2.6.4.1.3　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．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 はラット及びイヌの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（rhCYP）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 の代謝に関与するチトクローム P450（CYP）分子種を確認した．ヒト肝試料では，CYP3A が TAS-120 の肝臓での代謝に関わる主な酵素であった．

2.6.4.1.4　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ほとんどすべてが試料の採取期間内に回収された．

2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用

TAS-120 による CYP 酵素の阻害及び誘導能をヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて評価した．In vitro で，TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の可逆的な阻害剤であったが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A の阻害剤ではなかった．TAS-120 は in vitro で CYP3A の時間依存的な阻害剤であったが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の時間依存的な阻害剤ではなかった．TAS-120 は CYP1A2 の弱い誘導剤であったが，CYP2B6 及び CYP3A の誘導剤ではなかった．

TAS-120 は in vitro で P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の阻害剤であり，基質でもあった．TAS-120 は in vitro で有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3，多剤・毒物排泄タンパク質（MATE）1 及び MATE2K の阻害剤であったが，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 の阻害剤ではなかった．TAS-120 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　非標識体

2.6.4.2.1.1　ラット血漿中 TAS-120 測定用の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション（試験 No. C-AT120017）

本試験は，ラット血漿中 TAS-120 濃度の LC/MS/MS を用いた分析方法を確立するために実施した．Crl:CD(SD)ラットの（ヘパリンナトリウム添加）血漿を用いて，TAS-120 を含有する検量線用標準試料（範囲：2.00～1000 ng/mL）及び品質管理（QC）試料を調製した．血漿試料をアセ

トニトリルで除タンパクし，遠心分離し，上清を得た．この上清に水を加え，得られた試料を表 2.6.4.2.1.1-1 に示した条件で LC/MS/MS により分析した．

表 2.6.4.2.1.1-1　ラット血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法
（範囲：2.00～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	Unison UK-C18, 3 µm (particle size), 2 mm (ID), 50 mm (length), (Imtakt Corporation)
Mobile phase	0.1% (v/v) Formic acid:Acetonitrile (65:35, v/v)
Flow rate	0.3 mL/min
Run time	4 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	10°C
Injection volume	5 µL
Detector	Sciex API 4000
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419.194 → 296.200 TAS-120-d_6: 425.188 → 302.200

Source: 第 4.2.2.1.1 項 試験報告書 No.C-AT120017 Sections 14.4.1, 15.6.1 and 15.6.2

TAS-120 の低，中及び高濃度（それぞれ 5.00，80.0 及び 800 ng/mL）の QC 試料で，日内及び日間の真度及び精度を検討した．また，定量下限値（LLOQ）の 2.00 ng/mL でも真度及び精度を検討した．TAS-120 の低，中及び高濃度（それぞれ 5.00，80.0 及び 800 ng/mL）の QC 試料で，ラット血漿中からのすべての分析対象物質の回収率を検討した．本分析方法は特異的であることが示され，ブランク血漿 6 ロット中ではいずれの分析対象物質についても干渉ピークは認められなかった．すべての分析対象物質について 10 倍までの希釈の妥当性を確認した．ラット血漿中の分析対象物質の保存安定性について，室温で保存時，オートサンプラー内で保存時，−20°C 及び−80°C の設定温度で凍結時，並びに凍結－融解 5 サイクル後に評価した．標準原液及び標準溶液の安定性も評価した．

バリデーションデータの要約を表 2.6.4.2.1.1-2 に示す．

表 2.6.4.2.1.1-2　ラット血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション

Parameter	**Result**
Validated concentration range	2.00-1000 ng/mL
Regression	Linear weighted 1/concentration
Intra-day accuracy	≤± 1.0%
Intra-day precision	≤ 2.5%
Inter-day accuracy	≤± 2.3%
Inter-day precision	≤ 3.1%
Intra-day accuracy at LLOQ	-2.8%
Intra-day precision at LLOQ	1.6%
Over-range dilution	Up to 10-fold

表 2.6.4.2.1.1-2　ラット血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション（続き）

Parameter	Result
Recovery	96.7%-107.8%
Matrix effect (IS normalized matrix factor)	0.998 (5 ng/mL), 1.00 (800 ng/mL)
Carryover (%)	Not calculable
Room temperature stability in rat plasma	24 hours
Freeze-thaw stability in rat plasma	5 freeze-thaw cycles
Frozen storage stability in rat plasma	31 days at -20°C and -80°C
Stability in autosampler	48 hours at 10°C
Standard solution stability in room temperature	2.00 and 1000 ng/mL 24 hours
Standard solution stability in refrigerator	2.00 and 1000 ng/mL 30 days
Internal standard stability in refrigerator	120 ng/mL 30 days

Abbreviations: IS: internal standard; LLOQ: lower limit of quantification
Source: 第 4.2.2.1.1 項 試験報告書 No.C-AT120017 Tables 1 to 20

本分析方法は適切に妥当性が確認され，用途に適合すると判断された．

2.6.4.2.1.2　ラット血漿中 TAS-120 の長期安定性（LC/MS/MS）（試験 No. C-AT120019）

C-AT120017 試験において，ラット血漿中 TAS-120 測定用の LC/MS/MS を用いた生体試料中薬物濃度分析法を開発し，内部標準物質として質量標識体を用いてバリデーションを実施した（第 2.6.4.2.1.1 項）．ラット血漿中 TAS-120 の凍結時の長期安定性を別に評価した．

Crl:CD(SD)ラットの血漿を用いて，TAS-120 を含有する検量線用標準試料（範囲：2.00～1000 ng/mL）及び QC 試料（5.00 及び 800 ng/mL）を調製した．血液を採取し（ヘパリンナトリウム添加），遠心分離し，血漿を得た．この血漿試料をアセトニトリルで除タンパクし，遠心分離し，上清を得た．この上清に水を加え，得られた試料を LC/MS/MS により分析した．

−20°C の設定温度で 92 日間保存後の TAS-120 の QC 試料の真度（QC 試料調製日の測定濃度の平均値と比較）は± 7.2%以内であった．−80°C で 92 日間保存後の TAS-120 の QC 試料の真度は± 2.4%以内であった．この結果から，−20°C 及び−80°C の設定温度で 92 日間凍結保存したラット血漿中 TAS-120 の安定性が確認された．

標準溶液及び内部標準溶液中の TAS-120 及び TAS-120-d_6 の長期安定性もそれぞれ評価した．その結果，冷蔵庫内での 92 日間の TAS-120 及び TAS-120-d_6 の安定性が確認された．

2.6.4.2.1.3　イヌ血漿中 TAS-120 測定用の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション（試験 No. C-AT120018）

本試験は，イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS を用いた分析方法を確立するために実施した．イヌの（ヘパリンナトリウム添加）血漿を用いて，TAS-120 を含有する検量線用標準試料（範囲：2.00～1000 ng/mL）及び QC 試料を調製した．血漿試料をアセトニトリルで除タンパクし，遠心分離し，上清を得た．この上清に水を加え，得られた試料を表 2.6.4.2.1.3-1 に示した条件で LC/MS/MS により分析した．

表 2.6.4.2.1.3-1　イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法
（範囲：2.00～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	Unison UK-C18, 3 µm (particle size), 2 mm (ID), 50 mm (length), (Imtakt Corporation)
Mobile phase	0.1% (v/v) Formic acid:Acetonitrile (65:35, v/v)
Flow rate	0.3 mL/min
Run time	4 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	10°C
Injection volume	5 µL
Detector	Sciex API 4000
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419.194 → 296.200 TAS-120-d_6: 425.188 → 302.200

Source: 第 4.2.2.1.2 項 試験報告書 No.C-AT120018 Sections 14.4.1, 15.6.1 and 15.6.2

TAS-120 の低，中及び高濃度（それぞれ 5.00，80.0 及び 800 ng/mL）の QC 試料で，日内及び日間の真度及び精度を検討した．また，LLOQ の 2.00 ng/mL でも真度及び精度を検討した．TAS-120 の低，中及び高濃度（それぞれ 5.00，80.0 及び 800 ng/mL）の QC 試料で，イヌ血漿中からの分析対象物質の回収率を検討した．TAS-120 の低及び高濃度（それぞれ 5.00 及び 800 ng/mL）の QC 試料でマトリックス効果を評価した．本分析方法は特異的であることが示され，ブランク血漿 6 ロット中の分析対象物質に干渉ピークは認められなかった．分析対象物質について 10 倍までの希釈の妥当性を確認した．イヌ血漿中の分析対象物質の保存安定性について，室温で保存時，オートサンプラー内で保存時，−20°C 及び−80°C の設定温度で凍結時，並びに凍結－融解 5 サイクル後に評価した．

バリデーションデータの要約を表 2.6.4.2.1.3-2 に示す．

表 2.6.4.2.1.3-2　イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション

Parameter	**Result**
Validated concentration range	2.00-1000 ng/mL
Regression	Linear weighted 1/concentration
Intra-day accuracy	≤± 4.1%
Intra-day precision	≤ 1.8%
Inter-day accuracy	≤± 3.7%
Inter-day precision	≤ 4.8%
Intra-day accuracy at LLOQ	3.5%
Intra-day precision at LLOQ	2.1%
Over-range dilution	Up to 10-fold
Recovery	98.2%-104.1%
Matrix effect (IS normalized matrix factor)	1.01 (5 ng/mL), 0.997 (800 ng/mL)

表 2.6.4.2.1.3-2　イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション（続き）

Parameter	Result
Carryover (%)	Not calculable
Room temperature stability in dog plasma	24 hours
Freeze-thaw stability in dog plasma	5 freeze-thaw cycles
Frozen storage stability in dog plasma	31 days at -20°C and -80°C
Stability in autosampler	48 hours at 10°C

Abbreviations: IS: internal standard; LLOQ: lower limit of quantification
Source: 第 4.2.2.1.2 項 試験報告書 No.C-AT120018 Tables 1 to 15

本分析方法は適切に妥当性が確認され，用途に適合すると判断された．

2.6.4.2.1.4　イヌ血漿中 TAS-120 の長期安定性（LC/MS/MS）（試験 No. C-AT120020）

C-AT120018 試験において，イヌ血漿中 TAS-120 測定用の LC/MS/MS を用いた生体試料中薬物濃度分析法を開発し，内部標準物質の質量標識体を用いてバリデーションを実施した（第 2.6.4.2.1.3 項）．イヌ血漿中 TAS-120 の凍結時の長期安定性を別に評価した．

イヌの血漿を用いて，TAS-120 を含有する検量線用標準試料（範囲：2.00～1000 ng/mL）及び QC 試料（5.00 及び 800 ng/mL）を調製した．血液を採取し（ヘパリンナトリウム添加），遠心分離し，血漿を得た．血漿試料をアセトニトリルで除タンパクし，遠心分離し，上清を得た．この上清に水を加え，得られた試料を LC/MS/MS により分析した．

−20°C の設定温度で 92 日間保存後の TAS-120 の QC 試料の真度（QC 試料調製日の測定濃度の平均値と比較）は± 10.7%以内であった．−80°C で 92 日間保存後の TAS-120 の QC 試料の真度は± 2.8%以内であった．

この結果から，−20°C 及び−80°C の設定温度で 92 日間凍結保存したイヌ血漿中 TAS-120 の安定性が確認された．

2.6.4.2.1.5　In vitro 試験用の分析方法

In vitro 試験での TAS-120 測定用の分析方法については，第 2.6.4.4.1.1 項，第 2.6.4.4.1.2 項，第 2.6.4.5.1.2 項，第 2.6.4.5.2.1 項及び第 2.6.4.7.1.3 項に簡潔に要約する．

2.6.4.2.2　標識体

2.6.4.2.2.1　生体試料中及び投与溶液中の放射能

液体シンチレーションカウンターを用いて各試料中の放射能を測定し，バックグラウンド放射能を差し引いた．

2.6.4.2.2.2　HPLC 溶離液中の放射能

放射能検出器（RAD）を用いて高速液体クロマトグラフィ（HPLC）溶離液中の放射能を計数した．HPLC 溶離液にシンチレーターを溶離液の 3 倍の流速で流した．分析方法は第 2.6.4.5.1.1 項及び第 2.6.4.5.2.1 項に簡潔に要約する．

2.6.4.2.2.3　定量的全身オートラジオグラフィー法

動物を安楽死させ，有機溶媒－ドライアイス混合物内で凍結させた．凍結切片をミクロトームで切り出し，凍結乾燥させた．この凍結乾燥切片を，単位面積あたり規定量の放射能を封じ込

めるプラスチック製標準プレートとともに，イメージングプレートに配置した．このイメージングプレートを 24 時間露光した．露光後に，イメージングプレート上の放射能イメージの輝尽発光を，バイオイメージングアナライザーを用いて測定した．プラスチック製標準プレートの輝尽発光に基づき作成した検量線を用いて定量した．定量範囲を第 2.6.4.4.2.1 項及び第 2.6.4.4.2.2 項に示す．

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　動物を用いた単回投与及び反復投与試験

2.6.4.3.1.1　ラットを用いた TAS-120 の予備的な 3 週間経口投与毒性試験（試験 No. 12CB24）

一覧表 2.6.5.4.1

TAS-120 を 5 mg/mL ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）溶液に懸濁させ，10，20 及び 30 mg/kg の用量で QD 投与（強制経口投与，5 mL/kg 体重），並びに 30 及び 60 mg/kg の用量で QOD 投与した．雄性の Crl:CD(SD)ラット 6 例における TAS-120 未変化体の全身曝露量を 10，20 及び 30 mg/kg QD 投与群，並びに 30 及び 60 mg/kg QOD 投与群それぞれで測定した（1 時点 3 例．各ラットから血液試料 3 又は 4 試料を採取）．試料採取はヘパリン含有シリンジを用いて実施した．20 mg/kg を QD 投与した 6 例中 1 例は，身体状態不良のため Day 9 に投与することができず，血漿試料を採取しなかった．30 mg/kg QD 投与群のすべてのラットについて，Day 3 に投与を行わなかったため，試料採取は Day 0 にのみ行った．

Day 0 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴い上昇した．反復投与により C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇傾向がみられた．すべての TAS-120 投与群の各最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 1.0 又は 2.0 時間であった．すべての TK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1 に示す．

表 2.6.4.3.1.1-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)
Once daily	10	M	6	0	644	1.0	2110
		M	6	20	734	1.0	3390
	20	M	6	0	951	2.0	4850
		M	5	9[a]	1100	2.0	6410
	30	M	6	0	1250	2.0	5450
Every other day	30	M	6	0	1440	2.0	6570
		M	6	20	1570	2.0	8910
	60	M	6	0	1820	2.0	8820
		M	6	20	2940	2.0	18600

[a] TK parameters were calculated from mean concentrations of 3 animals except for those of 2 animals at 0.5, 2, and 8 hours of the 20-mg/kg group on Day 9.

Source: 第 4.2.3.2.2 項 試験報告書 No.12CB24 Text-Table 6

2.6.4.3.1.2　イヌを用いた TAS-120 の予備的な 3 週間経口投与毒性試験（試験 No. 12CB22）

一覧表 2.6.5.4.2

TAS-120 を 5 mg/mL HPMC 溶液に懸濁させ，5 mL/kg 体重の投与容量で強制経口投与した．雄性イヌ（各投与群 2 例）に対して TAS-120 を 5 mg/kg（QD），10 mg/kg（QD 及び QOD）及び

30 mg/kg（QD 及び QOD）で 3 週間投与した．TK 解析用血液の採取は，ヘパリンナトリウム含有真空採血管を用いて，投与期間の初日（Day 0），投与期間の最終日（Day 20）及び 10 mg/kg QD 投与群では（一般状態及び体重減少のために）Day 13 に実施した．30 mg/kg 投与群（QD）のすべての動物は Day 20 に瀕死状態のため安楽死させたため，TK 解析用血液を得られなかった．

TAS-120 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量依存的に上昇した．すべての投与群において，反復投与により C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇傾向がみられた．T_{max} は 1.0～4.0 時間であった．すべてのパラメータを表 2.6.4.3.1.2-1 に示す．

表 2.6.4.3.1.2-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータの平均値

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)
Once daily	5	M	2	0	415	1.0	1500
		M	2	20	507	1.5	2390
	10	M	2	0	522	2.0	2270
		M	2	13	1030	3.0	5520
	30	M	2	0	803	1.0	3880
		M	2	20	NA	NA	NA
Every other day	10	M	2	0	359	1.0	1730
		M	2	20	594	1.5	3170
	30	M	2	0	749	1.5	3100
		M	2	20	1000	2.0	4690

Source: 第 4.2.3.2.1 項 試験報告書 No.12CB22 Table 4.13-1

2.6.4.3.1.3　ラットを用いた TAS-120 の 4 週間反復経口投与毒性試験（4 週間の回復期間を設定）（試験 No. B-7416）

一覧表 2.6.5.4.3

雄性及び雌性の Crl:CD(SD)ラットに対して TAS-120 を 4 週間強制経口投与した．TAS-120 の投与量は，3 mg/kg QD 投与及び 0（溶媒投与：0.5 w/v% HPMC 溶液），3，10 並びに 30 mg/kg QOD 投与と設定した．投与容量は 5 mL/kg 体重と設定した．血液試料は 2 時点［投与 Day 1 及び Week 4（Day 27）］で動物から採取した．各時点で雌雄各 3 例（1 時点雌雄各 3 例）からヘパリン含有シリンジを用いて血液試料を採取（各ラットから血液試料 2 又は 3 試料を採取）した．

3 mg/kg QD 投与群での T_{max} は投与後 0.5 又は 1.0 時間であった．3 mg/kg QD 投与群での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，3 mg/kg QOD 投与群とほぼ同程度であった．投与 Day 1 と Week 4（Day 27）の間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に明確な差は示されなかった．いずれのパラメータにも明確な性差は認められなかった．雄性ラットでの結果を表 2.6.4.3.1.3-1 に，雌性ラットでの結果を表 2.6.4.3.1.3-2 に示す．

