# リトゴビ錠 4 mg

# （フチバチニブ）

## 第 2 部（モジュール 2）:
## CTD の概要（サマリー）

## 2.4　非臨床試験の概括評価

## 大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 3
2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 ..... 4
2.4.1.1 薬理試験 ..... 4
2.4.1.2 薬物動態試験 ..... 4
2.4.1.3 毒性試験 ..... 5
2.4.2 薬理試験 ..... 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 ..... 5
2.4.2.2 安全性薬理試験 ..... 7
2.4.3 薬物動態試験 ..... 7
2.4.3.1 分析 ..... 7
2.4.3.2 吸収 ..... 7
2.4.3.3 分布 ..... 7
2.4.3.4 代謝 ..... 8
2.4.3.5 排泄 ..... 8
2.4.4 毒性試験 ..... 8
2.4.4.1 反復投与毒性試験 ..... 8
2.4.4.2 遺伝毒性試験 ..... 9
2.4.4.3 生殖発生毒性試験 ..... 9
2.4.4.4 光毒性試験 ..... 9
2.4.5 総括及び結論 ..... 9
2.4.5.1 薬理試験 ..... 10
2.4.5.2 薬物動態試験 ..... 10
2.4.5.3 毒性試験 ..... 10
2.4.5.4 結論 ..... 11
2.4.6 参考文献一覧 ..... 11
**付録 1. モジュール 4 に試験報告書を含めない根拠 ..... 12**

## 表一覧

表 2.4.2.1.1-1 野生型 FGFR2 及び FGFR2 変異体のリン酸化に対する $IC_{50}$ 値 ..... 6

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| AKT | v-akt murine thymoma viral oncogene homolog |
| ATP | Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸 |
| $AUC_{0-24}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| CYP | Cytochrome P450：チトクローム P450 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸 |
| ERK | Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ |
| FGFR | Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体 |
| FRS2 | Fibroblast growth factor receptor substrate 2：線維芽細胞増殖因子受容体基質 2 |
| $GI_{50}$ | 50% cell growth-inhibitory concentration：50%細胞増殖抑制濃度 |
| 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 |
| hERG | Human ether-a-go-go-related gene：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration：50%阻害濃度 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| IP | Inorganic phosphorus：無機リン |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析法 |
| QD | Once daily：1 日 1 回 |
| QOD | Every other day：隔日 |
| RET | Rearranged during transfection |
| RTV | Relative tumor volume：相対腫瘍体積 |
| $STD_{10}$ | Severely toxic dose in 10% of the animals：10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量 |

## 2.4　非臨床試験の概括評価

### 2.4.1　非臨床試験計画概略

フチバチニブ（TAS-120）は，構造的に新規の不可逆的な FGFR1-4 の阻害薬である．*FGFR* 遺伝子の増幅，融合／再構成，活性型変異及びスプライシング変化などの異常は，胆管癌，乳癌，肺癌，胃癌，膀胱癌，血液がんなどの悪性腫瘍を含む幅広い腫瘍タイプで報告されている．これらの異常は発癌及びこれらの癌の薬剤耐性と密接に関係している[1-6]．FGFR がドライバーとなっている複数のヒト腫瘍株移植モデルにおいて，TAS-120 の経口投与は，用量依存的な腫瘍縮小作用を示し，その作用は持続的な FGFR 阻害と相関した[7]．また，TAS-120 は *FGFR2* 遺伝子融合を有する肝内胆管癌患者由来の腫瘍を皮下移植したモデルにおいて抗腫瘍効果を示した[8]．

TAS-120 の一連の非臨床試験は，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する進行肝内胆管癌患者を含む *FGFR2* 遺伝子異常を有する各種固形癌の成人患者を対象とした臨床試験を裏付けるために，ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」及び ICH M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」に従って実施した．

