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）

2.6.6　毒性試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 5
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 5
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験 6
2.6.6.1.4 生殖発生毒性試験 6
2.6.6.1.5 光毒性試験 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 6
2.6.6.3.1 TAS-120 の反復投与毒性試験 7
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.4.1 TAS-120 の遺伝毒性試験 13
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 14
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 14
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生に関する試験 16
2.6.6.6.4 新生児／幼若動物を用いた試験 16
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.8.1 光毒性試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 16
2.6.6.10 図表 17
2.6.6.11 参考文献一覧 17

表一覧

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラムの一覧表 4

略号一覧表

略号	内容
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IP	Inorganic phosphorus：無機リン
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day：隔日
STD_{10}	Severely toxic dose in 10% of the animals：10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量
T_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

フチバチニブ（TAS-120）の毒性試験は，用量設定試験を除き，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に関する省令［厚生省令第 21 号（1997 年 3 月 26 日付）及び厚生労働省令第 114 号（2008 年 6 月 13 日付)］の下で実施した（表 2.6.6.1-1）.

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラムの一覧表

Study Type and Duration	Route	Species	Compound Administered	GLP Compliance
Repeated-Dose Toxicity Studies				
3 weeks	Oral	Rat	TAS-120	Non-GLP
3 weeks	Oral	Dog	TAS-120	Non-GLP
4 weeks + 4-week recovery	Oral	Rat	TAS-120	GLP
4 weeks + 4-week recovery	Oral	Dog	TAS-120	GLP
13 weeks	Oral	Rat	TAS-120	GLP
13 weeks	Oral	Dog	TAS-120	GLP
Genotoxicity Studies				
Ames assay	–	In vitro	TAS-120	GLP
Chromosomal aberration	–	In vitro	TAS-120	GLP
Micronucleus	Oral	Rat	TAS-120	GLP
Comet assay	Oral	Rat	TAS-120	GLP
Reproductive and Developmental Toxicity Studies				
Embryo-fetal development	Oral	Rat	TAS-120	Non-GLP
Embryo-fetal development	Oral	Rat	TAS-120	Non-GLP
Phototoxicity Study				
3T3 fibroblast neutral red uptake assay	–	In vitro	TAS-120	GLP

Abbreviations: GLP: Good Laboratory Practice

2.6.6.1.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった.

2.6.6.1.2　反復投与毒性試験

2.6.6.1.2.1　ラット

雄性ラットを用いた用量設定試験では，TAS-120 を 30 及び 60 mg/kg の隔日（QOD）投与，並びに 10，20 及び 30 mg/kg の 1 日 1 回（QD）投与で 3 週間投与した．主な毒性所見は，血漿中の無機リン（IP）及びカルシウムの増加，異所性石灰化，骨・軟骨の病変，並びに角膜病変の増加であった.

4 週間の GLP 適用毒性試験では，TAS-120 を 3，10 及び 30 mg/kg の QOD 投与，並びに 3 mg/kg の QD 投与で 4 週間投与した．また，4 週間の回復期間を設けて毒性の可逆性を評価した．主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化，骨及び軟骨の病変並びに角膜病変の増加であった．異所性石灰化を除き，毒性所見の可逆性が確認された.

10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量（STD_{10}）は，QOD 投与では 10 mg/kg と確認された.

13 週間の GLP 適用毒性試験において，4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び毒性の増強は示されなかった．

2.6.6.1.2.2 イヌ

雄性イヌを用いた用量設定試験では，TAS-120 を 10 及び 30 mg/kg の QOD 投与，並びに 5，10 及び 30 mg/kg の QD 投与で 3 週間投与した．主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化（大動脈起始部が初発部位），骨及び軟骨の変化であった．30 mg/kg の QD 投与は致死量であった．

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

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

13 週間の GLP 適用毒性試験において，4 週間試験と比較して新たな毒性所見及び毒性の増強は示されなかった．

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

In vitro 復帰突然変異試験により，TAS-120 は細菌の復帰突然変異の誘発に対して陰性と考えられた．

TAS-120 は in vitro で染色体異常誘発能を有すると考えられたが，小核試験により in vivo で染色体異常誘発能を有さないことが示された．

コメット試験により TAS-120 は in vivo で DNA 損傷能を有さないと考えられた．

2.6.6.1.4 生殖発生毒性試験

TAS-120 の胚・胎児発生毒性試験が実施され，0，0.05，0.15，0.5，1 及び 10 mg/kg の用量にて妊娠 7 日から 17 日の妊娠ラットに TAS-120 を経口投与し母動物及び胚・胎児発生への影響を確認した．その結果，TAS-120 はラットの胚・胎児において催奇形性を有することが確認された．

2.6.6.1.5 光毒性試験

3T3 線維芽細胞ニュートラルレッド取り込み試験により，TAS-120 の in vitro 光毒性を評価した．TAS-120 は光毒性を有さないと考えられた．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ラット及びイヌを用いた TAS-120 の反復投与毒性試験について本項に要約する．

2.6.6.3.1　TAS-120 の反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　ラットを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB24）

一覧表 2.6.7.4.1

雄性の Crl:CD(SD)ラットに TAS-120 を 3 週間経口投与した．TAS-120 を 0（5 mg/mL ヒプロメロース溶液），30 及び 60 mg/kg で QOD 投与，並びに 10，20 及び 30 mg/kg で QD 投与し，QOD 投与と QD 投与の毒性を比較した．

2.6.6.3.1.1.1　TAS-120 投与群で認められた毒性学的変化

10 mg/kg QD 投与群及び 30 mg/kg QOD 投与群では死亡は認められなかった．

20 mg/kg を QD 投与されたすべてのラット及び 60 mg/kg を QOD 投与されたラット 1 匹が瀕死状態となった．30 mg/kg QD 投与は過大用量と考えられたため，30 mg/kg を QD 投与されたすべてのラットを Day 3 に安楽死させた．

10 mg/kg 以上の QD 投与群及び 60 mg/kg QOD 投与群 1 匹において，紅涙，被毛の着色，少量便，立毛及び／又は被毛の汚れなどの状態不良を示す所見が認められた．更に，血尿，自発運動の低下，削痩，体温低下及び／又は貧血状態が認められ，最終的に瀕死状態となった．

体重及び摂餌量は，Day 3 の投与後の 20 mg/kg QD 投与群で有意に低かった．60 mg/kg QOD 投与群の 1 匹で体重及び摂餌量の減少が認められた．

血液学的検査では，Day 3 に 30 mg/kg QD 投与群で赤血球数の減少，並びに白血球数，網状赤血球数，好中球数及びフィブリノゲンの増加が認められた．状態不良に伴う網状赤血球数及び血小板数の減少が認められた．

血液生化学的検査では，すべての TAS-120 投与群で IP 及びカルシウムの増加が認められた．更に，瀕死動物において，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP），γ-グルタミルトランスフェラーゼ及び／又は血中尿素窒素（BUN）の増加が認められた．

眼科学的所見として，30 及び 60 mg/kg QOD 投与群，並びに 10 mg/kg QD 投与群のすべてのラットで角膜混濁が認められた．

剖検にてすべての投与群で白色領域（病理組織学的には石灰化）が認められた．また，20 mg/kg QD 投与群の 1 匹で肋骨の白色結節及び骨の菲薄化が認められた．

いずれの投与群においても，被験物質に関連した尿検査及び器官重量の変化は認められなかった．

病理組織学的所見として，異所性石灰化，及び石灰化を伴う炎症性変化が認められた．すべての TAS-120 投与群において，IP 及びカルシウムの増加に関連した所見（異常骨の形成，骨吸収の亢進，及び破骨細胞）及び／又は角膜混濁に関連した所見（石灰化，角膜上皮の萎縮，角膜上皮下組織の浮腫，及び／又は角膜固有質の炎症性変化）が認められた．

2.6.6.3.1.1.2　トキシコキネティクス

最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は用量依存的に上昇した．最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 1.0～2.0 時間であった．

2.6.6.3.1.1.3　結論

ラットに TAS-120 を 3 週間投与したときの主な毒性所見は，血漿中の IP 及びカルシウムの増加，異所性石灰化，骨・軟骨の病変，並びに角膜病変の増加であった．20 mg/kg の QD 投与及び 60 mg/kg の QOD 投与は致死量であった．