QOD 投与群での T_{max} は投与後 1.0 又は 2.0 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴い上昇した．投与 Day 1 と Week 4（Day 27）の間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に明確な差は示されなかった．いずれのパラメータにも明確な性差は認められなかった．

表 2.6.4.3.1.3-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Once daily	3	M	3	1	172	1.0	641
		M	3	27	276	1.0	1120
Every other day	3	M	3	1	164	2.0	748
		M	3	27	242	1.0	1030
	10	M	3	1	630	2.0	2660
		M	3	27	728	2.0	3450
	30	M	3	1	1010	2.0	6640
		M	3	27	1210	2.0	7280

Note: TK parameters were calculated using mean plasma concentrations of 3 rats.
Source: 第 4.2.3.2.3 項 試験報告書 No.B-7416 Text-Table 12

表 2.6.4.3.1.3-2　雌性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Once daily	3	F	3	1	267	1.0	862
		F	3	27	318	0.5	953
Every other day	3	F	3	1	271	1.0	741
		F	3	27	363	1.0	1050
	10	F	3	1	715	1.0	2490
		F	3	27	940	1.0	2560
	30	F	3	1	1000	2.0	5450
		F	3	27	1770	1.0	5560

Note: TK parameters were calculated using mean plasma concentrations of 3 rats.
Source: 第 4.2.3.2.3 項 試験報告書 No.B-7416 Text-Table 12

2.6.4.3.1.4　イヌを用いた TAS-120 の 4 週間反復経口投与毒性試験（4 週間の回復期間を設定）（試験 No. B-7417）

一覧表 2.6.5.4.4

雄性及び雌性のイヌに対して TAS-120 を 4 週間強制経口投与した．TAS-120 の投与量は，0.3 及び 3 mg/kg QD 投与，並びに 0（溶媒投与：0.5 w/v% HPMC 溶液），1，3 及び 10 mg/kg QOD 投与と設定した．Day 1 及び Week 4（Day 27）に各群雌雄各 3 例からヘパリンナトリウム含有真空採血管を用いて血液試料を採取した．投与容量は 5 mL/kg 体重と設定した．

Day 1 及び Week 4（Day 27）の T_{max} は約 1～2 時間であり，C_{max} 並びに AUC_{0-24h} はともに投与量の増加に伴い上昇した．1 mg/kg QOD 投与群の雌雄及び 0.3 mg/kg QD 投与群の雌を除き，Week 4（Day 27）の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は Day 1 より高い傾向がみられた．全体として，いずれの TK パラメータにも明確な性差は認められなかった．Week 4（Day 27）の雌の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 3 mg/kg QD 投与群の方が 3 mg/kg QOD 投与群より高かったが，その他のパラメータには明確な差は認められなかった．雄性イヌでの結果を表 2.6.4.3.1.4-1 に，雌性イヌでの結果を表 2.6.4.3.1.4-2 に示す．

表 2.6.4.3.1.4-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Once daily	0.3	M	3	1	48.4 ± 22.9	1.7 ± 0.6	143 ± 73.9
		M	3	27	86.2 ± 16.6	1.0 ± 0.0	226 ± 53.4
	3	M	5	1	222 ± 67.5	1.8 ± 0.4	861 ± 342
		M	5	27	405 ± 260	1.8 ± 0.4	1570 ± 1150
Every other day	1	M	3	1	163 ± 27.9	1.7 ± 0.6	528 ± 51.2
		M	3	27	187 ± 66.4	1.7 ± 0.6	585 ± 160
	3	M	3	1	267 ± 160	1.0 ± 0.0	984 ± 469
		M	3	27	401 ± 172	2.0 ± 0.0	1670 ± 839
	10	M	5	1	280 ± 73.6	1.4 ± 0.5	1100 ± 225
		M	5	27	526 ± 465	1.8 ± 0.4	2320 ± 1690

Source: 第 4.2.3.2.4 項 試験報告書 No.B-7417 Text-Table 15 and Section 17 of Attached Data 5

表 2.6.4.3.1.4-2　雌性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Once daily	0.3	F	3	1	42.8 ± 20.0	1.3 ± 0.6	99.9 ± 58.0
		F	3	27	29.6 ± 27.4	0.8 ± 0.3	70.5 ± 74.9
	3	F	5	1	218 ± 34.1	1.0 ± 0.0	751 ± 113
		F	5	27	547 ± 167	2.0 ± 0.0	2080 ± 531
Every other day	1	F	3	1	125 ± 21.0	1.7 ± 0.6	390 ± 101
		F	3	27	113 ± 16.5	1.3 ± 0.6	379 ± 63.9
	3	F	3	1	255 ± 103	1.0 ± 0.0	773 ± 423
		F	3	27	318 ± 106	1.3 ± 0.6	1050 ± 298
	10	F	5	1	321 ± 186	1.4 ± 0.5	1190 ± 707
		F	5	27	531 ± 305	1.6 ± 0.5	2110 ± 1060

Source: 第 4.2.3.2.4 項 試験報告書 No.B-7417 Text-Table 15 and Section 17 of Attached Data 5

2.6.4.3.1.5　ラットを用いた TAS-120 の 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8203）

一覧表 2.6.5.4.5

雄性及び雌性の Crl:CD(SD)ラットに対して TAS-120 を 13 週間強制経口投与した．TAS-120 の投与量は，0（溶媒投与：0.5 w/v% HPMC 溶液），1，3 及び 10 mg/kg QOD 投与と設定した．投与 Day 1（初回投与）及び Week 13（Day 91，最終投与）の各時点で，雌雄各 3 例（1 時点雌雄各 3 例）からヘパリン含有シリンジを用いて血液試料を採取（各ラットから sparse 血液試料 1 又は 2 試料を採取）した．

T_{max} は投与後 1.0 又は 2.0 時間であった．C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い上昇した．投与 Day 1 と Week 13（Day 91）の間で C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な差は示されなかった．いずれのパラメータにも明確な性差は認められなかった．雄性ラットでの結果を表 2.6.4.3.1.5-1 に，雌性ラットでの結果を表 2.6.4.3.1.5-2 に示す．

表 2.6.4.3.1.5-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Every other day	1	M	3	1	78.8	1.0	205
		M	3	91	92.6	1.0	293
	3	M	3	1	247	1.0	909
		M	3	91	292	2.0	1140
	10	M	3	1	680	2.0	3080
		M	3	91	622	2.0	3360

Note: TK parameters were calculated from the mean of measured concentrations of 3 rats.
Source: 第 4.2.3.2.5 項 試験報告書 No.B-8203 Text-Table 11

表 2.6.4.3.1.5-2　雌性ラットにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Every other day	1	F	3	1	107	1.0	298
		F	3	91	118	1.0	369
	3	F	3	1	299	1.0	1020
		F	3	91	432	1.0	1160
	10	F	3	1	848	2.0	4050
		F	3	91	875	2.0	3160

Note: TK parameters were calculated from the mean of measured concentrations of 3 rats.
Source: 第 4.2.3.2.5 項 試験報告書 No.B-8203 Text-Table 11

2.6.4.3.1.6　イヌを用いた TAS-120 の 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8204）

一覧表 2.6.5.4.6

雄性及び雌性のイヌ（各群雌雄各 3 例．投与開始時 6 ヶ月齢）に対して TAS-120 を 13 週間強制経口投与した．TAS-120 の投与量は，0（溶媒投与：0.5 w/v% HPMC 溶液），0.3，1 及び 3 mg/kg QOD 投与と設定した．各投与量で雌雄各 3 例からヘパリンナトリウム含有真空採血管を用いて血液試料を採取した．

Day 1 及び Week 13（Day 91）の T_{max} は 0.8～2.0 時間であった．雌雄ともに C_{max} 及び AUC_{0-24h} はほぼ用量比例的に上昇し，明確な性差は認められなかった．反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} の明確な差は認められなかった．雄性イヌでの結果を表 2.6.4.3.1.6-1 に，雌性イヌでの結果を表 2.6.4.3.1.6-2 に示す．

表 2.6.4.3.1.6-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Every other day	0.3	M	3	1	39.3 ± 7.85	1.0 ± 0.0	106 ± 17.2
		M	3	91	51.2 ± 11.1	0.8 ± 0.3	144 ± 23.6
	1	M	3	1	112 ± 40.1	1.0 ± 0.0	327 ± 94.3
		M	3	91	165 ± 28.5	1.0 ± 0.0	520 ± 110
	3	M	3	1	304 ± 235	1.3 ± 0.6	994 ± 573
		M	2	91	413[a]	2.0[a]	1470[a]

[a] The animal (No. 4003) was excluded from calculation for the group mean value because the concentration, 96.1 ng/mL, in the sample is abnormally higher than those in other samples collected from different animals at same time point, that are all below the lower limit of quantification (below the lower limit of quantification:< 2.00 ng/mL). SD was not calculated.
Source: 第 4.2.3.2.6 項 試験報告書 No.B-8204 Text-Table 10 , TK 解析報告書 No.[redacted]-170011 Section 13

表 2.6.4.3.1.6-2　雌性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD

Dosing Schedule	Dose (mg/kg)	Sex	N	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
Every other day	0.3	F	3	1	55.1 ± 4.66	1.0 ± 0.0	133 ± 14.6
		F	3	91	44.1 ± 14.5	1.3 ± 0.6	135 ± 48.8
	1	F	3	1	146 ± 9.07	1.3 ± 0.6	477 ± 107
		F	3	91	149 ± 63.6	1.3 ± 0.6	445 ± 233
	3	F	3	1	331 ± 93.5	1.3 ± 0.6	1120 ± 583
		F	3	91	393 ± 121	2.0 ± 0.0	1610 ± 520

Source: 第 4.2.3.2.6 項 試験報告書 No.B-8204 Text-Table 10，TK 解析報告書 No.[redacted]-170011 Section 13

2.6.4.3.1.7　イヌに[^{14}C]TAS-120 を経口投与したときの薬物動態（試験 No. AE-8215-G）

一覧表 2.6.5.3.1

絶食下の雄性イヌ（各群 3 例）に対して[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与した後に，血中及び血漿中の放射能濃度を測定した．[^{14}C]TAS-120 及び TAS-120 を 0.5% HPMC 水溶液に懸濁させ，投与液を調製し，シリンジを用いて経口カテーテル経由で胃内に直接投与した．採血はヘパリン含有真空採血管を用いて橈側皮静脈から行った．

血中放射能濃度は投与後 2.0 時間（T_{max}）時点で 903 ng eq./mL（C_{max}）であり，消失半減期（$T_{1/2}$）214.71 時間で消失した．投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 34300 及び 83600 ng eq.·hr/mL であった．血漿中放射能濃度は投与後 1.7 時間（T_{max}）時点で 1007 ng eq./mL（C_{max}）であり，$T_{1/2}$ 146.21 時間で消失した．AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 11100 及び 16500 ng eq.·hr/mL であった．血中及び血漿中の薬物動態（PK）パラメータを表 2.6.4.3.1.7-1 に示す．

表 2.6.4.3.1.7-1　絶食下の雄性イヌに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの血中及び血漿中 PK パラメータ（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）

PK Parameter	Blood	Plasma
C_{max} (ng eq./mL)	903 ± 337	1007 ± 405
T_{max} (hr)	2.0 ± 0.0	1.7 ± 0.6
AUC_{last} (ng eq.·hr/mL)	34300 ± 16800	11100 ± 4000
AUC_{inf} (ng eq.·hr/mL)	83600 ± 67600	16500 ± 5400
$T_{1/2}$ (hr)	214.71 ± 132.54	146.21 ± 36.22

Note: Data are expressed as the means ± SD of 3 animals.
Source: 第 4.2.2.5.2 項 試験報告書 No.AE-8215-G Table 2

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　In vitro 試験

2.6.4.4.1.1　ヒトでの TAS-120 の in vitro 血液血漿分布及び血漿タンパク結合率（試験 No. 16DA16）

一覧表 2.6.5.6 及び 2.6.5.7

ヒト血液中での TAS-120 の分布を評価するために，TAS-120 の Rb を 0.2，1 及び 5 μmol/L の濃度で検討した．また，TAS-120 のヒト血漿タンパク結合率とそのタンパク画分も平衡透析法を用いて検討した．TAS-120 濃度を表 2.6.4.4.1.1-1 に示した条件で LC/MS/MS により測定した．

ヒトの Rb 値及び血漿タンパク結合率は，TAS-120 の 0.2～5 μmol/L の濃度範囲で，TAS-120 濃度にかかわらず，それぞれ 0.554～0.664 及び 95.17%～95.59%であった．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．ヒトの Rb 値及び血漿タンパク結合率の平均値をそれぞれ表 2.6.4.4.1.1-2 及び表 2.6.4.4.1.1-3 に示す．

表 2.6.4.4.1.1-1　血液中及び血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法
（範囲：2～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	Unison UK-C18, 3 μm (particle size), 2 mm (ID), 50 mm (length), (Imtakt Corporation)
Mobile phase	0.1% (v/v) Formic acid:Acetonitrile (65:35, v/v)
Flow rate	0.3 mL/min
Run time	4.1 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	5°C
Injection volume	10 μL
Detector	Sciex API 4000
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419.4 → 296.0 TAS-120-d_6: 425.3 → 302.0

Source: 第 5.3.2.1.1 項 試験報告書 No.16DA16 Sections 3.8, 7.5.1 and 7.5.2

表 2.6.4.4.1.1-2　ヒト血液中の TAS-120 の Rb 値

Incubation Time (min)	**0.2 μmol/L TAS-120**	**1 μmol/L TAS-120**	**5 μmol/L TAS-120**
5	0.625	0.602	0.664
15	0.592	0.616	0.629
30	0.616	0.570	0.603
60	0.554	0.556	0.589

Abbreviation: Rb: blood to plasma concentration ratio
Note: Each value represents the mean of 3 determinations.
Source: 第 5.3.2.1.1 項 試験報告書 No.16DA16 Table 1

表 2.6.4.4.1.1-3　ヒト血漿中の TAS-120 のタンパク結合率（%）

Protein Fraction in Human Plasma	**0.2 μmol/L TAS-120**	**1 μmol/L TAS-120**	**5 μmol/L TAS-120**
Plasma	95.59	95.26	95.17
Albumin	89.96	89.94	89.68
α1-acid glycoprotein	83.57	87.53	85.76
γ-globlin	11.50	9.06	10.10

Note: Each value represents the mean of 3 determinations.
Source: 第 5.3.2.1.1 項 試験報告書 No.16DA16 Table 5

2.6.4.4.1.2　マウス，ラット及びイヌでの TAS-120 の血漿タンパク結合率（試験 No. 19DB08）

一覧表 2.6.5.6

平衡透析法を用いてマウス，ラット及びイヌでの TAS-120 の血漿タンパク結合率を検討した．TAS-120 濃度を表 2.6.4.4.1.2-1 に示した条件で LC/MS/MS により測定した．

TAS-120 の血漿タンパク結合率は，0.2，1 及び 5 µmol/L の濃度で，マウスでは 96.11%～96.36%，ラットでは 95.76%～95.90%，イヌでは 90.40%～91.72%であった．これらの動物種の血漿タンパク結合率及びヒトの血漿タンパク結合率（95.17%～95.59%，第 2.6.4.4.1.1 項）は高く（> 90%），TAS-120 の濃度に依存しなかった．血漿タンパク結合率（%）の平均値を表 2.6.4.4.1.2-2 に示す．

表 2.6.4.4.1.2-1　血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（範囲：2～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	Unison UK-C18, 3 µm (particle size), 2 mm (ID), 50 mm (length), (Imtakt Corporation)
Mobile phase	0.1% (v/v) Formic acid:Acetonitrile (70:30, v/v)
Flow rate	0.3 mL/min
Run time	4.0 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	5°C
Injection volume	4 µL
Detector	Sciex API 4000
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419.4 → 296.0 TAS-120-d_6: 425.3 → 302.0

Source: 第 4.2.2.3.1 項 試験報告書 No.19DB08 Sections 3.5, 6.3.1 and 6.3.2

表 2.6.4.4.1.2-2　マウス，ラット及びイヌでの TAS-120 の血漿タンパク結合率（%）

Species	**0.2 µmol/L TAS-120**	**1 µmol/L TAS-120**	**5 µmol/L TAS-120**
Mouse	96.11	96.29	96.36
Rat	95.79	95.90	95.76
Dog	90.40	91.72	91.60

Note: Each value represents the mean of 3 determinations. Equilibrium dialysis time: 8 hours.
Source: 第 4.2.2.3.1 項 試験報告書 No.19DB08 Table 2

2.6.4.4.2　In vivo 試験

2.6.4.4.2.1　ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの定量的全身オートラジオグラフィー（試験 No. [redacted]040-078）

一覧表 2.6.5.5.1

絶食下の雄性 Crl:CD(SD)ラットに対して[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与した後に，組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法により検討した．

[^{14}C]TAS-120 及び TAS-120 を 0.5% HPMC 水溶液に懸濁させ，5 mL/kg 体重の投与容量で強制経口投与した．各群雄性ラット 1 例とした．

[^{14}C]TAS-120 の経口投与後 1 又は 5 時間で，ほとんどの組織において放射能は最高濃度に到達した．放射能は小腸及び肝臓に広範に分布したが，脳及び眼球では検出されなかった．ほとんどの組織において放射能は時間依存的に低下したが，皮膚では投与後 12 時間まで上昇し続けた．投与後 48 時間で，ほとんどの組織において放射能は消失していたが，皮膚には比較的高い放射能が残存していた．組織内の放射能濃度を表 2.6.4.4.2.1-1 に示す．