#### 2.4.1.1　薬理試験

TAS-120 の開発を裏付けるために，複数の非臨床薬理試験をデザインし，実施した．

In vitro において，FGFR1，2，3 及び 4 のキナーゼ活性に対する TAS-120 の阻害活性並びに他のタンパク質キナーゼと比較した際の TAS-120 の FGFR に対する選択性を，無細胞酵素アッセイによって評価した．TAS-120 が細胞増殖に及ぼす影響は，異なる *FGFR* 遺伝子異常を有する 7 つのヒト癌細胞株からなるパネルを用いて検討した．また，TAS-120 が FGFR2 変異体（N550H，V565I，E566G 及び K660M）に及ぼす影響を，これらの FGFR2 変異体を外因性に発現させた HEK293 細胞株を用いて検討した．TAS-120 が FGFR2 の自己リン酸化に及ぼす影響は，リン酸化 FGFR2 に対する酵素結合免疫吸着測定法によって評価した．

In vivo で，*FGFR* 遺伝子異常を有するヒト癌細胞株を皮下移植した複数の動物モデルを用いて，TAS-120 の抗腫瘍作用を評価した．これらの試験で使用した細胞株は，FGFR2 変異（K310R 及び N549K）を有するヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA と，*FGFR2* 遺伝子増幅を有するヒト胃癌細胞株 SNU-16 であった．TAS-120 の作用機序を解明するために薬力学解析を実施し，TAS-120 単回経口投与後の FGFR のリン酸化及びその下流シグナル（FRS2，AKT 及び ERK など）の阻害を検討した．

TAS-120 の安全性薬理試験を実施し，機能観察総合評価法，呼吸パラメータ（ラット）又は心血管パラメータ（覚醒下のテレメーターを装着したイヌ）に基づいて評価した．また，in vitro において，TAS-120 がヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）電流に及ぼす影響を，hERG 導入 HEK293 細胞を用いて評価した．

#### 2.4.1.2　薬物動態試験

TAS-120 の非臨床薬物動態評価のために，吸収，分布，代謝，排泄及び薬物相互作用の可能性を検討する in vitro 及び in vivo 試験を実施した．薬物動態試験では臨床投与経路の経口投与を選択した．大半の試験は非臨床毒性試験で使用した動物種（ラット及びイヌ）を用いて実施した．また，ヒト及び動物の組織，細胞並びに体液を用いて in vitro 試験を実施した．

#### 2.4.1.3　毒性試験

TAS-120 の一連の毒性試験は，毒性プロファイルを検討するようデザインされている．このプログラムには，予備的用量設定試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験及び光毒性試験を含める．TAS-120 の一連の毒性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を適用した毒性試験又は GLP 非適用毒性試験として実施した．

これらの毒性試験の初期には，臨床での 2 つの投与方法［1 日 1 回（QD）投与及び隔日（QOD）投与］に対応させるために，この両方の投与方法を使用した．TAS-120 の毒性プロファイルに QD 投与と QOD 投与で差が認められなかったため，13 週間毒性試験などの一部の毒性試験は QOD 投与で実施した．

TAS-120 の胚・胎児毒性はラットを用いた GLP 非適用試験で検討し，陽性の結果が示されたため，ICH S9 ガイドラインに基づき，GLP 適用試験及びウサギを用いた試験は実施しなかった．

ICH S9 ガイドラインに基づき，がん原性試験及び出生前／出生後の発生毒性試験は実施しなかった．

### 2.4.2　薬理試験

#### 2.4.2.1　効力を裏付ける試験

##### 2.4.2.1.1　In vitro 試験

TAS-120 は無細胞酵素アッセイで 4 種の FGFR すべてを同等に阻害し，50%阻害濃度（$IC_{50}$）（平均値 ± 標準偏差）は FGFR1 に対して 1.8 ± 0.4 nmol/L，FGFR2 に対して 1.4 ± 0.3 nmol/L，FGFR3 に対して 1.6 ± 0.1 nmol/L，FGFR4 に対して 3.7 ± 0.4 nmol/L であった．他のタンパク質キナーゼに対する TAS-120 の FGFR 選択性は，287 種のヒトセリン／スレオニン及びチロシンタンパク質キナーゼからなるキナーゼパネルを用いて検討した．この TAS-120 の選択性のプロファイルの検討は，FGFR1，2 及び 3 に対する TAS-120 の $IC_{50}$ 値の 50 倍超の濃度である 100 nmol/L で実施した．この 287 種のキナーゼの中で，RET（S891A 変異）は 70%超阻害された唯一のキナーゼであった．この結果から，TAS-120 は高い選択性を有する FGFR 阻害薬であることが示された．