2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-7416）

一覧表 2.6.7.4.3

雄性及び雌性の Crl:CD(SD)ラットに TAS-120 を 4 週間経口投与した．TAS-120 を 0（5 mg/mL ヒプロメロース溶液），3，10 及び 30 mg/kg で QOD 投与，並びに 3 mg/kg で QD 投与し，QOD 投与と QD 投与の毒性を比較した．

2.6.6.3.1.2.1　QOD 投与群で認められた毒性学的変化

30 mg/kg 群の雄で体重増加の抑制が認められ，投与期間の初期に摂餌量の減少も認められた．

眼科学的所見として，3 mg/kg 以上の群の雌雄での限局性角膜混濁の重症度の用量依存的な上昇，30 mg/kg 群の雄，並びに 10 及び 30 mg/kg 群の雌での角膜内皮の癒着，30 mg/kg 群の雌での角膜浮腫が認められた．剖検にて 30 mg/kg 群の雄で角膜混濁が認められ，病理組織学的に角膜の石灰化が示された．

尿検査の結果から，30 mg/kg 群の雌雄で尿中 pH 低下を示した動物の例数が増加した．30 mg/kg 群の雄及び 3 mg/kg 以上の群の雌で尿量の増加及び浸透圧の低下が認められた．3 mg/kg 以上の群の雌雄でカルシウムの 1 日排泄量増加が認められた．3 mg/kg 以上の群の雄，並びに 10 及び 30 mg/kg 群の雌で IP の 1 日排泄量増加が認められた．

血液生化学的検査の結果から，30 mg/kg 群の雌雄で IP の増加，30 mg/kg 群の雌で ALP 及び総コレステロールの増加，10 及び 30 mg/kg 群の雌で総タンパク及びアルブミンの減少，30 mg/kg 群の雄でアルブミンの減少，10 及び 30 mg/kg 群の雄でクレアチニンの増加，並びに 30 mg/kg 群の雄で BUN の増加が示された．

病理学的所見として，3 mg/kg 以上の群の雌雄で以下の種々の器官・組織（胸部大動脈の動脈壁，大腿骨膜，角膜及び結膜，心臓の大動脈及び動脈壁，腎臓の動脈壁・皮質及び髄質，肺の動脈壁・肺胞壁及び細気管支，胃の動脈壁・粘膜及び筋層，脊髄の髄膜，舌の動脈壁及び粘膜下組織，並びに気管の筋層）における異所性石灰化が認められた．

骨において投与に関連した病変が 3 mg/kg 以上の群の雄，並びに 10 及び 30 mg/kg 群の雌で認められた．大腿骨に認められた病変は，成長板の肥厚，軟骨成分を含む二次海綿骨の増加，皮質骨の骨化異常，関節軟骨の肥厚，及び骨芽細胞の減少であった．胸骨軟骨の肥厚が認められた．

その他，30 mg/kg 群の雄で大腿骨髄内の脂肪細胞の増加，10 及び 30 mg/kg 群の雌雄で角膜上皮の萎縮，10 及び 30 mg/kg 群の雄でハーダー腺の腺腔の拡張，3 mg/kg 以上の群の雌雄で肺の肺胞マクロファージの凝集，30 mg/kg 群の雄で乳腺萎縮，30 mg/kg 群の雄で腺胃の副細胞の過形成，並びに 30 mg/kg 群の雌雄で唾液腺重量の減少が認められた．

2.6.6.3.1.2.2　毒性学的変化の可逆性

投与期間の終了時点で認められた毒性学的変化は，被験物質の休薬により回復傾向がみられた．しかし，種々の器官・組織の異所性石灰化は，眼の結膜及び腺胃の粘膜を除き，回復性は確認できなかった．

2.6.6.3.1.2.3　毒性学的変化の重症度の QOD 投与群と QD 投与群の比較

QD 投与群（3 mg/kg）において生存中及び剖検後の評価で認められた投与に関連した変化は，QOD 投与群で認められた変化とほぼ同じであった．3 mg/kg（QD 投与）群での毒性学的変化の重症度は，30 mg/kg（QOD 投与）群とほぼ同じかより軽度であったが，3 及び 10 mg/kg（QOD 投与）群より重度であった．

2.6.6.3.1.2.4　重篤な毒性学的変化

10 及び 30 mg/kg 群（QOD 投与．それぞれ 20 匹中 2 匹及び 20 匹中 12 匹），並びに 3 mg/kg 群（QD 投与．20 匹中 4 匹）で認められた心臓の大動脈及び動脈壁の石灰化は，重篤な毒性学的変化と判断された．

2.6.6.3.1.2.5　トキシコキネティクス

投与方法にかかわらず，C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量依存的に上昇した．初回投与と最終投与の間で C_{max} 及び AUC_{0-24} 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．T_{max} は投与後 0.5～2.0 時間であった．

2.6.6.3.1.2.6　結論

QOD 投与の 10 及び 30 mg/kg 群の雄，並びに 30 mg/kg 群の雌で認められた心臓の石灰化は，重篤な毒性所見と判断された．したがって，本試験において QOD 投与での STD_{10} は 10 mg/kg と確認された．本試験において QD 投与での STD_{10} は確認されなかった．本試験の回復期間の結果から，投与に関連した変化は，異所性石灰化を除き，基本的に可逆的であることが示された．

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

一覧表 2.6.7.4.5

雄性及び雌性の Crl:CD(SD)ラットに TAS-120 を 13 週間経口投与した．TAS-120 を 0（5 mg/mL ヒプロメロース溶液），1，3 及び 10 mg/kg で QOD 投与した．

2.6.6.3.1.3.1　TAS-120 投与群で認められた毒性学的変化

眼科学的所見として，3 及び 10 mg/kg 群の雌雄での限局性角膜混濁の重症度の上昇が認められた．尿検査により，10 mg/kg 群の雄及び 1 mg/kg 以上の群の雌で尿量の増加及び浸透圧の低下が示された．この他の尿検査における変化は，1 mg/kg 以上の群の雌雄でのカルシウム及び IP の 1 日排泄量の増加であった．

血液生化学的検査の結果から，10 mg/kg 群の雄，並びに 3 及び 10 mg/kg 群の雌で IP の増加が示され，3 及び 10 mg/kg 群の雄でカルシウムの増加が示された．

病理組織学的所見として，種々の器官・組織の石灰化が認められた．これらの結果から，被験物質は血漿中のカルシウム及び IP の増加，並びに異所性石灰化を誘発することが示唆された．その他の血液生化学的検査における変化として，1 mg/kg 以上の群の雌雄でクレアチニンの増加，及び 3 及び 10 mg/kg 群の雌雄で BUN の増加が認められた．10 mg/kg 群の雌では AST 及び ALP の増加，並びに総タンパク及びアルブミンの減少が認められた．

病理学的所見として，3 及び 10 mg/kg 群の雄，並びに 10 mg/kg 群の雌で以下の種々の器官・組織（胸部大動脈の動脈壁，大腿骨膜，眼の角膜，心臓の大動脈及び動脈壁，腎臓の動脈壁・皮質及び髄質，腺胃の粘膜，脊髄膜，並びに舌の動脈壁）における異所性石灰化が認められた．

10 mg/kg 群の雄で石灰化に関連した変化と判断された腎盂結石が認められた．1 mg/kg 以上の群の雄及び 10 mg/kg 群の雌で腎臓重量の減少が認められた．骨において被験物質に関連した病変が 3 及び 10 mg/kg 群の雄，並びに 10 mg/kg 群の雌で認められた．大腿骨に認められた病変は，成長板の肥厚，二次海綿骨の増加，関節軟骨の肥厚，成長板の肥大帯の減少，及び骨幹の海綿骨の増加であった．胸骨には二次海綿骨の増加が認められた．骨におけるこれらの病変は，雌と比較して，雄でより高頻度に，より低用量で認められた．

その他，10 mg/kg 群の雄で角膜上皮の萎縮，肺の肺胞マクロファージの凝集，甲状腺重量の減少が認められた．10 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量の減少が認められたが，病理組織学的にはこれらの器官に被験物質に関連した変化は認められなかった．

2.6.6.3.1.3.2　　トキシコキネティクス

T_{max} は投与後 1.0 又は 2.0 時間であった．C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量の増加に伴い上昇した．投与 Day 1 と Week 13 の間で C_{max} 及び AUC_{0-24} 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．

