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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 フチバチニブの背景 6
2.7.1.1.2 製剤開発の概観 6
2.7.1.1.3 製剤の生物薬剤学評価 12
2.7.1.1.4 生物学的分析法及び分析法バリデーション報告 14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.1.2.1 10059020 試験：本剤開発初期製剤と開発後期製剤のバイオアベイラビリティの比較 31
2.7.1.2.2 TAS-120-102 試験：フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響 34
2.7.1.2.3 TAS-120-104 試験：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用 37
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.1.3.1 製剤変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響 39
2.7.1.3.2 検出された被験者間変動の要因及び程度 44
2.7.1.3.3 TAS-120-102 試験：フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響 44
2.7.1.3.4 TAS-120-104 試験：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用 44
2.7.1.4 付録 45
2.7.1.4.1 参考文献 45

図一覧

図 2.7.1.2.1-1　開発後期製剤及び開発初期製剤投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間推移 32
図 2.7.1.2.2-1　平均（＋SD）血漿中 TAS-120 濃度曲線 35
図 2.7.1.2.3-1　本剤 20 mg 単剤投与後及びランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の平均血漿中 TAS-120 濃度-時間推移（線形スケール） 37
図 2.7.1.3.1.2-1　開発後期製剤 4 mg 錠と 20 mg 錠の溶出比較　（N = 6，平均値 ± SD） 40
図 2.7.1.3.1.3-1　開発後期製剤 4 mg 錠と市販予定製剤 4 mg 錠の溶出比較　（N = 12，平均値 ± SD ） 42

表一覧

表 2.7.1.1.1-1　フチバチニブ原薬の生物薬剤学的特性 6

表 2.7.1.1.2-1　臨床試験で使用した製剤の一覧 8
表 2.7.1.1.2-2　フチバチニブの臨床試験名，使用製剤及び製剤間の生物薬剤学評価の概略図 9
表 2.7.1.1.2.1-1　開発初期製剤の処方 10
表 2.7.1.1.2.2-1　開発後期製剤と市販予定製剤の処方 11
表 2.7.1.1.3.2-1　開発後期製剤の溶出試験条件 12
表 2.7.1.1.3.3-1　開発後期製剤と市販予定製剤を比較するための溶出試験条件 14
表 2.7.1.1.4.2-1　分析法のバリデーションに関する報告 15
表 2.7.1.1.4.2-2　ヒト血漿及び尿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施） 18
表 2.7.1.1.4.2-3　ヒト血漿，尿及び CSF 中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施） 20
表 2.7.1.1.4.2-4　ヒト血漿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施） 23
表 2.7.1.1.4.3-1　TAS-120 の検量線用標準試料及び QC 試料の結果の要約 26
表 2.7.1.1.4.3-2　TAS-120 に関する ISR 結果の要約 27
表 2.7.1.2-1　バイオアベイラビリティ試験の要約 29
表 2.7.1.2.1-1　開発初期製剤及び開発後期製剤投与後の TAS-120 の薬物動態パラメータ 33
表 2.7.1.2.1-2　TAS-120 の薬物動態パラメータに関する幾何平均の比（開発後期製剤/開発初期製剤）及び 90%信頼区間 33
表 2.7.1.2.2-1　TAS-120 の薬物動態パラメータ 36
表 2.7.1.2.2-2　TAS-120 の ANOVA モデルによる薬物動態パラメータの投与群間比較 36
表 2.7.1.2.3-1　本剤 20 mg 単剤投与後及びランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の血漿中 TAS-120 薬物動態パラメータの要約 38
表 2.7.1.2.3-2　本剤 20 mg 単剤投与後とランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の血漿中 TAS-120 薬物動態パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計学的比較の要約 38
表 2.7.1.3.1.2-1　Day 1 における開発後期製剤 20 mg 錠及び 4 mg 錠の薬物動態パラメータ 41
表 2.7.1.3.1.3-1　空腹時の健康被験者にフチバチニブ（20 mg）を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中薬物動態パラメータ 43

略号一覧表

略号	内容
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours：投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC%extrap	% of extrapolated AUC：外挿 AUC の割合
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：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_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：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
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System：生物薬剤学分類システム
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CSF	Cerebrospinal fluid：脳脊髄中液
CV	Coefficient of variation：変動係数
D	Dose：投与量
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
DE	Dose Escalation
FCT	Film-coated tablet：フィルムコーティング錠
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
gCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
gMean	Geometric mean：幾何平均
GMR	Geometric mean ratio：幾何平均の比
IS	Internal standard：内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis：検体の再分析
Kel	Terminal elimination rate constant：最終相の消失速度定数
K_2EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt：エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析法
LFHC	Liquid-filled hard capsule：液体充塡硬カプセル剤
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSM	Least square mean：最小二乗平均
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NA	Not applicable：該当なし

略号	内容
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
po	Oral (administration)：経口（投与）
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
QC	Quality control：品質管理
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day (Monday, Wednesday, and Friday of each week) :週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）
RPM	Rotations per minute：毎分回転数
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
SLS	Sodium lauryl sulfate：ラウリル硫酸ナトリウム
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TAS-120	Futibatinib：フチバチニブ
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　フチバチニブの背景

フチバチニブ（TAS-120）は，新規な高選択性の FGFR チロシンキナーゼ阻害剤である．その生物薬剤学的特性を表 2.7.1.1.1-1 に示した．

フチバチニブは，その溶解性から，生物薬剤学分類システム（BCS）[1] の低溶解性に当てはまる．また，Caco-2 細胞単層膜に対する透過性の評価（20DB01 試験，第 5.3.2.3.1 項）において 6 及び 60 µmol/L での見かけの透過係数はプロプラノロールと同程度であったことから，6 µmol/L 以上の濃度で BCS の高膜透過性に当てはまると考える．

したがって，フチバチニブは BCS クラス 2（低溶解性かつ高透過性）の原薬に分類され，フチバチニブを含む製剤の経口吸収性は，消化管での本原薬の[redacted]に依存すると考えられる．

表 2.7.1.1.1-1　フチバチニブ原薬の生物薬剤学的特性

Characteristics	**Results**
Highest dose administered:	20 mg
Solubility (37°C):	[redacted] mg/mL; pH 1.2 [redacted] mg/mL; pH 3.0 [redacted] mg/mL; pH 4.5 [redacted] mg/mL; pH 6.8
Dose solubility (37°C):	[redacted] mL (at pH 6.8, lowest solubility) i.e. > 250 mL
BCS class:	Futibatinib is a low solubility compound Futibatinib is a high permeability compound Futibatinib is a BCS class 2 compound

Source: 第 3.2.P.2.1.1 項 Table 3.2.P.2.1-2

2.7.1.1.2　製剤開発の概観

フチバチニブの臨床試験では，表 2.7.1.1.2-1 に示したように，即放性の液体充填硬カプセル剤（LFHC）及び 2 種類の即放性のフィルムコーティング錠（FCT）を使用した．フチバチニブの臨床試験名，使用製剤及び製剤間の生物薬剤学評価の概略図を表 2.7.1.1.2-2 に示した．

2 含量（4 mg 及び 20 mg）の LFHC［以下「開発初期製剤（Early formulation）」］を用いて TAS-120-101 試験 Phase 1 パートを開始した．市販化に向けて FCT を選択し，TAS-120-101 試験 Phase 1 パート及び Phase 2 パート用に 2 含量（4 mg 及び 20 mg）の製剤［以下「開発後期製剤（Late formulation）」］を，更に市販用として「開発後期製剤」の[redacted]及び[redacted]ともに同一で，[redacted]の軽微な[redacted]変更を施した 4 mg 製剤［以下「市販予定製剤（Proposed commercial formulation）」］を開発した．「市販予定製剤」は，TAS-120-107 試験に使用した．市販化に向けて FCT を選択したのは，製造適性及び安定性などの観点で，「開発初期製剤」（LFHC）よりも望ましい剤形であると判断したためである．市販用に 1 含量（4 mg）のみを選択したのは，推奨される用法用量である 20 mg 1 日 1 回（QD）投与に対して，柔軟な用量調節が可能と考えたためである．「市販予定製剤」の開発のために施した軽微な変更（「開発後期製剤」4 mg

錠に対する 2 つの軽微な変更）は，臨床試験で含量を区別する必要がなくなったことから着色剤の[redacted]を除いたこと，[redacted]工程での製造適性の観点から光沢化剤のステアリン酸マグネシウムを[redacted]したことである．

なお，「市販予定製剤」の処方の詳細は第 3.2.P.1 項，臨床試験で使用したすべての製剤を含む製剤開発の詳細は第 3.2.P.2.2.1 項に示した．また，各臨床試験で使用した製剤及び当該製剤の原薬ロット番号を紐付けした表を第 3.2.P.2.2.1 項に示した．

表 2.7.1.1.2-1　臨床試験で使用した製剤の一覧

Formulation (Strength)	**Clinical use**
Early formulation, LFHC (4 mg and 20 mg)	**Phase 1/2: TAS-120-101*** Phase 1 Dose Escalation (QOD) part Phase 1 Dose Escalation (QD) part * This formulation was used for initiation of this study **Phase 1: 10059010** Phase 1 Dose Escalation (QOD) part Phase 1 Dose Escalation (QD) part Phase 1 Expansion (QOD) part Phase 1 Expansion (QD) part **Phase 1: 10059020**
Late formulation, FCT (4 mg and 20 mg)	**Phase 1/2: TAS-120-101** Phase 1 Dose Escalation (QOD) part Phase 1 Dose Escalation (QD) part Phase 1 Expansion (QD) part Phase 2 part **Phase 1: 10059010** Phase 1 Dose Escalation (QOD) part Phase 1 Dose Escalation (QD) part Phase 1 Expansion (QOD) part Phase 1 Expansion (QD) part **Phase 1: 10059020** **Phase 1: TAS-120-102** **Phase 1: TAS-120-103** **Phase 1: TAS-120-104** **Phase 1: TAS-120-105**
Proposed Commercial formulation, FCT (4 mg)	**Phase 1: TAS-120-107**

表 2.7.1.1.2-2　フチバチニブの臨床試験名，使用製剤及び製剤間の生物薬剤学評価の概略図

Stage (Study)	Formulation	Bridging Strategy	Bridging Data Shown in
Phase 1 DE (QD/QOD) part (Study TAS-120-101)	Early formulation (4 mg, 20 mg)		
	Late formulation (4 mg, 20 mg)		
Phase 1 Expansion (QD) part (Study TAS-120-101)	Late formulation (4 mg, 20 mg)		
PK Comparison (Study 10059020)	Early formulation (20 mg)	PK comparison	Section 2.7.1.3.1.1
	Late formulation (20 mg)	Dissolution	Section 2.7.1.3.1.2
Phase 2 (Study TAS-120-101)	Late formulation (4 mg)		
Phase 1 (Study 10059010)	Late formulation (4 mg)	PK comparison	Section 2.7.1.3.1.2
	Late formulation (20 mg)	Dissolution	Section 2.7.1.3.1.3
Registration stability study	Proposed Commercial formulation (4 mg)		
Phase 1 (Study TAS-120-102, 103, 104)	Late formulation (4 mg)	PK comparison	Section 2.7.1.3.1.3
Phase 1 (Study TAS-120-107)	Proposed Commercial formulation (4 mg)		

NOTE: For all formulations, no process changes occurred during the studies.

2.7.1.1.2.1　開発初期製剤

「開発初期製剤」は即放性の[redacted]製剤として開発した．「開発初期製剤」の処方を表 2.7.1.1.2.1-1 に示した．これらの 2 含量製剤間では[redacted]は[redacted]で，[redacted]のみ[redacted]．

表 2.7.1.1.2.1-1　開発初期製剤の処方

Components	4 mg	20 mg
	Quantity (mg) / Capsule	
Futibatinib	4	20
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total for capsule (mg)	[redacted]	[redacted]

Source: 第 3.2.P.2.2.1 項 Table 3.2.P.2.2-4

2.7.1.1.2.2　開発後期製剤

市販化を見据え，「開発後期製剤」は即放性の FCT として開発した．含量は 4 mg 及び 20 mg の 2 つとした．

「開発初期製剤」では，原薬の[redacted]を目的として処方中に界面活性剤を添加しており，「開発後期製剤」開発でも界面活性剤を使用した．界面活性剤候補のうちラウリル硫酸ナトリウム（SLS）で，最も大きな[redacted]が認められた（第 3.2.P.2.2.1 項）．フチバチニブと SLS の添加割合は，質量比で[redacted]とした（第 3.2.P.2.1.2 項）．「開発後期製剤」の処方を表 2.7.1.1.2.2-1 に示した．これらの 2 含量製剤間では，着色剤（[redacted]）を除き[redacted]は[redacted]で，[redacted]のみ[redacted]．なお，表 2.7.1.1.2.2-1 には，比較のため「市販予定製剤」の処方も示した．

表 2.7.1.1.2.2-1　開発後期製剤と市販予定製剤の処方

Function	Components	Late formulation		Proposed Commercial formulation
		4 mg	20 mg	4 mg
		Quantity (mg) / Tablet		
Active ingredient	Futibatinib	4	20	4
[redacted]	Sodium lauryl sulfate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Lactose monohydrate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Corn starch	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	D-mannitol	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Microcrystalline cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Hydroxypropyl cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Crospovidone	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Magnesium stearate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Film-Coating [redacted]	Hypromellose	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Polyethylene glycol	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Titanium dioxide	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Colorant	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	Magnesium stearate			[redacted]
Total for tablet (mg)		[redacted]	[redacted]	82.4024

Source: 第 3.2.P.2.2.1 項 Table 3.2.P.2.2-7

2.7.1.1.2.3　市販予定製剤

「市販予定製剤」の処方を表 2.7.1.1.2.2-1 に示した．本製剤の開発は 1 含量（4 mg）のみとしたことから「開発後期製剤」4 mg 錠及び 20 mg 錠の区別のために使用していた着色剤（[redacted]）を除いた．また，[redacted]工程での製造適性の観点から，光沢化剤（ステアリン酸マグネシウム）を[redacted]した．なお，「開発後期製剤」と「市販予定製剤」間で，[redacted]の[redacted]及び[redacted]に変更はない．

2.7.1.1.3　製剤の生物薬剤学評価

臨床試験に使用した製剤間の生物薬剤学評価手法を，以降に記載する．

なお，「開発初期製剤」は，TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パートでのみ使用し，フチバチニブの有効性評価を主目的としたその後の試験では使用しなかったため，「開発初期製剤」の 2 含量製剤間の比較は不要と考えた．

2.7.1.1.3.1　開発初期製剤と開発後期製剤の比較

製剤変更（「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」）がフチバチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価するために，10059020 試験で「開発後期製剤」20 mg 錠と「開発初期製剤」20 mg カプセルの単回投与時のバイオアベイラビリティ（BA）［(血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］を比較した．

2.7.1.1.3.2　開発後期製剤 4 mg 錠と 20 mg 錠の比較

「開発後期製剤」4 mg 錠及び同 20 mg 錠は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」［平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号（一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号)］に従うと，処方変更水準は[redacted]水準となる．しかし，両含量製剤が共に用いられたのは TAS-120-101 試験 Phase 1 パートのみであり，主たる評価試験として位置づけている TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは 4 mg 錠のみを用いた．そこで，これらの含量違い製剤間の BA 比較は，10059010 試験 Dose Escalation Phase の QD 及び週 3 回（月曜，水曜及び金曜投与）（QOD）レジメンで得られた PK データの用量比例性を基に行った．

また，4 mg 錠及び 20 mg 錠について，表 2.7.1.1.3.2-1 に示した試験条件で溶出挙動を比較した．本試験方法は，「開発後期製剤」の規格及び試験方法であり，分析法バリデーションを実施している．

表 2.7.1.1.3.2-1　開発後期製剤の溶出試験条件

Medium	[redacted]
Dissolution Medium Volume (mL)	[redacted]
Apparatus	Apparatus [redacted], [redacted]
Rotation Speed (rpm)	[redacted]
Temperature (°C)	[redacted] ± [redacted]
Number of vessels	[redacted]
Sampling Time (minutes)	[redacted], [redacted], and [redacted]

Source: 第 3.2.P.5.4 項 Table 3.2.P.5.4-25

2.7.1.1.3.3　開発後期製剤と市販予定製剤の比較

「開発後期製剤」4 mg 錠と「市販予定製剤」4 mg 錠の間で，製剤の品質及び溶出性に影響を及ぼす可能性のある変更を以下に要約する．各変更が製剤の品質及び溶出性に与える影響については，第 3.2.P.2.2.1 項に詳細を示す．

・　[redacted]の処方変更

両製剤は同じ剤形・形状であり，処方変更は，[redacted]の[redacted]（着色剤及び光沢化剤の有無）のみである．両製剤の生物学的同等性を，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」［平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号（一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号)］（以下，処方変更 GL）に準じて検証した．「開発後期製剤」4 mg 錠を標準製剤としたとき，「市販予定製剤」4 mg 錠の処方変更水準は[redacted]水準である．

・　製剤の[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]の変更

両製剤の変更レベルを，「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」（平成 25 年 4 月 19 日厚生労働省医薬食品局審査管理課　事務連絡）に準じて検証した．[redacted]は，[redacted]を[redacted]倍以内の差で変更した（[redacted]錠→[redacted]錠：レベル[redacted]）．[redacted]は，大鵬薬品工業株式会社 治験薬工場から大鵬薬品工業株式会社 CTM 棟に変更した（レベル[redacted]）．[redacted]は，[redacted]，[redacted]は同じ別の[redacted]に変更した（レベル[redacted]）．[redacted]は，[redacted]及び[redacted]の変更に伴って，[redacted]を一部変更した（レベル[redacted]）．これらの変更が製剤の品質及び溶出性に及ぼす影響を両製剤のロット分析結果を基に確認したところ，その影響は認められず，両製剤が[redacted]的に[redacted]であること（第 3.2.P.5.4 項），また，「市販予定製剤」は，加速試験で 6 箇月，長期保存試験で 36 箇月安定であり，本製剤が保存時の安定性に問題を認めないことを確認している（第 3.2.P.8.3.2 項）．

・　原薬の[redacted]，[redacted]及び[redacted]の変更

原薬の[redacted]，[redacted]及び[redacted]の変更が原薬の品質に与える影響については，第 3.2.S.2.6 項及び第 3.2.S.4.4 項に詳細を示す．原薬の[redacted]，[redacted]及び[redacted]の変更は，原薬の品質に影響を及ぼさなかった．また，原薬の[redacted]や[redacted]には変更を加えていない．

上記の変更水準及び変更レベルを考慮して，両製剤について処方変更 GL に従い，表 2.7.1.1.3.3-1 に示した試験条件で溶出挙動を比較した．本試験方法は，「市販予定製剤」の規格及び試験方法であり，本試験方法の設定根拠の詳細は第 3.2.P.2.2.3 項及び第 3.2.P.5.6 項に示す．

また，製剤変更（「開発後期製剤」及び「市販予定製剤」）がフチバチニブの PK に及ぼす影響を評価するために，「開発後期製剤」（5 × 4 mg）と「市販予定製剤」（5 × 4 mg）がそれぞれ使用された臨床試験において得られた PK パラメータ［C_{max}，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}）及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）］を比較した（「開発後期製剤」は TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験及び TAS-120-104 試験で使用した．「市販予定製剤」は TAS-120-107 試験のみで使用した）．

表 2.7.1.1.3.3-1　開発後期製剤と市販予定製剤を比較するための溶出試験条件

Medium	0.05 mol/L potassium dihydrogen phosphate, pH 6.8 with 0.5 w/v% polysorbate 80
Dissolution Medium Volume (mL)	900
Apparatus	Apparatus 2, Paddle
Rotation Speed (rpm)	50
Temperature (°C)	37 ± 0.5
Number of vessels	12
Sampling Time (minutes)	5, 10, 15, and 30

Source: 第 3.2.P.2.2.1 項 Table 3.2.P.2.2-10; 第 3.2.P.2.2.3 項 Table 3.2.P.2.2-13

2.7.1.1.4　生物学的分析法及び分析法バリデーション報告

2.7.1.1.4.1　フチバチニブ臨床開発プログラムの生物学的分析法

TAS-120 の分析法に関する各種報告書を表 2.7.1.1.4.2-1 に要約した．本剤投与後の血漿，尿及び脳脊髄中液（CSF）中 TAS-120 濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて定量した．

2.7.1.1.4.2　分析法バリデーション

本剤の開発プログラムで使用した分析法に関するバリデーション結果を試験施設ごとに表 2.7.1.1.4.2-2，表 2.7.1.1.4.2-3 及び表 2.7.1.1.4.2-4 に示した．

表 2.7.1.1.4.2-1　分析法のバリデーションに関する報告

Report No.	Analyte	Summary of Purpose, Method, and Finding
Full Validation		
JCL13091451	TAS-120 in human plasma; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human plasma containing K_2EDTA by LC/MS/MS. Plasma was treated to add the IS and mixed with acetonitrile. After centrifugation, the supernatant was mixed with water. The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The validation parameters tested for human plasma were selectivity, calibration curve, accuracy and precision including determination of LLOQ, dilution integrity, carryover, matrix effect, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, processed sample stability, and standard solution stability. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human plasma by LC/MS/MS.
JCL13091452	TAS-120 in human urine; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human urine by LC/MS/MS. Urine was treated to add the IS, mixed with water, and extracted using a solid phase extraction columns (OASIS HLB). The resultant extract was mixed with water. The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The validation parameters tested for human urine were selectivity, calibration curve, accuracy and precision including determination of LLOQ, dilution integrity, carryover, matrix effect, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, and processed sample stability. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human urine by LC/MS/MS.
8291169	TAS-120 in human plasma; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human plasma containing K_2EDTA by LC/MS/MS. Plasma was treated to add the IS and mixed with acetonitrile. After centrifugation, the supernatant was mixed with water. The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The validation parameters tested for human plasma were selectivity, calibration curve, accuracy and precision including determination of LLOQ, dilution integrity, carryover, matrix effect, haemolysis assessment, hyperlipidaemic plasma assessment, recovery, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, processed sample stability, whole blood stability, standard solution stability, and analytical run size determination. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human plasma by LC/MS/MS.