TAS-120 が細胞増殖に及ぼす影響は，異なる *FGFR* 遺伝子異常を有する 7 つのヒト癌細胞株からなるパネルを用いて検討した．TAS-120 は，*FGFR* 遺伝子の増幅，転座及び変異並びに FGFR タンパク質の過剰発現を有する細胞株の増殖を阻害したが，これらの *FGFR* 遺伝子異常を有さない細胞株の増殖には影響を及ぼさなかった．TAS-120 の 50%細胞増殖抑制濃度（$GI_{50}$）は，SNU-16 細胞株（胃癌，*FGFR2* 遺伝子増幅），MFM-223 細胞株（乳癌，*FGFR2* 遺伝子増幅），DMS 114 細胞株（肺癌，*FGFR1* 遺伝子増幅），AN3 CA 細胞株（子宮内膜癌，*FGFR2* 遺伝子変異）及び RT4 細胞株（膀胱癌，*FGFR3-TACC3* 遺伝子融合）に対してそれぞれ 1.40 ± 0.19，1.07 ± 0.04，2.22 ± 0.61，3.65 ± 0.48 及び 10.3 ± 4.2 nmol/L であった．一方，MKN45 細胞株（胃癌）及び MCF-7 細胞株（乳癌）は *FGFR* 遺伝子異常を有さないが，これらの細胞株の細胞増殖は TAS-120 により阻害されず，$GI_{50}$ 値は 1000 nmol/L 超であった．

アデノシン三リン酸（ATP）競合的 FGFR 阻害薬である AZD4547 及び BGJ398 に対して耐性を引き起こす FGFR2 変異体を用いて，これらの FGFR2 変異体に及ぼす TAS-120 の影響を in vitro で検討した．4 種の FGFR2 変異体（N550H，V565I，E566G 及び K660M）を HEK293 細胞

に導入し，これらの細胞を用いて，TAS-120 が FGFR2 の自己リン酸化に及ぼす影響を，リン酸化 FGFR2 に対する酵素結合免疫吸着測定法によって評価した．TAS-120 及び 2 種の ATP 競合的 FGFR 阻害薬の $IC_{50}$ 値を表 2.4.2.1.1-1 に示す．TAS-120 は検討したすべての変異体に対して強力な阻害活性を示し，$IC_{50}$ 値（平均値 ± 標準偏差）は N550H に対して 12 ± 5 nmol/L，V565I に対して 8.4 ± 3.1 nmol/L，E566G に対して 5.5 ± 4.7 nmol/L，K660M に対して 9.2 ± 7.0 nmol/L で，野生型 FGFR2 に対する阻害活性（3.1 ± 1.3 nmol/L）と同程度であった．一方，AZD4547 の各 FGFR2 変異体に対する阻害強度は，野生型に比べて減弱していた．BGJ398 は，野生型 FGFR に対する阻害活性と比較して，特に 2 種の FGFR 変異体（V565I 及び K660M）に対する阻害活性が弱かった．

表 2.4.2.1.1-1　野生型 FGFR2 及び FGFR2 変異体のリン酸化に対する $IC_{50}$ 値

| **Test compounds** | **Phospho-FGFR2 inhibition, $IC_{50}$ (nmol/L)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Wild type** | **N550H** | **V565I** | **E566G** | **K660M** |
| **TAS-120** | 3.1 ± 1.3 | 12 ± 5 | 8.4 ± 3.1 | 5.5 ± 4.7 | 9.2 ± 7.0 |
| **AZD4547** | 13 ± 6 | 140 ± 60 | 120 ± 80 | 110 ± 50 | 110 ± 80 |
| **BGJ398** | 9.7 ± 6.8 | 25 ± 7 | 580 ± 220 | 7.9 ± 2.2 | 91 ± 31 |