2.6.6.3.1.3.3　　重篤な毒性学的変化

10 mg/kg 群の雄で認められた心臓の大動脈及び動脈壁の石灰化は，重篤な毒性学的変化と判断された．しかし，ラットを用いた 4 週間試験において QOD 投与の 10 及び 30 mg/kg 群の雄，並びに 30 mg/kg 群の雌で認められた心臓の石灰化と比較して，この病変の明確な重症化はみられなかった．種々の器官・組織の異所性石灰化及び骨病変の重症度は，ラットを用いた 4 週間試験での重症度とほぼ同じであった．

2.6.6.3.1.3.4　　結論

上記の結果に基づき，10 mg/kg 群の雄で認められた心臓の石灰化は，重篤な毒性所見と判断された．しかし，ラットを用いた 4 週間試験と比較して，この病変の明確な重症化はみられなかった．

2.6.6.3.1.4　　イヌを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB22）

一覧表 2.6.7.4.2

雄性イヌに TAS-120 を 3 週間経口投与した．TAS-120 を 10 及び 30 mg/kg で QOD 投与，並びに 5，10 及び 30 mg/kg で QD 投与し（媒体：5 mg/mL ヒプロメロース溶液），QOD 投与と QD 投与の毒性を比較した．

2.6.6.3.1.4.1　　TAS-120 投与群で認められた毒性学的変化

30 mg/kg QD 投与群のすべてのイヌを Day 9 に瀕死状態のため安楽死させた．これらの動物は，摂餌量及び体重の減少，異常便（軟便，粘液便及び水様便），自発運動の低下を示し，瀕死状態となった．

10 mg/kg QD 投与群及び 30 mg/kg QOD 投与群で自発運動の低下，異常便，並びに摂餌量及び体重の減少が認められた．5 mg/kg QD 投与群及び 10 mg/kg QOD 投与群ではこれらのパラメータに顕著な変化は認められなかった．

血液学的検査では，30 mg/kg QOD 投与群，10 mg/kg QD 投与群及び 30 mg/kg QD 投与群での白血球数，好中球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加の炎症性変化が認められた．これらの投与群で網状赤血球数の減少も認められ，これらは動物の状態不良に基づく変動と考えられた．

血液生化学的検査では，すべての投与群での IP の増加，30 mg/kg QD 投与群での ALP の増加，並びに 10 mg/kg QD 投与群及び 30 mg/kg QOD 投与群でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められた．30 mg/kg QOD 投与群，10 mg/kg QD 投与群及び 30 mg/kg QD 投与群で，炎症性変化を反映する C 反応性タンパク質の増加が認められた．

尿検査，眼科学的検査及び心電図検査において，いずれの TAS-120 投与群においても顕著な変化は認められなかった．

器官重量の顕著な変化は胸腺を除き認められず，この所見は動物の状態不良を反映するものであった．

病理学的評価により，すべての投与群で大動脈起始部，心臓，大動脈，動脈，門脈，肺，舌，胃，膀胱又は横隔膜に異所性石灰化が認められた．大動脈起始部，心臓及び横隔膜の肉眼所見との相関が認められた．一部の病変は，出血，炎症，浮腫，その他の様々な変化など石灰化に関連した二次変化を伴った．すべての投与群で認められた骨・軟骨の病変には，皮質骨の軟骨及び異常骨，軟骨及び海綿骨の変性及び／又は壊死，軟骨の肥厚，骨膜の肥厚及び出血，並びに海綿骨の菲薄化が含まれた．

2.6.6.3.1.4.2　　トキシコキネティクス

C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量依存的に上昇した．T_{max} は 1.0～4.0 時間であった．

2.6.6.3.1.4.3　　結論

イヌに TAS-120 を 3 週間投与したときの主な毒性所見は，血漿中の IP 増加，異所性石灰化（初発部位は大動脈起始部），及び骨・軟骨の変化であった．30 mg/kg の QD 投与は致死量であった．

2.6.6.3.1.5　　イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-7417）

一覧表 2.6.7.4.4

雄性及び雌性のイヌに TAS-120 を 4 週間経口投与した．TAS-120 を 0（5 mg/mL ヒプロメロース溶液），1，3 及び 10 mg/kg で QOD 投与，並びに 0.3 及び 3 mg/kg で QD 投与し，QOD 投与と QD 投与の毒性学的変化の重症度を比較した．

2.6.6.3.1.5.1　　TAS-120 投与群で認められた毒性学的変化

投与期間及び回復期間を通じて雌雄ともに死亡は生じなかった．

3 mg/kg QD 投与群の雌 2 匹で Day 25 及び／又は Day 26 に自発運動の低下が一過性に認められ，体重及び／又は摂餌量の減少を伴った．

3 mg/kg QD 投与群の雄 2 匹及び雌 1 匹で摂餌量減少を伴う体重減少が認められた．

病理学的肉眼所見として，大動脈起始部の白色巣がみられ，3 mg/kg QOD 投与群の雄 2 匹，10 mg/kg QOD 投与群のすべての雄及び雌 2 匹，0.3 mg/kg QD 投与群の雄 1 匹，3 mg/kg QD 投与群のすべての雌雄で認められた．3 mg/kg QOD 投与群及び 0.3 mg/kg QD 投与群で認められた白色巣は，発現頻度が低く，その変化が病理組織学的に軽度であったため，重篤な毒性学的変化と判断されなかった．

病理組織学的評価により，10 mg/kg QOD 投与群の雄 1 匹，並びに 3 mg/kg QD 投与群のすべての雄及び雌 2 匹で，大動脈起始部の動脈壁に中等度の石灰化が示された．病変部の軽度の石灰化は，発現頻度が低く，その変化が病理組織学的に軽度であったため，重篤な毒性学的変化と判断されなかった．

非重篤な毒性変化と判断された所見として，10 mg/kg QOD 投与群での起立不能，3 及び 10 mg/kg QOD 投与群，並びに 3 mg/kg QD 投与群での体重増加抑制／わずかな体重減少，及び体重減少を伴わない摂餌量減少，10 mg/kg QOD 投与群及び 3 mg/kg QD 投与群での赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，好中球数／比，単球数及びフィブリノゲンの増加，又はリンパ球数／比の減少，1 mg/kg 以上の QOD 投与群及び 3 mg/kg QD 投与群での ALT，クレアチンホスホキナーゼ，グルコース，IP 及び C 反応性タンパク質の増加又はトリグリセリドの減少，3 mg/kg QD 投与群での脾臓の絶対重量及び相対重量の増加，3 mg/kg QD 投与群での左心房の白色巣，1 mg/kg 以上の QOD 投与群及び 0.3 mg/kg QD 投与群での心臓の冠動脈及び心内膜，腎臓の動脈壁，乳頭及び嚢，肺の気管支，胃の粘膜及び粘膜筋板，又は膀胱の動脈壁の石灰化，並びにすべての被験物質投与群での大腿骨及び胸骨の軟骨の骨化停止を示唆する変化が認められた．

尿検査結果，眼科学的所見及び心電図所見に被験物質に関連した変化は認められなかった．

2.6.6.3.1.5.2　　毒性学的変化の可逆性

本試験の回復期間の結果から，投与期間中又は終了時点で認められた毒性学的変化は，基本的に被験物質の休薬により回復することが示され，これらの変化のほとんどが完全に消失した．しかし，大動脈起始部の動脈壁，心臓の動脈壁，胃の粘膜及び粘膜筋板，並びに膀胱の動脈壁などの異所性石灰化は消失しなかった．

2.6.6.3.1.5.3　　重篤な毒性学的変化

肉眼的に白色巣として認められた大動脈起始部の動脈壁における中等度の石灰化は 10 mg/kg QOD 投与群で認められ，重篤な毒性学的変化と判断された．自発運動の低下，体重減少，摂餌量減少，及び（肉眼的に白色巣として認められた）大動脈起始部の動脈壁の中等度の石灰化は 3 mg/kg QD 投与群で認められ，重篤な毒性学的変化と判断された．

2.6.6.3.1.5.4　　トキシコキネティクス

投与方法にかかわらず，C_{max} 及び AUC_{0-24} は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 投与群の雌において，投与 Day 1 と Day 27 の間で C_{max} 及び AUC_{0-24} に明確な差は示されなかった．これ以外の投与群では Day 27 の値の方が Day 1 の値より高かった．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．T_{max} は投与後約 1.0～2.0 時間であった．