表 2.7.1.1.4.2-1　分析法のバリデーションに関する報告（続き）

Report No.	Analyte	Summary of Purpose, Method, and Finding
Full Validation		
8291170	TAS-120 in human urine; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human urine (treated with Triton X-100) by LC/MS/MS. Urine containing Triton X-100 was treated to add the IS, mixed with acetonitrile:water (50:50, v/v), and followed by centrifugation. The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The calibration curve range referred to the concentration of TAS-120 in human urine prior to the treatment with Triton X-100. The validation parameters tested for human urine (treated with Triton X-100) were selectivity, calibration curve, accuracy and precision including determination of LLOQ, dilution integrity, carryover, matrix effect, recovery, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, processed sample stability, standard solution stability, and analytical run size determination. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human urine treated with Triton X-100 by LC/MS/MS.
8374598	TAS-120 in human CSF; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human CSF by LC/MS/MS. CSF was treated to add the IS and mixed with acetonitrile:water (50:50, v/v). The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The validation parameters tested for human CSF were selectivity, calibration curve, accuracy and precision, dilution integrity, carryover, matrix effect, recovery, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, processed sample stability, standard solution stability, reinjection reproducibility, and analytical run size determination. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human CSF by LC/MS/MS.
CA28028-01	TAS-120 in human plasma; TAS-120-d_6 as IS	This study was performed to validate a method for the determination of TAS-120 in human plasma containing K_2EDTA by LC/MS/MS. Plasma was treated to add the IS and extracted by liquid-liquid extraction with methyl t-butyl ether. The extract was evaporated to dryness and then reconstituted. The processed samples were analyzed by LC/MS/MS. The validation parameters tested for human plasma were selectivity, calibration curve, accuracy and precision including determination of LLOQ, dilution integrity, carryover, matrix effect, haemolysis assessment, hyperlipidaemic plasma assessment, co-administered compound evaluation, over-the-counter cocktail testing, recovery, freeze/thaw matrix stability, short-term matrix stability, long-term matrix stability, processed sample stability, co-administered compound matrix stability, whole blood stability, standard solution stability, and analytical run size determination. The method was confirmed to be reliable for the determination of TAS-120 in human plasma by LC/MS/MS.

表 2.7.1.1.4.2-1　分析法のバリデーションに関する報告（続き）

Report No.	Analyte	Summary of Purpose, Method, and Finding
Long-term Stability		
JCL13091453	Long-term stability of TAS-120 in human plasma; TAS-120-d_6 as IS (supplemental analyses for Report JCL13091451)	Long-term matrix stability of TAS-120 in human plasma was assessed after storage for 6 and 12 months. Plasma TAS-120 was analyzed after storage for 6 months (182 days) and 12 months (365 days) at -30°C to -15°C and -70°C or lower using the validated analytical method (JCL13091451). Based on the results of this study, TAS-120 was confirmed to be stable in human plasma for 182 days at -30°C to -15°C and for 365 days -70°C or lower.
JCL13091454	Long-term stability of TAS-120 in human urine; TAS-120-d_6 as IS (supplemental analyses for Report JCL13091452)	Long-term matrix stability of TAS-120 in human urine was assessed after storage for 6 and 12 months. Urine TAS-120 was analyzed after storage for 6 months (182 days) and 12 months (365 days) at -30°C to -15°C and -70°C or lower using the validated analytical method (JCL13091452). Based on the results of this study, TAS-120 was confirmed to be stable in human urine for 365 days at -30°C to -15°C and -70°C or lower.

表 2.7.1.1.4.2-2　ヒト血漿及び尿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）

Source (Report No.):		**JCL13091451 and JCL13091453**	**JCL13091452 and JCL13091454**
Location in eCTD		**5.3.1.4.1 and 5.3.1.4.7**	**5.3.1.4.2 and 5.3.1.4.8**
Biological sample		**Plasma**	**Urine**
Analyte		**TAS-120**	**TAS-120**
IS		TAS-120-d_6	TAS-120-d_6
Anticoagulant		K_2EDTA	NA
Sample processing (extraction method)		Protein precipitation	Solid phase extraction
Analytical method		LC/MS/MS	LC/MS/MS
Calibration range (ng/mL)		0.5 to 1000	5 to 5000
LLOQ (ng/mL)		0.5	5
Selectivity (interference)		No significant interference	No significant interference
Calibration curve (accuracy [%Bias])		-5.1 to 4.1	-4.8 to 3.9
Within-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	-3.5 to 2.2	-11.5 to -6.4
	Precision (%)	0.4 to 2.9	0.8 to 5.6
Between-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	-3.7 to 2.6	-10.0 to -3.8
	Precision (%)	0.8 to 3.3	1.9 to 4.8
Dilution integrity (100-fold)	Accuracy (%Bias)	0.8	1.0
	Precision (%)	2.2	1.2
Carryover		No significant carryover	No significant carryover
Matrix effect (precision of IS-normalized MF) (%)		2.0 (at 1.5 ng/mL) and 1.0 (at 800 ng/mL)	2.0 (at 15 ng/mL) and 1.0 (at 4000 ng/mL)

表2.7.1.1.4.2-2　ヒト血漿及び尿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）（続き）

Source (Report No.):		**JCL13091451 and JCL13091453**	**JCL13091452 and JCL13091454**
Location in eCTD		**5.3.1.4.1 and 5.3.1.4.7**	**5.3.1.4.2 and 5.3.1.4.8**
Biological sample		**Plasma**	**Urine**
Analyte		**TAS-120**	**TAS-120**
Matrix stability	Freeze/thaw cycles (-70°C or lower)	5 cycles	5 cycles
	Short-term (room temperature)	6 hrs	6 hrs
	Processed sample (10°C)	48 hrs	48 hrs
	Long-term (-30°C to -15°C)	182 days	365 days
	Long-term (-70°C or lower)	365 days	365 days
Standard solution stability	Short-term (room temperature)	6 hrs	NA
	Long-term (refrigerated condition)	92 days	NA
Testing facility		[redacted]	
Relevant clinical Study No.		10059010 and 10059020	10059010

Note: Precision is expressed as coefficient of variation.

表 2.7.1.1.4.2-3　ヒト血漿，尿及び CSF 中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）

Source (Report No.):		**8291169**	**8291170**	**8374598**
Location in eCTD		**5.3.1.4.3**	**5.3.1.4.4**	**5.3.1.4.5**
Biological sample		**Plasma**	**Urine**	**CSF**
Analyte		**TAS-120**	**TAS-120**	**TAS-120**
IS		TAS-120-d_6	TAS-120-d_6	TAS-120-d_6
Anticoagulant		K_2EDTA	NA	NA
Sample processing (extraction method)		Protein precipitation	Protein precipitation	Dilution
Analytical method		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Calibration range (ng/mL)		0.5 to 500	5 to 5000	0.5 to 500
LLOQ (ng/mL)		0.5	5	0.5
Selectivity	Interference	No significant interference	No significant interference	No significant interference
	Accuracy (%Bias)	-2.0 to 4.0 (at 1.5 ng/mL)	-3.3 to 8.7 (at 15 ng/mL)	-1.8 to 16.4 (at 0.5 ng/mL)
Calibration curve (accuracy [%Bias])		-14.1 to 9.0	-6.6 to 5.6	-6.0 to 5.8
Within-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	-4.3 to 15.6 (other than LLOQ: -4.3 to 10.7)	-7.8 to 2.4	-6.3 to 1.8
	Precision (%)	1.5 to 6.1	1.4 to 8.3	1.0 to 6.9
Between-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	-1.8 to 8.0	-5.0 to -0.4	-3.0 to -1.4
	Precision (%)	3.0 to 6.8	1.9 to 6.7	2.8 to 5.9
Dilution integrity (100-fold)	Accuracy (%Bias)	6.0	4.8	2.3
	Precision (%)	5.7	1.5	1.2
Carryover		No significant carryover	No significant carryover	No significant carryover

表 2.7.1.1.4.2-3　ヒト血漿，尿及び CSF 中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）（続き）

Source (Report No.):		**8291169**	**8291170**	**8374598**
Location in eCTD		**5.3.1.4.3**	**5.3.1.4.4**	**5.3.1.4.5**
Biological sample		**Plasma**	**Urine**	**CSF**
Analyte		**TAS-120**	**TAS-120**	**TAS-120**
Matrix effect (precision of IS-normalized MF) (%)		2.8 (at 1.5 ng/mL) and 1.4 (at 400 ng/mL)	3.2 (at 15 ng/mL) and 3.6 (at 4000 ng/mL)	2.1 (at 1.5 ng/mL) and 1.2 (at 400 ng/mL)
Haemolysis assessment	Accuracy (%Bias)	1.3 (at 1.5 ng/mL) and 2.3 (at 400 ng/mL)	NA	NA
	Precision (%)	4.0 (at 1.5 ng/mL) and 3.9 (at 400 ng/mL)	NA	NA
Hyperlipidaemic plasma assessment	Accuracy (%Bias)	0.0 (at 1.5 ng/mL) and 5.5 (at 400 ng/mL)	NA	NA
	Precision (%)	4.6 (at 1.5 ng/mL) and 3.8 (at 400 ng/mL)	NA	NA
Recovery (including IS) (%)		98.3 to 101.5 (precision: 0.6 to 2.4)	98.6 to 102.4 (precision: 1.6 to 2.9)	96.6 to 110.3 (precision: 3.5 to 4.7)
Matrix stability	Freeze/thaw cycles (-30°C to -10°C and -80°C to -60°C)	5 cycles	6 cycles	5 cycles
	Short-term (room temperature and/or wet ice)	9 hrs	18 hrs	24 hrs (room temperature only)
	Processed sample (2°C to 8°C)	163 hrs	194 hrs	191 hrs
	Long-term (-30°C to -10°C)	245 days	214 days	323 days
	Long-term (-80°C to -60°C)	492 days	2258 days	323 days

表 2.7.1.1.4.2-3　ヒト血漿，尿及び CSF 中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）（続き）

Source (Report No.):		**8291169**	**8291170**	**8374598**
Location in eCTD		**5.3.1.4.3**	**5.3.1.4.4**	**5.3.1.4.5**
Biological sample		**Plasma**	**Urine**	**CSF**
Analyte		**TAS-120**	**TAS-120**	**TAS-120**
Whole blood stability (room temperature and wet ice)		2 hrs	NA	NA
Standard solution stability	Short-term (room temperature)	6 hrs	7 hrs	6 hrs (TAS-120 working solution)
	Long-term (2°C to 8°C)	106 days (TAS-120 stock solution), 104 days (TAS-120 working solution)	80 days (TAS-120 working solution)	NA
Reinjection reproducibility (2°C to 8°C)		NA	NA	222 hrs
Analytical run size		96 injections	96 injections	192 injections
Testing facility		[redacted]		
Relevant clinical Study No.		TAS-120-101 and TAS-120-102	TAS-120-101	TAS-120-101

Note: Precision is expressed as coefficient of variation.

表 2.7.1.1.4.2-4　ヒト血漿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果（[redacted]で実施）

Source (Report No.):		**CA28028-01**
Location in eCTD		**5.3.1.4.6**
Biological sample		**Plasma**
Analyte		**TAS-120**
IS		TAS-120-d_6
Anticoagulant		K_2EDTA
Sample processing (extraction method)		Liquid-liquid extraction
Analytical method		LC/MS/MS
Calibration range (ng/mL)		0.5 to 250
LLOQ (ng/mL)		0.5
Selectivity (interference)		No significant interference
Calibration curve (accuracy [%Bias])		-9.6 to 9.0
Within-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	-5.6 to 11.3
	Precision (%)	1.1 to 8.4
Between-run accuracy and precision	Accuracy (%Bias)	0.0 to 8.0
	Precision (%)	3.3 to 7.8
Dilution integrity	Accuracy (%Bias)	10.0 (for 20-fold) and 7.2 (for 100-fold)
	Precision (%)	6.1 (for 20-fold) and 3.9 (for 100-fold)
Carryover		No significant carryover
Matrix effect (precision of IS-normalized MF) (%)		0.6 (at 1.5 ng/mL) and 1.3 (at 185 ng/mL)
Haemolysis assessment	Accuracy (%Bias)	4.7 (at 1.5 ng/mL) and 1.1 (at 185 ng/mL)
	Precision (%)	1.7 (at 1.5 ng/mL) and 1.1 (at 185 ng/mL)
Hyperlipidaemic plasma assessment	Accuracy (%Bias)	2.0 (at 1.5 ng/mL) and -8.1 (at 185 ng/mL)
	Precision (%)	5.3 (at 1.5 ng/mL) and 0.7 (at 185 ng/mL)
Co-administered compound evaluation		No significant effect in the presence of itraconazole, hydroxy-itraconazole, midazolam, α-hydroxymidazolam, rifampin, miconazole, and lansoprazole
Over-the counter cocktail testing		No significant effect in the presence of acetaminophen, atorvastatin, caffeine, cetirizine, cotinine, dextrorphan, ethinyl estradiol, famotidine, ibuprofen, metformin, norethindrone, omeprazole, pseudoephedrine, and salicylic acid
Recovery (including IS) (%)		99 to 103 (precision: 1.3 to 4.3)

表 2.7.1.1.4.2-4　ヒト血漿中 TAS-120 の分析法のバリデーション結果
（[redacted]で実施）（続き）

Source (Report No.):		**CA28028-01**
Location in eCTD		**5.3.1.4.6**
Biological sample		**Plasma**
Analyte		**TAS-120**
Matrix stability	Freeze/thaw cycles (-20°C)	6 cycles
	Freeze/thaw cycles (-80°C)	6 cycles
	Short-term (wet ice)	Thaw from storage at -20°C: 24 hrs (1.5 ng/mL) and 25 hrs (2500 ng/mL), Thaw from storage at -80°C: 24 hrs
	Processed sample (5°C)	220 hrs
	Long-term (-20°C)	214 days
	Long-term (-80°C)	406 days
Co-administered compound matrix stability	Freeze/thaw cycles (-20°C)	6 cycles (3 cycles for 1.5 ng/mL and 4 cycles for 185 ng/mL against lansoprazole)
	Freeze/thaw cycles (-80°C)	6 cycles
	Short-term (wet ice)	Thaw from storage at -20°C: 24 hrs (1.5 ng/mL) and 25 hrs (185 ng/mL), Thaw from storage at -80°C: 24 hrs
	Long-term (-20°C)	28 days (1.5 ng/mL) and 34 days (185 ng/mL)
	Long-term (-80°C)	28 days
Whole blood stability (wet ice)		150 mins
Standard solution stability	Short-term (room temperature)	6 hrs
	Long-term (-20°C)	202 days
Analytical run size		192 injections
Testing facility		[redacted]
Relevant clinical Study No.		TAS-120-103, TAS-120-104, TAS-120-105, TAS-120-106, and TAS-120-107

Note: Precision is expressed as coefficient of variation.

2.7.1.1.4.3　　臨床試験検体分析法の性能

すべての生物学的分析試験で，TAS-120 濃度測定用の生体試料分析法の妥当性を，ヒト生体マトリックスに既知量の TAS-120 を添加して調製した検量線用標準試料及び品質管理（QC）試料の真度により評価した．

検量線用標準試料及び QC 試料の判定基準は以下のとおりである．

- 検量線用標準試料：検量線用標準試料の濃度で除外したものが 25%以下であり，6 点以上の濃度が許容可能として含まれる．逆算した濃度が理論濃度の ± 15.0% の範囲内である（ただし，定量下限値では ± 20.0% ）．
- QC 試料：各濃度の QC 試料の 1/2 以上及びすべての QC 試料の 2/3 以上が理論濃度 ± 15.0% の範囲内である．

分析法の真度は，血漿中 TAS-120 の検量線用標準試料及び QC 試料で上記判定基準を満たしたものを用いて算出し，その結果を表 2.7.1.1.4.3-1 に示した．

また，分析法の再現性を検体の再分析（ISR）で検討した．ISR の判定基準は，すべての ISR 試料の 2/3 以上で，初回分析及び ISR 分析結果の差が両者の平均濃度の 20%以内であることとした．差は以下のように定義した．

（ISR 濃度 − 初回濃度）の絶対値 / 平均濃度 × 100

ISR の結果を表 2.7.1.1.4.3-2 に要約した．結果は判定基準を満たした．

検量線用標準試料，QC 試料及び ISR の各データは，生物学的分析試験で本分析法の性能が許容可能であることを示した．

表 2.7.1.1.4.3-1　TAS-120 の検量線用標準試料及び QC 試料の結果の要約

Clinical Study No.	Report No.	Biological Matrix	Sample Type	Accuracy (%Bias)	Precision (CV%)
10059010	[redacted]14031123	Plasma	Calibration standard	-5.1 to 2.8	1.0 to 3.4
			QC sample	-6.4 to 5.0	3.5 to 13.0
		Urine	Calibration standard	-5.3 to 3.6	1.2 to 3.0
			QC sample	-3.9 to 3.3	5.8 to 6.5
10059020	[redacted]15041119	Plasma	Calibration standard	-6.5 to 4.1	0.9 to 3.2
			QC sample	-6.7 to -0.7	2.5 to 10.4
TAS-120-102	8374308	Plasma	Calibration standard	-3.3 to 2.0	2.3 to 4.6
			QC sample	0.3 to 9.3	3.1 to 30.6 (3.1 to 5.8)[1]
TAS-120-101	8300013	Plasma	Calibration standard	-1.0 to 0.9	1.9 to 4.4
			QC sample	0.2 to 3.1	2.9 to 20.6 (2.9 to 4.5)[1]
		Urine	Calibration standard	-1.7 to 1.9	1.3 to 4.6
			QC sample	-1.2 to 1.5	2.1 to 3.0
		CSF	Calibration standard	-3.1 to 3.4	NA
			QC sample	-0.2 to 7.6	NA
TAS-120-106	[redacted]24192-01	Plasma	Calibration standard	-2.8 to 3.0	NA
			QC sample	6.0 to 9.6	0.5 to 5.2
TAS-120-103	[redacted]28145-01	Plasma	Calibration standard	-2.0 to 2.3	1.1 to 2.2
			QC sample	3.2 to 6.4	2.7 to 3.1
TAS-120-104	[redacted]28146-01	Plasma	Calibration standard	-1.6 to 3.0	1.6 to 5.1
			QC sample	-1.1 to 8.0	3.5 to 23.9 (3.2 to 5.1)[1]
TAS-120-105	[redacted]28147-01	Plasma	Calibration standard	-6.0 to 3.0	0.7 to 5.4
			QC sample	3.8 to 7.2	2.8 to 6.3
TAS-120-107	[redacted]28629-01	Plasma	Calibration standard	-13.4 to 3.7	0.9 to 3.8
			QC sample	-7.3 to 2.2	2.4 to 6.4

[1] Bracketed value: Calculated excluding outlier value

Source: 第 5.3.1.4 項 Report [redacted]14031123 Table 4 and Table 6; Report [redacted]15041119 Table 2 and Table 3; Report 8374308 Table 9.3 and Table 9.5; Report 8300013 Table 11.6, Table 11.7, Table 11.8, Table 11.12, Table 11.13 and Table 11.14; Report [redacted]24192-01 Table 2 and Table 3; Report [redacted]28145-01 Table 2 and Table 3; Report [redacted]28146-01 Table 2 and Table 3; Report [redacted]28147-01 Table 2 and Table 3; Report [redacted]28629-01 Table 2 and Table 3

表 2.7.1.1.4.3-2　TAS-120 に関する ISR 結果の要約

Clinical Study No.	Report No.	Biological Matrix	Result
10059010	[redacted]14031123	Plasma	ISR was performed with 10.2% of plasma study samples (82 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
10059020	[redacted]15041119	Plasma	ISR was performed with 10.2% of plasma study samples (54 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-102	8374308	Plasma	ISR was performed with 10.7% of plasma study samples (41 samples) and 97.6% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-101	8300013	Plasma	ISR was performed with 7.3% of plasma study samples (181 samples) and 97.2% of samples met the pre-specified criteria.
		Urine	ISR was performed with 3.5% of urine study samples (5 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-106	[redacted]24192-01	Plasma	ISR was performed with 21.9% of plasma study samples (21 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-103	[redacted]28145-01	Plasma	ISR was performed with 9.0% of plasma study samples (115 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-104	[redacted]28146-01	Plasma	ISR was performed with 10.3% of plasma study samples (66 samples) and 93.9% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-105	[redacted]28147-01	Plasma	ISR was performed with 10.4% of plasma study samples (40 samples) and 100.0% of samples met the pre-specified criteria.
TAS-120-107	[redacted]28629-01	Plasma	ISR was performed with 9.4% of plasma study samples (114 samples) and 96.5% of samples met the pre-specified criteria.

