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）

2.6.1　緒言

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....2
略号一覧表.....3
2.6.1 緒言.....4
2.6.1.1 癌における線維芽細胞増殖因子受容体の役割.....4
2.6.1.2 TAS-120 の開発及び構造.....4
2.6.1.3 TAS-120 の薬理学的性質.....4
2.6.1.4 効能・効果及び用法・用量（案）.....5
参考文献一覧.....5

表一覧

表 2.6.1.2-1 TAS-120 の物理的・化学的性質.....4

略号一覧表

略号	内容
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ
FGF	Fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
MEK	Mitogen-activated protein kinase：マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
SHP2	Protein tyrosine phosphatase 2：プロテインチロシンホスファターゼ 2

2.6.1　緒言

2.6.1.1　癌における線維芽細胞増殖因子受容体の役割

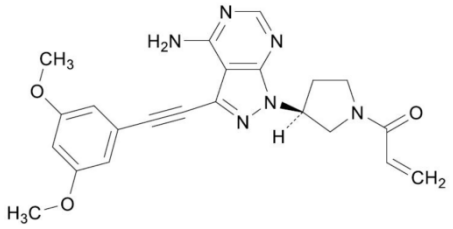
FGF/FGFR シグナル伝達経路は，細胞の増殖，分化，遊走及び生存を含む多くの正常な細胞プロセスに関与する [1,2]．FGFR シグナル伝達経路の制御異常は，発生障害及びいくつかの癌の発生と関連する [2-4]．*FGFR* 遺伝子の増幅，融合／再構成，活性型変異及びスプライシング変化などの異常は，胆管癌，乳癌，肺癌，胃癌，膀胱癌，血液がんなどの悪性腫瘍を含む幅広い腫瘍タイプで報告されている．これらの異常は発がんと密接に関係しており，これらの癌でのチロシンキナーゼ阻害薬及びその他の種類のキナーゼ阻害薬に対する薬剤耐性に関与する [5-10]．抗腫瘍キナーゼ阻害薬に対する薬剤耐性の結果として，FGF/FGFR 異常を有するがん患者は通常，治療が困難で，予後が不良である [11,12]．FGFR は，新規治療法としてのニーズが極めて高いこれらの FGFR シグナル伝達経路の異常を有する癌に対する有望な標的として見いだされた [1,13,14]．

肝内胆管癌の約 10%～20%は FGFR シグナル伝達経路の活性化を伴う頻発する遺伝子異常を有する [15-18]．最も高頻度にみられる異常は，*FGFR2* 遺伝子エクソン 1～17 が，タンパク二量体形成ドメインをコードするパートナー遺伝子とフレーム内で融合した染色体融合である．この遺伝子から得られる *FGFR2* 融合キメラタンパク質は恒常的な活性を示し，いくつかのタイプの細胞の増殖又は形質転換を促進する [16]．

2.6.1.2　TAS-120 の開発及び構造

フチバチニブ（TAS-120）は，大鵬薬品工業株式会社つくば研究センターで独自に創製され，開発された，構造的に新規の不可逆的な FGFR1-4 阻害薬である [19]．医薬品探索時及び初期の臨床試験では，コード名の TAS-06-02985 又は TAS-120 を使用した．有効成分の物理的・化学的性質を表 2.6.1.2-1 に示す．

表 2.6.1.2-1　TAS-120 の物理的・化学的性質

化学名（英名）：	1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one
一般名：	フチバチニブ（Futibatinib）
開発コード名：	TAS-120
分子式：	$C_{22}H_{22}N_6O_3$
分子量：	418.45
性状：	白色の結晶性の粉末
構造式：	

2.6.1.3　TAS-120 の薬理学的性質

TAS-120 は，構造的に新規の不可逆的な FGFR1-4 阻害薬である．296 種のヒトキナーゼからなるパネルの中で，TAS-120 は FGFR1-4 を選択的に阻害し，50%阻害濃度は 1.4～3.7 nmol/L で

あった．FGFR シグナル伝達異常を有する腫瘍細胞株において，TAS-120 は FGFR キナーゼドメインに共有結合により（不可逆的に）結合し，FGFR のリン酸化を阻害することにより，下流のシグナル伝達を阻害した．TAS-120 は，各種の *FGFR* 遺伝子異常を有するいくつかの腫瘍細胞株（胃癌，肺癌，多発性骨髄腫，膀胱癌，子宮内膜癌及び乳癌）に対して，強力かつ選択的な増殖阻害作用を示した．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 [19].

薬剤耐性クローンの出現頻度は，可逆的なアデノシン三リン酸競合型 FGFR 阻害薬に比べ TAS-120 の方が低かった．TAS-120 は，*FGFR2* V565I ゲートキーパー変異株を含む複数の薬剤耐性 *FGFR2* 変異株に対して，野生型 FGFR と同程度の強さで阻害した [19].

TAS-120 は，in vitro において，*FGFR2* 融合遺伝子を有する複数の胆管癌細胞株に対して増殖阻害作用を示した．また，in vivo では，*FGFR2* 融合遺伝子（*FGFR2-KIAA1217*）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対して抗腫瘍効果を示した．TAS-120 の抗腫瘍効果は，シグナル伝達の下流にある，SHP2，MEK 及び ERK のリン酸化阻害と相関した [20].

これらの知見は，*FGFR* 遺伝子異常により癌化した腫瘍を有する患者を対象に，TAS-120 の臨床試験を行うことの妥当性を説明するものである．

2.6.1.4　効能・効果及び用法・用量（案）

TAS-120 の効能・効果（案）は，「がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」である．用法・用量（案）は，「通常、成人には、フチバチニブとして 1 日 1 回 20 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である．

参考文献一覧

1　Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:318-332.

2　Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2010;8:1439-1452.

3　Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nat Genet. 1995;11:462-464.

4　Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell. 1994;78:335-342.

5　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.

6　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.

7　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.

8 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.

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

10 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.

11 Formisano L, Lu Y, Servetto A, Hanker AB, Jansen VM, Bauer JA, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. Nat Commun. 2019;10:1373. doi: 10.1038/s41467-019-09068-2.