2.6.6.3.1.5.5　　結論

10 mg/kg QOD 投与群及び 3 mg/kg QD 投与群で認められた自発運動の低下，摂餌量減少を伴う体重減少，及び大動脈起始部の中等度の石灰化は，重篤な毒性所見と判断された．したがって，本試験において重篤な毒性が発現しない最大投与量は，QOD 投与では 3 mg/kg，QD 投与では 0.3 mg/kg と確認された．本試験の回復期間の結果から，投与に関連した変化は，異所性石灰化を除き，基本的に可逆的であることが示された．

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

一覧表 2.6.7.4.6

雄性及び雌性のイヌに TAS-120 を 13 週間経口投与した．TAS-120 を 0（5 mg/mL ヒプロメロース溶液），0.3，1 及び 3 mg/kg で QOD 投与した．

一般状態，体重，摂餌量，眼科学的所見，心電図所見，尿検査結果及び器官重量に被験物質に関連した変化は認められなかった．

2.6.6.3.1.6.1　重篤な毒性学的変化

肉眼的に白色巣として認められた大動脈起始部の動脈壁における中等度の石灰化は 3 mg/kg 群の雌雄で認められ，重篤な毒性学的変化と判断された．

2.6.6.3.1.6.2　TAS-120 投与群で認められた非重篤な毒性学的変化

非重篤な毒性学的変化と判断された所見として，3 mg/kg 群の雄での好酸球比の上昇，3 mg/kg 群の雌でのリンパ球比の低下及び好中球数／比の増加，1 mg/kg 群の雄及び 3 mg/kg 群の雌雄での ALT 及び IP の増加，0.3 mg/kg 群の雄，並びに 1 及び 3 mg/kg 群の雌雄でのトリグリセリド減少，3 mg/kg 群の雌での ALP 増加，0.3 mg/kg 群の雄，1 mg/kg 群の雌雄及び 3 mg/kg の雄での大動脈起始部の動脈壁における軽度の石灰化，1 mg/kg 群の雌雄及び 3 mg/kg の雄での大動脈弓・心臓及び胃の石灰化，0.3 及び 3 mg/kg 群の雄での大動脈起始部の動脈壁における細胞浸潤，1 及び 3 mg/kg の雌雄での大動脈起始部の内膜の浮腫及び細胞浸潤，並びに動脈壁の出血，0.3 mg/kg 以上の群の雌雄での大腿骨病変［増殖帯，肥大帯及び一次海綿骨の肥厚，海綿骨の増加，並びに細胞過形成（骨髄を含む）］，並びに 0.3 mg/kg 以上の群の雌雄での胸骨病変［増殖帯の肥厚，肥大帯の菲薄化，及び細胞過形成（骨髄を含む）］が認められた．

2.6.6.3.1.6.3　トキシコキネティクス

Day 1 及び Week 13 の T_{max} は 0.8～2.0 時間であった．雌雄ともに C_{max} 及び AUC_{0-24} 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．反復投与により C_{max} 及び AUC_{0-24} に明確な変化は認められなかった．

2.6.6.3.1.6.4　結論

上記の結果に基づき，3 mg/kg 群で認められた大動脈起始部の中等度の石灰化は，重篤な毒性所見と判断された．この他に重篤な毒性学的変化は認められなかった．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　TAS-120 の遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（試験 No. 13CA16）

一覧表 2.6.7.5.1

Salmonella typhimurium の TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 株，並びに *Escherichia coli* の WP2*uvrA* 株を用いて代謝活性化系（ラット肝臓由来 S9 分画）の存在下又は非存在下で TAS-120 の復帰突然変異試験を実施した．代謝活性化の存在下又は非存在下のいずれも，すべての試験菌株に対して TAS-120 の用量として 39.1～5000 µg/プレートを設定した．

すべての試験菌株において代謝活性化の存在下及び非存在下ともに復帰突然変異コロニーの増加は認められなかった．

TAS-120 は細菌の復帰突然変異誘発に対して陰性と考えられた．

2.6.6.4.1.2　培養哺乳類細胞を用いた染色体異常試験（試験 No. 13CA17）

一覧表 2.6.7.5.2

チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞を用いて TAS-120 の in vitro 染色体異常試験を実施した．TAS-120 の処置量は，代謝活性化系（S9）の存在下又は非存在下の短時間処置法（6 時間）で 15.6～500 μg/mL，並びに連続処置法（24 時間）で 0.156～20 μg/mL であった．

代謝活性化系非存在下の短時間処置法では，構造的な染色体異常を有する細胞の割合は，125，250 及び 500 μg/mL でそれぞれ 0.5%，3.0%及び 2.0%であった．代謝活性化系存在下の短時間処置法では，構造的な染色体異常を有する細胞の割合は，125，250 及び 500 μg/mL でそれぞれ 29.0%，31.5%及び 38.0%であり，また 15.6，31.3 及び 62.5 μg/mL ではそれぞれ 0.5%，1.0%及び 13.0%であった．

連続処置法では，構造的な染色体異常を有する細胞の割合は，1.25，2.5 及び 5 μg/mL でそれぞれ 0.5%，0.5%及び 1.5%であった．

すべての被験物質群で倍数細胞の割合は 1.0%以下であり，媒体対照群（0.0%～0.5%）との比較で統計学的に有意な増加はみられなかった．

以上より，TAS-120 は in vitro で CHL/IU 細胞に対して染色体異常誘発能を有すると考えられた．

2.6.6.4.1.3　ラットを用いた小核試験（試験 No. M-1504）

一覧表 2.6.7.5.3

雄性の Crl:CD(SD)ラットを各群 5 匹用いて小核試験を実施した．TAS-120 を 0，30，100 及び 300 mg/kg/day で単回経口投与した．投与後 24 時間時点で骨髄を採取し，小核を有する網赤血球の出現率を算出した．

その結果，小核を有する網赤血球の発生割合の増加は示されなかった．ラットに対して TAS-120 は染色体異常誘発能を有さないと考えられた．

2.6.6.4.1.4　ラットを用いたコメット試験（試験 No. M-1592）

一覧表 2.6.7.5.4

雄性の Crl:CD(SD)ラットを各群 5 匹用いてコメット試験を実施した．TAS-120 を 0，30，100 及び 300 mg/kg/day で 2 日間経口投与した．2 回目の投与後 2～6 時間にすべての動物から肝臓を採取し，スライドを作製した．

その結果，% tail DNA の増加は示されなかった．ラットに対して TAS-120 は DNA 損傷能を有さないと考えられた．

2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に基づき，がん原性試験の実施は必要でない．

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験を実施しなかった．

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に対する TAS-120 の影響に関する経口投与用量設定試験（試験 No. 18CC01）

一覧表 2.6.7.8.1

妊娠ラットに対して TAS-120 を妊娠 7 日から 17 日に QD で経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に対する影響を検討した．

母動物各 6 匹において，0（媒体，5 mg/mL ヒプロメロース溶液），1 及び 10 mg/kg の投与量で生殖発生毒性を評価した．Day 21 に帝王切開を実施した．生存胎児の外表異常を評価した．

2.6.6.6.2.1.1　母動物（F0）に対する影響

いずれの投与群においても死亡，瀕死状態及び流産は認められなかった．10 mg/kg 群の母動物 3 匹は妊娠後期に一過性の腟口出血を呈した．10 mg/kg 群のすべての母動物で全同腹児死亡が認められた．

1 及び 10 mg/kg 群での体重増加抑制は，全同腹児死亡又は胎児の低体重によるものであった．

1 mg/kg 群において，一般状態，剖検所見及び帝王切開に投与に関連した変化は認められなかった．

2.6.6.6.2.1.2　胎児（F1）に対する影響

10 mg/kg 群に生存胎児はいなかった．TAS-120 の 10 mg/kg での投与により胚死亡が誘発された．1 mg/kg 群と媒体群の生存胎児数に差は認められなかった．1 mg/kg 群の胎児体重は媒体群より低かった．1 mg/kg 群のすべての生存胎児で外表異常が認められた．胎児異常率は 100.0%であった．四肢及び指の無形成及び／又は低形成（無肢，半肢，指形態異常及び合指など）が認められた．また，胎児 1 匹で屈曲尾が認められ，別の胎児 1 匹で無尾及び鎖肛が認められた．