Source: 第 5.3.1.4 項 Report [redacted]14031123 Table 8; Report [redacted]15041119 Table 4; Report 8374308 Table 9.6; Report 8300013 Table 11.16 and Table 11.17; Report [redacted]24192-01 Table 6; Report [redacted]28145-01 Table 7; Report [redacted]28146-01 Table 7; Report [redacted]28147-01 Table 7; Report [redacted]28629-01 Table 8

2.7.1.1.4.4　結論

TAS-120 定量用の生物学的分析法は，高い感度，選択性，真度及び再現性を示した．TAS-120 は生体マトリックス（血漿，尿及び CSF）及び標準試料中で安定であることが確認された．したがって，TAS-120 の分析法の特性は全試験を通して同等と考えることから，以下の要約の項で PK 及び濃度のデータを直接比較することが可能である．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項では，臨床薬理試験 3 試験，すなわち相対的 BA 試験（10059020 試験），食事の影響試験（TAS-120-102 試験）及びプロトンポンプ阻害薬（PPI）を用いた薬物相互作用（DDI）試験（TAS-120-104 試験）の結果を要約する．表 2.7.1.2-1 に BA 試験の要約を示した．食事の影響試験及び PPI を用いた DDI 試験については，第 2.7.2 項で詳細に述べる．

表 2.7.1.2-1　バイオアベイラビリティ試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment (Dose, Dosage Form, Route) [Lot Number]	Subject (No.(M/F) Type Age: Mean (range))	Mean Parameter (± SD)				Study Report Location
					C_{max} (ng/mL)	T_{max}* (hr)	AUC** (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	
10059020 (Japan)	To evaluate and compare the PK parameters of the FCT and LFHC.	Open-label, randomized, 2-period, 2-sequence, 2 single-dose, crossover	20 mg LFHC, po	24 (24/0) Healthy volunteer Age: 30.5 (22 to 38)	106.3 ± 50.0	2.00	419 ± 245	2.28 ± 1.05	M5.3.1.2.1
			20 mg FCT, po		102.6 ± 38.1	2.00	428 ± 149	2.22 ± 1.33	
TAS-120-102 (Canada)	To evaluate the effect of food on the PK of futibatinib administered orally under fasted and fed conditions in healthy adult subjects.	Single center, randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover	5 × 4 mg FCT, po. under fasted condition [redacted]	17 (11/6) Healthy volunteers Age: 41.5 (25 to 55)	163.6 ± 59.2	1.0	673.8 ± 295.2	2.6 ± 0.9	M5.3.1.1.1
			5 × 4 mg FCT, po. under fed condition [redacted]		96.2 ± 30.4	4.0	592.9 ± 231.3	2.5 ± 0.9	

表 2.7.1.2-1　バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment (Dose, Dosage Form, Route) [Lot Number]	Subject (No.(M/F) Type Age: Mean (range))	Mean Parameter (± SD)				Study Report Location
					C_{max} (ng/mL)	T_{max}* (hr)	AUC** (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	
TAS-120-104 (USA)	To determine the effect of multiple-dose lansoprazole, a PPI, on the single-dose PK of futibatinib in healthy adult subjects.	open-label, fixed-sequence, 2-period	5 × 4 mg FCT alone, po. [redacted]	20 (5/15) Healthy volunteers Age: 39.5 (20 to 54)	216.1 ± 51.6	1.680	941.6 ± 59.3	3.084 ± 0.88852	M5.3.3.4.2
			5 × 4 mg FCT [redacted] with lansoprazole, po. [redacted]		234.3 ± 43.2	1.519	990.7 ± 51.9	2.523 ± 1.2701	

* = Median T_{max}; ** = AUC_{inf}

2.7.1.2.1　10059020 試験：本剤開発初期製剤と開発後期製剤のバイオアベイラビリティの比較

10059020 試験は，第 1 相，非盲検，ランダム化，2 期，2 投与順序，2 回単回投与，クロスオーバー試験で，健康成人男性を対象に 2 つの本剤経口製剤の PK 及び安全性を評価した．

主目的

10059020 試験の主目的は，「開発後期製剤」と「開発初期製剤」の PK パラメータを比較することであった．

試験方法

健康成人男性を対象とした，第 1 相，非盲検，ランダム化，2 期，2 投与順序，2 回単回投与，クロスオーバー試験として，TAS-120 の PK 及び安全性を評価した．合計 24 名の被験者を 12 名ずつ 2 群（A 群又は B 群）にランダムに割り当てた．A 群では，Day 1 に「開発後期製剤」（1 × 20 mg）を投与し，6 日間のウォッシュアウト後，Day 8 に「開発初期製剤」（1 × 20 mg）を投与した．B 群では，Day 1 に 20 mg の「開発初期製剤」（1 × 20 mg）を投与し，6 日間のウォッシュアウト後，Day 8 に「開発後期製剤」（1 × 20 mg）を投与した．

本試験に登録されたすべての被験者を対象として，PK 用の血液検体を Day 1（1 回目の投与）及び Day 8（2 回目の投与）の治験薬投与直前（0 時間），投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，12，24 及び 48 時間に採取した．

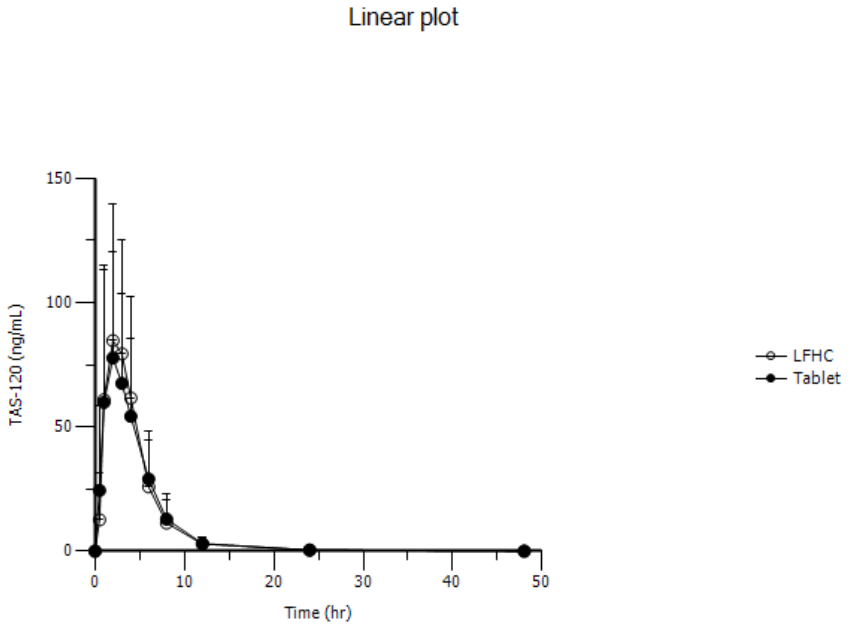
統計手法

主要評価項目は C_{max}，投与 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48}$）及び AUC_{inf} であった．TAS-120 の PK を「開発後期製剤」と「開発初期製剤」で比較するために，クロスオーバー分散分析（ANOVA）により，対数化した PK パラメータの幾何平均の比（GMR）の 90%信頼区間（CI）を算出した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR の 90% CI が生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった場合に，両製剤の BA は同程度と考えた．ウィルコクソン符号付順位和検定を用いて，両製剤の T_{max} を比較した．

結果

本剤の両製剤について，平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.1.2.1-1 に示した．両製剤の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間曲線は同様であった．すべての被験者で，2 回目の投与前の血漿検体に TAS-120 が検出されなかったことから，6 日間のウォッシュアウトは TAS-120 が完全に消失するのに十分であったことが示唆された．

「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」投与後の TAS-120 の PK パラメータを表 2.7.1.2.1-1 に示した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR（「開発後期製剤」/「開発初期製剤」）並びに 90% CI を表 2.7.1.2.1-2 に示した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR の点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.991（0.834～1.177），1.050（0.939～1.175）及び 1.093（0.973～1.228）となり，生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった．クロスオーバーANOVA の結果から，TAS-120 の「開発後期製剤」と「開発初期製剤」の PK パラメータに統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．T_{max} のウィルコクソン符号付順位和検定の結果から，「開発初期製剤」と「開発後期製剤」に統計学的有意差は認められなかった（$p = 0.7727$）．以上の結果から，TAS-120 の「開発初期製剤」と「開発後期製剤」の BA は同等であることが認められた．



Note: Each plot and bar represent the mean and standard deviation, respectively (N=24 per treatment group).
Source: 第 5.3.1.2.1 項 Study report [redacted]DA25 Figure 1

図 2.7.1.2.1-1　開発後期製剤及び開発初期製剤投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間推移

表 2.7.1.2.1-1　開発初期製剤及び開発後期製剤投与後の TAS-120 の薬物動態パラメータ

Formulation	Descriptive statistic	Kel (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
Early formulation	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Arithmetic mean	0.364	2.28	2.00* (1.00, 4.00)	106.3	424	419	195.8	67.7	3.97
	SD	0.144	1.05		50.0	248	245	117.0	42.8	0.94
	CV (%)	39.5	46.2		47.1	58.3	58.4	59.8	63.2	23.8
	gMean	0.334	2.07		95.3	358	354	169.2	56.6	3.86
	gCV (%)	45.9	45.9		52.2	67.4	67.3	59.1	67.3	24.5
Late formulation	N	22	22	24	24	24	22	22	22	22
	Arithmetic mean	0.405	2.22	2.00* (1.00, 6.00)	102.6	412	428	154.0	53.5	4.08
	SD	0.182	1.33		38.1	166	149	78.9	21.5	1.59
	CV (%)	44.9	60.1		37.1	40.2	34.8	51.3	40.2	38.9
	gMean	0.360	1.92		94.4	376	401	138.3	49.8	3.78
	gCV (%)	56.2	56.2		47.9	48.8	39.4	48.5	39.4	42.4

* = Medians with minimum-maximum ranges in parentheses.

Source: 第 5.3.1.2.1 項 Study report [redacted] DA25 Table 4 and Table 5

表 2.7.1.2.1-2　TAS-120 の薬物動態パラメータに関する幾何平均の比（開発後期製剤/開発初期製剤）及び 90%信頼区間

PK parameter	GMR	90% CI	
		Lower	Upper
C_{max}	0.991	0.834	1.177
AUC_{0-48}	1.050	0.939	1.175
AUC_{inf}	1.093	0.973	1.228

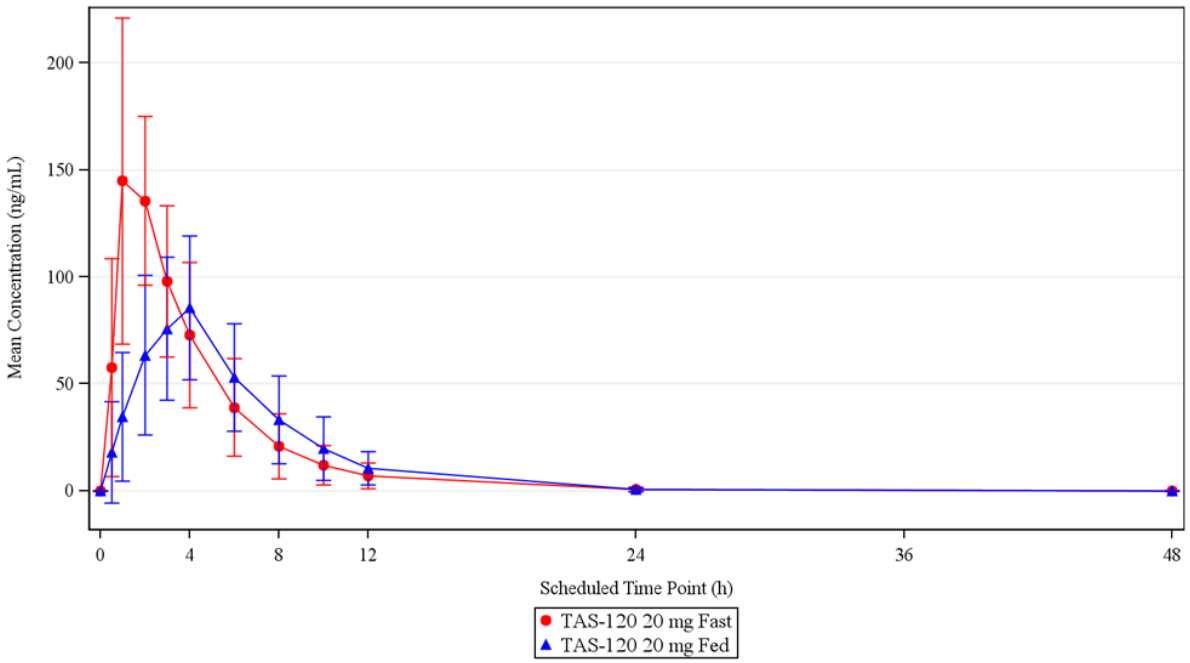
Source: 第 5.3.1.2.1 項 Study report [redacted] DA25 Table 8

2.7.1.2.2　TAS-120-102 試験：フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響

TAS-120-102 試験は，単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2-way クロスオーバー試験で，TAS-120 の PK プロファイルに対する食事の影響を検討した．17 名の健康成人被験者を対象に，絶食下及び摂食下で本剤 20 mg［「開発後期製剤」（5 × 4 mg）］単回投与後の TAS-120 の PK を評価した．摂食下では，投与前に高脂肪（食事の総カロリーの 50%）・高カロリー（900～1000 カロリー）食を摂取した．本試験の詳細は第 2.7.2.2.3.2 項に示した．TAS-120 の平均濃度-時間推移を線形スケールのグラフとして PK 解析対象集団ごとに図 2.7.1.2.2-1 に示した．絶食下及び摂食下で経口投与後の TAS-120 の平均 PK パラメータ［C_{max}，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}），AUC_{inf}，T_{max} 及び消失半減期（$T_{1/2}$）］を表 2.7.1.2.2-1 に要約した．

絶食下投与（対照）に対する摂食下投与後の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR（90% CI）は，それぞれ 57.594%（47.181%，70.304%），86.161%（77.228%，96.127%）及び 88.827%（79.815%，98.856%）となり，生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であった（表 2.7.1.2.2-2）．これらの結果から，絶食下での経口投与と比較して摂食下での投与の際の TAS-120 の BA は低いことが認められた．また，TAS-120 の T_{max} は，摂食下（T_{max} 中央値 4.0 時間）と絶食下（T_{max} 中央値 1.0 時間）との間で統計学的な有意差があることが認められ（$p < 0.0001$），差の中央値は 2.5 時間（範囲：1.0～7.0 時間）であった．本試験により，摂食によって本剤 20 mg の単回投与時の PK は影響を受け，経口 BA は低下し，T_{max} は遅延することが示された（第 2.7.2.2.3.2 項）．

結論として，高脂肪・高カロリー食の摂取によって本剤 20 mg の単回投与時の PK は影響を受け，経口 BA はわずかに低下し（−11%），T_{max} は遅延した．しかし，最近の本剤の曝露量－反応解析（第 2.7.2.2.6.2.1 項）を考慮すると，この影響に臨床的な意味はないと考えることから，本剤は食事により投与を制限する必要はないと考える．



Note: Each point represents the mean ± SD.
Source: 第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Figure 14.2.1

図 2.7.1.2.2-1　平均（± SD）血漿中 TAS-120 濃度曲線

表 2.7.1.2.2-1　TAS-120 の薬物動態パラメータ

Treatment Futibatinib	Summary Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Fasted	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	163.6	NA	666.0	673.8	2.6	4.0	34.2	116.4
	SD	59.2	NA	294.7	295.2	0.9	1.0	13.4	30.8
	CV (%)	36.2	NA	44.3	43.8	34.4	24.2	39.1	26.5
	gMean	154.6	NA	617.8	625.7	2.4	3.9	32.0	111.9
	gCV (%)	35.3	NA	40.6	40.4	36.2	23.7	40.4	31.6
	Minimum	85.0	1.0	278.0	280.0	1.5	2.7	12.6	54.3
	Median	140.5	1.0	603.4	622.5	2.6	4.1	32.2	122.3
	Maximum	301.0	3.0	1582.0	1589.0	4.3	6.6	71.3	171.0
Fed	N	16	16	16	15	15	15	15	15
	Mean	96.2	NA	571.5	592.9	2.5	5.6	39.2	135.2
	SD	30.4	NA	229.7	231.3	0.9	1.6	16.3	57.7
	CV (%)	31.7	NA	40.2	39.0	34.6	27.7	41.6	42.7
	gMean	91.2	NA	529.4	551.1	2.4	5.4	36.3	126.3
	gCV (%)	36.2	NA	42.7	41.9	34.4	27.6	41.9	38.0
	Minimum	41.3	2.0	256.0	261.0	1.5	3.8	18.5	72.8
	Median	96.3	4.0	482.6	499.1	2.7	5.6	40.1	121.3
	Maximum	141.0	8.0	1078.0	1083.0	4.8	8.5	76.5	306.0

Note: All values have been rounded to the first decimal place.
Source: 第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.2

表 2.7.1.2.2-2　TAS-120 の ANOVA モデルによる薬物動態パラメータの投与群間比較

PK Parameter	LSM Difference (SE)	F	*P*-value	GMR (Test/Reference) (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	- 0.552 (0.1126)	24.01	0.0003	57.594	47.181, 70.304
AUC_{last} (ng·hr/mL)	- 0.149 (0.0618)	5.81	0.0315	86.161	77.228, 96.127
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	- 0.118 (0.0601)	3.88	0.0718	88.827	79.815, 98.856

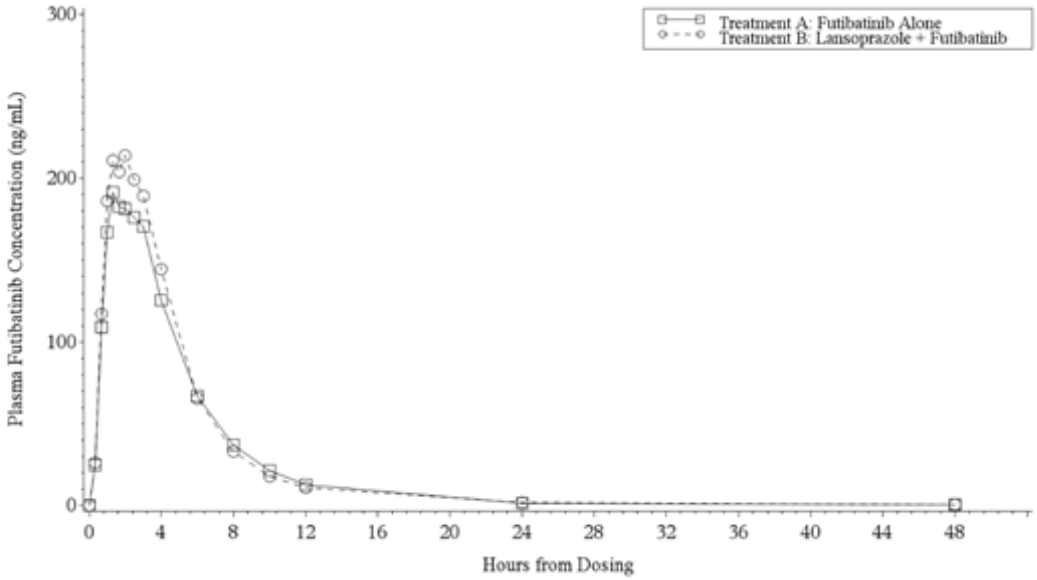
Note: Test / Reference = fed / fast; F = F-static
Source: 第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.3

2.7.1.2.3　TAS-120-104 試験：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用

TAS-120-104 試験では，第 1 相，非盲検，固定順序，2 期試験として，20 名の健康成人被験者を対象に，ランソプラゾール（PPI）反復投与が絶食下の本剤単回投与時の PK に及ぼす影響を検討した．本試験の詳細は第 2.7.2.2.3.3 項に示した．本剤 20 mg［「開発後期製剤」（5 × 4 mg）］単回経口投与後及びランソプラゾール 60 mg QD との併用投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間推移を線形スケールで図 2.7.1.2.3-1 に示した．健康成人被験者を対象として，本剤 20 mg 単回経口投与後及びランソプラゾール 60 mg QD との併用投与後の血漿中 TAS-120 の PK パラメータを表 2.7.1.2.3-1 に要約した．血漿中 TAS-120 の PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.1.2.3-2 に要約した．

TAS-120 は塩基性の[redacted]薬物であり，酸性領域の溶解度（pH 1.2，[redacted]mg/mL）と中性領域の溶解度（pH 6.8，[redacted]mg/mL）に著しい差がある（表 2.7.1.1.1-1）．しかし，TAS-120-104 試験では，ランソプラゾール 60 mg を 5 日間連続で QD 経口投与し，Day 5 のランソプラゾール投与から 1 時間後に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 TAS-120 の PK パラメータの統計学的比較（本剤の単回投与とランソプラゾールとの併用投与の比較）から，AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR は，それぞれ 105%［90% CI（95%，116%）］，105%［90% CI（95%，116%）］及び 108%［90% CI（98%，120%）］であり，GMR の 90% CI は生物学的同等性の許容域内であった．したがって，PPI は TAS-120 の PK に有意な影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.2.3.3 項）．

以上より，本剤は胃内 pH を上昇させる薬剤との併用を制限する必要はないと考える．



Source: 第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Figure 14.2.2.2

図 2.7.1.2.3-1　本剤 20 mg 単剤投与後及びランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の平均血漿中 TAS-120 濃度-時間推移（線形スケール）

表 2.7.1.2.3-1　本剤 20 mg 単剤投与後及びランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の血漿中 TAS-120 薬物動態パラメータの要約

PK Parameter	Lansoprazole + Futibatinib	Futibatinib Alone
AUC_{last} (ng·hr/mL)	983.3 (52.1) [N=20]	934.0 (59.7) [N=20]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	990.7 (51.9) [N=20]	941.6 (59.3) [N=20]
AUC%extrap (%)	0.7479 ± 0.55921 [N=20]	0.8011 ± 0.63747 [N=20]
C_{max} (ng/mL)	234.3 (43.2) [N=20]	216.1 (51.6) [N=20]
T_{max} (hr)	1.519 (0.66, 4.03) [N=20]	1.680 (0.67, 3.09) [N=20]
Kel (1/hr)	0.3582 ± 0.19407 [N=20]	0.2448 ± 0.079010 [N=20]
$T_{1/2}$ (hr)	2.523 ± 1.2701 [N=20]	3.084 ± 0.88852 [N=20]
CL/F (L/hr)	22.70 ± 12.452 [N=20]	25.53 ± 21.803 [N=20]
Vz/F (L)	69.23 ± 27.787 [N=20]	99.91 ± 52.088 [N=20]

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as gMean and gCV%.
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: 第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Tables 14.2.1.3 and 14.2.1.4

表 2.7.1.2.3-2　本剤 20 mg 単剤投与後とランソプラゾール 60 mg QD 併用投与後の血漿中 TAS-120 薬物動態パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計学的比較の要約

PK Parameter	Lansoprazole + Futibatinib		Futibatinib Alone		GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
	Geometric LSM	N	Geometric LSM	N				
AUC_{last} (ng·hr/mL)	983.3	20	934.0	20	105.28	95.27 - 116.34	18.42	52.02
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	990.7	20	941.6	20	105.22	95.32 - 116.15	18.22	51.76
C_{max} (ng/mL)	234.3	20	216.1	20	108.40	97.74 - 120.21	19.09	42.72

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100 × (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSE] - 1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Inter-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSS] - 1), where MSS = Subject variance from ANOVA.
MSE = mean squared error; MSS = mean sum of squares
Source: 第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 14.2.1.7

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響

2.7.1.3.1.1 開発初期製剤と開発後期製剤のフチバチニブのバイオアベイラビリティの比較

製剤変更（「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」）が TAS-120 の PK に及ぼす影響を評価するために，10059020 試験で「開発後期製剤」20 mg 錠と「開発初期製剤」20 mg カプセルの AUC 及び C_{max} を比較した．クロスオーバーANOVA の結果から，本剤の「開発後期製剤」と「開発初期製剤」の PK パラメータに統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$，第 2.7.1.2.1 項）．