12 Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, Chan E, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. Nature. 2012;487:505-509.

13 Porta R, Borea R, Coelho A, Khan S, Araújo A, Reclusa P, et al. FGFR a promising druggable target in cancer: molecular biology and new drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:256-267.

14 Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS, Vaklavas C, Mohindra N, Kalyan A, et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. Oncotarget. 2017;8:16052-16074.

15 Ang C. Role of the fibroblast growth factor receptor axis in cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1116-1122.

16 Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014;59:1427-1434.

17 Borad MJ, Gores GJ, Roberts LR. Fibroblast growth factor receptor 2 fusions as a target for treating cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31:264-268.

18 Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG, et al. Polyclonal secondary *FGFR2* mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. Cancer Discov. 2017;7:252-263.

19 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.

20 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.

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 In vitro 試験 5
2.6.2.2.2 In vivo 試験 5
2.6.2.2.3 安全性薬理試験 6
2.6.2.3 効力を裏付ける試験 9
2.6.2.3.1 In vitro 試験 9
2.6.2.3.2 In vivo 試験 11
2.6.2.4 副次的薬理試験 16
2.6.2.5 安全性薬理試験 16
2.6.2.5.1 心血管系 16
2.6.2.5.2 中枢神経系 16
2.6.2.5.3 呼吸器系 17
2.6.2.6 薬力学薬物相互作用試験 17
2.6.2.7 考察及び結論 17
2.6.2.8 図表 17
2.6.2.9 参考文献一覧 17

図一覧

図 2.6.2.3.2.1-1　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における各 TAS-120 投与群での体重の経時的変化 12
図 2.6.2.3.2.1-2　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における TAS-120 投与群での相対腫瘍体積の経時的変化 12
図 2.6.2.3.2.2-1　AN3 CA 皮下移植腫瘍に対する TAS-120 単回投与後の FGFR のリン酸化及びその下流シグナルの阻害 14
図 2.6.2.3.2.3-1　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける各 TAS-120 投与群での体重の経時的変化 15
図 2.6.2.3.2.3-2　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける各 TAS-120 投与群での相対腫瘍体積の経時的変化 15

表一覧

表 2.6.2.2.3-1　TAS-120 の非臨床薬理試験の要約 7
表 2.6.2.3.1.1-1　In vitro でのヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する TAS-120 の IC_{50} 値 9
表 2.6.2.3.1.3-1　ヒト癌細胞株パネルに対する TAS-120 の GI_{50} 値 10

表 2.6.2.3.1.4-1　野生型 FGFR2 及び FGFR2 変異体のリン酸化に対する IC_{50} 値の要約 11
表 2.6.2.3.2.1-1　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における TAS-120 の抗腫瘍作用 13
表 2.6.2.3.2.3-1　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける TAS-120 の抗腫瘍作用 16

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
BW	Body weight：体重
BWC	Body weight change：体重の変化量
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
GAPDH	Glyceraldehyde -3-phosphate dehydrogenase：グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素
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
HEK	Human embryonic kidney：ヒト胎児腎
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
RET	Rearranged during transfection
RTV	Relative tumor volume：相対腫瘍体積
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
T/C	Treated/control：投与群／対照群
TV	Tumor volume：腫瘍体積

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

フチバチニブ（TAS-120）は，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する肝内胆管癌を含めて，FGF/FGFR 経路の活性化を示す進行癌の治療薬として開発された，新規の極めて強力かつ高い選択性を有する FGFR 阻害薬である．

TAS-120 の開発を裏付けるために，複数の非臨床薬理試験を実施した．これらの試験結果を以下及び表 2.6.2.2.3-1 に要約する．

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　In vitro 試験

TAS-120 は 4 種の FGFR すべてを同等に阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）の平均値は 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 であり，また 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．

In vitro 試験で，TAS-120 は，*FGFR* 遺伝子異常（遺伝子増幅，点変異及び遺伝子転座を含む）を有する胃癌，乳癌，肺癌，子宮内膜癌及び膀胱癌に由来したヒト癌細胞株の増殖を選択的に阻害した．

TAS-120 は，V565I ゲートキーパー変異を含む FGFR2 変異体に対しても，野生型に対する場合と同程度の阻害能を有していた．FGFR2 ヒンジ領域の N550H 及び E566G 変異は，FGFR 阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害薬であるドビチニブに対し，耐性原因であることが報告されているが，これらの変異体は TAS-120 に対して感受性であった．更に，TAS-120 は FGFR2 の活性化ループ内の変異（K660M）に対しても阻害作用を示した．一方，試験対照薬として使用したアデノシン三リン酸（ATP）競合的 FGFR 阻害薬である AZD4547 の各 FGFR 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．

2.6.2.2.2　In vivo 試験

ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA（FGFR2 変異 K310R + N549K を有する）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[1]．TAS-120 は 1 日 1 回，11 日間経口投与した．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（T/C）］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．本試験で投与したいずれの用量でも毒性の徴候は認められなかった．

ヒト子宮内膜癌細胞株 AN3 CA（FGFR2 変異 K310R + N549K を有する）を皮下移植したヌードマウスを用いて，TAS-120 の単回投与による FGFR のリン酸化及びその下流シグナルの阻害を検討した．TAS-120 の 5，15 及び 50 mg/kg での単回経口投与は，FGFR 及びその下流シグナル伝達経路である FRS2，AKT 及び ERK のリン酸化量を低下させた．

ヒト胃癌細胞株 SNU-16（*FGFR2* 遺伝子増幅を有する）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 1 日 1 回，14 日間経口投与した．TAS-120 の 2.5，5 及び 10 mg/kg/day の用量での RTV の T/C は，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．本試験で投与したいずれの用量でも毒性の徴候は認められなかった．

2.6.2.2.3　　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．

心血管系試験において，TAS-120 は，in vitro では 10 μmol/L 以上の濃度でヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）電流を抑制したが，in vivo では覚醒イヌで 10 mg/kg の用量まで心血管系に対する影響は認められなかった．中枢神経系及び呼吸器系に対する影響は，ラットで 30 mg/kg の用量まで認められなかった．