**Note:** The $IC_{50}$ values (mean ± standard deviation) were calculated by 3 independent experiments.

### 2.4.2.1.2　In vivo 試験

In vivo で，*FGFR2* 遺伝子異常を有するヒト癌細胞株を皮下移植した動物モデルを用いて，TAS-120 の抗腫瘍作用を評価した．

FGFR2 変異（K310R 及び N549K ）を有するヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA を皮下移植したヌードマウスモデルにおいて，TAS-120 は抗腫瘍効果を示した．TAS-120 は 5，15 及び 50 mg/kg/day の用量で 11 日間，1 日 1 回経口投与した．Day 12 の対照群に対する各投与群の相対腫瘍体積（RTV）の平均比（投与群／対照群）は，5，15 及び 50 mg/kg/day の用量でそれぞれ 22.4%，15.5%及び 8.0%であった．TAS-120 投与群と対照群の RTV の差の解析により，5 mg/kg/day 以上の用量で有意な抗腫瘍効果が示された．TAS-120 の忍容性は良好であり，TAS-120 のいずれの投与群においても TAS-120 に関連した死亡，20%以上の体重減少及び TAS-120 に起因するその他の観察所見は認められなかった．

*FGFR2* 遺伝子増幅を有するヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットモデルにおいて，TAS-120 は抗腫瘍効果を示した．TAS-120 は 2.5，5 及び 10 mg/kg/day の用量で 14 日間，1 日 1 回経口投与した．Day 15 での RTV の平均比（投与群／対照群）は，2.5，5 及び 10 mg/kg/day の用量でそれぞれ 37.9%，53.1%及び 34.8%であった．TAS-120 投与群と対照群の RTV の差の解析により，2.5 mg/kg/day 以上の用量で有意な抗腫瘍効果が示された．TAS-120 の忍容性は良好であり，TAS-120 のいずれの投与群においても TAS-120 に関連した死亡，20%以上の体重減少及び TAS-120 に起因するその他の観察所見は認められなかった．

### 2.4.2.1.3　In vivo での作用機序

In vivo において，TAS-120 の薬力学解析を AN3 CA 細胞株を皮下移植したヌードマウスモデルを用いて実施した．TAS-120 を 5，15 及び 50 mg/kg の用量で経口投与し，TAS-120 の投与後

3 及び 6 時間時点で腫瘍を摘出した．腫瘍内の FGFR2，FRS2，AKT 及び ERK の総タンパク量並びに FGFR，FRS2，AKT 及び ERK のリン酸化量をウエスタンブロット法で測定した．FGFR，FRS2 及び ERK のリン酸化量は TAS-120 の投与後 6 時間まで低下していた．AKT のリン酸化量は TAS-120 の投与後 3 時間までわずかに低下していたが，投与後 6 時間時点で回復していた．FGFR2，FRS2，AKT 及び ERK の総タンパク量はすべての試料でほぼ同程度であった．以上より，TAS-120 は，同じ AN3 CA 細胞株皮下移植モデルで抗腫瘍効果を示した用量で，FGFR 及びその下流シグナル，特に FRS2 及び ERK のリン酸化に代表される下流シグナルを阻害した．

### 2.4.2.2　安全性薬理試験

TAS-120 の主要な安全性薬理評価として，心血管系，中枢神経系及び呼吸器系に関して実施した．米国食品医薬品局，経済協力開発機構及び本邦の規制当局によって受け入れられている，GLP 規制［厚生省令第 21 号（1997 年 3 月 26 日付）及び厚生労働省令第 114 号（2008 年 6 月 13 日付)］の下で，すべての安全性薬理試験を実施した．