表 2.6.4.4.2.1-1　絶食下の雄性 Crl:CD(SD)ラットに[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織内の放射能濃度

Tissue	Concentration (ng eq./g or mL)				
	1 Hour	5 Hours	12 Hours	24 Hours	48 Hours
Blood	584 (1.00)	823 (1.00)	380 (1.00)	416 (1.00)	ND (NC)
Cerebrum	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Cerebellum	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Spinal cord	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Hypophysis	1066 (1.83)	1268 (1.54)	221 (0.582)	273 (0.656)	ND (NC)
Eyeball	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Harderian gland	1048 (1.79)	2571 (3.12)	840 (2.21)	767 (1.84)	211 (NC)
Submaxillary gland	1049 (1.80)	1144 (1.39)	443 (1.17)	326 (0.784)	ND (NC)
Thyroid gland	1796 (3.08)	1994 (2.42)	811 (2.13)	777 (1.87)	482 (NC)
Thymus	438 (0.750)	653 (0.793)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Heart	1130 (1.93)	1056 (1.28)	426 (1.12)	549 (1.32)	355 (NC)
Lung	770 (1.32)	485 (0.589)	350 (0.921)	410 (0.986)	228 (NC)
Liver	8119 (13.9)	4123 (5.01)	1108 (2.92)	850 (2.04)	512 (NC)
Kidney	3013 (5.16)	3606 (4.38)	629 (1.66)	679 (1.63)	513 (NC)
Adrenal gland	3474 (5.95)	2940 (3.57)	813 (2.14)	759 (1.82)	238 (NC)
Spleen	1049 (1.80)	936 (1.14)	252 (0.663)	496 (1.19)	ND (NC)
Pancreas	1533 (2.63)	1146 (1.39)	309 (0.813)	346 (0.832)	ND (NC)
Stomach	1579 (2.70)	2207 (2.68)	280 (0.737)	521 (1.25)	ND (NC)
Small intestine	2304 (3.95)	6308 (7.66)	1321 (3.48)	796 (1.91)	ND (NC)
Large intestine	531 (0.909)	596 (0.724)	786 (2.07)	362 (0.870)	ND (NC)
Epididymis	344 (0.589)	543 (0.660)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Testis	ND (NC)	308 (0.374)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Prostate gland	782 (1.34)	852 (1.04)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Urinary bladder	619 (1.06)	1812 (2.20)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
White fat	686 (1.17)	714 (0.868)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Brown fat	1339 (2.29)	1349 (1.64)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Skin	805 (1.38)	1368 (1.66)	2067 (5.44)	1161 (2.79)	1369 (NC)
Skeletal muscle	558 (0.955)	565 (0.687)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Bone marrow	723 (1.24)	811 (0.985)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)

Abbreviations: ND: not determined; NC: not calculated
Note: Figures in parentheses are expressed as the ratio of the concentration in the tissue relative to that in the blood. The lower limit of quantification and upper limit of quantification is 200 ng eq./g or mL and 100000 ng eq./g or mL, respectively.
Source: 第 4.2.2.3.3 項 試験報告書 No. [redacted]040-078 Tables 1 and 2

2.6.4.4.2.2　有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの定量的全身オートラジオグラフィー（試験 No. AE-8076-G）

一覧表 2.6.5.5.2

絶食下の雄性有色（Long-Evans）ラットに対して[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与した後に，放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法により検討した．

[^{14}C]TAS-120 及び TAS-120 を 0.5% HPMC 水溶液に懸濁させ，5 mL/kg 体重の投与容量で強制経口投与した．各群雄性ラット 1 例とした．

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，放射能の速やかで広範な分布が示された．放射能濃度は時間依存的に低下し，投与後 336 時間に放射能が検出されたのはブドウ膜及び網膜上皮細胞，血液，腎臓，心臓，並びに皮膚（有色）のみであった．ブドウ膜及び網膜上皮細胞の放射能は他の組織より高かった．[^{14}C]TAS-120 の経口投与後に，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濃度が残存していた．組織内の放射能濃度を表 2.6.4.4.2.2-1 に示す．

表 2.6.4.4.2.2-1　絶食下の雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織内の放射能濃度

Tissue	Concentration (ng eq./g or mL)						
	1 Hour	4 Hours	12 Hours	24 Hours	48 Hours	168 Hours	336 Hours
Adrenal gland	4809 (6.73)	2201 (2.80)	1629 (2.80)	815 (1.73)	659 (1.60)	255 (0.73)	NS (NC)
Blood	715 (1.00)	787 (1.00)	581 (1.00)	471 (1.00)	411 (1.00)	347 (1.00)	316 (1.00)
Bone	326 (0.46)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Bone marrow	1105 (1.55)	855 (1.09)	291 (0.50)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Brown fat	1501 (2.10)	714 (0.91)	195 (0.34)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebellum	124 (0.17)	99 (0.13)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebrum	115 (0.16)	90 (0.11)	144 (0.25)	132 (0.28)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Epididymis	724 (1.01)	279 (0.35)	211 (0.36)	118 (0.25)	188 (0.46)	NS (NC)	NS (NC)
Eyeball (tissues excluded uveal tract and retinal epithelial cells)	BLQ (NC)	85 (0.11)	79 (0.14)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)
Fat	788 (1.10)	362 (0.46)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Harderian gland	2219 (3.10)	1973 (2.51)	1030 (1.77)	661 (1.40)	659 (1.60)	NS (NC)	NS (NC)
Heart	1485 (2.08)	838 (1.06)	546 (0.94)	453 (0.96)	421 (1.02)	182 (0.52)	118 (0.37)
Kidney	3831 (5.36)	2244 (2.85)	1365 (2.35)	543 (1.15)	677 (1.65)	420 (1.21)	145 (0.46)
Large intestine	1050 (1.47)	307 (0.39)	483 (0.83)	397 (0.84)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Liver	6330 (8.85)	3488 (4.43)	1567 (2.70)	616 (1.31)	778 (1.89)	237 (0.68)	NS (NC)
Lung	1195 (1.67)	635 (0.81)	370 (0.64)	290 (0.62)	284 (0.69)	109 (0.31)	BLQ (NC)
Mandibular gland	1589 (2.22)	1094 (1.39)	440 (0.76)	256 (0.54)	224 (0.55)	NS (NC)	NS (NC)
Mesenteric lymph nodes	1245 (1.74)	1320 (1.68)	551 (0.95)	199 (0.42)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Pancreas	1621 (2.27)	991 (1.26)	696 (1.20)	226 (0.48)	284 (0.69)	182 (0.52)	NS (NC)
Pituitary gland	1024 (1.43)	994 (1.26)	635 (1.09)	256 (0.54)	376 (0.91)	NS (NC)	NS (NC)
Prostate gland	1095 (1.53)	642 (0.82)	305 (0.52)	168 (0.36)	98 (0.24)	NS (NC)	NS (NC)
Skeletal muscle	634 (0.89)	339 (0.43)	141 (0.24)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Skin (pigmented)	706 (0.99)	497 (0.63)	288 (0.50)	327 (0.69)	233 (0.57)	BLQ (NC)	114 (0.36)
Skin (white)	1218 (1.70)	1817 (2.31)	1957 (3.37)	1846 (3.92)	1958 (4.76)	NS (NC)	NS (NC)

表 2.6.4.4.2.2-1　絶食下の雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織内の放射能濃度（続き）

Tissue	Concentration (ng eq./g or mL)						
	1 Hour	4 Hours	12 Hours	24 Hours	48 Hours	168 Hours	336 Hours
Small intestine	48432 (67.74)	30938 (39.31)	7431 (12.79)	344 (0.73)	119 (0.29)	NS (NC)	NS (NC)
Spinal cord	106 (0.15)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Spleen	1721 (2.41)	787 (1.00)	845 (1.45)	326 (0.69)	229 (0.56)	100 (0.29)	NS (NC)
Stomach	6711 (9.39)	1253 (1.59)	551 (0.95)	548 (1.16)	107 (0.26)	NS (NC)	NS (NC)
Testis	254 (0.36)	271 (0.34)	150 (0.26)	115 (0.24)	165 (0.40)	BLQ (NC)	NS (NC)
Thymus	680 (0.95)	515 (0.65)	212 (0.36)	124 (0.26)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Thyroid gland	1774 (2.48)	1735 (2.20)	1567 (2.70)	707 (1.50)	706 (1.72)	401 (1.16)	NS (NC)
Urinary bladder	1527 (2.14)	1710 (2.17)	322 (0.55)	97 (0.21)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Uveal tract and retinal epithelial cells	5950 (8.32)	9685 (12.31)	10223 (17.60)	5803 (12.32)	7870 (19.15)	2463 (7.10)	2197 (6.95)

Abbreviations: NS: not specified; NC: not calculated
Note: Figures in parentheses are expressed as the ratio of the concentration in the tissue relative to that in the blood.
The upper limit of quantification and the lower limit of quantification are 142279 and 72 ng eq./g or mL, respectively.
Source: 第 4.2.2.3.2 項 試験報告書 No.AE-8076-G Tables 3 and 4

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1　In vitro 試験

2.6.4.5.1.1　ラット，イヌ及びヒトでの TAS-120 の in vitro 代謝物プロファイル（試験 No. 18DB26）

一覧表 2.6.5.8.1 及び 2.6.5.8.2

ラット，イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞での TAS-120 の in vitro 代謝物プロファイルを，表 2.6.4.5.1.1-1 に示した方法で LC/RAD/質量分析計（MS）により測定した．

肝ミクロソームでの[^{14}C]TAS-120（10 µmol/L）の代謝物の生成を，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）生成系の非存在下又は存在下で検討した．NADPH 生成系の非存在下では[^{14}C]TAS-120 のピークのみが認められた．NADPH 生成系の存在下では[^{14}C]TAS-120 が代謝されたことから，NADPH 生成系が代謝物の生成に必須であることが示された．

ヒト肝ミクロソームでの主な代謝物は，*O*-脱メチル体（M10），一酸化体及び水酸化体（M7 及び M11），並びに一酸化体（M17）であった．この他に微量代謝物として 8 種の代謝物［一酸化体（M4 及び M16），二酸化体（M12 及び M14），*O*-脱メチル一酸化体（M5 及び M6），*O*-脱メチル一酸化水酸化体（M1）及び水酸化体（M13）］も検出された．これらの代謝物はラット及び／又はイヌの肝ミクロソームでも検出された．

[^{14}C]TAS-120（10 µmol/L）を肝細胞と混合し，O_2/CO_2（95%/5%）の一定流量下でインキュベートした．アセトニトリルを加えて反応を停止し，混合物を遠心分離し，得られた上清を分析した．

ラット，イヌ及びヒトの肝細胞での代謝物の相対的な割合を表 2.6.4.5.1.1-2 に示す．ヒト肝細胞での主な代謝物はシステイン抱合体（M8）及びグルタチオン抱合体（M9）であった．この他に微量代謝物として 2 種の代謝物［アクリルアミド加水分解体（M3）及び *O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M2）］も検出された．これらの代謝物はラット及び／又はイヌの肝細胞でも検出され，M8 及び M9 がヒト肝細胞と同様に主な代謝物である考えた．

本試験でヒト特異的な代謝物は認められなかった．ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞でのTAS-120 の推定代謝経路を図 2.6.4.5.1.1-1 に示す．

表 2.6.4.5.1.1-1　[^{14}C]TAS-120 とともにインキュベートした肝ミクロソーム及び肝細胞の抽出物中の放射能プロファイル検討用の HPLC/RAD/MS 分析方法

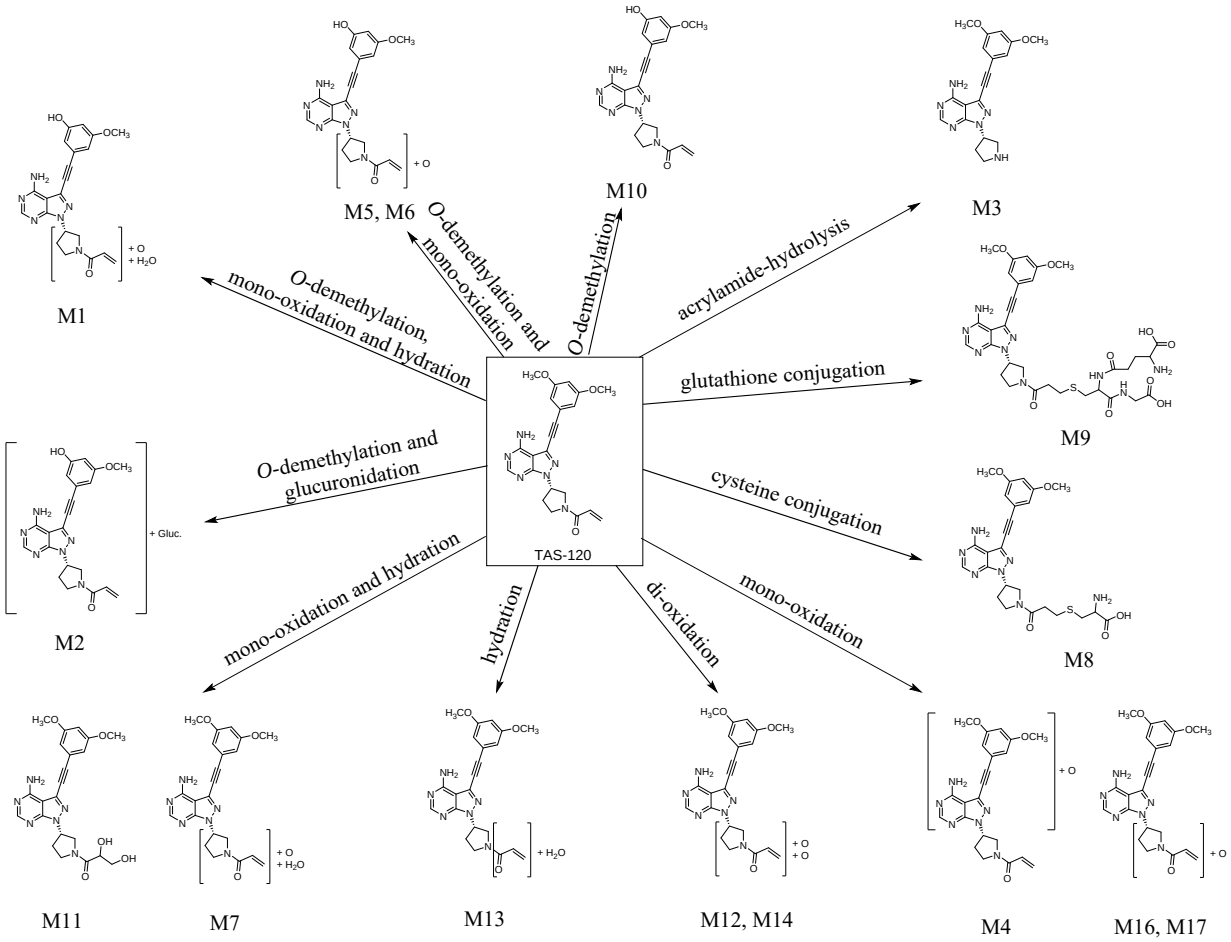
Item	**Condition**
HPLC	
Mobile phase	A) 0.1% formic acid, B) acetonitrile Time (min) / A (%) / B (%) Initial / 95 / 5 5 / 95 / 5 45 / 60 / 40 50 / 20 / 80 50.1 / 95 / 5 60 / 95 / 5
Mobile phase flow rate	1 mL/min
Column	XBridge® C-18 (4.6 mm i.d. × 150 mm, 3.5 µm) (Waters)
Column temperature	35°C
RAD	
Radioactivity detection	On-line radiodetection with liquid scintillant flow rate of 3 mL/min
Data acquisition time	60 min
MS	
Ionization mode	Electrospray ionization (ESI)
Polarity	Positive
Mass range	*m/z* 100 to 1000

Abbreviations: HPLC: high-performance liquid chromatography; RAD: radioactivity detection; MS: mass spectrometry
Source: 第 5.3.2.2.4 項 試験報告書 No.18DB26 Section 4.4.1

表 2.6.4.5.1.1-2　肝細胞とともにインキュベートした試料中の代謝物の組成

Metabolite No.	**Percentage of Peak Area in Radio Chromatogram**			**Proposed Metabolic Reaction**
	Rat	**Dog**	**Human**	
M2	RHa	ND	1.76	*O*-demethylation and glucuronidation
M3	RHb	4.02	3.10	Acrylamide-hydrolysis
M8	58.08	34.02	10.12	Cysteine conjugation
M9			9.78	Glutathione conjugation
[^{14}C]TAS-120	41.92	61.96	75.23	Unchanged form

Abbreviation: ND: not determined
Note: RHa and RHb: Components were detectable by only MS.
Source: 第 5.3.2.2.4 項 試験報告書 No.18DB26 Table 2 and 4 改変



Gluc: glucuronosyl

Source: 第 5.3.2.2.4 項 試験報告書 No.18DB26 Figure 44

図 2.6.4.5.1.1-1　ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞での TAS-120 の推定代謝経路

2.6.4.5.1.2　TAS-120 の代謝に関与する酵素の同定（試験 No. 19DB06）

一覧表 2.6.5.8.3

TAS-120 の肝代謝に対する CYP 酵素及びグルタチオン S 転移酵素（GST）の関与について，rhCYP 酵素を用いた代謝実験及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分を用いた酵素阻害薬の存在下での阻害実験で検討した．すべての実験で TAS-120 の初濃度は 0.5 µmol/L とした．TAS-120 濃度を表 2.6.4.5.1.2-1 に示した条件で LC/MS/MS により測定した．