2.6.6.6.2.1.3　結論

10 mg/kg の投与量は胚・胎児に対する致死量とみなされた．

ラットにおいて，生存胎児が得られ，胚・胎児発生に対する影響を検討する最高用量として TAS-120 の 1 mg/kg 未満の投与量が適切と判断された．

2.6.6.6.2.2　ラットを用いた胚・胎児発生に対する TAS-120 の影響に関する予備的な経口投与試験（試験 No. 18CB09）

一覧表 2.6.7.8.2

妊娠ラットに対して TAS-120 を妊娠 7 日から 17 日に QD 経口投与した．生殖発生毒性を評価した母動物数は，0（媒体，5 mg/mL ヒプロメロース溶液），0.05，0.15 及び 0.5 mg/kg の投与量でそれぞれ 10，8，9 及び 10 匹であった．Day 21 に帝王切開を実施した．生存胎児の外表異常，内臓異常，骨格異常及び骨化度を評価した．

2.6.6.6.2.2.1　母動物（F0）に対する影響

いずれの投与群においても死亡，瀕死状態及び流産は認められなかった．

いずれの投与群においても，一般状態，体重，摂餌量，剖検所見及び帝王切開（黄体数，着床数，着床前死亡率，着床死亡率，着床後死亡率など）に投与に関連した変化は認められなかった．

2.6.6.6.2.2.2　胎児（F1）に対する影響

いずれの投与群においても生存胎児数，死亡胎児数及び雌雄比に差は認められなかった．

0.5 mg/kg 群の胎児体重は媒体群より低かった．

いずれの投与群においても外表異常を有する胎児はいなかった．

内臓異常は，0.05，0.15 及び 0.5 mg/kg 群でそれぞれ生存胎児の 1.4%，4.4%及び 29.5%に認められた．0.05，0.15 及び 0.5 mg/kg 群で，心室中隔膜性部欠損及び血管走行異常（大動脈弓離断，鎖骨下動脈起始異常，食道背方鎖骨下動脈，食道背方大動脈弓，又は臍帯動脈転換など）が認められた．0.5 mg/kg 群では，泌尿生殖器の無形成又は低形成（腎臓欠損，腎臓小型，腎盂拡張，尿管欠損，尿管拡張，尿管蛇行，精巣位置異常，精巣上体位置異常，又は子宮小型など）も認められた．

骨格異常は，0.05，0.15 及び 0.5 mg/kg 群でそれぞれ生存胎児の 1.6%，3.2%及び 26.0%に認められた．0.05，0.15 及び 0.5 mg/kg 群で，胸椎，腰椎又は肋骨に数的異常（欠損又は過剰）が認められた．0.5 mg/kg 群では，胸骨分節，肋骨，頚椎，胸椎及び腰椎に癒合，欠損，配列異常又は形態異常が主に認められた．また，0.5 mg/kg 群で胸骨分節の二分骨化も認められた．TAS-120 投与群の骨化度は媒体群と同程度であった．

2.6.6.6.2.2.3　結論

0.5 mg/kg 群で十分な生存胎児が得られ，内臓異常及び骨格異常を有する胎児が認められたため，ラットにおいて胚・胎児発生に対する TAS-120 の影響を検討する最高用量として 0.5 mg/kg は適切と判断された．本試験の条件下において，TAS-120 はラットの胚・胎児に対して催奇形性を有することが示された．

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生に関する試験

試験を実施しなかった．

2.6.6.6.4　新生児／幼若動物を用いた試験

試験を実施しなかった．

2.6.6.7　局所刺激性試験

試験を実施しなかった．

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　光毒性試験

2.6.6.8.1.1　In vitro での 3T3 NRU を用いた TAS-120 の光毒性試験（試験 No. B190598）

一覧表 2.6.7.12.1

マウス胚由来の BALB/3T3 クローン A31 細胞を用いて TAS-120 の in vitro 光毒性試験を実施した．

主試験を各処置条件下に 0.391，0.781，1.56，3.13，6.25，12.5，25 及び 50 μg/mL の濃度で実施した．その結果，いずれの処置条件下においても細胞増殖は 50%超阻害されないことが示された．Mean photo effect は 0.15 未満（実測値：−0.048）であった．これらの結果に基づき，TAS-120 は本試験の条件下で BALB/3T3 クローン A31 細胞に対して光毒性反応を誘発しないと判断された．

2.6.6.9　考察及び結論

ラット及びイヌを用いて TAS-120 の反復投与毒性試験（4 週間経口投与毒性試験を含む）を実施した（試験 No. B-7416 及び B-7417）．TAS-120 の主な毒性所見は，血漿中の IP 及びカルシ

ウム値の増加，異所性石灰化，並びに骨・軟骨の病変であった．FGFR は FGF23 経路を介してリン酸の恒常性維持に関与することが知られている[1-3]．これに関して，血漿中の IP 増加は FGFR 阻害薬の作用機序に基づく作用と考えられ[4]，カルシウムを含むミネラルの恒常性維持に影響を及ぼす可能性がある．異所性石灰化及び骨・軟骨の病変についても，FGFR 阻害薬の作用機序に基づく作用である IP 及びカルシウムの増加を含むミネラルのバランス異常による影響を受けたと考えられた．また，ラットを用いた試験で角膜病変の増加が認められたが，ラットでは角膜の石灰化が他の動物種より高頻度に認められることから[5]，ミネラルのバランス異常による影響を受けたと考えられた．

両動物種において，試験で検討した投与量で QOD 投与は QD 投与と比較して TAS-120 の毒性を低減した（試験 No. 12CB22，12CB24，B-7416 及び B-7417）．

In vitro 染色体異常誘発試験の結果は陽性であったが，in vitro 変異原性試験（Ames 試験）及び in vivo 染色体異常誘発試験（ラット小核試験）の結果は陰性であったため（試験 No. 13CA16，13CA17 及び M-1504），ヒトにおける遺伝毒性の発生リスクは低いと考えられた．更に，コメット試験により TAS-120 は in vivo で DNA 損傷能を有さないと考えられた（試験 No. M-1592）．

胚・胎児発生毒性試験により，TAS-120 はラット胚・胎児の正常な発生を阻害し，胚・胎児死亡を引き起こすことが示された（試験 No. 18CC01 及び 18CB09）．

ヒトにおいて TAS-120 による光毒性の発生リスクはないと考えられた（試験 No. B190598）．

2.6.6.10　図表

該当なし．

2.6.6.11　参考文献一覧

1 Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. Physiol Rev. 2012;92:131-155.

2 Gattineni J, Bates C, Twombley K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. Am J Physiol Renal *Physiol*. 2009;297:F282-F291.

3 Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, Gaulis S, Stamm C, Scheibler M, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. Journal of bone and mineral research. J Bone Miner Res. 2011;26:2486-2497.

4 Brown AP, Courtney CL, King LM, Groom SC, Graziano MJ. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33:449-455.

5 Wegener A, Jochims K. Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of a spontaneous corneal opacity in Sprague-Dawley Rats. Ophthalmic Res. 1994;26:296-303.

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）

2.6.7　毒性試験の概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.7 毒性試験の概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 毒性試験：原薬 6
2.6.7.3 単回投与毒性試験 7
2.6.7.4 反復投与毒性試験 7
2.6.7.4.1 ラットを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB24，非 GLP） 7
2.6.7.4.2 イヌを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB22，非 GLP） 8
2.6.7.4.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（試験 No. B-7416，GLP） 9
2.6.7.4.4 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（試験 No. B-7417，GLP） 10
2.6.7.4.5 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8203，GLP） 11
2.6.7.4.6 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8204，GLP） 12
2.6.7.5 遺伝毒性試験 12
2.6.7.5.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験 No. 13CA16，GLP） 12
2.6.7.5.2 CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験（試験 No. 13CA17，GLP） 13
2.6.7.5.3 ラットを用いた小核試験（試験 No. M-1504，GLP） 13
2.6.7.5.4 ラットの肝臓を用いた TAS-120 の *in vivo* コメット試験（試験 No. M-1592，GLP） 13
2.6.7.6 がん原性試験 14
2.6.7.7 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 14
2.6.7.8 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に対する影響に関する試験 14
2.6.7.8.1 ラットを用いて胚・胎児発生に対する影響を検討した経口投与用量設定試験（試験 No. 18CC01，非 GLP） 14
2.6.7.8.2 ラットを用いて胚・胎児発生に対する影響を検討した予備的な経口投与試験（試験 No. 18CB09，非 GLP） 16
2.6.7.9 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響に関する試験 18
2.6.7.10 幼若動物を用いた試験 18
2.6.7.11 局所刺激性試験 18
2.6.7.12 その他の毒性試験 19

