンの高値が認められた。PVAP に関連する血清生化学的検査パラメーターへの影響として、溶媒+PVAP 群の雄でカリウム及びブドウ糖の低値が認められた。14 日間の休薬期間後には、100 及び 500 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で血清生化学的検査値への影響が完全に回復し、500 mg/kg/日群の雌では影響が部分的に回復した。回復期間終了時剖検では、2,000 mg/kg/日で本薬に関連した血清生化学的検査パラメーターの変化が持続した。雌で平均 SDH の高値、雄でクレアチニン及びブドウ糖の低値、並びに雌雄でカリウムの低値が認められた。また、500 mg/kg/日以上の雌でコレステロール及び尿素窒素の高値が認められた。回復期間終了時剖検では、PVAP に関連する血清生化学的検査パラメーターの変化として、溶媒+PVAP 群の雌雄でカリウムの低値が認められた。

<u>尿検査</u>

投与期間終了時剖検では、本薬に関連した尿検査パラメーターの変化として、100 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日以上の雌で pH の低値、500 mg/kg/日以上の雌雄で総尿量の高値、100 mg/kg/日以上の雌雄で総カルシウム及び補正総カルシウムの高値、500 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で補正総塩素の高値、並びに 2,000 mg/kg/日で補正クレアチニンクリアランスの低値が認められた。PVAP に関連する尿検査パラメーターへの影響として、溶媒+PVAP 群の雌雄でナトリウムの高値、並びに雌で補正総塩素及び総カリウムの高値が認められた。500 mg/kg/日以上の雌でみられた補正総カリウムの高値は、PVAP に関連する影響と考えられた。100 及び 500 mg/kg/日群でみられた尿検査パラメーターの変化は、14 日間の休薬期間後には完全に回復した。回復期間終了時剖検では、2000 mg/kg/日群の動物で本薬に関連する尿検査パラメーター変化が認められ、雌で pH の低値、雄で総尿量の高値、カリウム、カルシウム及び塩素総量・補正値の高値、補正総クレアチニンの高値、並びに補正クレアチニンクリアランスの高値が認められた。

<u>眼科学的検査</u>

本薬に関連した眼科学的変化はみられなかった。

<u>肉眼的所見</u>

早期死亡例では、盲腸、結腸、食道、肝臓、肺、胃及び胸腺で本薬と関連する肉眼的所見が認められた。投与期間終了時剖検では、本薬に関連する肉眼的所見として以下の変化が認められた。500 mg/kg/日以上の雌雄（2,000 mg/kg/日群で顕著）で胃内に濃密な白色内容物（PVAP 又は本薬

と関連)、500 及び 2,000 mg/kg/日群の雌各 1 例で肝臓の腫脹、2,000 mg/kg/日群の雄 1 例で胃のびらん及び 500 mg/kg/日群の雄 1 例で甲状腺の腫大、並びに 2,000 mg/kg/日群の各動物で脾臓・胸腺の小型化及び腺胃の暗赤色領域が認められた。100 mg/kg/日群の動物では本薬と関連する肉眼的所見はみられなかった。14 日間の休薬期間後には、本薬と関連する肉眼的所見はすべて完全に回復した。回復期間終了時剖検では、2,000 mg/kg/日群の雄で胃内に PVAP 又は本薬と関連する所見の濃密な白色内容物のみが認められた。

器官重量

投与期間終了時剖検では、本薬に関連する器官重量の変化として、100 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓及び甲状腺／上皮小体重量の高値、100 mg/kg/日以上の雄及び 2,000 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の低値、100 mg/kg/日以上の雌で下垂体重量の低値、500 mg/kg/日以上で前立腺及び子宮重量の低値、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌で卵巣重量の低値が認められた。卵巣重量の低値は溶媒+PVAP 群でも認められた。回復期間終了時剖検では、本薬に関連する器官重量の変化として、すべての本薬投与群で甲状腺／上皮小体重量の高値、100 mg/kg/日以上の雌及び 500 mg/kg/日以上の雄で肝臓重量の高値、500 mg/kg/日以上の雄で脾臓重量の高値、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌で下垂体重量の低値が持続して認められた。

病理組織学的所見

投与期間終了時剖検では、本薬と関連する以下の病理組織学的所見が観察された。100 mg/kg/日以上の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞の過形成／肥大（甲状腺重量の高値と相関する)、100 mg/kg/日以上の雌雄の肝臓で肝細胞肥大（肝臓重量の高値、GGT 及びコレステロールの高値、総・直接ビリルビンのごく軽度増加と相関する)、並びに 100 及び 500 mg/kg/日群の雄及び 500 mg/kg/日以上の雌で肝細胞壊死（SDH の高値と相関する）が認められた。被膜下でしばしば認められた軽微な肝細胞壊死は肝細胞肥大の結果と考えられ、早期死亡動物で観察された小葉中心性壊死とは異なる病理所見であった。これ以外の病理組織学的所見として以下の変化が認められた。500 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で脾臓に褐色色素及び髄外造血の増加（赤血球系の血液学的検査値の変化と相関する)、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌 1 例でリンパ壊死が認められた。2,000 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で腎尿細管細胞の空胞化、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌 1 例で腎髄質の尿細管細胞壊死（血清尿素窒素・クレアチニンの高値及び尿化学的検査値の変化と相関する）が認められた。500 mg/kg/日以上の雌雄で腺胃のびらん（肉眼的所見の赤色化／びらん領域と相関する)、並びに 2,000 mg/kg/日群の雌で散在性の粘膜下浮腫、亜急性炎症及び粘膜壊死が観察された。500 mg/kg/日以上の雄で下垂体前葉の空胞化、2,000 mg/kg/日群の雄で前胃境界縁の過形成、2,000 mg/kg/日群の雌で唾液腺ムチン（粘液成分）の増加、及び 2,000 mg/kg/日群の雌 1 例で唾液腺の萎縮、2,000 mg/kg/日群の雌で胸腺のリンパ壊死／萎縮及び子宮萎縮（それぞれ胸腺及び子宮重量の低値と相関する)、並びに 2,000 mg/kg/日群の雄 1 例で骨髄の間質過形成、及び 2,000 mg/kg/日群の雌 1 例で骨髄腔の出血が認められた。PVAP と関連する病理組織学的所見として、2,000 mg/kg/日群及び溶媒+PVAP 群の雌雄で直腸の粘

膜浮腫、混合型炎症性細胞浸潤、びらん／肛門周囲皮膚びらん及び扁平上皮過形成、並びに溶媒+PVAP 群の雌で唾液腺ムチンの増加が認められた。病理組織学的所見は、すべての群で大部分が 14 日間の回復期間で回復した。回復期間終了時剖検では、本薬と関連する以下のような病理組織学的所見が観察されたのみであった。500 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で肝臓に肝細胞肥大、2,000 mg/kg/日群の雄 1 例及び 500 mg/kg/日群の雌 1 例で肝臓被膜下の肝細胞壊死、500 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で脾臓に褐色色素の増加、並びに 500 mg/kg/日以上の雄で脾臓に髄外造血の増加が認められた。PVAP と関連する病理組織学的所見として、2,000 mg/kg/日群及び溶媒+PVAP 群の雄で直腸の扁平上皮過形成、並びに溶媒+PVAP 群の雌で脾臓に褐色色素の増加が認められた。

結論

Sprague-Dawley ラットに、イボシデニブの [redacted] を 2,000 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 28 日間連続で強制経口投与した結果、供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD_{10}）を超える死亡率となった。投与量 500 mg/kg/日では忍容性が認められた結果、死亡例はみられなかった。したがって、本試験条件下でイボシデニブの STD_{10} は 500 mg/kg/日を上回り、2,000 mg/kg/日未満であった。投与量 2,000 mg/kg/日の 0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 193,000 及び 204,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 3.3 及び 3.5 倍）であり、27 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値はそれぞれ 69,500 及び 101,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.2 及び 1.7 倍）であった。本試験の 6 日目までに発現した早期死亡の大半は、試験の早期にみられた $AUC_{0\text{-}12}$ の高値に起因する可能性が高い。投与量 500 mg/kg/日で認められた体重、多くの臨床病理学的パラメーター及び器官重量への影響、並びに病理組織学的変化の大部分は、肝細胞における酵素誘導（肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、ごく軽度のビリルビン増加、被膜下の肝細胞壊死及び甲状腺濾胞細胞の過形成）と一致する。0 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ 値［雄と雌でそれぞれ 161,000 及び 171,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}24}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 2.7 及び 2.9 倍）］と比較して、27 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ 値［それぞれ 30,100 及び 59,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.5 及び 1.0 倍）］が低いことから、代謝酵素の自己誘導が示唆される。この用量で認められた総・直接ビリルビンの軽微な増加（いずれも 0.04 mg/dL）は、肝細胞肥大による毛細胆管障害に伴う二次的な影響の可能性が考えられる。同様に、本用量で認められた肝細胞壊死は軽微かつ被膜下であることから、肝細胞肥大と関連した圧迫壊死の可能性が考えられる。本用量では本薬と関連する下垂体重量への影響、並びに腎臓、脾臓及び胃の病理組織学的変化も観察された。本薬と関連した血液学的検査値の変化は、赤血球の損失（出血）又は破壊（溶血）が原因の典型的な再生性貧血と一致する。胃のびらんや赤色粘液便などの失血を示唆する所見はみられたが、明白な出血の証拠はなかった。脾臓における褐色色素の増加も、潜在的な血管外溶血の結果生じたヘモジデリン含量の増加を示す可能性がある。投与量 500 mg/kg/日で認められた本薬に関連する所見の多くは、14 日間の休薬期間で部分的又は完全に回復した。雌雄で認められた赤血球パラメーターの変化は、

雌で大部分が回復したものの、持続して観察された。肝臓で雌雄に軽微～軽度のびまん性肝細胞肥大の持続が認められた。脾臓で雄に軽微な褐色色素の増加と軽微～軽度の髄外造血の増加が高頻度に観察され、雌に軽微～中等度の褐色色素の増加が認められた。投与量 100 mg/kg/日は忍容性が極めて良好であった。本用量で認められた影響は、臨床病理学的所見、肝細胞における酵素誘導（肝臓重量の増加、肝細胞肥大及び被膜下の肝細胞壊死）と一致する肝臓及び甲状腺の所見、並びに脾臓の髄外造血のみであった。この群でも同様に 27 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値［雄と雌でそれぞれ 11,900 及び 17,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.2 及び 0.3 倍）］は、0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値［それぞれ 61,600 及び 65,500 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.0 及び 1.1 倍）］より低かった。肝細胞の酵素誘導と関連する所見及び脾臓における褐色色素の増加を除いて、この投与量で認められたすべての所見は 14 日間の回復期間で完全に回復した。

3.4　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験

試験番号【AG120-N-058-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_7.2】項

試験の目的

本 GLP 試験は、Sprague-Dawley ラットにイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を 1 日 2 回、少なくとも 3 カ月間強制経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価すること、並びに少なくとも 28 日間の回復期間における影響の回復性、持続又は進行について検討することを目的として実施した。

試験デザイン

Sprague-Dawley ラットの毒性評価群 3 群（グループ 3～5）及び TK 群 3 群（グループ 3A～5A）に、イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコン、脱イオン水］に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 3 カ月間強制経口投与した。投与量はグループ 3/3A、4/4A 及び 5/5A で、それぞれ 20、100 及び 500 mg/kg/日とした。同時溶媒対照群（グループ 1 及び 1A）には溶媒を同じ投与法で投与した。また、グループ 2 及び 2A には高用量群（500 mg/kg/日）と同量の添加剤 PVAP を含む溶媒を投与した（溶媒+PVAP と記す）。投与容量は全群 10 mL/kg/dose とした。毒性評価群は各群雌雄各 15 匹の動物で構成される。グループ 1A 及び 2A は各群雌雄各 3 匹、グループ 3A～5A は各群雌雄各 9 匹の動物で構成される。毒性評価群は少なくとも 3 カ月間（13 週間）投与後に各群雌雄各 10 匹を剖検した。残りの各群雌雄各 4～5 匹は少なくとも 28 日間の休薬（回復）期間後に剖検した。生存する TK 用動物は、最後の採血（91 日目）後に全例安楽死させた。

毒性評価として、全動物について死亡又は瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。一般症状観察を毎日行い、詳細な身体的検査を週 1 回（±2 日）実施した。無作為化後に各動物の体重を週 1 回（±2 日）測定し、ケージ毎の摂餌量を週 1 回（±2 日）測定した。眼科学的検査を試験-2 週目及び 11 週目に実施した。投与期間終了時（13 週目）及び回復期間終了時（17 週目）の剖検に割り付けたすべての動物について、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び

尿検査）を実施した。予定剖検時に全動物について全身の剖検を行い、特定の器官の重量を測定した。死亡又は切迫屠殺した全動物、並びに投与期間終了時剖検の溶媒+PVAP 投与群（グループ 2）及び 500 mg/kg/日群（グループ 5）の全例について、特定の組織の病理組織学的検査を実施した。さらに、骨髄（胸骨／大腿骨）、肝臓、脾臓及び甲状腺を標的組織として同定し、投与期間終了時剖検の溶媒対照群（グループ 1）、20 及び 100 mg/kg/日群（それぞれグループ 3 及び 4）の全動物、並びに回復期間終了時剖検の全動物について病理組織学的検査を実施した。全動物について肉眼的病変も病理組織学的検査を行った。将来的に分析を実施する可能性があるため、予定剖検時に全動物から肝臓試料を採取した（現在のところ分析は実施していない）。

TK 評価のため、試験 0 及び 90 日目にグループ 1A 及び 2A は 1 回目の投与後約 4 時間、グループ 3A～5A は 1 回目の投与前及び投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に、各群雌雄各 3 匹から血液試料を採取した。最後の採血後に（91 日目）に生存動物をすべて安楽死させ廃棄した。

結果

毒性及び TK 所見の概要を表 3.4:8 に示す。

表 3.4:8　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要

Group: Dosage	1: Vehicle	2: Vehicle + PVAP [1,2]	Ivosidenib		
			3: 20 mg/kg/day (10 mg/kg/dose)	4: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	5: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)
Number of toxicology rats/sex	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery	10 main study 5 recovery
Number of TK rats/sex	3	3	9	9	9
Early mortality [3]	1 (F; Tox)	None	2 (1 M/F; Tox)	1 (M; TK)	3 (1 M/F; Tox; 1 F; TK)
Clinical observations (main study)	None	None	None	None	Clear/red material around mouth, nose, forelimbs, brown material on anogenital area, upper/lower incisors whiter than normal
Clinical observations (recovery period)	None	None	None	None	Upper/lower incisors whiter than normal
Body weights (Day 91)	No effect	No effect	No effect	No effect	↓BW gain (M) 10.6%
Body weights (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	↓BW gain (M) 3.2%
Hematology & coagulation (Day 91)	No effect	No effect	↑PT (M) & APTT (M)	↓RBC, Hgb, Hct; ↑Retic, ↑APTT, ↑MCV (M), ↑PT (M) ↑RDW (F), ↑HDW (F)	↓RBC, Hgb, Hct, MCHC; ↑Retic, ↑APTT, ↑MCV (M), ↑PT (M) ↑RDW (F), ↑HDW (F)
Hematology & coagulation (recovery period)	No effect	No effect	No effect	↓Retic (F), ↓RDW (M), ↓HDW (M)	↓MCHC (M), ↓Retic, ↓RDW (M), ↓HDW
Serum chemistry (Day 91)	No effect	No effect	↓K (M) ↑cholesterol (F)	↓K, ↑GGT, ↑cholesterol ↑TP (F), globulin (F)	↓K, ↑GGT, ↑SDH, ↑ALT (M), ↑cholesterol, ↑TP, ↑globulin, ↑albumin (M) ↓Albumin/globulin ratio (F)

表 3.4:8 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	**1: Vehicle**	**2: Vehicle + PVAP [1,2]**	**Ivosidenib**		
			3: 20 mg/kg/day (10 mg/kg/dose)	**4: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)**	**5: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)**
Serum chemistry (recovery period)	No effect	No effect	No effect	↑cholesterol (F)	↑GGT (M), ↑SDH (M); ↑ALT (M), ↑AST (M) ↑globulin (F), ↓Albumin/globulin ratio (F), ↑cholesterol (F)
Urinalysis (Day 91)	No effect	No effect	No effect	↑K fractional excretion (F)	↑K fractional excretion
Urinalysis (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Ophthalmology examination (conducted Week 11)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Organ weights (Day 91)	No effect	No effect	↑Liver, thyroid	↑Liver, thyroid	↑Liver, thyroid
Organ weights (recovery period)	No effect	No effect	↑Liver (absolute and relative to body & brain; M)	↑Liver (absolute and relative to body & brain); thyroid (absolute and relative to body & brain; M)	↑Liver, thyroid (absolute and relative to body & brain)

表 3.4:8 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle	2: Vehicle + PVAP [1,2]	Ivosidenib		
			3: 20 mg/kg/day (10 mg/kg/dose)	4: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	5: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)
Microscopic examination (Day 91)	No effect	No effect	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy Thyroid: Follicular cell hypertrophy/ hyperplasia, colloid alteration (M) Spleen: Brown pigment (F)	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy; subcapsular fibrosis and brown pigment (M) Thyroid: Follicular cell hypertrophy/ hyperplasia, colloid alteration Spleen: Extramedullary hematopoiesis & brown pigment	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy and subcapsular fibrosis and brown pigment, subcapsular hepatocellular necrosis Thyroid: Follicular cell hypertrophy/hyperplasia, colloid alteration Spleen: Extramedullary hematopoiesis & brown pigment Bone marrow: ↑Hematopoiesis (sternal and femoral bone marrow); myelostromal proliferation (M)
Microscopic examination (recovery period)	No effect	No effect	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy (M) Thyroid: Follicular cell hypertrophy/ hyperplasia (M)	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy (M) Thyroid: Follicular cell hypertrophy/ hyperplasia, colloid alteration (F) Spleen: Brown pigment	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy; brown pigment and subcapsular fibrosis (M) Thyroid: Follicular cell hypertrophy/hyperplasia (M), colloid alteration (F) Spleen: Brown pigment
Ivosidenib Day 0 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	2,190/2,690	8,020/8,220	17,300/14,600
Ivosidenib Day 90 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	1,320/1,580	2,770/5,660	4,650/9,710
Ivosidenib Day 0 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	13,300/18,200	68,000/67,800	173,000/153,000

表 3.4:8 イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle	2: Vehicle + PVAP [1,2]	Ivosidenib		
			3: 20 mg/kg/day (10 mg/kg/dose)	4: 100 mg/kg/day (50 mg/kg/dose)	5: 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose)
Ivosidenib Day 90 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	6,880/7,090	12,100/20,000	29,000/62,000
Ivosidenib calculated Day 0 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	0.2/0.3	1.2/1.2	2.9/2.6
Ivosidenib calculated Day 91 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	0.1/0.1	0.2/0.3	0.5/1.1

Source: Report [AG120-N-058-R1].
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AML = acute myeloid leukemia; APTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; AUC = area under the concentration × time curve; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BW = body weight; C2D1 = Cycle 2, Day 1; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; F = female; GGT = gamma glutamyltransferase; Hct = hematocrit; HDW = hemoglobin distribution width; Hgb = hemoglobin; K = potassium; M = male; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = mean corpuscular volume; NA = not applicable; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; PT = prothrombin time; RBC = red blood cell count; RDW = red cell distribution width; Retic = absolute reticulocyte count; SDH = sorbitol dehydrogenase; TK = toxicokinetic; TP = total protein; Tox = toxicology.

1） All increases and decreases represent comparison to Group 2 on the same day.
2） Equivalent level of PVAP as in Group 5.
3） All deaths were considered to be unrelated to test article administration.
4） Based on AUC_{0-24} value of 117,348 ng•h/mL (C2D1 exposure at the recommended human daily dose of 500 mg). Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

<u>動物の生死</u>

本薬に関連する死亡例はなかった。しかし、毒性評価群では試験 13 週目の投与期間終了時剖検の前に、溶媒対照群の雌 1 例、20 mg/kg/日群の雌雄各 1 例及び 500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例の死亡を発見又は瀕死状態で安楽死させた。TK 群では、試験 13 週目の予定剖検前に 100 mg/kg/日群の雄 1 例を瀕死状態のため安楽死させ、500 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡が発見された。投与による損傷や誤嚥の証拠が認められ、同用量又は高用量で他に本薬と関連する死亡例がなかったこ

とから、いずれも本薬に関連する死亡ではないと考えられた。これ以外の全動物が予定剖検時まで生存した。

一般症状

本薬に関連する臨床症状として、500 mg/kg/日群の雌雄でおおむね投与期間を通じて鼻口部及び前肢の透明／赤色物質、並びに肛門生殖器周囲の褐色物質が認められた。回復期間にはこれらの症状はみられなかった。また、500 mg/kg/日群の雌雄で試験 56 日目には、本薬と関連して上下切歯の通常より白色化が認められ、回復期間においても持続した。

体重及び摂餌量

500 mg/kg/日群の雄で、おおむね投与期間を通じて本薬と関連した体重増加量の低値が認められた結果、試験 9～13 週目には体重が統計学的に有意に低値であり、投与期間終了時（試験 13 週目）には平均体重が溶媒+PVAP 投与群と比較して 10.6%低値であった。回復期間中は、500 mg/kg/日群の雄の平均体重は溶媒+PVAP 投与群よりやや低値のままであり、回復期間終了近く（試験 16 週目）には溶媒+PVAP 投与群と比べて 3.2%低値で、一部回復が示された。

500 mg/kg/日群の雄で、本薬と関連した摂餌量の高値が試験 1～2 週目から始まり、回復期間中継続した。雌の摂餌量に本薬と関連した影響はみられなかった。

血液学的検査及び凝固検査

雌雄ラットにおける特定の血液学的検査値及び凝固検査値の変化（平均値）を表 3.4:9 に示す。

表 3.4:9　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了時）の血液学的検査値及び凝固検査値（平均値）

Parameters	Study Week	Ivosidenib Dosage (mg/kg/day)									
		Males					Females				
		0-A [1]	0-B [2]	20	100	500	0-A [1]	0-B [2]	20	100	500
RBC count (mil/µL)	13	9.39	9.27	9.31	**8.85**	**8.23****	8.67	8.56	8.33	**8.23**	**7.60****
	17	9.18	9.40	9.41	9.35	9.36	8.52	8.32	8.42	8.38	8.26
Hemoglobin (g/dL)	13	16.1	16.5	16.2	**15.6****	**14.3****	16.0	15.8	15.1	**14.6****	**13.4****
	17	15.9	16.2	15.9	16.0	16.0	15.7	15.6	15.7	15.5	14.9
Hematocrit (%)	13	48.9	49.6	49.2	**47.8**	**44.9****	47.4	47.0	45.5	**44.4***	**42.1****
	17	47.7	48.7	48.4	49.5	50.2	47.1	46.6	47.1	46.6	44.9
Abs reticulocyte (thous/µL)	13	143.2	140.9	137.6	**175.7***	**206.9****	143.3	132.4	158.9	**182.5****	**233.7****
	17	117.2	126.8	124.9	109.8	**96.7**	118.5	121.2	122.0	**97.3**	**91.7**
MCV (fL)	13	52.1	53.5	53.0	**54.2**	**54.7**	54.7	54.9	54.7	54.0	55.4
	17	52.0	51.8	51.4	52.9	53.6	55.2	56.0	55.9	55.6	54.5
MCHC (g/dL)	13	33.0	33.2	32.9	32.5	**31.8****	33.7	33.6	33.1	32.9	**31.9****
	17	33.3	33.2	32.8	32.5	**31.8**	33.3	33.5	33.4	33.3	33.2
RDW (%)	13	12.4	12.6	11.9	12.6	12.7	11.6	11.5	11.7	**12.8****	**13.8****
	17	12.7	12.6	12.6	**11.6***	**11.7**	11.8	12.1	11.7	10.8*	12.0
HDW (g/dL)	13	2.49	2.45	2.29	2.54	2.77	2.17	2.08	2.23	**2.85****	**3.00****
	17	2.47	2.45	2.33	**1.96****	**1.80****	1.99	2.10	2.07	1.92	**1.81****
PT (sec)	13	16.3	15.4	**19.8**	**23.4****	**35.5****	14.2	14.2	13.1**	14.2	15.5**
	17	15.4	16.6	15.3	16.9	15.7	14.5	13.9	13.9	13.9	13.7
APTT (sec)	13	15.8	15.4	**18.6***	**20.0****	**27.4****	13.9	13.8	15.2	**16.0***	**16.2***
	17	12.8	13.7	12.7	14.4	14.1	12.3	12.2	12.1	12.3	13.8

Source: Report [AG120-N-058-R1].
Abbreviations: Abs = absolute; APTT = activated partial thromboplastin time; HDW = hemoglobin distribution width; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = mean corpuscular volume; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; PT = prothrombin time; RBC = red blood cell count; RDW = red cell distribution width.
Notes: **Bold** = Test article-related effect.
* = Statistically different from control Group 0-B at 0.05 using Dunnett's test.
** = Statistically different from control Group 0-B at 0.01 using Dunnett's test.
1）　Group 0-A = Group 1 (vehicle).
2）　Group 0-B = Group 2 (vehicle + PVAP).

試験 13 週目には、本薬と関連した以下の血液学的検査値の変化が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低値、並びに網状赤血球絶対数の高値が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雄で MCV の高値、100 mg/kg/日以上の群の雌で RDW 及び HDW の高値、並びに 500 mg/kg/日群の雌雄で MCHC の低値が認められた。これらの所見は赤血球再生反応と一致する。500 mg/kg/日群の雄で試験 17 週目に持続して認められた MCHC の低値を除いて、血液学的検査値の変化はすべて回復期間中に回復した。他に、試験 17 週目には 13 週目にみられなかった血液学的検査値の変化があり、13 週目の変化からの回復を示すと考えられた。試験 13 週目に認められた本薬に関連する凝固検査パラメーターの変化は、20 mg/kg/日以上

の雄でみられた PT の高値、並びに 20 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で認められた APTT の高値のみであった。凝固検査パラメーターの変化はすべて回復期間中に回復した。

血清生化学的検査

雌雄ラットにおける特定の血清生化学的検査値の変化（平均値）を表 3.4:10 に示す。

表 3.4:10　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了時）の血清生化学的検査値（平均値）

Parameters	Study Week	Ivosidenib Dosage (mg/kg/day)									
		Males					Females				
		0-A[1]	0-B[2]	20	100	500	0-A[1]	0-B[2]	20	100	500
Total protein (g/dL)	13	6.7	7.0	7.0	7.2	**7.6****	7.5	7.6	8.0	**8.3***	**8.5****
	17	6.7	6.7	6.8	7.0	6.9	8.0	8.1	7.9	8.1	8.3
Globulin (g/dL)	13	2.8	3.0	3.0	3.1	**3.3***	3.1	3.0	3.2	**3.4****	**3.6****
	17	2.8	2.8	2.8	2.9	3.0	3.2	3.1	3.2	3.3	**3.5***
Albumin (g/dL)	13	3.9	4.0	4.0	4.1	**4.4****	4.5	4.6	4.8	5.0	4.9
	17	3.9	3.9	4.0	4.1	3.9	4.8	5.0	4.7	4.7	4.9
Albumin/ Globulin ratio	13	1.39	1.31	1.32	1.36	1.33	1.45	1.52	1.47	1.49	**1.34****
	17	1.36	1.42	1.43	1.40	1.30	1.48	1.58	1.43**	1.44**	**1.43****
ALT (U/L)	13	41	46	41	40	**38**	60	39	48	39	44
	17	41	48	44	48	**103**	59	50	50	38	53
AST (U/L)	13	93	100	78**	76**	76**	129	99	91	79	80
	17	116	125	128	114	**205**	147	109	105	94	132
SDH (U/L)	13	19	22	17	19	**29**	26	18	27	24	**39****
	17	10	11	13	11	**28**	19	18	16	16	18
GGT (U/L)	13	0.0	0.0	0.2	**0.7**	**17.7****	0.1	0.0	0.4	**1.2**	**19.4****
	17	0.0	0.2	0.0	0.0	**2.3**	0.2	0.0	0.3	0.2	0.0
Cholesterol (mg/dL)	13	62	73	72	**93**	**156****	75	69	**93***	**116****	**193****
	17	65	65	70	67	78	77	80	88	**109**	**108**
Potassium (mEq/L)	13	4.98	5.11	**4.59***	**4.44****	**3.86****	4.55	4.54	4.46	**4.17**	**4.02***
	17	5.07	5.11	5.12	5.08	4.88	4.64	4.63	4.51	4.53	4.37

Source: Report [AG120-N-058-R1].
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma glutamyltransferase; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; SDH = sorbitol dehydrogenase.
Notes: **Bold** = Test article-related effect.
* = Statistically different from control Group 0-B at 0.05 using Dunnett's test.
** = Statistically different from control Group 0-B at 0.01 using Dunnett's test.
1）　Group 0-A = Group 1 (vehicle).
2）　Group 0-B = Group 2 (vehicle + PVAP).

試験 13 週目には、本薬と関連する以下の血清生化学的検査値の変化が認められた。500 mg/kg/日群の雄で総タンパク、グロブリン及びアルブミンの高値、100 mg/kg/日以上の雌で平均総タンパク及びグロブリンの高値及び 500 mg/kg/日の雌で A/G 比の低値、20 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌でカリウムの低値、100 mg/kg/日以上の群の雄及び 20 mg/kg/日以上の群の雌でコレステロールの高値、並びに 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で GGT の高値が認められ

た。また、500 mg/kg/日群の 3 例及び 1 例の動物でそれぞれ SDH 及び ALT が高値であった。試験 17 週目には以下の変化が継続して認められた。500 mg/kg/日群の雌でグロブリンの高値及び A/G 比の低値、100 mg/kg/日以上の群の雌でコレステロールの高値、並びに 500 mg/kg/日群の雄で GGT、SDH、ALT 及び AST（試験 13 週目には観察されなかった）の高値が認められた。グロブリン、A/G比、コレステロール及びGGT値の変化は一部回復したと考えられたが、SDH及びALT値の変化は試験 13 週目と同程度又はそれより高値であり、1 例の動物では回復がみられなかった。試験 17 週目には総タンパク、アルブミン及びカリウムの変化は完全に回復した。

尿検査

雌雄ラットにおける特定の尿検査値の変化（平均値）を表 3.4:11 に示す。

表 3.4:11　イボシデニブ（[redacted]）の Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験の 13 週目（投与期間終了時）及び 17 週目（回復期間終了）の尿検査値（平均値）

Parameters	Study Week	Dosage (mg/kg/day)									
		Males					Females				
		0-A [1]	0-B [2]	20	100	500	0-A [1]	0-B [2]	20	100	500
Potassium fractional excretion (%)	13	7.747	8.149	9.205	10.462	**15.084****	13.751	11.791	16.387	**18.218***	**23.639****
	17	7.011	9.144	7.872	7.446	8.439	15.170	14.861	16.636	11.650	13.079

Source: Report [AG120-N-058-R1].
Abbreviations: PVAP = polyvinyl acetate phthalate.
Notes: **Bold** = Test article-related effect.
* = Statistically different from control Group 0-B at 0.05 using Dunnett's test.
** = Statistically different from control Group 0-B at 0.01 using Dunnett's test.
1）　Group 0-A = Group 1 (vehicle).
2）　Group 0-B = Group 2 (vehicle + PVAP).

試験 13 週目の尿検査で観察された本薬と関連する変化は、500 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で認められたカリウム排泄の高値（血清カリウム濃度の減少と相関する）のみであり、17 週目の検査では回復がみられた。

眼科学的検査

いずれの本薬投与群でも毒性変化を示す眼科病変は観察されなかった。

肉眼的所見

試験 13 週目の投与期間終了時剖検では、本薬に関連する肉眼的所見として 500 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の腫脹、腫大／暗赤色化、500 mg/kg/日群の雄と 100 及び 500 mg/kg/日群の雌各 1 例で甲状腺の腫大が認められた。試験 17 週目の回復期間終了時剖検では、本薬と関連する肉眼的所見は認められなかった。

器官重量

試験 13 週目の投与期間終了時剖検では、本薬に関連する器官重量の変化として、20 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量（絶対重量及び最終体重／脳相対重量）、並びに甲状腺／上皮小体重量（絶対重量及び最終体重／脳相対重量）の高値が認められた。試験 17 週目の回復期間終了時剖検では、20 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓重量の高値が持続し、100 mg/kg/日以上の群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌で甲状腺／上皮小体重量の高値が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雄で認められた甲状腺／上皮小体重量の高値を除いて、肝臓及び甲状腺／上皮小体重量の変化は 17 週目の回復期間終了時剖検で一部又は完全に回復した。

病理組織学的所見

試験 13 週目の投与期間終了時剖検では、本薬と関連する以下の病理組織学的所見が観察された。肝臓所見として、20 mg/kg/日以上の群の雌雄でびまん性肝細胞肥大（血清 GGT の高値及び肝重量の増加と相関する）、100 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日の雌で被膜下の線維化及び褐色色素沈着、並びに 500 mg/kg/日群の雌雄で被膜下肝細胞壊死（SDH 及び ALT の高値と相関する）が認められた。甲状腺所見として、20 mg/kg/日以上の群の雌雄で濾胞上皮細胞の肥大／過形成（甲状腺／上皮小体重量の高値と相関する）、並びに 20 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌でコロイドの変化が認められた。脾臓所見では、100 mg/kg/日以上の群の雄及び 20 mg/kg/日以上の群の雌で褐色色素沈着、並びに 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で髄外造血が観察された。また、500 mg/kg/日群の雌雄で大腿骨／胸骨骨髄の造血亢進及び 500 mg/kg/日群の雄 1 例で骨髄間質の増殖が認められた。肝細胞壊死、褐色色素沈着及び線維化は、肝細胞腫大（肥大）及び被膜による圧迫壊死の二次的変化と考えられた。骨髄間質の増殖を除いて、骨髄及び脾臓の所見は赤血球パラメーターの変化と一致する。

試験 17 週目の回復期間終了時剖検では、本薬と関連する以下の病理組織学的所見が観察された。肝臓所見として、20 mg/kg/日以上の群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌でびまん性肝細胞肥大、500 mg/kg/日群の雄 1 例で被膜下の線維化、並びに 500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で肝臓に褐色色素沈着が認められた。甲状腺所見として、20 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌 1 例で濾胞上皮細胞の肥大／過形成、並びに 100 mg/kg/日以上の雌で高頻度かつ重度のコロイドの変化が認められた。また、脾臓所見では 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で褐色色素沈着が観察された。試験 17 週目の回復期間終了時剖検では、100 mg/kg/日以上で観察された脾臓の褐色色素沈着及び 100 mg/kg/日以上の雌で認められた甲状腺コロイドの変化を除いて、すべての所見で一部又は完全な回復が認められた。

結論

Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの [redacted] を投与量 20、100 及び 500 mg/kg/日で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）少なくとも 3 カ月間経口投与した結果、忍容性が良好であり本薬と関連する死亡例はなかった。100 及び 500 mg/kg/日の投与量で本薬に関連する影響が質的に類似しており、赤血球の再生反応と一致する赤血球パラメーターへの影響及び骨髄・脾臓の病理組織学的所見、凝固因子時間の延長、血清タンパクの高値、尿中カリウム排泄の増加を伴う血清カリ

ウムの減少、血清コレステロールの増加、肝臓重量の増加と GGT の高値に関連する肝細胞肥大及びその結果として二次的な被膜下の線維化及び色素沈着、甲状腺／上皮小体重量の増加と関連した濾胞上皮細胞の過形成及び甲状腺コロイドの変化が認められた。イボシデニブは CYP3A4 の基質であり（【2.6.4_5.1.2】項）、チトクロム P450（P450）酵素誘導剤でもある（【2.6.4_7】項）。イボシデニブの 90 日目の血漿中曝露量が 0 日目より低下したこと、並びに肝臓及び甲状腺で認められた影響（コロイドの変化を除く）は、この CYP3A 誘導の二次的変化の可能性が考えられる。500 mg/kg/日のみで観察された影響は臨床症状及び体重・摂餌量の変化であった。また、血清肝酵素の増加と関連する被膜下肝細胞壊死（肝細胞肥大の二次的変化）、並びに骨髄間質の増殖は 500 mg/kg/日のみで観察された。28 日間の回復期間終了時には、500 mg/kg/日で観察された切歯の通常より白色化、500 mg/kg/日の MCHC 低下、500 mg/kg/日の血清 SDH 及び ALT の高値（肝細胞肥大は一部回復、二次的な肝細胞壊死は完全に回復）、100 mg/kg/日以上の甲状腺重量増加及びコロイドの変化、並びに 100 mg/kg/日以上で認められた脾臓の褐色色素沈着を除いて、100 及び 500 mg/kg/日群で観察されたすべての所見は一部又は完全に回復した。500 mg/kg/日における 90 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は雄と雌でそれぞれ 29,000 及び 62,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.5 及び 1.1 倍）であり、100 mg/kg/日ではそれぞれ 12,100 及び 20,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.2 及び 0.3 倍）であった。90 日目の平均血漿中 C_{max} 値は、500 mg/kg/日で雄と雌それぞれ 4,650 及び 9,710 ng/mL、100 mg/kg/日でそれぞれ 2,770 及び 5,660 ng/mL であった。

20 mg/kg/日で観察されたイボシデニブに関連する影響は、凝固因子時間の延長、血清カリウムの低値（尿中カリウム排泄への影響なし）、血清コレステロールの高値、肝重量の増加と関連した肝細胞肥大（他の関連する血清生化学的変化又は病理組織学的所見はなし）、甲状腺／上皮小体重量の増加と関連した濾胞上皮細胞の過形成、甲状腺コロイドの変化、並びに脾臓の色素沈着増加のみであった。20 mg/kg/日で観察されたすべての所見は、4 週間の回復期間で一部又は完全に回復した。90 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は雄と雌でそれぞれ 6,880 及び 7,090 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.1 及び 0.1 倍）であり、平均血漿中 C_{max} 値はそれぞれ 1,320 及び 1,580 ng/mL であった。