予備的な初回実験において，還元型 NADPH 生成系存在下で rhCYP 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5）とともに 60 分間インキュベートした後に残存した TAS-120 の量を評価した結果，CYP2C9，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5 は TAS-120 の消失に関与する CYP 酵素である可能性が示された．これに続く確認実験において，これらの rhCYP 酵素及びヒト肝ミクロソームとこれらの rhCYP 酵素の特異的な阻害薬を用いて，TAS-120 の時間依存的な消失を検討した．rhCYP 酵素を用いた確認実験の結果から，CYP3A4 により最大の scaled 固有クリアランス（CL_{int}）が認められ，これに CYP3A5 及び CYP2C9 が続き，一方，CYP2D6 による CL_{int} は極めて小さかった（表 2.6.4.5.1.2-2）．NADPH 生成系添加ヒト肝ミクロソームを用いた特異的 CYP 阻害薬の存在下での確認実験において，CYP3A 阻害薬であるアザムリン及び CYP3A4 阻害薬である CYP3cide はともに TAS-120 の代謝を強力に阻害すること，一方，CYP2C9 阻害薬であるチエニル酸及び CYP2D6 阻害薬であるパロ

キセチンは TAS-120 の消失にほとんど影響を及ぼさないことが示された（表 2.6.4.5.1.2-3）．更に，GST の関与について，NADPH 生成系及びグルタチオンの両方を添加したヒト肝 S9 画分を用いて，pan-CYP 阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール及びチエニル酸のカクテルの存在下，又は pan-GST 阻害薬であるエタクリン酸の存在下で検討した（表 2.6.4.5.1.2-4）．pan-CYP 阻害薬は TAS-120 の代謝に対して顕著な阻害作用を示したが，pan-GST 阻害薬は極めて低い阻害作用しか有さなかった．

表 2.6.4.5.1.2-1　rhCYP 酵素，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 画分中の TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（定量範囲：10～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm, 1.7 µm, Waters)
Mobile phase	A: 0.1 vol% formic acid B: Acetonitrile/methanol (1/1, v/v)
Flow rate	0.35 mL/min
Run time	5 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	10°C
Injection volume	5 µL
Detector	Waters Quattro Premier XE
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419 → 296 TAS-120-d_6: 425 → 302

Time (min)	Initial	0.50	3.30	3.50	5.51	5.00
A (%)	95	95	10	10	95	95
B (%)	5	5	90	90	5	5

Source: 第 5.3.2.2.5 項 試験報告書 No.19DB06 Sections 3.7, 4.7.3.1 and 4.7.3.2

表 2.6.4.5.1.2-2　rhCYP 酵素による TAS-120 の CL_{int} の補正値及びヒト肝ミクロソームでの CYP 酵素の寄与率（%）

rhCYP Enzyme	**CL_{int} (µL/min/mg microsomal protein)[a]**	**% Contribution**
CYP2C9	3.67	4.9
CYP2D6	0.00	0.0
CYP3A4	54.0	71.9
CYP3A5	17.5	23.2
CYP3A		95.1[b]

Abbreviation: CL_{int}: intrinsic clearance
[a] CL_{int} in rhCYP enzymes was scaled to that in human liver microsomes with intersystem extrapolation factor and abundance of each CYP enzymes in human liver microsomes.
[b] Sum of % contribution for CYP3A4 and CYP3A5
Note: Initial TAS-120 concentration, 0.5 µmol/L; rhCYP concentration, 20 pmol/mL; Incubation time, 60 min.
Source: 第 5.3.2.2.5 項 試験報告書 No.19DB06 Table 2

表 2.6.4.5.1.2-3　ヒト肝ミクロソームでの TAS-120 の CL_{int} 及び CYP 酵素の寄与率（%）

Enzyme	Inhibitor	CL_{int} (μL/min/mg microsomal protein)	% Contribution
	Control	16.4	
CYP2C9	Tienilic acid	14.8	10.5
CYP2D6	Paroxetine	14.6	11.2
CYP3A4	CYP3cide	5.17	70.5
CYP3A5			7.9[a]
CYP3A	Azamulin	3.92	78.3

Abbreviations: CL_{int}: intrinsic clearance
[a] Calculation by subtracting % contribution for CYP3A4 from that for CYP3A
Note: Initial TAS-120 concentration, 0.5 μmol/L; Microsomal concentration, 0.5 mg protein/mL; Incubation time, 120 min.
Source: 第 5.3.2.2.5 項 試験報告書 No.19DB06 Table 3

表 2.6.4.5.1.2-4　ヒト肝 S9 画分での TAS-120 の CL_{int} に対する pan-CYP 阻害薬又は pan-GST 阻害薬の影響及び阻害率（%）

Inhibitor	Inhibited Enzyme	CL_{int} (μL/min/mg S9 protein)	% Inhibition
Control		10.6	
1-Aminobenzotriazole + Tienilic acid	Pan-CYP	6.28	40.9
Ethacrynic acid	Pan-GST	10.0	6.0

Abbreviations: CL_{int}: intrinsic clearance; GST: glutathione S-transferase
Note: Initial TAS-120 concentration, 0.5 μmol/L; S9 fraction concentration, 0.5 mg protein/mL; incubation time, 120 min.
Source: 第 5.3.2.2.5 項 試験報告書 No.19DB06 Table 4

2.6.4.5.2　In vivo 試験

2.6.4.5.2.1　ラット及びイヌでの TAS-120 の in vivo 代謝物プロファイル（試験 No. 18DB27）

一覧表 2.6.5.9

[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg の投与量で経口投与したラット及びイヌから採取した血漿，尿並びに糞試料を用いて，TAS-120 の代謝物プロファイルを検討した．TAS-120 の代謝物プロファイルは，表 2.6.4.5.2.1-1 に示した方法で LC/RAD/MS を用いて検討した．また，ラットの胆汁も用いて TAS-120 の代謝物を検出した．これらの試料は，AE-8214-G 試験（第 2.6.4.6.1.1 項）で雄性 Sprague-Dawley ラット及び AE-8215-G 試験（第 2.6.4.6.1.2 項）で雄性イヌから採取された．

投与後 2 時間のラット血漿中に最も多く存在する成分である TAS-120 はラジオクロマトグラムで放射能の 77.14%を占めた．主な代謝物はシステイン抱合体（M8）で，13.36%を占めた．投与後 0～8 時間のラット尿中に 6 種の代謝物が検出され，それらは *N*-アセチルシステイン抱合体（M24），一酸化体の *N*-アセチルシステイン抱合体（M21），一酸化水酸化体（M11），水酸化体（M13），二酸化体（M14）及び一酸化体の *N*-アセチルシステイン抱合体（M23）であり，それぞれ投与量の 1.03%，0.75%（M21 及び M11 の合計），0.24%（M13 及び M14 の合計）及び 0.18%を占めた．尿中に TAS-120 は検出されなかった．投与後 0～4 時間のラット胆汁中に 5 種の代謝物が検出され，それらは M8，*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M2），M24，一酸化体のグルクロン酸抱合体（M18）及び M13 であり，それぞれ投与量の 9.55%，3.00%，2.93%，1.43%及び 1.32%を占めた．胆汁中に TAS-120 は検出されなかった．投与後 0～24 時間のラット

糞中に TAS-120 及び 5 種の代謝物が検出され，M8，M21，M11，水酸化体（M22），M24 及び TAS-120 がそれぞれ投与量の 7.37%，7.34%（M21 及び M11 の合計），6.58%，4.47%及び 2.30%を占めた．ラットでの TAS-120 の代謝経路は，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った．

投与後 1 時間のイヌ血漿中に最も多く存在する成分は TAS-120 で，ラジオクロマトグラムで放射能の 84.63%を占めた．主な代謝物は M8 で，8.01%を占めた．投与後 0～8 時間のイヌ尿中に 2 種の代謝物が検出され，M8 及び *O*-脱メチル体の硫酸抱合体（M20）がそれぞれ投与量の 0.28%及び 0.08%を占めた．尿中に TAS-120 は検出されなかった．投与後 0～24 時間のイヌ糞中に TAS-120 及び 4 種の代謝物が検出され，TAS-120，M8，一酸化体の硫酸抱合体（M19），*O*-脱メチル体（M10）及び M20 がそれぞれ投与量の 28.34%，13.69%，4.30%，3.98%及び 2.96%を占めた．イヌでの TAS-120 の代謝経路は，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．

ラット及びイヌでの代謝物プロファイルの要約を表 2.6.4.5.2.1-2 に示す．

表 2.6.4.5.2.1-1　[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で投与したラット及びイヌから採取した試料中の放射能プロファイル検討用の HPLC/RAD/MS 分析方法

Item	**Condition**
HPLC	
Mobile phase	A) 0.1% formic acid, B) acetonitrile Time (min) / A (%) / B (%) Initial / 95 / 5 5 / 95 / 5 45 / 60 / 40 50 / 20 / 80 50.1 / 95 / 5 60 / 95 / 5
Mobile phase flow rate	1 mL/min
Column	XBridge® C-18 (4.6 mm i.d. × 150 mm, 3.5 µm) (Waters)
Column temperature	35°C
RAD	
Radioactivity detection	On-line radiodetection with liquid scintillant flow rate of 3 mL/min
Data acquisition time	60 min
MS	
Ionization mode	Electrospray ionization (ESI)
Polarity	Positive
Mass range set	*m/z* 100 to 1000

Abbreviations: HPLC: high-performance liquid chromatography; RAD: radioactivity detection; MS: mass spectrometry
Source: 第 4.2.2.4.1 項 試験報告書 No.18DB27 Section 4.3.1

表 2.6.4.5.2.1-2　ラット及びイヌでの代謝物プロファイルの要約

Metabolite No.	**Percentage of Total Radioactivity in Radiochromatogram for Plasma and Percentage of Dose for Excreta**							**Proposed Metabolite Reaction**
	Rat				**Dog**			
	Plasma (2 hr)	**Urine (0-8 hr)**	**Bile (0-4 hr)**	**Feces (0-24 hr)**	**Plasma (1 hr)**	**Urine (0-8 hr)**	**Feces (0-24 hr)**	
M18	-	-	1.43	-	-	-	-	Mono-oxidation and glucuronidation
M19	-	-	-	-	-	-	4.30	Mono-oxidation and sulfation
M2	-	-	3.00	-	-	-	-	*O*-demethylation and glucuronidation
M20	-	-	-	-	-	0.08	2.96	*O*-demethylation and sulfation
M8	13.36	-	9.55	7.37	8.01	0.28	13.69	Cysteine conjugation
M10	-	-	-	-	-	-	3.98	*O*-demethylation
M21	-	0.75	-	7.34	-	-	-	Mono-oxidation and *N*-acetylcysteine conjugation
M11	-		-		-	-	-	Mono-oxidation and hydration
M22	-	-	-	6.58	-	-	-	Hydration
M13	-	0.24	1.32	-	-	-	-	Hydration
M14	-		-	-	-	-	-	Di-oxidation
M23	-	0.18	-	-	-	-	-	Mono-oxidation and *N*-acetylcysteine conjugation
M24	-	1.03	2.93	4.47	-	-	-	*N*-acetylcysteine conjugation
TAS-120	77.14	-	-	2.30	84.63	-	28.34	Unchanged (TAS-120)

-: Not applicable

Source: 第 4.2.2.4.1 項 試験報告書 No.18DB27 Tables 1-7 and 10

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　In vivo 試験

2.6.4.6.1.1　ラットに[^{14}C]TAS-120 を経口投与したときの薬物動態（試験 No. AE-8214-G）

一覧表 2.6.5.10.1

絶食下の雄性の Crl: CD(SD)ラットに対して[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の排泄を検討した．投与液の溶媒は 0.5% HPMC で，投与容量は 5 mL/kg であった．

尿中及び糞中への放射能の排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了し，投与後 120 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 4.8%及び 92.2%が排泄された．残存屍体には投与した放射能の 1.7%が含まれた．呼気中に放射能は検出されなかった．これらの結果から，TAS-120 又はその代謝物は体内に残存せず，糞中に速やかに排泄されることが示唆された．尿中，糞中及び呼気中の放射能の累積排泄率を表 2.6.4.6.1.1-1 に示す．

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]TAS-120 を投与したとき，投与後 48 時間までに胆汁中及び尿中にそれぞれ投与量の 61.0%及び 4.6%が排泄された．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．胆汁排泄試験の結果に基づき，雄性ラットでの[^{14}C]TAS-120 の吸収画分は少なくとも 65.6%であった．胆汁中及び尿中の放射能の累積排泄率を表 2.6.4.6.1.1-2 に示す．

表 2.6.4.6.1.1-1　絶食下の雄性ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中（CO_2 として）の放射能の累積排泄率（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）

Time (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)			
	Urine	Feces	Expired Air	Total
0-8	3.2	-	0.0	-
0-24	4.5	65.9	0.0	70.4
0-48	4.7	90.7	0.0	95.4
0-72	4.7	91.8	0.0	96.5
0-96	4.7	92.1	0.0	96.8
0-120	4.8	92.2	0.0	97.0
Cage washing (120 h)				0.0
Carcass (120 h)				1.7
Total recovery				98.6

Note: Data are expressed as the mean values of 3 animals.
-: Not determined
Source: 第 4.2.2.5.1 項 試験報告書 No.AE-8214-G Table 3

表 2.6.4.6.1.1-2　絶食下の胆管カニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの胆汁中及び尿中の放射能の累積排泄率
（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）

Time (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)		
	Bile	Urine	Total
0-4	25.8	0.6	26.4
0-8	37.9	2.0	39.8
0-24	57.5	4.1	61.5
0-48	61.0	4.6	65.6

Note: Data are expressed as the mean values of 3 animals.
Source: 第 4.2.2.5.1 項 試験報告書 No.AE-8214-G Table 4

2.6.4.6.1.2　イヌに[^{14}C]TAS-120 を経口投与したときの薬物動態（試験 No. AE-8215-G）

一覧表 2.6.5.10.2

絶食下の雄性イヌに対して[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg の投与量で単回経口投与したときの尿中及び糞中への放射能の排泄を検討した．投与液の溶媒は 0.5% HPMC で，投与容量は 5 mL/kg であった．

尿中及び糞中への放射能の排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了し，投与後 168 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 1.3%及び 99.6%が排泄されたことから，TAS-120 又はその代謝物は完全に排泄されることが示された．これらの結果から，絶食下の雄性イヌに経口投与した放射標識体は比較的速やかに吸収され，ほぼすべてが糞中に排泄されることが明らかとなった．

尿中及び糞中の放射能の累積排泄率を表 2.6.4.6.1.2-1 に示す．

表 2.6.4.6.1.2-1　絶食下の雄性イヌに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能の累積排泄率（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）

Time (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)		
	Urine	Feces	Total
0-8	0.7	-	-
0-24	1.1	79.5	80.6
0-48	1.2	98.0	99.2
0-72	1.2	98.7	100.0
0-96	1.3	99.1	100.3
0-120	1.3	99.3	100.6
0-144	1.3	99.5	100.8
0-168	1.3	99.6	100.9
Cage washing (168 h)			0.2
Total recovery			101.1

Note: Data are expressed as the mean values of 3 animals.
-: Not determined
Source: 第 4.2.2.5.2 項 試験報告書 No.AE-8215-G Table 3

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 In vitro 試験

2.6.4.7.1.1 ヒト肝ミクロソームでの TAS-120 のチトクローム P450 酵素阻害薬としての in vitro 評価（試験 No. 18DB18）

一覧表 2.6.5.11.1

ヒト肝ミクロソームを TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A の阻害能を用いて評価した．TAS-120 による CYP 酵素の可逆的阻害及び時間依存的阻害の両方について，50%阻害濃度（IC_{50}）を非希釈アッセイで算出した．

TAS-120 を CYP 活性の可逆的阻害薬として評価するために，50 名からプールしたヒト肝ミクロソームを TAS-120 の存在下又は非存在下でマーカー基質及び NADPH 生成系とともにインキュベートした．TAS-120 を CYP 活性の時間依存的阻害薬として評価するために，TAS-120 をヒト肝ミクロソーム及び NADPH 生成系とともに 30 分間プレインキュベートした後，マーカー基質とともにインキュベートした．TAS-120 による CYP 酵素の可逆的阻害及び時間依存的阻害の IC_{50} 値及び IC_{50} シフトを表 2.6.4.7.1.1-1 に示す．

TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 8.14，23.9 及び 26.5 μmol/L であった．TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化）の可逆的阻害は認められず，TAS-120 はこれらの酵素の阻害薬でない又は IC_{50} 値 50 μmol/L 以上の弱い阻害薬であると考えた．TAS-120 を NADPH 生成系の存在下でヒト肝ミクロソームと最初に 30 分間インキュベートした後に，TAS-120 による CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化）の IC_{50} 値が 50 μmol/L 未満に低下したことから，TAS-120 は CYP3A に対して時間依存的阻害能を有することが示された．TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する時間依存的阻害は認められなかった．

TAS-120 による CYP3A 不活性化の 50%不活性化濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（K_{inact}）を希釈アッセイで評価した．TAS-120 による CYP3A 不活性化の K_I 値及び K_{inact} 値は，ミダゾラム 1'-水酸化に対してそれぞれ 24.6 μmol/L 及び 0.0766 min^{-1}，テストステロン 6β-水酸化に対してそれぞれ 62.4 μmol/L 及び 0.136 min^{-1} と推算された．TAS-120 による CYP3A の K_I 値及び K_{inact} 値を表 2.6.4.7.1.1-2 に示す．

表 2.6.4.7.1.1-1　TAS-120 による CYP 酵素の可逆的阻害及び時間依存的阻害の IC_{50} 値及び IC_{50} シフト（非希釈アッセイ）