2.6.7.12.1 *In vitro* での 3T3 NRU を用いた光毒性試験（試験 No. B190598，GLP） 19

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)								
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing and Recovery**	**Doses (mg/kg)**	**GLP Comp.**	**Testing Facility**	**Study Number**	**CTD Location**
Single-Dose Toxicity	Not conducted.							
Repeated-Dose Toxicity	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	3 weeks	0, 30, 60 (QOD) 10, 20, 30 (QD)	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CB24	4.2.3.2.1
	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	4 weeks / Recovery 4 weeks	0, 3, 10, 30 (QOD) 3 (QD)	Yes	[redacted]	B-7416	4.2.3.2.2
	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	13 weeks	0, 1, 3, 10 (QOD)	Yes	[redacted]	B-8203	4.2.3.2.3
	Dog / Beagle	Oral	3 weeks	0, 10, 30 (QOD) 5, 10, 30 (QD)	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CB22	4.2.3.2.4
	Dog / Beagle	Oral	4 weeks / Recovery 4 weeks	0, 1, 3, 10 (QOD) 0.3, 3 (QD)	Yes	[redacted]	B-7417	4.2.3.2.5
	Dog / Beagle	Oral	13 weeks	0, 0.3, 1, 3 (QOD)	Yes	[redacted]	B-8204	4.2.3.2.6

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)								
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing and Recovery**	**Doses (mg/kg)**	**GLP Comp.**	**Testing Facility**	**Study Number**	**CTD Location**
Genotoxicity								
Reverse mutation test	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli WP2uvrA*	*In vitro*	51 hr	Without S9: 39.1-5000 µg/plate With S9: 39.1-5000 µg/plate	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	13CA16	4.2.3.3.1.1
Chromosomal aberration test	CHL/IU cell	*In vitro*	6 hr, 24 hr	6 hr, With or without S9: 15.6-500 µg/mL 24 hr, Without S9: 0.156-20 µg/mL	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	13CA17	4.2.3.3.1.2
Micronucleus test	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	Single	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted]	M-1504	4.2.3.3.2.1
Comet assay	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	2 days	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted]	M-1592	4.2.3.3.2.2
Carcino-genicity	Not conducted.							
Reproductive and Developmental Toxicity								
Embryo-fetal development	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	11 days (between 7 and 17 days of pregnancy)	0, 1, 10	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	18CC01	4.2.3.5.2.1
	Rat / Crl:CD(SD)	Oral	11 days (between 7 and 17 days of pregnancy)	0, 0.05, 0.15, 0.5	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	18CB09	4.2.3.5.2.2
Local Tolerance	Not conducted.							

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)								
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing and Recovery**	**Doses (mg/kg)**	**GLP Comp.**	**Testing Facility**	**Study Number**	**CTD Location**
Other Toxicity Studies								
Phototoxicity	3T3 fibroblast Neutral red uptake assay	*In vitro*	60 min	0.391-50 µg/mL With or without UV irradiation for 50 min	Yes	[redacted]	B190598	4.2.3.7.7.1

Abbreviations: CHL: Chinese hamster lung; Comp.: compliance; CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration; UV: ultraviolet

2.6.7.2 毒性試験：原薬

Test Article	**Lot Number**	**Purity (%)**	**Study Number (CTD Location)**	**Type of Study**	**GLP Compliance**
TAS-120 (Futibatinib)	KMBH271	98.2%	12CB22 (4.2.3.2.4)	Dog 3-week repeated-dose toxicity	No
			12CB24 (4.2.3.2.1)	Rat 3-week repeated-dose toxicity	No
			B-7416 (4.2.3.2.2)	Rat 4-week repeated-dose toxicity	Yes
			B-8203 (4.2.3.2.3)	Rat 13-week repeated-dose toxicity	Yes
			B-7417 (4.2.3.2.5)	Dog 4-week repeated-dose toxicity	Yes
			B-8204 (4.2.3.2.6)	Dog 13-week repeated-dose toxicity	Yes
			13CA16 (4.2.3.3.1.1)	Reverse mutation test in bacteria	Yes
			13CA17 (4.2.3.3.1.2)	Chromosomal aberration study	Yes
			18CC01 (4.2.3.5.2.1)	Rat embryo-fetal development	No
			18CB09 (4.2.3.5.2.2)	Rat embryo-fetal development	No
			B190598 (4.2.3.7.7.1)	Phototoxicity study	Yes
			M-1504 (4.2.3.3.2.1)	Rat micronucleus test	Yes

Abbreviation: GLP: Good Laboratory Practice

2.6.7.3 単回投与毒性試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.4 反復投与毒性試験

2.6.7.4.1 ラットを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB24，非 GLP）

Species (Strain)	**Administration Method (Vehicle)**	**Administration Period (Recovery Period)**	**Dose (mg/kg)**	**Number of Animals/ Group**	**Toxicokinetics**			**CTD Location**
					$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			
					Analyte	**Males**	**Females**	
Rat (Crl:CD(SD))	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	3 weeks	0 (QOD) 30 (QOD) 60 (QOD) 10 (QD) 20 (QD) 30(QD)	Males: 5	TAS-120 (Futibatinib) (Day 0 /20) (*Day 9)	BLQ/BLQ 6570/8910 8820/18600 2110/3390 4850/6410* 5450/NA	NA	4.2.3.2.1

Major Findings	
(QOD) ≥30 mg/kg: Increased inorganic phosphorus and calcium in plasma, ectopic mineralization, bone/cartilage lesion, and increased corneal lesion 60 mg/kg: Decreased body weight, food consumption, and locomotor activity (1 animal)	(QD) ≥10 mg/kg: Decreased body weight, increased inorganic phosphorus and calcium in plasma, ectopic mineralization, bone/cartilage lesion, and increased corneal lesion 20 mg/kg: Sacrificed moribund (all animals); decreased body weight and food consumption 30 mg/kg: Decreased body weight and food consumption. All animals were sacrificed on Day 3 because of toxicity.
Moribund animals (20 mg/kg QD): In addition to the above-described findings, increased AST, ALP, GGT, and/or BUN were noted. Early sacrifice on Day 3 (30 mg/kg QD): Decreased red blood cell counts and increased white blood cell counts, reticulocyte counts, neutrophil counts, and fibrinogen were noted.	

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; BLQ: below the lower limit of quantification (<2.00 ng/mL); BUN: blood urea nitrogen; CTD: common technical document; GGT: gamma-glutamyltransferase; GLP: Good Laboratory Practice; NA: not applicable; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.4.2 イヌを用いた 3 週間経口投与用量設定試験（試験 No. 12CB22，非 GLP）

Species (Strain)	**Administration Method (Vehicle)**	**Administration Period (Recovery Period)**	**Dose (mg/kg)**	**Number of Animals/ Group**	**Toxicokinetics**			**CTD Location**
					$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			
					Analyte	**Males**	**Females**	
Dog (Beagle)	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	3 weeks	0 (QOD) 10 (QOD) 30 (QOD) 5 (QD) 10 (QD) 30 (QD)	Males: 2	TAS-120 (Futibatinib) (Day 0/20) (*Day 13)	1730/3170 3100/4690 1500/2390 2270/5520* 3880/NA	NA	4.2.3.2.4

Major Findings	
(QOD) ≥10 mg/kg: Increased inorganic phosphorus in plasma, ectopic mineralization, and bone/cartilage lesion 30 mg/kg: Abnormal feces; decreased body weight, food consumption, and locomotor activity; and increased ALT and C-reactive protein (1 animal)	(QD) ≥5 mg/kg: Increased inorganic phosphorus in plasma, ectopic mineralization, and bone/cartilage lesion ≥10 mg/kg: Abnormal feces; decreased body weight, food consumption, and locomotor activity; and increased ALT and C-reactive protein 30 mg/kg: Sacrificed moribund (Day 9, all animals)
Moribund animals (30 mg/kg QD): In addition to above-described findings, increased ALP was noted.	