In vitro 及び in vivo 心血管系試験において，TAS-120 は 10 μmol/L 以上の濃度で hERG 電流を抑制したが，覚醒イヌにおいて 10 mg/kg までの用量では心血管系に対する影響は認められなかった．ラットにおいて 30 mg/kg までの用量では中枢神経系及び呼吸器系に対する影響は認められなかった．

## 2.4.3　薬物動態試験

### 2.4.3.1　分析

TAS-120 の血漿中濃度を適切に定量するために，液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて，感度及び選択性の高い生体試料中薬物濃度分析法を開発した．内部標準物質として TAS-120 の重水素標識体を使用した．試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した．組織分布試験での組織中放射能の測定には定量的全身オートラジオグラフィー法を用いた．

### 2.4.3.2　吸収

ラット及びイヌに対して TAS-120 を単回投与及び反復投与（QOD 及び QD）した後にトキシコキネティクス解析を実施した．試験で検討した投与量の範囲で最高血漿中濃度（$C_{max}$）及び投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）は投与量の増加に伴い増加した．QOD 及び QD のどちらの投与方法でも反復投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は単回投与と比べておおむね同様と考えた．3 mg/kg（QD 投与）で反復投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は QOD 投与と比べてほぼ同程度であった．個体間変動を考慮するとどのパラメータにも明確な性差は認められなかった．

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに TAS-120 の放射標識体（[$^{14}$C]TAS-120）を経口投与したときの放射能の胆汁中排泄率（投与量の 61.0%）及び尿中排泄率（投与量の 4.6%）から算出された吸収率は少なくとも 65.6%であった．

### 2.4.3.3　分布

雄性有色ラットに[$^{14}$C]TAS-120 を単回経口投与したとき，ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 1 時間で最高値に到達した．投与後 336 時間時点において，メラニン含有組織であるブドウ膜及び網膜上皮細胞に比較的高い放射能の残存が認められた．ブドウ膜及び網膜上皮細胞を除く組織では，有色ラットとアルビノラットの間で放射能の組織分布に大きな差はなかった．

TAS-120 はマウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿タンパクへの高い結合率を示した（> 90%）．この結合は TAS-120 の濃度に依存しなかった．ヒトの血漿タンパク画分の中では，TAS-120 は主にアルブミン及び α1 酸性糖タンパク質に結合した．TAS-120 はヒトの血液では血球よりはむしろ主に血漿に分布した（血液－血漿中濃度比 0.554～0.664）．

### 2.4.3.4　代謝

ラット，イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いて TAS-120 の in vitro 代謝物プロファイルを検討した．ヒト肝ミクロソームでの主な代謝物は *O*-脱メチル体，酸化体及び水酸化体であった．一方，ヒト肝細胞での主な代謝物はシステイン抱合体及びグルタチオン抱合体であった．ヒト特異的な代謝物は認められなかった．ヒトでの主な代謝経路は *O*-脱メチル化，酸化，水酸化，グルタチオン抱合及びシステイン抱合と考えた．

[$^{14}$C]TAS-120 を経口投与した後に採取したラット及びイヌの試料を用いて，TAS-120 の代謝物プロファイルを検討した．TAS-120 の代謝経路は，ラットではシステイン抱合，*N*-アセチルシステイン抱合，酸化，水酸化，*O*-脱メチル化及びグルクロン酸抱合であり，イヌではシステイン抱合，酸化，*O*-脱メチル化及び硫酸抱合であった．TAS-120 は尿及び胆汁中で検出されなかった．

ヒト組換えチトクローム P450（CYP）酵素，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 画分を用いて，ヒト肝臓での TAS-120 の代謝に関与する CYP 分子種を確認した．ヒト肝試料では，CYP3A が TAS-120 の CYP を介した肝臓での代謝に関わる主な酵素であった．

### 2.4.3.5　排泄

経口投与された TAS-120 及び関連代謝物は，ラット及びイヌでは主に糞中，胆管カニューレを挿入した雄性ラットでは胆汁中に排泄された．これらの結果は，雄性ラットに経口投与した放射標識体は主に胆汁を介して糞中に排泄されることを示した．投与した放射標識体の合計 98.6%が試料の採取期間内に回収された．