表 2.6.2.2.3-1　TAS-120 の非臨床薬理試験の要約

Study Number and Section Number	**Type of Study**	**Preparation or Species/Strain**	**Method of Administration**	**Number per Experiment**	**Concentration/Dose**	**Noteworthy Findings**
TE2-11-18-001 Section 2.6.2.3.1.1	Inhibitory activity for FGFR1-4 kinases	Human recombinant FGFR1/2/3/4	In vitro	N = 3	0.01-300 nmol/L	**IC_{50} (nmol/L, mean ± SD):** 1.8 ± 0.4 for FGFR1 1.4 ± 0.3 for FGFR2 1.6 ± 0.1 for FGFR3 3.7 ± 0.4 for FGFR4
CBS-200263 Section 2.6.2.3.1.2	Profiling study of 1 compound prepared for TAIHO PHARMACEUTICAL Co., LTD.	Human recombinant kinases	In vitro	N = 2	100 nmol/L	Among the 287 kinases, RET (S891A) was the only kinase that was inhibited by more than 70% at 100 nmol/L
BB12-18-002 Section 2.6.2.3.1.3	Inhibitory effect on proliferation of human cancer cell lines with genetic alterations of *FGFR*	Human cancer cell lines	In vitro	N = 3	0.1-1000 nmol/L	**GI_{50} (nmol/L, mean ± SD):** 1.40 ± 0.19 for SNU-16 (*FGFR2* amplification) 1.07 ± 0.04 for MFM-223 (*FGFR2* amplification) 2.22 ± 0.61 for DMS 114 (*FGFR1* amplification) 3.65 ± 0.48 for AN3 CA (*FGFR2* mutations) 10.3 ± 4.2 for RT4 (*FGFR3-TACC3* fusion) > 1000 for MKN45 (No gene alterations) > 1000 for MCF-7 (No gene alterations)
BB12-20-012 Section 2.6.2.3.1.4	Effect of TAS-120 on Tyrosine Phosphorylation of Wild Type and Mutant Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2)	Human HEK293 cells expressed with FGFR2 gene mutations	In vitro	N = 3	0.3-10000 nmol/L	**IC_{50} (nmol/L, mean± SD):** 3.1 ± 1.3 for FGFR2 wild type 12 ± 5 for FGFR2 mutation (N550H) 8.4 ± 3.1 for FGFR2 mutation (V565I) 5.5 ± 4.7 for FGFR2 mutation (E566G) 9.2 ± 7.0 for FGFR2 mutation (K660M)
18TA01 Section 2.6.2.3.2.1	Antitumor effect on human endometrial carcinoma cell line xenografts in nude mice	BALB/cAJcl-nu/nu mice bearing AN3 CA xenograft tumors	Oral	Female N = 6 per group	0, 5, 15, 50 mg/kg/day	Active dose: ≥ 5 mg/kg/day
18SA01 Section 2.6.2.3.2.2	Pharmacodynamic analysis on human endometrial carcinoma cell line xenografts in nude mice	BALB/cAJcl-nu/nu mice bearing AN3 CA xenograft tumors	Oral	Female N = 3 per group	0, 5, 15, 50 mg/kg	Active dose: ≥ 5 mg/kg/day (TAS-120 inhibited phosphorylation of FGFR and its downstream signaling pathway especially FRS2 and ERK.)

表 2.6.2.2.3-1　TAS-120 の非臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number and Section Number	Type of Study	Preparation or Species/Strain	Method of Administration	Number per Experiment	Concentration/Dose	Noteworthy Findings
18TA02 Section 2.6.2.3.2.3	Antitumor on human gastric carcinoma cell line xenografts in nude rats	F344/N Jcl-rnu/rnu rats bearing SNU-16 xenograft tumors	Oral	Male N = 6 per group	0, 2.5, 5, 10 mg/kg	Active dose: ≥ 2.5 mg/kg/day
8215 Section 2.6.2.5.1.1	hERG current	hERG channel transfected HEK293 cells	In vitro	N = 5 per group	0, 1, 10, 30 µmol/L	No effect at 1 µmol/L Suppressive effect at ≥ 10 µmol/L The IC_{50} values was 7.42 µmol/L (3105 ng/mL)
8214 Section 2.6.2.5.1.2	Effects on the cardiovascular system in conscious dogs	Dog / Beagle	Oral	Male N = 4 per group	0, 1, 3, 10 mg/kg	No effect
8212 Section 2.6.2.5.2.1	Effects on the central nervous system in rats	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	Male N = 5 per group	0, 3, 10, 30 mg/kg	No effect
8213 Section 2.6.2.5.3.1	Effects on the respiratory system in rats	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	Male N = 6 per group	0, 3, 10, 30 mg/kg	No effect

2.6.2.3　効力を裏付ける試験

2.6.2.3.1　In vitro 試験

2.6.2.3.1.1　In vitro での FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 のキナーゼ活性に対する TAS-120 の阻害活性評価（試験 No. TE2-11-18-001）

TAS-120 がヒト FGFR ファミリーキナーゼの FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 を阻害するかどうかを検討するために，in vitro 試験でこれらの FGFR に対する TAS-120 の IC_{50} 値を算出した．各 FGFR の IC_{50} 値を算出するこの試験は，3 回の独立した実験により実施した．本試験では，N 末端グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ融合タンパク質として発現させたヒト組換え FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 タンパク質の細胞質ドメインを酵素として使用した．本試験で使用した ATP の濃度は，各 FGFR 酵素の ATP に対するミカエリス定数の近似値に設定した．本試験で使用した TAS-120 の最終濃度は，300，100，30，10，3，1，0.3，0.1，0.03 及び 0.01 nmol/L であった．

TAS-120 は 4 種の FGFR すべてを低 nmol/L の濃度範囲で阻害した．表 2.6.2.3.1.1-1 に示すとおり，ヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する TAS-120 の IC_{50} の平均値 ± 標準偏差（SD）は，それぞれ 1.8 ± 0.4，1.4 ± 0.3，1.6 ± 0.1 及び 3.7 ± 0.4 nmol/L と算出された．