CYP isoform	Marker reaction	IC_{50} value without preincubation (μmol/L)[a]	IC_{50} value with preincubation (μmol/L)[a]	IC_{50} Shift[b]	Potential for time-dependent inhibition
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 50	> 50	NC	No
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 50	> 50	NC	No
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	8.14 (5.13 to 11.16)	13.3 (10.3 to 16.4)	0.6	No
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	23.9 (18.5 to 29.3)	> 50	NC	No
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	26.5 (22.3 to 30.7)	28.4 (20.9 to 35.9)	0.9	No
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-deethylation	> 50	> 50	NC	No
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation	> 50	14.0 (9.0 to 18.9)	NC	Yes
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation	> 50	6.38 (4.27 to 8.49)	NC	Yes

[a] Values in brackets represent the 95% confidence intervals of estimates.
[b] IC_{50} shift: IC_{50} for reversible inhibition / IC_{50} for time-dependent inhibition
Abbreviations: IC_{50}: 50% inhibitory concentration; NC: not calculated
Source: 第 5.3.2.2.3 項 試験報告書 No.18DB18 Table 1

表 2.6.4.7.1.1-2　TAS-120 による CYP3A 不活性化の K_I 値及び K_{inact} 値

CYP isoform	Marker reaction	K_I value (μmol/L)	K_{inact} value (min^{-1})
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation	24.6	0.0766
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation	62.4	0.136

Abbreviations: K_I: concentration causing half-maximal inactivation; K_{inact}: maximal inactivation rate constant
Source: 第 5.3.2.2.3 項 試験報告書 No.18DB18 Table 2

2.6.4.7.1.2　培養ヒト肝細胞での TAS-120 のチトクローム P450 発現誘導薬としての in vitro 評価（試験 No. XT133007）

一覧表 2.6.5.11.2

本試験は，凍結保存ヒト肝細胞の初代培養物に TAS-120 を処置し，CYP 酵素の発現に対する TAS-120 の影響を検討する目的で実施された．3 個体の肝臓から調製された個体別凍結保存ヒト肝細胞に対して，ジメチルスルホキシド［0.1% (v/v)，溶媒対照］，フルマゼニル（25 μmol/L，陰性対照），TAS-120［3 濃度（0.5，5 又は 50 μmol/L）のうち 1 濃度］，又は既知のヒト CYP 誘導薬 3 種［オメプラゾール（50 μmol/L），フェノバルビタール（750 μmol/L）及びリファンピシン（20 μmol/L）］のうち 1 種を 1 日 1 回，連続 3 日間処置して培養した．72 時間処置後に，この細胞を適切なマーカー基質とともに in situ でインキュベートし，フェナセチン *O*-脱アルキル化（CYP1A2 のマーカー），ブプロピオン水酸化（CYP2B6 のマーカー）及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5 のマーカー）を LC/MS/MS により分析した．In situ インキュベーション後に，同処置群から同肝細胞を Buffer RLT により回収し，RNA を単離し，qRT-PCR により分析し，TAS-120 が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベルに及ぼす影響を評価した．活性の倍数変化量及び mRNA の倍数変化量をそれぞれ表 2.6.4.7.1.2-1 及び表 2.6.4.7.1.2-2 に示す．

TAS-120 による細胞毒性を，乳酸脱水素酵素の培地への放出（細胞膜の完全性の評価）及び連日の顕微鏡観察で評価した．

顕微鏡観察及び乳酸脱水素酵素放出アッセイにより，TAS-120 の 50 μmol/L での処置により細胞の完全性は損なわれるが，肝細胞膜はおおむね無傷とみられることが示された．

TAS-120 を 5 µmol/L までの濃度で培養ヒト肝細胞に処置したところ，CYP1A2 酵素の活性及び mRNA レベルが上昇した．TAS-120 を 5 µmol/L までの濃度で処置したところ，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性を誘導しなかったが，CYP2B6 の mRNA レベルの増加を引き起こした．しかし，これらの CYP 分子種の活性及び mRNA レベルの上昇はいずれも陽性対照の 40%未満であった．

TAS-120 を 50 µmol/L の濃度で処置したところ，細胞の完全性が損なわれ，CYP3A4 のための 3 つの培養中 2 つでの mRNA レベルの増加を除き，試験で検討したその他すべての CYP 酵素の活性及び mRNA 発現量が低下した．

表 2.6.4.7.1.2-1　培養ヒト肝細胞での TAS-120 による CYP 酵素活性の倍数変化量

Treatment	Concentration	Enzyme activity fold change		
		Phenacetin	Bupropion	Midazolam
Dimethyl sulfoxide	0.1% (v/v)	1.00	1.00	1.00
TAS-120	0.5 µmol/L	1.97	1.43	0.997
TAS-120	5 µmol/L	3.23	1.33	0.930
TAS-120	50 µmol/L	0.134 (n=1)	0.220 (n=2)	0.102 (n=2)
Flumazenil	25 µmol/L	1.20	1.25	1.12
Omeprazole	50 µmol/L	30.0	NA	NA
Phenobarbital	750 µmol/L	NA	6.75	NA
Rifampin	20 µmol/L	NA	NA	5.15

Note: Values are the average of 3 cultures unless otherwise stated (n=1) or (n=2).
Source: 第 5.3.2.2.7 項 試験報告書 No.XT133007 Appendix 4

表 2.6.4.7.1.2-2　培養ヒト肝細胞での TAS-120 による CYP mRNA レベルの倍数変化量

Treatment	Concentration	mRNA Fold Change		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
Dimethyl sulfoxide	0.1% (v/v)	1.00	1.00	1.00
TAS-120	0.5 µM	2.04	2.28	1.41
TAS-120	5 µM	2.84	2.20	1.98
TAS-120	50 µM	0.280	1.34	2.85
Flumazenil	25 µM	1.23	1.18	1.35
Omeprazole	50 µM	37.6	NA	NA
Phenobarbital	750 µM	NA	10.5	NA
Rifampin	20 µM	NA	NA	18.9

Note: Values are the average of 3 cultures unless otherwise stated.
Source: 第 5.3.2.2.7 項 試験報告書 No.XT133007 Appendix 4

2.6.4.7.1.3　TAS-120 とトランスポーターの相互作用の in vitro 評価（試験 No. 16DA10）

一覧表 2.6.5.11.3

本試験では，ATP-binding cassette transporters（ABC）トランスポーターファミリーの P-gp 及び BCRP，並びに溶質輸送体（SLC）トランスポーターファミリーの OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K を検討した．TAS-120 と ABC トランスポーターの相互作用は，ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞及び BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた経細胞輸送アッセイで評価した．TAS-120 と SLC トランスポーターファミリーの相互作用は，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K を発現した HEK293 細胞を用いた取り

込みアッセイで評価した．TAS-120 濃度を表 2.6.4.7.1.3-1 に示した条件で LC/MS/MS により測定した．

TAS-120 は P-gp 及び BCRP の活性を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 0.296 及び 0.348 μmol/L であった．また TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質でもあった．TAS-120 は OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の活性を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 2.845，16.418，5.687 及び 5.969 μmol/L であり，一方，OAT1，OAT3 及び OCT2 の活性には影響を及ぼさなかった（IC_{50} 値 ＞60 μmol/L）．また，基質評価アッセイを SLC トランスポーターの OATP1B1 及び OATP1B3 のみについて実施し，その結果，TAS-120 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった．本試験の結果を表 2.6.4.7.1.3-2 に要約する．

表 2.6.4.7.1.3-1　トランスポーター含有緩衝液中の TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（定量範囲：1～1000 ng/mL）

Item	**Condition**
Column	Unison UK-C18, 3 μm (particle size), 2 mm (ID), 50 mm (length), (Imtakt Corporation)
Mobile phase	0.1% (v/v) Formic acid:Acetonitrile (65:35, v/v)
Flow rate	0.3 mL/min
Run time	4.1 min
Column temperature	40°C
Sample temperature	5°C
Injection volume	10 μL
Detector	Sciex API 4000
Ion source	Electrospray ionization
Scan type	Positive MRM
Ions monitored	TAS-120: 419.4 → 296.0 TAS-120-d_6: 425.3 → 302.0

Source: 第 5.3.2.2.1 項 試験報告書 No.16DA10 Sections 3.6, 7.1.5.1 and 7.1.5.2

表 2.6.4.7.1.3-2　TAS-120 とトランスポーターの相互作用評価

Family	**Transporter**	**Substrate**	**Inhibition[a]**	
			Typical Substrate	**IC_{50} (μmol/L)**
ABC	P-gp	Y	[^{3}H]verapamil	0.296
	BCRP	Y	[^{3}H]prazosin	0.348
SLC	OATP1B1	N	[^{3}H]estradiol 17β-D-glucuronide	2.845
	OATP1B3	N		16.418
	OAT1	ND	[^{3}H]*p*-aminohippuric acid	> 60
	OAT3	ND	[^{3}H]estrone 3-sulfate	> 60
	OCT2	ND	[^{14}C]tetraethylammonium	> 60
	MATE1	ND		5.687
	MATE2K	ND		5.969

[a] Inhibitory effects of TAS-120 at the concentration ranging from 0.03 to 30 or 60 μmol/L on the transports or uptakes of the typical substrates.

Abbreviations: ABC: ATP-binding cassette transporters; BCRP: breast cancer resistance protein; MATE: multidrug and toxin extrusion protein; N: not substrate; ND: not determined; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion transporting polypeptide; OCT: organic cation transporter; P-gp: p-glycoprotein; SLC: solute carrier; Y: substrate

Source: 第 5.3.2.2.1 項 試験報告書 No.16DA10 Section 2

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない.

2.6.4.9 考察及び結論

胆管カニューレを挿入したラットに[^{14}C]TAS-120 含有 TAS-120 を単回経口投与した後に，尿中及び胆汁中の放射能を測定し，TAS-120 の吸収量を推定した．ラットにおいて TAS-120 は良好に吸収され，少なくとも投与量の 65.6%（尿中及び胆汁中に回収された放射能の合計）が吸収された.

動物を用いた TK 解析により，TAS-120 が用量依存的に速やかに吸収され，反復投与による顕著な蓄積及び雌雄の動物の間に意味のある差は認められないことが示された.

ラットでの[^{14}C]TAS-120 の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法により検討した．有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を投与したとき，吸収された放射標識体は概して広範に分布し，放射能濃度は小腸及び肝臓で最も高く，ほとんどの組織において時間依存的に低下した．投与後 336 時間に放射能が検出されたのはブドウ膜及び網膜上皮細胞，血液，腎臓，心臓，並びに皮膚（有色）のみであった．ブドウ膜及び網膜上皮細胞の放射能は他の組織より高かった．アルビノラットでの放射能の分布パターンは，メラニン含有組織を除き，有色ラットでの放射能の分布パターンと大きな差はなかった.

TAS-120 は血漿タンパクへの高い結合率を示した（ヒト約 95%及びマウス，ラット並びにイヌ> 90%）．この結合は TAS-120 の濃度に依存しなかった．ヒト血漿タンパク画分の中で，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．血中でほとんどの TAS-120 はアルブミン及び α1 酸性糖タンパク質に結合していると考える.

肝細胞での TAS-120 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ることが確認された．代謝物プロファイルはヒトと動物で定性的に同様であり，ヒト特異的な代謝物は認められなかった．システイン抱合体は，ラット及びイヌの血漿中に検出された唯一の代謝物で，ラット胆汁中，ラット糞中及びイヌ糞中の主な代謝物でもあった．システイン抱合体は，TAS-120 のアクリロイル部分がシステインで抱合された代謝物であった．TAS-120 の同じアクリロイル部分がシステインではなくグルタチオンで抱合された代謝物もあり，ラット及びヒトの肝細胞で検出された．薬物に抱合したグルタチオンのシステインへの代謝が報告されているため [1]，TAS-120 のシステイン抱合体はグルタチオン抱合体から生じた可能性があると考えた.

肝ミクロソームで *O*-脱メチル体及び他の一酸化体が検出された．ラットの胆汁中に代謝物のグルクロン酸抱合体が検出された．TAS-120 は，*O*-脱メチル化及び一酸化などの代謝を受けた後にグルクロン酸抱合を受けている可能性があると考えた．ラット胆汁中，ラット糞中及びイヌ糞中に水酸化及び硫酸抱合などの他の代謝経路により生成された代謝物が検出されたことから，TAS-120 の消失には複数の代謝経路が関与することが示された.

ヒト肝試料での TAS-120 の主な代謝経路は，*O*-脱メチル化，アクリロイル部分の酸化及び水酸化，並びにアクリロイル部分のグルタチオン抱合であった．肝細胞での主な代謝物は，グルタチオン抱合体及びその関連代謝物であった．TAS-120 の CYP を介した肝臓での代謝に関わる主な酵素は CYP3A であった.

雄性ラットに経口投与した TAS-120 の主な排泄経路は，胆汁を介した糞中への排泄であり，胆汁中に代謝物は検出されたが，TAS-120 は検出されなかった．尿中への放射能の排泄はわずか

で，ラット又はイヌの尿中のいずれにも TAS-120 は検出されなかった．これらの結果より，動物において TAS-120 は主に代謝により消失し，代謝物として胆汁中に排泄されると考えた．

ヒト肝ミクロソームにおいて，TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 を可逆的に阻害した．TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A の可逆的阻害は認められなかった．TAS-120 は，CYP3A に対する時間依存的阻害能を有していたが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する時間依存的阻害能は有していなかった．

TAS-120 を 5 μmol/L までの濃度で培養ヒト肝細胞に処置したところ，CYP1A2 酵素の活性及び mRNA レベルが上昇した．しかし，これらの CYP 分子種の活性及び mRNA レベルの上昇はいずれも陽性対照の 40%未満であった．TAS-120 を 5 μmol/L までの濃度で処置したところ，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性を誘導しなかったが，CYP2B6 の mRNA レベルの増加が認められた．

TAS-120 は P-gp 及び BCRP の活性を阻害した．また TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質でもあった．TAS-120 は OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の活性を阻害したが，OAT1，OAT3 及び OCT2 の活性には影響を及ぼさなかった．TAS-120 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった．

2.6.4.10　図表

本項に追加の図表はない．

2.6.4.11　参考文献一覧

1　Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1-10.

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）

2.6.5　薬物動態試験の概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.5 薬物動態試験の概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.3.1 薬物動態試験：吸収：単回投与：イヌ 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.4.1 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット 7
2.6.5.4.2 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ 9
2.6.5.4.3 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット 10
2.6.5.4.4 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ 12
2.6.5.4.5 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット 14
2.6.5.4.6 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ 16
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 18
2.6.5.5.1 薬物動態試験：組織分布：単回投与：アルビノラット 18
2.6.5.5.2 薬物動態試験：組織分布：単回投与：有色ラット 20
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 22
2.6.5.7 薬物動態試験：ヒト血液中分布 24
2.6.5.8 薬物動態試験：代謝：In vitro 25
2.6.5.8.1 薬物動態試験：代謝：ミクロソーム及び肝細胞 25
2.6.5.8.2 薬物動態試験：推定代謝経路：ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞 26
2.6.5.8.3 薬物動態試験：代謝：In vitro 27
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo 29
2.6.5.10 薬物動態試験：排泄 31
2.6.5.10.1 薬物動態試験：排泄：ラット 31
2.6.5.10.2 薬物動態試験：排泄：イヌ 32
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物相互作用 33
2.6.5.11.1 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害 33
2.6.5.11.2 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 34
2.6.5.11.3 薬物動態試験：トランスポーターとの薬物相互作用 35
2.6.5.12 薬物動態試験：その他 41

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Overview			**Test Article: TAS-120 (Futibatinib)**			
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Section Location**	**Location in CTD**
Absorption						
Pharmacokinetics of [^{14}C]TAS-120 following oral administration to dogs	Dog	Oral	[redacted]	AE-8215-G	2.6.5.3.1	4.2.2.5.2
A 3-week oral dose toxicity preliminary study of TAS-120 in rats	Rat	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima, Japan	12CB24	2.6.5.4.1	4.2.3.2.1
A 3-week oral dose toxicity preliminary study of TAS-120 in dogs	Dog	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima, Japan	12CB22	2.6.5.4.2	4.2.3.2.4
A 4-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in rats with a 4-week recovery period	Rat	Oral	[redacted]	B-7416	2.6.5.4.3	4.2.3.2.2
A 4-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in dogs with a 4-week recovery period	Dog	Oral	[redacted]	B-7417	2.6.5.4.4	4.2.3.2.5
A 13-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in rats	Rat	Oral	[redacted]	B-8203	2.6.5.4.5	4.2.3.2.3
A 13-week oral repeated dose toxicity study of TAS-120 in dogs	Dog	Oral	[redacted]	B-8204	2.6.5.4.6	4.2.3.2.6
Distribution						
Quantitative whole-body autoradiography after single oral administration of [^{14}C]TAS-120 to rats	Rat	Oral	[redacted]	[redacted]040-078	2.6.5.5.1	4.2.2.3.3
Quantitative whole-body autoradiography after a single oral administration of [^{14}C]TAS-120 to pigmented rats	Rat	Oral	[redacted]	AE-8076-G	2.6.5.5.2	4.2.2.3.2
Plasma protein binding of TAS-120 in mice, rats, and dogs	Mouse, rat, and dog plasma	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	19DB08	2.6.5.6	4.2.2.3.1
In vitro blood distribution and plasma protein binding of TAS-120 in humans	Human blood, plasma, plasma protein fractions	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	16DA16	2.6.5.6 2.6.5.7	5.3.2.1.1