3.5　イボシデニブのカニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）用量設定試験

試験番号【AG120-N-042-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_6】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、カニクイザルにイボシデニブのフリー体を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）7 日間連続で経口投与（経鼻胃管）したときの、毒性及び TK プロファイルを評価することを目的として実施した。

試験デザイン

雄カニクイザルにイボシデニブのフリー体（バッチ No. [redacted]）を溶媒（30%プロピレングリコール、5%エタノール、10%ビタミン E TPGS 及び 1% HPMCAS）に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）

7 日間連続で経鼻胃管投与した。投与量はグループ 2、3 及び 4 でそれぞれ 10、50 及び 200 mg/kg/日（5、25 及び 100 mg/kg/dose）とした。同時対照群（グループ 1）には溶媒を同じ投与法で投与した。投与容量は全群 5 mL/kg とし、各群雄 2 匹を用いた。評価指標として死亡又は瀕死状態の有無、一般症状観察及び詳細な身体的検査、体重測定、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）、器官重量測定、並びに肉眼的検査及び病理組織学的検査を実施した。メッセンジャーリボ核酸（mRNA）分析のため肝臓試料を採取した（結果を【2.6.4_7.6】項に示す）。0 及び 6 日目の 1 回目の投与前（6 日目のみ）及び投与後に、全動物から TK 評価用血液試料を採取した。

結果

投与量 200 mg/kg/日では本薬に関連する所見として、非有害な糞の異常、嘔吐及び下痢、リンパ球絶対数、リン及びカリウムの低値、重炭酸塩及び ALT（2.2 倍）の高値、脱水を示唆する尿量の減少及び尿比重の高値、並びに肝臓重量（絶対重量及び脳／体重比重量）の高値が認められたのみであった。本投与量における 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 265,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 4.5 倍）及び 24,900 ng/mL であった。投与量 50 mg/kg/日で認められた本薬に関連する所見は、非有害なリンパ球絶対数の低値、重炭酸塩及び ALT（2.1 倍）の高値、並びに肝臓重量（絶対重量及び脳／体重比重量）の高値のみであった。この投与量での 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 35,400 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.6 倍）及び 4,600 ng/mL であった。投与量 10 mg/kg/日の本薬に関連する所見は、非有害な重炭酸塩及び ALT（1.4 倍）の高値のみであった。この投与量での 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 5,950 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.1 倍）及び 889 ng/mL であった。

結論

雄カニクイザルにイボシデニブのフリー体を 200 mg/kg/日までの用量で 7 日間、1 日 2 回経口（経鼻胃管）投与した結果、忍容性が良好であった。

3.6　イボシデニブの雌カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験

試験番号【AG120-N-043-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_6】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、雌カニクイザルにイボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）、7 又は 14 日間連続経口（経鼻胃管）投与したときの忍容性及び TK プロファイルを評価することを目的として実施した。

試験デザイン

雌カニクイザルの毒性評価群 3 群（それぞれグループ 2、4 及び 5）に、イボシデニブ [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS、脱イオン水）に溶

解して、1 日 2 回(約 12 時間間隔)経鼻胃管投与した。グループ 2、4 及び 5 の投与量をそれぞれ 500、1,000 及び 30 mg/kg/日（250、500 及び 15 mg/kg/dose）とした。500 及び 1,000 mg/kg/日群は 7 日間連続、30 mg/kg/日群は 14 日間の連続投与を予定したが、1,000 mg/kg/日群は毒性症状が認められたため 6 日間投与後に投与を打ち切った。同時対照群のグループ 1 及び 3 には、500 及び 1,000 mg/kg/日群（API と添加剤の含量比が約 ■）とほぼ同量の PVAP 添加剤を含む溶媒を同じ投与法で投与した。投与容量は全群 5 mL/kg とした。グループ 1～4 は各群 2 匹、グループ 5 は 3 匹の動物を使用した。グループ 1・2 及びグループ 3・4 の生存動物は、それぞれ 7 又は 6 日間投与後の最終 TK 用採血後にすべて安楽死させた。最終 TK 用採血（試験 14 日目）後に、グループ 5 のサルはすべて試験施設の動物コロニーに移した。評価指標として死亡又は瀕死状態の有無、一般症状観察及び詳細な身体的検査、体重及び摂餌量測定、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査－グループ 1～4 のみ)、並びに肉眼的検査及び病理組織学的検査（グループ 1～4 のみ)を実施した。将来的に分析を実施する可能性があるため、肝臓の切片を採取し保存した（現在のところ分析は実施していない)。TK 評価のため、すべての群から血液を採取した。

結果

6 日目に対照群（グループ 3、溶媒+PVAP）の 1 例で溶媒+PVAP に起因する大腸上皮の変性／壊死及びびらんによる早期死亡例が認められ、本試験の対照群及び本薬投与群の他の動物では全身状態の悪化を誘発した。イボシデニブを 1000 mg/kg/日の用量で 5 日間にわたり経口投与（約 12 時間間隔で 1 日 2 回経鼻胃管投与)した結果、忍容性が認められなかった。本投与群では臨床症状として食欲不振、軟便、削痩、顔面赤変、下痢／水様便、赤色物質を含む糞及び嘔吐が観察され、これらの症状はすべて累積的な体重減少と関連がみられた。5 日目に本群の 1 例の死亡を発見した。腸管の自己融解のためこの動物の完全な病理組織学的検査はできなかったが、本試験では対照群及び本薬投与群の他の動物で対照物質に起因する類似の所見が認められたことから、対照物質（溶媒+PVAP）による大腸の変化が死因と考えられた。本投与量で観察された軟便、粘液便／赤色便、水様便及び赤色物質を含む下痢などの症状は、対照物質に起因する可能性が考えられる。イボシデニブと関連する唯一の病理組織学的所見は骨髄細胞減少であった。パイエル板のリンパ球減少並びにリンパ節及び胸腺のリンパ球枯渇／壊死は、対照物質のストレスによる二次的影響と考えられた。平均赤血球数、網状赤血球絶対数／率、血色素量、ヘマトクリット、総白血球数及びリンパ球絶対数の減少／低値が認められた。赤血球及び白血球量の減少は骨髄細胞の減少に起因する可能性があり、白血球量の減少もストレスが原因の可能性も考えられる。本薬と関連した塩素、尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びにアルブミン、タンパク質及びコレステロールの減少が認められ、消化管からの水分損失／食欲不振による脱水に伴う二次的変化と考えられた。1,000 mg/kg/日における 0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 222,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 3.8 倍）及び 21,700 ng/mL であった。この投与群は早期に終了したため、6 日目に TK 評価用の血液試料を採取しなかった。

イボシデニブを 500 mg/kg/日の用量で 7 日間投与したとき、忍容性が認められなかった。この群の 1 例は 7 日目に瀕死状態で発見されたため安楽死させ、7 日目の投与期間終了時に剖検した。1,000 mg/kg/日の早期死亡例と同様に、全身状態悪化の原因は対照物質と関連する大腸病変（粘膜上皮変性／壊死、陰窩拡張及びびらん）であった。イボシデニブと関連する唯一の病理組織学的所見は骨髄細胞減少であった。リンパ節、パイエル板、脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇／壊死は、対照物質のストレスによる二次的影響と考えられた。臨床症状、血液学的検査及び血清生化学的検査パラメーターの変化並びに病理組織学的所見は、1,000 mg/kg/日群で観察された変化と類似していた。500 mg/kg/日における 6 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 275,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 4.7 倍）及び 25,800 ng/mL であった。

イボシデニブを 30 mg/kg/日の用量で 14 日間連続投与したとき、本薬に関連する有害所見は認められなかった。30 mg/kg/日における 13 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値及び C_{max} 値は、それぞれ 13,100 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.2 倍）及び 2,410 ng/mL であった。

結論

カニクイザルにイボシデニブの [redacted] を 500 mg/kg/日以上の用量で 7 日間、1 日 2 回経口投与（約 12 時間間隔、経鼻胃管投与）した結果、忍容性がみられなかった。また、1,000 mg/kg/日群と同量の添加剤を含む溶媒+PVAP を 7 日間投与した場合も忍容性がなかった。対照物質（溶媒+PVAP）が本試験における瀕死状態及び早期死亡の原因であり、イボシデニブに関連する影響の解釈を困難にしたと考えられた。その後のサルの毒性試験では添加剤 PVAP を使用しなかった。

3.7　イボシデニブの雌カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験

試験番号【AG120-N-007-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_6】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、雌カニクイザルにイボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤の比 [redacted]）を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）7 日間経口（経鼻胃管）投与したときの、忍容性及び TK プロファイルを評価することを目的として実施した。

試験デザイン

2 群のカニクイザルにイボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を、溶媒［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコン］に溶解して、500 又は 1,000 mg/kg/日（250 又は 500 mg/kg/dose）の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）3 日間連続経口（経鼻胃管）投与した。各群雌 2 匹とした。投与容量は両群とも 5 mL/kg とした。500 mg/kg/日群の 1 例は毒性症状が発現したため 2 日目の最初の投与後に投与を中止し、これ以外の動物はすべて 3 日間投与後に中止した。試験 7 日目にすべての動物を試験施設の動物コロニーに戻した。評価指

標として死亡又は瀕死状態の有無、一般症状観察及び詳細な身体的検査、並びに体重及び摂餌量測定を実施した。血液試料を採取したが TK 測定は実施しなかった。

結果

全例が試験終了まで生存した。500 及び 1,000 mg/kg/日群で本薬に関連する嘔吐、削痩、軟便、食欲不振及び排糞の減少が認められ、1,000 mg/kg/日群では投与期間中に口周囲／頸部の湿った透明物質／白色泡状物質及び空吐が観察された。また、500 mg/kg/日群の 1 例で 2 日目に活動性低下及び皮膚弛緩が認められ、1,000 mg/kg/日群で類似の所見は認められないが、これらの所見は本薬に関連すると考えられた。投与終了後には、500 及び 1,000 mg/kg/日群で 6 日目まで排糞の減少、軟便及び削痩が観察された。7 日目には本薬に関連する所見は認められず、回復性が示された。0～3 日目に 500 mg/kg/日群の 1 例及び 1,000 mg/kg/日群の 2 例で、本薬に関連する体重減少が認められた。投与終了後（3～7 日目）には、これらの動物で体重の増加がみられた。500 mg/kg/日群の残りの 1 例は 3 日目の体重測定の前に被験液を投与した結果、0～3 日目に体重が増加し、3～7 日目に体重が減少した。

結論

雌カニクイザルにイボシデニブの [redacted] を 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で、3 日間連続 1 日 2 回経口投与（約 12 時間間隔、経鼻胃管投与）したとき、忍容性が認められなかった。このため、その後のカニクイザルの GLP 適用 28 日間投与試験では、最高用量は 500 mg/kg/日より低用量を選択した。

3.8　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験

試験番号【AG120-N-001-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_7.3】項

試験の目的

本 GLP 試験は、カニクイザルにイボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を 1 日 2 回、少なくとも 28 日間連続で経口（経鼻胃管）投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価すること、並びに少なくとも 14 日間の回復期間における影響の回復性、持続又は進行について検討することを目的として実施した。

試験デザイン

カニクイザルの 3 群（グループ 3～5）に、イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン、脱イオン水）に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）28 日間連続で経口（経鼻胃管）投与した。投与量はグループ 3、4 及び 5 でそれぞれ 30、90 及び 270 mg/kg/日（15、45 及び 135 mg/kg/dose）とした。同時溶媒対照群（グループ 1）には溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、グループ 2 には高用量群（グループ 5、API と添加剤の割合 [redacted]）と同量の HPMCAS 添加剤を含む溶媒（溶媒+HPMCAS と記す）を同じ投与法で投与した。投与容量は全群 5 mL/kg とした。各群雌雄各 5 匹を使用した。28 日間投与後に各群雌雄各 3 匹以内の動物を剖検し、残りの各群雌雄各 2 匹は 14 日間の休薬（回

復）期間後に剖検した。動物の死亡及び瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。一般症状観察を毎日行い、詳細な身体的検査を週 1 回（±2 日）実施した。各動物の体重を週 1 回（±2 日）測定した。すべての動物について、馴化期間中及び予定剖検日に臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）を実施した。0及び27日目の1回目の投与前及び投与後約1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）、並びに 0 日目のみ 2 回目の投与後約 12 時間（翌日の 1 回目の投与前）に、全動物から TK 評価用の血液試料を採取した。馴化期間中及び投与期間終了近くに眼科学的検査を実施した。馴化期間中及び投与期間終了近くの 1 回目の投与後約 4 時間に心電図（ECG）、心拍数及び心電図間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB）を計測した。予定剖検時に全動物について全身の剖検を行い、特定の器官の重量を測定した。全動物について特定の組織を病理組織学的検査に供した。

結果

毒性所見の概要及び TK 平均値を表 3.8:12 に示す。

表 3.8:12　イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験で認められた所見の概要

Group: Dosage	1: Vehicle [1]	2: Vehicle + HPMCAS [2]	Ivosidenib		
			3: 30 mg/kg/day (15 mg/kg/dose)	4: 90 mg/kg/day (45 mg/kg/dose)	5: 270 mg/kg/day (135 mg/kg/dose)
Number of monkeys/sex	3 main study 2 recovery	3 main study 2 recovery	3 main study 2 recovery	3 main study 2 recovery	3 main study 2 recovery
Early mortality [3]	None	None	None	None	1
Clinical observations (main study)	Soft feces, emesis (M)	Swollen abdominal area, soft feces and emesis	Swollen abdominal area, soft feces and emesis (M)	Swollen abdominal area, soft feces, emesis, brown material on the anogenital area (M), diarrhea (M)	Decreased activity, partial closure of eyes, pale body (M), abnormal feces including diarrhea, soft feces, mucoid feces (M), red mucoid feces, decreased defecation, feces containing red material, feces darker than normal (M), swollen abdominal area, thin, dermal atonia, emesis, brown material on the anogenital area, pale gums and face (M)
Clinical observations (recovery period)	None	None	None	None	Swollen abdominal area (M)
Body weights (Day 27)	No effect	No effect	No effect	No effect	Decrease in BW gain (M)
Body weights (Day 41)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Hematology & coagulation (Day 28)	No effect	No effect	No effect	No effect	↓Hgb, Hct
Hematology & coagulation (Day 42)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect

表 3.8:12　イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle [1]	2: Vehicle + HPMCAS [2]	Ivosidenib		
			3: 30 mg/kg/day (15 mg/kg/dose)	4: 90 mg/kg/day (45 mg/kg/dose)	5: 270 mg/kg/day (135 mg/kg/dose)
Serum chemistry (Day 28)	No effect	↑ALT (M)	No effect	↓P (M)	↓P ↑T/I/D Bili (M) ↑Trig (M) ↓Alb (F), TP (F)
Serum chemistry (Day 42)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Urinalysis (Day 28)	No effect	No effect	No effect	No effect	↑Specific gravity (M) ↓Urine volume (M)
Urinalysis (Day 42)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Ophthalmology examination (Day 25-M; Day 24 & 19-F)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
ECG (Day 26-M & Day 25-F)	No effect	No effect	No effect	No effect	Ventricular bigeminy, ↑QTcB (F)
Organ weights (Day 28)	No effect	No effect	No effect	↑Liver	↑Liver
Organ weights (Day 42)	No effect	No effect	No effect	No effect	↑Liver
Microscopic examination (Day 28)	No effect	No effect	No effect	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy
Microscopic examination (Day 42)	No effect	No effect	No effect	No effect	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy (M)
Ivosidenib Day 0 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	4,110/3,220	9,720/9,210	15,400/15,300
Ivosidenib Day 27 C_{max} (ng/mL; M/F)	NA	NA	3,610/2,600	9,210/6,120	24,200/12,100

表 3.8:12　イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle [1]	2: Vehicle + HPMCAS [2]	Ivosidenib		
			3: 30 mg/kg/day (15 mg/kg/dose)	4: 90 mg/kg/day (45 mg/kg/dose)	5: 270 mg/kg/day (135 mg/kg/dose)
Ivosidenib Day 0 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	31,300/25,100	93,600/81,100	159,000/151,000
Ivosidenib Day 27 AUC_{0-12} (ng•h/mL; M/F)	NA	NA	21,900/16,800	67,800/44,900	235,000/109,000
Ivosidenib calculated Day 0 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	0.5/0.4	1.6/1.4	2.7/2.6
Ivosidenib calculated Day 27 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [4] (M/F)	NA	NA	0.4/0.3	1.2/0.8	4.0/1.9

Source: Report [AG120-N-001-R1].
Abbreviations: Alb = albumin; ALT = alanine aminotransferase; AML = acute myeloid leukemia; AUC = area under the concentration × time curve; 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; BW = body weight; C2D1 = Cycle 2, Day 1; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; ECG = electrocardiogram; F = female; Hct = hematocrit; Hgb = hemoglobin; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; NA = not applicable; P = phosphorus; QTcB = heart rate-corrected QT interval, Bazett's correction; T/I/D Bili = total, indirect, and direct bilirubin; TP = total protein; Trig = triglycerides.

1）All increases and decreases represent comparison to Group 1 on the same day.
2）Equivalent level of HPMCAS as in Group 5.
3）One Group 3 female was euthanized in extremis on Day 5, with the cause of moribundity being traumatic injury secondary to gavage error. This female was replaced on the study. One Group 5 male was found dead on Day 13, with the cause of death being emesis and aspiration secondary to general malaise characterized by poor body condition and gastrointestinal clinical signs.
4）Based on AUC_{0-24} value of 117,348 ng•h/mL (C2D1 exposure at the recommended human daily dose of 500 mg. Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

動物の生死

本試験で 2 例の早期死亡例がみられた。5 日目に 30 mg/kg/日群の雌 1 例（動物番号 6701）が全身状態の悪化により瀕死状態となったため安楽死させ、動物番号 6720 の雌と交換した。動物番号 6701 は活動性低下、歯肉及び身体の蒼白化、努力性呼吸、並びに顔面の乾燥した赤色物質の臨床症状が観察された。関連する肉眼的病理所見として、大動脈拡張及び唾液腺／胸腺の水腫が認められた。関連する病理組織学的所見では、時に細菌コロニーを伴う大動脈周囲、食道、甲状腺、胸腺、縦隔リンパ節及び肺胸膜表面の急性炎症が認められた。これらの所見から死因は二次的炎症を伴う頸部／胸腔軟組織の損傷と考えられ、投与過誤と判断された。リンパ節及び気管支随伴リンパ組織におけるリンパ壊死は、終末期のストレスと一致した。本薬と関連する病理組織学的所見は認められず、偶発的な死亡と考えられた。13 日目に死亡が発見された 270 mg/kg/日群の雄 1 例の死因は、肺の中等度急性線維素−出血性炎症と判断された。肺の炎症は時おり細菌コロニーを伴って小葉中心性の分布を示し、原因物質が気道を通して流入したことが示唆された。肺に異物は認められなかったが、投与時に嘔吐の記録があり身体が衰弱して嘔吐物を誤嚥した結果、炎症が発現した可能性が考えられる。この動物では体重減少、半眼、活動性低下、皮膚弛緩、削痩、身体／歯肉及び顔面の蒼白化、嘔吐、腹部膨満、肛門生殖器周囲の褐色／赤色物質、下痢、並びに軟便／粘液便及び赤色粘液便が認められた。本例におけるその他の病理組織学的所見は、終末期のストレス（副腎索状帯の空胞減少及びリンパ節／脾臓のリンパ球枯渇）、又は肺の急性炎症に伴う二次的影響（骨髄の骨髄球過形成）と一致した。この動物の死因は、全身状態の悪化及び嘔吐とそれに伴う誤嚥を誘発した消化器症状が特徴の全身倦怠であり、本薬に関連する死亡例と考えられた。

一般症状

270 mg/kg/日群の動物で本薬に関連する臨床症状として半眼、活動性低下、皮膚弛緩、身体／顔面及び歯肉の蒼白化、並びに糞便の異常（排糞の減少、赤色粘液便、粘液便、赤色物質を含む便、下痢、肛門生殖器周囲の褐色物質及び正常より濃色の糞）が認められた。90 mg/kg/日群では本薬に関連する臨床症状として、雄で下痢及び散発的な肛門生殖器周囲の褐色物質の所見が観察されたのみであった。すべての群で軟便と嘔吐が散発的に発現したが、本薬投与群で発現頻度が増加した。腹部膨満はすべての本薬投与群及び溶媒+HPMCAS 群で認められた。270 mg/kg/日群の雌雄で腹部膨満の発現頻度がやや高いが、溶媒+HPMCAS 群でも認められたことから、この所見が本薬と関連する可能性は低いと考えられた。90 及び 270 mg/kg/日群の個々の雄で観察された腹部膨満を除いて、すべての臨床症状は 14 日間の休薬期間中に完全に回復した。

体重及び摂餌量

270 mg/kg/日群の雄で投与期間中及び雌では 0〜7 日目に、食欲不振の発現増加と相関して本薬と関連した低体重が認められた。270 mg/kg/日群の雄 1 例が 7 日目に 8.2%の体重減少を示したため、その後 7〜28 日目にバナナとピーナッツの食餌補給を行い、温熱ランプで加温した。この動物は残りの試験期間にそれ以上の体重減少はなかったが、投与前の体重に戻ることはなかった。

溶媒+HPMCAS 群、30 又は 90 mg/kg/日群では体重への影響は認められなかった。270 mg/kg/日群の雄は回復期間中の 35～41 日目に体重が増加し、回復性を示した。

血液学的検査及び凝固検査

投与期間終了時に本薬と関連する血液学的検査値の変化として、270 mg/kg/日群の雄と雌で血色素量及びヘマトクリットの低値（雄と雌それぞれ血色素量 11.0 及び 11.2 g/dL、ヘマトクリット 36.2%及び 37.2%）が認められた。溶媒+HPMCAS 群、30 及び 90 mg/kg/日群で、本薬又は添加剤に関連した血液学的検査値の変化は認められなかった。いずれの群でも本薬と関連する凝固検査パラメーターの変化はみられなかった。本薬と関連する血液学的検査値の変化はすべて 14 日間の休薬期間中に回復した。

血清生化学的検査

投与期間終了時に本薬と関連した血清生化学的検査値の影響として、270 mg/kg/日群の雄で総・直接・間接ビリルビン及びトリグリセリドの高値（それぞれ 0.35、0.15、0.20 及び 53 mg/dL）、90 mg/kg/日以上の雄で無機リンの低値（90 及び 270 mg/kg/日群でそれぞれ 5.5 及び 5.1 mg/dL）、270 mg/kg/日群の雌で無機リンの低値（4.4 mg/dL）、並びに 270 mg/kg/日群の雌でアルブミン及び総タンパクのやや低値（それぞれ 3.7 及び 6.7 g/dL）が認められた。投与期間終了時には、雄で HPMCAS と関連した変化として平均 ALT の高値（雄及び雌でそれぞれ 80 及び 63 U/L）が認められた。30 mg/kg/日群では本薬と関連する血清生化学的検査値の変化はみられなかった。本薬又は添加剤と関連した血清生化学的検査値の変化は、14 日間の休薬期間中にすべて回復した。

尿検査

投与期間終了時に本薬と関連する尿検査パラメーターの変化として、270 mg/kg/日群の雄で平均尿比重の高値及び平均総尿量の低値が認められた。溶媒+HPMCAS 群、30 及び 90 mg/kg/日群では、本薬又は添加剤と関連する尿検査パラメーターの変化は認められなかった。本薬と関連する尿検査パラメーターの変化は、14 日間の休薬期間中にすべて回復した。

眼科学的検査

眼科学的検査で本薬に関連する影響はみられなかった。

心電図

投与期間の 25/26 日目に 270 mg/kg/日群の 2 例で、本薬と関連する心室性二段脈が認められた。これらの動物では心臓病変も電解質の変化も認められなかった。270 mg/kg/日群の雌で統計学的に有意な QTcB の延長（+4.77%）が認められたが、本薬投与との関連は不明である。（その後、この変化は本薬と関連することが判明した。【2.6.2_4】項参照）。溶媒+HPMCAS 群、30 及び 90 mg/kg/日群で、本薬又は添加剤に関連する心血管系の変化は認められなかった。影響の認められた両動物を 28/29 日目に剖検したときには、心室性二段脈の持続はみられなかった。

肉眼的所見

本薬に関連する肉眼的変化はみられなかった。

器官重量及び病理組織学的所見

本薬と関連する肝臓重量の高値が投与期間終了時の剖検では 90 mg/kg/日以上の雌雄で、回復期間終了時の剖検では 270 mg/kg/日群の雌雄で認められた。これらの変化は投与期間終了時の剖検で 90 mg/kg/日以上の雌雄に認められ、肝臓の軽微なびまん性肝細胞肥大の病理組織学的所見と相関がみられた。溶媒+HPMCAS 群及び 30 mg/kg/日群で、本薬又は添加剤と関連する器官重量の変化又は病理組織学的所見は認められなかった。14 日間の休薬期間後に 90 mg/kg/日群では肝臓への影響は完全に回復し、270 mg/kg/日群では一部回復がみられた。270 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量のわずかな増加が持続した。270 mg/kg/日群の雄で軽微なびまん性肝細胞肥大が持続して認められたが、雌ではいずれの投与群でも観察されなかった。

結論

カニクイザルにイボシデニブの [redacted] を 270 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）経口投与（経鼻胃管投与）した結果、一部の動物で顕著な体重減少と瀕死状態がみられ、270 mg/kg/日は重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）を上回った。投与量 90 mg/kg/日は忍容性が良好であり、有意な体重減少や瀕死状態は認められなかった。したがって、本試験条件下でイボシデニブの HNSTD は 90 mg/kg/日と判断された。投与量 270 mg/kg/日では著しい体重減少と瀕死状態、総・直接・間接ビリルビン及びトリグリセリドの高値、血色素量及びヘマトクリットの低値、無機リンの低値、アルブミン及び総タンパクの低値、平均尿比重の高値及び総尿量の低値、心室性二段脈、QTcB の延長、肝臓重量の高値、並びに肝細胞肥大が認められた。イボシデニブを 270 mg/kg/日の用量で投与した結果、0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は雄と雌でそれぞれ 159,000 及び 151,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 2.7 及び 2.6 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 15,400 及び 15,300 ng/mL であった。イボシデニブを 270 mg/kg/日の用量で 28 日間投与後の 27 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 235,000 及び 109,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 4.0 及び 1.9 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 24,200 及び 12,100 ng/mL であった。投与量 90 mg/kg/日は忍容性が良好であり、下痢及び肛門生殖器周囲の褐色物質の臨床症状、無機リンの低値、並びに肝細胞肥大と相関する肝臓重量の増加が認められた。投与量 90 mg/kg/日で観察された本薬に関連する所見は、雄 1 例で持続して認められた腹部膨満を除き、14 日間の休薬期間で完全に回復した。イボシデニブを 90 mg/kg/日の用量で投与した結果、0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は雄と雌でそれぞれ 93,600 及び 81,100 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.6 及び 1.4 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 9,720 及び 9,210 ng/mL であった。イボシデニブを 90 mg/kg/日の用量で 28 日間投与後の 27 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 67,800 及び 44,900 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.2 及び 0.8 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 9,210 及び 6,120 ng/mL であった。投与量 30 mg/kg/日は忍容性が極めて良好であった。この投与量で認められた影響は、溶媒投与群及び溶媒+HPMCAS 群でも

観察された臨床症状のみであった。イボシデニブを 30 mg/kg/日の用量で投与した結果、0 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は雄と雌でそれぞれ 31,300 及び 25,100 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.5 及び 0.4 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 4,110 及び 3,220 ng/mL であった。イボシデニブを 30 mg/kg/日の用量で 28 日間投与後の 27 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、雄と雌でそれぞれ 21,900 及び 16,800 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.4 及び 0.3 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 3,610 及び 2,600 ng/mL であった。

3.9　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験

試験番号【AG120-N-059-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_7.4】項

試験の目的

本 GLP 試験は、カニクイザルにイボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤の比 [redacted]）を 1 日 2 回、少なくとも 3 カ月間経口（経鼻胃管）投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価すること、並びに少なくとも 28 日間の回復期間における影響の回復性、持続又は進行について検討することを目的として実施した。

試験デザイン

カニクイザルの 3 群（グループ 3～5）に、イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコン、脱イオン水］に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）最長 3 カ月間経鼻胃管投与した。投与量はグループ 3、4 及び 5 でそれぞれ 30、90 及び 180 mg/kg/日（15、45 及び 90 mg/kg/dose）とした。同時溶媒対照群（グループ 1）には溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、グループ 2 には高用量群（グループ 5、API と添加剤の割合 1:1）と同量の HPMCAS 添加剤を含む溶媒（溶媒+HPMCAS と記す）を同じ投与法で投与した。投与容量は全群 5 mL/kg とした。各群雌雄各 6 匹を使用した。3 カ月間投与後に各群雌雄各 4 匹以内の動物を剖検し、残りの各群雌雄各 2 匹は少なくとも 28 日間の回復期間後に剖検した。

動物の死亡及び瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。一般症状観察を毎日行い、詳細な身体的検査を週 1 回（±2 日）実施した。個別の体重を週 1 回（±2 日）測定した。すべての動物について、馴化期間中（-3 週目）、投与期間終了時（試験 13 週目）及び回復期間終了時（試験 17 週目）に臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び尿検査）を実施した。0 及び 90 日目の 1 回目の投与前、及び投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に全動物から TK 評価用の血液試料を採取した。馴化期間中及び投与期間終了近くに眼科学的検査を実施した。試験の-3、12 及び 16 週目に心電図、心拍数及び心電図間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB）を計測した。予定剖検時に全動物について全身の剖検を行い、特定の器官の重量を測定した。全動物について特定の組織を病理組織学的検査に供した。予定剖検時に認められた全動物の肉眼的病変も病理組織学的検査を行った。また、将来的に分析を実施する可能性があるため、全動物から肝臓試料を採取した（現在のところ分析は実施していない）。

結果

毒性所見の概要及び TK 平均値を表 3.9:13 に示す。

表 3.9:13　イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要

Group: Dosage	1: Vehicle	2: Vehicle + HPMCAS [1]	Ivosidenib		
			3: 30 mg/kg/day (15 mg/kg/dose)	4: 90 mg/kg/day (45 mg/kg/dose)	5: 180 mg/kg/day (90 mg/kg/dose)
Number of monkeys/sex	4 main study 2 recovery	4 main study 2 recovery	4 main study 2 recovery	4 main study 2 recovery	4 main study 2 recovery
Early mortality [2]	1 (F)	1 (M)	None	1 (M)	None
Clinical observations (main study)	None	None	Intermittent diarrhea (M)	Intermittent diarrhea (M)	Intermittent diarrhea
Clinical observations (recovery period)	None	None	None	None	None
Body weights (Day 90)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Body weights (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Hematology & coagulation (Week 13)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Hematology & coagulation (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Serum chemistry (Week 13)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Serum chemistry (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Urinalysis (Week 13)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Urinalysis (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Ophthalmology examination (conducted Week 12)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
ECG (conducted Week 11) [3]	No effect	No effect	No effect	Prolonged QTcB (One male; ↑ 44 msec)	Prolonged QTcB (One male; ↑ 75 msec Two females; ↑ 52 & 46 msec)

表 3.9:13　イボシデニブ（[redacted]）のカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験で認められた所見の概要（続き）

Group: Dosage	1: Vehicle	2: Vehicle + HPMCAS [1]	Ivosidenib		
			3: 30 mg/kg/day (15 mg/kg/dose)	4: 90 mg/kg/day (45 mg/kg/dose)	5: 180 mg/kg/day (90 mg/kg/dose)
Organ weights (Week 13)	No effect	No effect	↑ Liver	↑ Liver	↑ Liver
Organ weights (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Microscopic examination (Week 13)	No effect	No effect	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy	Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy
Microscopic examination (recovery period)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Ivosidenib Day 0 C_{max} (ng/mL) [4]	NA	NA	3,010	8,620	11,500
Ivosidenib Day 90 C_{max} (ng/mL) [4]	NA	NA	1,930	5,750	14,800
Ivosidenib Day 0 AUC_{0-12} (ng•h/mL) [4]	NA	NA	23,400	80,300	118,000
Ivosidenib Day 90 AUC_{0-12} (ng•h/mL) [4]	NA	NA	11,800	41,500	134,000
Ivosidenib calculated Day 0 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [5]	NA	NA	0.4	1.4	2.0
Ivosidenib calculated Day 90 AUC_{0-24} fold over the AUC_{0-24} C2D1 AG120-C-001 exposure [5]	NA	NA	0.2	0.7	2.3

Source: Report [AG120-N-059-R1].

Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC = area under the concentration × time curve; 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; C2D1 = Cycle 2, Day 1; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; ECG = electrocardiogram; F = female; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; NA = not applicable; QTcB = heart rate-corrected QT interval, Bazett's correction; TK = toxicokinetics.

1）All increases and decreases represent comparison to Group 2 on the same day; equivalent level of HPMCAS as in Group 5.

2）All deaths were considered to be unrelated to test article administration.

3）Average values in all groups were not significantly different than control, however possible (≥30 msec) and probable (≥60 msec) QTcB prolongation was noted in individual animals.

4）Male and female animal TK data combined.