「開発初期製剤」と「開発後期製剤」の BA は統計学的に同程度であったことから，製剤の変更は TAS-120 の PK に影響を及ぼさないと結論付けた．

2.7.1.3.1.2 フチバチニブ開発後期製剤の 4 mg 錠と 20 mg 錠のバイオアベイラビリティの比較

「開発後期製剤」の 4 mg 錠と 20 mg 錠の BA を比較するために，10059010 試験の Dose Escalation Phase で QD 及び QOD 投与で得られた PK データを用いて用量比例性を評価した．本試験では，「開発後期製剤」4 mg 錠を用いて QD 投与で 16 及び 20 mg/body を投与し，「開発後期製剤」20 mg 錠を用いて QOD 投与で 80，120 及び 160 mg/body を投与した．「開発後期製剤」4 mg 錠又は「開発後期製剤」20 mg 錠のいずれかを投与した患者から得た Day 1 の PK パラメータを表 2.7.1.3.1.2-1 に要約した．TAS-120 の C_{max} 及び AUC_{inf} については用量補正後，各パラメータの統計量を用量間で比較したが，T_{max} の中央値は当該処理を行わずに比較した．C_{max}/投与量（D）は，20 mg 錠及び 4 mg 錠でそれぞれ 10.2 ± 3.5 及び 13.3 ± 7.1 であった．AUC_{inf}/D は，20 mg 錠及び 4 mg 錠でそれぞれ 69.5 ± 25.3 及び 53.5 ± 31.6 であった．T_{max} は，20 mg 錠及び 4 mg 錠でそれぞれ 1.98（0.52～4.07）時間及び 1.98（0.95～3.95）時間であった．10059010 試験では 8～160 mg の用量範囲で用量比例性が示されたため，PK パラメータ比較における C_{max} 及び AUC_{inf} の用量補正処理に問題はないと判断した（第 2.7.2.2.2.2.2 項）．

また，「開発後期製剤」4 mg 錠及び 20 mg 錠について，表 2.7.1.1.3.2-1 に示した試験条件で溶出挙動を比較した．各測定点（[redacted]分，[redacted]分及び[redacted]分）における両製剤の平均溶出率の差は[redacted]%以下に収まった（図 2.7.1.3.1.2-1）．

これらの結果から，「開発後期製剤」2 含量製剤間で，BA に明確な違いはないと考えられた．



Source: 第 3.2.P.5.4 項 Table 3.2.P.5.4-4

図 2.7.1.3.1.2-1　開発後期製剤 4 mg 錠と 20 mg 錠の溶出比較
（N = 6，平均値 ± SD ）

表 2.7.1.3.1.2-1　Day 1 における開発後期製剤 20 mg 錠及び 4 mg 錠の薬物動態パラメータ

Dose Level	Dose (mg)	FCT used (mg)	Subject ID	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	AUC_{inf}/D
6	80	20	[redacted]	1.90	1360	17.0	7012	87.6
6	80	20		0.52	477	6.0	1582	19.8
6	80	20		1.92	1060	13.3	6185	77.3
7	120	20		3.98	1200	10.0	5382	44.9
7	120	20		2.00	1120	9.3	11074	92.3
7	120	20		1.85	950	7.9	13414	111.8
8	160	20		1.95	2320	14.5	9906	61.9
8	160	20		2.90	1090	6.8	7880	49.3
8	160	20		2.02	1750	10.9	11023	68.9
8	160	20		1.92	910	5.7	8415	52.6
8	160	20		4.07	1570	9.8	14648	91.6
8	160	20		3.92	1830	11.4	12192	76.2
			Mean	**1.98**		**10.2**		**69.5**
			SD	**[0.52-4.07]**		**3.5**		**25.3**
			N	**12**		**12**		**12**
1	16	4	[redacted]	0.95	312	19.5	1218	76.1
1	16	4		0.95	252	15.8	1191	74.4
1	16	4		0.95	140	8.8	645	40.3
2	20	4		2.00	223	11.2	785	39.2
2	20	4		1.97	501	25.1	2260	113.0
2	20	4		2.03	60	3.0	203	10.1
2	20	4		2.00	167	8.4	481	24.1
2	20	4		1.00	386	19.3	1027	51.4
2	20	4		1.98	335	16.8	1581	79.1
2	20	4		3.95	101	5.1	543	27.1
			Mean	**1.98**		**13.3**		**53.5**
			SD	**[0.95-3.95]**		**7.1**		**31.6**
			N	**10**		**10**		**10**

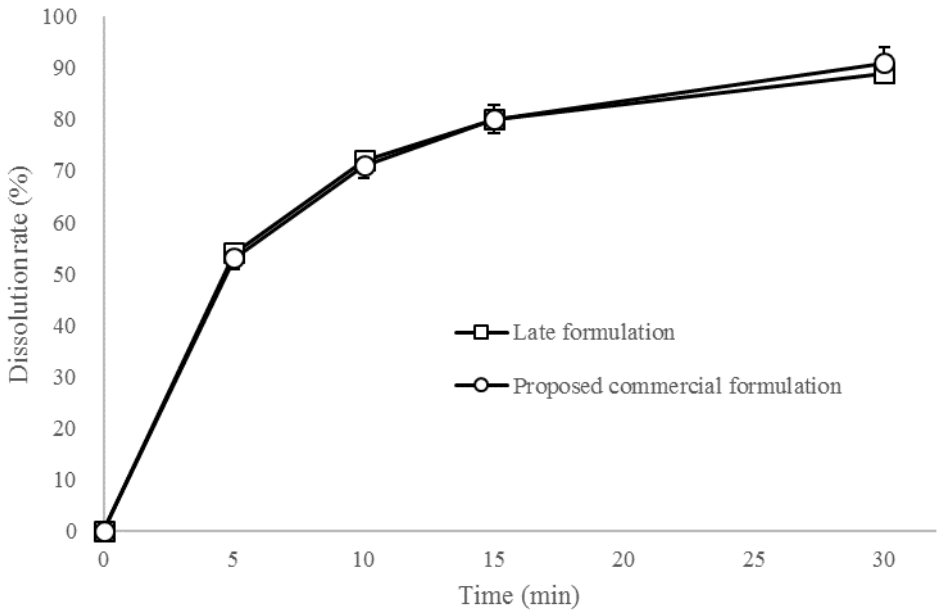
Note: T_{max} is represented as the median [minimum-maximum].
Source: 第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Attachment 16.1.6 (PK Analysis Report [redacted]DC04 Appendix 6 and 8)

2.7.1.3.1.3　　開発後期製剤と市販予定製剤の比較

処方変更 GL に基づき，「市販予定製剤」の規格及び試験方法の溶出試験法を用いて両製剤の溶出挙動を比較した（図 2.7.1.3.1.3-1）．「開発後期製剤」4 mg 錠を標準製剤としたとき，標準製剤は[redacted]分で平均溶出率が[redacted]%（[redacted]%以上）溶出することから，平均溶出率が約[redacted]%及び[redacted]%付近となる適当な 2 時点（[redacted]分及び[redacted]分）における試験製剤「市販予定製剤」4 mg 錠との平均溶出率を比較した．試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±[redacted]% の範囲に収まり，また試験製剤の個々の溶出率も同等性の判定基準に適合した．よって，「市販予定製剤」4 mg 錠は「開発後期製剤」4 mg 錠と生物学的に同等であると判断した．

健康被験者に TAS-120 20 mg 相当量の「開発後期製剤」及び「市販予定製剤」を単回投与後の C_{max}，AUC_{inf} 及び T_{max} を表 2.7.1.3.1.3-1 に示した．「開発後期製剤」は TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験及び TAS-120-104 試験で投与された．「市販予定製剤」は TAS-120-107 試験のみで投与された．C_{max}，AUC_{inf} 及び T_{max} は試験間で同程度であった．C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何変動係数（gCV）%も試験間で同程度であった．これらの結果から，「開発後期製剤」の BA は「市販予定製剤」の BA と同様と考える．

上記 PK パラメータの比較結果は，溶出同等性評価により判断した「市販予定製剤」4 mg 錠と「開発後期製剤」4 mg 錠が生物学的に同等であるとの結論を裏付けるものと考えられた．



Source: 第 3.2.P.2.2.1 項 Figure 3.2.P.2.2-2

図 2.7.1.3.1.3-1　開発後期製剤 4 mg 錠と市販予定製剤 4 mg 錠の溶出比較
（N = 12，平均値 ± SD ）

表 2.7.1.3.1.3-1　空腹時の健康被験者にフチバチニブ（20 mg）を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中薬物動態パラメータ

Study No.	Population	Formulation (# of Units)	N	C_{max} (ng/mL)		AUC_{inf} (ng·hr/mL)		T_{max} (hr)	
				gMean	gCV%	gMean	gCV%	Median	Range
TAS-120-102	Healthy volunteers	Late formulation (5 × 4 mg)	16	154.6	35.3	625.7	40.4	1.0	1.0-3.0
TAS-120-103	Healthy volunteers	Late formulation (5 × 4 mg)	20	222.4	44.9	954.9	36.0	1.336	0.66-6.01
TAS-120-104	Healthy volunteers	Late formulation (5 × 4 mg)	20	216.1	51.6	941.6	59.3	1.680	0.67-3.09
TAS-120-107	Healthy volunteers	Proposed Commercial formulation (5 × 4 mg)	45	165.2	52.3	713.5	68.2	1.538	0.69-4.01

Note: T_{max} is represented as the median [minimum-maximum].
Source: 第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.2; 第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 11-5; 第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 11-2; 第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 11-8

2.7.1.3.2 検出された被験者間変動の要因及び程度

TAS-120 20 mg 相当量の「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」を単回投与したときの C_{max} 及び AUC の gCV%を第 2.7.1.2.1 項に示した．「開発初期製剤」及び「開発後期製剤」についての各パラメータの gCV%は，それぞれ 52.2%～67.4%及び 39.4%～48.8%であった．本剤 20 mg 単回投与後の C_{max} 及び AUC について，ANOVA 型の線形混合効果モデルを用いて推定した被験者間 CV%及び gCV%を第 2.7.2.3.1.4 項で要約する．TAS-120-107 試験（「市販予定製剤」を投与）での C_{max} 及び AUC の被験者間 gCV%（52.3%～68.2%）を TAS-120-102 試験，TAS-120-103 試験及び TAS-120-104 試験（「開発後期製剤」を投与）での被験者間 gCV%（35.3%～59.3%）と比較すると，変動の値は「市販予定製剤」と「開発後期製剤」で同様であった．全体として，曝露量の変動は開発製剤間で同様であると考える．

2.7.1.3.3 TAS-120-102 試験：フチバチニブの薬物動態に対する食事の影響

TAS-120-102 試験の結果から，高脂肪・高カロリー食によって本剤 20 mg の単回投与時の PK は影響を受け，経口 BA は低下し（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 42%，14%及び 11%低下），T_{max} は遅延する（中央値 2.5 時間）ことが示された（第 2.7.2.2.3.2 項）．しかし，最近の本剤の曝露量－反応解析（第 2.7.2.2.6.2.1 項）を考慮すると，この影響に臨床的な意味はないと考えることから，本剤は食事により投与を制限する必要はないと考える．

2.7.1.3.4 TAS-120-104 試験：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用

TAS-120 の溶解性は溶媒の pH に依存的であるが，TAS-120-104 試験の結果から，ランソプラゾール反復投与は C_{max} 及び AUC に有意な影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.2.3.3 項）．以上より，本剤は胃内 pH を上昇させる薬剤との併用を制限する必要はないと考える．

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 参考文献

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. December 2017.

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）

2.7.2　臨床薬理試験

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....2
略号一覧表.....7
2.7.2.1 背景及び概観.....13
2.7.2.1.1 作用機序.....14
2.7.2.1.2 臨床薬理データの概要.....15
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....19
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....19
2.7.2.2.2 進行固形癌患者を対象とした薬物動態試験.....24
2.7.2.2.3 健康成人被験者を対象とした薬物動態試験.....48
2.7.2.2.4 CYP3A を介した臨床薬物動態薬物相互作用.....65
2.7.2.2.5 20DC09 試験：ヒト排出トランスポーター（P-gp，BCRP）の潜在的阻害薬としての TAS-120 の生理学的薬物動態モデル解析.....74
2.7.2.2.6 TONC-PMX-TAS120-1718 試験：母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析試験.....77
2.7.2.2.7 特別な集団における薬物動態.....87
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....87
2.7.2.3.1 臨床試験全体における推奨用量での TAS-120 の血漿中薬物動態パラメータ.....87
2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄.....96
2.7.2.3.3 TAS-120 の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 99
2.7.2.3.4 曝露-反応関係.....105
2.7.2.4 特別な試験.....106
2.7.2.5 参考文献.....106

図一覧

図 2.7.2.2.2.1.1-1 QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の平均血漿中濃度推移.....26
図 2.7.2.2.2.1.5-1 QD 投与時の平均血清中 FGF23 濃度.....37
図 2.7.2.2.2.1.5-2 QOD 投与時の平均血清中 FGF23 濃度.....38
図 2.7.2.2.2.1.5-3 QD 投与時の平均血清リン濃度.....39
図 2.7.2.2.2.1.5-4 QOD 投与時の平均血清リン濃度.....40
図 2.7.2.2.2.1.5-5 血清リン濃度の上昇と本剤の用量又は AUC_{inf} との相関関係.....41
図 2.7.2.2.2.2.1-1 QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の平均血漿中濃度推移.....43
図 2.7.2.2.2.2.6-1 血清リン濃度の上昇と本剤の用量との相関関係.....48
図 2.7.2.2.3.1-1 FCT 及び LFHC 投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル.....50
図 2.7.2.2.3.2-1 TAS-120 の平均（±SD）血漿中濃度曲線.....52

図 2.7.2.2.3.3-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）.....55
図 2.7.2.2.3.4.1-1　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中 TAS-120 の濃度及び血漿中総放射能濃度当量の算術平均値の推移（線形尺度）....58
図 2.7.2.2.3.4.1-2　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の尿中放射能，糞便中放射能及び総放射能の累積回収率の算術平均値の推移（線形尺度）59
図 2.7.2.2.3.5-1　プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）と TAS-120 の血漿中濃度の比較.....64
図 2.7.2.2.4.1.1-1　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）.....67
図 2.7.2.2.4.1.2-1　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）.....69
図 2.7.2.2.4.3-1　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）.....73
図 2.7.2.2.6.2.1-1　曝露量と ORR 及び CTS との関係.....82
図 2.7.2.2.6.2.2-1　投与レジメン別にみた曝露量と高リン血症（全グレード及びグレード 3 以上），網膜障害（全グレード）及び爪の障害（全グレード）との関係.....85
図 2.7.2.3.2.3-1　TAS-120 の推定代謝経路.....98

表一覧

表 2.7.2.1-1　承認の裏付けとなる本剤の臨床薬理試験.....14
表 2.7.2.2.1.5-1　ヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する TAS-120，TAS-06-22947 及び TAS-06-22952 の IC_{50} 値.....24
表 2.7.2.2.2.1.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量.....27
表 2.7.2.2.2.1.1-2　QD 投与時のサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量.....28
表 2.7.2.2.2.1.1-3　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 の TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}及び AUC_{last}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析）.....29
表 2.7.2.2.2.1.1-4　QD 投与時のサイクル 1 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）の累積係数（対応のある t 検定）.....30
表 2.7.2.2.2.1.2-1　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量.....31
表 2.7.2.2.2.1.2-2　QOD 投与時のサイクル 1 Day 15，Day 17 又は Day 22 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量.....33
表 2.7.2.2.2.1.2-3　QOD 投与時のサイクル 1 の Day 1 及びサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}及び AUC_{last}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析）.....35

表 2.7.2.2.2.2.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量 43
表 2.7.2.2.2.2.2-1　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量 44
表 2.7.2.2.2.2.2-2　QOD 投与時のサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量 45
表 2.7.2.2.2.2.2-3　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析） 46
表 2.7.2.2.2.2.5-1　サイクル 1 の Day 1 及び Day 21 の尿中 6β-OHF／コルチゾール比及び CL_f の幾何 LSM の比及び 90% CI 47
表 2.7.2.2.3.1-1　LFHC 及び FCT 投与後の TAS-120 の PK パラメータ 51
表 2.7.2.2.3.1-2　TAS-120 の C_{max}，AUC_{0-48} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（FCT／LFHC）及び 90%信頼区間 51
表 2.7.2.2.3.2-1　TAS-120 の PK パラメータ 53
表 2.7.2.2.3.2-2　TAS-120 の PK の投与間比較-ANOVA モデル 54
表 2.7.2.2.3.3-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約 55
表 2.7.2.2.3.3-2　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約 56
表 2.7.2.2.3.4.1-1　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の TAS-120 の血漿中濃度，血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約 58
表 2.7.2.2.3.4.2-1　[^{14}C]TAS-120 を投与したヒトの血漿中及び糞便中で同定された成分結果の要約 60
表 2.7.2.2.3.5-1　QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の本剤 20 mg とプラセボとの統計比較 62
表 2.7.2.2.3.5-2　QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の本剤 80 mg とプラセボとの統計比較 63
表 2.7.2.2.3.5-3　本剤 20 mg（投与 A）及び 80 mg（投与 B）経口投与後の血漿中薬物動態パラメータの要約 65
表 2.7.2.2.4.1.1-1　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約 67
表 2.7.2.2.4.1.1-2　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約 68
表 2.7.2.2.4.1.2-1　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約 69
表 2.7.2.2.4.1.2-2　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約 70

表 2.7.2.2.4.2-1　様々な CYP3A 阻害薬／誘導薬の存在下及び非存在下で癌患者に本剤 20 mg QD を反復投与したときの TAS-120 の C_{max} 比及び AUC_{tau} 比のシミュレーション 71
表 2.7.2.2.4.3-1　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約 73
表 2.7.2.2.4.3-2　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約 74
表 2.7.2.2.5-1　健康成人被験者に本剤 20 mg 反復投与の併用下及び非併用下でジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与したときのジゴキシンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比のシミュレーション 76
表 2.7.2.2.5-2　健康成人被験者に本剤 20 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したときのロスバスタチンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比のシミュレーション 76
表 2.7.2.2.5-3　予測されるロスバスタチンの血漿曝露量増加に対する本剤による BCRP の腸管及び肝阻害の影響 76
表 2.7.2.2.6.1-1　TAS-120 の最終 PopPK モデルのパラメータ（Run 085） 80
表 2.7.2.2.6.1-2　注目すべきサブグループで層別化した 20 mg QD 投与患者（N=203）の定常状態における TAS-120 曝露量のモデル予測値の要約 81
表 2.7.2.2.6.2.1-1　曝露-有効性データセットで認められた評価項目の試験別要約 ..82
表 2.7.2.2.6.2.2-1　試験及び評価項目別にみた AESI 発現割合の要約 83
表 2.7.2.2.6.2.2-2　投与レジメン及び評価項目別にみた全被験者におけるリン及び補正カルシウム濃度のベースラインからの最大変化率の要約 86
表 2.7.2.3.1.2-1　空腹時に本剤 20 mg を単回投与した PK 試験-平均値 ± SD（CV%） 89
表 2.7.2.3.1.2-2　空腹時に本剤 20 mg を反復投与した PK 試験-平均値 ± SD（CV%） 90
表 2.7.2.3.1.2-3　TAS-120-101 試験の全被験者における本剤 20 mg QD の PK パラメータ 91
表 2.7.2.3.1.2-4　10059010 試験の全被験者における本剤 20 mg QD の PK パラメータ 92
表 2.7.2.3.1.2-5　20 mg QD 投与患者における TAS-120 のモデル予測 PK パラメータ（N=203） 93
表 2.7.2.3.1.4-1　全試験を通しての C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の変動の評価 94
表 2.7.2.3.3.1.3-1　20 mg QD 投与時の日本人患者及び外国人患者の薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1） 100
表 2.7.2.3.3.1.3-2　20 mg QD 投与時のアジア人及び非アジア人患者（N = 203）の最終モデルで推定した定常状態の曝露量 100
表 2.7.2.3.3.2.2-1　基本モデルの解析による DDI 評価に用いた TAS-120 の曝露量 102
表 2.7.2.3.3.2.2-2　CYP3A 酵素の時間依存的阻害による DDI の評価 102
表 2.7.2.3.3.2.3-1　肝 CYP2C 酵素の可逆的阻害による TAS-120 の DDI の評価 103

表 2.7.2.3.3.2.4-1　ヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，
OCT2，MATE1 及び MATE2K の阻害による本剤の DDI の評価 104
表 2.7.2.3.4.4-1　投与群別の主要な有効性及び安全性評価項目のモデル予測値.....106

略号一覧表

略号	内容
ABC	ATP-binding cassette：ATP 結合カセット
ADAM	Advanced dissolution, absorption, and metabolism
Ae	Urinary excretion rate as percentage of dose：尿中排泄率
AESI	Adverse events of special interest：特に注目すべき有害事象
AIC	Akaike information criterion：赤池情報量規準
ALB	Albumin：アルブミン
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours：投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC%extrap	% of extrapolated AUC：外挿 AUC の割合
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：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_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：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_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval：1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BID	Twice a day：1 日 2 回
BLQ	Below limit of quantitation：定量限界未満
C_{av}	Average plasma concentration：平均血漿中濃度
$C_{av,ss}$	Average plasma concentration at steady state：定常状態における平均血漿中濃度
C_{avg}	Average serum phosphate concentration：平均血清リン濃度
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
%CfB	Percent change from baseline：ベースラインからの変化率
CI	Confidence interval：信頼区間
CL_f	Formation clearance：生成クリアランス
CL/F	Oral clearance：経口クリアランス

略号	内容
CL_{int}	Intrinsic clearance：固有クリアランス
CL_r	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration：最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration at steady state：定常状態における最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system：中枢神経系
CRU	Clinical research unit：クリニカルリサーチユニット
CSF	Cerebrospinal fluid：脳脊髄液
C_{trough}	Concentration observed at the end of a dosing interval at steady-state：定常状態における 1 投与間隔終了時の濃度
CTS	Change in tumor size：腫瘍サイズの変化
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D1	Duration of the zero-order input：ゼロ次インプットの持続時間
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	Duration of response：奏効期間
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Exposure-response：曝露-反応
F	Relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
Fa	Fraction absorbed：吸収率
FCT	Film-coated tablet：フィルムコーティング錠
Fg	Intestinal availability：腸管アベイラビリティ
FGF	Fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
fm_{CYP3A4}	Fraction metabolized by CYP3A4：CYP3A4 による代謝分画
FOCEI	First-order conditional estimation with interaction：相互作用を考慮した条件付き一次近似
$f_{u,mic}$	Unbound fraction in microsomes：ミクロソーム中の非結合型分率
gCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
gMean	Geometric mean：幾何平均値
Geo or GM	Geometric：幾何
GMR	Geometric mean ratio：幾何平均の比
GoF	Goodness-of-fit：適合度
GSH	Glutathione reduced form：グルタチオン還元型