表 2.6.2.3.1.1-1　In vitro でのヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する TAS-120 の IC_{50} 値

IC_{50} (nmol/L)				
	FGFR1	**FGFR2**	**FGFR3**	**FGFR4**
Experiment 1	2.15	1.70	1.68	3.90
Experiment 2	1.60	1.29	1.59	3.88
Experiment 3	1.50	1.12	1.55	3.21
Mean	**1.8**	**1.4**	**1.6**	**3.7**
SD	**0.4**	**0.3**	**0.1**	**0.4**

2.6.2.3.1.2　In vitro での他のタンパク質キナーゼと比較した FGFR ファミリーキナーゼに対する TAS-120 の選択性（試験 No. CBS-200263）

前項で示したとおり，TAS-120 は FGFR ファミリーキナーゼの FGFR1-4 に対して強力な阻害作用を示す．In vitro において，他のタンパク質キナーゼと比較した際の TAS-120 の FGFR 選択性を検討するために，FGFR 以外の 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に対する TAS-120 の阻害活性を評価した．この TAS-120 の選択性プロファイルの検討は 100 nmol/L の TAS-120 で実施し，この濃度は表 2.6.2.3.1.1-1 に示した FGFR1，FGFR2 及び FGFR3 に対する TAS-120 の IC_{50} 値（それぞれ 1.8，1.4 及び 1.6 nmol/L）の 50 倍超に相当する．

この 287 種のキナーゼの中で，RET（S891A 変異）は 100 nmol/L の TAS-120 で 70%超阻害された唯一のキナーゼであった．以上の結果と試験 No. TE2-11-18-001 の結果から，TAS-120 は検討した他のキナーゼと比べて FGFR に高い選択性を有する阻害薬であることが示された．

2.6.2.3.1.3　In vitro でのヒト癌細胞株の増殖に対する TAS-120 の阻害作用（試験 No. BB12-18-002）

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 に細胞を 3 日間曝露した後に，生存細胞内の ATP 量を測定して細胞生存率を決定し，50%細胞増殖抑制濃度（GI_{50}）を算出した．

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．

表 2.6.2.3.1.3-1 に示すとおり，in vitro において TAS-120 は SNU-16 細胞株（胃癌），MFM-223 細胞株（乳癌），DMS 114 細胞株（肺癌），AN3 CA 細胞株（子宮内膜癌）及び RT4 細胞株（膀胱癌）の増殖を強力に阻害し，GI_{50} 値はそれぞれ 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．

表 2.6.2.3.1.3-1　ヒト癌細胞株パネルに対する TAS-120 の GI_{50} 値

Cell Lines	**Origin (Human)**	**FGFR Status**	**TAS-120 GI_{50} (nmol/L)**
			Mean ± SD
SNU-16	Gastric cancer	*FGFR2* gene amplification	1.40 ± 0.19
MFM-223	Breast cancer	*FGFR2* gene amplification	1.07 ± 0.04
DMS 114	Lung cancer	*FGFR1* gene amplification	2.22 ± 0.61
AN3 CA	Endometrial cancer	*FGFR2* mutations (K310R and N549K)	3.65 ± 0.48
RT4	Urinary bladder cancer	*FGFR3-TACC3* fusion gene, FGFR3 protein overexpression	10.3 ± 4.2
MKN45	Gastric cancer	No gene alterations	> 1000
MCF-7	Breast cancer	No gene alterations	> 1000

Note: Mean of GI_{50} values were determined by 3 independent experiments.

2.6.2.3.1.4　In vitro での HEK293 細胞に導入した FGFR2 変異体の阻害（試験 No. BB12-20-012）

FGFR2 変異体に対する TAS-120 の作用を ATP 競合的 FGFR 阻害薬と比較検討するために，4 種の FGFR2 変異体（N550H，V565I，E566G 及び K660M）の発現ベクターを構築した．

これらの FGFR2 変異体及び野生型 FGFR2 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．FGFR2 ヒンジ領域の N550H 及び E566G 変異はドビチニブ耐性の原因であることが報告されている [2]．FGFR2 活性化ループ内の K660M は子宮頚部癌で報告された変異であり [3]，V565I はゲートキーパー変異で，薬剤耐性腫瘍で高頻度にみられる [2]．

TAS-120 及び 2 種の ATP 競合的 FGFR 阻害薬の IC_{50} 値を表 2.6.2.3.1.4-1 に示す．TAS-120 は試験で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 ± SD）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，試験対照薬として使用した ATP 競合的 FGFR 阻害薬 AZD4547 の各 FGFR2 変異体に対する阻害効果は，野生型に比して劣っていた．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．

TAS-120 は，ATP 競合的 FGFR 阻害薬に耐性の各種 FGFR2 変異体に対して阻害効果を示した．

表 2.6.2.3.1.4-1　野生型 FGFR2 及び FGFR2 変異体のリン酸化に対する IC_{50} 値の要約

Test compounds	**Phospho-FGFR2 inhibition, IC_{50} (nmol/L), mean ± SD**				
	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 ± SD) were calculated by 3 independent experiments.

2.6.2.3.2　In vivo 試験

In vivo で，*FGFR2* 遺伝子変異又は増幅を有するヒト癌細胞株を皮下移植したいくつかの動物モデルを用いて，TAS-120 の抗腫瘍作用を評価した．

2.6.2.3.2.1　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における TAS-120 の抗腫瘍作用（試験 No. 18TA01）

K310R 及び N549K 点変異を有する FGFR2 を発現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を用いて，TAS-120 の抗腫瘍作用を評価した [1]．

雌性ヌードマウスに AN3 CA 新鮮腫瘍切片を皮下移植した．腫瘍体積（TV）が 50～200 mm^3 に達したら，各群の TV の平均値が同程度になるようにマウスを群分けした（各群 6 匹）．