## 2.4.4　毒性試験

### 2.4.4.1　反復投与毒性試験

#### 2.4.4.1.1　ラットを用いた反復投与毒性試験

雄性ラットを用いた用量設定試験で，TAS-120 を 30 及び 60 mg/kg の QOD 並びに 10，20 及び 30 mg/kg の QD で 3 週間投与した．主な毒性所見は，血漿中の無機リン（IP）及びカルシウムの増加，種々の器官及び組織における異所性石灰化，骨・軟骨の病変並びに角膜病変であった．20 mg/kg での QD 投与及び 60 mg/kg での QOD 投与は致死量であった．試験で検討した投与量において，QOD 投与では QD 投与と比較して TAS-120 の毒性は軽減した．

4 週間の GLP 適用毒性試験で，TAS-120 を 3，10 及び 30 mg/kg の QOD 並びに 3 mg/kg の QD で 4 週間投与した．4 週間の回復期間後に毒性の可逆性を評価した．主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化，骨・軟骨の病変及び角膜病変であった．異所性石灰化を除き，毒性所見の可逆性が確認された．10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量（$STD_{10}$）は，QOD 投与では 10 mg/kg と確認された．QD 投与では試験で検討した投与量（3 mg/kg）で $STD_{10}$ は確認されなかった．

ラットを用いた 13 週間の GLP 適用毒性試験の結果において，4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び既知の毒性の増強は示されなかった．

#### 2.4.4.1.2　　イヌを用いた反復投与毒性試験

雄性イヌを用いた用量設定試験で，TAS-120 を 10 及び 30 mg/kg の QOD 並びに 5，10 及び 30 mg/kg の QD で 3 週間投与した．主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化及び骨・軟骨の変化であった．30 mg/kg での QD 投与は致死量であった．試験で検討した投与量において，QOD 投与では QD 投与と比較して TAS-120 の毒性は軽減した．

4 週間の GLP 適用毒性試験で，TAS-120 を 1，3 及び 10 mg/kg の QOD 並びに 0.3 及び 3 mg/kg の QD で 4 週間投与した．4 週間の回復期間後に毒性の可逆性を評価した．主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化及び骨・軟骨の病変であった．異所性石灰化を除き，毒性所見の可逆性が確認された．

重篤な毒性が発現しない最大投与量は，QOD 投与では 3 mg/kg，QD 投与では 0.3 mg/kg と確認された．

イヌを用いた 13 週間の GLP 適用毒性試験の結果において，4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び既知の毒性の増強は示されなかった．

### 2.4.4.2　　遺伝毒性試験

In vitro 復帰突然変異試験により，TAS-120 は選択された *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* 菌株の復帰突然変異の誘発に対して陰性と考えた．TAS-120 は in vitro で染色体異常誘発能を有すると考えたが，小核試験により in vivo で染色体異常誘発能を有さないと考えた．更に，コメット試験により TAS-120 は in vivo で DNA 損傷能を有さないと考えた．

### 2.4.4.3　　生殖発生毒性試験

#### 2.4.4.3.1　　胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いて 2 試験を実施した．0.05，0.15，0.5，1 及び 10 mg/kg の投与量で胚・胎児発生を評価した．

10 mg/kg の投与量は胚・胎児に対する致死量であった．また，1 及び 0.5 mg/kg の投与量で明確な内臓異常及び骨格異常が認められた．したがって，胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.5 mg/kg 未満と考えた．

以上より，TAS-120 はラットの胚・胎児に対して催奇形性を有することが示された．

### 2.4.4.4　　光毒性試験

3T3 線維芽細胞ニュートラルレッド取り込み試験により，TAS-120 の in vitro 光毒性を評価した．培養マウス線維芽細胞を TAS-120（0.391，0.781，1.56，3.13，6.25，12.5，25 及び 50 μg/mL の濃度）の存在下で 60 分間インキュベートし，続いて光照射又は暗所保管を 50 分間行った．TAS-120 は照射条件下又は非照射条件下のいずれにおいても最高濃度まで細胞毒性を示さなかった．Photo-irritation factor（光毒性を評価するためのパラメータ）は算出不能であった．