略号	内容
GST	Glutathione S-transferase：グルタチオン S 転移酵素
HR	Heart rate：心拍数
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
I_{gut}	Intestinal luminal concentration：腸管内腔濃度
$I_{in,max}$	Maximum plasma inhibitor concentration：最高血漿中阻害薬濃度
IIV	Inter-individual variability：個体間変動
$I_{max,u}$	Maximal unbound plasma concentration：最高血漿中非結合型濃度
ISEF	Intersystem extrapolation factor：システム間外挿係数
ka	First-order absorption rate constant：一次吸収速度定数
k_{deg}	Apparent first-order degradation rate constant of the hepatic CYP3A enzymes：肝 CYP3A の見かけの一次分解速度定数
Kel	Terminal elimination rate constant：最終相の消失速度定数
K_I	Concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
$K_{i, u}$	Unbound inhibition constant：非結合型阻害定数
$K_{I,u}$	Unbound inhibitor concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす非結合型阻害薬の濃度
K_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
k_{obs}	Observed (apparent first order) inactivation rate of the affected enzyme：影響を受けた酵素の（見かけの一次）不活性化速度定数
Kp	Tissue-plasma partition coefficient：組織-血漿間分配係数
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析法
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法
LC/RAD/MS	Liquid chromatography/radioactivity detection/mass spectrometry：液体クロマトグラフィ／放射能検出／質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LFHC	Liquid-filled hard capsule：液体充填硬カプセル剤
ln	Natural log：自然対数
LSM	Least-squares mean：最小二乗平均値
LOF	Lack of fit：不適合度
LS	Least squares：最小二乗
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒物排泄タンパク質
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MS	Mass spectrometry：質量分析
MSE	Mean square error from ANOVA：ANOVA から得られた平均二乗誤差
MSS	Mean sum of squares from ANOVA：ANOVA から得られた平均平方和

略号	内容
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NADPHgs	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate -generating system：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型生成系
NA	Not available：利用不能
NC	Not calculable：算出不能
NCA	Noncompartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NCI-ODWAG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group
NE	Not evaluable：評価不能（抗腫瘍効果の奏効度）
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
6β-OHF	6β-Hydroxycortisol：6β-ヒドロキシコルチゾール
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
Papp	Apparent permeability coefficient：見かけの透過係数
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics：生理学的薬物速度論
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check：母集団予測値によって補正した視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PEG	Polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetics ：母集団薬物動態
PPE	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome：手掌・足底発赤知覚不全症候群
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
QD	Once daily：1 日 1 回
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
Qh	Hepatic blood flow rate：肝血流速度
QOD	Every other day (Monday, Wednesday, and Friday of each week)：週 3 回（月曜, 水曜及び金曜に投与）
qRT-PCR	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction：定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcB	Corrected QT interval using Bazett’s formula：Bazett 補正法を用いた補正 QT 間隔

略号	内容
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔
ΔQTcF	Change from baseline in QTcF：QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	Placebo adjusted time-matched QTcF：プラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcF
R	Accumulation ratio：累積係数
R_1	Predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of futibatinib for basic models of reversible inhibition：可逆的阻害の基本モデルで予測した TAS-120 の存在下及び非存在下での被相互作用薬の AUC の予測比
R_2	Predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of futibatinib for basic models of time-dependent inhibition：時間依存的阻害の基本モデルで予測した TAS-120 の非存在下に対する存在下の被相互作用薬の AUC の予測比
Rac	Accumulation ratio of area under the plasma concentration-time curve from day 1 to steady-state：投与 1 日目から定常状態までの血漿中濃度-時間曲線下面積の累積係数
$R(AUC_{last})$	Accumulation ratio calculated based on AUC_{last}：AUC_{last} に基づき算出した累積係数
Rb	Blood to plasma concentration ratio：血液－血漿中濃度比
RBC	Red blood cell：赤血球
$R(C_{max})$	Accumulation ratio calculated based on C_{max}：C_{max} に基づき算出した累積係数
RD	Recommended dose：推奨用量
rhCYP	Recombinant human CYP：組換えヒト CYP
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸
ROI	Region of interest (% contribution of the component to the total sample radioactivity)：関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合）
RP2D	Recommended phase 2 dose：Phase 2 の推奨用量
RSE	Relative standard error：相対標準誤差
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
SLC	Solute carrier：溶質輸送体
SS	Steady state：定常状態
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TID	Three times a day：1 日 3 回
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TRA	Total radioactivity：総放射能
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
US	United States of America：米国
UV	Ultraviolet：紫外線

略号	内容
Vc/F	Apparent central volume of distribution：中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	Apparent peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積

2.7.2.1　背景及び概観

フチバチニブ（TAS-120，以下，本剤）は，新規かつ高い選択性を持つ FGFR1～4 の阻害薬であり，遺伝子再構成を含む幅広い *FGFR* 遺伝子異常に対して活性を示す[1]．ヒト生体試料を用いた in vitro 試験で，膜透過性（20DB01 試験），血漿タンパク結合，血液－血漿中濃度比（Rb）（16DA16 試験），代謝（18DB26 試験及び 19DB06 試験），薬物相互作用（DDI）（16DA10，18DB18 及び XT133007 試験）を評価し，本剤の非臨床薬物動態（PK）プロファイルを検討した．また，ヒト血漿中の一次代謝物の in vitro 活性も評価した（CBS-200034 試験）．

初期の臨床開発では，週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）（QOD）投与及び 1 日 1 回（QD）投与の 2 種類の投与レジメンを評価した．いずれの投与レジメンも，国際共同第 1/2 相試験（TAS-120-101 試験）の Phase 1 Dose Escalation パート及び国内第 1 相試験（10059010 試験）で進行固形癌患者を対象に評価した．これらの試験の結果から，進行癌患者に対して 160 mg QOD 及び 20 mg QD までの用量で投与したときの本剤は安全かつ忍容可能であり，副作用プロファイルは概して予測可能で，モニタリング可能かつ臨床的に管理可能であることが示された．安全性，PK／薬力学及び予備的な抗腫瘍活性の結果に基づき，TAS-120-101 試験の Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パート，10059010 試験の Expansion パートの推奨用量（RD）として，20 mg QD を選択した．本剤の承認申請の裏付けとなる臨床薬理結果が得られたすべての臨床試験を表 2.7.2.1-1 に示す．

TAS-120-101 試験及び 10059010 試験を併合して，対象患者集団における本剤の PK 特性評価，PK 変動の内因性及び外因性潜在的要因に関する母集団薬物動態（PopPK）解析，有効性及び安全性のアウトカム指標を用いた曝露-反応（ER）解析並びに本剤の投与レジメンの妥当性評価を行った（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）．

また，健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験 7 試験が完了しており（TAS-120-102，TAS-120-103，TAS-120-104，TAS-120-105，TAS-120-106，TAS-120-107 及び 10059020 試験），これらの試験を初回申請資料に含めた．これらの試験では，2 種類の臨床製剤の生物学的同等性，食事の影響，マスバランス，臨床的 DDI（被相互作用薬又は相互作用薬として）及び心血管安全性を評価した．生理学的薬物速度論（PBPK）解析の結果，チトクローム P450（CYP）3A 阻害剤及び誘導剤（20DC01 試験）並びに P 糖タンパク質（P-gp）/乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質（20DC09 試験）との DDI の可能性が予測された．更に，申請時点で慢性肝機能障害患者及び肝機能正常な健康成人被験者を対象に本剤の PK 及び安全性を評価する臨床薬理試験 1 試験（TAS-120-108 試験）が進行中である．

表 2.7.2.1-1　承認の裏付けとなる本剤の臨床薬理試験

Phase	Study Number	Study Description	Subject Population	Region
Phase 1/2	TAS-120-101	Phase 1 dose escalation/expansion, Phase 2	Patient	Global
Phase 1	10059010	Phase 1 dose escalation/expansion	Patient	Japan
	10059020	Bioavailability between formulations	Healthy adult	Japan
	TAS-120-102	Food effect	Healthy adult	Canada
	TAS-120-103	DDI with strong CYP3A inhibitor and inducer	Healthy adult	US
	TAS-120-104	DDI with a proton pump inhibitor	Healthy adult	US
	TAS-120-105	DDI with a CYP3A substrate	Healthy adult	US
	TAS-120-106	Mass balance	Healthy adult	US
	TAS-120-107	Cardiac safety	Healthy adult	US
	TAS-120-108	Hepatic impairment (ongoing)	Hepatic impairment	US
Modeling and simulation	20DC01	PBPK analysis for DDI with CYP3A inhibitors and inducers	-	-
	20DC09	PBPK analysis for DDI with transporters	-	-
	TONC-PMX-TAS120-1718	PopPK and ER analyses	-	-

Note: The dataset for Study TONC-PMX-TAS120-1718 included all clinical pharmacology studies except for Study TAS-120-106 and Study TAS-120-108.

2.7.2.1.1　作用機序

FGFR シグナルは多くのヒトの癌で制御異常をきたしており，FGFR に異常を持つ腫瘍では FGFR が有効な治療標的であると考えられている．TAS-120 は，構造的に新規な FGFR1～4 の不可逆的阻害薬である．287 種類のヒトキナーゼのうち，FGFR1～4 を選択的に阻害し，50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 1.4～3.7 nmol/L であった．TAS-120 は FGFR キナーゼドメインに共有結合し，FGFR のリン酸化を阻害するとともに，FGFR に異常を持つ腫瘍細胞株の下流シグナル伝達を阻害する．

TAS-120 は，遺伝子増幅や融合／再構成，活性化変異などの様々な *FGFR* 遺伝子異常を有する腫瘍細胞株（胃癌，肺癌，多発性骨髄腫，膀胱癌，子宮内膜癌及び乳癌）の増殖を強力かつ選択的に阻害した．様々な FGFR 異常を有するヒト腫瘍を異種移植したモデルにおいて，本剤を経口投与したところ，有意な腫瘍縮小が用量依存的に認められ，これらの腫瘍縮小は FGFR の阻害が持続することと関連していた．

薬剤に対し耐性を示すクローンが出現する頻度は，TAS-120 の方が可逆的アデノシン三リン酸（ATP）競合型 FGFR 阻害薬よりも低かった．TAS-120 は *FGFR2* V565I/L などのゲートキーパー変異を含むいくつかの薬剤耐性 *FGFR2* 変異に対しても阻害作用を示し，効力は，検討したいずれの可逆的 FGFR 阻害薬よりも強かった（IC_{50} = 1.3～50.6 nmol/L）．これらの結果は，TAS-120 が経口投与可能な強力かつ選択的な新規の不可逆的 FGFR1～4 阻害薬であり，細胞株及び異種移植モデルにおいて幅広い抗腫瘍活性を有することを示している [1]．

FGF23 は骨由来の内分泌ホルモンである．FGF23 は全身のリン恒常性の維持に重要な役割を果たす．FGF23 は腎臓で FGFR1/α-klotho 複合体を活性化することで，腎臓でのリン再吸収を抑制するとともに，血清ビタミン D を低下させ，腸管でのリン吸収を抑制する [2]．汎 FGFR 阻害薬

による FGF23-FGFR1 シグナルの阻害は，非臨床モデル及び臨床試験において高リン血症を引き起こす[3,4]．FGFR シグナルは，骨における FGF23 の発現を制御する新たな生体内機序であることが明らかになった[5]．更に，FGF23-FGFR シグナルを阻害すると，腎臓でのリン再吸収が増加し，それに伴って FGF23 がフィードバックにより上昇する[6]．したがって，血清 FGF23 及びリン濃度の上昇は，FGFR 阻害の有用なバイオマーカーとなりうる．

2.7.2.1.2　臨床薬理データの概要

臨床薬理プログラムは，健康成人被験者及び癌患者を対象に実施した．

進行固形癌患者における薬物動態

進行固形癌患者（7 名）に本剤 20 mg を単回経口投与したとき，最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 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}）［変動係数（CV）%］の平均値はそれぞれ 256.703 ng/mL（27.3%）及び 1189.003 ng·hr/mL（54.5%）であった．QD 投与したすべての用量（4～24 mg）について，単回投与時の C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）に中程度～大きな個体間変動（IIV）が認められた（C_{max} で 27.3%～88.7%，AUC で 50.3%～80.4%）（TAS-120-101 試験）．

癌患者（203 名）に本剤 20 mg QD を反復経口投与したときの曝露量を PopPK 解析により予測した（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）．モデルにより予測した定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$），定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）の幾何平均値［幾何変動係数（gCV）%］は，それぞれ 1.67 ng/mL（117%），144 ng/mL（50.3%）及び 790 ng·hr/mL（44.7%）であった．PopPK 解析の結果，癌患者における gCV%は 1.03%（2.3%）となり，1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）の蓄積はなく，初回投与後に定常状態の曝露量に到達したと予測された．

単回及び反復経口投与後，TAS-120 の C_{max} 及び AUC は 4～24 mg の用量範囲で用量比例性を示した．QOD 投与では，TAS-120 の AUC は 8～200 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが確認された．しかし，C_{max} の増加は用量比例を下回った．平均 C_{max} は，80 mg QOD を超える用量でプラトーに達すると考えた（TAS-120-101 試験）．

日本人患者及び外国人患者に本剤を 20 mg で QD 投与したときのサイクル 1 Day 1 における PK パラメータはどちらも比較的大きい IIV を示し，明らかな差は認められなかった．

吸収

進行固形癌患者に絶食下で本剤 20 mg を単回経口投与したとき，1～3 時間で C_{max} に達した．本剤 20 mg QD を 21 日間反復経口投与したとき，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 3 及び 4 時間であった（TAS-120-101 試験）．PopPK 解析の結果，本剤 20 mg QD を反復経口投与したときの定常状態における T_{max} 中央値（最小値～最大値）は，2 時間（1.2～22.8 時間）と予測された（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）．

健康成人被験者に高脂肪・高カロリー食（900～1000 カロリー，食事の総カロリー量の約 50%は脂肪由来）を摂取させたところ，TAS-120 の C_{max}，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}）はそれぞれ約 42%，14%及び 11%低下し，統計学的に有意であった（TAS-120-102 試験）．しかし，PK のばらつき及び曝露-有効性反応解析の結果を考慮すると，食事は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えた．

健康成人被験者では，本剤の開発初期製剤の液体充填硬カプセル剤（LFHC）と開発後期製剤のフィルムコーティング錠（FCT）のバイオアベイラビリティ（BA）は同等であった（10059020 試験）．

In vitro での Caco-2 細胞単層膜の膜透過性は 6 μmol/L 以上の濃度で高かった（22.2×10^{-6}～24.4×10^{-6} cm/sec）（20DB01 試験）．

分布

進行固形癌患者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき，消失相における見かけの分布容積（Vz/F）の平均値（CV%）は 72.59 L（32.9%）であった（TAS-120-101 試験）．PopPK 解析では，中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）の幾何平均値（gCV%）は 66.1 L（17.5%）と予測された（TONC-PMX-TAS120-1718 試験，表 2.7.2.3.1.2-5）．

ヒト血漿中における TAS-120 のタンパク結合率は，in vitro で約 95%である（主にヒト血清アルブミン及び α1 酸性糖タンパク質と結合）．In vitro での TAS-120 のヒト血球への分布は低かった（Rb < 0.67）（16DA16 試験）．

代謝

TAS-120 の代謝に関与する主な CYP 酵素は CYP3A である（19DB06 試験）．

健康成人被験者に[^{14}C]TAS-120 溶液（20 mg）を単回経口投与したときの血漿中の主要成分は TAS-120 の未変化体であり［関心領域（試料の総放射能に対する構成成分の割合：ROI）の 59.19%］，血漿中の一次代謝物として一水酸化フチバチニブのグルクロン酸抱合体（ROI の 8.97%），システイン抱合体（TAS-06-22947）（ROI の 8.68%）及びシステイニルグリシン抱合体（TAS-06-22952）（ROI の 13.37%）が認められた（TAS-120-106 試験）．

排泄

本剤 20 mg を単回経口投与したとき，平均経口クリアランス（CL/F）（CV%）は 18.474 L/hr（43.9%），平均消失半減期（$T_{1/2}$）（CV%）は 2.94 時間（26.5%）であった（TAS-120-101 試験）．PopPK 解析では，CL/F の幾何平均値（gCV%）は 19.8 L/hr（23.0%）と予測された（TONC-PMX-TAS120-1718 試験，表 2.7.2.3.1.2-5）．

TAS-120 及びその代謝物の主要排泄経路は糞便中排泄であり，尿中排泄はわずかである．投与した放射能の平均 70%が回収され，そのうち約 64%が糞便中に回収された．尿中に回収された放射能は投与量の 6%のみであった．尿中又は糞便中への未変化体としての TAS-120 の排泄はごくわずかであった（TAS-120-106 試験）．

薬物相互作用

健康成人被験者に CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg QD の 6 日間連続投与と本剤を併用したところ，単回投与後の TAS-120 の C_{max} が約 51%上昇し，AUC が約 41%増加した（TAS-120-103 試験）．PBPK 解析の結果，CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール及びクラリスロマイシン）及び CYP3A の中程度の阻害薬（フルコナゾール及びフルボキサミン）は，本剤 20 mg を QD 投与したときの AUC_{tau} をそれぞれ約 50%及び 25%～40%増加させると予測された．弱い阻害薬であるシメチジンは，TAS-120 の AUC_{tau} をわずかに（約 10%）増加させると予測された（20DC01 試験）．

健康成人被験者に CYP3A 及び P-gp の強い誘導薬であるリファンピシン 600 mg QD の 9 日間連続投与と本剤を併用したところ，単回投与後の TAS-120 の C_{max} が約 53%低下し，AUC が約 64%減少した（TAS-120-103 試験）．PBPK 解析の結果，カルバマゼピン（強い CYP3A 誘導薬），リファンピシン（強い CYP3A 誘導薬）及びエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導薬）は，本

剤 20 mg を QD 投与したときの AUC_{tau} をそれぞれ約 35%，60%及び 50%減少させると予測された（20DC01 試験）.

本剤の吸収は pH に依存する可能性があったが，健康成人被験者でのプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール 60 mg QD の 5 日間連続投与は本剤の吸収に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（TAS-120-104 試験）.

In vitro で TAS-120 は CYP3A 酵素に対する時間依存的阻害薬である可能性が示され（18DB18 試験），FDA ガイダンスに規定された基本モデルを用いた解析では，CYP3A 基質との臨床的 DDI の可能性が示唆された [7]．しかし，本剤 20 mg QD の 7 日間連続投与は，健康成人被験者に CYP3A の高感度の基質であるミダゾラムを単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった（TAS-120-105 試験）.

TAS-120 は in vitro で CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の活性を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 8.14，23.9 及び 26.5 μmol/L であった（18DB18 試験）．しかし，基本モデルを用いた解析から，本剤 20 mg QD の併用により CYP2C 基質との臨床的 DDI が生じる可能性は低いことが示された [7]．In vitro では，TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 又は CYP3A の可逆的阻害は認められなかった.

In vitro で TAS-120 が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の弱い誘導能を有する可能性が示された（XT133007 試験）．しかし，肝臓中の TAS-120 の予想濃度を考慮すると，TAS-120 が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の基質の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い.

TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質である（16DA10 試験）．しかし，予想される TAS-120 の高い吸収率（Fa）及び飽和性の排出輸送活性を考慮すると，P-gp 及び BCRP の阻害薬は TAS-120 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される.

In vitro で TAS-120 は P-gp 及び BCRP の阻害薬であることが示された（16DA10 試験）．PBPK 解析の結果から，本剤が P-gp の臨床基質の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された（20DC09 試験）．一方，最も保守的な仮定のモデリングの下のみ，本剤を同時併用投与した場合に，特に肝臓の BCRP との DDI により，臨床において BCRP 基質（ロスバスタチン及びスルファサラジンなど）の曝露量を増加させる可能性があると予測された．本剤の経口投与と臨床 BCRP 基質であるロスバスタチン投与の間隔を 2 時間とした際の PBPK シミュレーションでは，臨床的に意味のある DDI が起こる可能性は低いと予測された．PBPK 解析で検討した他のすべての条件下では，本剤による臨床的に意味のある影響はないと予測された（20DC09 試験）.

In vitro で TAS-120 が有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，多剤・毒物排泄タンパク質（MATE）1 及び MATE2K の阻害薬であることが示された（16DA10 試験）．基本モデルを用いた解析から，本剤 20 mg QD の併用により OATP1B1，OATP1B3，MATE1 又は MATE2K の基質との臨床的 DDI が生じる可能性は低いことが示された [7]．本剤は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 の輸送活性を阻害しなかった.

心血管安全性（TAS-120-107 試験）

健康成人被験者では，臨床的に意義のある補正 QT 間隔（QTc）延長作用は認められなかった．また，TAS-120 の血漿中濃度と QTc に対する影響の間に，臨床的に意味のある関係は認められなかった.