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; NA: not applicable; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.4.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（試験 No. B-7416，GLP）

Species (Strain)	**Administration Method (Vehicle)**	**Administration Period (Recovery Period)**	**Dose (mg/kg)**	**Number of Animals/ Group**	**Toxicokinetics**			**CTD Location**
					$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			
					Analyte	**Males**	**Females**	
Rat (Crl:CD(SD))	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	4 weeks (4 weeks)	0 (QOD) 3 (QOD) 10 (QOD) 30 (QOD) 3(QD)	Males: 10 (Recovery: 6) Females: 10 (Recovery: 6)	TAS-120 (Futibatinib) (Day 1/27)	BLQ/BLQ 748/1030 2660/3450 6640/7280 641/1120	BLQ/BLQ 741/1050 2490/2560 5450/5560 862/953	4.2.3.2.2

Major Findings (Administration Period)	
(QOD) ≥3 mg/kg: Increased inorganic phosphorus and calcium in urine, bone/cartilage lesion, increased corneal lesion, and ectopic mineralization ≥10 mg/kg: Increased creatinine and decreased total protein and albumin 30 mg/kg: Decreased body weight gain and food consumption; increased inorganic phosphorus in plasma; and increased BUN, ALP, and total cholesterol	(QD) 3 mg/kg: The treatment-related changes observed in-life and postmortem evaluations were mostly similar with those in the every-other-day dosing group. The severity of toxic changes was almost comparable or lower than that at 30 mg/kg (QOD); more severe than that at 3 and 10 mg/kg (QOD).
Recovery Period	
(QOD) 30 mg/kg: Toxicologic findings recovered except for ectopic mineralization.	(QD) 3 mg/kg: Toxicologic findings recovered except for ectopic mineralization.

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; BLQ: below the lower limit of quantification (< 2.00 ng/mL); BUN: blood urea nitrogen; CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.4.4 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（試験 No. B-7417，GLP）

Species (Strain)	Administration Method (Vehicle)	Administration Period (Recovery Period)	Dose (mg/kg)	Number of Animals/ Group	Toxicokinetics			CTD Location
					$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			
					Analyte	Males	Females	
Dog (Beagle)	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	4 weeks (4 weeks)	0 (QOD) 1 (QOD) 3 (QOD) 10 (QOD) 0.3 (QD) 3 (QD)	Males: 3 (Recovery: 2) Females:3 (Recovery: 2)	TAS-120 (Futibatinib) (Day 1 / 27)	BLQ/BLQ 528/585 984/1670 1100/2320 143/226 861/1570	BLQ/BLQ 390/379 773/1050 1190/2110 99.9/70.5 751/2080	4.2.3.2.5

Major Findings (Administration Period)	
(QOD) ≥1 mg/kg: Decreased triglyceride and bone/cartilage lesion ≥3 mg/kg: Suppression of body weight gain, slight decreased food consumption, increased inorganic phosphorus in plasma, and ectopic mineralization 10 mg/kg: Transit ananastasia (once) and moderate mineralization in aortic root	(QD) ≥0.3 mg/kg: Ectopic mineralization and bone lesion 3 mg/kg: Decreased locomotor activity, decreased body weight and food consumption, increased inorganic phosphorus in plasma, and moderate mineralization in aortic root
Recovery Period	
(QOD) 30 mg/kg: Toxicologic findings recovered except for ectopic mineralization.	(QD) 3 mg/kg: Toxicologic findings recovered except for ectopic mineralization.

Abbreviations: BLQ: below the lower limit of quantification (< 2.00 ng/mL); CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.4.5 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8203，GLP）

Species (Strain)	Administration Method (Vehicle)	Administration Period (Recovery Period)	Dose (mg/kg)	Number of Animals/ Group	Toxicokinetics			CTD Location
					AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			
					Analyte	Males	Females	
Rat (Crl:CD(SD))	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	13 weeks	0 (QOD) 1 (QOD) 3 (QOD) 10 (QOD)	Males: 10 Females:10	TAS-120 (Futibatinib) (Day 1/91)	BLQ/BLQ 205/293 909/1140 3080/3360	BLQ/BLQ 298/369 1020/1160 4050/3160	4.2.3.2.3

Major Findings	
(Male) ≥1 mg/kg: Increase in one day's excretion of calcium and inorganic phosphorus in urine, increased creatinine in plasma ≥3 mg/kg: Increased severity of focal corneal opacity, increased blood urea nitrogen, increased calcium, ectopic mineralization in various organs/tissues, bone lesion (thickening of the growth plate, increased secondary spongiosa, thickening of the joint cartilage, decreased hypertrophy zone of the growth plate, and increased trabecular bone of the diaphysis) in the femur and/or sternum 10 mg/kg: Increased urine volume, decreased osmotic pressure of urine, increased inorganic phosphorus in plasma, mineralization-related change, atrophy of corneal epithelium, aggregation of the alveolar macrophages, decreased weights of the liver and thyroid, and mineralization of the aortic artery and arterial wall in the heart	(Female) ≥1 mg/kg: Increase in one day's excretion of calcium and inorganic phosphorus in urine, increased urine volume, decreased osmotic pressure of urine, and increased creatinine in plasma ≥3 mg/kg: Increased severity of focal corneal opacity, increased inorganic phosphorus in plasma, and increased blood urea nitrogen 10 mg/kg: Increased AST and ALP, decreased total protein and albumin, ectopic mineralization in various organs/tissues, bone lesion (thickening of the growth plate, increased secondary spongiosa, thickening of the joint cartilage, decreased hypertrophy zone of the growth plate and increased trabecular bone of the diaphysis) in the femur and/or sternum, and decreased weight of the liver

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; BLQ: below the lower limit of quantification (<2.00 ng/mL); CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.4.6 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験 No. B-8204，GLP）

Species (Strain)	Administration Method (Vehicle)	Administration Period (Recovery Period)	Dose (mg/kg)	Number of Animals/ Group	Toxicokinetics			CTD Location
					$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			
					Analyte	Males	Females	
Dog (Beagle)	Oral, gavage (5 mg/mL hypromellose solution)	13 weeks	0 (QOD) 0.3 (QOD) 1 (QOD) 3 (QOD)	Males: 3 Females: 3	TAS-120 (Futibatinib) (Day 1 /91)	BLQ/BLQ 106/144 327/520 994/1470	BLQ/BLQ 133/135 477/445 1120/1610	4.2.3.2.6

Major Findings	
(Male) ≥0.3 mg/kg: Mild mineralization in arterial walls of aortic root and related changes (cell infiltration etc.), bone lesion (elongation of proliferating zone, hypertrophic zone, and primary spongiosa; increased trabecular bone, and hypercellularity, etc.) ≥1 mg/kg: Increased ALT and inorganic phosphorus 3 mg/kg: Increased eosinophil ratio and moderate mineralization in arterial walls of the aortic root	(Female) ≥0.3 mg/kg: Bone lesion (elongation of proliferating zone, hypertrophic zone and primary spongiosa, increased trabecular bone and hypercellularity, etc.) ≥1 mg/kg: Mild mineralization in arterial walls of aortic root and related changes (cell infiltration, edema, etc.) 3 mg/kg: Moderate mineralization in arterial walls of the aortic root; increased ALT, ALP, and inorganic phosphorus; and increased neutrophil count and ratio

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; BLQ: below the lower limit of quantification (< 2.00 ng/mL); CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice; QD: once daily administration; QOD: every-other-day administration

2.6.7.5 遺伝毒性試験

2.6.7.5.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（試験 No. 13CA16，GLP）

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)

Bacteria	Administration Route, Application Period	Concentrations	CTD Location
Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli* WP2*uvrA*	*In vitro*, 51 hr	Without S9: 39.1-5000 µg/mL With S9: 39.1-5000 µg/mL	4.2.3.3.1.1
Results: Negative			

Abbreviations: CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice

2.6.7.5.2 CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験（試験 No. 13CA17，GLP）

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)

Cells	Administration Route, Application Period	Concentrations	CTD Location
CHL/IU cells	*In vitro*, Short-term treatment: 6 hr Continuous treatment: 24 hr	 15.6-500 µg/mL With or without S9 0.156-20 µg/mL Without S9	4.2.3.3.1.2
Results: Short-term treatment: Positive with or without metabolic activation Continuous treatment: Negative Frequencies of polyploidy cells: There was no statistically significant increase compared with the vehicle control group.			