5）Based on AUC_{0-24} value of 117,348 ng•h/mL (C2D1 exposure at the recommended human daily dose of 500 mg). Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day

administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

動物の生死

本試験で本薬と関連する死亡例はなかったが、試験期間中に 3 例が死亡又は瀕死状態のため安楽死させた。これらの早期死亡は溶媒対照群（16 日目）、溶媒+HPMCAS 群（84 日目）及び 90 mg/kg/日群（2 日目）で認められた。これらの動物の死因は投与手法と関連した機械的傷害であった。

一般症状

本薬に関連する臨床症状は、30 mg/kg/日以上の雄及び 180 mg/kg/日群の雌で認められた下痢のわずかな増加のみであった。下痢は投与期間を通じて散発的に観察された。この症状は投与終了時に回復し、回復期間にはみられなかった。

体重及び摂餌量

体重及び摂餌量に本薬と関連する影響はみられなかった。

臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査、尿検査）

臨床病理検査値に本薬と関連する影響はみられなかった。

眼科学的検査

眼科学的検査で本薬と関連する影響はみられなかった。

心電図

いずれの投与量でも平均心拍数、平均 RR 間隔、平均 PR 間隔、平均 QRS 時間、平均 QT 間隔及び平均 QTcB に統計学的に有意な影響は観察されなかった。不整脈は確認されなかったが、90 及び 180 mg/kg/日投与群の個々の動物では、おそらく本薬と関連する QTcB の延長（>30 msec）が認められた。QTcB 延長の可逆性を検討した 1 例では、試験 16 週目の心電図検査で QTcB の延長は観察されなかった。

肉眼的所見

本薬と関連する肉眼的所見は認められなかった。

器官重量

試験 13 週目に 30 mg/kg/日以上の雌雄で本薬と関連する肝臓重量の高値が認められた。肝臓重量の差は回復期間中に解消した。

病理組織学的所見

試験 13 週目に 30 mg/kg/日以上の雌雄で、肝臓に本薬と関連する軽微なびまん性肝細胞肥大が認められた。回復期間終了時の剖検で肝細胞肥大は観察されなかった。

結論

カニクイザルにイボシデニブの[redacted]を 30、90 及び 180 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）最長 92 日間連続経口（経鼻胃管）投与した結果、すべての投与量で忍容性が良好であり、本薬と関連する死亡例はなかった。本薬と関連する影響として 30 mg/kg/日以上の雄及び 180 mg/kg/日の雌で下痢、並びに 30 mg/kg/日以上で肝細胞肥大及び肝臓重量の高値が認められた。90 及び 180 mg/kg/日投与群の個々の動物で、本薬との関連性が疑われる QTcB の延長が認められた。本薬と関連する変化はすべて回復期間中に回復した。投与量 180 mg/kg/日における 90 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 134,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 2.3 倍）及び 14,800 ng/mL であった（雌雄合算）。

3.10　添加剤 2 成分の雄カニクイザルにおける 7 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）忍容性試験

試験番号【AG120-N-008-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、雄カニクイザルに 2 成分の添加剤 HPMCAS 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）フタル酸エステル（HPMC-P）を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）、7 日間経口（経鼻胃管）投与したときの忍容性を評価することを目的として実施した。製剤中に使用した PVAP による毒性が発現したため（3.6 項）、PVAP の代替として HPMCAS 及び HPMC-P の毒性を評価した。

試験デザイン

カニクイザル（雄 3 匹/群）の 2 群（グループ 1 及び 2）に、HPMCAS 又は HPMC-P を溶媒［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコン］に溶解して、1 日 2 回（約 12 時間間隔）7 日間連続で経口（経鼻胃管）投与した。投与量は両群とも 1,000 mg/kg/日（500 mg/kg/dose）とした。グループ 1 に HPMCAS を投与し、グループ 2 は HPMC-P を投与した。投与容量は両群 5 mL/kg とした。7 日間連続投与後にすべての動物を試験施設の動物コロニーに戻した（最終投与の少なくとも 24 時間後）。評価指標として死亡又は瀕死状態の有無、一般症状観察及び詳細な身体的検査、体重及び摂餌量測定、並びに臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査及び血清生化学的検査）を実施した。

結果

全例が試験終了まで生存した。HPMC-P 1,000 mg/kg/日群の 1 例で散発的に軟便の発現が観察された。7 日目の体重を 0 日目と比較すると、一般に HPMCAS 1,000 mg/kg/日群の動物はわずかに増加し、HPMC-P 1,000 mg/kg/日群の動物はわずかに減少した。軽微な網状赤血球数（HPMCAS

群)、ブドウ糖濃度（HPMCAS 群）及び重炭酸塩濃度（両群）の増加、並びに無機リン濃度（両群）の減少は試験施設における背景対照値の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられた。

結論

HPMCAS 及び HPMC-P を 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）7 日間経口（経鼻胃管）投与した結果、いずれも忍容性が良好であった。HPMCAS は忍容性が良好であり、第 I 相臨床試験【AG120-C-002】で使用されたことから、その後のカニクイザルを用いた試験には HPMCAS を使用した（【2.3.P_2.2.1.3.2】項)。

4.　遺伝毒性試験

4.1　*In Vitro* 試験

4.1.1　6 穴培養プレートを使用した細菌を用いる改良復帰突然変異試験

試験番号【AG120-N-006-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_8.1】項

イボシデニブのフリー体（バッチ No.[redacted]）を非 GLP の細菌を用いる復帰突然変異試験で評価した。試験菌株としてネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535、TA97a 及び大腸菌株 WP2 *uvrA* を使用し、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 の存在／非存在下で試験した。本試験は改良プレート法を用いて実施した。

試験には本薬の濃度 0.3、1.0、3.0、10、30、100、300 及び 1,000 µg/well［本薬 10 µL をジメチルスルホキシド（DMSO）で希釈］を使用した。濃度 1,000 µg/well では、代謝活性化の存在／非存在下すべての試験菌株で沈殿が認められた。1,000 µg/well ではいずれの菌株でも細胞毒性は観察されなかった。すべての菌株でいずれの濃度でも、溶媒対照群と比較してイボシデニブと関連する復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。

本試験条件下、イボシデニブのフリー体は非 GLP の細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性と判断された。

4.1.2　細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号【AG120-N-003-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_8.2】項

イボシデニブのフリー体（バッチ No.[redacted]）を GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異試験で評価した。試験菌株としてネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌株 WP2 *uvrA* を使用し、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 の存在／非存在下で試験した。プレート法を用いて 2 相の試験を実施した。第 1 相で予備的な細胞毒性の評価を行い、復帰突然変異試験の用量範囲を設定した。第 2 相の復帰突然変異試験で本薬の変異原性を評価した。

試験委託者から提供された本薬の溶解度及び使用細胞との適合性に関する情報に基づき、溶媒に DMSO を選定した。試験施設で 34.5℃ 10 分間のソニケーションによる溶解性試験を行い、試験に使用する最高濃度が約 500 mg/mL の透明な本薬の DMSO 溶液を調製した。

予備的な細胞毒性試験では最高濃度 5,000 µg/plate まで検討した。濃度 100 mg/mL の本薬溶液を使用し、50 µL をプレートに分注することにより以下の濃度を調製した。6.7、10、33、67、100、333、667、1,000、3,333 及び 5,000 µg/plate の濃度で試験を実施した。1,000 µg/plate から沈殿が観察され始めた。背景細菌叢の細胞毒性は観察されなかったが、一部の試験条件下では濃度 5,000 µg/plate で復帰変異コロニー数の減少が観察された。S9 代謝活性化の非存在下で、試験菌株 TA100 の溶媒対照群は低値であった。しかし、予備的な細胞毒性試験は復帰突然変異試験の濃度選択のために、細胞毒性の評価及び沈殿の確認を目的として実施したことから、再試験は実施しなかった。細胞毒性試験の知見に基づき、復帰突然変異試験は最高濃度を 5,000 µg/plate とした。

濃度 15、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/plate で復帰突然変異試験を実施した結果、S9 代謝活性化の存在／非存在下でいずれの試験菌株でも変異原性の陽性反応は観察されなかった。1,500 µg/plate から沈殿が観察され始めた。細胞毒性は観察されなかった。

本試験条件下、イボシデニブのフリー体は GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性と判断された。

4.1.3　イボシデニブのヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 哺乳類細胞小核試験

試験番号【AG120-N-070-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_8.3】項

本 GLP 試験では、外因性代謝活性化系（Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9）の存在／非存在下で、イボシデニブ（フリー体、バッチ No. [redacted]）のヒト末梢血リンパ球（HPBL）の小核誘発能を評価した。溶媒として DMSO を使用した。

予備的な細胞毒性試験では 0.05～500 µg/mL（限界濃度）の濃度範囲で検討した。S9 代謝活性化の存在下で、濃度 500 µg/mL の 4 時間曝露群で細胞毒性[細胞質分裂阻害増殖指数（CBPI）が溶媒対照群と比較して 45%以上]が観察された。代謝活性化非存在下の 4 及び 24 時間曝露群では、いずれの濃度でも細胞毒性は観察されなかった。処理時間終了時には、濃度 150 µg/mL 以上の全 3 処理条件（+S9 4 時間、-S9 4 時間及び 24 時間）下で可視的な沈殿物が観察された。これらの結果に基づき、*in vitro* 小核試験では 3 処理条件で 10～250 µg/mL の濃度範囲を検討した。

In vitro 小核試験では 3 処理条件のいずれの濃度でも細胞毒性（CBPI が溶媒対照群と比較して 50%±5%）は観察されなかった。処理時間終了時には、3 処理条件の濃度 100 µg/mL 以上で可視的な沈殿物が観察された。小核誘発能を評価するため、3 処理条件で 25、50 及び 100 µg/mL の濃度を分析した。

S9 存在／非存在下の各処理群で有意な又は用量依存的な小核誘発の増加は観察されなかった（p>0.05、Fisher の直接確率計算法及び Cochran-Armitage 検定）。

試験計画書に記載した試験の妥当性基準がすべて満たされた。これらの結果から、イボシデニブのフリー体は外因性代謝活性化系の存在／非存在下で HPBL に小核誘発能が陰性と示された。

4.2　*In Vivo* 試験

4.2.1　イボシデニブのラットを用いる *in vivo* 小核試験

試験番号【AG120-N-071-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_9.1】項

本 GLP 試験では、イボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]、バッチ No. [redacted]）を、雄 Sprague-Dawley ラットの骨髄で小核を有する多染性赤血球（MnPCE）細胞を検出することによって、染色体異常誘発能及び／又は細胞分裂機能の攪乱について評価した。溶媒として、脱イオン水中 10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコンを使用した。本薬又は対照物質の投与液を投与容量 10 mL/kg で、1 日 2 回（投与間隔 12 時間）強制経口投与した。溶媒に最高用量 2,000 mg/kg/日と同量の PVAP を添加した。本 *in vivo* 小核試

験では雄ラットに 500、1,000 及び 2,000 mg/kg/日（250、500 及び 1,000 mg/kg/dose）を投与して評価した。

本薬投与群で溶媒対照群と比べて統計学的に有意な MnPCE 発現頻度の増加は観察されなかった。陽性対照群では統計学的に有意な MnPCE 発現頻度の増加が誘発された。溶媒対照群で背景データの範囲を上回る MnPCE 数はみられなかった。

平均血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-12} 値は群間で類似していた。ラットの平均血漿中 C_{max} 値は 23,200～24,800 ng/mL の範囲であり、予測されるヒトの有効曝露量での血漿中 C_{max} の 6,551 ng/mL に対して 3.5～3.8 倍、平均血漿中 AUC_{0-12} 値は 228,000～251,000 ng•h/mL の範囲であり、AUC_{0-12} から算出した AUC_{0-24} 値はヒトの C2D1 の AUC_{0-24} 値に対して 3.9～4.3 倍であった。

本試験条件下、イボシデニブ [redacted] は小核試験において 2,000 mg/kg/日までの投与量で陰性と判断された。

5. がん原性試験

イボシデニブのがん原性試験は実施していない。イボシデニブは IDH1 遺伝子変異を有する AML 患者の治療に適用するため、ICH S9 ガイドラインに従いがん原性試験を実施する必要はないと判断した。

6.　生殖発生毒性試験

6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

イボシデニブの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。イボシデニブは IDH1 遺伝子変異を有する AML 患者の治療に適用するため、ICH S9 ガイドラインに従い受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施する必要はないと判断した。

6.2　胚・胎児発生に関する試験

6.2.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験

試験番号【AG120-N-063-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_13.1】項

試験の目的

本 GLP 試験は、イボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）の生殖発生毒性を評価するため、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の投与量を決定することを目的として実施した。

試験デザイン

イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン）に溶解して、各群 8 匹の交配雌 Sprague-Dawley ラットの 3 群（グループ 3～5）に妊娠 6～17 日まで 1 日 2 回（約 12 時間間隔）強制経口投与した。投与量を 100、500 及び 1,000 mg/kg/日（それぞれ 50、250 及び 500 mg/kg/dose）とし、投与容量 10 mL/kg で投与した。溶媒対照群（グループ 1）の交配雌ラット 8 匹には溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、グループ 2 には高用量群（グループ 5）と同量の PVAP を含む溶媒を同じ方法で投与した。雌ラットは投与開始時に約 14 週齢であった。全動物について死亡又は瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。適切な間隔で一般症状観察、体重及び摂餌量測定を実施した。妊娠 20 日に各雌動物を帝王切開した。子宮、胎盤及び卵巣を検査し、胎児数、早期／後期吸収胚数、総着床数及び黄体数を記録した。妊娠子宮重量を測定し、正味の体重及び体重変化量を算出した。胎児は体重測定及び性別判定を行い、外表異常及び形態変異を検査した。

TK 評価用として、別途各群 8 匹の雌ラットに溶媒、溶媒+PVAP 又は本薬を胚・胎児発生試験と同じ投与法で投与した。各群 4 匹の動物から、妊娠 6 及び 17 日の 0 時間（投与前、妊娠 17 日のみ採取）及び 1 回目の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に血液試料を採取した。TK 評価用の雌 1 例は瀕死状態のため安楽死させ、開腹して妊娠状態を調べた。妊娠 18 日に生存する TK 評価用動物を全例安楽死させ、各雌ラットについて妊娠状態を判定した。

結果

胚・胎児発生毒性評価用の雌ラットは、全例が妊娠 20 日の予定剖検日まで生存した。TK 評価用の 1,000 mg/kg/日群の雌 1 例は著しい体重減少（18%）がみられ、瀕死状態に至ったため妊娠 10 日に安楽死させた。これ以外の TK 用雌ラットはすべて予定日まで生存した。500 及び

1,000 mg/kg/日群では、一般症状観察で排泄物関連の臨床症状の発現増加が認められ、淡色の糞便及び／又は排糞の減少が観察された。これらの症状はおおむね投与期間を通じて観察された。100 mg/kg/日群では本薬と関連する臨床症状はみられなかった。

500 及び 1,000 mg/kg/日群では、溶媒+PVAP 群と比較して試験前半に平均体重の減少及び全期間の平均体重増加量の低値が認められ、それと一致した平均摂餌量の低値もみられたが、これらの群と溶媒+PVAP群の間で平均体重に統計学的有意差は認められなかった。500及び1,000 mg/kg/日群で正味の平均体重及び体重増加量がやや低値であった（統計学的有意差なし）。100 mg/kg/日群の平均体重、体重増加量、正味の体重、正味の体重増加量及び摂餌量は、投与期間を通して溶媒+PVAP群と同程度であった。妊娠子宮の平均重量は全用量群で溶媒+PVAP群と類似していた。溶媒+PVAP 群は試験期間を通して溶媒対照群とおおむね類似していた。

妊娠 20 日の予定剖検では、いずれの投与量でも特記すべき母動物の肉眼的所見は認められなかった。

500 及び 1,000 mg/kg/日群で溶媒+PVAP 群と比較して統計学的に有意な平均胎児重量（雄、雌及び雌雄合算）の低値が認められた。投与量 100 mg/kg/日で子宮内発育に影響はみられなかった。いずれの投与量でも子宮内の生存率に影響は認められず、溶媒+PVAP 群と溶媒対照群の間で子宮内生存率は同程度であった。

評価したいずれの投与量でも、胎児の外表異常や形態変異は観察されなかった。

結論

妊娠雌ラットにイボシデニブの [redacted] を 100 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）経口投与した結果、母動物及び胎児の指標に本薬と関連する影響は認められなかった。妊娠雌ラットにイボシデニブを 500 及び 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回経口投与した結果、母動物に体重減少、体重増加量の低値、摂餌量の減少及びそれと一致した排泄物関連の臨床症状が認められ、平均胎児重量が低値であった。胚・胎児発生毒性評価用の雌ラットは、全例が妊娠 20 日の予定剖検日まで生存した。TK 評価用の高用量（1,000 mg/kg/日）群の雌 1 例は 18%の体重減少がみられ、瀕死状態で妊娠10日に安楽死させた。この結果に基づき、交配済みの Sprague-Dawley ラットにイボシデニブを強制経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、500 mg/kg/日を超える投与量を使用しなかった。投与量 500 mg/kg/日における妊娠 17 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は、それぞれ 69,800 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.2 倍）及び 9,750 ng/mL であった。

6.2.2　イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験

試験番号【AG120-N-064-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_13.2】項

試験の目的

本 GLP 試験は、母動物の器官形成感受期にイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を曝露して発生毒性誘発能を明らかにし、試験に用いた曝露量での母動物毒性を特徴付けて発生毒性を評価することを目的として実施した。

試験デザイン

イボシデニブの [redacted]（バッチ No.[redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン）に溶解して、各群 25 匹の交配した雌 Sprague-Dawley ラットの 3 群に妊娠 6～17 日まで 1 日 2 回（約 12 時間間隔）強制経口投与した。投与量を 20、100 及び 500 mg/kg/日（それぞれ 10、50 及び 250 mg/kg/dose）とし、投与容量 10 mL/kg で投与した。同時対照群の交配雌ラット 25 匹には、高用量群と同量の PVAP を含む溶媒を同じ方法で投与した。雌ラットは投与開始時に約 14 週齢であった。全動物について死亡又は瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。適切な間隔で一般症状観察、体重及び摂餌量測定を実施した。妊娠 20 日に各雌動物を帝王切開した。子宮、胎盤及び卵巣を検査し、胎児数、早期／後期吸収胚数、総着床数及び黄体数を記録した。妊娠子宮重量を測定し、正味の体重及び体重変化量を算出した。胎児は重量測定及び性別判定を行い、外表、内臓及び骨格異常／変異について検査した。

TK 評価用として、別途各群 8 匹の雌ラットに溶媒（PVAP を含む）又は本薬を胚・胎児発生の評価と同じ投与法で投与した。妊娠 6 及び 17 日の 0 時間（投与前）並びに 1 回目の投与後約 1 及び 2 時間に各群 4 匹の動物から血液試料を採取し（サブセット A）、妊娠 6 及び 17 日の 1 回目の投与後約 4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に各群 4 匹のラットから血液試料を採取した（サブセット B）。TK 評価用の全動物を妊娠 17 日（サブセット A）又は妊娠 18 日（サブセット B）に安楽死させ、各雌ラットについて妊娠状態を判定した。安楽死させた後、生存胎児を有した雌ラットのみ血液を採取した。さらに、サブセット A の母動物は妊娠 17 日の投与後 2 時間で採血した直後に、各母動物の生存胎児からそれぞれ血液を採取した。

結果

全例が妊娠 20 日の予定剖検日まで生存した。100 及び 500 mg/kg/日群では、妊娠 7～20 日に一般症状観察及び／又は投与後 2 時間の観察により、鼻部周囲に本薬と関連する赤色物質の付着が増加して認められた。この症状は他に母動物の有害な影響がみられないことから、非有害所見と考えられた。これ以外に本薬と関連する臨床症状は認められなかった。

500 mg/kg/日群で妊娠 6～9 日に、本薬と関連する平均体重の減少及び摂餌量の低値が認められた。この後の投与期間中は、500 mg/kg/日群の平均体重増加量及び摂餌量はおおむね対照群と同程度又は高値であった。妊娠期間中の 500 mg/kg/日群の平均体重は対照群と同程度であることから、当初 500 mg/kg/日群で認められた体重及び摂餌量の減少は有害な変化ではないと考えられた。投与期間終了後（妊娠 18～20 日）の 500 mg/kg/日群の平均体重増加量及び摂餌量は、対照群と比

べて高値であった。500 mg/kg/日群の平均妊娠子宮重量、正味の体重及び体重増加量は対照群と同程度であった。

100 mg/kg/日群で投与開始後（妊娠 6～7 日）に対照群と比べて本薬に関連する平均摂餌量の低値が認められた結果、妊娠 6～9 日には平均摂餌量が有意に低値であった。しかし、相関した平均体重増加量の低値がみられなかったことから、有害な変化とは考えられなかった。その後の投与期間中 100 mg/kg/日群の平均摂餌量は対照群と同程度であったが、投与後の期間（妊娠 18～20 日）には対照群より高値であった。投与量 100 mg/kg/日以下で母動物の平均体重、体重増加量、正味の体重、体重増加量及び妊娠子宮重量、並びに 20 mg/kg/日で母動物の摂餌量は本薬投与による影響が認められなかった。

妊娠 20 日の予定剖検では、投与量 500 mg/kg/日以下で本薬と関連する母動物の肉眼的所見は認められなかった。

500 mg/kg/日群で雄、雌及び雌雄合算した平均胎児重量が対照群と比べて低値であった（それぞれ 10.3%、8.1%及び 10.5%）。投与量 100 mg/kg/日以下で子宮内発育に本薬投与の影響はみられず、すべての本薬投与群で子宮内生存率に本薬による影響は認められなかった。

500 mg/kg/日群では、第 1 頸椎体骨化率の母動物あたり平均値の低値、並びに第 13 肋骨の骨化遅延及び第 1、2、3 及び／又は 4 胸骨未骨化の母動物あたり平均値の高値も認められ、この投与量で認められた胎児体重の減少に伴う二次的影響と考えられた。投与量 100 mg/kg/日以下で、本薬と関連した胎児の形態学的影響は認められなかった。

100 及び 500 mg/kg/日群では、内臓変異である大血管変異の母動物あたり平均値が、対照群と比較してわずかに高値であった（それぞれ 0.5%及び 1.6%）。これらの大血管変異は発現率の増加に統計学的有意差がなく、試験施設の背景データで 2 番目に多くみられる内臓変異であり、500 mg/kg/日群の母動物あたりの平均発現率は試験施設における背景データの母動物あたり平均発現率の最高値（1.01%）をわずかに上回るのみであることから、本薬との関連はないと考えられた。

結論

いずれの投与量でも母動物に有害な影響が認められないことから、母動物の毒性に関する無毒性量は 500 mg/kg/日（本試験で評価した最高用量）と考えられた。投与量 500 mg/kg/日で平均胎児重量の低値が認められたことから、妊娠 Sprague-Dawley ラットにイボシデニブの [redacted] を強制経口投与したときの胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。100 mg/kg/日群における妊娠 6 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 78,800 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.3 倍）及び 8,860 ng/mL であり、500 mg/kg/日群における妊娠 6 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 141,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 2.4 倍）及び 13,600 ng/mL であった。100 mg/kg/日群における妊娠 17 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 20,600 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.4 倍）及び 4,490 ng/mL であり、500 mg/kg/日群における妊娠 17 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び

C_{max} 値は、それぞれ 117,000 ng•h/mL（AUC_{0-12} から算出した AUC_{0-24} 値はヒトの C2D1 の AUC_{0-24} 値に対して 2.0 倍）及び 11,900 ng/mL であった。胎児におけるイボシデニブの平均血漿中濃度は、妊娠 17 日の投与後 2 時間に母動物の血漿中濃度の 0.0808～0.156 であった。

6.2.3　イボシデニブの非妊娠 New Zealand White ウサギにおける 10 日間強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）忍容性試験

試験番号【AG120-N-065-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_11】項

試験の目的

本非 GLP 試験は、非妊娠雌ウサギにイボシデニブの [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を最長 10 日間経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）し、忍容性及び TK プロファイルを明らかにすることを目的として実施した。

試験デザイン

イボシデニブの [redacted]（バッチ No.[redacted]）を溶媒［10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS（MF グレード）/0.1%シメチコン、脱イオン水］に溶解して、1 群 3 匹の非妊娠 New Zealand White ウサギの 4 群に 1 日 2 回（約 12 時間間隔）10 日間（試験 0～9 日目）連続で強制経口投与した。投与量を 30、100、300 及び 1,000 mg/kg/日（15、50、150 及び 500 mg/kg/dose）とし、1 日あたりの投与容量 20 mL/kg（10 mL/kg/dose）で投与した。同時対照群（グループ 1）の非妊娠雌ウサギ 3 匹には、溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、添加剤対照群（グループ 2）の非妊娠雌ウサギ 3 匹には、高用量群（グループ 6）と同量の添加剤（HPMCAS）を含む溶媒を同じ方法で投与した。雌ウサギは投与開始時に約 6 カ月齢であった。評価指標として動物の死亡又は瀕死状態の有無、一般症状観察、体重及び摂餌量測定並びに肉眼的病理検査を実施した。0 及び 9 日目に全動物から TK 評価用の血液試料を採取した。

結果

1000 mg/kg/日群は全例を 1 又は 5 日目に瀕死状態で切迫屠殺した。300 mg/kg/日群では 5 又は 6 日目に 2 例の死亡が発見された。死亡を発見又は瀕死状態で切迫屠殺した 300 及び 1,000 mg/kg/日群の動物は全例、おおむね投与開始から死亡／切迫屠殺の間に体重減少（55 g～264 g）が認められた。また、投与量 300 及び 1,000 mg/kg/日の動物では摂餌量の減少が認められた。瀕死状態で切迫屠殺した 1,000 mg/kg/日群の動物では、前肢／後肢の機能障害、運動失調、四肢の冷触感、ハンドリング中の異常発声、並びに排泄物関連の所見（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）などの特記すべき臨床症状が認められた。300 mg/kg/日群で死亡した動物の特記すべき臨床症状は、雌 1 例で認められた排糞の減少のみであった。これらの症状は、1～5 日目に通常の症状観察又は 1 回目の投与後約 2 時間で観察された。300 mg/kg/日群で死亡した雌ウサギの肉眼的所見として腸管の膨満、腎臓の淡色化、腎臓皮髄境界部の赤色化、肺及び胸腺の暗赤色変色、肺の不完全虚脱、胃破裂、腹腔内の褐色液体及び濃緑色内容物、並びに脾臓の淡色化が認められた。1,000 mg/kg/日では特記すべき唯一の肉眼的所見として、1 例で尿生殖器周囲の褐色化が認め

られた。また、1,000 mg/kg/日群の雌ウサギ 1 例は子宮内に 7 個の正常に発生した着床物が認められ、妊娠が明らかとなった。動物供給業者から妊娠ウサギが納入されたものと思われる。

これ以外の溶媒対照群、添加剤対照群、30、100 及び 300 mg/kg/日群の雌ウサギは、すべて 10 日目の予定剖検日まで生存した。これらの動物で特記すべき肉眼的所見は認められなかった。

300 mg/kg/日群で剖検時まで生存した動物では、おおむね投与期間を通して（2～10 日目）排糞の減少が観察され、全投与期間（0～10 日目）で評価すると体重減少（198 g）及び摂餌量減少も認められた。添加剤対照群、30 及び 100 mg/kg/日群では、低頻度で臨床症状（排糞の減少、軟便及び肛門生殖器周囲の褐色物質）の発現が認められた。これらの症状は溶媒対照群でも類似した発現頻度で観察される、あるいは非用量依存的に発現した。添加剤対照群、30 及び 100 mg/kg/日群の体重、体重増加量及び摂餌量は、おおむね溶媒対照群と同程度であった。

結論

非妊娠雌ウサギにイボシデニブの [redacted] を 300 及び 1,000 mg/kg/日（それぞれ 150 及び 500 mg/kg/dose）の用量で 1 日 2 回経口投与した結果、忍容性がなく死亡例（300 mg/kg/日）、瀕死状態（1,000 mg/kg/日）、有害な臨床症状及び肉眼的所見、並びに体重減少及び摂餌量減少が認められた。添加剤対照群並びに 30 及び 100 mg/kg/日（それぞれ 15 及び 50 mg/kg/dose）群では、特記すべき影響は認められなかった。その後実施したイボシデニブの New Zealand White ウサギを用いた強制経口投与試験では、非忍容量の 300 mg/kg/日より低い投与量を使用した。投与量 100 mg/kg/日における 0 及び 9 日目の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は、それぞれ 20,000 及び 51,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 0.3 倍及び 0.9 倍）、C_{max} 値はそれぞれ 3,480 及び 5,820 ng/mL であった。

6.2.4　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験

試験番号【AG120-N-066-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_13.3】項

試験の目的

本 GLP 試験は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験で評価するイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）の投与量を決定することを目的として実施した。

試験デザイン

イボシデニブの [redacted]（バッチ No. [redacted]）を溶媒（10% ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン）に溶解して、1 群 6 匹の交配時期の明らかな雌 New Zealand White ウサギの 3 群（グループ 3～5）に、妊娠 7～20 日まで 1 日 2 回（約 12 時間間隔）強制経口投与した。投与量を 30、100 及び 240 mg/kg/日（それぞれ 15、50 及び 120 mg/kg/dose）とし、投与容量 10 mL/kg/dose で投与した。同時対照群（グループ 1）の交配済み雌ウサギ 6 匹には溶媒を同じ投与法で投与した。さらに、添加剤対照群（グループ 2）の交配済み雌ウサギ 6 匹には、高用量群（グループ 5）と同量の HPMCAS を含む溶媒（溶媒+HPMCAS）を同じ方法で投与した。雌ウサギは投与開始時に約 6 カ月齢であった。全動物について死亡又は瀕死状態の有無

を 1 日 2 回観察した。一般症状観察、体重及び摂餌量測定を適切な間隔で実施した。妊娠 29 日に生存雌ウサギをそれぞれ帝王切開した。子宮、胎盤及び卵巣を検査し、胎児数、早期／後期吸収胚数、総着床数及び黄体数を記録した。妊娠子宮重量を測定し、正味の体重及び体重変化量を算出した。胎児は重量測定を行い、外表異常及び形態変異を検査した。

TK 評価用として、別途各群 4 匹の雌ウサギに溶媒、溶媒+HPMCAS 又は本薬を胚・胎児発生試験と同じ投与法で投与した。妊娠 7 及び 20 日の投与前（妊娠 20 日のみ）及び 1 回目の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）に全例から血液試料を採取した。妊娠 21 日に TK 評価用の動物をすべて安楽死させ、各雌ウサギについて妊娠状態を判定した。

結果

240 mg/kg/日群の 2 例は妊娠 15 又は 16 日に死亡が発見された。また、240 mg/kg/日群の 1 例は妊娠 24 日に 6 例の死亡胎児を流産した。これらの動物はすべて投与期間中に体重及び摂餌量の減少が認められ、このうち 2 例では軟便及び／又は排糞減少の臨床症状が観察された。これ以外の雌ウサギはすべて予定剖検日まで生存した。

240 mg/kg/日群の生存動物では、おおむね試験期間を通して症状観察で排糞減少及び軟便の発現が増加した。この投与量では、通常の症状観察又は各投与後約 2 時間の観察で他の特記すべき臨床症状は認められなかった。30 及び 100 mg/kg/日投与群で本薬と関連する臨床症状は観察されなかった。

240 mg/kg/日群の雌ウサギで、統計学的に有意な体重増加量の低値、体重減少及び摂餌量の低値が、おおむね投与期間を通じて認められた。その結果、この群では妊娠 12 日から投与期間終了まで統計学的に有意な体重減少が認められた。投与期間終了後には、これらの動物で統計学的に有意な体重増加量の高値と、それに相応した摂餌量への影響が認められた。240 mg/kg/日群の雌ウサギでは、正味体重の低値、正味の体重減少及び統計学的に有意な妊娠子宮重量の低値も認められた。

100 mg/kg/日群の雌で妊娠 10～13 日に体重減少が認められたが、全投与期間で評価すると統計学的に有意な体重増加量の減少は認められなかった。100 mg/kg/日群の摂餌量は、投与期間を通しておおむね添加剤対照群より低値であった。投与期間終了後にこの投与量では、相応する摂餌量への影響なしに体重増加量の増加が認められた。100 mg/kg/日群では、正味の体重、体重増加量及び妊娠子宮重量に本薬と関連する影響は認められなかった。

30 mg/kg/日群では、体重及び体重増加量、正味の体重及び体重変化量並びに妊娠子宮重量に本薬と関連する影響は認められなかった。

妊娠 29 日の予定剖検では、いずれの投与量でも母動物に特記すべき肉眼的所見は観察されなかった。

240 mg/kg/日群の雌で、早期／後期吸収胚発現率及び着床後胚損失率が増加した結果、この投与量では生存胎児数及び胎児生存率の低値が認められた。また、100 及び 240 mg/kg/日群の雌で胎児重量がやや低値であった。統計学的に有意な着床後胚損失率、生存胎児数及び胎児重量への

影響は認められなかった。投与量 30 mg/kg/日で胎児の子宮内発育及び生存率に本薬と関連する影響は認められなかった。

30 mg/kg/日群の胎児 1 例で 9 カ所の外表異常が認められたが、いずれの投与量でも他の胎児に異常はなく用量依存的な発現ではないことから、本薬と関連する変化ではないと考えられた。

結論

妊娠 New Zealand White ウサギにイボシデニブの[redacted]を 240 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回（約 12 時間間隔）経口投与すると忍容性がみられず、体重減少、摂餌量低下、妊娠子宮重量の減少、早期／後期吸収胚発現率の上昇とそれに伴う生存胎児数及び胎児生存率の低値、胎児重量の減少、早期の流産、並びに母動物の早期死亡が認められた。次の高用量 100 mg/kg/日は忍容性が良好であり、全例が予定剖検まで生存した。この投与量で認められた所見は、摂餌量並びに試験終了時の母動物体重及び胎児重量のわずかな減少のみであった。以上の結果に基づき、妊娠 New Zealand White ウサギにイボシデニブを強制経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、240 mg/kg/日未満の投与量を使用した。投与量 100 mg/kg/日における妊娠 20 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 109,000 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.9 倍）及び 11,700 ng/mL であった。

6.2.5　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験

試験番号【AG120-N-067】、毒性試験概要表【2.6.7_13.4】項

試験の目的

本 GLP 試験は、母動物の器官形成感受期にイボシデニブ[redacted]（イボシデニブと添加剤との比 [redacted]）を曝露して発生毒性誘発能を検討し、試験に用いた曝露量での母動物毒性の特徴を明らかにすることを目的として実施した。

試験デザイン

イボシデニブの[redacted]（バッチ No.[redacted]）を溶媒（10%ビタミン E TPGS/1% HPMCAS/0.1%シメチコン）に溶解して、1 群 22～24 匹の交配時期の明らかな雌 New Zealand White ウサギの 3 群に、妊娠 7～20 日まで 1 日 2 回（約 12 時間間隔）強制経口投与した。投与量を 30、90 及び 180 mg/kg/日（それぞれ 15、45 及び 90 mg/kg/dose）とし、投与容量 10 mL/kg/dose で投与した。同時対照群の交配済み雌ウサギ 23 匹には溶媒を同じ投与法で投与した。雌ウサギは投与開始時に約 7 カ月齢であった。全動物について死亡又は瀕死状態の有無を 1 日 2 回観察した。一般症状観察、体重及び摂餌量測定を適切な間隔で実施した。妊娠 29 日に生存雌ウサギをそれぞれ帝王切開した。子宮、胎盤及び卵巣を検査し、胎児数、早期／後期吸収胚数、総着床数及び黄体数を記録した。妊娠子宮重量を測定し、正味の体重及び体重変化量を算出した。胎児は重量測定及び性別判定を行い、外表、内臓及び骨格異常／変異について検査した。

TK 評価用として、別途各群 4 匹のウサギに溶媒又は本薬を妊娠 7～21 日まで投与した。妊娠 7 及び 20 日の投与前（妊娠 20 日のみ）及び 1 回目の投与後約 1、2、4、8 及び 12 時間（2 回目の投

与前)に全例から血液試料を採取した。妊娠 21 日の 1 回目の投与後約 2 時間に全母動物から血液試料を採取し、その後それぞれの生存胎児の血液を採取した。妊娠 21 日にすべての TK 評価用動物を安楽死させ、各雌ウサギについて妊娠状態を判定した。

結果

180 mg/kg/日群の 1 例は顕著な体重減少及び軽微な摂餌量の減少が認められ、妊娠 19 日に瀕死状態で切迫屠殺した。同群の他の動物で同様の体重増加量及び摂餌量に対する影響が認められたことから、本例が瀕死状態となったのは本薬に起因すると考えられた。また、180 mg/kg/日群の 1 例（動物番号 1913）が妊娠 21 日に流産した。この流産は、同群で認められた体重及び摂餌量に対する本薬の影響に伴う二次的変化と考えられた。

妊娠 9 日に 30 mg/kg/日群の 2 例及び 90 mg/kg/日群の 1 例が死亡して発見されたが、これらの動物は剖検で投与過誤の証拠が認められた。このため、本薬に起因する死亡ではないと判断した。対照群の 1 例は妊娠 8 日の投与直後に死亡が発見された。この動物は投与時に投与が困難であったことから、おそらく投与過誤による死亡と考えられた。これ以外の対照群、30、90 及び 180 mg/kg/日群の動物はすべて、妊娠 29 日の予定剖検日まで生存した。

180 mg/kg/日群の大部分の動物では、一般症状観察で本薬と関連した排糞減少及び肛門生殖器周囲の褐色物質の発現頻度が、おおむね投与期間を通して増加した。毎日の一般症状観察又は投与後約 2 時間の観察で、いずれの投与量でも他に本薬と関連する重要な臨床症状は観察されなかった。

180 mg/kg/日群の動物でおおむね投与期間（妊娠 7～21 日）を通じて、本薬と関連した体重減少又は体重増加量の低値及びそれと一致した摂餌量の減少が認められた。その結果、同群の平均体重は投与期間中に対照群と比較して最大 7.3%低値であった。投与期間終了後（妊娠 21～29 日）には同群で体重増加量の増加とそれに伴う摂餌量のわずかな高値が認められた結果、妊娠 29 日には平均体重が対照群と同程度であった。180 mg/kg/日群で妊娠子宮重量が対照群と比較して低値であり、それに伴い同群では胎児重量も低値であった。いずれの投与量でも、これ以外に本薬と関連する体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、正味の体重及び体重増加量への影響は認められなかった。

瀕死状態のため切迫屠殺した動物、死亡動物、流産動物及び妊娠 29 日に予定どおり帝王切開した動物で、本薬と関連する肉眼的所見は認められなかった。

180 mg/kg/日群で本薬と関連した胎児重量の低値が認められた。この群の胎児では第 5/6 胸骨分節未骨化、恥骨未骨化、舌骨体／弓未骨化及び頭蓋骨骨化遅延など骨格変異の発現頻度が増加し、胎児重量の低値に伴う二次的影響と考えられた。また、180 mg/kg/日群の胎児で本薬と関連した内臓変異である脾臓の小型化が発現した。いずれの投与量でも、これ以外に本薬と関連する胎児の子宮内発育及び生存性に対する影響、並びに形態学的変化は認められなかった。

本試験では 180 mg/kg/日群の 1 例（動物番号 1913）が妊娠 21 日に流産した。この流産は、同群で認められた本薬に関連した体重及び摂餌量への影響に伴う二次的変化と考えられた。この動物を解析に含めると、胎児生存率（83.8%）の低下（背景対照値の範囲 89.85%～98.74%、溶媒対

照群の平均値 94.0%）と早期吸収胚発現率（11.8%）の上昇（背景対照値の範囲 0.76%～9.65%、溶媒対照群の平均値 5.6%）がみられた。その結果、着床後胚損失率（16.2%）が上昇した（背景対照値の範囲 1.26%～10.15%、溶媒対照群の平均値 6.0%）。後期吸収胚の発現率（4.4%）は溶媒対照群の平均値（0.5%）より高値ではあるものの、背景対照値（0.00%～5.51%）の範囲内にあることから、後期吸収胚の発現率に本薬と関連する影響があるとは判断しなかった。

動物番号 1902（180 mg/kg/日群、全胚死亡）を除外すると、胎児生存率、早期／後期吸収胚発現率及び着床後胚損失率は、背景対照値の範囲内又はそれに近い値であった。胎児生存率の88.4%に対して背景対照値の範囲は89.85%～98.74%、早期吸収胚発現率6.9%に対して背景対照値の範囲は0.76%～9.65%、後期吸収胚発現率4.7%に対して背景対照値の範囲は0.00%～5.51%、及び着床後胚損失率11.6%に対して背景対照値の範囲は1.26%～10.15%であった。動物番号1902を除外した結果、これらのパラメーターに顕著な影響はないと解釈されるデータであった。

本試験では他の動物に早期吸収胚の増加傾向はみられず、この動物の特異性が示唆された。他の動物で早期吸収胚の増加傾向がなく全同腹児が早期吸収胚の場合は、その同腹児に固有の生物学的欠陥が内在性の原因である可能性が示唆される。したがって、本試験では動物番号 1902 を除外し、胎児生存率、早期／後期吸収胚発現率及び着床後胚損失率に本薬と関連する影響はないとの結論は妥当と考えられる。

結論

投与量 180 mg/kg/日で母動物に瀕死状態、流産、臨床症状並びに体重増加量及び摂餌量への影響が認められたことに基づき、母動物毒性に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。投与量 180 mg/kg/日で胎児重量の低値及びそれと一致した骨化遅延を示す骨格変異、並びに脾臓小型化の所見が認められたことから、交配済みの New Zealand White ウサギにイボシデニブを強制経口投与したときの胚・胎児発生に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。投与量 90 mg/kg/日における妊娠 20 日の平均血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 値は、それぞれ 81,100 ng•h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値に対して 1.4 倍）及び 8,480 ng/mL であった。胎児におけるイボシデニブの平均血漿中濃度は、妊娠21日の投与後2時間に母動物の血漿中濃度の 0.0313～0.204 であった。

6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

イボシデニブの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。イボシデニブは IDH1 遺伝子変異を有する AML 患者の治療に適用するため、ICH S9 ガイドラインに従い出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施する必要はないと判断した。