母集団 PK（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）

血清アルブミンの低値は CL/F の低値と関連していた．体重が重いほど Vc/F が大きかった．本剤用量が 36 mg 以上の場合，Vc/F が増加し，CL/F が低下した．しかし，本剤の推奨臨床用量（20 mg QD）は 36 mg 未満であるため，CL/F 及び Vc/F の両方にこれらの比較的軽微な変化が生じる可能性はなく，したがって臨床的意義はない．サブグループ間の曝露量解析から，血清アルブミン及び体重のいずれも，20 mg QD で投与したときの TAS-120 曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された．TAS-120 の相対的バイオアベイラビリティ（F）は試験間で異なっていた．年齢，被験者の状態（健康成人被験者又は進行固形癌患者），肝酵素，性別，人種，癌腫，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコア，投与サイクル及び FGFR 遺伝子異常は，TAS-120 の PK の予測因子ではなかった．肝機能障害（軽度）又は腎機能障害（軽度及び中等度）が TAS-120 の CL/F に及ぼす顕著な影響は認められなかった．最終モデルによる予測では，20 mg QD 投与後の定常状態における曝露量に，アジア人と非アジア人のサブグループ間で顕著な差は認められなかった．

曝露-反応解析（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）

患者（98 名）を対象として有効性及び安全性に対する ER 関係を検討した．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートで *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を伴う胆管癌（CCA）患者に本剤 20 mg QD を投与したとき，用量範囲及び患者数は限られてはいたものの，客観的奏効率（ORR），病勢コントロール率，奏効期間，全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS）及び腫瘍サイズの変化（CTS）について曝露量と有効性の間に統計学的に有意な相関性は認められなかった．統計学的に有意ではないものの，$C_{min,ss}$ が高いほど ORR が高くなる傾向が認められた．

曝露-安全性解析のデータセットには 318 名の患者を含めた（10059010 試験：39 名，TAS-120-101 試験：279 名）．4～24 mg QD 投与では，全グレードの高リン血症［グレード 1：基準値上限 < p < 5.5，グレード 2：5.5 ≤ p ≤ 7.0，グレード 3：7.0 < p ≤ 10.0，グレード 4：10（mg/dL）< p］及び PK パラメータ［$C_{min,ss}$，サイクル 1 Day 1 における最低血漿中濃度（C_{min}）及び AUC_{ss}（最低 p 値を示した定常状態の曝露量）の対数変換値］の間に統計学的に有意な相関性が認められた．また，グレード 3 以上の高リン血症及び曝露量［$C_{min,ss}$，サイクル 1 Day 1 における C_{min}，サイクル 1 Day 1 における AUC_{tau} 及び AUC_{ss} の対数変換値］の間に統計学的に有意な相関性が認められた．更に，全グレードの爪の障害及び曝露量［$C_{min,ss}$（最低 p 値を示した定常状態の曝露量），サイクル 1 Day 1 における C_{min}，サイクル 1 Day 1 における AUC_{tau} 及び AUC_{ss} の対数変換値］の間に統計学的に有意な相関性が認められた．全グレードの高カルシウム血症，肝毒性，手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE），発疹及び評価した曝露指標の間に相関性は認められなかった．

モデルに基づく用量予測では，16～24 mg QD の用量範囲で ORR のわずかな増加が示された（3%未満）．20 mg QD 投与では，高リン血症はいずれのグレードも許容可能であったが，24 mg QD 投与ではグレード 3 以上の高リン血症が認められ，20 mg QD 投与時よりも大幅に増加した（それぞれ 51.2%及び 24.9%）．以上の解析結果から，20 mg QD 投与の選択が支持された．

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

生体試料を用いた試験の結果，TAS-120 は膜透過性が高く，ヒト血液において主に血漿に分布することが示された．ヒトにおける血漿タンパク結合率は高く（95%超），主要な結合タンパクはヒト血清アルブミン及び α1 酸性糖タンパク質であった．

ヒト肝試料では，TAS-120 の主要な代謝物として酸化体，グルタチオン抱合体及びその誘導体が検出された．In vitro 試験から，CYP3A は TAS-120 の代謝に関与する主要な CYP 酵素であり，グルタチオン *S* 転移酵素（GST）も TAS-120 の肝代謝の一部に関与すると示唆された．

In vitro で TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の可逆的阻害薬であり，また CYP3A 酵素の時間依存的阻害薬でもあった．TAS-120 は in vitro で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に弱い誘導能を示した．TAS-120 は，ヒト ATP 結合カセット（ABC）トランスポーターファミリーである P-gp 及び BCRP の基質及び阻害薬であり，溶質輸送体（SLC）トランスポーターファミリーである OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の阻害薬であった．In vitro 試験の結果に基づき，TAS-120 は薬物の肝取り込みを介する OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないと示された．

2.7.2.2.1.1　膜透過性

Caco-2 細胞単層膜を用いて，TAS-120 の透過特性の濃度依存性を評価した（20DB01 試験）．Caco-2 細胞単層膜を介した TAS-120 及び対照化合物［高膜透過性マーカーである[^{3}H]プロプラノロール，低膜透過性マーカーである[^{14}C]マンニトール及び膜不透過性マーカーである[^{14}C]ポリエチレングリコール（PEG）4000］の見かけの透過係数（Papp）を求めた．膜不透過性マーカーであるルシファーイエローの Papp を指標として，Caco-2 細胞単層膜の完全性に対する TAS-120 の影響を評価した．

0.3，6 及び 60 µmol/L での[^{14}C]TAS-120 の Papp はそれぞれ 10.0，22.2 及び 24.4 × 10^{-6} cm/sec であった．同試験条件下での[^{14}C]PEG4000，[^{14}C]マンニトール及び[^{3}H]プロプラノロールの Papp は，それぞれ 0.4，1.6 及び 25.1 × 10^{-6} cm/sec であった．0.3 から 6 µmol/L までの濃度増加に伴い[^{14}C]TAS-120 の Papp は増加し，6 及び 60 µmol/L の Papp に大きな差は認められず，[^{3}H]プロプラノロールの Papp と同程度であった．16DA10 試験で TAS-120 が P-gp 及び BCRP の基質であることが明らかになったため，0.3 µmol/L での Papp の低値は Caco-2 細胞に発現している排出トランスポーターによるものと考えた．このことから，6 及び 60 µmol/L での[^{14}C]TAS-120 の膜透過性は受動拡散を反映すると考えられ，TAS-120 の膜透過性は高いと考えた．

Caco-2 細胞単層を介した[redacted]の Papp は，TAS-120 の[redacted]及び[redacted]で[redacted]であったことから，経細胞輸送試験では，TAS-120 は[redacted]の[redacted]を[redacted]ことが示された．

結論として，TAS-120 は 6 µmol/L 以上の濃度で膜透過性が高いと考えた．

2.7.2.2.1.2　分布

ヒトにおける血中分布を評価するため TAS-120 の Rb 値を 16DA16 試験で測定した．また，ヒト血漿タンパク結合率も平衡透析法により求めた．

5～60 分のインキュベーション後の 0.2，1 及び 5 µmol/L の TAS-120 の Rb 値はそれぞれ 0.554～0.625，0.556～0.616 並びに 0.589～0.664 であった．0.2，1 及び 5 µmol/L の TAS-120 のヒト血

漿タンパク結合率は，それぞれ 95.59%，95.26%並びに 95.17%であった．0.2，1 及び 5 µmol/L の TAS-120 のアルブミン，α1 酸性糖タンパク質，γ-グロブリンへの結合率は，それぞれアルブミンで 89.96%，89.94%及び 89.68%，α1 酸性糖タンパク質で 83.57%，87.53%及び 85.76%，γ-グロブリンで 11.50%，9.06%及び 10.10%であった．これらの結果から，血漿タンパク結合率は TAS-120 の濃度に依存しないことが示唆された．60 分間のインキュベーション後，最初の TAS-120 の濃度の約 90%が血液試料から回収され，回収率に濃度依存性は認められなかった．同様に，血漿試料中の TAS-120 の回収率は約 100%であった．これらの結果に基づき，TAS-120 は血液中及び血漿中でインキュベーション中はほぼ安定である．

結論として，TAS-120 のヒト血球への分布は低く（Rb＜0.67），ヒト血漿タンパクへの結合率は高く（95%超），ヒト血漿では主に血清アルブミン及び α1 酸性糖タンパク質に結合すると考えた．

2.7.2.2.1.3　代謝

2.7.2.2.1.3.1　In vitro での代謝物プロファイル

18DB26 試験において，ラット，イヌ及びヒトから調製した肝ミクロソーム並びに肝細胞を[^{14}C]TAS-120（10 µmol/L）と共にインキュベートした後，液体クロマトグラフィ／放射能検出／質量分析法（LC/RAD/MS）を用いて生成された代謝物の特性を明らかにした．

ヒト肝ミクロソームでは *O*-脱メチル体（M10），一酸化及び水和体（M7 及び M11）並びに一酸化体（M17）が主な代謝物であった．また，その他に一酸化体（M4 及び M16），二酸化体（M12 及び M14），*O*-脱メチル及び一酸化体（M5 及び M6），*O*-脱メチル一酸化水酸化体（M1）並びに水酸化体（M13）の 8 種類の代謝物も微量に認められた．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認められた（第 2.6.4.5.1.1 項）．ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型生成系（NADPHgs）非存在下のヒト肝ミクロソームでは，代謝物は認められなかった．ヒト肝細胞ではシステイン抱合体及びグルタチオン抱合体が主な代謝物であった．その他の代謝物としてアクリルアミド加水分解物及び *O*-脱メチル体のグルクロニドも微量に認められた．これらの代謝物はラット及び／又はイヌの肝細胞でも認められ，ヒト肝細胞と同様にシステイン抱合体及びグルタチオン抱合体が主な成分であった．本試験では，ヒト特異的な代謝物は認められなかった（第 2.6.4.5.1.1 項）．

2.7.2.2.1.3.2　代謝酵素

19DB06 試験において TAS-120 の代謝に関与する代謝酵素を同定した．探索的な代謝物プロファイリング（[redacted]DA05 試験）の結果，システイニルグリシン抱合体及びシステイン抱合体がヒト血漿中で測定可能な代謝物であることが示唆されたことから，TAS-120 の代謝に対する CYP 酵素の寄与に加えて，GST についても評価した．

NADPHgs を添加した組換えヒト CYP（rhCYP）酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5）を用いた予備実験では，CYP2C9，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5 が TAS-120 の代謝に関与する潜在的な CYP 酵素であることが示された．続いて，これらの rhCYP 酵素及びヒト肝ミクロソームによる TAS-120（0.5 µmol/L）の時間依存的減少を指標として，これらの CYP 酵素に対する特異的阻害薬を用いた検証実験を行った．ヒト肝ミクロソームにおける固有クリアランス（CL_{int}）の値は，rhCYP 酵素の CL_{int} 値を基に，酵素存在量及びシステム間外挿係数（ISEF）を用いて算出した．その結果，CL_{int} を用いて推定し

た CYP2C9，CYP3A4，CYP3A5 及び CYP3A の寄与率はそれぞれ 4.9%，71.9%，23.2%及び 95.1%であった．特異的な CYP 阻害薬の存在下で NADPHgs を添加したヒト肝ミクロソームを用いた実験では，CYP3A 阻害薬である azamulin と CYP3A4 阻害薬である CYP3cide の両方が TAS-120 の代謝／酸化を強力に阻害するのに対し，CYP2C9 阻害薬である tienilic acid と CYP2D6 阻害薬であるパロキセチンの影響はわずかであった．阻害試験の結果から，CYP2C9，CYP2D6，CYP3A4，CYP3A5 及び CYP3A の寄与率はそれぞれ 10.5%，11.2%，70.5%，7.9%及び 78.3%であった．更に，NADPHgs 及びグルタチオン還元型（GSH）を添加したヒト肝 S9 画分での TAS-120 の代謝における GST の寄与を pan-CYP 阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール及び tienilic acid のカクテル又は pan-GST 阻害薬である ethacrynic acid を用いて評価した．pan-CYP 阻害薬は TAS-120 の代謝を顕著に阻害したが（阻害率：40.9%），pan-GST 阻害薬の阻害作用はわずかであった（阻害率：6.0%）．

結論として，肝臓での TAS-120 の代謝に関与する主要な CYP 酵素は CYP3A であり，GST の寄与はわずかだと考えた．

2.7.2.2.1.4　薬物動態薬物相互作用試験

2.7.2.2.1.4.1　In vitro での CYP 酵素活性の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する TAS-120 の阻害能を評価した（18DB18 試験）．可逆的及び時間依存的阻害における CYP 酵素の IC_{50} を非希釈アッセイで評価した．

ヒト肝ミクロソーム，マーカーCYP 基質及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）をインキュベートしたとき，TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の活性を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 8.14，23.9 及び 26.5 µmol/L であった．FDA ガイダンス（Guidance for Industry, In vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug interactions）に規定されている CYP2C 酵素に関する可逆的阻害の基本モデルで，TAS-120 の存在下及び非存在下での被相互作用薬の AUC の予測比（R_1）を予測したところ，R_1 の範囲は 1.00～1.02 であり，臨床的 DDI の潜在的リスクを定義する基準以下であった（第 2.7.2.3.3.2.3 項）[7]．

TAS-120 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 又は CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性及びテストステロン 6β-水酸化活性）の可逆的阻害は認められなかったため，TAS-120 はこれらの酵素に対する可逆的阻害薬（又は IC_{50} 値が 50 µmol/L 以上の弱い阻害薬）ではないと示された．

しかし，最初に NADPHgs 存在下で TAS-120 とヒト肝ミクロソームを 30 分間インキュベーションしたとき，CYP3A 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性及びテストステロン 6β-水酸化活性）の IC_{50} 値は 50 µmol/L 超からそれぞれ 14.0 及び 6.38 µmol/L に変化したことから，TAS-120 は CYP3A 酵素に対して時間依存的な阻害作用を示す可能性が示唆された．そのため，希釈試験では CYP3A 不活性化について最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（K_{inact}）値を評価した．ミダゾラム 1'-水酸化に対する K_I 値及び K_{inact} 値はそれぞれ 24.6 µmol/L 及び 0.0766 min^{-1}，テストステロン 6β-水酸化に対する K_I 値及び K_{inact} 値はそれぞれ 62.4 µmol/L 及び 0.136 min^{-1} と推定された．時間依存的阻害の基本モデルで予測した TAS-120 の非存在下に対する存在下の被相互作用薬の AUC の予測比（R_2）は 12.26～41.34 と推定された（第 2.7.2.3.3.2.2 項）[7]．

結論として，TAS-120 は in vitro で CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の可逆的阻害薬であるが，基本モデルを用いた解析では，TAS-120 が臨床的濃度で CYP2C を介した DDI を引き起こすことは予想されなかった（第 2.7.2.3.3.2.3 項）．また，TAS-120 は in vitro で CYP3A 酵素の時間依存的阻害薬でもあり，基本モデルを用いた解析でも本剤が臨床的 DDI を引き起こす可能性は否定されなかった．そのため，健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験により臨床的 DDI リスクを評価した（第 2.7.2.3.3.2.2 項）．

2.7.2.2.1.4.2　In vitro での CYP 酵素の誘導

凍結保存ヒト肝細胞の初代培養細胞での CYP 酵素発現に対する TAS-120 で処理したときの影響を XT133007 試験で検討した．溶媒，陰性／陽性対照化合物又は TAS-120（0.5，5 又は 50 µmol/L）を異なる 3 個体の肝臓から調製した 3 ロットの凍結培養ヒト肝細胞に QD で 3 日間連続処理した．処理後，細胞を CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の適切なマーカー基質とともに in situ でインキュベートした．その後，定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（qRT-PCR）により RNA を単離・分析し，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量に対する TAS-120 の影響を評価した．乳酸脱水素酵素（LDH）アッセイ及び連日の顕微鏡評価により，TAS-120 による細胞毒性を評価した．

培養ヒト肝細胞を 0.5 及び 5 µmol/L の TAS-120 で処理したところ，CYP1A2 の mRNA 量の平均増加はそれぞれ 2.04 及び 2.84 倍であり，5 µmol/L では CYP1A2 活性が 3.23 倍変化した．培養ヒト肝細胞を 0.5 及び 5 µmol/L の TAS-120 で処理したところ，CYP2B6 の mRNA 量の平均増加はそれぞれ 2.28 及び 2.20 倍であった．培養ヒト肝細胞を 5 及び 50 µmol/L の TAS-120 で処理したところ，CYP3A4 の mRNA 量の平均増加はそれぞれ 1.98 及び 2.85 倍であった．CYP 酵素の活性及び mRNA 量の両方の増加が認められたのは，陽性対照の 40%未満であった．5 µmol/L までの TAS-120 で処理しても，CYP2B6 活性及び CYP3A 活性はいずれも上昇しなかった．これらの結果に基づき，TAS-120 は in vitro で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の弱い誘導能を有すると考えた（約 2～3 倍）．

50 µmol/L の TAS-120 の処理により，検討したすべての CYP 酵素について細胞の完全性の低下並びに CYP の活性及び mRNA 発現の減少が認められたが，CYP3A4 の mRNA 量は 3 ロット中 2 ロットで増加した．

結論として，TAS-120 は in vitro で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の弱い誘導能を有することが示された．しかし，肝臓で予想される TAS-120 濃度を考慮すると，本剤が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の基質との臨床的 DDI を引き起こす可能性は低いと考えた（第 2.7.2.3.3.2.3 項）．

2.7.2.2.1.4.3　In vitro でのトランスポーターとの相互作用

16DA10 試験において，ABC 及び SLC ファミリーに属するトランスポーターと TAS-120 との DDI を in vitro で評価した．検討したトランスポーターは，ABC ファミリーの P-gp 及び BCRP，SLC ファミリーの OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K であった．TAS-120 と ABC トランスポーターとの DDI は，ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓上皮細胞株 LLC-PK1 細胞及び BCRP を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓細胞株 MDCKII 細胞を用いた経細胞輸送試験で評価した．TAS-120 と SLC トランスポーターファミリーとの DDI は，ヒト胎児由来腎細胞株 HEK293 細胞及び OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 並びに MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた細胞内取り込み試験で評価した．

TAS-120 は P-gp 及び BCRP の活性を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 0.296 及び 0.348 µmol/L であった．P-gp 及び BCRP の R 値はそれぞれ 646 及び 549 と算出され（表 2.7.2.3.3.2.4-1），基本モデルを用いた解析では，TAS-120 が臨床的で P-gp 及び BCRP を阻害する可能性を否定することができなかった（第 2.7.2.3.3.2.4 項）[7]．また，TAS-120 は両トランスポーターの基質でもあり，10 µmol/L 以上の濃度で排出輸送活性の飽和が認められた．

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 であったが，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，表 2.7.2.3.3.2.4-1）．基本モデルで推定したこれらのトランスポーターの R 値は，臨床的 DDI の潜在的リスクを定義する基準より低かった．OATP1B1 の R 値が最も高かったが，その基準と同程度であった（第 2.7.2.3.3.2.4 項）[7]．また，進行固形癌患者に投与したときの TAS-120 の尿中排泄量はごくわずかであったため，SLC トランスポーターのうち OATP1B1 及び OATP1B3 についてのみ，基質評価アッセイを実施した（第 2.7.2.2.2.1.3 項及び第 2.7.2.2.2.2.3 項）．その結果，TAS-120 は OATP1B1 及び OATP1B3 のいずれの基質でもなかった．

結論として，TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質であるが，予想される高い Fa 及び飽和性の排出輸送活性を考慮すると，いずれかのトランスポーターの臨床阻害薬が本剤の BA に顕著な影響を及ぼす可能性は低いと考えた（第 2.7.2.3.3.2.4 項）．また本剤が in vitro で P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の阻害薬であることが示されたが，基本モデルを用いた解析の結果に基づき，本剤 20 mg QD と併用投与により OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の基質の曝露量に臨床的に意味のある増加が生じる可能性は低いと考えた（第 2.7.2.3.3.2.4 項）．しかし，これらの in vitro データ及び基本モデルを用いた解析に基づくと，本剤 20 mg QD 投与により排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の臨床的阻害が生じる可能性が予想された．本剤が排出トランスポーターである P-gp 及び／又は BCRP の臨床的阻害薬となる可能性について，PBPK モデル解析を用いて更に評価した．これらの結果を第 2.7.2.2.5 項に要約する．

2.7.2.2.1.5　In vitro での代謝物の活性

CBS-200034 試験において，TAS-120 の代謝物［TAS-06-22947（システイン抱合体）及び TAS-06-22952（システイニルグリシン抱合体）］のヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する IC_{50} 値を測定した．これらの代謝物は，[^{14}C]TAS-120 の単回投与後のヒト血漿中で同定され，薬物関連総曝露量の約 10%を占めた（第 2.7.2.2.3.4.2 項）．

キナーゼアッセイの結果を表 2.7.2.2.1.5-1 に示す．TAS-06-22947 及び TAS-06-22952 の IC_{50} 値は TAS-120 の 70 倍であった．健康成人被験者を対象とした代謝物プロファイリングでは，TAS-06-22947 及び TAS-06-22952 の血漿中の総放射能（TRA）の割合がそれぞれ 8.68%及び 13.37%であったことから，これらの代謝物は本剤の有効性及び安全性に大きく寄与しないと考えた（第 2.7.2.3.2.3 項）．

表 2.7.2.2.1.5-1　ヒト FGFR1，FGFR2，FGFR3 及び FGFR4 に対する TAS-120，TAS-06-22947 及び TAS-06-22952 の IC_{50} 値

	Mean IC_{50} value (SD) (nmol/L)		
Kinase	**Futibatinib[a]**	**TAS-06-22947**	**TAS-06-22952**
FGFR1	1.8 (0.4)	280 (30)	630 (70)
FGFR2	1.4 (0.3)	97 (8)	280 (30)
FGFR3	1.6 (0.1)	160 (10)	380 (0)
FGFR4	3.7 (0.4)	2800 (200)	5600 (400)

TAS-06-22947 and TAS-06-22952 are represented as TTKB-02813 and TTKB-02814, respectively in Study report
[a]: 試験報告書 No. TE2-11-18-001
第 5.3.2.3.2 項 試験報告書 No.CBS-200034 及び第 4.2.1.1.1 項 試験報告書 No.TE2-11-18-001 改変

2.7.2.2.2　進行固形癌患者を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.2.1　TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パート：アジア人及び欧米人集団における薬物動態

主目的

TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パートにおいて，TAS-120 の PK を検討した．Dose Escalation パートの主目的は，FGF/FGFR 異常の有無を問わず，標準治療のすべてに不応又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に，本剤の安全性を検討し，最大耐量（MTD），Phase 2 の推奨用量（RP2D）及び関連する投与スケジュールを決定することであった．

方法

本試験は，FGF/FGFR 異常の有無を問わない進行固形癌患者を対象に本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍活性を評価する非盲検，非ランダム化，用量漸増，第 1 相試験の用量漸増パートであった．進行固形癌患者のコホートの QOD 投与では，9 つの漸増用量（8，16，24，36，56，80，120，160 及び 200 mg）で本剤を投与した．用量漸増は，21 日間投与サイクルの各週の月曜日，水曜日及び金曜日に 8 mg の投与から開始した．QD 投与は 4 mg から開始し，5 つの漸増用量（4，8，16，20 及び 24 mg）で投与した．QOD 及び QD のいずれの投与においても，本剤を朝の空腹時（食後 2 時間及び食前 1 時間）にコップ 1 杯の水とともに服薬した．QD 投与及び QOD 投与の最初の用量では，各患者の投与を 1 週間以上の間隔を空けて順次開始した．

PK 評価には，TAS-120 の血漿中濃度の評価（QD 及び QOD）及び TAS-120 の尿中排泄の評価（QOD のみ）が含まれた．PK 用血液試料は，サイクル 1 の Day 1 及び最終水曜日（実際は Day 15，Day 17 又は Day 22）（QOD）又はサイクル 1 の Day 1 及び Day 21（QD）の投与直前（0 時間），投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，12，24 時間（QOD 及び QD）及び 48 時間（QOD のみ）に採取した．PK 用尿試料（QOD のみ）は，サイクル 1 Day 1 の投与前及び投与後 0～12，12～24 並びに 24～48 時間に採取した．

バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法（LC/MS/MS）により血漿試料を分析した．投与中断又は減量後に被験者から得られた反復投与後の PK パラメータは，記述統計量の算出から除外した．線形モデルの回帰分析，パワーモデルの回帰分析及び一元配置分散分析（ANOVA）に基づき，TAS-120 の PK［QOD（サイクル 1 の Day 1 及び Day 15，Day 17 又は Day 22），又は QD（サイクル 1 の Day1 及び Day 21）の C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last}］の用量比

例性を評価した．個々の累積係数の算出に加えて，C_{max} 及び AUC_{last} の累積係数（R）の平均値を推定し，対応のある t 検定を用いて比較した．