TAS-120 は照射条件下又は非照射条件下のいずれにおいても沈殿が観察される濃度まで細胞毒性を示さなかったため，これらの結果から TAS-120 が光毒性を示す可能性は低いことが示唆される．

## 2.4.5　　総括及び結論

TAS-120 の薬理，薬物動態及び毒性を詳細に調べるために，一連の包括的試験を実施した．

### 2.4.5.1　薬理試験

TAS-120 は 4 種の FGFR サブタイプすべてを同等に阻害するとともに，287 種のキナーゼに対する検討において FGFR に高い選択性を示した．TAS-120 は，他の ATP 競合的 FGFR 阻害薬に対して耐性を獲得した癌細胞株を含め，*FGFR* 遺伝子異常を有する癌細胞株に高い効果を示した．In vitro 試験では，TAS-120 は *FGFR* 遺伝子異常を有するヒト癌細胞株の増殖を選択的に阻害することが示された．In vivo 試験では，*FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍を皮下移植したヌードマウス又はヌードラットモデルにおいて，TAS-120 の強力な抗腫瘍効果が認められた．

In vitro 心血管系試験において，TAS-120 は 10 µmol/L 以上の濃度で hERG 電流を抑制した．hERG 電流に対する TAS-120 の $IC_{50}$ 値は 7.42 µmol/L（3105 ng/mL）であり，1 µmol/L では TAS-120 によるピークテール電流の阻害は認められなかった．覚醒イヌを用いた in vivo 試験では，10 mg/kg の用量まで心血管系への影響は認められなかった．ラットを用いた試験において，30 mg/kg まで中枢神経系又は呼吸器系に対する影響は認められなかった．以上のことから，TAS-120 によるヒトでの心毒性リスクは低いと考えた．

### 2.4.5.2　薬物動態試験

ラット及びイヌに対して TAS-120 を単回投与及び反復投与した後に，トキシコキネティクス解析を実施した．試験で検討した投与量の範囲で $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量の増加に伴い増加した．TAS-120 はマウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿タンパクへの高い結合率を示した（> 90%）．雄性有色ラットに[$^{14}$C]TAS-120 を単回経口投与したとき，ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 1 時間で最高値に到達した．投与後 336 時間時点において，メラニン含有組織であるブドウ膜及び網膜上皮細胞に比較的高い放射能の残存が認められた．雄性ラットに経口投与した放射標識体の主な排泄経路は，胆汁を介した糞中への排泄であった．In vitro 試験に基づき，ラット，イヌ及びヒトでの主な代謝経路は，*O*-脱メチル化，酸化，水酸化，グルタチオン抱合及びシステイン抱合と考えた．

### 2.4.5.3　毒性試験

ラット及びイヌでの主な毒性所見は，低用量での IP 及びカルシウムの血漿中濃度の増加，種々の器官及び組織の異所性石灰化，骨・軟骨病変並びに角膜病変であった．これらの毒性は FGFR 阻害作用のメカニズムに基づくものと考えた．In vitro で TAS-120 は 10 µmol/L 以上の濃度で hERG 電流を抑制したが，テレメトリ装置を埋め込んだ覚醒イヌでは 10 mg/kg までの用量で心血管系には影響しなかった．更に，hERG 電流に対する $IC_{50}$ 値（3105 ng/mL）は，イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験で重篤な毒性が観察された用量である 10 mg/kg の $C_{max}$（531 ng/mL）の 5 倍を超えていた．したがって，不整脈を伴う QT 間隔延長などが生じるリスクは低いと考えた．中枢神経系と呼吸器系については，30 mg/kg の用量まで影響はなかったことから，これらの器官に対する潜在的リスクは認められなかった．