Overview			**Test Article: TAS-120 (Futibatinib)**			
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Section Location**	**Location in CTD**
Metabolism						
In vitro metabolite profiles of TAS-120 in rats, dogs, and humans	Rat, dog, and human liver microsomes and hepatocytes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	18DB26	2.6.5.8.1 2.6.5.8.2	5.3.2.2.4
Identification of enzymes involved TAS-120 metabolism	Human recombinant cytochrome P450, liver microsomes, and S9 fraction	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	19DB06	2.6.5.8.3	5.3.2.2.5
In vivo metabolite profiles of TAS-120 in rats and dogs	Rat plasma, urine, bile, and feces Dog plasma, urine, and feces	In vivo	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	18DB27	2.6.5.9	4.2.2.4.1
Excretion						
Pharmacokinetics of [^{14}C]TAS-120 following oral administration to rats	Rat	Oral	[redacted]	AE-8214-G	2.6.5.10.1	4.2.2.5.1
Pharmacokinetics of [^{14}C]TAS-120 following oral administration to dogs	Dog	Oral	[redacted]	AE-8215-G	2.6.5.10.2	4.2.2.5.2
Pharmacokinetic Drug Interactions						
In vitro evaluation of TAS-120 as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes	Human liver microsomes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	18DB18	2.6.5.11.1	5.3.2.2.3
In vitro evaluation of TAS-120 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	XT133007	2.6.5.11.2	5.3.2.2.7
In vitro evaluation of interactions between TAS-120 and transporters (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2K)	LLC-PK1 cells expressing human transporter MDCKII cells expressing human transporter HEK293 cells expressing human transporter	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Ibaraki, Japan	16DA10	2.6.5.11.3	5.3.2.2.1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Rat/Plasma	TAS-120	2.00-1000 ng/mL	Method validation	LC/MS/MS	[redacted]	No	C-AT120017	4.2.2.1.1
Dog/Plasma	TAS-120	2.00-1000 ng/mL	Method validation	LC/MS/MS	[redacted]	No	C-AT120018	4.2.2.1.2
Rat/Plasma	TAS-120	2.00-1000 ng/mL	Long-term stability	LC/MS/MS	[redacted]	No	C-AT120019	4.2.2.1.3
Dog/Plasma	TAS-120	2.00-1000 ng/mL	Long-term stability	LC/MS/MS	[redacted]	No	C-AT120020	4.2.2.1.4

Abbreviation: LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 薬物動態試験：吸収：単回投与：イヌ

	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)	
	Study No. AE-8215-G (Location in CTD: 4.2.2.5.2)	
Species:	Beagle dogs	
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3	M/3
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution	
Method of Administration:	Oral by gavage	
Dose (mg/kg):	10 mg/3.7 MBq/kg	
Analyte:	Radioactivity	
Assay:	LSC (liquid scintillation counter)	

	Radioactivity Concentration (ng eq. of TAS-120/mL)	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	**Blood**	**Plasma**
PK Parameters:		
C_{max} (ng eq./mL)	903±337	1007±405
T_{max} (hr)	2.0±0.0	1.7±0.6
AUC_{last} (ng eq.·hr/mL)	34300±16800	11100±4000
AUC_{inf} (ng eq.·hr/mL)	83600±67600	16500±5400

Note: Data are expressed as the mean ± standard deviation of 3 animals.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット

			Test Article: TAS-120 (Futibatinib)		
			Study No. 12CB24 (Location in CTD: 4.2.3.2.1)		
Species:	Rat (SPF), Crl:CD(SD)				
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/6	M/6	M/6	M/6	M/6
Feeding Condition:	Fed				
Vehicle/Formulation:	5 mg/mL HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution				
Method of Administration:	Oral by gavage				
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma				
Analyte:	TAS-120				
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)				

			Study No. 12CB24		
Dosing Schedule:	**Every other day**		**Daily**		
Dose (mg/kg):	**30**	**60**	**10**	**20**	**30**
PK Parameters:					
C_{max} (ng/mL)	Day 0				
	1440	1820	644	951	1250
T_{max} (hr)	Day 0				
	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 0				
	6570	8820	2110	4850	5450
C_{max} (ng/mL)	Day 20			Day 9	
	1570	2940	734	1100	
T_{max} (hr)	Day 20			Day 9	
	2.0	2.0	1.0	2.0	
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 20			Day 9	
	8910	18600	3390	6410	

Note: PK parameters were calculated from mean concentrations of 3 rats except for at 0.5, 2, and 8 hours in the 20-mg/kg daily dose group on Day 9 when only 2 rats were used. This exception occurred because the blood collections from 1 rat (Animal No. 11001) were cancelled because the rat was in a poor state on Day 8. For all rats (except for Animal No. 11001) in the 20-mg/kg group, blood

collections were conducted on Day 9 because these rats also discontinued administration on Day 9. For all rats in daily dosing at 30 mg/kg, blood collections were performed on Day 0 only because these rats discontinued administration on Day 3.

2.6.5.4.2 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ

			Test Article: TAS-120 (Futibatinib)		
			Study No. 12CB22 (Location in CTD: 4.2.3.2.4)		
Species:	Beagle dogs				
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/2	M/2	M/2	M/2	M/2
Feeding Condition:	Fed				
Vehicle/Formulation:	5 mg/mL HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution				
Method of Administration:	Oral by gavage				
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma				
Analyte:	TAS-120				
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)				

			Study No. 12CB22		
Dosing Schedule:	**Every other day**		**Daily**		
Dose (mg/kg):	**10**	**30**	**5**	**10**	**30**
PK Parameters:					
C_{max} (ng/mL)	Day 0				
	359	749	415	522	803
T_{max} (hr)	Day 0				
	1.0	1.5	1.0	2.0	1.0
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 0				
	1730	3100	1500	2270	3880
C_{max} (ng/mL)	Day 20			Day 13	
	594	1000	507	1030	
T_{max} (hr)	Day 20			Day 13	
	1.5	2.0	1.5	3.0	
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 20			Day 13	
	3170	4690	2390	5520	

Note: Each value represents the mean (N=2). Blood collections were performed on Day 13 in the 10-mg/kg group for daily dosing instead of on Day 20 because of clinical observation findings and reduced body weight. The blood sample collection on the final day of administration for the 30-mg/kg daily group was cancelled because of toxicity.

2.6.5.4.3 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット

			Test Article: TAS-120 (Futibatinib)	
			Study No. B-7416 (Location in CTD: 4.2.3.2.2)	
Species:	Rat, Crl:CD(SD)			
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3 or F/3	M/3 or F/3	M/3 or F/3	M/3 or F/3
Feeding Condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	0.5 w/v% TC-5M solution (HPMC [hydroxypropyl methylcellulose] solution)			
Method of Administration:	Oral by gavage			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma			
Analyte:	TAS-120			
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)			

			Study No. B-7416	
Dosing Schedule:	**Every other day**			**Daily**
Dose (mg/kg):	**3**	**10**	**30**	**3**
PK Parameters:				
C_{max} (ng/mL)	Day 1			
M	164	630	1010	172
F	271	715	1000	267
T_{max} (hr)	Day 1			
M	2.0	2.0	2.0	1.0
F	1.0	1.0	2.0	1.0
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1			
M	748	2660	6640	641
F	741	2490	5450	862
C_{max} (ng/mL)	Day 27			
M	242	728	1210	276
F	363	940	1770	318
T_{max} (hr)	Day 27			
M	1.0	2.0	2.0	1.0
F	1.0	1.0	1.0	0.5
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 27			

			Study No. B-7416	
Dosing Schedule:	**Every other day**			**Daily**
Dose (mg/kg):	**3**	**10**	**30**	**3**
PK Parameters:				
M	1030	3450	7280	1120
F	1050	2560	5560	953

Note: PK parameters were calculated using the mean of quantitative values (N=3) of the blood sampling time point.

2.6.5.4.4 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ

			Test Article: TAS-120 (Futibatinib)		
			Study No. B-7417 (Location in CTD: 4.2.3.2.5)		
Species:	Beagle dogs				
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3 or F/3	M/3 or F/3	M/5 or F/5	M/3 or F/3	M/5 or F/5
Feeding Condition:	Fed				
Vehicle/Formulation:	0.5 w/v% TC-5M solution (HPMC [hydroxypropyl methylcellulose] solution)				
Method of Administration:	Oral by gavage				
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma				
Analyte:	TAS-120				
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)				

			Study No. B-7417		
Dosing Schedule:	**Every other day**			**Daily**	
Dose (mg/kg):	**1**	**3**	**10**	**0.3**	**3**
PK Parameters:					
C_{max} (ng/mL)	Day 0				
M	163±27.9	267±160	280±73.6	48.4±22.9	222±67.5
F	125±21.0	255±103	321±186	42.8±20.0	218±34.1
T_{max} (hr)	Day 0				
M	1.7±0.6	1.0±0.0	1.4±0.5	1.7±0.6	1.8±0.4
F	1.7±0.6	1.0±0.0	1.4±0.5	1.3±0.6	1.0±0.0
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	Day 0				
M	528±51.2	984±469	1100±225	143±73.9	861±342
F	390±101	773±423	1190±707	99.9±58.0	751±113
C_{max} (ng/mL)	Day 27				
M	187±66.4	401±172	526±465	86.2±16.6	405±260
F	113±16.5	318±106	531±305	29.6±27.4	547±167
T_{max} (hr)	Day 27				
M	1.7±0.6	2.0±0.0	1.8±0.4	1.0±0.0	1.8±0.4
F	1.3±0.6	1.3±0.6	1.6±0.5	0.8±0.3	2.0±0.0

			Study No. B-7417		
Dosing Schedule:	**Every other day**			**Daily**	
Dose (mg/kg):	**1**	**3**	**10**	**0.3**	**3**
PK Parameters:					
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 27				
M	585±160	1670±839	2320±1690	226±53.4	1570±1150
F	379±63.9	1050±298	2110±1060	70.5±74.9	2080±531

Note: Each value represents the mean ± standard deviation (N=3 or 5).

2.6.5.4.5 薬物動態試験：吸収：反復投与：ラット

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)		
	Study No. B-8203 (Location in CTD: 4.2.3.2.3)		
Species:	Rat, Crl:CD(SD) SPF		
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/10 or F/10	M/10 or F/10	M/10 or F/10
Feeding Condition:	Fed		
Vehicle/Formulation:	0.5 w/v% TC-5M solution (HPMC [hydroxypropyl methylcellulose] solution)		
Method of Administration:	Oral by gavage		
Dosing Schedule:	Every other day		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma		
Analyte:	TAS-120		
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)		

	Study No. B-8203		
Dose (mg/kg):	**1**	**3**	**10**
PK Parameters:			
C_{max} (ng/mL)	Day 1		
M	78.8	247	680
F	107	299	848
T_{max} (hr)	Day 1		
M	1.0	1.0	2.0
F	1.0	1.0	2.0
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1		
M	205	909	3080
F	298	1020	4050
C_{max} (ng/mL)	Day 91		
M	92.6	292	622
F	118	432	875
T_{max} (hr)	Day 91		
M	1.0	2.0	2.0
F	1.0	1.0	2.0

		Study No. B-8203	
Dose (mg/kg):	**1**	**3**	**10**
PK Parameters:			
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 91		
M	293	1140	3360
F	369	1160	3160

Note: PK parameters were calculated from the mean of measured concentrations of 3 animals.

2.6.5.4.6 薬物動態試験：吸収：反復投与：イヌ

		Test Article: TAS-120 (Futibatinib)	
		Study No. B-8204 (Location in CTD: 4.2.3.2.6)	
Species:	Beagle dogs		
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3 or F/3	M/3 or F/3	M/3 or F/3
Feeding Condition:	Fed		
Vehicle/Formulation:	0.5 w/v% TC-5M solution (HPMC [hydroxypropyl methylcellulose] solution)		
Method of Administration:	Oral by gavage		
Dosing Schedule:	Every other day		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma		
Analyte:	TAS-120		
Assay:	LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)		

		Study No. B-8204	
Dose (mg/kg):	**0.3**	**1**	**3**
PK Parameters:			
C_{max} (ng/mL)	Day 1		
M	39.3±7.85	112±40.1	304±235
F	55.1±4.66	146±9.07	331±93.5
T_{max} (hr)	Day 1		
M	1.0±0.0	1.0±0.0	1.3±0.6
F	1.0±0.0	1.3±0.6	1.3±0.6
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1		
M	106±17.2	327±94.3	994±573
F	133±14.6	477±107	1120±583
C_{max} (ng/mL)	Day 91		
M	51.2±11.1	165±28.5	413±NC[a]
F	44.1±14.5	149±63.6	393±121
T_{max} (hr)	Day 91		
M	0.8±0.3	1.0±0.0	2.0±NC[a]
F	1.3±0.6	1.3±0.6	2.0±0.0

		Study No. B-8204	
Dose (mg/kg):	**0.3**	**1**	**3**
PK Parameters:			
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 91		
M	144±23.6	520±110	1470±NC[a]
F	135±48.8	445±233	1610±520

[a] At Week 13 (Day 91), 1 animal (No. 4003) in the 3-mg/kg group was excluded from the calculation for the group mean value because the concentration (96.1 ng/mL) in the sample was abnormally higher than those in other samples collected from different animals at same time point (all of the other samples were below the lower limit of quantification [BLQ: <2.00 ng/mL]). The standard deviation was not calculated.

Abbreviation: NC: not calculated

Note: Mean of PK parameters with standard deviation was calculated from the values of 3 animals.

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.5.1 薬物動態試験：組織分布：単回投与：アルビノラット

	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. [redacted]040-078 (Location in CTD: 4.2.2.3.3)
Species: Rat, Crl:CD (SD)	
Gender (M/F)/Number of Animals: M/1 per each time point	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 10 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 5.25 MBq/mg	
Analysis: Quantitative whole-body autoradiography	
Sampling Time: 1, 5, 12, 24, and 48 hours after dosing	

			Study No. [redacted]040-078		
	Concentration (ng eq./mL or g)				
Tissues/Organs	**1 hr**	**5 hr**	**12 hr**	**24 hr**	**48 hr**
Blood	584 (1.00)	823 (1.00)	380 (1.00)	416 (1.00)	ND (NC)
Cerebrum	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Cerebellum	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Spinal cord	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Hypophysis	1066 (1.83)	1268 (1.54)	221 (0.582)	273 (0.656)	ND (NC)
Eyeball	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Harderian gland	1048 (1.79)	2571 (3.12)	840 (2.21)	767 (1.84)	211 (NC)
Submaxillary gland	1049 (1.80)	1144 (1.39)	443 (1.17)	326 (0.784)	ND (NC)
Thyroid gland	1796 (3.08)	1994 (2.42)	811 (2.13)	777 (1.87)	482 (NC)
Thymus	438 (0.750)	653 (0.793)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Heart	1130 (1.93)	1056 (1.28)	426 (1.12)	549 (1.32)	355 (NC)
Lung	770 (1.32)	485 (0.589)	350 (0.921)	410 (0.986)	228 (NC)

	Study No. [redacted]040-078				
	Concentration (ng eq./mL or g)				
Tissues/Organs	**1 hr**	**5 hr**	**12 hr**	**24 hr**	**48 hr**
Liver	8119 (13.9)	4123 (5.01)	1108 (2.92)	850 (2.04)	512 (NC)
Kidney	3013 (5.16)	3606 (4.38)	629 (1.66)	679 (1.63)	513 (NC)
Adrenal gland	3474 (5.95)	2940 (3.57)	813 (2.14)	759 (1.82)	238 (NC)
Spleen	1049 (1.80)	936 (1.14)	252 (0.663)	496 (1.19)	ND (NC)
Pancreas	1533 (2.63)	1146 (1.39)	309 (0.813)	346 (0.832)	ND (NC)
Stomach	1579 (2.70)	2207 (2.68)	280 (0.737)	521 (1.25)	ND (NC)
Small intestine	2304 (3.95)	6308 (7.66)	1321 (3.48)	796 (1.91)	ND (NC)
Large intestine	531 (0.909)	596 (0.724)	786 (2.07)	362 (0.870)	ND (NC)
Epididymis	344 (0.589)	543 (0.660)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Testis	ND (NC)	308 (0.374)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Prostate gland	782 (1.34)	852 (1.04)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Urinary bladder	619 (1.06)	1812 (2.20)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
White fat	686 (1.17)	714 (0.868)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Brown fat	1339 (2.29)	1349 (1.64)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Skin	805 (1.38)	1368 (1.66)	2067 (5.44)	1161 (2.79)	1369 (NC)
Skeletal muscle	558 (0.955)	565 (0.687)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)
Bone marrow	723 (1.24)	811 (0.985)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)

Abbreviations: NC: not calculated; ND: not determined
Note: Figures in parentheses were expressed as the ratio of the concentration in the tissue relative to that in the blood.
The lower limit of quantification and upper limit of quantification were 200 ng eq./g or mL and 100000 ng eq./g or mL, respectively.