血清中のリン及び FGF23 の薬力学解析のため，PK 解析用の試料と同時点で血液試料を採取した．QOD と QD の両投与スケジュールについて，サイクル 1 の Day 1 における平均血清リン濃度（C_{avg}）の上昇と本剤の用量又は AUC_{inf} との関係を評価した．C_{avg} は血清リンの AUC_{last} を血清中濃度が測定可能であった時点の最終時間で除して算出した．QOD 投与ではサイクル 1 の Day 1 とサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 との間，QD 投与ではサイクル 1 の Day 1 からサイクル 1 の Day 21 の間の C_{avg} の差を C_{avg} の上昇と定義した．

Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パートでは，PopPK 解析のために Sparse サンプリングを実施した（第 2.7.2.2.6 項）．Phase 1 Expansion パートでは，原発性中枢神経系（CNS）腫瘍を有する患者を対象に，探索的目的で脳脊髄液（CSF）中の TAS-120 の濃度を測定した．

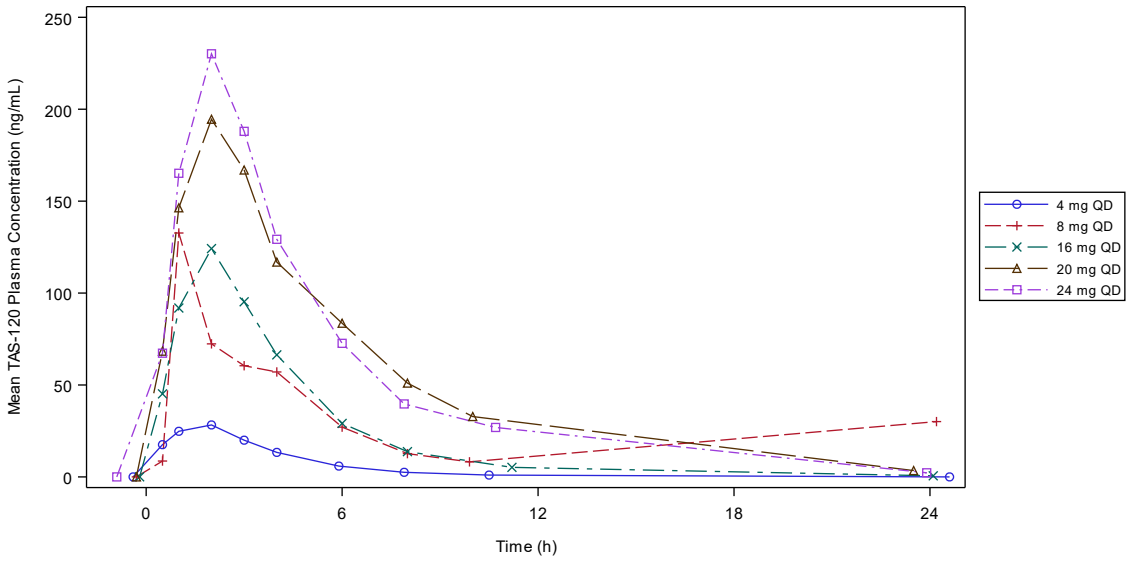
結果

TAS-120-101 試験では合計 86 名から評価可能な PK データが得られた．QOD 投与では 42 名から，QD 投与では 44 名からそれぞれ PK データが得られた．

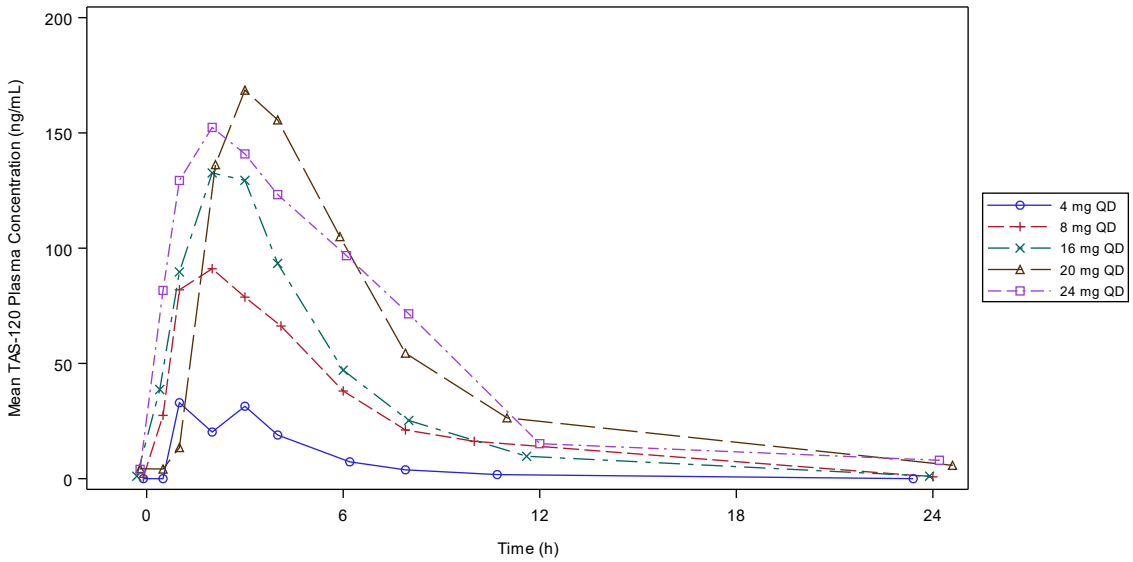
2.7.2.2.2.1.1.1　　1 日 1 回投与時の血漿中薬物動態

単回及び反復投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）を図 2.7.2.2.2.1.1-1 示す．単回及び反復経口投与後の TAS-120 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2.2.1.1-1 及び表 2.7.2.2.2.1.1-2 に要約する．QD 投与時の C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 及び AUC_{inf}）は，サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 1 の Day 21 のいずれにおいても 4～24 mg の用量範囲で用量依存的に増加した．C_{max} 及び AUC_{last} の CV%はそれぞれ 27.3%～88.7%及び 50.7%～80.4%であり，概して大きかった．CL/F の平均値は 18.474～150.174 L/hr であった．本剤を 4 mg で単回投与した 1 名に顕著に高い CL/F 値（515.72 L/hr）が認められたのに対し，同用量の投与を受けた他の患者の CL/F 値は 8.50～34.13 L/hr であり，他の用量レベルと同程度であった．$T_{1/2}$ の平均値及び T_{max} の中央値はサイクル 1 の Day 1 とサイクル 1 の Day 21 で同程度であった．

Cycle 1 Day 1



Cycle 1 Day 21



第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 14.4.2.1B

図 2.7.2.2.2.1.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.2.1.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} (hr)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**AUC_{0-24} (ng·hr/mL)**	**MRT (hr)**	**Vz/F (L)**	**CL/F (L/hr)**
4 mg QD (N=4)	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	0.960 [0.50-2.02]	1.750	33.101	114.076	116.961	116.910	3.012	289.783	150.174
	SD		0.5099	20.3791	85.8877	86.9959	86.9923	0.9739	415.7650	243.8020
	CV (%)		29.1	61.6	75.3	74.4	74.4	32.3	143.5	162.3
8 mg QD (N=5)	n	5	4	5	5	4	5	4	4	4
	Mean	2.000 [1.00-25.50]	2.262	168.888	666.067	523.737	635.929	4.251	147.410	56.561
	SD		0.7822	149.7500	504.8350	421.2346	443.7133	0.5026	202.0796	83.6744
	CV (%)		34.6	88.7	75.8	80.4	69.8	11.8	137.1	147.9
16 mg QD (N=14)	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	2.000 [1.00-3.00]	2.726	148.347	536.161	549.251	545.248	3.845	129.468	41.322
	SD		1.7606	67.0449	283.7782	290.3819	288.6969	1.2070	77.9761	31.1727
	CV (%)		64.6	45.2	52.9	52.9	52.9	31.4	60.2	75.4
20 mg QD (N=7)	n	7	6	7	7	6	7	6	6	6
	Mean	1.920 [1.00-3.00]	2.940	256.703	1189.003	1301.454	1214.458	4.665	72.590	18.474
	SD		0.7779	70.0737	647.9791	654.9837	625.1324	1.4418	23.8580	8.1137
	CV (%)		26.5	27.3	54.5	50.3	51.5	30.9	32.9	43.9
24 mg QD (N=14)	n	14	13	14	14	13	14	13	13	13
	Mean	1.980 [0.98-3.08]	3.128	245.755	1217.251	1270.288	1222.642	4.712	111.377	26.985
	SD		0.9405	112.7337	656.0345	668.4572	650.0224	1.3749	72.7302	19.6480
	CV (%)		30.1	45.9	53.9	52.6	53.2	29.2	65.3	72.8

T_{max} is represented as the median [minimum-maximum]. n is the number of observations.
Note: PK parameters after repeated doses obtained from patients who had dose-interruption or reduction were excluded from the calculation of descriptive statistics.
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B 改変

表 2.7.2.2.2.1.1-2 QD 投与時のサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 21						
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} (hr)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{0-24} (ng·hr/mL)**	**R(C_{max})**	**R(AUC_{last})**
4 mg QD (N=4)	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.080 [1.00-3.00]	1.626	52.469	134.170	139.642	2.073	2.058
	SD		0.7475	38.1259	100.4673	103.7618	0.3258	0.7241
	CV (%)		46.0	72.7	74.9	74.3	15.7	35.2
8 mg QD (N=5)	n	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	2.000 [1.00-3.08]	2.754	98.163	550.414	563.918	1.324	1.373
	SD		0.5936	56.5178	442.3017	430.3598	1.5279	1.1210
	CV (%)		21.6	57.6	80.4	76.3	115.4	81.6
16 mg QD (N=14)	n	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	2.070 [0.93-3.07]	2.531	171.667	736.726	737.875	1.237	1.653
	SD		1.1349	72.6475	373.3028	372.8679	0.6108	0.6701
	CV (%)		44.8	42.3	50.7	50.5	49.4	40.5
20 mg QD (N=7)	n	2	2	2	2	2	2	2
	Mean	3.515 [3.05, 3.98]	3.436 [3.18, 3.69]	170.580 [132.52, 208.64]	1179.475 [843.02, 1515.93]	1176.234 [844.43, 1508.04]	0.727 [0.70, 0.75]	1.166 [1.06, 1.27]
	SD							
	CV (%)							
24 mg QD (N=14)	n	3	2	3	3	3	3	3
	Mean	2.000 [1.98-6.07]	3.115	193.556	1415.655	1413.038	0.921	1.511
	SD		NC	112.3671	903.2421	899.3753	0.3052	0.8611
	CV (%)		NC	58.1	63.8	63.6	33.2	57.0

T_{max} is represented as the median [minimum-maximum]. n is the number of observations. The minimum and maximum are presented for 20 mg QD instead of SD and CV (%).
Note: PK parameters after repeated doses obtained from patients who had dose-interruption or reduction were excluded from the calculation of descriptive statistics.
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B 改変

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の用量比例性に関するパワーモデル解析の回帰パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1-3 に要約する．

QD 投与のパワー回帰モデルを用いた解析では，C_{max} 及び AUC_{last} の傾きの 90%信頼区間（CI）はいずれも 1 を含んでおり，統計学的に用量比例性が示唆された．一方，AUC_{inf} の傾きの推定値は 1.467 であり，90% CI の下限値（1.072）は 1 をわずかに上回った．線形モデルを用いた解析では，C_{max} 及び AUC の回帰曲線の切片の 90% CI は 1 を含んでいたことから，線形モデルでは用量比例性が確認された．更に，ANOVA では用量補正した C_{max} 及び AUC に用量間で顕著な差は認められなかった．これらの結果から，4～24 mg の用量範囲で QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 の TAS-120 の PK は用量比例性を示すことが確認された．

表 2.7.2.2.2.1.1-3　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 の TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析）

Regression Parameters (Power Model)							
			Regression Parameter [1]		90% CI		P-value
Visit	PK Parameter	N		Estimate	Lower	Upper	
Day 1	C_{max} (ng/mL)	44	α	1.853	0.958	2.748	0.0012
			β	1.141	0.819	1.462	< 0.0001
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	41	α	2.325	1.226	3.424	0.0010
			β	1.467	1.072	1.861	< 0.0001
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	44	α	2.581	1.476	3.686	0.0003
			β	1.374	0.977	1.771	< 0.0001
Day 21	C_{max} (ng/mL)	22	α	2.592	1.617	3.568	0.0002
			β	0.859	0.478	1.239	0.0009
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	22	α	3.030	1.604	4.456	0.0015
			β	1.265	0.709	1.821	0.0008

[1] The regression analysis uses power model: $\log(AUC \text{ or } C_{max}) = \alpha + \beta \times \log(dose)$
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.3.2B 改変

サイクル 1 Day 1 からサイクル 1 Day 21 までの C_{max} 及び AUC_{last} の蓄積の解析結果を表 2.7.2.2.2.1.1-4 に要約する．

4 mg の C_{max}（$p = 0.0148$）及び 16 mg の AUC_{last}（$p = 0.0074$）を除き，QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 の間で C_{max} と AUC_{last} のいずれにも有意差は認められなかった．しかし，蓄積に用量は依存しなかった．この結果から，TAS-120 の血漿中曝露に反復投与時による有意な蓄積は認められなかった．

表 2.7.2.2.2.1.1-4　QD 投与時のサイクル 1 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）の累積係数（対応のある t 検定）

		C_{max}			AUC_{last}		
Dose Level	**Visit**	**n**	**Accumulation ratio**	**P-value**	**n**	**Accumulation ratio**	**P-value**
4 mg QD (N=4)	Day 1	3	2.056	0.0148	3	1.980	0.0708
	Day 21	3			3		
8 mg QD (N=5)	Day 1	5	0.863	0.7540	5	1.017	0.9690
	Day 21	5			5		
16 mg QD (N=14)	Day 1	9	1.142	0.3400	9	1.551	0.0074
	Day 21	9			9		
20 mg QD (N=7)	Day 1	2	0.726	-	2	1.161	-
	Day 21	2			2		
24 mg QD (N=14)	Day 1	3	0.886	0.6029	3	1.366	0.4195
	Day 21	3			3		

n is the number of observations.
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.4B 改変

2.7.2.2.2.1.2　週 3 回投与時の血漿中薬物動態

単回及び反復経口投与後の TAS-120 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2.2.1.2-1 及び表 2.7.2.2.2.1.2-2 に要約する．

C_{max} 及び AUC［AUC_{last}，AUC_{inf} 及び投与 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-48}）］は，QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 15，Day 17 又は Day 22 のいずれにおいても 8～80 mg までの用量範囲で用量依存的に増加したが，120，160 及び 200 mg 投与時の平均パラメータは 80 mg 投与時と同程度であった．C_{max} 及び AUC_{last} の CV%は比較的大きく，用量間で差があり，それぞれ 20.0%～75.4%及び 34.8%～100.4%であった．CL/F の平均値は 9.839～39.756 L/hr であり，用量に応じた傾向は認められなかった．$T_{1/2}$ の平均値及び T_{max} の中央値はサイクル 1 の Day 1 とサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 で同程度であった．

サイクル 1 Day 1 とサイクル 1 Day 15，Day 17 又は Day 22 の間で C_{max} と AUC_{last} のいずれにも有意差は認められなかったことから，QOD 投与時に蓄積は認められないことが示された．

表 2.7.2.2.2.1.2-1　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} (hr)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**AUC_{0-48} (ng·hr/mL)**	**MRT (hr)**	**Vz/F (L)**	**CL/F (L/hr)**
8 mg QOD (N=6)	n	1.040 [1.00-4.05]	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean		2.085	85.545	304.224	314.706	314.640	3.526	93.972	39.756
	SD		0.9023	46.3402	217.5918	217.4523	217.4413	1.2374	39.5209	31.6414
	CV (%)		43.3	54.2	71.5	69.1	69.1	35.1	42.1	79.6
16 mg QOD (N=3)	n	1.000 [1.00-2.00]	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean		2.113	206.602	736.128	743.707	743.661	3.579	74.663	29.557
	SD		1.1222	41.3151	504.2582	508.4099	508.3641	1.6455	30.9642	19.0060
	CV (%)		53.1	20.0	68.5	68.4	68.4	46.0	41.5	64.3
24 mg QOD (N=3)	n	3.000 [1.00-3.98]	2	3	3	2	3	2	2	2
	Mean		3.517	257.936	1791.545	2204.216	1826.455	5.647	55.219	10.889
	SD		NC	87.8589	686.0117	NC	654.2957	NC	NC	NC
	CV (%)		NC	34.1	38.3	NC	35.8	NC	NC	NC
36 mg QOD (N=3)	n	2.000 [1.00-2.00]	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean		4.843	556.107	2673.115	2678.164	2673.008	5.931	141.483	19.169
	SD		2.2485	419.0885	2074.8269	2076.2710	2074.4528	2.8217	138.0956	11.6485
	CV (%)		46.4	75.4	77.6	77.5	77.6	47.6	97.6	60.8
56 mg QOD (N=3)	n	3.080 [2.27-4.08]	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean		5.970	695.299	3291.272	3297.874	3291.187	6.335	193.656	20.431
	SD		2.1951	440.0090	1827.0432	1826.5703	1827.0715	0.5977	152.8233	9.6416
	CV (%)		36.8	63.3	55.5	55.4	55.5	9.4	78.9	47.2
80 mg QOD (N=5)	n	2.500 [1.50-5.82]	4	3	4	4	3	4	3	3
	Mean		4.772	964.222	7472.250	9557.049	7693.802	7.441	60.695	9.839
	SD		1.6887	575.4179	5566.0511	4978.5735	5444.2967	1.2323	9.8503	4.3330
	CV (%)		35.4	59.7	74.5	52.1	70.8	16.6	16.2	44.0

表 2.7.2.2.2.1.2-1　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量（続き）

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} (hr)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**AUC_{0-48} (ng·hr/mL)**	**MRT (hr)**	**Vz/F (L)**	**CL/F (L/hr)**
120 mg QOD (N=4)	n	3.040 [2.05-3.95]	3	4	4	3	4	3	3	3
	Mean		6.183	712.992	6635.736	5313.533	6784.223	8.416	209.649	23.061
	SD		1.0167	168.6978	2993.7623	938.9057	3081.3083	0.4196	70.0539	4.0689
	CV (%)		16.4	23.7	45.1	17.7	45.4	5.0	33.4	17.6
160 mg QOD (N=8)	n	2.525 [2.00-4.50]	6	8	8	6	8	6	6	6
	Mean		8.753	819.220	7983.303	10012.853	7982.499	9.712	284.805	20.957
	SD		3.2786	363.1833	6866.1898	6940.9317	6864.1098	3.3433	197.0232	9.1554
	CV (%)		37.5	44.3	86.0	69.3	86.0	34.4	69.2	43.7
200 mg QOD (N=7)	n	2.000 [2.00-4.50]	6	7	7	6	7	6	6	6
	Mean		9.554	1291.870	10083.943	11725.917	10116.271	9.390	433.237	33.906
	SD		5.7159	918.5209	9019.2644	9022.0420	9006.3130	4.7565	423.1776	39.3121
	CV (%)		59.8	71.1	89.4	76.9	89.0	50.7	97.7	115.9

T_{max} is represented as the median [minimum-maximum]. n is the number of observations.
Note: PK parameters after repeated doses obtained from patients who had dose-interruption or reduction were excluded from the calculation of descriptive statistics.
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2A 改変

表 2.7.2.2.2.1.2-2　QOD 投与時のサイクル 1 Day 15，Day 17 又は Day 22 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 15, Day 17, or Day 22						
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} [hr]**	**$T_{1/2}$ [hr]**	**C_{max} [ng/mL]**	**AUC_{last} [ng·hr/mL]**	**AUC_{0-48} [ng·hr/mL]**	**R(C_{max})**	**R(AUC_{last})**
8 mg QOD (N=6)	n	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	1.485 [0.60-2.08]	2.010	105.504	471.683	486.271	1.433	1.531
	SD		1.2588	35.9402	329.3705	341.9485	0.8159	0.9111
	CV (%)		62.6	34.1	69.8	70.3	56.9	59.5
16 mg QOD (N=3)	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.000 [1.00-1.92]	2.746	213.464	1047.972	1056.710	1.000	1.351
	SD		1.8862	99.7851	958.0768	951.2633	0.2566	0.4545
	CV (%)		68.7	46.7	91.4	90.0	25.7	33.7
24 mg QOD (N=3)	n	3	2	3	3	3	3	3
	Mean	1.050 [1.00-2.33]	5.988	360.823	2206.227	2211.134	1.260	1.090
	SD		NC	246.0629	1544.7716	1533.2700	0.6397	0.5637
	CV (%)		NC	68.2	70.0	69.3	50.8	51.7
36 mg QOD (N=3)	n	2	2	2	2	2	2	2
	Mean	2.565 [2.05, 3.08]	6.569	735.910	4490.811	4489.822	1.806	2.721
	SD		[6.00,	[1299.17,	[7451.00,	[7451.00,	[2.55,	[4.14,
	CV (%)		7.14]	172.65]	1530.63]	1528.65]	1.07]	1.30]
56 mg QOD (N=3)	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	2.000 [2.00-3.08]	6.235	929.753	4579.394	4588.586	1.339	1.655
	SD		2.8003	597.4458	1595.4344	1605.7829	0.7219	1.0661
	CV (%)		44.9	64.3	34.8	35.0	53.9	64.4
80 mg QOD (N=5)	n	5	5	5	5	5	4	4
	Mean	3.000 [2.00-4.00]	5.280	756.956	6772.541	6854.943	1.152	1.268
	SD		1.1483	246.2733	3128.5015	3047.5327	1.0522	1.0897
	CV (%)		21.7	32.5	46.2	44.5	91.3	86.0

表 2.7.2.2.2.1.2-2 QOD 投与時のサイクル 1 Day 15，Day 17 又は Day 22 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量（続き）

Visit		**Cycle 1 Day 15, Day 17, or Day 22**						
Dose Level	**Statistic**	**T_{max} (hr)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{0-48} (ng·hr/mL)**	**R(C_{max})**	**R(AUC_{last})**
120 mg QOD (N=4)	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	3.170 [3.00-6.08]	10.615	909.673	10641.514	10644.739	1.122	1.224
	SD		8.6858	645.0468	10684.2487	10687.4234	0.6781	0.7888
	CV (%)		81.8	70.9	100.4	100.4	60.4	64.5
160 mg QOD (N=8)	n	3	3	3	2	2	3	2
	Mean	5.570 [2.00-8.00]	3.987	862.828	9135.524	9195.048	0.952	0.702
	SD		1.8816	296.0924	NC	NC	0.2237	NC
	CV (%)		47.2	34.3	NC	NC	23.5	NC
200 mg QOD (N=7)	n	1	NC	1	1	1	1	1
	Mean	2.000 [NC]	NC	845.087	5780.392	6687.045	0.827	0.682
	SD		NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)		NC	NC	NC	NC	NC	NC