TAS-120 は in vitro 染色体異常試験によって染色体異常誘発能の可能性があることが示唆されたが，in vitro 変異原性試験（Ames 試験），in vivo 染色体異常誘発試験（ラット小核試験）及び in vivo DNA 損傷試験（ラット肝臓を用いたコメット試験）の結果は陰性であったことから，ヒトにおける遺伝毒性の発生リスクは低いと考えた．

非臨床光毒性試験の結果から，TAS-120 に光毒性はないと考えた．

生殖発生毒性試験において，TAS-120 は現状の臨床用量よりも低い用量域から胎児の低体重及び先天異常をもたらし，高い用量域では胎児の死亡が認められている．

### 2.4.5.4　結論

これまでに実施した薬理試験により，TAS-120 は *FGFR* 遺伝子異常を有する種々のヒト癌細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して抗腫瘍効果を有することが示された．薬物動態試験により，動物での TAS-120 の薬物動態プロファイル，経口吸収，分布，代謝及び排泄が明らかとなった．これらは，*FGFR* 遺伝子異常を有する種々の癌患者のための経口療法として予定されている TAS-120 の用法を支持する結果であった．

毒性試験により，動物での TAS-120 の毒性プロファイルが明らかとなった．これらの結果は，ヒトに対して TAS-120 を経口投与したときの安全性／毒性プロファイルを予測するための指針を提示する．

## 2.4.6　参考文献一覧


1 Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schröck E, Ried T, Kuehl WM, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet. 1997;16:260-264.

2 Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. Gut. 2012;61:673-684.

3 Guo G, Sun X, Chen C, Wu S, Huang P, Li Z, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. Nat Genet. 2013;45:1459-1463.

4 Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22:259-267.

5 Hynes NE, Dey JH. Potential for targeting the fibroblast growth factor receptors in breast cancer. Cancer Res. 2010;70:5199-5202.

6 Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. Clin Cancer Res. 2012;18:2443-2451.

7 Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR1-4 inhibitor that showed selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.

8 Goyal L, Shi L, Liu LY, Fece de la Cruz F, Lennerz JK, Raghavan S, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2019;9:1064-1079.

# 付録1.　モジュール 4 に試験報告書を含めない根拠

**モジュール 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）**

非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験を実施し，他のヒト生体試料を用いた試験報告書（第 5.3.2.3 項）に記載した．要約した情報を，薬物動態試験の概要文（第 2.6.4 項）及び臨床薬理試験（第 2.7.2 項）に示した．

**がん原性試験（第 4.2.3.4 項）**

ICH S9 に基づき，TAS-120 の予定対象集団である末期の癌患者に対する癌治療薬では，がん原性試験の実施は必要ない．

**長期がん原性試験（第 4.2.3.4.1 項）**

ICH S9 に基づき，TAS-120 の予定対象集団である末期の癌患者に対する癌治療薬では，がん原性試験の実施は必要ない．

**短期又は中期がん原性試験（第 4.2.3.4.2 項）**

ICH S9 に基づき，TAS-120 の予定対象集団である末期の癌患者に対する癌治療薬では，がん原性試験の実施は必要ない．

**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（第 4.2.3.5.3 項）**

ICH S9 に基づき，進行癌患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施又は製造販売承認申請のために，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の実施は通常必要ないため，実施しなかった．

**新生児を用いた試験（第 4.2.3.5.4 項）**

乳幼児及び小児の患者は TAS-120 の対象集団に含まれない．ICH S9 に基づき，癌治療薬の対象として小児を組み入れるために新生児／幼若動物を用いた試験を追加する必要はないため，実施しなかった．

**局所刺激性試験（第 4.2.3.6 項）**

TAS-120 の臨床投与経路が経口投与であり，反復投与毒性試験の一環として舌，食道及び胃腸管の病理組織学的評価を実施したため（第 2.6.6 項），別に独立した局所刺激性試験の実施は必要ないと考え，実施しなかった．