6.4　幼若動物を用いた試験

イボシデニブの幼若動物を用いた試験は実施していない。イボシデニブは成人を対象としており、ICH S9 ガイドラインに従い幼若動物を用いる試験を実施する必要はないと判断した。このため、幼若動物を用いた試験は実施していない。

7. 局所刺激性試験

イボシデニブは経口投与を予定している。Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルを用いたすべての反復投与毒性試験で消化管の評価を行った。局所刺激性に特化した試験は実施していない。

8.　その他の毒性試験

8.1　抗原性試験

イボシデニブの抗原性試験は実施していない。

8.2　免疫毒性試験

イボシデニブの免疫毒性試験は実施していない。

8.3　毒性発現の機序に関する試験

イボシデニブの毒性発現の機序に関する試験は実施していない。

8.4　依存性試験

イボシデニブの依存性試験は実施していない。

8.5　代謝物の毒性試験

イボシデニブの代謝物の毒性試験は実施していない。

8.6　不純物の毒性試験

不純物[redacted]、[redacted]及び[redacted]/[redacted]は原薬規格に含まれ（【2.3.S_4.1】項）、0.15%以下の濃度にコントロールされる。この規格限度値は 1 日総投与量 500 mg/日での安全性確認の必要な閾値を下回る [3]。

試験番号【ICH M7 assessment】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項

すべての出発原料、中間体、有機試薬及びイボシデニブ原薬中に観察された／存在する可能性のある関連化合物について、Derek Nexus 及び Leadscope Model Applier を使用して *in silico* の変異原性評価を実施した。

[redacted]、[redacted]及び[redacted]の 3 不純物は変異原性が知られており、毒性学的懸念の閾値（TTC）でコントロールされる。[redacted]は文献的に不明確な結果が得られており、遺伝毒性の可能性がある不純物として扱い TTC でコントロールされる。[redacted]及び[redacted]は[redacted]の基礎構造を有することから、いずれも Ames 試験は陰性と報告される [4]ものの、保守的に遺伝毒性の可能性がある不純物として扱い TTC でコントロールされる。

試験番号【AG120-N-086】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-074】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-082】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-075-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-076-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-085】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項
試験番号【AG120-N-087】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項

In silico 解析で構造警告が認められた（報告書【ICH M7 assessment】）化合物 不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E* 及び不純物F* は、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験（Ames 試験）で陰性であった（毒性試験概要表【2.6.7_17】項）。出発原料 [redacted] 及び [redacted] の不純物から形成される数種の不純物C* 類縁体は、Ames試験が陰性の不純物C* と同じ警告構造（[redacted]）を有することから、Ames 試験で評価されていない。これらの化合物は通常の不純物（個別規格設定不純物又は個別規格を設定しない不純物）として扱われる。CAS#[redacted]（[redacted]）も細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験（Ames 試験）で陰性であった（毒性試験概要表【2.6.7_17】項）。

これらの遺伝毒性不純物のコントロールについては【2.3.S_3.2】項に網羅して記載した。イボシデニブの製造工程に関連する遺伝毒性不純物はすべて製造工程から十分に除去されており、リスクは極めて低い。

8.7　その他の試験

8.7.1　イボシデニブの BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み光毒性試験

試験番号【AG120-N-062-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項

本 GLP 試験では、イボシデニブのフリー体（バッチ No.[redacted]）を BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で評価した。光毒性試験で検討する用量範囲を設定するため、溶解度及び細胞毒性の評価を行った。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を本薬の調製液で約 90 分間処理し、引き続いて紫外線 A 及び紫外線 B の照射（それぞれ 5 J/cm^2 及び 20 mJ/cm^2）あり／なしで試験した。溶媒として Ca^{2+}及び Mg^{2+}を補填した Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液（DPBS）に溶解した 1% DMSO を使用し、陽性対照物質としてプロメタジンを使用した。

本薬の溶媒（1% DMSO/DPBS）中の最大溶解度は 10 µg/mL であった。溶解度の評価及び細胞毒性の 50%阻害濃度（IC_{50} 値）に至らなかった用量設定試験の結果に基づいて、光毒性の本試験では 0.178～10 µg/mL の濃度範囲を使用した。紫外線照射と非照射の細胞間でニュートラルレッド取り込みに差がなく、光毒性試験でイボシデニブは光毒性を示さなかった。細胞毒性又は光毒性の IC_{50} 値に到達しなかったため、Photo irritation factor（PIF）値は算出できなかった。光毒性試験 1 及び 2 の Mean photo effect（MPE）値はそれぞれ 0.011 及び 0.018 であった。陽性対照物質プ

ロメタジンの PIF 値は 25.267、MPE 値は 0.446 であった。陽性対照及び陰性対照の結果から、光毒性試験の有効性基準がすべて満たされることが示された。

本試験の結果に基づき、イボシデニブのフリー体は BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で光毒性を示さなかった。

8.7.2 [redacted]の光毒性

イボシデニブの原薬は BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で光毒性を示さなかった（試験番号【AG120-N-062-R1】、毒性試験概要表【2.6.7_17】項）。

イボシデニブの [redacted]製剤は、本承認申請のピボタルな臨床試験（【AG120-C-009】試験）を含む臨床試験に使用されており、市販製剤として予定している。

HPMCAS メタノール溶液の紫外線（UV）－可視光スペクトルでは、波長 290～700 nm の範囲で最大吸収がみられず限定的な吸収のみ観察された（図 8.7:1）。また、モル吸光係数は ICH S10 で光反応性化合物と考えられ直接光毒性を引き起こす限界と定義される [5]1000 L $mol^{-1}cm^{-1}$ 未満（290～700 nm）であった。したがって、[redacted]とイボシデニブが[redacted]で存在すると光毒性を示さないと考えられる。

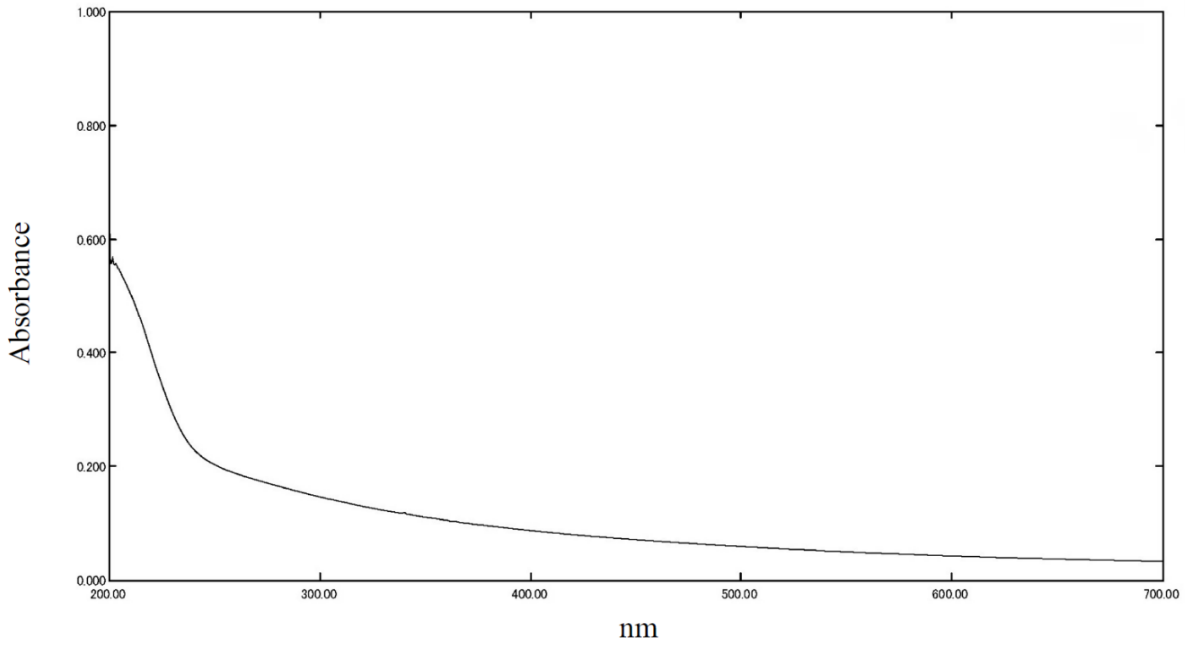


図 8.7:1　ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの UV-可視光スペクトル

[redacted]

8.7.3　添加剤 PVAP 及び HPMCAS

開発の初期にイボシデニブフリー体の PK プロファイルを評価するために、イボシデニブ [redacted]%と[redacted]%を含む 2 種の[redacted]（[redacted]及び[redacted]）を用いて、ラットの強制経口投与試験を 1 試験実施した（試験番号【AG120-N-020-R1】）。

この時点のイボシデニブ開発では、薬物含量及び[redacted]製剤用の[redacted]など、品質の観点から臨床試験で使用する可能性のある製剤を評価した。臨床製剤用の[redacted]として最初にPVAP を選択した。PVAP は最初のラットにおける 7 日間反復投与毒性試験で忍容性が良好であり、イボシデニブのフリー体及び／又は[redacted]製剤と比較すると、イボシデニブ[redacted]製剤の PK プロファイル（単回経口投与後）及び TK プロファイル（1 日 2 回 7 日間投与後）が改善されたことから、GLP 適用のラットにおける 28 日間投与試験ではイボシデニブの[redacted]製剤を使用した。

開始時期にあった GLP 適用のラットにおける 28 日間投与試験でのこの決定の後、添加剤 PVAP をカニクイザルに 7 日間にわたり経口投与すると毒性を発現することが明らかとなったため（試験番号【AG120-N-043-R1】）、サルの毒性試験では PVAP を使用しなかった。その後のサルを用いた反復投与試験は、イボシデニブの[redacted]を使用して実施した。

PVAP はサルにおける忍容性が低いこと、添加剤 HPMCAS はサルにおける忍容性が許容可能であること、カニクイザルの経口投与でイボシデニブの曝露量がフリー体と比較して[redacted]の方が高いこと、[redacted]に関する検討結果（[redacted]）、及び HPMCAS の安全性プロファイルの特徴が明らかであることから、臨床用製剤としてイボシデニブの[redacted]製剤を選定した（【2.3.P_2.1.1.3】項及び【2.3.P_2.2.1.3】項）。

8.7.3.1　PVAP

8.7.3.1.1　文献に基づく PVAP の毒性プロファイル

PVAP の毒性プロファイルは数種の動物を用いて急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性試験で評価されている [6)]（表 8.7:14）。なお、サルにおける PVAP の毒性プロファイルに関する文献的データは得られていない。

ラット・マウス［50%致死量（LD_{50}）>8,000 mg/kg 体重］及びイヌ（LD_{50} >7,500 mg/kg 体重）の経口投与による急性毒性は低い。反復投与毒性試験の概要を表 8.7:14、生殖発生毒性試験の概要を表 8.7:15 に示す。消化管が標的器官であり、用量依存的な影響（イヌでびらんを伴う腸壁の刺激、弛緩、大腸炎及び粘膜下の線維化、並びにラットで潰瘍、ポリープ及び盲腸壁の肥厚）がみられた。

PVAP の安全性は、ラットにおける 90 日間反復投与毒性試験で PVAP の混餌濃度 0.75%、1.5%及び 5.0%が評価されている [7)]。当該試験で有害な影響は報告されておらず、無毒性量は混餌濃度 5%（雄で投与量 3,120 mg/kg/日、雌で 3,640 mg/kg/日に相当）であった。

ラット及びイヌの 24 カ月間投与試験における無毒性量は 500 mg/kg 体重/日であった。

表 8.7:14　PVAP で実施された反復投与毒性試験の概要

Strain / Species	Sex	Number / Dose	Route of Admin.	Dose	Duration of Treatment	Findings	NOAEL
Albino rat	M/F	3/sex	Oral	0, 1,000, 2,000 mg/kg	21 days	No treatment-related adverse effects	2,000 mg/kg
Albino rat	M/F	10/sex	Oral in diet	0, 2%	9 weeks	No treatment-related adverse effects	1,000 mg/kg
Sprague-Dawley rat	M/F	20/sex (5/sex for TK)	Oral in diet	0, 0.75%, 1.5%, 5.0%	90 days	No treatment-related adverse effects	5.0% (3,120 and 3,640 mg/kg/day for males and females, respectively)
Sprague-Dawley rat	F	12/group	Oral in water	0, 1%	192 days	Treated animals showed more omental and perirenal fat, edema and enlarged pericecal mesenteric glands	1%
COBS rat	M/F	40/sex	Oral in diet	0, 200, 500, 1,000, 2,000/ 3,000 mg/kg	24 months	Gastrointestinal irritation including enlarged and hemorrhagic intestinal lymph nodes, hemorrhage, ulcers, polyps, bloody feces and cecal wall thickening. Highest dose and a few animals receiving 1,000 mg/kg showed severe inflammatory colon lesions	500 mg/kg
Beagle dog	M/F	1/sex	Oral	1,000, 2,000 mg/kg	21 days	Sporadically decreased food intake, sporadic diarrhea	<1,000 mg/kg
Beagle dog	M/F	5/sex	Oral in diet	0, 200, 500, 1,000, 1,500 mg/kg	24 months	Two highest groups showed diarrhea and bloody stools. Lower body weight gain in high dose, correlating with diarrhea. Catarrhal colitis with erosions and submucosal fibrosis, gastritis, jejunitis and ileitis in two highest groups, more severe in highest group	500 mg/kg

Source: Schoneker et al, 2003 [6]; DeMerlis et al, 2014a [7].
Abbreviations: Admin. = Administration; F = Female; M = Male; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; TK = toxicokinetics.

PVAP は規制ガイドラインに準拠した *in vitro* 復帰突然変異試験（AMES 試験）及び *in vitro* 染色体異常試験で、遺伝毒性のエビデンスを示さなかった [7]。

ラット及びウサギで実施した胚・胎児発生に関する試験データでは、PVAP を経口投与した結果、ラット及びウサギのそれぞれ 1,000 及び 500 mg/kg 体重/日で胎児重量の減少及び胎児異常の増加が認められた。公表文献で胎児異常の本質が特定されておらず、PVAP の催奇形性は考えられなかった [6]（表 8.7:15）。ウサギの胚・胎児で認められた所見は母動物にも重篤な毒性を引き起こす投与量で発現したが、全体として胚・胎児発生毒性に関する無毒性量はラット及びウサギでそれぞれ 200 及び 100 mg/kg 体重/日であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験で生存出生児数の減少がみられ、無毒性量は 200 mg/kg 体重/日と報告されている。

ラットの混餌投与による発生毒性試験では、動物に PVAP を 0%、0.75%、1.5%又は 3%の濃度で含有する飼料を妊娠 6～20 日まで連続給餌した [8]。投与と関連する有害な影響は報告されず、PVAP の母動物毒性及び発生毒性に関する無毒性量は、投与した最高濃度の 3.0%（PVAP の 2,324 mg/kg/日に相当）であった。

表 8.7:15　PVAP で実施された生殖発生毒性試験の概要

Strain / Species	Sex	Number / Dose	Route of Admin.	Dose (mg/kg body weight)	Treatment Duration	Findings	NOAEL (mg/kg body weight)
Sprague-Dawley rat	M/F	20M, 10F	Oral in diet	0, 200, 1,000	Males pretreated for 59 days before mating; females pretreated for 14 days prior to mating, and during mating, gestation and lactation	No treatment-related deaths or adverse effects	1,000
Sprague-Dawley rat	Pregnant F	20	Oral intubation	0, 200, 1,000	Day 5-14, pregnancies terminated on Day 20	Dose-dependent effects: lower body weight gain of dams during gestation, lower fetal weights, increase in % of dams with abnormal fetuses, increase in % of abnormal fetuses	200
New Zealand White rabbit	Pregnant F	10	Gavage	0, 100, 500	Day 6-16, pregnancies terminated on Day 30	At higher dose, anorexia, lower body weight gain, abnormal stools, hemorrhagic lesions, more resorbed fetuses, lower mean fetal weight, more abnormalities	100
Sprague-Dawley rat	Pregnant F	20	Gavage	0, 200, 1,000	Day 15 through lactation except 1st day after parturition	Lower body weight gain in dams at 1,000 mg/kg; fewer live pups in both treated groups	200

Source: Schoneker et al, 2003 [6].
Abbreviations: Admin. = Administration; F = Female; M = Male; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; PVAP = polyvinyl acetate phthalate.

これらのデータから PVAP の許容 1 日曝露量は明確ではないと考えられるが、上述の現在得られるデータから、医薬品中に存在する PVAP がヒトに安全性リスクを示す可能性はないと考えられる [9]。

8.7.3.1.2　イボシデニブの反復投与毒性試験に基づく PVAP の毒性プロファイル

イボシデニブのラットを用いた 28 日間及び 3 カ月間反復投与の両 GLP 試験では、イボシデニブ[redacted]の安全性プロファイルを確認するために、溶媒対照群に加えて別途 1 群の動物に溶媒+添加剤（PVAP）を、イボシデニブ[redacted]の最高投与量と同じ PVAP 濃度で投与し

た。すなわち、ラットの 28 日間投与及び 3 カ月間投与の 2 試験では、溶媒とともに PVAP をイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤の比 [redacted]）の高用量に相当する、それぞれ [redacted] 及び [redacted] mg/kg/日の用量で投与した。

28 日間投与試験（試験番号【AG120-N-002-R1】）では、溶媒とともに PVAP を [redacted] mg/kg/日（[redacted] mg/kg/dose、1 日 2 回投与）の用量で投与し、溶媒+PVAP 群で表 3.3:5 に概要を示した所見が観察された。溶媒+PVAP 群及びイボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群で PVAP と関連する影響が観察され、単球絶対数の増加、好中球絶対数の増加、血清中ブドウ糖及びカリウムの低値、尿中補正総カリウム及び塩素の高値、並びに関連する病理組織学的変化を伴わない卵巣重量の減少が認められた。肛門周囲の皮膚びらん及び直腸の扁平上皮過形成、並びに尿中ナトリウムの増加を除いて、他のすべての所見はイボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群のみで観察された。これらの影響はすべて軽微～軽度かつ非有害であり、用量制限毒性（DLT）ではなかった。イボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群で認められた有害所見はイボシデニブに起因し、添加剤の PVAP によるものではないことが明らかと考えられる。

3 カ月間投与試験（試験番号【AG120-N-058-R1】）では溶媒と PVAP を [redacted] mg/kg/日（[redacted] mg/kg/dose、1 日 2 回投与）の用量で投与し、溶媒+PVAP 群で所見は観察されなかった（表 3.4:8）。イボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群（試験の最高投与量）で認められた所見はイボシデニブ投与の結果であり、添加剤の PVAP に起因する変化ではなかった。

また、イボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤の比 [redacted]）中に存在する PVAP は、ラット骨髄を用いる *in vivo* 小核試験の投与量 500、1,000 及び 2,000 mg/kg/日で染色体異常を誘発しなかった（試験番号【AG120-N-071-R1】）。

8.7.3.2　HPMCAS

8.7.3.2.1　文献に基づく HPMCAS の毒性プロファイル

HPMCAS はヒトで許容できる安全性プロファイルを有し、欧州医薬品庁（EMA）の集中審査方式（Centralized Procedure）で承認された以下の数種の医薬品で添加剤として使用されている。

- Cymbalta（デュロキセチン）腸溶コーティング剤として HPMCAS が使用されている [10)]
- Incivo（テラプレビル、販売中止）噴霧乾燥分散体（SDD）で HPMCAS が使用されている [11)]
- Kalydeco（イバカフトール）SDD で HPMCAS が使用されている [12)]
- Noxafil（ポサコナゾール）固体分散体で HPMCAS が使用されている [13)]
- Zelboraf（ベムラフェニブ）原薬で HPMCAS が 7:3（w:w）の割合で使用されている [14)]

これらの EMA に承認された医薬品から、イボシデニブ [redacted] に使用した HPMCAS に毒性学的懸念のないことが一層支持される。また本邦でも [redacted] 相談（[redacted]）で、[redacted] であることを確認している。

ラットを含む以下の公表文献に基づき、非臨床毒性学的な観点から HPMCAS は安全と考えられる。

- マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた一般薬理試験を実施した [15]。HPMCAS は中枢神経系、自律神経系及び心血管系、並びに溶血、血液凝固能及び尿検査に有意な影響を示さず、局所麻酔作用及び血管透過性に顕著な影響を及ぼさなかった。
- ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験、並びにラットの反復投与毒性試験（6 日/週、2 カ月又は 6 カ月間投与）を実施した [16]。ラット及びウサギの LD_{50} は>2,500 mg/kg であった。2 カ月間投与毒性試験（630、1,250 又は 2,500 mg/kg）で明らかな行動異常はみられず、雌雄ラットで有意ではない体重増加量の減少が観察された。6 カ月間投与毒性試験（1,250 又は 2,500 mg/kg）で明らかな行動異常は観察されず、雄ラットで有意ではない体重増加量の減少がみられた。全群（対照群を含む）のラットで種々の生化学的及び生理学的異常が認められたが、HPMCAS 投与に起因した明らかに用量依存的な所見はなかった。
- ラットの受胎能試験（雄ラットは交配前 60 日～交配確認まで投与、雌ラットは交配前 14 日～妊娠 7 日まで投与、625、1,250 及び 2,500 mg/kg/日）を実施した [17]。交配及び受胎能に異常所見は認められなかった。HPMCAS に起因する外表、内臓及び骨格異常は観察されなかった。HPMCAS は交配、受胎、着床及び胚発生に有害作用を及ぼさなかった。
- ラットの催奇形性試験（妊娠 7～17 日投与、625、1,250 及び 2,500 mg/kg/日）[18]、並びにウサギの催奇形性試験（妊娠 6～18 日投与、625、1,250 及び 2,500 mg/kg/日）[19]を実施した。ラットでは、いずれの投与群でも胎児に外表、内臓及び骨格異常の有意な発現率増加はみられず、HPMCAS は分娩・授乳、雌雄出生児の生後発育及び生殖能に影響を及ぼさなかった。ウサギでは、HPMCAS の器官形成期投与で胚毒性及び催奇形性は認められず、動物の行動、外観及び成長に有害作用は観察されなかった。
- ラットの胚・胎児発生に関する試験（妊娠 6～17 日投与、0、50、150、625 又は 2,500 mg/kg/日）、及びウサギの胚・胎児発生に関する試験（妊娠 7～19 日投与、0、50、150、625 又は 2,500 mg/kg/日）を実施した [20]。いずれの動物種でも HPMCAS の曝露による発生毒性は観察されず、母動物の妊娠期間中の HPMCAS 曝露により発生異常は誘発されないことが示された。
- ラットの周産期及び出生後の発生に関する試験（妊娠 17 日～分娩後 21 日投与、625、1,250 及び 2,500 mg/kg/日）を実施した [21]。2,500 mg/kg 群で雄の肝臓重量が有意に増加し、雌の肝臓重量は対照群と比較して増加傾向にあった。対照群と投与群の間で雌雄出生児の生後発育、分化、行動及び生殖能に有意差は認められなかった。

HPMCAS の遺伝毒性試験で安全性に関するリスクは認められなかった [22]。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（E 464）は、欧州で承認された食品添加物（乳化剤、安定化剤、増粘剤及びゲル化剤）である [23]。欧州食品安全機関（EFSA）の食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル（ANS パネル）は最近、食品添加物として微結晶セル

ロース（E 460(i)）、粉末セルロース（E 460(ii)）、メチルセルロース（E 461）、エチルセルロース（E 462）、ヒドロキシプロピルセルロース（E 463）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（E 464）、エチルメチルセルロース（E 465）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（E 466）、酵素加水分解カルボキシメチルセルロース（E 469）及び架橋カルボキシメチルセルロース（E 468）の安全性を評価した [24]。ANS パネルはすべてのセルロースで構造的、物理化学的及び生物学的類似性を読み取ることができると考えた。メチルセルロースはヒト胎児肺細胞（WI-38）を用いる *in vitro* 染色体異常試験、並びに *in vivo* のラット骨髄小核試験及び雄ラットの優性致死試験で陰性結果が得られている。ANS パネルはメチルセルロース（E 461）と他の単純な置換基［ヒドロキシプロピルメチルセルロース（E 464）など］を有する修飾セルロースとの類似性を読み取ることは科学的に妥当と判断し、*in silico* 解析で特に遺伝毒性を示す構造的アラートもなかったことから、これらの修飾セルロースに遺伝毒性の懸念はないと結論した。ANS パネルは、非修飾及び修飾セルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）について数的な 1 日摂取許容量を設定する必要はなく、報告されている使用法及び使用量で安全性の懸念はないと結論した。ANS パネルは食品添加物である微結晶セルロース、粉末セルロース及び修飾セルロースの 1 日あたり約 660～900 mg/kg 体重の使用は、1 日摂取量として許容されると判断した。イボシデニブ 250 mg 錠は HPMCAS を [redacted] mg 含有し、推奨用量 500 mg の 1 日 1 回投与での HPMCAS の 1 日摂取量 [redacted] mg は、EU における承認食品添加物の 1 日摂取量約 660～900 mg/kg 体重を下回っている。

8.7.3.2.2　イボシデニブの反復投与毒性試験に基づく HPMCAS の毒性プロファイル

イボシデニブのサルを用いた 28 日間及び 3 カ月間反復投与の両 GLP 試験では、イボシデニブ [redacted] の安全性プロファイルを確認するために、溶媒対照群に加えて別途 1 群の動物に溶媒+添加剤（HPMCAS）を、イボシデニブ [redacted] の最高投与量と同じ HPMCAS 濃度で投与した。その結果、サルの 28 日間投与及び 3 カ月間投与の 2 試験では、溶媒とともに HPMCAS をイボシデニブ [redacted]（イボシデニブと添加剤の比 [redacted]）の高用量に相当する、それぞれ [redacted] 及び [redacted] mg/kg/日の用量で投与した。

28 日間投与試験（試験番号【AG120-N-001-R1】）では、溶媒とともに HPMCAS を [redacted] mg/kg/日（[redacted] mg/kg/dose、1 日 2 回投与）の用量で投与した結果、イボシデニブの高用量群と対比して溶媒+HPMCAS 群で表 3.8:12 に概要を示した所見が観察された。溶媒+HPMCAS 群で認められた所見は、臨床症状（イボシデニブの高用量群でも観察された）及び雄でみられた軽度の ALT 上昇のみであった。イボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群で認められた有害所見はイボシデニブに起因し、添加剤の HPMCAS によるものではないことが明らかと考えられる。

3 カ月間投与試験（試験番号【AG120-N-059-R1】）では、溶媒とともに HPMCAS を [redacted] mg/kg/日（[redacted] mg/kg/dose、1 日 2 回投与）の用量で投与した結果、この低用量の HPMCAS 投与で有害所見は観察されなかった（表 3.9:13）。イボシデニブ [redacted] mg/kg/日投与群で認められた有害所見はイボシデニブ投与の結果であり、添加剤の HPMCAS に起因するものではないと考えられる。

PVAP の毒性プロファイルは、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（文献報告）で、十分に特徴が明らかとなっており、これまでに得られたデータからヒトの医薬品中に存在する PVAP がヒトに安全性リスクを示す可能性はないと考えられる [9]。

HPMCAS の毒性プロファイルは反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（文献報告）で十分に特徴が明らかとなっており、HPMCAS はヒトで許容できる安全性プロファイルを有して EMA の集中審査方式で承認された数種の医薬品で添加剤として使用され、本邦でも本剤 500 mg（1 日最大使用量）を経口投与した際の HPMCAS は、使用前例の範囲内である。

イボシデニブを 2 種の動物で評価するため忍容性と曝露量が最適となるよう、ラット及びサルの反復投与毒性試験では、それぞれイボシデニブの [redacted] 及び [redacted] の製剤を使用した。28 日間投与試験でイボシデニブの [redacted] を最大耐量まで投与した結果、[redacted] に使用した添加剤というよりむしろイボシデニブに起因する毒性が発現した。イボシデニブの安全性プロファイルは、[redacted] 製剤に使用する添加剤よりむしろ動物でのイボシデニブ曝露量に基づく。

9.　考察及び結論

イボシデニブの IDH1 遺伝子変異を有する AML に対する承認申請を支持するため、*in vitro* 試験の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）、ヒト末梢血リンパ球を用いる哺乳類細胞小核試験（GLP）及び BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる光毒性試験（GLP）でイボシデニブの毒性プロファイルを評価した。*In vivo* 毒性試験として Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルの 28 日間及び 3 カ月間反復投与試験（GLP）、Sprague-Dawley ラット及び New Zealand White ウサギの胚・胎児発生に関する試験（GLP）及びその用量設定、並びに Sprague-Dawley ラットを用いた小核試験（GLP）を実施した。

イボシデニブの反復投与毒性を評価する非臨床試験で使用する動物種として、次の基準に基づいて Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルを選択した。a) 両動物種ともにヒトの有害作用の予測に使用されてきた。b) 両動物種におけるイボシデニブの *in vitro* 肝臓代謝が、ヒトの肝臓ミクロソームで観察される代謝と類似する（【2.6.4_5.1】項）。c) 両動物種ともに安全性を評価する上で良好な PK プロファイルを示す（【2.6.4_3.2】項）。

毒性試験プログラムは、ICH S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」[1)]、及び ICH S2(R1)ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」[2)]に従って実施した。主要な毒性試験はすべて、FDA の GLP 基準（21CFR Part 58）の要件に従って実施した。

初期の *in vivo* 安全性試験はイボシデニブのフリー体製剤を使用して実施した（2.1 項、3.1 項及び 3.5 項）。その後に実施したラットの経口投与 PK 試験では、イボシデニブの [redacted] が、フリー体や [redacted] と比べて高い曝露量を示した（【2.6.4_3.2.1】項）。Sprague-Dawley ラットの 7 日間投与毒性試験では、6 日目に試験に用いたすべての投与量で雌雄ともフリー体製剤より [redacted] 製剤の曝露量が高値であった（3.2 項）。このため、その後実施したラットの 28 日間（3.3 項）及び 3 カ月間（3.4 項）反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験（6.2.1 項及び 6.2.2 項）、並びに小核試験（4.2.1 項）では、イボシデニブの [redacted] 製剤を使用した。なお、添加剤 PVAP をカニクイザルに投与期間 7 日間にわたり経口投与したときに毒性を示した（3.6 項）ため、その後のサルの毒性試験には PVAP を使用しなかった。添加剤 HPMCAS は忍容性が良好であり（3.10 項）、カニクイザルの経口投与で許容できるイボシデニブの曝露量を示した（【2.6.4_3.2.3】項）。したがって、その後のサルの非 GLP 適用 7 日間反復投与試験（3.7 項）、並びにサルの GLP 適用 28 日間（3.8 項）及び 3 カ月間（3.9 項）反復投与試験は、イボシデニブの [redacted] を使用して実施した。HPMCAS はウサギでも忍容性が良好であり、ウサギの 10 日間投与忍容性試験（6.2.3 項）及び胚・胎児発生に関する試験（6.2.4 項及び 6.2.5 項）にはイボシデニブの [redacted] を使用した。イボシデニブの [redacted] 製剤（【2.3.P_2.2.1.3】項）は、本承認申請のピボタルな臨床試験（【AG120-C-009】試験）を含む臨床試験に使用されており、市販製剤として予定している。

非臨床毒性試験の結果から、イボシデニブは IDH1 遺伝子変異を有する AML 患者への適応を支持する本承認申請に十分な非臨床安全性プロファイルを示した。この化合物は忍容性が良好であ

り、反復投与毒性試験から算出した曝露量（AUC_{0-24}）は、ヒトの推奨 1 日投与量 500 mg/日における C2D1 の AUC_{0-24} 値に対して、0.5～1.1 倍（ラット 3 カ月間投与）及び 2.3 倍（サル 3 カ月間投与）であった（表 9:16）。

表 9:16　GLP 適用 28 日間及び 3 カ月間経口投与（1 日 2 回）毒性試験におけるイボシデニブ曝露量とヒト曝露量の比較

Species ([redacted] Formulation)	Study	Dose	Mean Steady State AUC_{0-t} (ng•h/mL) [1]	Margin to Mean Steady State AUC_{0-t} in Humans [1]
Rat ([redacted])	28-day [2]	2,000 mg/kg/day	69,500 (male) 101,000 (female)	1.2-1.7
		500 mg/kg/day	30,100 (male) 59,000 (female)	0.5-1.0
	3-month	500 mg/kg/day	29,000 (male) 62,000 (female)	0.5-1.1
Monkey ([redacted])	28-day [3]	270 mg/kg/day	235,000 (male) 109,000 (female)	1.9-4.0
		90 mg/kg/day	67,800 (male) 44,900 (female)	0.8-1.2
	3-month[3]	180 mg/kg/day	134,000 (combined)	2.3
Human ([redacted])	Phase 1	500 mg QD [4]	117,348 [4]	NA

Source: Reports [AG120-N-002-R1], [AG120-N-058-R1], [AG120-N-001-R1], [AG120-N-059-R1], [AG120-C-001 CSR].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC = area under the concentration × time curve; AUC_{0-t} = area under the concentration × time curve from 0 to t hours; AUC_{0-tau} = area under the concentration × time curve from time 0 to the end of the dosing interval; C2D1 = Cycle 2, Day 1; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; GLP = Good Laboratory Practice; HNSTD = Highest non-severely-toxic dose; NA = not applicable; QD = once daily.

1）In rats and monkeys, mean steady state AUC_{0-tau} represents AUC_{0-12} determined on Day 27 or 90. In humans, mean steady state AUC_{0-tau} represents AUC_{0-24} determined in Cycle 2, Day 1. Margin to mean steady state was calculated by multiplying the relevant toxicology study AUC_{0-12} value by 2 to calculate the associated AUC_{0-24} value, and then dividing the product by the human AUC_{0-24} value (117,348 ng•h/mL).

2）28-day GLP oral toxicity study; severely toxic dose in 10% of animals (STD_{10}) is >500 mg/kg/day and <2,000 mg/kg/day. The 500 mg/kg/day dose level was well tolerated in the 28-day and 3-month GLP studies.

3）28-day GLP oral toxicity study; HNSTD is 90 mg/kg/day. The 180 mg/kg/day dose level was well tolerated in the 3-month GLP oral toxicity study.