2.6.5.5.2 薬物動態試験：組織分布：単回投与：有色ラット

	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. AE-8076-G (Location in CTD: 4.2.2.3.2)
Species: Rats (Iar: Long-Evans)	
Gender (M/F)/Number of Animals: M/1 per each time point	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 10 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 5.25 MBq/mg	
Analysis: Quantitative whole-body autoradiography	
Sampling Time: 1, 4, 12, 24, 48, 168, and 336 hours after dosing	

				Study No. AE-8076-G			
	Concentration (ng eq./mL or g)						
Tissues/Organs	**1 hr**	**4 hr**	**12 hr**	**24 hr**	**48 hr**	**168 hr**	**336 hr**
Adrenal gland	4809 (6.73)	2201 (2.80)	1629 (2.80)	815 (1.73)	659 (1.60)	255 (0.73)	NS (NC)
Blood	715 (1.00)	787 (1.00)	581 (1.00)	471 (1.00)	411 (1.00)	347 (1.00)	316 (1.00)
Bone	326 (0.46)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Bone marrow	1105 (1.55)	855 (1.09)	291 (0.50)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Brown fat	1501 (2.10)	714 (0.91)	195 (0.34)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebellum	124 (0.17)	99 (0.13)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebrum	115 (0.16)	90 (0.11)	144 (0.25)	132 (0.28)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Epididymis	724 (1.01)	279 (0.35)	211 (0.36)	118 (0.25)	188 (0.46)	NS (NC)	NS (NC)
Eyeball (tissues excluded uveal tract and retinal epithelial cells)	BLQ (NC)	85 (0.11)	79 (0.14)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)
Fat	788 (1.10)	362 (0.46)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Harderian gland	2219 (3.10)	1973 (2.51)	1030 (1.77)	661 (1.40)	659 (1.60)	NS (NC)	NS (NC)
Heart	1485 (2.08)	838 (1.06)	546 (0.94)	453 (0.96)	421 (1.02)	182 (0.52)	118 (0.37)
Kidney	3831 (5.36)	2244 (2.85)	1365 (2.35)	543 (1.15)	677 (1.65)	420 (1.21)	145 (0.46)

				Study No. AE-8076-G			
	Concentration (ng eq./mL or g)						
Tissues/Organs	**1 hr**	**4 hr**	**12 hr**	**24 hr**	**48 hr**	**168 hr**	**336 hr**
Large intestine	1050 (1.47)	307 (0.39)	483 (0.83)	397 (0.84)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Liver	6330 (8.85)	3488 (4.43)	1567 (2.70)	616 (1.31)	778 (1.89)	237 (0.68)	NS (NC)
Lung	1195 (1.67)	635 (0.81)	370 (0.64)	290 (0.62)	284 (0.69)	109 (0.31)	BLQ (NC)
Mandibular gland	1589 (2.22)	1094 (1.39)	440 (0.76)	256 (0.54)	224 (0.55)	NS (NC)	NS (NC)
Mesenteric lymph nodes	1245 (1.74)	1320 (1.68)	551 (0.95)	199 (0.42)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Pancreas	1621 (2.27)	991 (1.26)	696 (1.20)	226 (0.48)	284 (0.69)	182 (0.52)	NS (NC)
Pituitary gland	1024 (1.43)	994 (1.26)	635 (1.09)	256 (0.54)	376 (0.91)	NS (NC)	NS (NC)
Prostate gland	1095 (1.53)	642 (0.82)	305 (0.52)	168 (0.36)	98 (0.24)	NS (NC)	NS (NC)
Skeletal muscle	634 (0.89)	339 (0.43)	141 (0.24)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Skin (pigmented)	706 (0.99)	497 (0.63)	288 (0.50)	327 (0.69)	233 (0.57)	BLQ (NC)	114 (0.36)
Skin (white)	1218 (1.70)	1817 (2.31)	1957 (3.37)	1846 (3.92)	1958 (4.76)	NS (NC)	NS (NC)
Small intestine	48432 (67.74)	30938 (39.31)	7431 (12.79)	344 (0.73)	119 (0.29)	NS (NC)	NS (NC)
Spinal cord	106 (0.15)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Spleen	1721 (2.41)	787 (1.00)	845 (1.45)	326 (0.69)	229 (0.56)	100 (0.29)	NS (NC)
Stomach	6711 (9.39)	1253 (1.59)	551 (0.95)	548 (1.16)	107 (0.26)	NS (NC)	NS (NC)
Testis	254 (0.36)	271 (0.34)	150 (0.26)	115 (0.24)	165 (0.40)	BLQ (NC)	NS (NC)
Thymus	680 (0.95)	515 (0.65)	212 (0.36)	124 (0.26)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Thyroid gland	1774 (2.48)	1735 (2.20)	1567 (2.70)	707 (1.50)	706 (1.72)	401 (1.16)	NS (NC)
Urinary bladder	1527 (2.14)	1710 (2.17)	322 (0.55)	97 (0.21)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Uveal tract and retinal epithelial cells	5950 (8.32)	9685 (12.31)	10223 (17.60)	5803 (12.32)	7870 (19.15)	2463 (7.10)	2197 (6.95)

Abbreviations: BLQ: below the lower limit of quantification; NC: not calculated; NS: not specified
Note: Figures in parentheses are expressed as the ratio of the concentration in the tissue relative to that in the blood.
The upper limit of quantification and the lower limit of quantification were 142279 and 72 ng eq./g or mL, respectively.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
Study System: Human plasma, albumin, α1-acid glycoprotein, and γ-globulin. Mouse plasma, Rat plasma, and Dog plasma	
Target Entity, Test System, and Method: TAS-120, equilibrium dialysis followed by LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)	

		Study No. 16DA16 (Location in CTD: 5.3.2.1.1)	
Species	**Matrix**	**Concentration Tested (μmol/L)**	**% Bound**
Human	Plasma	0.2	95.59±0.27
Human	Plasma	1	95.26±0.14
Human	Plasma	5	95.17±0.03
Human	Albumin	0.2	89.96±0.24
Human	Albumin	1	89.94±0.24
Human	Albumin	5	89.68±0.43
Human	α1-acid glycoprotein	0.2	83.57±6.95
Human	α1-acid glycoprotein	1	87.53±2.69
Human	α1-acid glycoprotein	5	85.76±0.70
Human	γ-globulin	0.2	11.50±0.34
Human	γ-globulin	1	9.06±1.41
Human	γ-globulin	5	10.10±1.27

		Study No. 19DB08 (Location in CTD: 4.2.2.3.1)	
Species	**Matrix**	**Concentration Tested (μmol/L)**	**% Bound**
Mouse	Plasma	0.2	96.11±0.19
Mouse	Plasma	1	96.29±0.16
Mouse	Plasma	5	96.36±0.06
Rat	Plasma	0.2	95.79±0.05
Rat	Plasma	1	95.90±0.05
Rat	Plasma	5	95.76±0.14
Dog	Plasma	0.2	90.40±2.57
Dog	Plasma	1	91.72±0.09
Dog	Plasma	5	91.60±0.29

Note: Equilibrium dialysis time: 8 hours. Each value represents the mean ± standard deviation of 3 determinations.

2.6.5.7 薬物動態試験：ヒト血液中分布

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 16DA16 (Location in CTD: 5.3.2.1.1)
Study System: Human blood	
Target Entity, Test System, and Method: TAS-120, incubation then centrifugation followed by LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)	

Species	**Incubation Time (min)**	**Concentration Tested (μmol/L)**	**Blood/Plasma Concentration Ratio**
Human	5	0.2	0.625±0.042
Human	5	1	0.602±0.013
Human	5	5	0.664±0.049
Human	15	0.2	0.592±0.028
Human	15	1	0.616±0.029
Human	15	5	0.629±0.011
Human	30	0.2	0.616±0.033
Human	30	1	0.570±0.016
Human	30	5	0.603±0.016
Human	60	0.2	0.554±0.008
Human	60	1	0.556±0.008
Human	60	5	0.589±0.036

Note: Each value represents the mean ± standard deviation of 3 determinations.

2.6.5.8 薬物動態試験：代謝：In vitro

2.6.5.8.1 薬物動態試験：代謝：ミクロソーム及び肝細胞

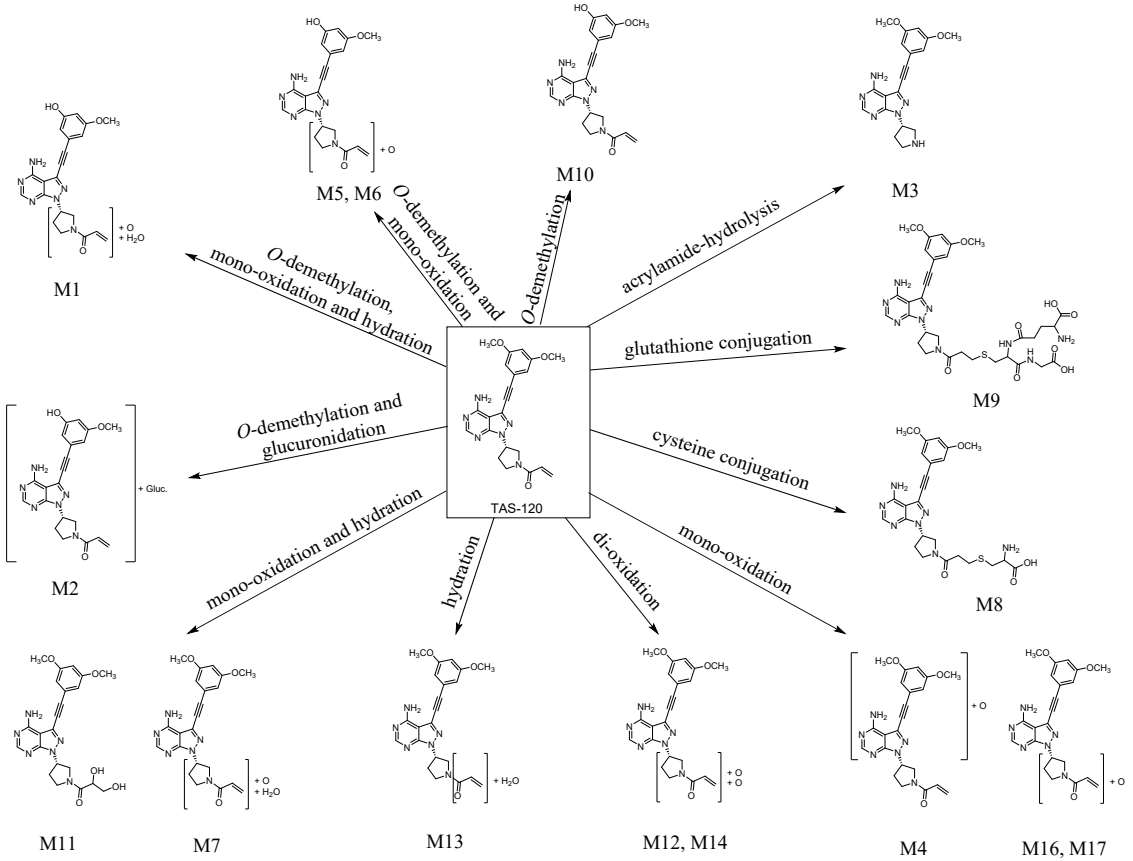
	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 18DB26 (Location in CTD: 5.3.2.2.4)
Study System: Pooled liver microsomes and hepatocytes (rat, dog, and human)	
Target Entity, Test System, and Method: TAS-120, incubation then centrifugation followed by LC/RAD/MS (liquid chromatography–radioactivity detection–tandem mass spectrometry)	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 5.25 MBq/mg	
Incubation Time: 60 min for microsomes, 120 min for hepatocytes	
Concentration: 10 µmol/L	

Metabolite Compositions in Samples Incubated with Hepatocytes				
	Percentage of Peak Area in Radio Chromatogram (Hepatocytes)			
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Proposed Metabolic Reaction**
Compound				
Parent	41.92	61.96	75.23	Unchanged form
M2	RHa	ND	1.76	*O*-demethylation and glucuronidation
M3	RHb	4.02	3.10	Acrylamide-hydrolysis
M8	58.08	34.02	10.12	Cysteine conjugation
M9			9.78	Glutathione conjugation

Abbreviation: ND: not determined
% Area: percentage of peak area = (regional area of interest / total area of peaks) × 100. RHa and RHb: Components were detectable by only MS.

2.6.5.8.2　薬物動態試験：推定代謝経路：ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 18DB26 (Location in CTD: 5.3.2.2.4)



Gluc: glucuronosyl

2.6.5.8.3 薬物動態試験：代謝：In vitro

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 19DB06 (Location in CTD: 5.3.2.2.5)
Study System: Recombinant human cytochrome P450 (rhCYP), human liver microsomes, and S9 fraction	
Target Entity, Test System, and Method: TAS-120, incubation then centrifugation followed by LC/MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)	
Concentration: 0.5 μmol/L	
Incubation Time: 60 min	

Remaining TAS-120 Concentration Ratio after 1-hour Incubation with rhCYP enzymes	
rhCYP enzyme (rhCYP concentration)	**Remaining TAS-120 Concentration Ratio[a] (SD)**
CYP1A2 (20 nmol/L)	0.94 (0.04)
CYP2B6 (20 nmol/L)	0.94 (0.02)
CYP2C8 (20 nmol/L)	0.96 (0.04)
CYP2C9 (20 nmol/L)	0.75 (0.03)
CYP2C19 (20 nmol/L)	0.94 (0.03)
CYP2D6 (20 nmol/L)	0.88 (0.04)
CYP3A4 (20 nmol/L)	0.15 (0.01)
CYP3A5 (20 nmol/L)	0.35 (0.01)

			Study No. 19DB06		
Scaled CL_{int} of TAS-120 in rhCYP Enzymes and % Contribution of CYP Enzymes Scaled to Human Liver Microsomes					
rhCYP enzyme	**CL_{int} (μL/min/pmol CYP)**	**ISEF[b]**	**CYP Abundance[b] (pmol CYP/mg protein)**	**CL_{int} (μL/min/mg protein)**	**% Contribution**
CYP2C9	0.0645	0.78	73	3.67	4.9
CYP2D6	0.00	0.75	8	0.00	0.0
CYP3A4	1.64	0.24	137	54.0	71.9
CYP3A5	0.707	0.24	103	17.5	23.2
CYP3A					95.1[c]

Effect of Specific CYP Inhibitors on CL_{int} of TAS-120 and % Contribution in Human Liver Microsomes				
Enzyme	**Inhibitor**	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**	**% Inhibition**	**% Contribution**
	Control	16.4		
CYP2C9	20 µmol/L tienilic acid	14.8	10.2	10.5
CYP2D6	2 µmol/L paroxetine	14.6	10.9	11.2
CYP3A4	1 µmol/L CYP3cide	5.17	68.5	70.5
CYP3A5				7.9[d]
CYP3A	5 µmol/L azamulin	3.92	76.2	78.3
	NADPHgs (−)	1.56		

	Study No. 19DB06		
Effect of Pan-CYP or –GST Inhibitors on CL_{int} of TAS-120 and % Inhibition in Human Liver S9 Fraction			
Inhibitor	**Inhibited enzyme**	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**	**% Inhibition**
control		10.6	
1000 µmol/L 1-aminobenzotriazole + 20 µmol/L tienilic acid	Pan-CYP	6.28	40.9
100 µmol/L ethacrynic acid	Pan-GST	10.0	6.0
NADPHgs (−) and GSH (−)		2.34	

fm Values of TAS-120 by CYP Enzymes and GST		
Enzyme	**fm Based on rhCYP Enzymes**	**fm Based on Human Liver Microsomes with Specific Inhibitor**
CYP2C9	0.04	0.09
CYP2D6	0.00	0.10
CYP3A4	0.63	0.61
CYP3A5	0.20	0.07
CYP3A	0.83	0.68
GST	0.13	

[a] Remaining TAS-120 concentration ratio = (mean TAS-120 concentration after incubation with rhCYP enzyme) / (mean TAS-120 concentration after incubation with control microsomes).
[b] Intersystem extrapolation factor (ISEF) and CYP abundance were provided from Simcyp Version 18, Release 1 (Certara UK Limited).
[c] Sum of % contribution for CYP3A4 and CYP3A5.
[d] Calculated by subtracting % contribution for CYP3A4 from that for CYP3A.
Abbreviations: CL_{int}: intrinsic clearance; fm: fraction metabolized; GSH: glutathione; GST: glutathione S-transferase; ISEF: intersystem extrapolation factor; NADPHgs: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form generating system; rhCYP: recombinant human cytochrome P450; SD: standard deviation

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo

	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 18DB27 (Location in CTD: 4.2.2.4.1)
Gender (M/F)/Number of Animals: Sprague-Dawley Rat M/3, Beagle Dog M/3	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 10 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 5.25 MBq/mg	
Method: LC/RAD/MS (liquid chromatography–radioactivity detection–tandem mass spectrometry)	

					Study No. 18DB27
Species	**Sample**	**Sampling Time or Period**	**Parent or Metabolite**	**% of Total Radioactivity for Plasma or Percent of Dose for Excreta**	**Proposed Metabolic Reaction**
Rat	Plasma	2 hr	M8	13.36	Cysteine conjugation
Rat	Plasma	2 hr	TAS-120	77.14	Unchanged (TAS-120)
Rat	Urine	0-8 hr	M21	0.75	Mono-oxidation and *N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Urine	0-8 hr	M11		Mono-oxidation and hydration
Rat	Urine	0-8 hr	M13	0.24	Hydration
Rat	Urine	0-8 hr	M14		Di-oxidation
Rat	Urine	0-8 hr	M23	0.18	Mono-oxidation and *N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Urine	0-8 hr	M24	1.03	*N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Bile	0-4 hr	M18	1.43	Mono-oxidation and glucuronidation
Rat	Bile	0-4 hr	M2	3.00	*O*-demethylation and glucuronidation
Rat	Bile	0-4 hr	M8	9.55	Cysteine conjugation
Rat	Bile	0-4 hr	M13	1.32	Hydration
Rat	Bile	0-4 hr	M24	2.93	*N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Feces	0-24 hr	M8	7.37	Cysteine conjugation
Rat	Feces	0-24 hr	M21	7.34	Mono-oxidation and *N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Feces	0-24 hr	M11		Mono-oxidation and hydration

					Study No. 18DB27
Species	**Sample**	**Sampling Time or Period**	**Parent or Metabolite**	**% of Total Radioactivity for Plasma or Percent of Dose for Excreta**	**Proposed Metabolic Reaction**
Rat	Feces	0-24 hr	M22	6.58	Hydration
Rat	Feces	0-24 hr	M24	4.47	*N*-acetylcysteine conjugation
Rat	Feces	0-24 hr	TAS-120	2.30	Unchanged (TAS-120)
Dog	Plasma	1 hr	M8	8.01	Cysteine conjugation
Dog	Plasma	1 hr	TAS-120	84.63	Unchanged (TAS-120)
Dog	Urine	0-8 hr	M20	0.08	*O*-demethylation and sulfation
Dog	Urine	0-8 hr	M8	0.28	Cysteine conjugation
Dog	Feces	0-24 hr	M19	4.30	Mono-oxidation and sulfation
Dog	Feces	0-24 hr	M20	2.96	*O*-demethylation and sulfation
Dog	Feces	0-24 hr	M8	13.69	Cysteine conjugation
Dog	Feces	0-24 hr	M10	3.98	*O*-demethylation
Dog	Feces	0-24 hr	TAS-120	28.34	Unchanged (TAS-120)

Note: All the plasma and excreta were collected in a different study (Study Nos. AE-8214-G and AE-8215-G).