Abbreviations: CHL: Chinese hamster lung; CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice

2.6.7.5.3 ラットを用いた小核試験（試験 No. M-1504，GLP）

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)

Strain (Line)	Administration Route, Application Period	Doses	CTD Location
Rat (Crl:CD(SD))	Oral, Single	0, 30, 100, 300 mg/kg	4.2.3.3.2.1
Results: Negative			

Abbreviations: CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice

2.6.7.5.4 ラットの肝臓を用いた TAS-120 の *in vivo* コメット試験（試験 No. M-1592，GLP）

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)

Strain (Line)	Administration Route, Application Period	Doses	CTD Location
Rat (Crl:CD(SD))	Oral, 2 days	0, 30, 100, 300 mg/kg	4.2.3.3.2.2
Results: Negative			

Abbreviations: CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice

2.6.7.6　がん原性試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.7　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.8　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に対する影響に関する試験

2.6.7.8.1　ラットを用いて胚・胎児発生に対する影響を検討した経口投与用量設定試験（試験 No. 18CC01，非 GLP）

Species/Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Dose (mg/kg/day)**	**No. per Group**	**NOAEL (mg/kg/day)**	**Noteworthy Findings**
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (5 mg/mL hypromellose solution)	11 days (between 7 and 17 days of pregnancy)	0, 1, 10 (QD)	6 dams	Dams, Fetuses: <1	Dams: >1 mg/kg: Decreased body weight gain Fetuses: 1 mg/kg: Low fetal body weights, All live fetuses with external malformation 10 mg/kg: No live fetuses

Report Title: An Oral Dose Range Finding Study for Effects of TAS-120 on Embryo-Fetal Development in Rats			**Test Article:** TAS-120 (Futibatinib)
Design Similar to ICH 4.1.3? Yes	**Duration of Dosing:** GD 7-17		**Study Number:** 18CC01
Species/Strain: Rat/ Crl:CD(SD)	**Day of Mating:** GD 0		**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.1
Initial Age: 12 weeks	**Day of Cesarean Section:** GD 21		**GLP Compliance:** No
Date of First Dose: 27 February 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral (gavage)		
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 5 mg/mL hypromellose solution / suspension		
NOAEL:	**F_0 Females:** under 1 mg/kg/day		**F_1 Litters:** under 1 mg/kg/day
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**10**
Dams			
Number mated	6	6	6

Number pregnant	6	6	6
Number died or sacrificed moribund	0	0	0
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**10**
Dams (continued)			
Number aborted or total resorption of litter	0	0	6
Clinical observations	-	-	Vaginal hemorrhage (3)
Macroscopic findings	-	-	-
Body weight (g) (GD17)	350.7	317.0	292.8
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**10**
Cesarean Data			
Number of litters	6	6	6
Mean number of corpora lutea	14.5	13.8	17.7
Mean number of implantations	13.7	13.5	15.5
Mean % of pre-implantation loss	5.4	2.2	11.0
Mean number of live fetuses	13.3	12.7	0.0
Mean % of post-implantation loss	2.2	6.2	100.0
Mean fetal body weight (male) (g)	5.93	4.09	
Mean fetal body weight (female) (g)	5.59	3.79	
Fetal sex ratio (male / female)	51.3	42.1	
Fetal Examination			
Number of litters	6	6	0
External malformations			
Mean number % of fetuses with malformations	0.0	100.0	
Types of malformations (number of fetuses)	-	Amelia (35) Hemimelia (25) Misshapen digit (14) Syndactyly (23) Bent tail (1) Acaudate (1) Anal atresia (1)	

Abbreviations: CTD: common technical document; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; NOAEL: no observed adverse effect level; QD: once daily administration; -: no abnormality

2.6.7.8.2 ラットを用いて胚・胎児発生に対する影響を検討した予備的な経口投与試験（試験 No. 18CB09，非 GLP）

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	No. per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (5 mg/mL hypromellose solution)	11 days (between 7 and 17 days of pregnancy)	0, 0.05, 0.15, 0.5 (QD)	8-10 dams	Dams: 0.5 Fetuses: <0.5	Dams: No changes Fetuses: 0.5 mg/kg Low fetal body weights, Increased number of live fetuses with visceral and skeletal malformation

Report Title: An Oral Preliminary Study for Effects of TAS-120 on Embryo-Fetal Development in Rats				**Test Article:** TAS-120 (Futibatinib)
Design Similar to ICH 4.1.3? Yes	**Duration of Dosing:** GD 7-17			**Study Number:** 18CB09
Species/Strain: Rat/ Crl:CD(SD)	**Day of Mating**: GD 0			**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.2
Initial Age: 12 weeks	**Day of Cesarean Section:** GD 21			**GLP Compliance:** No
Date of First Dose: 22 May 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral (gavage)			
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 5 mg/mL hypromellose solution /suspension			
NOAEL:	**F_0 Females:** 0.5 mg/kg/day			**F_1 Litters:** under 0.5 mg/kg/day
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**0.05**	**0.15**	**0.5**
Dams				
Number mated	10	10	10	10
Number pregnant	10	8	9	10
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Number aborted or total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Macroscopic findings	-	-	-	-
Body weight (g) (GD17)	361.5	359.4	363.4	365.2
Food consumption (g/animal/day) (GD17)	28.6	29.0	31.3	29.4

Cesarean Data				
Number of litters	10	8	9	10
Mean number of corpora lutea	14.5	16.4	15.2	16.6
Mean number of implantations	13.5	15.8	14.1	16.1
Mean % of pre-implantation loss	9.2	3.6	8.1	2.8
Mean number of live fetuses	12.7	15.3	13.4	14.7
Mean % of post-implantation loss	13.7	2.9	4.7	8.6
Mean fetal body weight (male) (g)	5.65	5.72	5.86	5.32
Mean fetal body weight (female) (g)	5.64	5.44	5.54	4.94
Fetal sex ratio (male / female)	48.0	44.3	49.6	46.3
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**0.05**	**0.15**	**0.5**
Fetal Examination				
Number of litters	9	8	9	10
External malformations				
Mean number % of fetuses with malformations	0.0	0.0	0.0	0.0
Visceral malformations				
Mean number % of fetuses with malformations	1.2	1.4	4.4	29.5
Types of malformations (number of fetuses)	Transposed umbilical artery (1)	Membranous VSD (1)	Membranous VSD (1) Retro-esophageal aortic arch (1)	Membranous VSD (3) Interrupted aortic arch (4) Malpositioned subclavian branch (9) Retroesophageal subclavian (3) Absent kidney (2) Dilated renal pelvis (4) Small kidney (2) Absent ureter (3) Convoluted ureter (3) Dilated ureter (2) Malpositioned testis (3) Malpositioned epididymis (3) Small uterus (1) Transposed umbilical artery (8)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	0.05	0.15	0.5
Fetal Examination (continued)				
Skeletal malformations				
Mean number % of fetuses with malformations	4.2	1.6	3.2	26.0
Types of malformations (number of fetuses)	Wavy rib (2) Dumbbell ossification of thoracic centrum (1)	Absent thoracic vertebra (1)	Split cartilage of thoracic centrum (1) Supernumerary lumbar vertebra (1)	Bipartite ossification of sternebra (1) Fused sternebra (2) Misaligned sternebra (2) Full supernumerary rib (1) Fused rib (1) Fused rib cartilage (5) Absent cervical arch (1) Fused cervical arch (1) Misshapen cervical arch (2) Small cervical arch (1) Cervical hemivertebra (1) Split cartilage of thoracic centrum (1) Absent thoracic vertebra (1) Thoracic hemivertebra (1) Supernumerary thoracic vertebra (1) Absent lumbar vertebra (1) Supernumerary lumbar vertebra (6) Detached rib cartilage (1)
Ossification Counts	-	-	-	-

Abbreviations: CTD: common technical document; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; NOAEL: no observed adverse effect level; VSD: ventricular septum defect; QD: once daily administration; -: no abnormality

2.6.7.9 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響に関する試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.10 幼若動物を用いた試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.11 局所刺激性試験

試験を実施しなかった.

2.6.7.12 その他の毒性試験

2.6.7.12.1 *In vitro* での 3T3 NRU を用いた光毒性試験（試験 No. B190598，GLP）

Test Article: TAS-120 (Futibatinib)

Test	**Strains**	**Date of Treatment**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location in CTD**
In Vitro Phototoxicity	BALB/3T3 clone A31 cells	October 20[redacted]	Yes	B190598	4.2.3.7.7.1
Treatment:	0.391, 0.781, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, and 50 µg/mL Incubation with TAS-120 60 minutes; Irradiation: 50 minutes				
Special Features:	No				
Results:	Cell growth was not inhibited by >50% under any treatment conditions. The mean photo effect was <0.15 (actual value: -0.048). It was concluded that TAS-120 did not induce phototoxic response to Balb/3T3 clone A31 cells under the conditions of this study.				

Abbreviations: CTD: common technical document; GLP: Good Laboratory Practice