4）C2D1 AUC_{0-24} exposure at the recommended human daily dose of 500 mg/day (Study AG120-C-001 CSR). Study AG120-C-001 was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margin for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

ラットでは、500 mg/kg/日（3 カ月間投与試験の最高用量）の投与量で 3 カ月間の投与期間にわたって忍容性が認められた結果、本薬に関連する瀕死例や死亡はなかった。この投与量で雄及び雌ラットの 90 日目の血漿中 AUC_{0-12} 値はそれぞれ 29,000 及び 62,000 ng•h/mL であり、この値から算出した AUC_{0-24} 値はヒトの推奨 1 日投与量 500 mg/日における C2D1 の AUC_{0-24} 値に対して 0.5～1.1 倍であった。これは 28 日間投与試験の 500 mg/kg/日投与で試験終了時に認められた AUC_{0-12} 値

とも非常に似ており、500 mg/kg/日の投与量でもイボシデニブの忍容性が認められた。ラット 3 カ月間投与試験の投与量 500 mg/kg/日で認められた標的器官とその所見として、肝酵素誘導と一致する肝臓及び甲状腺の所見、並びに赤血球再生反応と一致する赤血球パラメーターの変化及び脾臓の髄外造血が認められた。骨髄間質細胞増殖が雄 1 例で観察された。血清カリウム濃度の減少と相関したカリウム成分の尿排泄の増加も観察された。28 日間及び 3 カ月間投与の両試験の投与量 500 mg/kg/日で認められたすべての有意な所見は、それぞれ 14 日間又は 28 日間の休薬期間後に一部又は完全に回復が認められた。ラットの 3 カ月間投与試験で観察された所見は、新規所見である尿中カリウム排泄の増加を除き、大部分は 28 日間投与試験の忍容量で認められた所見と一致する。

ラットの 28 日間投与試験では投与量 2,000 mg/kg/日（試験の最高用量）で用量制限毒性が発現した。この投与量では、$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値とヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の比は、0 日目の 3.3～3.5 倍から 27 日目には 1.2～1.7 倍に低下した。早期に DLT（2～6 日目の曝露量がヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 3.3～3.5 倍）が発現した原因は小葉中心性肝細胞変性／壊死であり、付加的な要因として腎臓の尿細管壊死、腎皮質／髄質の尿細管細胞空胞化、小腸の粘膜萎縮、大腿骨／胸骨骨髄の低細胞性、出血及び壊死並びに腺胃のびらんなどの変化が認められた。投与期間の後期に DLT が発現した（19 及び 20 日目の曝露量はヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.2～1.7 倍）ときには、腸管の粘膜萎縮、腺胃／直腸の粘膜過形成、びらん及び潰瘍化、並びにリンパ系器官のリンパ系細胞減少／壊死が原因であり、付加的な要因として腎臓の尿細管細胞壊死が認められた。また、高用量群（2,000 mg/kg/日）では下痢などの糞便の異常が観察された。ラットの 28 日間投与試験に用いた 2 番目の投与量（500 mg/kg/日）は忍容性が認められ、GLP 適用 3 カ月間投与毒性試験の最高用量とした。

サルの 3 カ月間投与試験では投与量 180 mg/kg/日（試験の最高用量）で 3 カ月間の投与期間にわたり忍容性が良好であり、その結果、本薬と関連する死亡又は瀕死状態はみられなかった。投与量 180 mg/kg/日における 90 日目の血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は 134,000 ng•h/mL（雌雄合算）であり、$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの推奨 1 日投与量 500 mg/日における C2D1 の $AUC_{0\text{-}24}$ 値の約 2.3 倍であった。この投与量の所見として散発的な下痢及び肝酵素誘導と一致する肝臓所見が認められた。試験の終盤にかけて（12 週目）心血管系の評価を実施した結果、個々の動物では本薬と関連する可能性のある／高い QTcB 間隔の延長が認められた（結果は 3.9 項で考察する）。すべての所見は 28 日間の休薬期間後に一部又は完全に回復が認められた。サルの 3 カ月間投与試験で観察された所見は、大部分が 28 日間投与試験の忍容量で認められた所見と一致する。

サルの GLP 適用 28 日間投与試験では雄ザルで DLT が発現し、最高用量 270 mg/kg/日における 27 日目の血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は 235,000 ng•h/mL であり、$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 4.0 倍であった。DLT の原因は、全身状態の悪化及び嘔吐とそれに伴う誤嚥を誘発した消化器症状（糞便の異常及び下痢など）が特徴の全身倦怠であった。雌では同じ投与量でイボシデニブの忍容性が認められ、27 日目の血漿中 $AUC_{0\text{-}12}$ 値は 109,000 ng•h/mL であり、$AUC_{0\text{-}12}$ から算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.9 倍であった。サルの 28 日間投与試験に用いた 2 番

目の投与量（90 mg/kg/日）は忍容性が非常に良好であり、その後実施した GLP 適用 3 カ月間投与毒性試験の最高用量として 180 mg/kg/日を設定した。

ラット及びサルの GLP 適用反復投与毒性試験では無毒性量を評価しなかった。ラットの最高投与量 2,000 mg/kg/日は STD_{10} を超え、サルの最高投与量 270 mg/kg/日は HNSTD を上回ると考えられた。

9.1　ラット及びサルの毒性試験を通じた死亡例及び毒性標的器官の概要

死亡例：

ラットの 28 日間投与試験（イボシデニブ[redacted]0、100、500 及び 2,000 mg/kg/日）では、早期死亡例はすべて高用量の 2,000 mg/kg/日で認められ、雄 5 例（毒性 4 例、TK 1 例）及び雌 9 例（毒性 5 例、TK 4 例）の死亡を発見又は瀕死状態で安楽死させた（試験番号【AG120-N-002-R1】）。これらの死亡例は、毒性評価群の雄 2 例（死因は投与過誤及び腎盂炎）を除いて、イボシデニブに関連すると考えられた。TK 用動物の 5 例については、病理組織学的検査が実施されていないため死因は明らかではない。6 例の動物の死因は、中等度の小葉中心性肝細胞変性／架橋壊死と判明した。残りの動物の死因は腸管の粘膜萎縮、腺胃／直腸のびらん／潰瘍、並びにリンパ系器官のリンパ球枯渇及びリンパ壊死と判明し、この動物では瀕死状態に至った一因と考えられる腎尿細管壊死も認められた。STD_{10} は 500 mg/kg/日以上 2,000 mg/kg/日未満と考えられ、投与量 2,000 mg/kg/日で DLT が発現した。投与量 2,000 mg/kg/日では、定常状態の 0 時間から t 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）平均値は、ヒトに対して 1.2～1.7 のマージンを示す。

ラットの 3 カ月間投与試験（イボシデニブ[redacted]0、20、100 及び 500 mg/kg/日）では、早期死亡例が対照群（1 例）、20 mg/kg/日群（2 例）、100 mg/kg/日群（1 例）及び 500 mg/kg/日群（3 例）で認められ、動物の死亡を発見又は瀕死状態で安楽死させた（試験番号【AG120-N-058-R1】）。これらの死亡例は投与過誤（1 例）、外傷／強制経口投与による損傷（2 例）及び誤嚥（2 例）の証拠があり、同用量又は高用量で他に本薬と関連する死亡がないことから、いずれもイボシデニブに関連した死亡とは考えられなかった。投与量 500 mg/kg/日では、定常状態の AUC_{0-t} 平均値はヒトに対して 0.5～1.1 のマージンを示す。

サルの 7 日間投与試験（0、30、500 及び 1,000 mg/kg/日、雌動物のみ使用）では、早期死亡例が対照群（溶媒+PVAP、1 例）、500 mg/kg/日群（1 例）及び高用量の 1,000 mg/kg/日群（1 例）で認められた（試験番号【AG120-N-043-R1】）。同時対照群には、500 及び 1,000 mg/kg/日群（API と添加剤の含量比が約 [redacted]）とそれぞれほぼ同量の PVAP 添加剤を含む溶媒を同じ投与法で投与した。対照動物の死因は、溶媒+PVAP と関連した大腸上皮の変性／壊死及びびらんの所見を示す大腸の変化であり、当該試験の対照群及び本薬投与群の他の動物で全身状態の悪化を誘発した。本対照群で観察された軟便、粘液便／赤色便、水様便及び赤色物質を含む下痢などの症状は、対照物質（PVAP）に起因する可能性が考えられる。リンパ系の変化はストレスに伴う二次的影響と考えられた。同様に、500 及び 1,000 mg/kg/日群の動物の主要な死因も対照物質（PVAP）と関連する大腸病変と考えられた。骨髄細胞数の減少は本薬と関連し、パイエル板のリンパ球減少並び

にリンパ節及び胸腺のリンパ球枯渇／壊死は対照物質（PVAP）のストレスによる二次的影響と考えられた。投与量 500 及び 1,000 mg/kg/日では、定常状態の AUC_{0-t} 平均値はヒトに対してそれぞれ 4.7（6 日目）及び 3.8（0 日目）のマージンを示す。

サルの 28 日間投与試験（イボシデニブ[redacted]、投与量 0、30、90 及び 270 mg/kg/日）では、早期死亡例が 30 mg/kg/日群（1 例）及び高用量の 270 mg/kg/日群（1 例）で認められ、動物の死亡を発見又は瀕死状態で安楽死させた（試験番号【AG120-N-001-R1】）。30 mg/kg/日群の動物の死因は二次的炎症を伴う頸部／胸腔軟組織の損傷と考えられ、強制経口投与による損傷に起因すると判断された。リンパ節及び気管支随伴リンパ組織におけるリンパ壊死は、終末期のストレスと一致した。本薬と関連する病理組織学的所見は認められず、偶発的な死亡と考えられた。270 mg/kg/日群の雄の死因は、全身状態の悪化及び嘔吐とそれに伴う誤嚥を誘発した消化器症状が特徴の全身倦怠であり、本薬に関連する死亡例と考えられた。投与量 270 mg/kg/日では、定常状態の AUC_{0-t} 平均値はヒトに対して 4.0（雄）及び 1.9（雌）のマージンを示す。

サルの 3 カ月間投与試験（投与量 0、30、90 及び 180 mg/kg/日）では、早期死亡例が対照群（溶媒、1 例）、溶媒／添加剤群（溶媒+HPMCAS、1 例）及び 90 mg/kg/日群（1 例）で認められた（試験番号【AG120-N-059-R1】）。本試験で本薬と関連する死亡はなかった。早期死亡動物の死因は投与手法と関連した機械的傷害であった。投与量 90 mg/kg/日で定常状態の AUC_{0-t} 平均値はヒトに対して 0.7 のマージンを示し、投与量 180 mg/kg/日では定常状態の AUC_{0-t} 平均値はヒトに対して 2.3 のマージンを示す。

肝臓所見：

肝 P450 酵素の誘導により、通常肝細胞肥大が発現することが知られている [25]。ラット及びサルで観察された肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大は、イボシデニブによる肝臓の P450 酵素誘導に起因すると考えられる。ラットで観察された甲状腺濾胞細胞の過形成は肝ミクロソーム酵素の誘導を通した末梢での甲状腺ホルモン代謝の亢進に起因し、ラットにおける P450 酵素誘導の仮説を支持する [26), 27)]。また、イボシデニブは主に CYP3A4 で代謝されることから、ラット及びサルへのイボシデニブの反復投与後に観察された AUC の低下により、非臨床毒性試験に使用した動物種におけるイボシデニブの CYP3A 誘導作用が一層支持される。

ラットで観察された被膜下肝細胞壊死／線維化は、P450 酵素誘導の結果生じた肝臓肥大による直接的な肝臓被膜下への圧力の二次的影響と考えられた。このパターンの壊死は、ラットの GLP 適用 28 日間反復投与毒性試験の非忍容量で観察された小葉中心性壊死とは明瞭に区別される。小葉中心性肝細胞壊死はラットの早期死亡の要因と考えられ、P450 酵素誘導とは関連がないと考えられる。GGT 及びビリルビンの増加は肝細胞肥大の二次的影響と考えられた。SDH 及び ALT の増加は肝細胞壊死の二次的影響と考えられた。サルでは肝臓に肝細胞肥大以外の病理組織学的所見は観察されなかった。28 日間投与試験で観察された血清ビリルビンの増加は肝細胞肥大と関連する。

血液学的所見：

ラットで認められた本薬と関連する血液学的パラメーターの変化は再生性貧血と一致し、通常は赤血球の損失（出血）又は破壊（溶血）に起因する。非臨床毒性試験で出血及び溶血の両方の可能性を示唆する所見はあるが、いずれか一方がみられた明確な証拠はなかった。ラットの 28 日間及び 3 カ月間反復投与の両毒性試験で、脾臓に褐色色素の増加がみられた。褐色色素の増加はヘモジデリン含量の増加と一致し、背景にある血管外溶血の可能性を示す。しかし、間接型高ビリルビン血症やビリルビン尿症など、血管外溶血を示す他の徴候はみられていない。ラットの 28 日間投与試験で観察された胃のびらんは出血源の可能性がある。当該試験で観察された赤色粘液便の臨床症状も腸管からの血液損失の可能性を示唆する。28 日間投与試験で認められた血液凝固時間の延長も消化管出血を起こしやすくする。ラットの 3 カ月間投与試験で胃のびらん及び赤色粘液便はみられず、血液凝固時間が延長したものの、他に確認した出血源あるいは出血を示す臨床症状はなかった。サルでは、忍容量でイボシデニブと関連する赤血球系血液学的パラメーターの変化はみられなかった。28 日間投与試験の投与期間終了時に、270 mg/kg/日投与群で血色素量及びヘマトクリットの減少がみられた。この変化は程度が小さいことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。糞便の所見から、腸管からの血液損失の可能性が示唆された。

消化管所見：

サルの GLP 適用 28 日間反復投与毒性試験では、イボシデニブを 30、90 及び 270 mg/kg/日（15、45 及び 135 mg/kg/dose で 1 日 2 回）の用量で投与した（試験番号【AG120-N-001-R1】）。90 及び 270 mg/kg/日投与群でイボシデニブと関連する下痢がみられ、すべてのイボシデニブ投与群、溶媒投与群及び溶媒+HPMCAS 群（溶媒と同量の HPMCAS 添加剤を含む）で軟便が観察された。

サルの GLP 適用 3 カ月間反復投与毒性試験では、イボシデニブを 30、90 及び 180 mg/kg/日（15、45 及び 90 mg/kg/dose で 1 日 2 回）の用量で投与した（試験番号【AG120-N-059-R1】）。すべての投与量でイボシデニブと関連する散発的な下痢の発現がわずかに増加したが、いずれの投与群でも軟便は観察されなかった。

いずれの試験でも、腸管上皮細胞を含む腸管の形態学的変化を示す組織学的所見は認められなかった。このため、下痢（及び軟便）は細胞毒性というより腸管の機能的変動に起因すると推定される。腸管の機能的変動は全身的／局所的影響に起因する可能性がある。

野生型 IDH1 遺伝子阻害：

IDH1 及び IDH2 遺伝子の両方が野生型の HCT116 細胞を使用した *in vitro* 試験及び担がん ICR SCID マウスを使用した *in vivo* 試験から、90%以上の野生型 IDH 阻害の維持に必要なイボシデニブの血漿中最小薬物濃度（C_{min}）は 10,500 ng/mL 超であった（試験番号【AG120-881-N-001】）。血漿タンパク結合率は動物種を越えて類似する（マウス 87.7%～89.8%、ラット 85.4%～89.3%、サル 81.7%～90.2%、試験番号【AG120-N-028-R1】）ので、この値はラットとサルで類似することが予想される。サルの 28 日間反復投与毒性試験では、投与量 270 mg/kg/日でこの 10,500 ng/mL 超のイボシデニブ濃度が全身的に一貫して維持された。ラットの 28 日間反復投与試験（試験番号【AG120-N-002-R1】）及びラットの 3 カ月間投与試験（試験番号【AG120-N-058-R1】）において、

投与初日の生体試料分析でイボシデニブの血漿中濃度は 10,500 ng/mL 超であったが、投与最終日には 28 日間投与試験の中・高用量の 500 及び 2,000 mg/kg/日（250 及び 1,000 mg/kg/dose で 1 日 2 回投与）並びに 3 カ月間投与試験の高用量 500 mg/kg/日（250 mg/kg/dose で 1 日 2 回投与）で、10,500 ng/mL 超のイボシデニブの血漿中濃度は維持されなかった（代謝の自己誘導により曝露量が時間とともに減少）。したがって、野生型 IDH1 酵素の阻害が非臨床毒性プロファイルに関連する可能性がある。ヒトは血漿タンパク結合率がマウス、ラット及びサルより高い（ヒト 91.6%～95.8%、試験番号 AG120-N-028-R1）ため、ヒトにおけるイボシデニブの血漿中 C_{min} は、動物で野生型 IDH1 酵素の阻害を誘発する血漿中 C_{min} より高いことが予想される。推奨投与量 500 mg/日における定常状態 C_{max} は 6,551 ng/mL である。したがって、野生型 IDH1 酵素の阻害がヒトの安全性プロファイルに影響することは予想されない。

イボシデニブの安全性評価に使用した 2 動物種のデータに基づき、ラットが最も感受性の高い動物種である。

生殖発生毒性試験：

表 9.1:17　GLP 適用経口投与（1 日 2 回）胚・胎児発生に関する試験における母動物及び胎児の無毒性量と最小毒性量

Parameter	Species ([redacted] Formulation)/Findings	
	Rat ([redacted])	Rabbit ([redacted])
Maternal NOAEL dose (mg/kg/day)	500	90
Maternal Day last [1] plasma AUC_{0-12} (ng•h/mL) at maternal NOAEL dose	117,000 (2.0) [2]	81,100 (1.4) [2]
Fetal NOAEL dose (mg/kg/day)	100	90
Maternal Day last [1] plasma AUC_{0-12} (ng•h/mL) at fetal NOAEL dose	20,600 (0.4) [2]	81,100 (1.4) [2]
Maternal LOAEL dose (mg/kg/day)	Not defined	180
Maternal Day last [1] plasma AUC_{0-12} (ng•h/mL) at maternal LOAEL dose	Not applicable	230,000 (3.9) [2]
Fetal LOAEL dose (mg/kg/day)	500	180
Maternal Day last [1] plasma AUC_{0-12} (ng•h/mL) at fetal LOAEL dose	117,000 (2.0) [2]	230,000 (3.9) [2]
Maternal effects at maternal LOAEL	Not applicable	Moribundity, abortion, decreased defecation, anal fecal staining, body weight loss, decreased food consumption
Fetal effects at fetal LOAEL	Decreased body weights, skeletal ossification reduced/skeleton unossified	Decreased body weights, skeletal ossification reduced/skeleton unossified, small spleen

Source: Report [AG120-N-064-R1] and Report [AG120-N-067].
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; AUC = area under the concentration × time curve; 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; C2D1 = Cycle 2, Day 1; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) drug concentration; LOAEL = lowest-observed-adverse-effect-level; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; QD = once daily.

1）　Day 17 and 20 for rats and rabbits, respectively.

2）　Number in parentheses represents the margin to mean steady state AUC_{0-24} in humans (defined as Study [AG120-C-001] C2D1 AUC_{0-24} of 117,348 ng•h/mL at 500 mg QD). Study AG120-C-001 was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine) accordingly the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margin for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた GLP 適用の胚・胎児発生に関する試験では、イボシデニブを 20、100 及び 500 mg/kg/日の用量で経口投与した。いずれの投与量でも母動物に有害な影響が認められなかったことから、母動物の毒性に関する無毒性量は 500 mg/kg/日と考えられた（表 9.1:17）。500 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}12}$ から算出した母動物の血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 2.0 倍であった。500 mg/kg/日で平均胎児重量の低値が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。本投与量における $AUC_{0\text{-}12}$ から算出した母動物の血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 0.4 倍であった。500 mg/kg/日で胎児骨格の骨化遅延や未骨化も認められたが、胎児体重の減少に伴う二次的影響と考えられた。胎児におけるイボシデニブの平均血漿中濃度は、妊娠 17 日の投与後 2 時間で母動物の血漿中濃度の 8.1%～15.6%であった。

New Zealand White ウサギを用いた GLP 適用の胚・胎児発生に関する試験では、イボシデニブを 30、90 及び 180 mg/kg/日の用量で経口投与した。投与量 180 mg/kg/日で母動物に瀕死状態、流産、臨床症状並びに体重増加量及び摂餌量への影響が認められたことに基づき、母動物毒性に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。180 mg/kg/日で着床後胚損失の増加、胎児重量の減少とそれに関連した胎児骨格の骨化遅延や未骨化及び脾臓小型化の所見が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量も 90 mg/kg/日と考えられた。投与量 90 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}12}$ から算出した母動物の血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.4 倍であった。胎児におけるイボシデニブの平均血漿中濃度は、妊娠 21 日の投与後 2 時間で母動物の血漿中濃度の 3.1%～20.4%であった。

ICH S9 ガイドラインに従い受胎能及び初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。生殖器官に及ぼす影響は GLP 適用の反復投与毒性試験で評価した。ラットの 3 カ月間投与試験、サルの 28 日間及び 3 カ月間投与試験で生殖器官に対する影響はみられなかった。ラットの 28 日間投与試験では、500 mg/kg/日以上で子宮重量の減少が認められ、2,000 mg/kg/日で関連する病理組織学的所見として子宮萎縮が観察された。2,000 mg/kg/日群及び対照（溶媒+PVAP）群で卵巣重量の低値も観察され、最近形成された黄体の減少と関連する可能性がある。子宮／卵巣パラメーターの変化が認められた多くの雌でこの変化はストレスに伴う二次的影響と考えられ、持続的な発情休止期に発現した。しかし、子宮萎縮が認められるものの卵巣所見がなく発情周期の変動もない雌動物もみられた。100 mg/kg/日以上の雌で下垂体重量の低値が認められたが、関連する病理組織学的所見は観察されなかった。2,000 mg/kg/日の下垂体重量の低値を除き、すべての変化は完全に回復した。

GLP 適用 28 日間投与毒性試験の雄ラットでは、予定剖検までに早期死亡した 2,000 mg/kg/日の動物のみで、精細管の変性／萎縮及びそれに伴う副生殖器官の二次的変化が発現し、衰弱及び／又はストレスによる二次的影響の可能性が考えられたが、イボシデニブの影響も除外することはできない。いずれの投与量でも予定剖検まで生存した動物で精巣に対する影響は認められなかった。500 mg/kg/日以上の予定剖検まで生存した雄で、関連する病理組織学的変化を伴わない前立腺重量の減少がみられた。500 mg/kg/日以上で下垂体前葉空胞化の発現頻度増加がみられた。これ以外には雄性生殖器官の所見はみられなかった。すべての変化は完全に回復性がみられた。

遺伝毒性・光毒性試験：

イボシデニブは GLP 適用の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験、GLP 適用のヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 小核試験、及び GLP 適用の Sprague-Dawley ラットを用いる *in vivo* 小核試験で変異原性を示さなかった。イボシデニブは BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で光毒性を示さなかった。

添加剤・不純物の毒性試験：

GLP 適用のラット反復投与毒性試験ではイボシデニブの [redacted]を使用し、両試験の試験デザインで溶媒+PVAP を投与する動物群を設定した。

GLP 適用のサルの反復投与毒性試験ではイボシデニブの [redacted]を使用し、両試験の試験デザインで溶媒+HPMCAS を投与する動物群を設定した。

不純物 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]/[redacted] は原薬規格に含まれ（【2.3.S_4.1】項）、0.15%以下の濃度にコントロールされる。この規格限度値は安全性確認の必要な閾値を下回る [3)]。

すべての出発原料、中間体、有機試薬及びイボシデニブ原薬中に観察された／存在する可能性のある関連化合物について、Derek Nexus 及び Leadscope Model Applier を使用して *in silico* の変異原性評価を実施した。

[redacted]、[redacted]及び[redacted]の 3 不純物は変異原性が知られており、TTC でコントロールされる。[redacted]は文献的に不明確な結果が得られており、遺伝毒性の可能性がある不純物として扱い TTC でコントロールされる。[redacted] 及び [redacted] は[redacted]の基礎構造を有することから、いずれも Ames 試験は陰性と報告される [4)]ものの、保守的に遺伝毒性の可能性がある不純物として扱い TTC でコントロールされる。

In silico 解析で構造警告が認められた 6 化合物は、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験（Ames 試験）で陰性であった。出発原料 [redacted] 及び [redacted] の不純物から形成される数種の 不純物C* 類縁体は、Ames 試験が陰性の 不純物C* と同じ警告構造（[redacted]）を有することから、Ames 試験で評価されていない。これらの化合物は通常の不純物（個別規格設定不純物又は個別規格を設定しない不純物）として扱われる。

これらの遺伝毒性不純物のコントロールについては、【2.3.S_3.2】項に網羅して記載した。イボシデニブの製造工程に関連する遺伝毒性不純物はすべて製造工程から十分に除去されており、リスクは極めて低い。

ICH S9 Q&A により、抗悪性腫瘍薬に含まれる変異原性不純物は ICH M7 ガイドライン [28)]ではなく、ICH Q3A ガイドライン [3)]のコンセプトに従ってコントロールされる。2.3.S_3.2 項に記載したコントロール戦略により、遺伝毒性不純物は原薬の規格限度値を十分に下回ることが確保される。

市販されるイボシデニブ原薬はフリー体であり、製剤中間体はイボシデニブ原薬と[redacted]が[redacted]%（w/w）で配合される[redacted]である。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted] は海外では薬局方 [29]に収載されている添加剤であり、[redacted]の製造で一般的に使用される安全性プロファイルが確立した[redacted]である。添加剤に関する詳細は【2.3.P_1】項を参照されたい。

製剤に含まれる添加剤の微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及び Opadry® II Blue は経口剤で一般的に使用される。錠剤のフィルムコーティングに使用される Opadry を除き、すべての添加剤が公定書に収載される。Opadry は経口投与用のフィルムコート錠で一般的に使用され、安全性が確立していると考えられる。

GLP 適用のピボタルな非臨床試験に使用した被験物質は、組成、構造、処方設計及び不純物プロファイルなどの品質に関して、臨床試験用製剤及び市販予定製剤に使用する物質を代表するものである。

要約：

- ラットの GLP 適用 28 日間投与試験において、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 3.3～3.5 倍の曝露量で用量制限毒性の小葉中心性肝細胞変性／壊死が観察された。これに関連する所見として、腎臓の尿細管壊死／空胞化、小腸の粘膜萎縮、骨髄の細胞減少、出血及び壊死、並びに胃のびらんが認められた。サルの GLP 適用反復投与毒性試験ではこれらの所見は観察されなかった。
- ラットの GLP 適用 28 日間投与試験において、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.2～1.7 倍の曝露量で用量制限毒性が観察され、消化管の粘膜萎縮及びびらん／潰瘍、リンパ系細胞枯渇、並びに腎臓の尿細管壊死が認められた。サルの GLP 適用反復投与毒性試験ではこれらの所見は観察されなかった。
- ラット及びサルの GLP 適用 28 日間及び 3 カ月間投与毒性試験において、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 0.2 倍以上の曝露量で、肝酵素誘導と一致する肝臓所見（肝重量増加及び肝細胞肥大）が発現した。
- ラットの GLP 適用 28 日間投与試験において、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.2～1.7 倍の曝露量で、消化器所見として小腸の粘膜萎縮及び腺胃／直腸のびらん／潰瘍が認められた。サルでは、ヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 0.4 倍以上の曝露量で消化器症状（28 日間及び 3 カ月間投与試験）及び散発的な嘔吐（28 日間投与試験）が観察され、雄ではヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 4.0 倍の曝露量で用量制限毒性の一因であった。
- 【2.6.2_4】項に記載したように *in vitro* 試験、カニクイザルの *in vivo* 安全性薬理試験、並びに 28 日間及び 3 カ月間投与毒性試験で、イボシデニブの心血管系安全性を評価した。イボシデニブは、フリー体濃度が患者で予想される C_{max} の範囲内で急速に活性化する遅延整流カリウム電流［I_{Kr}、ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）でエンコードされる電流］を阻害した。
- ラットの GLP 適用胚・胎児発生に関する試験で、母動物に有害作用は確認されなかった。母動物の無毒性量は試験に用いた最高用量の 500 mg/kg/日であり、血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$

値はヒトの 2.0 倍であった。胎児では有害作用として、胎児体重の減少とそれに伴う二次的な骨格の骨化遅延／未骨化及び変異が認められた。胎児の無毒性量における母動物の血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの 0.4 倍であった。

- ウサギの GLP 適用胚・胎児発生に関する試験において、母動物及び胎児の無毒性量で母動物の血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値はヒトの $AUC_{0\text{-}24}$ 値の 1.4 倍であった。母動物に対する有害作用として瀕死状態、流産、臨床症状並びに体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では有害作用として、胎児重量の減少とそれに関連した二次的な胎児骨格の骨化遅延／未骨化などの骨格変異及び脾臓の小型化が認められた。
- 生殖器官に対する影響はラットの GLP 適用 28 日間投与試験のみでみられた（ラットの 3 カ月間、サルの 28 日間及びサルの 3 カ月間投与試験ではみられなかった)。雌性生殖器官に対する影響は最高用量（非忍容量、ヒトの 1.7 倍の曝露量）の動物で認められた変化であり、子宮萎縮以外にストレスを示すものはないが、ストレスに伴う二次的変化の可能性が考えられた。雄では非忍容量（ヒトの曝露量の 1.2 倍）で精巣変性が観察され、ストレスによる二次的影響の可能性が考えられたが、イボシデニブの影響も除外することはできない。雄の忍容量で認められた所見は、関連する病理組織学的変化を伴わない前立腺重量の減少のみであった。雌ではヒトの曝露量の 0.3 倍以上で下垂体重量の低値がみられ、雄ではヒトの曝露量の 0.5 倍以上で下垂体前葉の空胞化が観察された。非忍容量でみられた下垂体重量の低値以外のすべての所見は、完全に回復性が認められた。
- イボシデニブは GLP 適用の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 小核試験及び Sprague-Dawley ラットを用いる *in vivo* 小核試験で遺伝毒性を示さず、GLP 適用の BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 光毒性試験で光毒性を示さなかった。
- 原薬に含まれる不純物の規格は安全性確認が必要な閾値以下の濃度でコントロールされ、遺伝毒性の不純物又はその可能性のある不純物は、適用できる原薬の規格限度値を十分に下回る濃度でコントロールされる。製剤に含まれる添加剤は経口投与用製剤で一般的に使用されており、[redacted]は海外の薬局方に収載されている添加剤であり、[redacted]の製造で一般的に使用される安全性プロファイルが十分に確立した[redacted]である。

10. 参考文献

1) ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009. [PE0067928]
2) ICH S2(R1): Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. 2011. [PE0121990]
3) ICH Q3A R2: Impurities in New Drug Substances. 2006. [PE0125111]
4) ECHA, European Chemicals Agency, Registered substances. https://echa.europa.eu/
5) ICH S10: Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals. 2015. [PE0162821]
6) Schoneker DR, DeMerlis CC, Borzelleca JF. Evaluation of the toxicity of polyvinylacetate phthalate in experimental animals. Food Chem Toxicol. 2003 Mar;41(3):405-13. [PE0162785]
7) DeMerlis CC, Schoneker DR, Borzelleca JF. Safety of PVAP and PVAP-T including a 90-day dietary toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl acetate phthalate (PVAP). Food Chem Toxicol. 2014a Aug;70:231-40. [PE0162692]
8) DeMerlis CC, Schoneker DR, Borzelleca JF. Oral dietary developmental toxicity study with polyvinyl acetate phthalate (PVAP) in the rat. Regul Toxicol Pharmacol. 2014b Oct;70(1):325-32. [PE0162693]
9) EMA/CHMP/SWP/362974/2012 corr 2.: Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products. 2014. [PE0162687]
10) Cymbalta: EPAR - Scientific Discussion; 07 February 2006. [PE0163366]
11) Incivo: EPAR - Public Assessment Report; 03 October 2011. [PE0163367]
12) Kalydeco: EPAR - Public Assessment Report; 06 August 2012. [PE0163368]
13) Noxafil-H-C-610-X-0028: EPAR - Scientific Discussion - Extension; 10 June 2014. [PE0163370]
14) Zelboraf: EPAR - Public Assessment Report; 19 March 2012. [PE0163372]
15) Hoshi N, Ueno K, Yano H, et al. General pharmacological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in experimental animals. J Toxicol Sci. 1985a Oct;10 (Suppl. 2):129-46. [PE0162711]
16) Hoshi N, Yano H, Hirashima K, et al. Toxicological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate – acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats. J Toxicol Sci. 1985b Oct;10 (Suppl. 2):147-85. [PE0162712]
17) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, et al. Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. J Toxicol Sci. 1985c Oct; 10 (Suppl. 2):187-201. [PE0162713]
18) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, et al. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. J Toxicol Sci. 1985d Oct; 10 (Suppl. 2):203-26. [PE0162714]
19) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, et al. Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. J Toxicol Sci. 1985e Oct; 10 (Suppl. 2):227-34. [PE0162715]
20) Cappon GD, Fleeman TL, Rocca MS, et al. Embryo/fetal development studies with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) in rats and rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Oct;68(5):421-7. [PE0162690]
21) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, et al. Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods. J Toxicol Sci. 1985f Oct;10 (Suppl. 2):235-55. [PE0162716]
22) Ray R. Excipient Update - Addressing challenges with low-solubility compounds: the importance of functional excipients in the formulation of amorphous dispersions. Drug Develop Delivery October 2012. [PE0163371]
23) Food Standard Agency; Approved additives and E numbers; Last updated 1 March 2018; Downloaded 23 September 2019. [PE0162688]
24) EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al. Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives. Amended: 31 January 2018. EFSA J 2018. [PE0162694]
25) Maronpot RR, Yoshizawa K, Nyska A, et al. Hepatic enzyme induction: histopathology. Toxicol Pathol. 2010 Aug;38(5):776-95. Epub 2010 Jun 28. [PE0162781]

26) Klaassen CD, Hood AM. Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid follicular cell proliferation and thyroid hormone metabolism. Toxicol Pathol. 2001 Jan-Feb;29(1):34-40. [PE0067555]

27) Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol. 1997 Jan-Feb;25(1):39-48. [PE0162689]

28) ICH M7: Assessment and Control of DNA Reactive (mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2013. [PE0142896]

29) EMEA/CHMP/QWP/396951/2006: Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. 2006. [PE0057622]

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）

2.6.7　毒性試験概要表

日本セルヴィエ株式会社

目次

略語・略号一覧 4

1. 毒性試験：一覧表 6

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 14

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 16

4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 20
4.1 非 GLP 毒性試験で使用した実験室規模イボシデニブ原薬のバッチ 20
4.2 GLP 毒性試験で使用したイボシデニブのバッチ 21
4.3 GLP 毒性試験で使用した [redacted] 及び [redacted] に使用したイボシデニブのバッチ 22
4.4 非 GLP 及び GLP 毒性試験で使用したイボシデニブ [redacted] のバッチ [1] 24
4.5 非 GLP 及び GLP 毒性試験で使用したイボシデニブ [redacted] のバッチ 25

5. 単回投与毒性試験 26

6. 反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験 27

7. 反復投与毒性試験：ピボタルな試験 32
7.1 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験 32
7.2 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験 55
7.3 イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験 65
7.4 イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験 70

8. *In Vitro* 遺伝毒性試験 74
8.1 6 穴培養プレートを使用した細菌を用いる改良復帰突然変異試験 74
8.2 細菌を用いる復帰突然変異試験 76
8.3 イボシデニブのヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いる *in vitro* 哺乳類細胞小核試験 78

9. *In Vivo* 遺伝毒性試験 79
9.1 イボシデニブのラットを用いる *in vivo* 小核試験 79

10. がん原性試験 81

11. 生殖発生毒性試験：ピボタルな試験以外の試験 82

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 83

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 84
13.1 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験 84
13.2 イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験 87
13.3 イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験 90
13.4 イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験 92

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 96

15. 新生児を用いた試験.....96
16. 局所刺激性試験.....96
17. その他の毒性試験.....97

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）
A/G	Albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
AG-120	Laboratory code for ivosidenib	イボシデニブの開発コード
AGI-16678	Laboratory code for ivosidenib	イボシデニブの開発コード
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC_{0-x}	Area under the concentration × time curve from 0 to X hours	0 時間から投与後 X 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours	0 時間から投与後 12 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration × time curve from 0 to 24 hours	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
BID	Twice daily	1 日 2 回
BN	Binucleated cells	二核細胞
BQL	Below quantifiable limit	定量限界未満
CBPI	Cytokinesis-blocked proliferation index	細胞質分裂阻害増殖指数
C_{max}	Maximum concentration	最高薬物濃度
C_{min}	Minimum concentration	最小薬物濃度
CP	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRF	Dose range-finding	用量設定
EC	Erythrocyte	赤血球
F	Female	雌
GD	Gestation day	妊娠日齢
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
HPBL	Human peripheral blood lymphocyte	ヒト末梢血リンパ球
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
HPMC-P	Hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) phthalate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）フタル酸エステル
IC_{50}	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
M	Male	雄
MNBN	Micronucleated binucleated cells	小核を有する二核細胞
MnPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
MPE	Mean photo effect	－
NA	Not applicable	該当なし
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NZW	New Zealand White	－

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）
OD_{540}	Optical density at 540 nm	540 nm における吸光度
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PIF	Photo irritation factor	ー
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PVAP	Polyvinyl acetate phthalate	ポリ酢酸フタル酸ビニル
QTcB	Heart rate-corrected QT interval, Bazett’s correction	心拍数で補正した QT 間隔（Bazett's 補正）
RRT	Relative retention time	相対保持時間
[redacted]	[redacted]	[redacted]
STD_{10}	Severely toxic dose resulting in 10% lethality	供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TPGS	Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	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
USA	United States of America	アメリカ合衆国（米国）
UVR	Ultraviolet radiation	紫外線照射
VB	Vinblastine	ビンブラスチン
wt	Weight	重量

1.　毒性試験：一覧表

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
SINGLE-DOSE TOXICITY								
An Escalating-Dose Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	1 day	10, 25, 50, 100, 250	No	[redacted], USA	[AG120-N-040-R1] 4.2.3.1-1
REPEAT-DOSE TOXICITY								
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	7 days	0, 25, 75, 250 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-041-R1] 4.2.3.2-1
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	7 days	Free form: 0, 500, 0, 1,000 BID [redacted]: 0, 500, 0, 1,000 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-044-R1] 4.2.3.2-2
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	28 days (14 days)	0, 50, 250, 1,000 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-002-R1] 4.2.3.2-3
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 [redacted]	Oral gavage	3 months (28 days)	0, 10, 50, 250 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-058-R1] 4.2.3.2-4
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	7 days	0, 5, 25, 100 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-042-R1] 4.2.3.2-5

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
REPEAT-DOSE TOXICITY continued								
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AGI-16678 in Female Cynomolgus Monkeys	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib [redacted]	Nasogastric intubation	7 days 14 days for 15 mg/kg BID	0, 15, 250, 500 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-043-R1] 4.2.3.2-6
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AG-120 in Female Cynomolgus Monkeys	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib [redacted]	Nasogastric intubation	7 days	250, 500 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-007-R1] 4.2.3.2-7
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 [redacted]	Nasogastric intubation	28 days (14 days)	0, 15, 45, 135 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-001-R1] 4.2.3.2-8
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 [redacted]	Nasogastric intubation	3 months (28 days)	0, 15, 45, 90 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-059-R1] 4.2.3.2-9

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
GENOTOXICITY								
Modified Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-well Plates	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA97a, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Ivosidenib free form	*In vitro*	2-3 days exposure	0-1,000 µg/plate (±S9; all strains)	No	[redacted], USA	[AG120-N-006-R1] 4.2.3.3.1-1
Bacterial Reverse Mutation Assay	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Ivosidenib free form	*In vitro*	2-3 days exposure	Initial toxicity assay: 0-5,000 µg/plate (±S9; all strains) Confirmatory assay: 0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-003-R1] 4.2.3.3.1-2

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
GENOTOXICITY continued								
In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay of AG-120 in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	Human peripheral blood lymphocytes	Ivosidenib free form	*In vitro*	4 h (±S9) 24 h (-S9)	Preliminary toxicity assay: 0-500 µg/mL (4 h [24 h harvest]; 24 h [24 h harvest])	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-070-R1] 4.2.3.3.1-3
				4 h (±S9) 24 h (-S9)	Cytotoxicity assay: 0-250 µg/mL (4 h [24 h harvest]; 24 h [24 h harvest])			
				4 h (±S9) 24 h (-S9)	Definitive assay: 0-100 µg/mL (4 h [24 h harvest]; 24 h [24 h harvest]			
In Vivo Micronucleus Assay of AG-120 in Rats	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	1 day	0, 250, 500, 1,000 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-071-R1] 4.2.3.3.2-1

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY								
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	GD 6 to GD 17	0, 50, 250, 500 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-063-R1] 4.2.3.5.2-1
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	GD 6 to GD 17	0, 10, 50 [5], 250 [4] BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-064-R1] 4.2.3.5.2-2
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 (nonpregnant)	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	10 days	0, 15, 50, 150, 500 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-065-R1] 4.2.3.5.2-3
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 [redacted]	Oral gavage	GD 7 to GD 20	0, 15, 50, 120 BID	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-066-R1] 4.2.3.5.2-4
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 [redacted]	Oral gavage	GD 7 to GD 20	0, 15, 45 [4,5], 90 BID	Yes	[redacted] USA	[AG120-N-067] 4.2.3.5.2-5
LOCAL TOLERANCE								
No studies conducted.								