2.6.5.10 薬物動態試験：排泄

2.6.5.10.1 薬物動態試験：排泄：ラット

		Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
		Study No. AE-8214-G (Location in CTD: 4.2.2.5.1)
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution	
Method of Administration:	Oral by gavage	
Dose (mg/kg):	10 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg	
Analyte:	Radioactivity	
Assay:	LSC (liquid scintillation counter)	
Species:	Rat, Crl:CD (SD)	Rat, bile-duct cannulated, Crl:CD (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3	M/3

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)						
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Expired Air**	**Total**	**Bile**	**Urine**	**Total**
0 – 4 hr					25.8±4.0	0.6±0.0	26.4±4.0
0 – 8 hr	3.2±0.4		0.0±0.0		37.9±5.9	2.0±1.3	39.8±7.2
0 – 24 hr	4.5±0.4	65.9±7.8	0.0±0.0	70.4±7.5	57.5±4.2	4.1±0.5	61.5±4.5
0 – 48 hr	4.7±0.6	90.7±2.3	0.0±0.0	95.4±2.0	61.0±3.7	4.6±0.4	65.6±4.1
0 – 72 hr	4.7±0.6	91.8±2.1	0.0±0.0	96.5±1.6			
0 – 96 hr	4.7±0.5	92.1±2.0	0.0±0.0	96.8±1.5			
0 – 120 hr	4.8±0.6	92.2±1.9	0.0±0.0	97.0±1.5			
Cage washing (120 hr)				0.0±0.0			
Carcass (120 hr)				1.7±0.5			
Total Recovery				98.6±1.0			

Note: Data are expressed as the mean ± standard deviation of 3 animals.

2.6.5.10.2 薬物動態試験：排泄：イヌ

	Test Article: [^{14}C]TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. AE-8215-G (Location in CTD: 4.2.2.5.2)
Species:	Beagle dogs
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) solution
Method of Administration:	Oral by gavage
Dose (mg/kg):	10 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg
Analyte:	Radioactivity
Assay:	LSC (liquid scintillation counter)

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)		
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Total**
0–8 hr	0.7±0.1		
0–24 hr	1.1±0.1	79.5±2.2	80.6±2.2
0–48 hr	1.2±0.1	98.0±1.2	99.2±1.2
0–72 hr	1.2±0.2	98.7±1.2	100.0±1.1
0–96 hr	1.3±0.1	99.1±1.0	100.3±0.9
0–120 hr	1.3±0.1	99.3±0.8	100.6±0.8
0–144 hr	1.3±0.1	99.5±0.8	100.8±0.7
0–168 hr	1.3±0.1	99.6±0.7	100.9±0.6
Cage washing (168 hr)			0.2±0.1
Total recovery			101.1±0.7

Note: Data are expressed as the mean ± standard deviation of 3 animals.

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.11.1 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 18DB18 (Location in CTD: 5.3.2.2.3)
Type of Study: In vitro evaluation of TAS-120 as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes	
Method: The half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) for CYP enzymes in reversible and time-dependent inhibition was evaluated in non-dilution assay. To evaluate TAS-120 as a reversible inhibitor of CYP activity, human liver microsomes from a pool of 50 individuals were incubated with marker substrates and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form generating system (NADPHgs) in the presence or absence of TAS-120. To evaluate TAS-120 as a time-dependent inhibitor of CYP activity, TAS-120 was pre-incubated with human liver microsomes and NADPHgs for 30 minutes prior to incubation with marker substrates.	

Parameters of Inhibition by TAS-120 for CYP Enzymes in Reversible and Time-Dependent Inhibition

CYP Isoform	**Marker Reaction**	**Reversible Inhibition IC_{50} Value (µmol/L)**	**Time-Dependent Inhibition IC_{50} Value (µmol/L)**	**IC_{50} Shift[a]**	**K_I Value (µmol/L)**	**K_{inact} Value (min^{-1})**
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>50	>50	NC		
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	>50	>50	NC		
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	8.14	13.3	0.6		
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	23.9	>50	NC		
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	26.5	28.4	0.9		
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-deethylation	>50	>50	NC		
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation	>50	14.0	NC	24.6	0.0766
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation	>50	6.38	NC	62.4	0.136

[a] IC_{50} shift = IC_{50} for reversible inhibition / IC_{50} for time-dependent inhibition.

Abbreviations: IC_{50}: 50% inhibitory concentration; K_I: concentration causing half-maximal inactivation; K_{inact}: maximal inactivation rate constant; NC: not calculated

2.6.5.11.2 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. XT133007 (Location in CTD: 5.3.2.2.7)
Type of Study: In Vitro evaluation of TAS-120 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	
Method: Enzyme activity was determined by high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. Incubations were performed in situ in human hepatocyte cultures with probe substrate added at a concentration equivalent to 10 K_m. To assess the effect of TAS-120 on messenger ribonucleic acid, hepatocytes were harvested with Buffer RLT to isolate ribonucleic acid, which was analyzed by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction**.**	

Activity Fold Change[a]				
Treatment	**Concentration**	**Phenacetin**	**Bupropion**	**Midazolam**
Dimethyl sulfoxide (Control)	0.1% (v/v)	1.00	1.00	1.00
TAS-120	0.5 µmol/L	1.97±0.14	1.43±0.33	0.997±0.127
TAS-120	5 µmol/L	3.23±0.83	1.33±0.56	0.930±0.513
TAS-120	50 µmol/L	0.134 (n=1)	0.220 (n=2)	0.102 (n=2)
Flumazenil	25 µmol/L	1.20±0.06	1.25±0.26	1.12±0.17
Omeprazole	50 µmol/L	30.0±22.3	NA	NA
Phenobarbital	750 µmol/L	NA	6.75±2.58	NA
Rifampin	20 µmol/L	NA	NA	5.15±1.37
mRNA Fold Change[a]				
Treatment	**Concentration**	**CYP1A2**	**CYP2B6**	**CYP3A4**
Dimethyl sulfoxide (Control)	0.1% (v/v)	1.00	1.00	1.00
TAS-120	0.5 µmol/L	2.04±1.01	2.28±0.237	1.41±0.462
TAS-120	5 µmol/L	2.84±0.431	2.20±0.545	1.98±0.767
TAS-120	50 µmol/L	0.280±0.206	1.34±0.436	2.85±2.32
Flumazenil	25 µmol/L	1.23±0.218	1.18±0.205	1.35±0.396
Omeprazole	50 µmol/L	37.6±15.5	NA	NA
Phenobarbital	750 µmol/L	NA	10.5±5.29	NA
Rifampin	20 µmol/L	NA	NA	18.9±12.6

[a] Fold change = activity of test article treated cells / activity of vehicle control.
Abbreviation: NA: not applicable
Note: Values are the average of 3 cultures unless otherwise stated.

2.6.5.11.3 薬物動態試験：トランスポーターとの薬物相互作用

	Test Article: TAS-120 (Futibatinib)
	Study No. 16DA10 (Location in CTD: 5.3.2.2.1)
Type of Study: In vitro evaluation of interactions between TAS-120 and transporters	
Method: The transcellular transport assay was applied for the evaluations of the interactions of TAS-120 with ATP-binding cassette (ABC) transporters using LLC-PK1 cells expressing human p-glycoprotein (P-gp) and MDCKII cells expressing breast cancer resistance protein (BCRP). The cellular uptake assay was applied to evaluate interactions of TAS-120 with solute carrier (SLC) transporter family using HEK293 cells expressing organic anion transporter polypeptide(OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, multidrug and toxin extrusion (MATE)1, and MATE2K. Concentrations of TAS-120 were determined by LC/MS/MS. Cyclosporin A was used as an inhibitor for P-gp, OATP1B1, and OATP1B3. Ko143 was used as an inhibitor for BCRP. Probenecid was used as an inhibitor for OAT1 and OAT3. Cimetidine was used as an inhibitor for OCT2, MATE1, and MATE2K. Flux ratio is a ratio of permeability from basolateral-to-apical direction to permeability from apical-to-basolateral direction. Net flux ratio is a ratio of flux ratio of cells expressing the transporter to flux ratio of cells without the transporter. % of control = 100 × mean value of net flux ratio or uptake volume (with typical inhibitors or TAS-120) / mean value of net flux ratio or uptake volume (without typical inhibitors or TAS-120)	

Effects of TAS-120 and Cyclosporine A on P-gp-Mediated Transcellular Transport of [^{3}H]Verapamil			
TAS-120 Concentration (µmol/L)	**Net Flux Ratio at 2 Hours**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (µmol/L)**
0 (control)	12.27±1.51	100.0	0.296 (0.166-0.427)
0.03	10.18±1.15	81.4	
0.1	8.34±0.86	65.1	
0.3	7.13±1.70	54.4	
1	4.62±1.08	32.1	
3	3.13±1.38	18.9	
10	2.30±0.75	11.6	
30	1.89±0.33	7.9	
0 (+10 µmol/L CsA)	1.68±0.57	6.0	

	Study No. 16DA10		
Concentration-Dependent Transcellular Transport of TAS-120 across LLC-PK1 Cells Expressing Human P-gp and Mock-Transfected LLC-PK1 Cells			
TAS-120 Concentration (μmol/L)	**Flux Ratio at 2 Hours**		**Net Flux Ratio**
	P-gp	**Mock**	
0.3	10.42±0.81	1.72±0.33	6.05±1.26
1	12.27±0.50	1.79±0.37	6.85±1.44
10	3.73±0.83	1.37±0.26	2.73±0.80
30	2.88±0.62	1.05±0.21	2.73±0.80

Effects of TAS-120 and Ko143 on BCRP-Mediated Transcellular Transport of [^{3}H]Prazosin			
TAS-120 Concentration (μmol/L)	**Net Flux Ratio at 2 Hours**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (μmol/L)**
0 (control)	4.76±1.02	100.0	0.348 (0.210-0.487)
0.03	4.88±0.84	103.2	
0.1	4.87±0.65	103.1	
0.3	3.07±0.82	55.0	
1	1.76±0.23	20.3	
3	1.11±0.31	2.9	
10	1.18±0.16	4.9	
30	1.04±0.24	1.1	
0 (+10 μmol/L Ko143)	0.99±0.17	0.0	

	Study No. 16DA10		
Concentration-Dependent Transcellular Transport of TAS-120 across MDCKII Cells Expressing Human BCRP and Parent MDCKII Cells			
TAS-120 Concentration (μmol/L)	**Flux Ratio at 2 Hours**		**Net Flux Ratio**
	BCRP	**Parent**	
0.3	5.64±1.07	3.11±0.94	1.81±0.65
1	2.16±0.14	1.22±0.12	1.77±0.20
10	2.07±0.59	2.54±0.72	0.81±0.33
30	1.29±0.36	2.60±1.44	0.50±0.31

Effects of TAS-120 and Cyclosporine A on Uptake of [^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide in HEK293 Cells Expressing OATP1B1			
TAS-120 Concentration (µmol/L)	**Uptake Volume (µL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (µmol/L)**
0 (control)	102.02±6.87	100.0	2.845 (1.893-3.797)
0.03	121.09±2.47	119.0	
0.1	123.33±11.18	121.2	
0.3	95.94±5.75	94.0	
1	76.43±3.01	74.6	
3	51.50±3.53	49.8	
10	16.66±1.33	15.2	
30	10.35±0.55	8.9	
60	7.39±1.85	6.0	
0 (+10 µmol/L CsA)	0.00±0.00	0.0	
0 (mock)	1.37±0.10	NA	

Effect of Cyclosporine A on Uptake of TAS-120 in HEK293 Cells Expressing OATP1B1 and Mock-Transfected HEK293 Cells		
TAS-120 Concentration (µmol/L)	**Uptake Volume (µL/5 min/mg protein)**	
	OATP1B1	**Mock**
0.1 (control)	126.89±10.80	149.26±13.85
0.1 (+ 10 µmol/L CsA)	113.55±18.37	152.56±10.32

		Study No. 16DA10	
Effects of TAS-120 and Cyclosporine A on Uptake of [^{3}H]estradiol 17β-D-glucuronide in HEK293 Cells Expressing OATP1B3			
TAS-120 Concentration (μmol/L)	**Uptake Volume (μL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (μmol/L)**
0 (control)	13.85±1.64	100.0	16.418 (6.333-26.504)
0.03	14.18±0.90	102.6	
0.1	15.09±1.89	109.9	
0.3	17.49±0.22	129.1	
1	17.85±0.45	132.0	
3	18.65±0.62	138.5	
10	6.96±0.95	44.8	
30	5.84±0.54	35.8	
60	3.82±0.66	19.6	
0 (+10 μmol/L CsA)	1.14±0.99	1.8	
0 (mock)	1.37±0.10	NA	

Effect of Cyclosporine A on Uptake of TAS-120 in HEK293 Cells Expressing OATP1B3 and Mock-Transfected HEK293 Cells		
TAS-120 Concentration (μmol/L)	**Uptake Volume (μL/5 min/mg protein)**	
	OATP1B3	**Mock**
0.1 (control)	155.38±10.32	149.26±13.85
0.1 (+10 μmol/L CsA)	140.23±12.89	152.56±10.32

	Study No. 16DA10

Effects of TAS-120 and Probenecid on Uptake of [^{3}H]*p*-Aminohippuric Acid in HEK293 Cells Expressing OAT1			
TAS-120 (μmol/L)	**Uptake Volume (μL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (μmol/L)**
0 (control)	115.11±2.14	100.0	>60
0.03	121.78±6.77	105.8	
0.1	126.90±6.57	110.3	
0.3	119.30±8.24	103.7	
1	103.61±10.44	90.0	
3	114.95±4.50	99.9	
10	97.25±6.94	84.4	
30	81.94±0.56	71.1	
60	88.66±2.09	76.9	
0 (+200 μmol/L probenecid)	3.39±0.51	2.5	
0 (mock)	0.53±0.46	NA	
Effects of TAS-120 and Probenecid on Uptake of [^{3}H]Estrone 3-sulfate in HEK293 Cells Expressing OAT3			
TAS-120 (μmol/L)	**Uptake Volume (μL/min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (μmol/L)**
0 (control)	28.83±8.38	100.0	>60
0.03	34.64±8.33	121.3	
0.1	32.08±2.28	111.9	
0.3	34.85±1.64	122.1	
1	32.27±4.19	112.6	
3	20.32±1.17	68.8	
10	22.00±2.26	75.0	
30	18.01±3.24	60.3	
60	21.65±0.78	73.7	
0 (+200 μmol/L probenecid)	3.02±0.13	5.3	
0 (mock)	1.57±0.26	NA	

Effects of TAS-120 and Cimetidine on Uptake of [^{14}C]Tetraethylammonium in HEK293 Cells Expressing OCT2			
TAS-120 (µmol/L)	**Uptake Volume (µL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (µmol/L)**
0 (control)	26.40±0.86	100.0	>60
0.03	23.14±1.39	87.7	
0.1	22.26±0.66	84.3	
0.3	22.78±2.40	86.3	
1	22.83±3.29	86.5	
3	23.84±1.84	90.3	
10	20.15±2.59	76.4	
30	21.93±1.95	83.1	
60	20.56±0.62	77.9	
0 (+1000 µmol/L cimetidine)	5.70±0.34	21.6	
0 (mock)	0.00±0.00	NA	

	Study No. 16DA10		
Effects of TAS-120 and Cimetidine on Uptake of [^{14}C]Tetraethylammonium in HEK293 Cells Expressing MATE1			
TAS-120 (µmol/L)	**Uptake Volume (µL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (µmol/L)**
0 (control)	37.08±2.25	100.0	5.687 (3.275-8.099)
0.03	42.62±0.95	115.0	
0.1	42.54±2.42	114.7	
0.3	31.95±4.80	86.2	
1	30.18±1.46	81.4	
3	24.45±2.57	65.9	
10	9.27±1.17	25.0	
30	9.95±0.61	26.8	
60	8.07±0.59	21.8	
0 (+100 µmol/L cimetidine)	0.00±0.00	0.0	
0 (mock)	0.00±0.00	NA	

Effects of TAS-120 and Cimetidine on Uptake of [^{14}C]Tetraethylammonium in HEK293 Cells Expressing MATE2K			
TAS-120 (µmol/L)	**Uptake Volume (µL/3 min/mg protein)**	**% of Control**	**IC_{50} Value of TAS-120 (µmol/L)**
0 (control)	20.09±0.86	100.0	5.969 (2.102-9.836)
0.03	20.61±1.54	102.6	
0.1	19.33±2.34	96.2	
0.3	17.40±3.81	86.6	
1	11.87±0.58	59.1	
3	10.09±2.23	50.2	
10	6.29±1.14	31.3	
30	8.63±1.12	43.0	
60	7.18±0.88	35.8	
0 (+100 µmol/L cimetidine)	2.85±0.63	14.2	
0 (mock)	0.00±0.00	NA	

Abbreviations: A-to-B: apical-to-basolateral; B-to-A: basolateral-to-apical; BCRP: breast cancer resistance protein; CsA: cyclosporine A; IC_{50}: 50% inhibitory concentration; NA: not applicable
Note: Each value represents the mean ± standard deviation (N=3) except for % of control. Value in the parenthesis for the IC_{50} value indicates 95% confidence interval.

2.6.5.12 薬物動態試験：その他

該当なし.