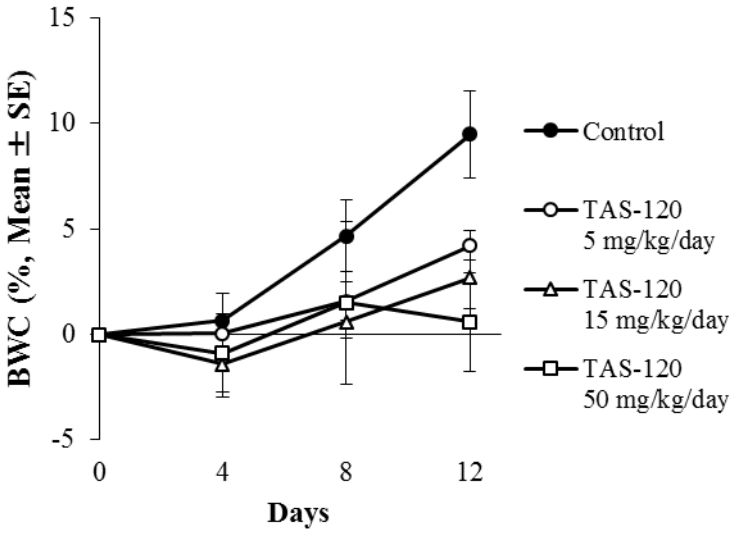
群を割り付けた日を Day 0 と定義した．Day 12 に抗腫瘍作用を評価した．TAS-120 は 5，15 及び 50 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回，11 日間経口投与した．

TAS-120 のいずれの投与群においても TAS-120 に起因する死亡，20%以上の体重減少，及びその他の観察所見は認められなかった（表 2.6.2.3.2.1-1，図 2.6.2.3.2.1-1）．以上より，TAS-120 のこれらの用量は忍容性があると判断された．

TAS-120 のいずれの投与群においても RTV の平均値は対照群より有意に低かった（$p < 0.001$，片側 Williams 検定）（表 2.6.2.3.2.1-1）．TAS-120 は，AN3 CA を皮下移植したヌードマウスにおいて 5 mg/kg/day 以上の用量で抗腫瘍作用を示した．

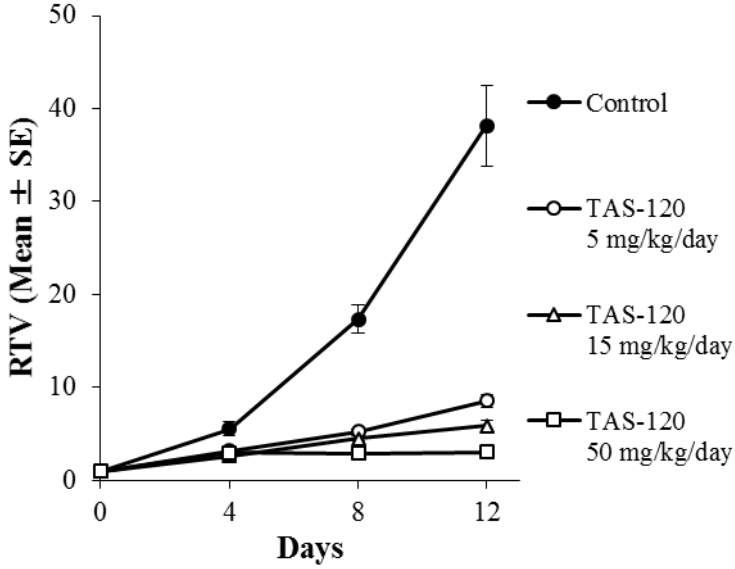
Day 12 の T/C 値は，TAS-120 の 5，15 及び 50 mg/kg/day 群でそれぞれ 22.4%，15.5%及び 8.0%であった（表 2.6.2.3.2.1-1，図 2.6.2.3.2.1-2）．

以上より，TAS-120 の連日投与は，FGFR2 変異を有する AN3 CA を皮下移植したヌードマウスにおいて抗腫瘍作用を示した．



Notes: n = 6 (control and TAS-120 5 mg/kg/day groups); n = 5 (TAS-120 15 and 50 mg/kg/day groups).
Dosing schedule: Days 1 to 11, oral administration.
The BWC for each animal was calculated using the following formula:
BWC = [(BW on Day n) – (BW on Day 0)] / (BW on Day 0) × 100

図 2.6.2.3.2.1-1　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における各 TAS-120 投与群での体重の経時的変化



Notes: n = 6 (control and TAS-120 5 mg/kg/day groups); n = 5 (TAS-120 15 and 50 mg/kg/day groups).
Dosing schedule: Days 1 to 11, oral administration.
The RTV on Day n was calculated as the ratio of TV on Day n to that on Day 0 according to the following formula: RTV = (TV on Day n) / (TV on Day 0)

図 2.6.2.3.2.1-2　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における TAS-120 投与群での相対腫瘍体積の経時的変化

表 2.6.2.3.2.1-1　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における TAS-120 の抗腫瘍作用

Drug	Dose (mg/kg/ day)	Treatment (oral, once daily)	Number of Animals	Number of Treatment -Related Deaths	TV[a] (mm^3, mean ± SE)	RTV[b] (mean ± SE)	Williams' Test Versus Control	T/C[c] (%)
Control (0.5 w/v% HPMC solution)	—	Day 1-Day 11	6	0	3111.69 ± 309.80	38.16 ± 4.37	—	100.0
TAS-120	5	Day 1-Day 11	6	0	714.39 ± 108.18	8.53 ± 0.71	***	22.4
TAS-120	15	Day 1-Day 11	5[d]	0	516.13 ± 33.49	5.90 ± 0.55	***	15.5
TAS-120	50	Day 1-Day 11	5[e]	0	249.23 ± 31.68	3.07 ± 0.53	***	8.0

Note: *** $p < 0.001$ by Williams' test compared to the control group (1-tailed).

[a] TV on Day 12 was calculated according to the following formula:
TV = (length) × (width) × (width) / 2

[b] RTV on Day 12 was calculated as the ratio of TV on Day 12 to that on Day 0 according to the following formula: RTV = (TV on Day 12) / (TV on Day 0)

[c] T/C on Day 12 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:
T/C (%) = (mean RTV in TAS-120 administration group) / (mean RTV in control group) × 100

[d] One mouse was found hypothermic and breathing hard on Day 9 and was subsequently euthanized. A necropsy ruled the death to be accidental (not test article-related death), and this mouse was excluded from all subsequent analyses.