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
OTHER TOXICITY STUDIES								
Overall ICH M7 assessment of AG-120 process related compounds	NA	Ivosidenib and process related compounds	*In silico*	NA	NA	NA	[redacted], USA	[ICH M7 assessment] 4.2.3.7.6-1
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物B*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物B*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-074] 4.2.3.7.6-2
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物D*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物D*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-075-R1] 4.2.3.7.6-3
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物E*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物E*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-076-R1] 4.2.3.7.6-4

* 新薬承認情報提供時に置き換え

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
OTHER TOXICITY STUDIES continued								
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物C*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物C*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-082] 4.2.3.7.6-5
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物F*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物F*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-085] 4.2.3.7.6-6
Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物A*	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	不純物A*	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-086] 4.2.3.7.6-7

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

1.　毒性試験：一覧表（続き）

Study Title [1]	Species/ Strain	Test Article [2]	Method of Admin.	Duration of Dosing (Recovery Period)	Doses (mg/kg) [3]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number CTD Document Number
OTHER TOXICITY STUDIES continued								
Bacterial Reverse Mutation Assay of [redacted]	*Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	[redacted]	*In vitro*	2-3 days exposure	0-5,000 µg/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-087] 4.2.3.7.6-8
Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of AG-120 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	3T3 Mouse Fibroblasts	Ivosidenib free form	*In vitro*	90 min	0.178 - 10.0 µg/mL	Yes	[redacted], USA	[AG120-N-062-R1] 4.2.3.7.7-1
A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of Two Excipients in Male Cynomolgus Monkeys	Monkey/ Cynomolgus	HPMCAS & HPMC-P	Nasogastric intubation	7 days	HPMCAS: 500 BID HPMC-P: 500 BID	No	[redacted], USA	[AG120-N-008-R1] 4.2.3.7.7-2

Abbreviations: BID = Twice daily; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; HPMC-P = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) phthalate; ICH = International Council for Harmonization; NA = not applicable; NOAEL = No-observed-adverse-effect-level; [redacted]; USA = United States of America.

1）　Ivosidenib is the international nonproprietary name for AG-120 (formerly known as AGI-16678).

2）　For a description of the ivosidenib formulations used in the non-clinical development program see [2.6.1_1.2.1].

3）　Unless otherwise specified. For Reproductive and Developmental Toxicity, the highest NOAEL is underlined.

4）　NOAEL for maternal toxicity.

5）　NOAEL for embryo-fetal toxicity.

2.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Study Type	Species/ Strain	Test Article	Method of Administration	Doses (mg/kg/day)	GLP Compliance	Study Number
SINGLE-DOSE TOXICITY						
Single-dose toxicity	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	10, 25, 50, 100, 250	No	[AG120-N-040-R1]
REPEAT-DOSE TOXICITY						
7-Day BID oral toxicity and TK	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form	Oral gavage	50, 150, 500	No	[AG120-N-041-R1]
7-Day BID oral tolerability	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib free form & [redacted]	Oral gavage	1,000, 2,000	No	[AG120-N-044-R1]
28-Day BID oral toxicity and TK	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	100, 500, 2,000	Yes	[AG120-N-002-R1]
3-Month BID oral toxicity and TK	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	20, 100, 500	Yes	[AG120-N-058-R1]
7-Day BID oral dose range-finding	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib free form	Nasogastric intubation	10, 50, 200	No	[AG120-N-042-R1]
7-Day BID oral tolerability	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib [redacted]	Nasogastric intubation	30, 500, 1,000	No	[AG120-N-043-R1]
28-Day BID oral toxicity and TK	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib [redacted]	Nasogastric intubation	30, 90, 270	Yes	[AG120-N-001-R1]
3-Month BID oral toxicity and TK	Monkey/ Cynomolgus	Ivosidenib [redacted]	Nasogastric intubation	30, 90, 180	Yes	[AG120-N-059-R1]
GENOTOXICITY						
In vivo micronucleus	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	250, 500, 1,000 BID	Yes	[AG120-N-071-R1]

2.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY						
BID oral dose range-finding embryo/fetal development	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	100, 500, 1,000	Yes	[AG120-N-063-R1]
BID oral embryo/fetal development	Rat/Sprague-Dawley	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	20, 100, 500	Yes	[AG120-N-064-R1]
BID oral tolerability	Rabbit/New Zealand White (nonpregnant)	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	30, 100, 300, 1,000 [1]	No	[AG120-N-065-R1]
BID oral dose range-finding embryo/fetal development	Rabbit/New Zealand White	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	30, 100, 240	Yes	[AG120-N-066-R1]
BID oral embryo/fetal development	Rabbit/New Zealand White	Ivosidenib [redacted]	Oral gavage	30, 90, 180	Yes	[AG120-N-067]

Abbreviations: BID = Twice daily; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; [redacted];
TK = toxicokinetic.

1）　No Day 9 TK data were reported for the 1,000 mg/kg/day group due to early mortality.

3.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Study Number:		Plasma AUC_{0-12} at Steady State (ng•h/mL)														
		Rat							Rabbit			Monkey				Human
		[AG120-N-041-R1]	[AG120-N-044-R1]		[AG120-N-002-R1]	[AG120-N-058-R1]	[AG120-N-063-R1]	[AG120-N-064-R1]	[AG120-N-065-R1]	[AG120-N-066-R1]	[AG120-N-067]	[AG120-N-042-R1]	[AG120-N-043-R1]	[AG120-N-001-R1]	[AG120-N-059-R1]	[CSR AG120-C-001]
Dose (mg/kg/day)	Sex	Non GLP; free form	NonGLP		GLP;	GLP;	GLP;	GLP;	NonGLP;	GLP;	GLP;	NonGLP; free form	NonGLP;	GLP;	GLP;	GCP;
				Free Form												
10	M											5,950 [1]*				
20	M					6,880 [2]										
	F					7,090 [2]		9,590 [3]								
30	M													21,900 [4]	12,500 [2]	
	F								14,800 [5]	52,000 [6]	38,200 [6]		13,100 [7]	16,800 [4]	11,100 [2]	
50	M	11,200 [1]										35,400 [1]*				
90	M													67,800 [4]	38,200 [2]	
	F										81,100 [6]			44,900 [4]	44,900 [2]	
100	M				11,900 [4]	12,100 [2]										
	F				17,000 [4]	20,000 [2]	26,400 [3]	20,600 [3]	51,000 [5]	109,000 [6]						
150	M	19,700 [1]														
180	M														127,000 [2]	
	F										230,000 [6]				140,000 [2]	
200	M											265,000 [1]*				
240	F									349,000 [6]						
270	M													235,000 [4]		
	F													109,000 [4]		
300	F								527,000 [5]*							
500	M	35,100 [8]			30,100 [4]	29,000 [2]										117,348 [9]
	F				59,000 [4]	62,000 [2]	69,800 [3]	117,000 [3]					275,000 [1]*			
1,000	M		51,600 1	35,000 [1]												
	F						148,000 [3]									
2,000	M		84,600 [1]	35,800 [1]*	69,500 [4]											
	F		120,000 [1]	81,300 [1]*	101,000 [4]											

Footnotes on next page.

Abbreviations: AUC_{0-x} = area under the concentration × time curve from 0 to X hours; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; F = female; GCP = Good Clinical Practice; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; M = male; [redacted]; [redacted].

Note: All values are means of ≥3 animals, unless noted with an asterisk (*), in which case n<3. Single-dose studies are not included in this table.

1） Day 6.
2） Day 90.
3） GD 17.
4） Day 27.
5） Day 9.
6） GD 20.
7） Day 13.
8） Day 4.
9） Cycle 2, Day 1 AUC_{0-24}. Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) indication (ivosidenib in combination with azacitidine). Accordingly, the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

3.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

Study Number:		Plasma C_{max} at Steady State (ng/mL)														
		Rat							Rabbit			Monkey				Human
		[AG120-N-041-R1]	[AG120-N-044-R1]		[AG120-N-002-R1]	[AG120-N-058-R1]	[AG120-N-063-R1]	[AG120-N-064-R1]	[AG120-N-065-R1]	[AG120-N-066-R1]	[AG120-N-067]	[AG120-N-042-R1]	[AG120-N-043-R1]	[AG120-N-001-R1]	[AG120-N-059-R1]	[CSR AG120-C-001]
Dose (mg/kg/day)	Sex	NonGLP; free form	NonGLP		GLP;	GLP;	GLP;	GLP;	NonGLP;	GLP;	GLP;	NonGLP; free form	NonGLP;	GLP;	GLP;	GCP;
			[redacted]	Free form	[redacted]											
10	M											889 [1]*				
20	M					1,320 [2]										
	F					1,580 [2]		1,940 [3]								
30	M													3,610 [4]	1,970 [2]	
	F								1,870 [5]	5,500 [6]	3,820 [6]		2,410 [7]	2,600 [4]	1,890 [2]	
50	M	2,430 [1]										4,600 [1]*				
90	M													9,210 [4]	5,380 [2]	
	F										8,480 [6]			6,120 [4]	6,110 [2]	
100	M				3,190 [4]	2,770 [2]										
	F				5,190 [4]	5,660 [2]	6,310 [3]	4,490 [3]	5,820 [5]	11,700 [6]						
150	M	3,590 [1]														
180	M														14,500 [2]	
	F										24,600 [6]				15,000 [2]	
200	M											24,900 [1]*				
240	F									35,300 [6]						
270	M													24,200 [4]		
	F													12,100 [4]		
300	F								46,500 [5]*							
500	M	5,210 [8]			5,700 [4]	4,650 [2]										6,551 [9]
	F				9,150 [4]	9,710 [2]	9,750 [3]	11,900 [3]					25,800 [1]*			
1,000	M		6,020 [1]	4,220 [1]												
	F						22,800 [3]									
2,000	M		8,430 [1]	4,420 [1]*	8,850 [4]											
	F		15,600 [1]	10,000 [1]*	18,100 [4]											

Abbreviations: AUC = area under the concentration × time curve; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; F = female; GCP = Good Clinical Practice; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; M = male; [redacted]; [redacted]

Note: All values are means of ≥3 animals, unless noted with an asterisk (*), in which case n<3. Single-dose studies are not included in this table.

1） Day 6.
2） Day 90.
3） GD 17.
4） Day 27.
5） Day 9.
6） GD 20.
7） Day 13.
8） Day 4.
9） Cycle 2, Day 1 C_{max}. Study [AG120-C-001] was conducted in subjects with advanced hematologic malignancies at a dose of 500 mg/day administered orally; this is the same dose (500 mg/day) and route of administration for the proposed newly diagnosed AML indication (ivosidenib in combination with azacitidine). Accordingly, the AUC_{0-24} and C_{max} values determined in Study AG120-C-001 are deemed to be acceptable for the purposes of establishing safety margins for newly diagnosed AML (ivosidenib in combination with azacitidine) indications. In Study [AG120-C-009], evaluating ivosidenib in combination with azacitidine in newly diagnosed AML subjects, ivosidenib geometric mean exposures (AUC, C_{max} and C_{min}) were not statistically significantly different from Study AG120-C-001.

4.　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

4.1　　非 GLP 毒性試験で使用した実験室規模イボシデニブ原薬のバッチ

Batch No. **Date of Manufacture** **Site of Manufacture**	**Purity (%)** [1]	**Study No.**	**Type of Study**
Batch [redacted] Information as provided in study report; no further information	99.5	[AG120-N-006-R1]	Bacterial reverse mutation assay
Batch [redacted] [redacted]-20[redacted], China	100	[AG120-N-041-R1]	7-day repeat-dose toxicity in rats
Batch [redacted] [redacted]-20[redacted], China	99.465	[AG120-N-040-R1]	Escalating single-dose oral toxicity in monkeys
Batch [redacted] [redacted]-20[redacted], China	99.615	[AG120-N-042-R1]	7-day repeat-dose toxicity in monkeys
[redacted], [redacted]	Purity considered to be 100% for dose calculation	[AG120-N-044-R1]	7-day repeat-dose toxicity in rats

1）　where multiple results were presented on the CoA, the mean of the results is presented.

4.2　GLP 毒性試験で使用したイボシデニブのバッチ

Batch No. Date of Manufacture Site of Manufacture	Purity (%)	Any Unspecified Impurity	Total Related Impurities (%)	Study No.	Type of Study
[redacted]-20[redacted], China	99.49	0.26	0.51	[AG120-N-003-R1]	Bacterial reverse mutation assay
[redacted]-20[redacted], China	100.3	Not detected	Not detected	[AG120-N-070-R1]	*In vitro* micronucleus assay
[redacted]-20[redacted], China	99.3	<0.05	<0.05	[AG120-N-062-R1]	*In vitro* phototoxicity

4.3　GLP 毒性試験で使用した [redacted] 及び [redacted] に使用したイボシデニブのバッチ

Batch No. Date of Manufacture Site of Manufacture	Ivosidenib Drug Substance	Assay (%w/w)	Related Impurities (%w/w) [redacted] /			Any Specified Impurity	Total Related Impurities (%w/w)	Used in [redacted] or [redacted] Batch.	Study Type and Study No.
[redacted]-20[redacted], China	Free form	98.3	Not specified	Not specified	Not specified	[redacted]: 0.11%[1] RRT 1.13: 0.33	0.65	[redacted] ([redacted])	28-day repeat-dose toxicity in rats; [AG120-N-002-R1]
								([redacted])	28-day repeat-dose toxicity in monkeys; [AG120-N-001-R1]
[redacted]-20[redacted], China	Free form	98.3	Not specified	Not specified	Not specified	RRT 1.13: 0.26	0.51	[redacted] ([redacted])	28-day repeat-dose toxicity in rats; [AG120-N-002-R1]
								([redacted])	28-day repeat-dose toxicity in monkeys; [AG120-N-001-R1]
[redacted]-20[redacted], USA	Free form	99.7	Not specified	Not specified	Not detected/ Not detected	[redacted]: 0.14[1] [redacted]: 0.17[1]	0.31	[redacted] ([redacted])	3-month repeat-dose toxicity in rats; [AG120-N-058-R1]
									Embryo-fetal development DRF in rats; [AG120-N-063-R1]
								([redacted])	3-month repeat-dose toxicity in monkeys; [AG120-N-059-R1]
									Embryo-fetal development DRF in rabbits; [AG120-N-066-R1]

4.3　GLP 毒性試験で使用した [redacted] 及び [redacted] に使用したイボシデニブのバッチ（続き）

Batch No. Date of Manufacture Site of Manufacture	Ivosidenib Drug Substance	Assay (%w/w)	Related Impurities (%w/w)				Total Related Impurities (%w/w)	Used in [redacted] or [redacted] Batch.	Study Type and Study No.
			[redacted]	[redacted]	[redacted] / [redacted]	Any Specified Impurity			
[redacted] -20 [redacted], China	Free form	100	Not specified	Not specified	Not detected/ Not detected	RRT 0.40: 0.06 RRT 1.26: 0.07 RRT 1.30: 0.06	0.19	[redacted] ([redacted])	3-month repeat-dose toxicity in rats; [AG120-N-058-R1]
									Embryo-fetal development DRF in rats; [AG120-N-063-R1]
								[redacted] ([redacted])	3-month repeat-dose toxicity in monkeys; [AG120-N-059-R1]
									Embryo-fetal development DRF in rabbits; [AG120-N-066-R1]
[redacted] -20 [redacted], China	Free form	100	Not detected	Not detected	Not detected	Not detected	Not detected	[redacted] ([redacted])	Embryo-fetal development in rats; [AG120-N-064-R1]
									In vivo rat micronucleus assay [AG120-N-071-R1]
								[redacted] ([redacted])	Embryo-fetal development in rabbits; [AG120-N-067]

Source: Module [2.3.S.4.4]
Abbreviations: DRF = dose range-finding; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; [redacted]; RRT = relative retention time.
1）　This impurity was specified at the time of testing and later controlled as unspecified.

4.4　非 GLP 及び GLP 毒性試験で使用したイボシデニブ [redacted] のバッチ [1]

Batch No. Date of Manufacture	Assay	Individual Related Substance	Total Related Substances (%w/w)	Study No.	Type of Study
[redacted]-20[redacted]	52.8 (%w/w)	Not stated	Not stated	[AG120-N-044-R1]	7-day repeat-dose toxicity in rats (nonGLP)
				[AG120-N-043-R1]	7-day repeat-dose toxicity in monkeys (nonGLP)
[redacted]-20[redacted]	48.2 (%w/w)	RRT 0.15: 0.12% peak area RRT 1.11: 0.29% peak area RRT 1.13: 0.14% peak area RRT 1.28: 0.11% peak area	0.66	[AG120-N-002-R1]	28-day repeat-dose toxicity in rats (GLP)
[redacted]-20[redacted]	50.0 (wt%)	RRT 0.14: 0.18% peak area RRT 1.05: 0.05% peak area RRT 1.07: <0.05% peak area RRT 1.07: 0.08% peak area RRT 1.09: 0.09% peak area RRT 1.11: <0.05% peak area RRT 1.70: <0.05% peak area RRT 1.89: <0.05% peak area RRT 1.93: <0.05% peak area	0.40	[AG120-N-058-R1]	3-month repeat-dose toxicity in rats (GLP)
				[AG120-N-063-R1]	Embryo-fetal development DRF in rats (GLP)
[redacted]-20[redacted]	49.7 (%)	RRT 0.15: <0.05% peak area RRT 0.17: <0.05% peak area RRT 0.48: <0.05% peak area RRT 0.64: <0.05% peak area RRT 1.34: <0.05% peak area RRT 1.46: <0.05% peak area	<0.05	[AG120-N-064-R1]	Embryo-fetal development in rats (GLP)
				[AG120-N-071-R1]	*In vitro* micronucleus study (GLP)

Abbreviations: DRF = dose range-finding; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; RRT = relative retention time.

1）　No proposed specification as [redacted] will not be used commercially.

4.5　非 GLP 及び GLP 毒性試験で使用したイボシデニブ [redacted] のバッチ

Batch No. Date of Manufacture	Assay (%w/w)	Any Unspecified Degradation Product (Report each ≥0.1%)	Total Degradation Products (%w/w)	Study No.	Type of Study
	Proposed Specification:				
	47.0 – 53.0 [1]	≤0.2% each [2]	≤1.0%		
[redacted]-20[redacted]	48.2	Not stated	Not stated	[AG120-N-007-R1]	7-day repeat-dose toxicity in monkeys (nonGLP)
[redacted]-20[redacted]	48.7	RRT 1.11: 0.30% peak area RRT 1.13: 0.14% peak area RRT 1.28: 0.11% peak area	0.55	[AG120-N-001-R1]	28-day repeat-dose toxicity in monkeys (GLP)
[redacted]-20[redacted]	49.8	RRT 1.05: <0.05% peak area RRT 1.07: <0.05% peak area RRT 1.07: 0.08% peak area RRT 1.09: 0.09% peak area RRT 1.11: <0.05% peak area RRT 1.81: <0.05% peak area RRT 1.85: <0.05% peak area RRT 1.93: <0.05% peak area RRT 1.96: <0.05% peak area RRT 1.99: <0.05% peak area RRT 2.04: 0.05% peak area	0.22	[AG120-N-059-R1] [AG120-N-065-R1] [AG120-N-066-R1]	3-month repeat-dose toxicity in monkeys (GLP) Tolerability study in rabbits (nonGLP) Embryo-fetal development DRF in rabbits (GLP)
[redacted]-20[redacted]	49	<0.05	<0.05	[AG120-N-067]	Embryo-fetal development in rabbits (GLP)

Abbreviations: DRF = dose range-finding; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted];
RRT = relative retention time.

1）　Ivosidenib [redacted] intermediate is a target [redacted] composition of ivosidenib drug substance and [redacted].

2）　Report each ≥0.1%.

5.　単回投与毒性試験

[AG120-N-040-R1]	**Study Title:** An Escalating-Dose Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib free form **GLP Compliance**: No

Species / Strain	**Method of Administration (Vehicle/Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**
Monkey / Cynomolgus	Oral (nasogastric intubation) (30% propylene glycol/ 5% ethanol/10% TPGS/ 1% HPMCAS in deionized water/solution)	Escalating single dose, each dose followed by a 3-day washout period	10 25 50 100 250	3 Males	Ivosidenib free form was well tolerated as a single oral dose to male cynomolgus monkeys at dose levels up to 100 mg/kg and was tolerated at a dose level of 250 mg/kg. Soft feces and emesis were noted at the 100 mg/kg dose which corresponded to mean AUC_{0-12} and C_{max} values of 148,000 ng•h/mL and 16,300 ng/mL, respectively. Soft feces, emesis, and wet clear material around the mouth were noted at the 250 mg/kg dose which corresponded to mean AUC_{0-12} and C_{max} values of 214,000 ng•h/mL and 24,600 ng/mL, respectively.

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

6.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験

[AG120-N-041-R1]	**Study Title:** 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 free form **GLP Compliance:** No

Species / Strain	**Method of Administration (Vehicle/Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Dose Group and Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**
Rat / Crl:CD (Sprague-Dawley)	Oral gavage, BID (12 hours apart) (30% propylene glycol/5% ethanol/10% TPGS/1% HPMCAS in deionized water)	7 consecutive days (Groups 1, 2/2A, and 3/3A) or 5 consecutive days due to limited availability of test article (Groups 4 and 5/5A) Day 0 = First treatment Day	1: 0 2: 50 3: 150 4: 0 5: 500	5 M 5 M 5 M 5 M 5 M	Ivosidenib free form was well tolerated at doses of 50 and 150 mg/kg/day (25 and 75 mg/kg/dose) for 7 consecutive days or at a dose of 500 mg/kg/day (250 mg/kg/dose) for 5 consecutive days. 50 mg/kg/day: higher liver weights associated with hepatocellular centrilobular hypertrophy and periportal hepatocellular vacuolation; higher thyroid/parathyroid weights associated with thyroid follicular cell hypertrophy. Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 11,200 ng•h/mL and 2,430 ng/mL, respectively. 150 mg/kg/day: higher liver weights associated with periportal hepatocellular vacuolation; higher thyroid/parathyroid weights associated with thyroid follicular cell hypertrophy. Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 19,700 ng•h/mL and 3,590 ng/mL, respectively. 500 mg/kg/day: increases in PT, APTT and cholesterol; increased liver weights associated with hepatocellular centrilobular hypertrophy and periportal hepatocellular vacuolation; increased thyroid/parathyroid weights associated with thyroid follicular cell hypertrophy. Day 4 AUC_{0-12} and C_{max} values were 35,100 ng•h/mL and 5,210 ng/mL, respectively.
			Toxicokinetics 2A: 50 3A: 150 5A: 500	 3 M 3 M 3 M	

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; PT = prothrombin time; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

6.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（続き）

[AG120-N-044-R1]	**Study Title:** A 7-Day (Twice Daily Dosing) Oral Gavage Tolerability Study of AGI-16678 in Sprague-Dawley Rats				Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib [redacted] & ivosidenib free form **GLP Compliance:** No
Species / Strain	**Method of Administration Vehicle/Formulation**	**Duration of Dosing**	**Dose Group and Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**
Rat / Crl:CD (Sprague-Dawley)	Oral gavage, BID (12 hours apart) [redacted] excipient in 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS [MF grade] for ivosidenib ([redacted])	Minimum of 7 consecutive days Day 0 = First treatment Day	1: 0 2: 1,000 3: 0 4: 2,000 5: 0 6: 2,000 Toxicokinetics: 2A: 1,000 4A: 2,000 6A: 2,000	5 M 5 M 5 M 5 M 5 F 5 F 3 M 3 M 3 F	Ivosidenib [redacted] was tolerated at dose levels of up to 2,000 mg/kg/day. Systemic exposure to ivosidenib [redacted] and ivosidenib free form at a dose of 2,000 mg/kg/day was similar on Day 0, but on Day 6 exposure to ivosidenib [redacted] (AUC_{0-12} = 84,600 and 120,000 ng•h/mL in males and females, respectively) was higher than exposure to ivosidenib free form (AUC_{0-12} = 35,800 and 81,300 ng•h/mL in males and females, respectively).
	30% propylene glycol/5% ethanol/10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS [MF grade] in deionized water for ivosidenib (free form)		7: 0 8: 1,000 9: 0 10: 2,000 Toxicokinetics: 8A: 1,000 10A: 2,000	5 M 5 M 5 M/5 F 5 M/5 F 3 M 3 M/3 F	Ivosidenib free form was tolerated at 1,000 mg/kg/day. At 2,000 mg/kg/day ivosidenib free form was of uncertain tolerability. One TK male at 2,000 mg/kg/day was found dead on study Day 6 and it is uncertain if this death was treatment-related. TK – see above for comparison with ivosidenib [redacted].

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; [redacted]; TK = toxicokinetics; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

6.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（続き）

[AG120-N-042-R1]	**Study Title:** A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Dose Range-Finding Study of AGI-16678 in Cynomolgus Monkeys	Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib free form **GLP Compliance:** No

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**
Monkey/ Cynomolgus	Oral (nasogastric intubation), BID (12 hours apart) (30% propylene glycol/5% ethanol/ 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS [MF grade] in deionized water)	7 consecutive days Day 0 = First treatment Day	0 10 50 200	2 M 2 M 2 M 2 M	Twice daily oral (nasogastric) administration of ivosidenib free form to male cynomolgus monkeys at doses up to 200 mg/kg/day was well tolerated over a 7-day dosing period. 10 mg/kg/day: Treatment-related findings were limited to higher bicarbonate and ALT. The Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 5,950 ng•h/mL and 889 ng/mL, respectively. 50 mg/kg/day: Treatment-related findings were limited to lower absolute lymphocyte counts; higher bicarbonate and ALT; and higher liver weight (absolute and relative to brain and body weights). The Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 35,400 ng•h/mL and 4,600 ng/mL, respectively. 200 mg/kg/day: Treatment-related findings were limited to nonadverse abnormal feces, emesis and diarrhea; lower absolute lymphocyte counts and phosphorus and potassium values, as well as higher bicarbonate and ALT; lower urine volume and higher specific gravity, suggestive of dehydration; and higher liver weight (absolute and relative to brain and body weights). The Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 265,000 ng•h/mL and 24,900 ng/mL, respectively.

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

6.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（続き）

[AG120-N-043-R1]	**Study Title:** A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AGI-16678 in Female Cynomolgus Monkeys	Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib [redacted] **GLP Compliance:** No

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Monkey/ Cynomolgus	Oral (nasogastric intubation), BID (approximately 12 hours apart) (10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS in deionized water) Day 0 = First treatment Day	7 consecutive days	0 [1] 500	2 F 2 F	500 mg/kg/day: One animal was moribund on Day 7. The cause of moribundity was control article-related large intestinal lesions (epithelial degeneration and necrosis, crypt dilatation, erosions). Ivosidenib-related microscopic bone marrow hypocellularity was observed. Lymphoid depletion and/or necrosis of lymph nodes, Peyer's patches, spleen, and thymus were considered secondary to stress contributed to by the control article. The Day 6 AUC_{0-12} and C_{max} values were 275,000 ng•h/mL and 25,800 ng/mL, respectively.
		6 consecutive days (terminated early)	0 [1] 1,000	2 F 2 F	0 mg/kg/day: One animal was moribund on Day 6. 1,000 mg/kg/day: One animal found dead on Day 5. The cause of death/moribundity was control article-related large intestinal changes (epithelial degeneration and necrosis, erosions, ulcers). Ivosidenib-related microscopic bone marrow hypocellularity was observed. Lymphoid depletion of Peyer's patches and lymphoid depletion and/or lymphoid necrosis of lymph nodes stomach, spleen and thymus were considered secondary to stress contributed to by the control article. The Day 0 AUC_{0-12} and C_{max} values were 222,000 ng•h/mL, and 21,700 ng/mL, respectively.
		14 consecutive days	30	3 F [2]	30 mg/kg/day: No ivosidenib-related findings. The Day 13 AUC_{0-12} and C_{max} values were 13,100 ng•h/mL and 2,410 ng/mL, respectively.

Abbreviations: API = Active pharmaceutical ingredient; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily;
C_{max} = maximum concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate;
PVAP = polyvinyl acetate phthalate; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

1）　Groups 1 and 3 received the vehicle with an approximately equivalent amount of [redacted] excipient load (approximately [redacted] API to excipient load) as Groups 2 and 4, respectively.

2）　All animals were transferred to the [redacted] stock colony on study Day 14 without clinical pathology blood collection or necropsy.

6.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（続き）

[AG120-N-007-R1]	**Study Title:** A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of AG-120 in Female Cynomolgus Monkeys	Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib [redacted] **GLP Compliance:** No

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Monkey/ Cynomolgus	Oral (nasogastric intubation), BID (approximately 12 hours apart) (10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS [MF grade] / simethicone in deionized water) Day 0 = First treatment Day	3 consecutive days Due to clinical observations of toxicity, dosing was stopped after the first daily dose on Day 2 for 1 female in the 500 mg/kg/day group and after 3 days in all other animals.	500 1,000	2 F [1] 2 F [1]	500 mg/kg/day: Treatment-related emesis, thin body condition, soft feces, inappetence, and decreased defecation. One animal exhibited decreased activity and dermal atonia on Day 2. Following the cessation of dosing, decreased defecation, soft feces, and thin body condition were noted through Day 6. No treatment-related findings were noted on Day 7, indicating recovery. Treatment-related body weight losses were noted for 1 female during Days 0-3 which recovered on Days 3-7; the animal other animal was administered fluids prior to body weight collection on Day 3, which interfered with accurate body weight measurements.
					1,000 mg/kg/day: Treatment-related emesis, thin body condition, soft feces, inappetence, and decreased defecation, wet clear material and white frothy material around the mouth and/or neck and unproductive retching during the dosing period. Following the cessation of dosing, decreased defecation, soft feces, and thin body condition were noted through Day 6. No treatment-related findings were noted on Day 7, indicating recovery. Treatment-related body weight losses in both females during Days 0-3. Following the cessation of dosing (Days 3-7), these animals gained body weight.

Abbreviations: BID = Twice daily; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate;
TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

1）　All animals were transferred to the [redacted] stock colony on Day 7 without clinical pathology blood collection or necropsy.

7.　反復投与毒性試験：ピボタルな試験

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Species/Strain: Rat/Crl:CD (Sprague-Dawley)　**Duration of Dosing:** A minimum of 28 consecutive days　**GLP Compliance:** Yes
Initial Age: Approximately 7 weeks　**Duration of Recovery:** A minimum of 14 days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　**Method of Administration:** Oral gavage, BID
Vehicle/Formulation: 10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS/0.1% simethicone in deionized water/suspension
Special Features: Group 2 was administered vehicle with an equivalent amount of [redacted] excipient load ([redacted] API to excipient load) as the high-dose group (Group 5/5A).
Severely toxic dose resulting in 10% lethality (STD_{10}): >500 mg/kg/day and <2,000 mg/kg/day

Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Toxicokinetics Animals										
Sex:Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	3/1
Toxicokinetics: AUC_{0-12} (ng•h/mL)										
Study Day 0	BQL	BQL	BQL	BQL	61,600	65,500	161,000	171,000	193,000	204,000
Study Day 27	BQL	BQL [1]	BQL	BQL	11,900	17,000	30,100	59,000	69,500	101,000

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 2 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Toxicology Animals										
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings										
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3 [2]/1	5/0
Body Weight (%) [3]	408 g	254 g	1.0%	0.0%	-0.7%	0.0%	-4.2%	-2.8%	-18.1%**	-6.3%
Food Consumption (%) [3]	28 g/day	20 g/day	0.0%	-5.0%	-3.6%	0.0%	-7.1%	-5.0%	-21.4%**	-10.0%
Clinical Observations										
Hypoactivity	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Unkempt appearance	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Dermal atonia	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Thin body condition	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Extremities pale	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Extremities cool to touch	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Body cool to touch	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Body pale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Decreased respiration rate	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Rales	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Clear material on nose	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Shallow respiration	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Labored respiration	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Gasping	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 3 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Clinical Observations (continued)	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Partial closure of the eye(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Swollen abdominal area	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Clear material on forelimb(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Clear material on mouth	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Clear material on ventral neck	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Clear material on ventral trunk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Red material on forelimb(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red material on nose	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Red material on mouth	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
Red material on ventral neck	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red material on ventral trunk	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Decreased defecation	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Feces smaller than normal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red mucoid feces	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Yellow material anogenital area	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Yellow material urogenital area	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Yellow material on the ventral trunk	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 4 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Hematology	M:10	F:10	M:10	F:10	M:9	F:10	M:9	F:8	M:6	F:6
White blood cells (thous/µL)	11.36	10.43	12.98	8.20	9.51	10.23	12.44	8.40	12.94	8.41
Red blood cells (mil/µL)	8.32	8.16	8.25	8.18	8.19	7.59**	7.67**	7.18**	7.37**	6.70**
Hemoglobin (g/dL)	16.3	16.0	16.2	16.1	15.6	14.8**	14.5**	13.2**	14.1**	12.8**
Hematocrit (%)	48.5	46.4	48.5	46.5	47.1	42.8**	45.1**	40.2**	44.9**	40.5**
Mean corpuscular volume (fL)	58.3	56.8	58.9	56.8	57.6	56.4	58.8	56.0	61.0	60.4**
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.6	34.4	33.4	34.6	33.2	34.6	32.2**	32.8**	31.4**	31.5**
Prothrombin time (sec)	16.1	15.6	15.8	15.5	17.4	13.7**	22.3**	14.3*	26.7**	17.0*
Activated partial thromboplastin time (sec)	14.2	12.7	13.6	12.1	17.4**	14.3*	20.7**	15.2**	20.6**	15.1**
Percent reticulocytes (%)	1.6	1.5	1.7	1.5	1.7	2.3	2.8*	3.3**	4.6**	5.8**
Absolute reticulocytes (thous/µL)	136.8	124.0	138.4	122.3	141.1	174.0	214.2*	236.1**	334.0**	390.1**
Absolute neutrophils (thous/µL)	1.01	0.91	1.47	0.80	0.86	0.67	1.41	0.85	2.15**	1.07
Absolute monocytes (thous/µL)	0.22	0.16	0.27	0.18	0.19	0.17	0.30	0.25	0.39**	0.12
Absolute eosinophils (thous/µL)	0.08	0.11	0.10	0.09	0.08	0.09	0.10	0.04**	0.08	0.02**
Fibrinogen (mg/dL)	318.5	252.4	318.5	268.1	326.4	251.5	327.5	271.9	358.3	356.3**
Red cell distribution width (%)	11.8	11.2	11.9	11.2	11.5	11.6	13.8**	13.4**	15.0**	14.8**
Hemoglobin distribution width (g/dL)	2.61	2.66	2.61	2.61	2.65	3.32**	2.89	3.54**	3.34	3.17

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 5 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Serum Chemistry	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Albumin (g/dL)	3.8	4.1	3.7	4.0	3.9	4.5**	4.1**	4.6**	4.1*	4.1
Total protein (g/dL)	6.2	6.5	6.1	6.4	6.5	7.3**	6.8**	7.7**	6.7*	6.9
Globulin (g/dL)	2.5	2.5	2.3	2.4	2.6	2.9**	2.7**	3.1**	2.6	2.8
A/G ratio	1.54	1.68	1.60	1.66	1.53	1.56	1.48	1.50*	1.54	1.49*
Total bilirubin (mg/dL)	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.10**	0.06
Direct bilirubin (mg/dL)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04**	0.09**	0.07**
Urea nitrogen (mg/dL)	13.3	13.3	13.0	14.4	14.4	14.9	15.5	16.4*	17.3**	18.8**
Creatinine (mg/dL)	0.36	0.40	0.32	0.38	0.35	0.42	0.38	0.45	0.43**	0.47*
Aspartate aminotransferase (U/L)	73	73	73	72	62*	60*	55**	51**	54**	65
Gamma glutamyltransferase (U/L)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	6.9**	10.0**	27.6**	32.1**
Glucose (mg/dL)	142	128	120*	123	113**	127	103**	111*	96**	106**
Cholesterol (mg/dL)	62	75	64	70	71	111	148**	230**	192**	269**
Calcium (mg/dL)	11.1	11.1	11.1	11.2	11.4	11.7*	11.5	12.1**	11.5	11.6
Potassium (mEq/L)	5.91	5.69	5.29	5.58	5.19	5.61	5.18	4.79	4.84	4.72
Sorbitol dehydrogenase (U/L)	7	7	6	7	8	6	12	15**	17*	15*

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 6 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Urinalysis	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
pH	7.0	6.5	6.8	6.6	6.6**	6.6	6.6**	6.4	6.2**	6.3
Total volume (mL)	14.4	9.1	9.8	10.2	13.7	8.6	20.0	14.0	21.9	12.6
Corrected total potassium (mg/kg)	119.96	103.80	114.14	116.22	114.24	94.60	118.96	122.07	117.50	120.58
Corrected total chloride (mg/kg)	39.90	39.21	38.77	47.84	41.95	47.59	44.39	54.32	55.12	59.97
Total calcium (mg)	0.24	0.29	0.25	0.56	0.30	0.38	0.33	0.47	0.30	0.30
Corrected total calcium (mg/kg)	0.60	1.12	0.60	2.25	0.74	1.61	0.86	1.90	0.91	1.33
Corrected creatinine clearance (mL/h/kg)	334.52	239.09	363.11	282.90	335.71	204.45	314.94	222.99	275.77	199.45
Gross Pathology										
Unscheduled Deaths	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Cecum										
Dark red contents	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Brown fluid contents	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Colon										
Brown fluid contents	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Esophagus										
Dark red discoloration	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Liver										
Swollen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Lungs										
Dark red area(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 7 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Gross Pathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Stomach										
Dark red area(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Distended	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	4
Thick white contents	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	5
Thymus										
Small	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1
Yellow discoloration	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2
Primary Necropsy (Study Day 28/29)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Liver										
Swollen	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Spleen										
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Stomach										
Dark red area(s)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Eroded area(s)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Thick white contents	0	0	0	0	0	0	3	4	7	7
Thymus										
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thyroid										
Enlarged	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Whole body										
Thin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 8 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Organ Weights[4]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Liver (g; %)	11.28	7.41	3.6	-5.3	34.1**	42.1**	86.5**	126.5**	104.5**	136.4**
Liver relative to final body wt (g; %)	2.981	3.084	0.6	-1.1	33.9**	49.4**	98.2**	140.6**	150.4**	164.5**
Liver relative to brain wt (g; %)	568.649	394.937	1.6	-1.9	37.4**	45.0**	95.1**	139.0**	112.8**	155.1**
Ovaries/oviducts (g; %)	NA	0.1299	NA	-12.6	NA	-6.6	NA	-3.8	NA	-21.2*
Ovaries/oviducts relative to final body wt (g; %)	NA	0.054	NA	-9.3	NA	-1.9	NA	3.7	NA	-11.1
Ovaries/oviducts relative to brain wt (g; %)	NA	6.917	NA	-9.4	NA	-4.7	NA	1.7	NA	-15.2
Pituitary (g; %)	0.0133	0.0171	7.5	-5.8	-1.5	-13.5	-6.8	-14.6*	-9.8	-24.0**
Pituitary relative to final body wt (g; %)	0.004	0.007	0.0	0.0	-25.0	-14.3	-25.0	0.0	0.0	-14.3
Pituitary relative to brain wt (g; %)	0.671	0.911	4.8	-2.7	1.0	-11.5	-2.4	-9.4	-6.3	-18.0*
Prostate (g; %)	0.76	NA	1.3	NA	0.0	NA	-9.2	NA	-35.5**	NA
Prostate relative to final body wt (g; %)	0.203	NA	-2.0	NA	-1.5	NA	-4.9	NA	-22.2*	NA
Prostate relative to brain wt (g; %)	38.601	NA	-1.2	NA	1.4	NA	-6.2	NA	-33.5**	NA
Thymus (g; %)	0.6784	0.4775	-7.6	-8.8	-20.4*	2.4	-19.4	-9.6	-35.4**	-32.6*
Thymus relative to final body wt (g; %)	0.179	0.199	-10.6	-5.0	-19.6*	7.5	-14.5	-4.5	-21.8*	-25.6*
Thymus relative to brain wt (g; %)	34.128	25.360	-9.0	-5.2	-18.1	5.2	-15.4	-4.6	-32.7**	-26.6
Thyroid/parathyroid (g; %)	0.0183	0.0142	3.8	-4.9	32.2*	52.8**	78.1**	104.9**	61.2**	80.3**
Thyroid/parathyroid relative to final body wt (g; %)	0.005	0.006	0.0	0.0	40.0*	66.7**	80.0**	116.7**	100.0**	100.0**
Thyroid/parathyroid relative to brain wt (g; %)	0.925	0.756	1.3	-1.9	34.9**	56.0**	85.8**	116.9**	66.7**	94.4**

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 9 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Organ Weights (continued) [4]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Uterus (g; %)	NA	0.64	NA	-1.6	NA	10.9	NA	-17.2	NA	-34.4
Uterus relative to final body wt (g; %)	NA	0.267	NA	3.0	NA	18.0	NA	-10.9	NA	-28.1
Uterus relative to brain wt (g; %)	NA	34.034	NA	1.6	NA	14.0	NA	-11.9	NA	-29.4
Histopathology										
Unscheduled Deaths	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Bone marrow, femur [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Severe	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Hypocellular	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 10 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Bone marrow, sternum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	4
Hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Hypocellular	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Cecum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Colon [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Apoptosis lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Epithelium increased apoptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 11 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Colon (continued) [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Duodenum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Apoptosis lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Epithelium increased apoptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Ileum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Apoptosis lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 12 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Jejunum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Lamina propria apoptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Kidney [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Cortical tubular vacuolation	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Medullary tubular vacuolation	-	-	-	-	-	-	-	-	0	4
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Tubular necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Liver [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Hepatocellular centrilobular degeneration/necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5

7.1 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 13 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Liver (continued) [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Diffuse hepatocellular hypertrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Periportal hepatocellular hypertrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4
Hepatocellular microvesiculation	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Hepatocellular necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Increased mitotic figures	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Pituitary [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Pars distalis vacuolation	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
Rectum [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Apoptosis lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Mucosal atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

7.1 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 14 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Rectum (continued)[5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Mixed inflammatory cell infiltrate	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Edema, mucosal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Spleen[5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Lymphoid depletion	-	-	-	-	-	-	-	-	4	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Severe	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Red pulp atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Red pulp necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2
Stomach, glandular[5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Ulceration	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 15 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Unscheduled Deaths (continued)	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:4	F:5
Thymus [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Lymphoid depletion	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Lymphoid necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	4	5
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Severe	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5
Thyroid [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5
Follicular cell hyperplasia/hypertrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Uterus [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Vagina [5]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5
Epithelial atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 16 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Primary Necropsy (Study Day 28/29)										
Bone marrow, femur [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Stromal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Bone marrow, sternum [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Kidney [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Medullary tubular vacuolation	0	0	0	0	0	1	0	4	5	5
Minimal	-	-	-	-	-	1	-	4	4	4
Mild	-	-	-	-	-	0	-	0	1	1
Tubular necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Liver [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Centrilobular hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1
Diffuse hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	5	10	10	8	7	6
Minimal	-	-	-	-	5	9	4	0	0	0
Mild	-	-	-	-	0	1	6	8	7	6
Hepatocellular necrosis	0	0	0	0	1	0	4	3	0	2
Minimal	-	-	-	-	1	-	4	2	-	2
Mild	-	-	-	-	0	-	0	1	-	0

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 17 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Primary Necropsy (Study Day 28/29) (continued)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Pituitary [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Pars distalis vacuolation	0	0	1	0	1	0	7	0	3	0
Minimal	-	-	1	-	1	-	6	-	2	-
Mild	-	-	0	-	0	-	1	-	1	-
Rectum [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Erosion	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0
Minimal	-	-	3	-	-	-	-	-	1	-
Perianal skin erosion	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Minimal	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Mild	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Salivary gland [5]	10	10	10	9	10	10	10	9	7	7
Increased mucin	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4
Minimal	-	-	-	0	-	-	-	-	-	2
Mild	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2
Spleen [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Increased brown pigment	0	0	0	0	0	5	1	9	6	7
Minimal	-	-	-	-	-	5	1	6	6	5
Mild	-	-	-	-	-	0	0	3	0	2
Increased extramedullary hematopoiesis	3	0	0	0	2	4	9	9	7	5
Minimal	3	-	-	-	2	4	8	5	5	1
Mild	0	-	-	-	0	0	1	4	2	3
Moderate	0	-	-	-	0	0	0	0	0	1

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 18 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Primary Necropsy (Study Day 28/29) (continued)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Spleen (continued) [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Lymphoid necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Stomach, glandular [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Erosion	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
Minimal	-	-	-	-	-	-	2	1	1	2
Mild	-	-	-	-	-	-	0	0	1	1
Necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Submucosal edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Subacute inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Stomach, nonglandular [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Limiting ridge hyperplasia	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1
Minimal	-	1	-	-	-	-	-	-	2	1
Submucosal edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Thymus [5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Lymphoid necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 19 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (continued)										
Primary Necropsy (Study Day 28/29) (continued)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:7	F:7
Thyroid[5]	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7
Follicular cell hyperplasia/hypertrophy	2	1	1	0	10	10	10	10	7	7
Minimal	0	1	1	-	3	1	0	1	1	0
Mild	2	0	0	-	3	7	0	2	3	4
Moderate	0	0	0	-	4	2	10	7	3	3
Uterus[5]	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10	NA	7
Atrophy	-	0	-	1	-	0	-	0	-	5
Minimal	-	-	-	0	-	-	-	-	-	4
Mild	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0
Moderate	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1
Recovery Evaluation (Study Day 42/43)										
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Body Weight (%)[6]	470 g	253 g	-2.6%	13.4%	-3.4%	13.4%	-0.2%	2.8%	-10.6%	7.9%
Hematology and Coagulation	M:5	F:4	M:5	F:4	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Red blood cells (mil/µL)	8.75	8.10	8.30	8.02	8.40	7.76	8.26	7.72	7.31**	7.29
Hemoglobin (g/dL)	16.3	15.4	15.6	15.3	15.5*	14.6	15.1**	14.5	14.8**	14.3
Hematocrit (%)	47.8	44.2	45.1	43.7	46.5	42.9	46.9	43.4	44.4*	43.1
Mean corpuscular volume (fL)	54.6	54.5	54.3	54.5	55.4	55.4	56.8	56.2	60.9**	59.1*
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	34.1	34.9	34.5	35.0	33.3	34.1	32.2**	33.4*	33.2	33.3*

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 20 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Hematology and Coagulation (continued)	M:5	F:4	M:5	F:4	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Activated partial thromboplastin time (sec)	14.3	9.9	13.8	11.0	15.2	12.3*	14.5	11.0	14.8	13.7**
Percent reticulocytes (%)	1.6	1.4	1.5	1.8	1.7	2.0	2.0	1.2	2.9**	1.9
Absolute reticulocytes (thous/µL)	142.7	111.0	119.2	142.4	144.1	153.9	167.1	91.6	212.3**	138.9
Red cell distribution width (%)	12.0	11.6	12.2	11.7	11.6	11.7	12.6	12.0	14.0*	13.5**
Serum Chemistry	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Urea nitrogen (mg/dL)	14.5	15.5	15.8	16.2	15.8	16.9	16.6	17.2	15.1	19.7*
Creatinine (mg/dL)	0.36	0.43	0.32	0.45	0.38	0.40	0.37	0.39	0.26**	0.41
Glucose (mg/dL)	126	127	120	130	129	128	136	143	95	134
Cholesterol (mg/dL)	60	82	52	78	64	83	69	100	74	115*
Potassium (mEq/L)	5.93	5.77	4.93*	4.89	5.20	5.07	5.38	5.75	4.45**	3.95
Sorbitol dehydrogenase (U/L)	19	19	22	52	23	20	40	23	25	30
Urinalysis	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Total volume (mL)	18.6	10.8	15.0	20.2	20.8	8.8	19.4	19.4	33.5	11.7
Total potassium (mg)	50.65	19.84	47.42	31.47	50.11	29.97	55.30	25.40	62.44	27.76
Corrected total potassium (mg/kg)	107.86	78.83	104.36	110.19	110.59	101.71	118.10	96.08	149.72**	101.04
Total chloride (mg)	10.43	6.48	12.79	9.17	14.73	8.21	13.11	9.60	15.77	6.63
Corrected total chloride (mg/kg)	21.76	26.33	28.25	30.83	30.72	27.42	27.43	36.94	36.05	26.08

7.1 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 21 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Urinalysis (continued)										
Total calcium (mg)	0.23	0.18	0.21	0.32	0.28	0.30	0.25	0.28	0.63**	0.42
Corrected total calcium (mg/kg)	0.48	0.72	0.46	1.15	0.62	0.98	0.53	1.04	1.53**	1.55
Corrected total creatinine (mg/kg)	17.8	15.9	18.4	15.6	17.9	14.9	17.8	13.2	19.8	12.6
Corrected creatinine clearance (mL/h/kg)	315.31	248.58	356.67	234.36	296.53	254.22	300.46	227.22	508.36**	209.72
Gross Pathology	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Stomach	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
Thick white contents	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
Organ Weights [4]	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Liver (g; %)	12.96	6.64	-10.9	22.0	-2.9	26.2	12.3	40.8*	8.2	63.1**
Liver relative to final body wt (g; %)	3.003	2.909	-8.6	6.0	0.2	10.7	14.1	33.3*	23.4*	53.4**
Liver relative to brain wt (g; %)	632.582	357.562	-10.4	19.5	4.2	25.5	15.7	40.1*	7.2	72.0**
Pituitary (g; %)	0.0156	0.0184	-17.9	7.6	-17.9	-3.8	-0.6	-7.6	-15.4	-17.9
Pituitary relative to final body wt (g; %)	0.004	0.008	-25.0*	0.0	-25.0	-12.5	0.0	-12.5	-25.0	-25.0
Pituitary relative to brain wt (g; %)	0.763	0.982	-17.8*	6.2	-11.9	-3.4	2.4	-7.8	-16.3	-12.7
Spleen (g; %)	0.81	0.53	0.0	20.8	2.5	18.9	14.8	13.2	22.2	17.0
Spleen relative to final body wt (g; %)	0.188	0.232	3.2	6.0	6.9	3.0	16.5	6.9	38.8*	9.5
Spleen relative to brain wt (g; %)	39.746	28.457	0.4	19.2	9.4	18.1	17.9	12.1	20.1	24.3
Thyroid/parathyroid (g; %)	0.0215	0.0188	9.8	-0.5	31.6	13.3	36.3*	41.0**	52.1**	33.0*
Thyroid/parathyroid relative to final body wt (g; %)	0.005	0.008	0.0	-12.5	40.0**	0.0	40.0**	37.5**	80.0**	25.0*
Thyroid/parathyroid relative to brain wt (g; %)	1.054	1.011	9.5	-2.4	40.4**	13.4	40.6**	40.9**	51.0**	40.3**

7.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-002-R1]	**Study Title:** 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 22 of 22 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dosage (mg/kg/day)	**Vehicle (Control)**		**Vehicle + PVAP**		**100**		**500**		**2,000**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:3
Histopathology										
Liver [5]	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
Diffuse hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	0	1	4	4	3	3
Minimal	-	-	-	-	-	1	4	4	3	2
Mild	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
Hepatocellular necrosis	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-
Rectum [5]	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
Squamous epithelium hyperplasia	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
Minimal	1	-	1	-	-	-	-	-	1	1
Mild	0	-	0	-	-	-	-	-	1	0
Mixed inflammatory cell infiltrate	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Minimal	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Mild	0	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Spleen [5]	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
Increased brown pigment	0	0	0	3	0	5	5	5	3	3
Minimal	-	-	-	3	-	2	5	0	3	0
Mild	-	-	-	0	-	3	0	2	0	1
Moderate	-	-	-	0	-	0	0	3	0	2
Increased extramedullary hematopoiesis	1	0	1	0	0	2	2	0	4	0
Minimal	1	-	1	-	-	2	2	-	3	-
Mild	0	-	0	-	-	0	0	-	1	-

Footnotes on next page.

Abbreviations: A/G ratio = albumin/globulin ratio; API = active pharmaceutical ingredient; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours;
BID = Twice daily; BQL = below quantifiable limit, F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate;
M = male; NA = not applicable; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; STD_{10} = severely toxic dose resulting in 10% lethality; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
wt = weight.
- = No noteworthy findings; + = Noteworthy findings; * = $p<0.05$ and ** = $p<0.01$ when compared to the vehicle control group using Dunnett's test.

1） BQL, except for vehicle control group female No. 4619 on Day 27.
2） The deaths (Study Day) were due to intubation error (Day 1); hepatocellular centrilobular degeneration/necrosis (Day 4), gastrointestinal changes and lymphoid depletion/ necrosis in lymphoid tissues (Day 20) and pelvic inflammatory disease (Day 28).
3） At end of the dosing period. For vehicle controls, group means are shown. For the vehicle + PVAP and test article-treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
4） Both absolute and relative weights differed from vehicle controls in the direction indicated. Group mean values are shown for vehicle (control) groups. For other groups, number indicates percent difference from the vehicle group.
5） Number of tissues examined from each group.
6） At end of the recovery period. For vehicle controls, group means are shown. For the vehicle + PVAP and test article-treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Species/Strain: Rat/Crl:CD (Sprague-Dawley)
Initial Age: 7 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: Up to 92 consecutive days for toxicology groups; 91 consecutive days for toxicokinetic groups
Duration of Recovery: Minimum of 28 days
Method of Administration: Oral gavage; BID (approximately 12 hours apart)
Vehicle/Formulation: 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water/suspension
GLP Compliance: Yes
Special Features: Group 2/2A was administered vehicle with an equivalent amount of [redacted] excipient load ([redacted] API to excipient load) as the high-dose group (Group 5).

Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Toxicokinetic Groups										
Sex:Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1 [1]	0/0	0/0	1/0 [1]
Toxicokinetics: $AUC_{0\text{-}12}$ (ng•h/mL)					Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes	
Study Day 0	BQL	BQL	BQL	BQL	15,700		67,900		163,000	
Study Day 90	BQL	BQL	BQL	BQL	7,000		16,100		45,500	

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 2 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings: Toxicology Groups										
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0 [1]	1/0 [1]	0/0	0/0	0/1 [1]	1/0 [1]
Body Weight (g) [2]	545	319	549	302	558 (1.6%)	322 (6.6%)	544 (-0.9%)	316 (4.6%)	491* (-10.6%)	299 (-1.0%)
Food Consumption (g/day) [2]	25	17	24	17	24 (0%)	20 (17.6%)	26 (8.3%)	18 (5.9%)	27 (12.5%)	17 (0%)
Clinical Observations										
Clear material around mouth	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Clear material on forelimb(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red material around mouth	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red material around nose	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Red material on forelimb(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Brown material on anogenital area	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Upper incisors whiter than normal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Lower incisors whiter than normal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 3 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Hematology (Study Week 13)										
Number Evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Red blood cell count (mil/µL)	9.39	8.67	9.27	8.56	9.31	8.33	8.85	8.23	8.23**	7.60**
Hemoglobin (g/dL)	16.1	16.0	16.5	15.8	16.2	15.1	15.6**	14.6**	14.3**	13.4**
Hematocrit (%)	48.9	47.4	49.6	47.0	49.2	45.5	47.8	44.4*	44.9**	42.1**
Absolute reticulocytes (thous/µL)	143.2	143.3	140.9	132.4	137.6	158.9	175.7*	182.5**	206.9**	233.7**
Mean corpuscular volume (fL)	52.1	54.7	53.5	54.9	53.0	54.7	54.2	54.0	54.7	55.4
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.0	33.7	33.2	33.6	32.9	33.1	32.5	32.9	31.8**	31.9**
Red cell distribution width (%)	12.4	11.6	12.6	11.5	11.9	11.7	12.6	12.8**	12.7	13.8**
Hemoglobin distribution width (g/dL)	2.49	2.17	2.45	2.08	2.29	2.23	2.54	2.85**	2.77	3.00**
Coagulation (Study Week 13)										
Number Evaluated	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10
Prothrombin time (sec)	16.3	14.2	15.4	14.2	19.8	13.1**	23.4**	14.2	35.5**	15.5**
Activated partial thromboplastin time (sec)	15.8	13.9	15.4	13.8	18.6*	15.2	20.0**	16.0*	27.4**	16.2*
Serum Chemistry (Study Week 13)										
Number Evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Albumin (g/dL)	3.9	4.5	4.0	4.6	4.0	4.8	4.1	5.0	4.4**	4.9
Albumin/globulin ratio	1.39	1.45	1.31	1.52	1.32	1.47	1.36	1.49	1.33	1.34**
Alanine aminotransferase (U/L)	41	60	46	39	41	48	40	39	38	44
Sorbitol dehydrogenase (U/L)	19	26	22	18	17	27	19	24	29	39**

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 4 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Serum Chemistry (Study Week 13) (continued)										
Number Evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
γ-glutamyltransferase (U/L)	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	0.4	0.7	1.2	17.7**	19.4**
Cholesterol (mg/dL)	62	75	73	69	72	93*	93	116**	156**	193**
Potassium (mEq/L)	4.98	4.55	5.11	4.54	4.59*	4.46	4.44**	4.17	3.86**	4.02*
Urinalysis (Study Week 13)										
Number Evaluated	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10
Potassium fractional excretion (%)	7.747	13.751	8.149	11.791	9.205	16.387	10.462	18.218*	15.084**	23.639**
Gross Pathology (Study Week 13)										
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver										
Discoloration, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Swollen	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Enlarged	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Thyroid glands										
Enlarged	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1
Organ Weights[3] (Study Week 13)										
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver (g)	14.58	9.18	14.63	8.07	17.01 (16%)	11.21** (39%)	19.56** (34%)	14.05** (74%)	26.85** (84%)	19.55** (142%)
Thyroid/parathyroid (g)	0.0187	0.0177	0.0202	0.0155	0.0250* (24%)	0.0184 (19%)	0.0249* (23%)	0.0225** (45%)	0.0354** (75%)	0.0272** (75%)

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 5 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]					
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (Study Week 13)										
Number Examined	10	10	10	10	11 [4]	11 [4]	10	10	11 [4]	11 [4]
Liver										
Hypertrophy, hepatocellular, diffuse	0	0	0	0	7	9	10	10	11	11
Minimal	-	-	-	-	6	6	2	1	0	0
Moderate	-	-	-	-	1	3	8	5	0	2
Severe	-	-	-	-	0	0	0	4	11	9
Necrosis, hepatocellular, subcapsular	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2
Fibrosis, subcapsular	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
Minimal	-	-	-	-	-	-	2	-	2	1
Mild	-	-	-	-	-	-	0	-	0	1
Pigment, brown	0	0	0	0	0	0	2	0	1	6
Minimal	-	-	-	-	-	-	2	-	1	5
Mild	-	-	-	-	-	-	0	-	0	1
Thyroid										
Hypertrophy/hyperplasia, follicular cell	1	1	3	1	11	11	9	9	11	11
Minimal	1	1	3	1	0	3	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	8	8	3	4	2	0
Moderate	0	0	0	0	3	0	6	5	8	11

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 6 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology (Study Week 13) (continued)										
Number Examined	10	10	10	10	11 [4]	11 [4]	10	10	11 [4]	11 [4]
Thyroid (continued)										
Alteration, colloid	7	0	2	1	8	3	10	5	9	10
Minimal	5	-	2	1	5	3	3	5	2	0
Mild	2	-	0	0	2	0	4	0	2	2
Moderate	0	-	0	0	1	0	3	0	5	7
Severe	0	-	0	0	0	0	0	0	0	1
Marrow, Sternum										
Hematopoiesis, increased	2	1	3	0	0	0	1	0	10	8
Minimal	2	1	3	-	-	-	1	-	10	8
Marrow, Femur										
Hematopoiesis, increased	0	5	0	3	1	3	1	4	10	11
Minimal	-	5	-	3	1	3	1	4	10	11
Proliferation, myelostromal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Spleen										
Hematopoiesis, extramedullary	3	4	5	3	6	4	10	7	10	11
Minimal	3	3	3	3	6	2	1	2	0	2
Mild	0	1	2	0	0	2	9	5	10	9
Pigment, brown	10	10	10	10	11	11	9	10	11	11
Minimal	10	9	9	9	10	5	5	2	1	0
Mild	0	1	1	1	1	6	4	5	10	6
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	3	0	5

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 7 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]					
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Recovery Evaluation (Study Week 17) **Sex:Number of Animals**	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:4	M:5	F:5	M:4	F:4
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Body Weight (g) [5]	589	313	565	324	614 (8.7%)	375 (15.7%)	576 (2.0%)	310 (-4.3%)	547 (-3.2%)	327 (0.9%)
Food Consumption (g/day) [5]	24	16	25	21	27 (8.0%)	21 (0%)	27 (8.0%)	16 (-23.8%)	28 (12%)	19 (-9.5%)
Hematology										
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.3	33.3	33.2	33.5	32.8	33.4	32.5	33.3	31.8	33.2
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry										
Globulin (g/dL)	2.8	3.2	2.8	3.1	2.8	3.2	2.9	3.3	3.0	3.5*
Albumin/globulin ratio	1.36	1.48	1.42	1.58	1.43	1.43**	1.40	1.44**	1.30	1.43**
Alanine aminotransferase (U/L)	41	59	48	50	44	50	48	38	103	53
Aspartate aminotransferase (U/L)	116	147	125	109	128	105	114	94	205	132
Sorbitol dehydrogenase (U/L)	10	19	11	18	13	16	11	16	28	18
Gamma glutamyltransferase (U/L)	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0	0.2	2.3	0.0
Cholesterol (mg/dL)	65	77	65	80	70	88	67	109	78	108

7.2 イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 8 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Recovery Evaluation (Study Week 17, continued)										
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:4	M:5	F:5	M:4	F:4
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[3]										
Liver (g)[5]	14.97	8.56	14.49	9.21	17.44 (20%)	10.61 (15%)	16.29 (12%)	9.80 (6%)	17.06 (18%)	11.84 (29%)
Thyroid/parathyroid (g)[5]	0.0219	0.0151	0.0177	0.0164	0.0223 (26%)	0.0185 (13%)	0.0241 (36%)	0.0167 (2%)	0.0327** (85%)	0.0271** (65%)
Histopathology										
Number Examined	5	5	5	5	4	4	5	5	4	4
Liver										
Hypertrophy, hepatocellular, diffuse	0	0	0	0	1	0	3	0	4	4
Minimal	-	-	-	-	1	-	3	-	4	4
Fibrosis, subcapsular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Pigment, brown	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 9 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Recovery Evaluation (Study Week 17, continued)										
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:4	M:5	F:5	M:4	F:4
Histopathology (continued)										
Number Examined	5	5	5	5	4	4	5	5	4	4
Thyroid										
Hypertrophy/hyperplasia, follicular cell	0	0	1	2	3	2	3	4	1	0
Minimal	-	-	1	2	0	2	0	3	0	-
Mild	-	-	0	0	3	0	3	0	1	-
Moderate	-	-	0	0	0	0	0	1	0	-
Alteration, colloid	1	0	4	2	3	2	5	5	4	4
Minimal	1	-	3	2	0	1	2	2	2	1
Mild	0	-	1	0	3	1	3	3	1	2
Moderate	0	-	0	0	0	0	0	0	1	1
Marrow, Sternum										
Hematopoiesis, increased	2	0	0	0	2	0	1	0	2	0
Minimal	2	-	-	-	2	-	1	-	2	-
Marrow, Femur										
Hematopoiesis, increased	0	0	0	4	0	1	0	1	0	2
Minimal	-	-	-	4	-	1	-	1	-	2

7.2　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける 3 カ月間強制経口投与（1 日 2 回）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-058-R1]	**Study Title:** 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 10 of 10 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + PVAP**		**20**		**100**		**500**	
Dose (mg/kg/dose)					**10**		**50**		**250**	
Recovery Evaluation (Study Week 17, continued)										
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:4	F:4	M:5	F:5	M:4	F:4
Histopathology (continued)										
Number Examined	5	5	5	5	4	4	5	5	4	4
Spleen										
Hematopoiesis, extramedullary	2	0	2	4	2	3	1	1	0	1
Minimal	1	-	2	2	1	3	1	1	-	1
Mild	1	-	0	2	1	0	0	0	-	0
Pigment, brown	5	5	5	5	4	4	5	5	4	4
Minimal	5	1	5	2	4	2	3	0	1	0
Mild	0	4	0	3	0	2	2	0	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	5	0	4

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; BQL = Below quantifiable limit; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

- = No noteworthy findings; + = Noteworthy findings.

* = $p<0.05$ and ** = $p<0.01$ when compared to the vehicle + PVAP group using Dunnett's test.

1） Deaths were considered to be unrelated to test article administration.

2） At end of the dosing period (Study Week 13). For test article-treated groups, percent differences from the vehicle + PVAP group are shown in parentheses.

3） Both absolute and relative weights differed from the vehicle + PVAP group in the direction indicated. Number in parentheses indicates percent difference for the absolute organ weights.

4） Includes 1 early death animal.

5） Near the end of the recovery period (Study Week 16). For test article-treated groups, percent differences from the vehicle + PVAP group are shown in parentheses.

7.3　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験

[AG120-N-001-R1]	**Study Title:** 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 5 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus　**Duration of Dosing:** 28 days　**GLP Compliance:** Yes
Initial Age: Approximately 3-4 years　**Duration of Recovery:** 14 days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (males)　**Method of Administration:** Oral (nasogastric intubation), BID
[redacted] 20[redacted] (females)
Vehicle/Formulation: 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS 0.1% simethicone in deionized water/suspension
Special Features: Group 2 was administered vehicle with an equivalent amount of [redacted] excipient load ([redacted] API to excipient load) as the high-dose group (Group 5).

Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle+HPMCAS**		**30**		**90**		**270**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Toxicokinetics: AUC_{0-12} (ng•h/mL)										
Study Day 0	BQL	BQL	BQL	BQL	31,300	25,100	93,600	81,100	159,000	151,000
Study Day 27	BQL	BQL	BQL	BQL	21,900	16,800	67,800	44,900	235,000	109,000
Found Dead/Euthanized *in extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1^	0/0	0/0	1 [1]/0	0/0
Dosing Period										
Body Weight (%) [2]	3,062 g	2,826 g	-0.8	-0.2	-5.6	-1.4	-6.0	1.2	-3.7	0.9
Cumulative Body Weight Gain (g) [3]	119	62	187	52	129	73	144	140	-19	116
Clinical Observations										
Pale body	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Pale facial area	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
Pale gums	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Partial closure of the eye(s)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Dermal atonia	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

7.3　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-001-R1]	**Study Title:** A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period							Page 2 of 5 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]		
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle+HPMCAS**		**30**		**90**		**270**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Clinical Observations (continued)										
Decreased defecation	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Mucoid feces	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Red mucoid feces	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Feces containing red material	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Feces darker than normal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Diarrhea	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Soft feces	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Brown material on anogenital area	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+
Swollen abdominal area	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Ophthalmology [3]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electro-cardiography [3]										
Ventricular bigeminy	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Prolonged QTcB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hematology [3]										
Hemoglobin (g/dL)	12.2	11.9	12.2	11.8	11.9	11.4	11.9	11.5	11.0*	11.2
Hematocrit (%)	40.1	38.9	40.3	38.4	39.1	37.5	39.5	38.9	36.2	37.2

7.3　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-001-R1]	**Study Title:** A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period						Page 3 of 5 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]			
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle+HPMCAS**		**30**		**90**		**270**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Serum Chemistry[3]										
Albumin (g/dL)	4.2	4.1	4.4	4.2	4.1	4.0	4.1	4.4	4.0	3.7
Total protein (g/dL)	7.3	7.5	7.7	7.2	7.1	6.9	7.6	7.7	7.1	6.7*
Total bilirubin (mg/dL)	0.22	0.14	0.26	0.22	0.16	0.14	0.20	0.12	0.35*	0.20
Phosphorus (mg/dL)	6.2	5.2	6.2	4.9	6.3	5.3	5.5	5.3	5.1	4.4
Triglyceride (mg/dL)	28	32	30	34	33	52	37	43	53**	58
Direct bilirubin (mg/dL)	0.08	0.02	0.10	0.06	0.04	0.02	0.06	0.02	0.15	0.06
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.14	0.12	0.16	0.16	0.12	0.12	0.14	0.10	0.20	0.14
Urinalysis[3]										
Specific gravity	1.013	1.019	1.028	1.022	1.019	1.022	1.020	1.019	1.041**	1.026
Total urine volume (mL)	163.0	49.0	56.2	61.0	81.8	60.4	78.4	90.8	11.0	53.8
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[2]										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
Liver (%)	54.12 g	62.14 g	13.5	-10.2	15.5	5.7	31.2	17.4	30.0	35.6
Liver relative to final body weight (%)	1.924 g	2.198 g	5.9	-5.6	14.5	10.1	29.9**	17.5	19.1	34.0*
Liver relative to brain weight (%)	82.338 g	101.820 g	6.4	-14.7	21.2	6.8	25.7	16.2	17.9	34.8

7.3　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-001-R1]	**Study Title:** A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period								Page 4 of 5 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle+HPMCAS**		**30**		**90**		**270**	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Histopathology[3]										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
Liver: Diffuse hepatocellular hypertrophy[4]	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
Minimal[4]	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
Recovery Group										
Number Examined	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Clinical Observations										
Swollen abdominal area	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Body Weight[5]	3379 g	2767 g	-14.8	7.2	-12.0	12.1	-12.8	6.5	-17.7	1.9
Hematology[6]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry[6]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis[6]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology[6]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[5]										
Liver relative to final body weight (%)	1.869 g	2.022 g	14.9	8.0	3.6	9.0	12.0	7.9	21.3	14.3

7.3　イボシデニブのカニクイザルにおける 28 日間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 14 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-001-R1]	**Study Title:** A 28-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period							**Test Article:** Ivosidenib [redacted]	Page 5 of 5	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle+HPMCAS**		**30**		**90**		**270**	
Number Examined	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Histopathology [6]										
Liver: diffuse hepatocellular hypertrophy [4]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Minimal [4]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

Abbreviations: API = Active pharmaceutical ingredient; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily;
BQL = Below quantifiable limit; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male;
TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; - = No noteworthy findings; + = Noteworthy findings.
* = $p<0.05$ and ** = $p<0.01$ when compared to the vehicle control group using Dunnett's test.
^ Female No. 6701 (30 mg/kg/day group) was euthanized *in extremis* on study Day 5 and replaced with female No. 6720. This death was considered accidental and not test article-related.

1） Male No. 6695 was found dead on study Day 13. The cause of death was general malaise characterized by poor body condition and gastrointestinal signs leading to emesis and secondary aspiration.
2） At the end of the dosing period. For the vehicle control, group means are shown. For the vehicle + HPMCAS and test article-treated groups, percent differences from the vehicle control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
3） At the end of the dosing period.
4） Number of animals with finding.
5） At the end of the recovery period. For the vehicle control, group means are shown. For the vehicle + HPMCAS and test-article treated groups, percent differences from the vehicle control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
6） At the end of the recovery period.

7.4　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験

[AG120-N-059-R1]	**Study Title:** 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 4 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus　**Duration of Dosing:** Up to 92 consecutive days　**GLP Compliance:** Yes
Initial Age: 2-4 years　**Duration of Recovery:** Minimum of 28 days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　**Method of Administration:** Oral (nasogastric intubation); BID (approximately 12 hours apart)
Vehicle/Formulation: 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/ 0.1% simethicone in deionized water/suspension
Special Features: Group 2 was administered vehicle with an equivalent amount of [redacted] excipient load ([redacted] API to excipient load) as the high-dose group (Group 5).

Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + HPMCAS**		**30**		**90**		**180**	
Dose (mg/kg/dose)					**15**		**45**		**90**	
Sex:Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Found Dead/Euthanized *In Extremis*	0/0	1 [1]/0	0/1 [1]	0/0	0/0	0/0	1 [1]/0	0/0	0/0	0/0
Toxicokinetics: AUC_{0-12} (ng•h/mL)					Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes	
Study Day 0	BQL	BQL	BQL	BQL	23,400		80,300		118,000	
Study Day 90	BQL	BQL	BQL	BQL	11,800		41,500		134,000	

7.4　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-059-R1]	**Study Title:** A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period								Page 2 of 4 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + HPMCAS**		**30**		**90**		**180**	
Dose (mg/kg/dose)					**15**		**45**		**90**	
Sex:Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Noteworthy Findings: Dosing Period										
Body Weight (%) [2]	2,915.0 g	2,697.5 g	2,947.8 g	2,652.8 g	2,723.5 g (-7.6%)	2,732.5 g (3.0%)	2,836.5 g (-3.8%)	2,834.8 g (6.9%)	2,854.2 g (-3.2%)	2,767.8 g (4.3%)
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

7.4　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-059-R1]	**Study Title:** A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period								Page 3 of 4 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + HPMCAS**		**30**		**90**		**180**	
Dose (mg/kg/dose)					**15**		**45**		**90**	
Organ Weights[3]										
Number Examined	M:4	F:4	M:3	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Liver (g)	56.44	59.94	58.08	56.92	62.98 (8.4%)	61.83 (8.6%)	76.78 (32.2%)	68.04 (19.5%)	70.01 (20.5%)	77.01 (35.3%)*
Liver (g/100 g body weight)	1.978	2.130	1.972	2.146	2.340 (18.7%)	2.329 (8.5%)	2.541 (28.9%)*	2.409 (12.3%)	2.543 (29.0%)*	2.786 (29.8%)**
Liver (g/100 g brain weight)	76.670	91.658	76.752	89.141	94.100 (22.6%)	95.774 (7.4%)	116.466 (51.7%)	104.254 (17.0%)	109.499 (42.7%)	117.859 (32.2%)
Histopathology										
Number Examined	M:4	F:4	M:3	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Liver										
Hypertrophy, hepatocellular, diffuse	0	0	0	0	1	1	3	3	3	4
Minimal	0	0	0	0	1	1	3	3	3	4

7.4　イボシデニブのカニクイザルにおける 3 カ月間経口投与（1 日 2 回、経鼻胃管投与）毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 28 日間回復性試験（続き）

[AG120-N-059-R1]	**Study Title:** A 3-Month (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AG-120 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period								Page 4 of 4 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]	
Daily Dose (mg/kg/day)	**Vehicle**		**Vehicle + HPMCAS**		**30**		**90**		**180**	
Dose (mg/kg/dose)					**15**		**45**		**90**	
Recovery Evaluation										
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2
Found Dead/Euthanized *In Extremis*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Body Weight (%) [4]	3,338.5 g	2,852.0 g	3,364.0 g	2,925.0 g	3,184.0 g (-5.4%)	3,276.5 g (12.0%)	2,876.5 g (-14.5%)	3,141.5 g (7.4%)	3,262.0 g (-3.0%)	2,993.0 g (2.3%)
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; $AUC_{0\text{-}12}$ = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; BQL = below quantifiable limit; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; M = male; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

- = No noteworthy findings; + = A single 180 mg/kg/day group male (No. 8978) was noted with QTcB prolongation of >60 msec (75 msec prolongation). Animals noted with QTcB prolongations of >30-60 msec were a 180 mg/kg/day group female No. 9000 (52 msec prolongation); 180 mg/kg/day group female No. 9001 (46 msec prolongation); and 90 mg/kg/day group male No. 8964 (44 msec prolongation).

* = $p<0.05$ and ** = $p<0.01$ when compared to the vehicle + HPMCAS group using Dunnett's test.

1） Deaths were considered to be accidental (mechanical trauma).