[e] One mouse died on Day 9; a necropsy ruled the death to be accidental (not test article-related death), and the mouse was excluded from all subsequent analyses.

2.6.2.3.2.2　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での TAS-120 の薬力学解析（試験 No. 18SA01）

TAS-120 は，第 2.6.2.3.2.1 項に記載したとおり，FGFR2 変異を有する AN3 CA を皮下移植したヌードマウスにおいて抗腫瘍作用を示した．TAS-120 投与後の AN3 CA 皮下移植腫瘍を用いて，AN3 CA 皮下移植腫瘍の FGFR 関連シグナルに対する TAS-120 の作用を検討した．

TAS-120 の薬力学試験に用いる試料を採取するために，AN3 CA 皮下移植腫瘍を有するマウス 21 匹を選択し，群分けした．これらのマウスに TAS-120 を 5，15 及び 50 mg/kg の用量で投与した．TAS-120 の投与後 3 及び 6 時間時点で腫瘍試料を採取した．採取した組織を破砕し，この組織からタンパク質ライセートを抽出した．FGFR2，FRS2，AKT 及び ERK のタンパク発現量，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．

FGFR2，FRS2，AKT 及び ERK の総タンパク発現量はすべての試料でほぼ同程度であった（図 2.6.2.3.2.2-1）．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（図 2.6.2.3.2.2-1）．

以上より，TAS-120 は，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．

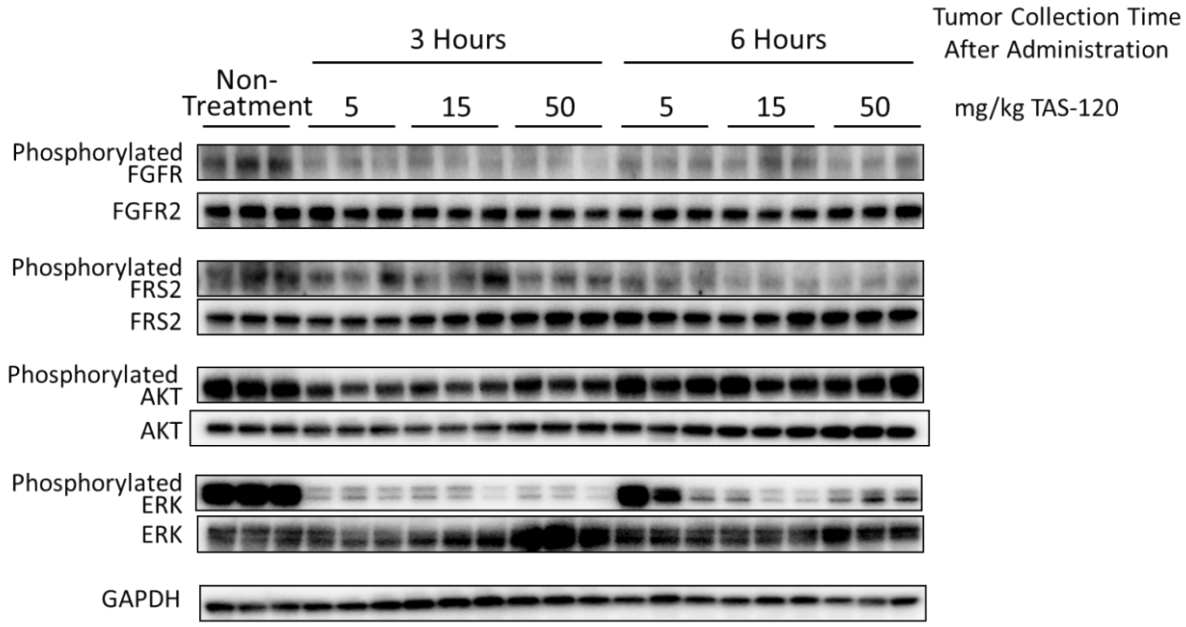


図 2.6.2.3.2.2-1　AN3 CA 皮下移植腫瘍に対する TAS-120 単回投与後の FGFR のリン酸化及びその下流シグナルの阻害

2.6.2.3.2.3　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける TAS-120 の抗腫瘍作用（試験 No. 18TA02）

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を用いて，TAS-120 の抗腫瘍作用を評価した．

雄性ヌードラットに培養細胞（1×10^7）を皮下移植した．TV が 100～850 mm^3 に達したら，各群の TV の平均値が同程度になるようにラットを群分けした（各群 6 匹）．

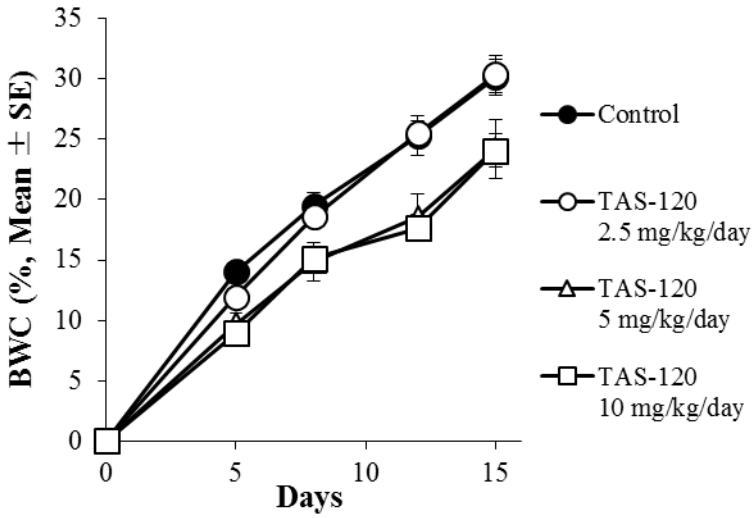
群を割り付けた日を Day 0 と定義した．Day 15 に抗腫瘍作用を評価した．TAS-120 は 2.5，5 及び 10 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回，14 日間経口投与した．