2） At end of the dosing period (study Day 90). For controls, group means are shown. For test article-treated groups, group means are shown with percent differences from the vehicle + HPMCAS group in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

3） Both absolute and relative weights differed from the vehicle + HPMCAS group in the direction indicated. For test article-treated groups, group means are shown with percent differences from the vehicle + HPMCAS group in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

4） At end of the recovery period (study Day 118). For controls, group means are shown. For test article-treated groups, group means are shown with percent differences from the vehicle + HPMCAS group in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

8.　*In Vitro* 遺伝毒性試験

8.1　6 穴培養プレートを使用した細菌を用いる改良復帰突然変異試験

[AG120-N-006-R1]	**Study Title:** Modified Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-well Plates	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib free form
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells **Strains:** *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* **Vehicle:** DMSO **Mutagenic Potential:** None	**No. of Independent Assays:** 2 **Dose Levels Tested:** 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, 100, 300, and 1,000 µg per well	**GLP Compliance:** No **Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertants/well (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	WP2 *uvr*A
Without Activation	DMSO		9 ± 1	18 ± 1	1 ± 1	18 ± 2	8 ± 1
	Ivosidenib	0.3	6 ± 1	10 ± 3	0 ± 0	22 ± 2	7 ± 1
		1.0	8 ± 1	11 ± 4	1 ± 1	10 ± 1	8 ± 1
		3.0	6 ± 1	11 ± 3	0 ± 0	16 ± 6	8 ± 2
		10	3 ± 1	14 ± 2	0 ± 0	16 ± 4	8 ± 4
		30	7 ± 0	20 ± 6	0 ± 0	10 ± 1	8 ± 4
		100	9 ± 1	6 ± 4	0 ± 0	15 ± 4	8 ± 1
		300	8 ± 3	13 ± 2	1 ± 1	14 ± 8	6 ± 0
		1,000	15 ± 2 [1]	14 ± 1 [1]	0 ± 0 [1]	8 ± 1 [1]	7 ± 1 [1]
	2-Nitrofluorene	0.2	28 ± 0				
	Sodium azide	0.2		70 ± 15	50 ± 18		
	ICR-191	0.5				234 ± 69	
	Methylmethane sulfonate	200					38 ± 2

8.1　6 穴培養プレートを使用した細菌を用いる改良復帰突然変異試験（続き）

[AG120-N-006-R1]	**Study Title:** Modified Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-well Plates	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib free form

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
Vehicle: DMSO
Mutagenic Potential: None
No. of Independent Assays: 2
Dose Levels Tested: 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, 100, 300, and 1,000 µg per well
GLP Compliance: No
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertants/well (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	WP2 *uvr*A
With Activation	DMSO		10 ± 1	16 ± 1	1 ± 0	21 ± 3	8 ± 2
	Ivosidenib	0.3	8 ± 1	10 ± 1	0 ± 0	13 ± 2	6 ± 1
		1.0	9 ± 7	12 ± 3	1 ± 1	9 ± 4	6 ± 0
		3.0	11 ± 2	9 ± 1	0 ± 0	22 ± 4	7 ± 1
		10	10 ± 3	14 ± 2	1 ± 0	22 ± 4	5 ± 2
		30	10 ± 2	17 ± 1	1 ± 1	17 ± 2	9 ± 5
		100	7 ± 1	12 ± 4	1 ± 0	16 ± 1	11 ± 0
		300	11 ± 1	15 ± 6	2 ± 2	19 ± 6	12 ± 4
		1,000	11 ± 1 [1]	15 ± 6 [1]	1 ± 1 [1]	16 ± 3 [1]	10 ± 2 [1]
	2-Aminoanthracene	0.2	131 ± 11	90 ± 23	19 ± 8	88 ± 28	
		2.0					49 ± 4

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice.
1） Precipitate present.

8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験

[AG120-N-003-R1]	**Study Title:** Bacterial Reverse Mutation Assay	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib free form

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
Vehicle: DMSO
Mutagenic Potential: None
No. of Independent Assays: 2
Dose Levels Tested: 15, 50, 150, 500, 1,500, and 5,000 µg per well
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertants/well (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvr*A
Without Activation	DMSO		17 ± 6	84 ± 11	8 ± 2	4 ± 3	14 ± 6
	Ivosidenib	15	14 ± 5	58 ± 8	8 ± 2	5 ± 2	16 ± 4
		50	9 ± 4	73 ± 9	5 ± 1	4 ± 2	13 ± 2
		150	15 ± 5	73 ± 12	7 ± 2	3 ± 2	19 ± 2
		500	16 ± 7	80 ± 4	8 ± 4	2 ± 1	16 ± 4
		1,500	11 ± 2	63 ± 9	7 ± 1	3 ± 1	14 ± 3
		5,000	12 ± 1	58 ± 10	10 ± 3	2 ± 1	16 ± 7
	2-Nitrofluorene	1.0	193 ± 28				
	Sodium azide	1.0		549 ± 43	447 ± 59		
	9-aminoacridine	75				334 ± 84	
	Methylmethane sulfonate	1,000					328 ± 78

8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

[AG120-N-003-R1]	**Study Title:** Bacterial Reverse Mutation Assay	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib free form

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
Vehicle: DMSO
Mutagenic Potential: None
No. of Independent Assays: 2
Dose Levels Tested: 15, 50, 150, 500, 1,500, and 5,000 µg per well
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted]20[redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertants/well (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvr*A
With Activation	DMSO		23 ± 8	96 ± 12	9 ± 6	5 ± 1	13 ± 2
		15	24 ± 1	73 ± 4	11 ± 2	4 ± 1	16 ± 3
		50	18 ± 6	100 ± 3	4 ± 3	5 ± 1	20 ± 4
		150	22 ± 3	63 ± 23	5 ± 2	5 ± 2	17 ± 2
		500	22 ± 8	74 ± 16	6 ± 1	6 ± 3	13 ± 2
		1,500	18 ± 4	74 ± 7	9 ± 3	4 ± 4	20 ± 4
		5,000	14 ± 5	72 ± 12	7 ± 3	3 ± 3	19 ± 8
	2-Aminoanthracene	1.0	755 ± 54		226 ± 121		
		2.0		971 ± 116		55 ± 18	
		15					361 ± 88

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice.

8.3　イボシデニブのヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いる *in vitro* 哺乳類細胞小核試験

[AG120-N-070-R1]	**Study Title:** AG-120: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib free form

Test for Induction of: Micronuclei　**No. of Independent Assays:** 1　**GLP Compliance:** Yes
Strains: Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)　**No. of Replicate Cultures:** 2
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9　**No. of Cells Analyzed/Culture:** 1,000
Vehicles for Test Article: DMSO　**Vehicles for Positive Controls:** Water (CP, VB)
Treatment: 24 h without S9; 4 h with 20 h recovery period with and without S9　**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted] (Micronucleus Assay)
Cytotoxic Effects: In the definitive micronucleus assay, cytotoxicity (50 ± 5% CBPI relative to the vehicle control), was not observed at any dose in any of the three treatment groups.
Genotoxic Effects: None.

Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	CBPI	Cytotoxicity [1] (% of Control)	Percentage of MNBN Cells Per Total BN Cells Counted
24 h Continuous Treatment Without Activation	DMSO	NA	1.659	NA	0.2
	ivosidenib	25	1.646	2	0.2
	ivosidenib	50	1.587	11	0.1
	ivosidenib	100 p	1.592	10	0.3
	VB	10 ng/mL	1.333	49	2.8**
4 h Treatment with 20 h Recovery Without Activation	DMSO	NA	1.716	NA	0.3
	ivosidenib	25	1.666	7	0.1
	ivosidenib	50	1.662	8	0.1
	ivosidenib	100 p	1.661	8	0.1
4 h Treatment with 20 h Recovery With Activation	DMSO	NA	1.580	NA	0.2
	ivosidenib	25	1.598	-3	0.2
	ivosidenib	50	1.537	7	0.2
	ivosidenib	100 p	1.485	16	0.2
	CP	5	1.284	51	1.8**

Abbreviations: BN = binucleated cells; CP= Cyclophosphamide; CBPI = cytokinesis-blocked proliferation index; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; MNBN = micronucleated binucleated cells; NA = not applicable; VB = Vinblastine.
Fisher's Exact Test: ** = p≤0.01.
1）　Relative to vehicle control.
p: Visible precipitate was observed in the treatment medium at the conclusion of the treatment period.

9.　*In Vivo* 遺伝毒性試験

9.1　イボシデニブのラットを用いる *in vivo* 小核試験

[AG120-N-071-R1]	**Study Title:** *In Vivo* Micronucleus Assay of AG-120 in Rats	Page 1 of 2 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei
Treatment Schedule: Twice (once every 12 hours)
GLP Compliance: Yes
Species/Strain/Sex: Rat/Sprague-Dawley (Hsd:SD)/Male
Sampling Times: 24 & 48 hours post-final dose
Age: 6 weeks old
Route of Administration: Oral gavage
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE)
Vehicle for the Test Article Formulation: 10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water
Vehicle/Positive control: Cyclophosphamide (CP) [1]
No. of Cells Analyzed/Animal: 4,000 PCE/animal
Feeding Condition: Ad libitum
Date of Dosing: [redacted] and [redacted] 20[redacted]
Special Features: Dose Formulation Analysis, Bioanalysis, Toxicokinetic analysis; [redacted] excipient added to vehicle control at levels equivalent to those in the top dose group of 2,000 mg/kg/day.

Toxic/Cytotoxic Effects: No mortality occurred at any dose level (500, 1,000, 2,000 mg/kg/day) during the course of the micronucleus assay. Clinical signs of sneezing were observed at 2,000 mg/kg/day. All other rats appeared normal throughout the observation period.
An appreciable, statistically significant reduction in the PCEs/EC ratio (54% change from the vehicle control) was observed 24 hours after treatment in the test article group at 2,000 mg/kg/day compared to the vehicle control group, indicating the test article did induce cytotoxicity. However, the reduction was not enough to preclude scoring of the dose (i.e., not less than 20% of the vehicle control). No statistically significant reductions in the PCEs/EC ratio were observed 24 hours after treatment at 500 and 1,000 mg/kg/day or 48 hours after treatment at 2,000 mg/kg/day compared to the vehicle control groups.

Genotoxic Effects: No statistically significant increase in the incidence of MnPCEs in the test article treated groups was observed relative to the vehicle control groups (ANOVA, Dunnett's post-hoc analysis, $p>0.05$). The positive control, CP, induced a statistically significant increase in the incidence of MnPCEs (Student's t-test, $p\leq0.05$).

Evidence of Exposure: Mean plasma C_{max} and AUC_{0-12} values were similar across groups. Mean plasma C_{max} values ranged from 23,200 to 24,800 ng/mL, which is 3.5- to 3.8-fold the plasma C_{max} of 6,551 ng/mL at the projected human efficacious exposure, and mean plasma AUC_{0-12} values ranged from 228,000 to 251,000 ng•h/mL.

9.1　イボシデニブのラットを用いる in vivo 小核試験（続き）

[AG120-N-071-R1]	**Study Title:** *In Vivo* Micronucleus Assay of AG-120 in Rats	Page 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Sampling Time	**Controls/Test Articles**	**Dose Level (mg/kg/day)**	**Sex/No. of Animals/Group**		**%MnPCE (Mean ± Standard Deviation)**	**Number MnPCE/PCE scored**
24 h post-final dose	10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water	0	Males	5	0.05 ± 0.02	10/20,000
	ivosidenib ([redacted]	500	Males	5	0.04 ± 0.01	8/20,000
	[redacted]	1,000	Males	5	0.06 ± 0.02	11/20,000
		2,000	Males	5	0.04 ± 0.02	8/20,000
	Cyclophosphamide	40	Males	5	3.03 ± 0.25**	606/20,000
48 h post-final dose	10% Vitamin E TPGS/1% HPMCAS (MF grade)/0.1% simethicone in deionized water	0	Males	5	0.07 ± 0.02	14/20,000
	ivosidenib ([redacted]	2,000	Males	5	0.05 ± 0.01*	9/20,000

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; C_{max} = maximum concentration; CP = cyclophosphamide; EC = Erythrocyte; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; MnPCE = Micronucleated Polychromatic Erythrocytes; PCE = Polychromatic erythrocytes; [redacted]; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

1）　Scoring positive control slides (fixed and unstained), generated from [redacted] Study No. AE36SK.125M012.BTL, were included to verify scoring.

* = $p<0.05$ (ANOVA, Dunnett's post-hoc analysis); Statistically significant decrease relative to the vehicle control.

** = $p<0.01$ (paired T-test); Statistically significant increase relative to the vehicle control.

10. がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

11. 生殖発生毒性試験：ピボタルな試験以外の試験

[AG120-N-065-R1]	**Study Title:** 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 [redacted] **GLP Compliance:** No

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage) BID (approximately 12 hours apart) (10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS/ 0.1% simethicone in deionized water/suspension)	10 consecutive days (Days 0-9)	30, 100, 300, 1,000	F: 3	Twice-daily oral administration of ivosidenib to nonpregnant female rabbits at dosage levels of 300 and 1,000 mg/kg/day was not tolerated and resulted in mortality at 300 mg/kg/day, moribundity at 1,000 mg/kg/day, adverse clinical signs (impaired use of forelimbs and/or hind limbs, ataxia, cool extremities, vocalization during handling, and excreta-related findings), adverse macroscopic findings (distended intestine, pale kidneys, reddened renal cortico-medullary junction, dark red discoloration of the lungs and thymus, lungs not fully collapsed, ruptured stomach, brown fluid and thick green contents in the abdominal cavity, pale spleen, and/or brown matting of the skin on the urogenital area), body weight losses, and reduced food consumption. The 30 and 100 mg/kg/day dosage levels were well-tolerated, did not result in effects on clinical observations and body weight or food consumption changes, or in any remarkable macroscopic findings at necropsy. The dosage level of 100 mg/kg/day resulted in mean study Day 9 C_{max} and AUC_{0-12} values of 5,820 ng/mL and 51,000 ng•h/mL, respectively.

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; F = female;
GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験

[AG120-N-063-R1]	**Study Title:** 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 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Species/Strain: Rat/Crl:CD (Sprague-Dawley)
Initial Age: 13 weeks when paired for breeding
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics

Duration of Dosing: GD 6-GD 17
Day of Mating: GD 0
Day of Laparohysterectomy: GD 20
Method of Administration: Oral (gavage), BID (12 hours apart)
Vehicle/Formulation: 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS/0.1% simethicone in deionized water/suspension

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)			0 **(Control)**	**0 (PVAP)**	**100**	**500**	**1,000**
Dams:	Toxicokinetics:						
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	GD 6	NA	NA	83,800	109,000	161,000
		GD 17	NA	NA	26,400	69,800	148,000
	C_{max} (ng/mL)	GD 6	NA	NA	9,350	11,400	16,100
		GD 17	NA	NA	6,310	9,750	22,800
	t_{max} (h)	GD 6	NA	NA	2.0	8.0	8.0
		GD 17	NA	NA	1.0	2.0	1.0
	No. Evaluated		8	8	8	8	8
	No. Pregnant		8	6	7	8	7
	No. Died or Euthanized in Extremis		0	0	0	0	0
	No. with Total Resorption of Litter		0	1	0	0	0
	Clinical Observations [1]						
	Pale feces		0/0	0/0	5/2	35/7	58/8
	Decreased defecation		0/0	0/0	3/1	9/4	18/5

13.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験（続き）

[AG120-N-063-R1]	**Study Title:** 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 2 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**0 (PVAP)**	**100**	**500**	**1,000**
Dams:	Body Weight, g [2]					
	GD 6	280	266	276	276	276
	GD 18	364	332	355	328	314
	Net Body Weight (g) [2]	306.9	286.5	300.6	281.6	280.1
	Net Body Weight Change (g) [2]	59.0	54.4	56.5	37.5	37.1
	Body Weight Changes (g) [2]					
	GD 6-GD 9	13	9	7	-3*	-13**
	GD 9-GD 12	17	7	14	15	15
	GD 12-GD 18	53	50	58	40	36
	GD 6-GD 18	84	66	79	52	38*
	Food Consumption, g/animal/day [2]					
	GD 6-GD 9	21	19	17	10**	6**
	GD 9-GD 12	23	20	20	16	14
	GD 12-GD 18	25	23	24	18	16*
	GD 6-GD 18	24	21	21	16*	13**
	Necropsy Observations	-	-	-	-	-
	Mean No. of Corpora Lutea	17.0	15.3	15.9	16.4	15.6
	Mean No. of Implantations	14.8	12.3	14.7	14.1	15.3
	Mean % Pre-implantation Loss	12.8	23.6	5.8	11.8	1.8
Litters:	No. Litters Evaluated	8	6	7	8	7
	Mean No. of Viable Fetuses	14.6	11.3	14.6	13.5	14.4
	Mean No. Resorptions	0.1	1.0	0.1	0.6	0.9
	Mean No. Dead Fetuses	0	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	0.8	22.4	1.0	5.3	5.5

13.1　イボシデニブの Sprague-Dawley ラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験（続き）

[AG120-N-063-R1]	**Study Title:** 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 3 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**0 (PVAP)**	**100**	**500**	**1,000**
Litters:	Mean % Viable Fetuses	99.2	77.6	99.0	94.7	94.5
	Mean Combined Fetal Body Weight, g [2]	4.0	3.8	3.9	3.3**	3.2**
	Mean Sex Ratio (% Males per Litter)	50.6	47.0	40.3	51.9	57.4
	Fetal Anomalies					
	Gross External Anomalies	0	0	0	0	0
	Total Affected Fetuses (Litters)	0	0	0	0	0

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12}$ = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; NA = not applicable; PVAP = polyvinyl acetate phthalate; t_{max} = time to maximum concentration; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

- = No noteworthy findings.

Dunnett's Test: * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$ when compared to the PVAP control group.

1）　Presented as the total occurrence/number of animals.

2）　For all groups, means are shown. Statistical significance is based on actual data.

13.2　イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験

[AG120-N-064-R1]	**Study Title:** A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats	Page 1 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Design similar to ICH 4.1.3: Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD (Sprague-Dawley)
Initial Age: 14 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics
Duration of Dosing: GD 6-GD 17
Day of Mating/Insemination: GD 0
Day of Laparohysterectomy: GD 20
Method of Administration: Oral (Gavage), BID (approximately 12 hours apart)
Vehicle/Formulation: 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS/0.1% simethicone in deionized water/suspension
GLP Compliance: Yes
No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL): Maternal: 500 mg/kg/day, Embryonic/Fetal Development: 100 mg/kg/day

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

13.2　イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験（続き）

[AG120-N-064-R1]	**Study Title:** A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats	Page 2 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**20**	**100**	**500**
Dams:	No. Evaluated	25	25	25	25
	No. Pregnant	25	25	25	25
	No. Died or Euthanized in Extremis	0	0	0	0
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Daily Clinical Observations [1]				
	Red Material Around Nose	4/2	2/2	8/3	9/7
	Body Weight (g) [2]	364	373	373	361
	Body Weight Change (g)				
	GD 6-GD 9	9	10	12	0**
	GD 9-GD 12	16	20	20*	23**
	GD 12-GD 18	56	61	63*	52
	GD 6-GD 18	81	91*	95**	76
	GD 18-GD 20	33	35	36	37
	Food Consumption (g/animal/day)				
	GD 6-GD 9	21	21	20*	14**
	GD 9-GD 12	23	24	23	22
	GD 12-GD 18	25	27	26	24
	GD 6-GD 18	24	25	24	21**
	GD 18-GD 20	25	27	28**	29**
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Mean No. of Corpora Lutea	16.3	15.3	15.7	17.1
	Mean No. of Implantations	15.2	14.9	14.9	15.4
	Mean % Pre-implantation Loss	5.8	2.7	5.0	9.4

13.2　イボシデニブのラットにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験（続き）

[AG120-N-064-R1]	**Study Title:** A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rats	Page 3 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**20**	**100**	**500**
Litters:	No. Litters Evaluated	25	25	25	25
	Mean No. of Viable Fetuses	14.2	14.0	14.2	14.6
	Mean No. Resorptions	1.0	0.9	0.7	0.8
	Mean No. Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	6.7	5.8	4.8	5.8
	Mean % Viable Fetuses	93.3	94.2	95.2	94.2
	Mean Fetal Body Weight, g (%)[3]				
	Male	3.9	4.0 (2.6)	4.0 (2.6)	3.5 (-10.3)**
	Female	3.7	3.8 (2.7)	3.8 (2.7)*	3.4 (-8.1)**
	Combined	3.8	3.9 (2.6)	3.9 (2.6)	3.4 (-10.5)**
	Mean Sex Ratio (% Males per Litter)	51.0	52.4	50.9	50.8
	Fetal Anomalies No. Fetuses/No. Litters (% per Litter)				
	Gross External Anomalies	0	0	0	0.3
	Visceral Anomalies	0	0.8	0	0
	Skeletal Anomalies	0	0.5	0.3	0
	Cervical Centrum No. 1 Ossified	83/18 (22.7)	80/17 (23.0)	62/18 (17.7)	29/16 (7.8)
	Reduced Ossification of the 13th Rib(s)	1/1 (0.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	6/4 (1.4)
	Sterner(e) Nos. 1, 2, 3, and/or 4 Unossified	1/1 (0.3)	1/1 (0.3)	1/1 (0.3)	6/4 (1.8)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12}$ = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GD = Gestation day;
GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; ICH = International Council for Harmonization; NA = not applicable;
PVAP = polyvinyl acetate phthalate; t_{max} = time to maximum concentration; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
- = No noteworthy findings.
Parametric data were compared using Dunnett's Test. Proportional (%) data were compared using Dunn's Test. * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$.
1） Presented as the total occurrence/number of animals.
2） At end of dosing period (GD 18). For all groups, means are shown.
3） For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses.

13.3　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験

[AG120-N-066-R1]	**Study Title:** 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 2 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Design similar to ICH 4.1.3? No
Species/Strain: Rabbit/Hra:(NZW) SPF
Initial Age: Approximately 6 months
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics

Duration of Dosing: GD 7-GD 20
Day of Mating/Insemination: GD 0
Day of Laparohysterectomy: GD 29
Method of Administration: Oral (gavage), BID
Vehicle/Formulation: [redacted] 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS/0.1% simethicone in deionized water/suspension

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)		**0**	**0 (HPMCAS)** [3]	**30**	**100**	**240**
Does:	Toxicokinetics:					
	AUC_{0-12} (ng•h/mL) – GD 7	NA	NA	7,830	32,900	80,700
	AUC_{0-12} (ng•h/mL) – GD 20	NA	NA	52,000	109,000	349,000
	C_{max} (ng/mL) – GD 7	NA	NA	1,340	4,730	9,330
	C_{max} (ng/mL) – GD 20	NA	NA	5,500	11,700	35,300
	t_{max} (h) – GD 7	NA	NA	1.0	1.5	3.3
	t_{max} (h) – GD 20	NA	NA	1.3	1.3	1.8
	No. Evaluated	6	6	6	6	6
	No. Pregnant	6	4	5	6	6
	No. Died or Euthanized in Extremis	0	0	0	0	2
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	1
	Clinical Observations [1]					
	Decreased defecation	0/0	1/1	0/0	5/2	18/4
	Soft feces	1/1	3/2	3/3	6/3	15/4
	Body Weight (g) [2]	3,582	3,669	3,592	3,475	2,822**
	Food Consumption (g/animal/day) (GD 7-GD 21)	163	163	159	136	59**

13.3　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）用量設定試験（続き）

[AG120-N-066-R1]	**Study Title:** 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 2 of 2 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0**	**0 (HPMCAS)** [3]	**30**	**100**	**240**
Litters:	No. Litters Evaluated	6	4	5	6	3
	Necropsy Observations	-	-	-	-	-
	Mean No. of Corpora Lutea	10.3	11.8	10.6	11.0	10.3
	Mean No. of Implantations	8.8	11.5	10.0	10.7	10.0
	Mean % Pre-implantation Loss	15.2	2.1	5.9	2.2	3.0
	Mean No. of Viable Fetuses	8.3	9.8	9.8	10.3	6.3
	Mean No. Resorptions	0.5	1.8	0.2	0.3	3.7
	Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean % Postimplantation Loss	6.6	15.2	1.5	3.5	35.5
	Mean % Viable Fetuses	93.4	84.8	98.5	96.5	64.5
	Mean Fetal Body Weight (g)	42.4	42.1	40.7	38.3	32.3
	Fetal Anomalies					
	Gross External Anomalies	0	0	9	0	0
	Total Affected Fetuses (Litters)	0	0	1 (1)	0	0

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GD = Gestation day;
GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; ICH = International Council for Harmonization; NA = not applicable;
NZW = New Zealand White; t_{max} = time to maximum concentration; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
- = No noteworthy findings.
Dunnett's Test * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$; Proportional (%) data compared using Dunn's Test when compared to the HPMCAS control group.
1） Presented as the total occurrence/number of animals.
2） At end of dosing period (GD 21). For all groups, means are shown.
3） An excipient control group received the vehicle with an equivalent amount of HPMCAS as the high-dose group.

13.4　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験

[AG120-N-067]	**Study Title:** A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	Page 1 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Design similar to ICH 4.1.3? Yes
Species/Strain: Rabbit/Hra:(NZW)SPF
Initial Age: 6.5-7 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics
Duration of Dosing: GD 7-GD 20
Day of Mating/Insemination: GD 0
Day of Laparohysterectomy: GD 29
Method of Administration: Oral (gavage), BID
Vehicle/Formulation: [redacted] 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS/0.1% simethicone in deionized water/suspension
GLP Compliance: Yes

No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL): F_0 Females: 90 mg/kg/day, F_1 Litters: 90 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**30**	**90**	**180**
Does:	Toxicokinetics				
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)				
	GD 7	-	8,100	26,600	52,300
	GD 20, GD 21	-	38,200	81,100	230,000
	C_{max} (ng/mL)				
	GD 7	-	1,200	3,390	6,580
	GD 20, GD 21	-	3,820	8,480	24,600
	Fetal Maternal Ratio [1]	-	0.0313	0.0760	0.204
	No. Died or Euthanized in Extremis	1	2	1	1
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	2
	Clinical Observations [2]				
	Wet brown material anogenital area	2/2	1/1	2/1	20/11
	Dried brown material anogenital area	95/16	39/8	78/15	144/20

13.4　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験（続き）

[AG120-N-067]	**Study Title:** A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	Page 2 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**30**	**90**	**180**
Does:	Body Weight (g) [3]	3,531	3,585	3,496	3,284*
	Body Weight Change (g)				
	GD 7-GD 10	9	17	12	-51*
	GD 10-GD 13	-14	32*	16	-37
	GD 13-GD 21	109	108	105	-25**
	GD 7-GD 21	104	157	134	-92**
	GD 21-GD 29	103	117	160	243**
	Food Consumption (g/animal/day)				
	GD 7-GD 10	120	132	125	96*
	GD 10-GD 13	85	116*	100	57
	GD 13-GD 21	109	126	108	60**
	GD 7-GD 21	106	125	110	67**
	GD 21-GD 29	104	106	114	119
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Mean No. of Corpora Lutea	9.7	10.0	9.8	9.8
	Mean No. of Implantations	8.5	8.8	9.3	8.9
	Mean % Pre-implantation Loss	11.4	11.4	5.0	11.0

13.4　イボシデニブのウサギにおける胚・胎児発生に関する強制経口投与（1 日 2 回、12 時間間隔）試験（続き）

[AG120-N-067]	**Study Title:** A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of AG-120 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	Page 3 of 3 **Test Article:** Ivosidenib [redacted]

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**	**30**	**90**	**180**
Litters:	No. Litters Evaluated	21	22	21	19[4]
	Mean No. of Viable Fetuses	8.1	8.5	8.5	7.4
	Mean No. Resorptions	0.4	0.3	0.8	1.5
	Mean No. Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	6.0	3.3	8.3	16.2
	Mean % Viable Fetuses	94.0	96.7	91.7	83.8
	Mean Fetal Body Weight, g (%)[5]				
	Male fetal weights	43.0	41.6 (-3.3)	40.2 (-6.5)	32.8 (-23.7)**
	Female fetal weights	42.0	41.3 (-1.7)	38.8 (-7.6)	33.2 (-21.0)**
	Combined fetal weights	42.2	41.3 (-2.1)	39.3 (-6.9)	33.3 (-21.1)**
	Mean Sex Ratio (% Males per Litter)	47.8	49.5	39.6	40.3
	Fetal Anomalies[6]				
	Gross External Anomalies	-	-	-	-
	Gross External Variations	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Variations				
	Small spleen	0 (0)	4 (3)	0 (0)	12 (6)
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Variations				
	Sternebra(e) Nos. 5 and/or 6 unossified	18 (8)	23 (8)	19 (8)	38 (13)
	Pubis unossified	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1)
	Hyoid body and/or arches unossified	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (5)
	Reduced ossification of the skull	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (1)

Footnotes on next page

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration × time curve from 0 to 12 hours; BID = Twice daily; C_{max} = maximum concentration; GD = Gestation day;
GLP = Good Laboratory Practice; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; ICH = International Council for Harmonization;
NZW = New Zealand White; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
- = No noteworthy findings.
Dunnett's Test * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$.

1） Ratio (fetal/maternal) of plasma concentrations 2 hours post-dose on GD 21.
2） Presented as the total occurrence/number of animals.
3） At end of dosing period (GD 21). For all groups, means are shown.
4） One female had total litter resorption; therefore, for fetal body weights, male sex ratio, and fetal anomalies, N = 18 litters.
5） For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
6） Total fetuses affected (litters).

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

15. 新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施しなかった。

16. 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

17. その他の毒性試験

2.6.7.17 Other Toxicity Studies		**Test Article:** Impurities		Page 1 of 5
Test System	**Method of Admin.**	**Test Article(s)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
QSAR using Derek Nexus and Leadscope Model Applier analysis	*In silico*	Ivosidenib and 113 impurities, reagents and other compounds relevant to the manufacturing process	[redacted], 不純物B*, 不純物C*, 不純物D*, 不純物E* and 不純物F* had structural alerts *in silico* and were subjected to *in vitro* bacterial reverse mutation assays (all negative; see below). Several analogs ([redacted], [redacted], [redacted]) of 不純物C* formed from impurities in starting materials 不純物B* have the same alerting structure (arylmethanimine) as 不純物C* (negative in the Ames test). [redacted] (hypothetical impurity in 不純物B*) gave a plausible alert (Derek) was concluded to be non-mutagenic based on testing results for similar compound 不純物B* and classed as ICH M7 Class 4 or 5. [redacted] gave plausible and positive alerts, and is classified as ICH M7 Class 5 based on negative Ames results from literature/expert. [redacted] (a potential impurity in [redacted] and [redacted]) gave a positive Leadscope alert. [redacted] is similar in structure to [redacted], which was predicted negative by Derek and Leadscope knowledge and statistical models. The [redacted] feature has the biggest influence on the positive prediction. [redacted] is classed as ICH M7 Class 3. [redacted], [redacted] and [redacted] gave plausible Derek alerts; all 3 compounds are hypothetical impurities of 不純物B*, never detected and classified as ICH M7 Class 3. [redacted], a potential impurity in [redacted] for [redacted] synthesis, is classified as ICH M7 Class 2 or 3 and treated as a potential genotoxic impurity. [redacted] and [redacted] are known mutagens, are classified as ICH M7 Class 1 and treated as potential genotoxic impurities. [redacted]/[redacted], a potential impurity in 不純物A*, is classified as ICH M7 Class 4. All other compounds considered to be Class 5 (ICH M7).	[ICH M7 assessment]

* 新薬承認情報提供時に置き換え

17. その他の毒性試験（続き）

2.6.7.17 Other Toxicity Studies		**Test Article:** Impurities		Page 2 of 5
Test System	**Method of Admin.**	**Test Article(s)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物B* Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 15, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/plate	There was no toxicity and no precipitation. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物B* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-074]
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物D* DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (DMSO), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 33.3, 100, 333, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate	There was no toxicity and no precipitation. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物D* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-075-R1]

* 新薬承認情報提供時に置き換え

17. その他の毒性試験（続き）

2.6.7.17 Other Toxicity Studies		**Test Article:** Impurities		Page 3 of 5
Test System	**Method of Admin.**	**Test Article(s)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物E* DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (DMSO), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 33.3, 100, 333, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate	There was no toxicity and no precipitation. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物E* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-076-R1]
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物C* DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (DMSO), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 15, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/plate	**DRF:** Precipitate was observed at 5,000 µg per plate with all conditions in the absence of S9 activation. Toxicity, either as a reduction in revertant count or as background lawn, was observed beginning at 333, 667, 1,000, 3,333 or at 5,000 µg per plate with most conditions. **Mutagenicity assay:** Precipitate was observed at 5,000 µg per plate with all conditions in the absence of S9 activation. Toxicity was observed beginning at 1,500 or at 5,000 µg per plate with all conditions. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物C* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-082]

* 新薬承認情報提供時に置き換え

17. その他の毒性試験（続き）

2.6.7.17 Other Toxicity Studies		**Test Article:** Impurities		Page 4 of 5
Test System	**Method of Admin.**	**Test Article(s)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物F* DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (DMSO), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 15, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/plate	**DRF:** No precipitate observed. Toxicity was observed beginning at 3,333 or 5,000 µg per plate with all conditions. **Mutagenicity assay:** No precipitate observed. Toxicity was observed beginning at 1,500 or at 5,000 µg per plate with all conditions. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物F* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-085]

* 新薬承認情報提供時に置き換え

17. その他の毒性試験（続き）

2.6.7.17 Other Toxicity Studies		**Test Article:** Impurities		Page 5 of 5
Test System	**Method of Admin.**	**Test Article(s)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	不純物A* DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (DMSO), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (DMSO), 10, 33.3, 100, 333, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate	**DRF:** No precipitate observed. Toxicity was observed beginning at 1,000 or 3,333 µg per plate with most conditions. **Mutagenicity assay:** No precipitate observed. Toxicity was observed beginning at 1,000 or 3,333 µg per plate with most conditions. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. 不純物A* was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-086]
Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	*In vitro*	[redacted] DRF study (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; plate incorporation; +/- S9 mix): 0 (water), 6.67, 10, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate Plate incorporation (TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2 *uvr*A; in triplicate; +/- S9 mix; positive controls): 0 (water), 33.3, 100, 333, 1,000, 3,333, 5,000 µg/plate	**DRF:** No precipitate was observed. Toxicity was observed at 5,000 µg per plate with tester strain TA100 in the absence of S9 activation. **Mutagenicity assay:** There was no toxicity and no precipitation. No positive mutagenic responses were observed with any of the tester strains in either the presence or absence of S9 activation. [redacted] was not mutagenic under the conditions of this test.	[AG120-N-087]

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; DRF = dose range-finding; ICH = International Council for Harmonization.

* 新薬承認情報提供時に置き換え

17. その他の毒性試験（続き）

[AG120-N-008-R1]	**Study Title:** A 7-Day (Twice Daily) Oral (Nasogastric) Tolerability Study of Two Excipients in Male Cynomolgus Monkeys	Page 1 of 1 **Test Article:** HPMCAS & HPMC-P **GLP Compliance:** No

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Monkey/ Cynomolgus	Oral (nasogastric intubation), BID (12 hours apart) 10% vitamin E TPGS/1% HPMCAS [MF grade]/0.1% simethicone in deionized water	7 consecutive days	Excipient 1 [1]: 1,000 mg/kg/day (500 mg/kg/dose) Excipient 1 Excipient 2 [2]: 1,000 mg/kg/day (500 mg/kg/dose) Excipient 2	3 M 3 M	Twice daily (approximately 12 hours apart) oral (nasogastric) administration of HPMCAS or HPMC-P for 7 days was well tolerated at a dose level of 1000 mg/kg/day. All animals survived to study termination. Sporadic incidences of soft feces were noted for one male given 1,000 mg/kg/day HPMC-P. On study Day 7, males in the 1,000 mg/kg/day HPMCAS group generally had slightly increased body weights and males in the 1,000 mg/kg/day HPMC-P group had slightly decreased body weights when compared to study Day 0 values.

Abbreviations: BID = Twice daily; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; HPMCAS = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) acetate succinate; HPMC-P = hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) phthalate; TPGS = tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

1） Excipient 1: HPMCAS (hydroxypropyl methylcellulose [hypromellose] acetate succinate).

2） Excipient 2: HPMC-P (hydroxypropyl methylcellulose [hypromellose] phthalate).

17. その他の毒性試験（続き）

[AG120-N-062-R1]	**Study Title:** Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of AG-120 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts					Page 1 of 1 **Test Article:** Ivosidenib free form **GLP Compliance:** Yes	
Test Material	**IC_{50} (µg/mL) –UVR**	**IC_{50} (µg/mL) +UVR**	**PIF [1]**	**MPE [2]**	**Phototoxic Potential**	**UVR Percent Survival [3]**	**OD_{540} [4]**
Promethazine	36.560	1.449	25.267	0.446	Phototoxic	90	0.909
Ivosidenib (Assay 1)	–	–	*1	0.011	Nonphototoxic	92	0.945
Ivosidenib (Assay 2)	–	–	*1	0.018	Nonphototoxic	86	0.920

Abbreviations: IC_{50} = concentration of drug that achieved half maximal inhibition; MPE = mean photo effect; OECD = Organization for Economic Co-operation and Development; OD_{540} = optical density at 540 nm; PIF = photo irritation factor; UVR = ultraviolet radiation.

+Ultraviolet radiation (UVR): Phototoxicity: with UVR exposure.

−UVR: Cytotoxicity: without UVR exposure.

–: Concentration of drug that achieved half-maximal inhibition (IC_{50}) was not achieved.

*1: If both IC_{50} (-UVR) and IC_{50} (+UVR) cannot be calculated (the test article does not show cytotoxicity without or with UVR exposure), this indicates a lack of phototoxic potential.

1） The criterion for “phototoxic” is PIF >5.

2） The criterion for “phototoxic” is MPE >0.15.

3） UVR % Survival: OECD criterion of >80%.

4） OECD criterion of ≥0.400.