TAS-120 のいずれの投与群においても死亡，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（表 2.6.2.3.2.3-1，図 2.6.2.3.2.3-1）．以上より，TAS-120 のこれらの用量は忍容性があると判断された．

TAS-120 のいずれの投与群においても RTV の平均値は対照群より有意に低かった（$p < 0.025$，片側 Williams 検定）．TAS-120 は，SNU-16 を皮下移植したヌードラットに対して 2.5 mg/kg/day 以上の用量で抗腫瘍作用を示した（表 2.6.2.3.2.3-1，図 2.6.2.3.2.3-2）．

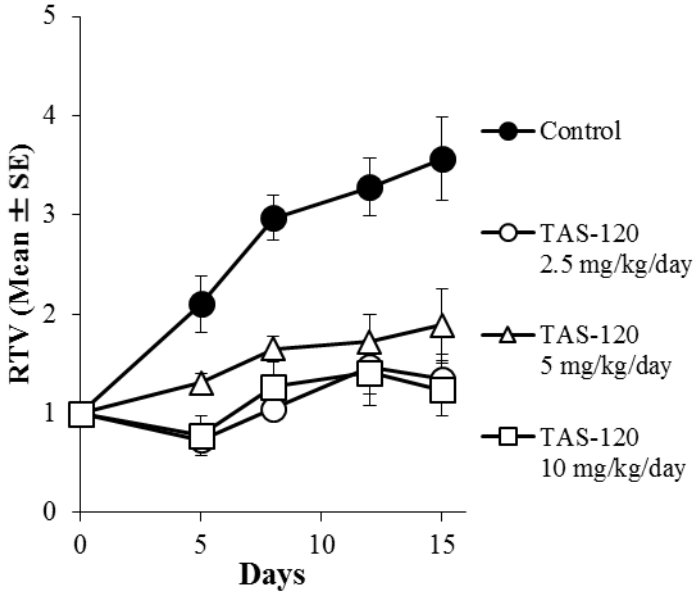
Day 15 の T/C 値は，TAS-120 の 2.5，5 及び 10 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 37.9%，53.1%及び 34.8%であった（表 2.6.2.3.2.3-1）．

以上より，TAS-120 の連日投与は，*FGFR2* 遺伝子増幅を有する SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおいて抗腫瘍作用を示した．



Notes: n = 6.
Dosing schedule: Days 1 to 14, oral administration.
The BWC for each animal was calculated using the following formula:
BWC = [(BW on Day n) – (BW on Day 0)] / (BW on Day 0) × 100

図 2.6.2.3.2.3-1　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける各 TAS-120 投与群での体重の経時的変化



Notes: n = 6.
Dosing schedule: Days 1 to 14, oral administration.
The RTV on Day n was calculated as the ratio of TV on Day n to that on Day 0 according to the following formula: RTV = (TV on Day n) / (TV on Day 0)

図 2.6.2.3.2.3-2　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける各 TAS-120 投与群での相対腫瘍体積の経時的変化

表 2.6.2.3.2.3-1　ヒト胃癌細胞株 SNU-16 を皮下移植したヌードラットにおける TAS-120 の抗腫瘍作用

Drug	Dose (mg/kg/ day)	Treatment (oral, once daily)	Number of Animals	Number of Deaths	TV[a] (mm^3, mean ± SE)	RTV[b] (mean ± SE)	Williams' Test Versus Control	T/C[c] (%)
Control (0.5 w/v% HPMC solution)	—	Day 1-Day 14	6	0	1615.88 ± 331.23	3.56 ± 0.42	—	100.0
TAS-120	2.5	Day 1-Day 14	6	0	558.40 ± 95.80	1.35 ± 0.25	*	37.9
TAS-120	5	Day 1-Day 14	6	0	790.71 ± 133.36	1.89 ± 0.36	*	53.1
TAS-120	10	Day 1-Day 14	6	0	549.20 ± 123.27	1.24 ± 0.26	**	34.8

Note: * $p < 0.025$; ** $p < 0.005$ by Williams' test compared with the control group (1-tailed).

[a] TV on Day 15 was calculated according to the following formula:
TV = (length) × (width) × (width) / 2

[b] RTV on Day 15 was calculated as the ratio of TV on Day 15 to that on Day 0 according to the following formula: RTV = (TV on Day 15) / (TV on Day 0)

[c] T/C on Day 15 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:
T/C (%) = (mean RTV in TAS-120 administration group) / (mean RTV in control group) × 100

2.6.2.4　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.2.5　安全性薬理試験

2.6.2.5.1　心血管系

2.6.2.5.1.1　HEK293 細胞における hERG チャネルに対する影響（試験 No. 8215）

hERG チャネルを導入した HEK293 細胞に TAS-120 を 0，1，10 及び 30 μmol/L の濃度で処置し，hERG 電流に対する影響を評価した．hERG 電流は 1 μmol/L では抑制されなかったが，10 及び 30 μmol/L では抑制された（相対的ピークテール電流はそれぞれ 41.6%及び 16.6%であった）．hERG 電流に対する TAS-120 の IC_{50} 値は 7.42 μmol/L（3105 ng/mL）であった.

2.6.2.5.1.2　覚醒イヌにおける心血管系に対する影響（試験 No. 8214）

テレメトリ装置を埋め込んだ覚醒下の雄性イヌに対して，TAS-120 の用量を 0，1，3 及び 10 mg/kg と段階的に増量して週 1 回経口投与した．投与前，並びに投与後 1，2，4，8 及び 24 時間時点で，動物の血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧），心拍数，心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔及び補正 QT 間隔）及び呼吸数を測定した．覚醒イヌにおいて，TAS-120 は 10 mg/kg までの用量での単回経口投与後に心血管系に影響を及ぼさないと考えた.

2.6.2.5.2　中枢神経系

2.6.2.5.2.1　ラットにおける中枢神経系に対する影響（試験 No. 8212）

雄性ラット（Crl:CD[SD]）に対して TAS-120 を 0，3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回投与し，投与後 1，2，4，8 及び 24 時間時点で一般状態及び行動に対する影響を機能観察総合評価法にて評価した．ラットにおいて，TAS-120 は 30 mg/kg までの単回経口投与で中枢神経系に影響を及ぼさないと考えた.

2.6.2.5.3　呼吸器系

2.6.2.5.3.1　ラットにおける呼吸器系に対する影響（試験 No. 8213）

雄性ラット（Crl:CD[SD]）に対して TAS-120 を 0，3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 1，2，4，8 及び 24 時間時点で呼吸器系（呼吸数，一回換気量及び毎分換気量）に対する影響を評価した．ラットにおいて，TAS-120 は 30 mg/kg までの単回経口投与で呼吸器系に影響を及ぼさないと考えた．

2.6.2.6　薬力学薬物相互作用試験

該当なし．

2.6.2.7　考察及び結論

TAS-120 は強力かつ選択的な FGFR1-4 阻害薬である．TAS-120 は 4 種の FGFR すべてを同等に阻害し，IC_{50} 値は 1 桁台の nM であった．In vitro で，TAS-120 は，*FGFR* 遺伝子異常（遺伝子増幅，点変異及び遺伝子転座を含む）を有する胃癌，乳癌，肺癌，子宮内膜癌及び膀胱癌に由来したヒト癌細胞株の増殖を選択的に阻害した．TAS-120 は *FGFR1*，*2* 及び *3* の遺伝子異常を有するヒト癌細胞株の増殖を阻害した．一方，*FGFR* 遺伝子異常を有さない癌細胞株に対する TAS-120 の増殖阻害活性は弱かった．

In vivo で，TAS-120 の 1 日 1 回経口投与は，*FGFR2* 遺伝子増幅を有するヒト胃癌細胞株を皮下移植したマウスモデル及び *FGFR2* 遺伝子変異を有するヒト子宮内膜癌細胞株を皮下移植したラットモデルにおいて抗腫瘍効果を示した．これらのモデルで抗腫瘍効果を示した用量で，TAS-120 の忍容性は良好であった．薬力学解析により，*FGFR2* 遺伝子変異を有するヒト子宮内膜癌細胞株を皮下移植したマウスモデルにおいて，TAS-120 は FGFR 及びその下流シグナルである FRS2，ERK 及び AKT のリン酸化を阻害することが示された．

ラット及びイヌを用いた TAS-120 の安全性薬理評価及び in vitro hERG 電流への影響検討の結果において特記すべき所見は認められず，ヒトの安全性に関して特に懸念は示されていない．

全体として，これらのデータは *FGFR* 遺伝子異常を有する各種癌患者の治療での TAS-120 の投与を支持するものである．

2.6.2.8　図表

該当なし．

2.6.2.9　参考文献一覧

1　Dutt A, Salvesen HB, Chen TH, Ramos AH, Onofrio RC, Hatton C, et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:8713-8717.

2　Byron SA, Chen H, Wortmann A, Loch D, Gartside MG, Dehkhoda F, et al. The N550K/H mutations in FGFR2 confer differential resistance to PD173074, dovitinib, and ponatinib ATP competitive inhibitors. Neoplasia. 2013;15:975-988.

3　Greulich H, Pollock PM. Targeting mutant fibroblast growth factor receptors in cancer. Trends Mol Med. 2011;17:283-292.

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）

2.6.3　薬理試験の概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.3 薬理試験の概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学薬物相互作用試験 5

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location in CTD**
(1) Primary Pharmacology – All studies were non GLP.					
In vitro evaluation of the inhibitory activity of TAS-120 on kinase activity of fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1, 2, 3 and 4	Human recombinant FGFR1/2/3/4	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	TE2-11-18-001	4.2.1.1.1
Profiling study of 1 compound prepared for TAIHO PHARMACEUTICAL Co., LTD.	Human recombinant kinases	In vitro	[redacted]	CBS-200263	4.2.1.1.2
In vitro evaluation of the inhibitory effect of TAS-120 on proliferation of human cancer cell lines	Human cancer cell lines with genetic alterations of *FGFR*	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	BB12-18-002	4.2.1.1.3
Effect of TAS-120 on Tyrosine Phosphorylation of Wild Type and Mutant Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2)	Human HEK293 cells expressed wild or mutant FGFR2	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	BB12-20-012	4.2.1.1.4
Anti-tumor effect of TAS-120 on human endometrial carcinoma cell line AN3 CA Xenografts in nude mice	BALB/cA Jcl-*nu/nu* mice bearing AN3 CA xenograft tumors	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima, Japan	18TA01	4.2.1.1.5
Pharmacodynamic analysis of TAS-120 on human endometrial carcinoma cell line AN3 CA xenografts in nude mice	BALB/cA Jcl-*nu/nu* mice bearing AN3 CA xenograft tumors	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima, Japan	18SA01	4.2.1.1.6
Anti-tumor effect of TAS-120 on human gastric carcinoma cell line SNU-16 xenografts in nude rats	F344/N Jcl-*rnu/rnu* rats bearing SNU-16 xenograft tumors	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima, Japan	18TA02	4.2.1.1.7
(2) Secondary Pharmacology Not applicable for this section.					
(3) Safety Pharmacology – All studies were GLP compliant.					
(a) Effects on the Cardiovascular System					
Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on hERG channels in HEK293 cells-	HEK293 cells	In vitro	[redacted]	8215	4.2.1.3.1

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location in CTD**
Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on the cardiovascular system in conscious dogs-	Dog / Beagle	Oral	[redacted]	8214	4.2.1.3.2
(b) Effects on the Central Nervous System					
Safety pharmacology study of TAS-120 -Effects on the central nervous system in rats-	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	[redacted]	8212	4.2.1.3.3
(c) Effects on the Respiratory System					
Safety Pharmacology Study of TAS-120 -Effects on the respiratory system in rats-	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	[redacted]	8213	4.2.1.3.4

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

概要文（第 2.6.2 項）に示した.

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.3.4　安全性薬理試験

概要文（第 2.6.2 項）に示した.

2.6.3.5　薬力学薬物相互作用試験

該当なし.