T_{max} is represented as the median [minimum-maximum]. n is the number of observations. The minimum and maximum are presented for 36 mg QOD instead of SD and CV (%).
Note: PK parameters after repeated doses obtained from patients who had dose-interruption or reduction were excluded from the calculation of descriptive statistics.
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2A 改変

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の用量比例性に関するパワーモデルの回帰パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2-3 に要約する．パワー回帰モデルを用いた解析において，QOD 投与時の C_{max} の傾きの 90% CI はサイクル 1 の Day 1，若しくはサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 のいずれにおいても 1 を含まず，傾きの推定値はサイクル 1 の Day 1 及びサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 でそれぞれ 0.742 及び 0.718 となり，8～200 mg の用量範囲では C_{max} は用量比例性を下回って増加することが示唆された．一方，AUC（AUC_{inf} 及び AUC_{last}）の傾きの 90% CI はサイクル 1 の Day 1 及びサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 のいずれも 1 を含んでいたことから，AUC は用量比例的に増加することが示された．

表 2.7.2.2.2.1.2-3　QOD 投与時のサイクル 1 の Day 1 及びサイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析）

Regression Parameters (Power Model)							
					90% CI		
Visit	PK Parameter	N	Regression Parameter[a]	Estimate	Lower	Upper	P-value
Day 1	C_{max} (ng/mL)	41	α	3.081	2.526	3.637	< 0.0001
			β	0.742	0.611	0.873	< 0.0001
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	35	α	3.514	2.814	4.214	< 0.0001
			β	1.101	0.933	1.270	< 0.0001
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	41	α	3.723	2.984	4.463	< 0.0001
			β	1.017	0.842	1.191	< 0.0001
Day 15, Day 17, or Day 22	C_{max} (ng/mL)	27	α	3.323	2.543	4.104	< 0.0001
			β	0.718	0.519	0.917	< 0.0001
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	26	α	3.922	2.953	4.890	< 0.0001
			β	1.053	0.803	1.303	< 0.0001

[a] The regression analysis uses power model: $\log(AUC \text{ or } C_{max}) = \alpha + \beta \times \log(dose)$

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.3.2A 改変

2.7.2.2.2.1.3　尿中薬物動態

QOD 投与時の尿中排泄を評価した．尿中排泄率（Ae）（%）は，いずれの投与量においても 0.001%未満であった．腎クリアランス（CL_r）はすべての用量で 0.1 mL/min（0.006 L/hr）未満であり，QOD 投与又は QD 投与で推定された CL/F よりも顕著に低かった（例：20 mg QD の平均 CL/F はサイクル 1 の Day 1 で 18.474 L/hr）．したがって，TAS-120 の消失に対する尿中排泄の寄与はごくわずかであると考えた．

2.7.2.2.2.1.4　脳脊髄液中の TAS-120 の濃度

Phase 1 Expansion パートにおいて原発性 CNS 腫瘍患者 1 名から CSF データが得られた．サイクル 2 Day 1 の投与後 2 時間時点の血漿及び CSF 中濃度は，それぞれ 50.067 及び 0.511 ng/mL であり，血漿に対する CSF の濃度比は 0.01 であった．

2.7.2.2.2.1.5　血清 FGF23 及び血清リンの薬力学解析

腎臓における FGFR1/a-Klotho 複合体はリンの恒常性維持に関与するため，FGF23-FGFR1 シグナル伝達の阻害は高リン血症を引き起こす．FGF23 の発現は FGFR シグナルにより調節されてい

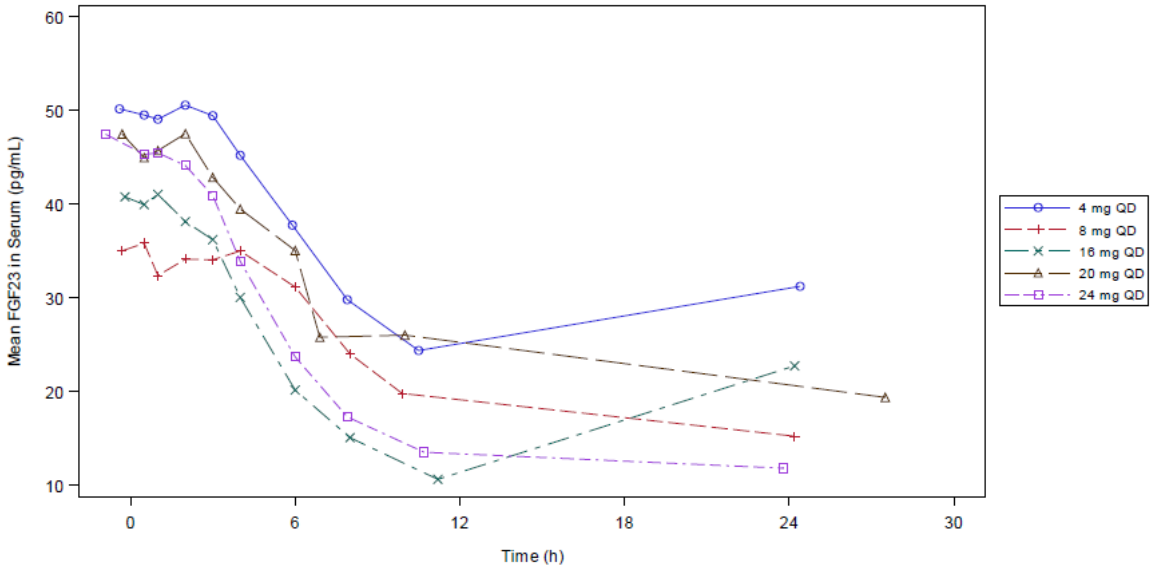
ると考えられており，FGFR シグナル伝達を阻害することで腎臓におけるリンの再吸収が増加すると，続くフィードバック機構として FGF23 の発現が上昇すると考えられている．したがって，FGF23 及びリンの血清中濃度を FGFR 阻害のバイオマーカーとして使用できる可能性があると考えた．

血清中 FGF23 濃度の評価

QD 及び QOD 投与時の FGF23 の平均血清中濃度-時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.2.2.2.1.5-1 及び図 2.7.2.2.2.1.5-2 に示す．QD 及び QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 では，血清中 FGF23 濃度は本剤投与後，最初にベースライン値（範囲：14.2～135 pg/mL）から低下し，投与後 8～24 時間で最低値に達し，その後 24～48 時間でベースライン値又はそれ以上に上昇した．すべての用量レベルで本剤の反復投与後の平均血清中 FGF23 濃度は QOD コホート及び QD コホートの両方でサイクル 1 Day 1 のベースライン値（範囲はそれぞれ 14.2～101 pg/mL 及び 18.5～135 pg/mL）と比較して著しく上昇した．血清中 FGF23 濃度の上昇は，本剤の用量に依存する傾向を示した．初回投与後と同様，反復投与後でも本剤投与後に FGF23 濃度が最初に低下したが，これはサイクル 1 の Day 1 と比較して全体的に顕著ではなかった．

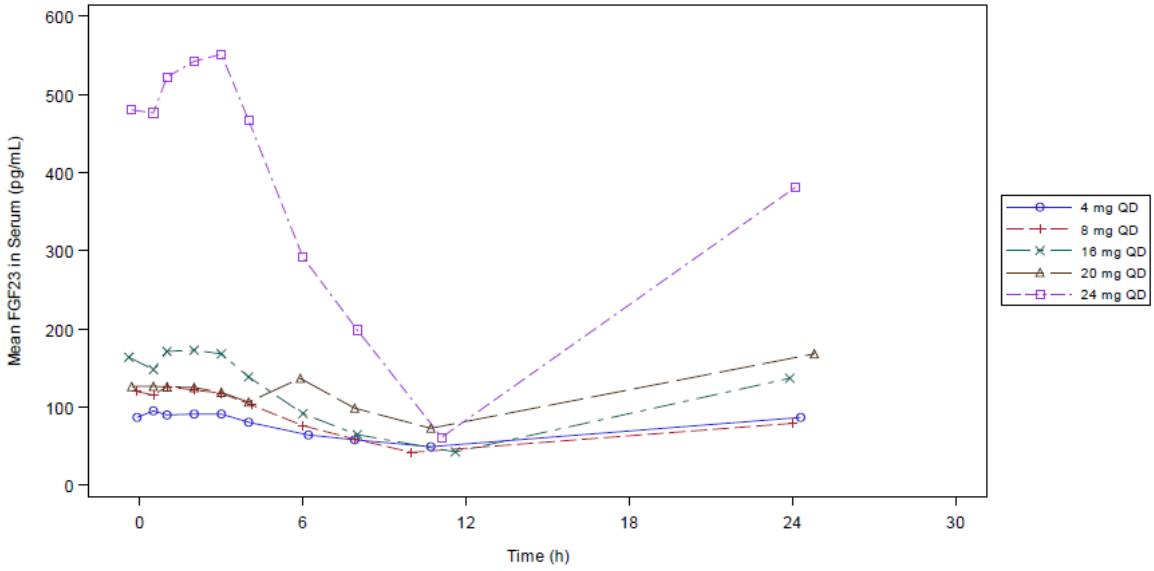
以上より，FGF23 の血清中動態の変化は，いずれの投与スケジュールにおいても TAS-120 が標的である FGFR に結合していることを示しており，非臨床モデルで観察された結果と一致した．

Cycle 1 Day 1



4 mg (N=4), 8 mg (N=5), 16 mg (N=14), 20 mg (N=7), 24 mg (N=14)

Cycle 1 Day 21

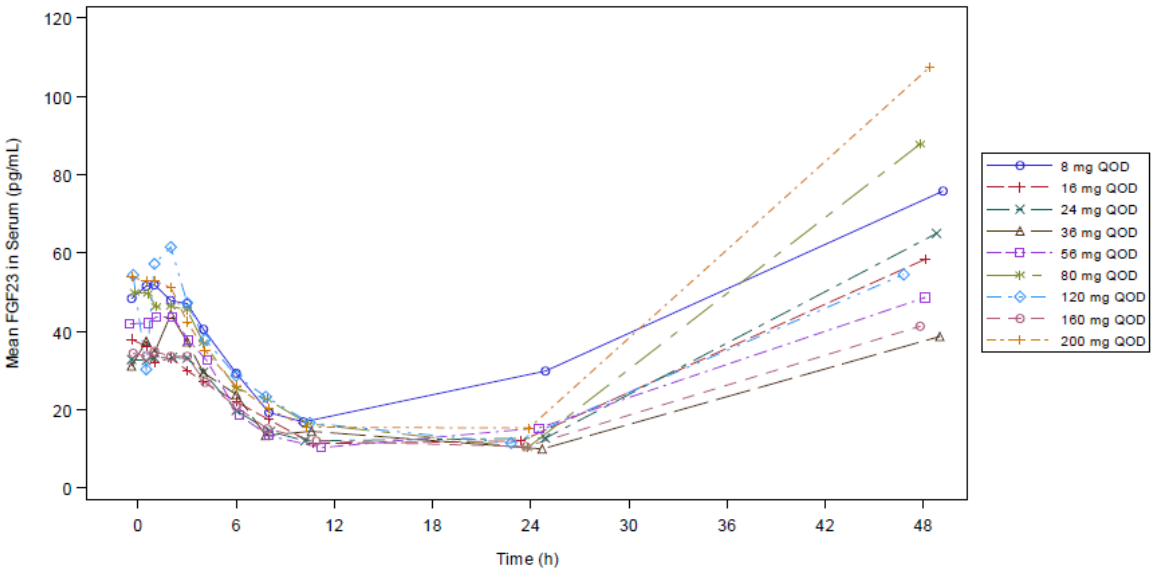


4 mg (N=3), 8 mg (N=5), 16 mg (N=11), 20 mg (N=5), 24 mg (N=11)

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 14.4.3.2B 改変

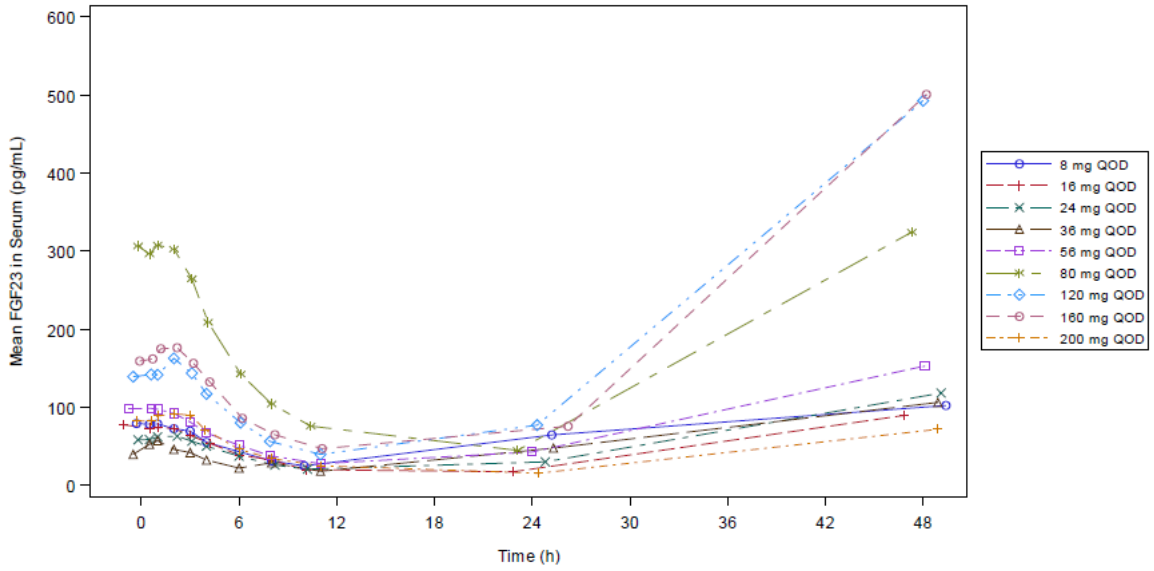
図 2.7.2.2.2.1.5-1　QD 投与時の平均血清中 FGF23 濃度

Cycle 1 Day 1



8 mg (N=6), 16 mg (N=3), 24 mg (N=3), 36 mg (N=3), 56 mg (N=3), 80 mg (N=5), 120 mg (N=4), 160 mg (N=8), 200 mg (N=7)

Cycle 1 Day 15, Day 17, or Day 22



8 mg (N=5), 16 mg (N=3), 24 mg (N=3), 36 mg (N=2), 56 mg (N=3), 80 mg (N=5), 120 mg (N=4), 160 mg (N=7), 200 mg (N=4)

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 14.4.3.2A 改変

図 2.7.2.2.2.1.5-2　QOD 投与時の平均血清中 FGF23 濃度

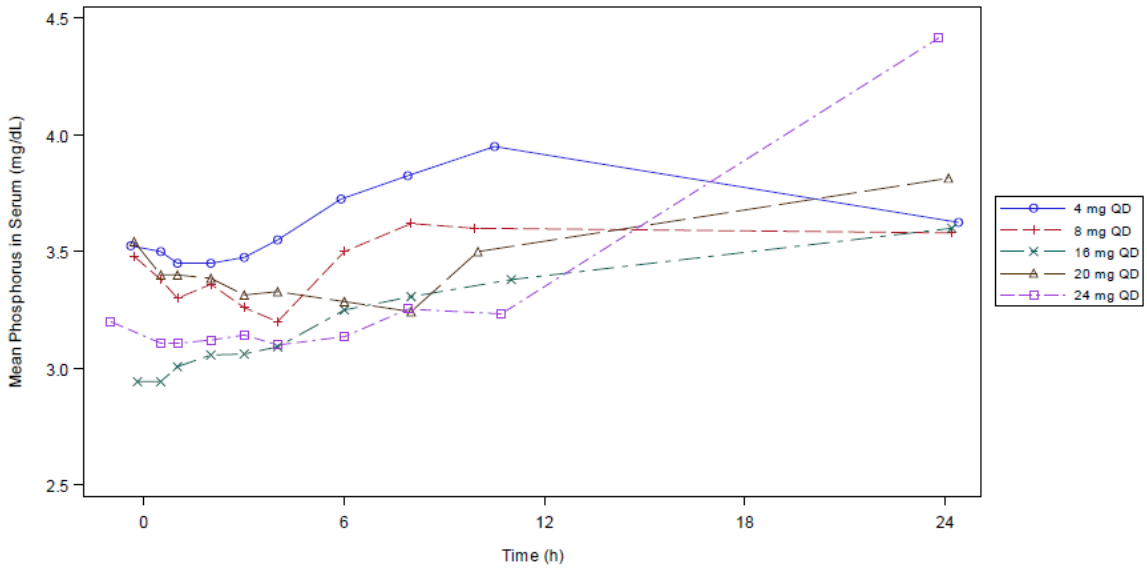
血清リン濃度の評価及び PK／薬力学の相関

QD 及び QOD 投与時のリンの平均血清中濃度-時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.2.2.2.1.5-3 及び図 2.7.2.2.2.1.5-4 に示す．サイクル 1 の Day 1 では，QOD 及び QD の両投与コホートにおいて，ベースラインの血清リン濃度（範囲：1.7～4.6 mg/dL）は本剤投与後約 4～12 時間で上昇した．本剤の反復投与後は，QOD 投与及び QD 投与のサイクル 1 Day 1 のベースライン値（範囲はそれぞれ 1.7～4.6 mg/dL 及び 1.8～4.4 mg/dL）と比較して上昇した．血清リン濃度の上昇は，本

剤の用量依存性の傾向を示した．全体として，本剤反復投与後の血清リン濃度の上昇は QOD コホートと QD コホートで同様であった．

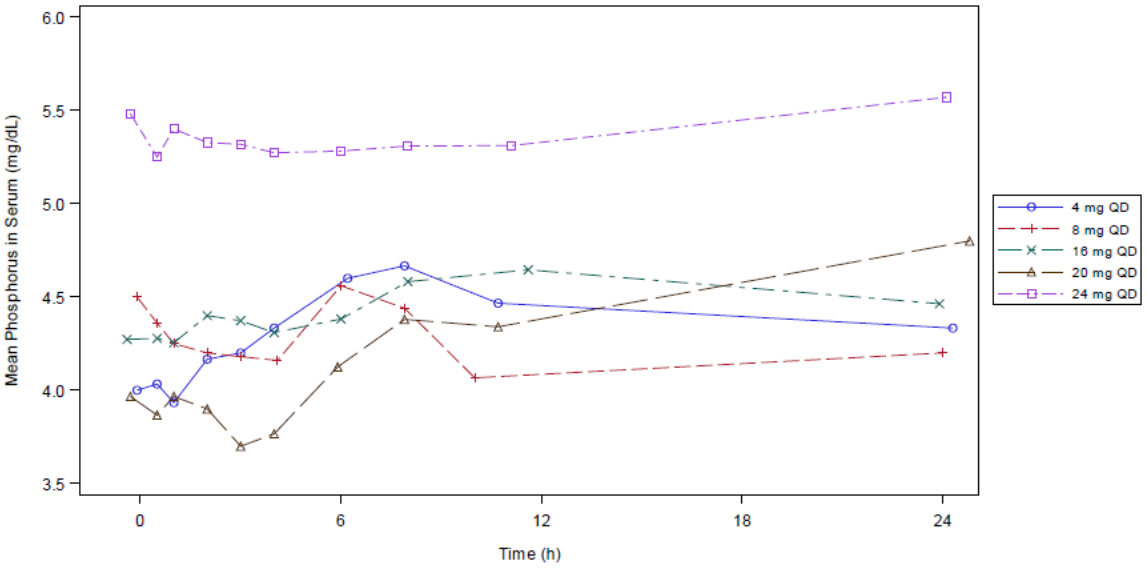
以上より，本剤投与後に認められる血清リン濃度の変化は，FGFR1 阻害により予想される血清リン濃度の上昇（すなわち，腎臓の近位尿細管での FGFR1 阻害による FGF23 に関連する尿中リン排泄の低下）と一致している．したがって，観察された血清リン濃度の上昇は，TAS-120 と標的である FGFR との結合を反映していると考える．

Cycle 1 Day 1



4 mg (N=4), 8 mg (N=5), 16 mg (N=14), 20 mg (N=7), 24 mg (N=14)

Cycle 1 Day 21

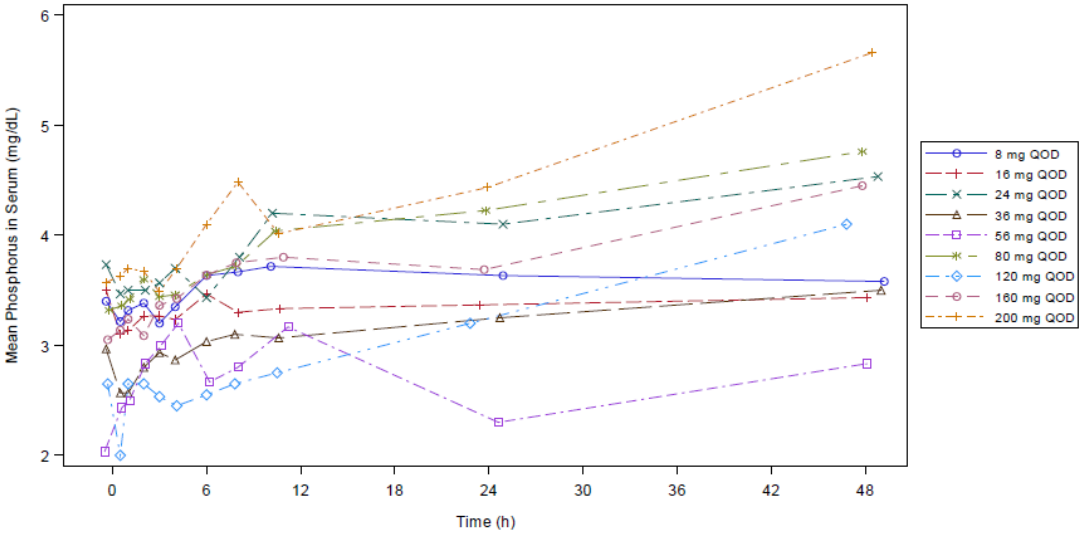


4 mg (N=3), 8 mg (N=5), 16 mg (N=11), 20 mg (N=5), 24 mg (N=11)

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 14.4.3.1B 改変

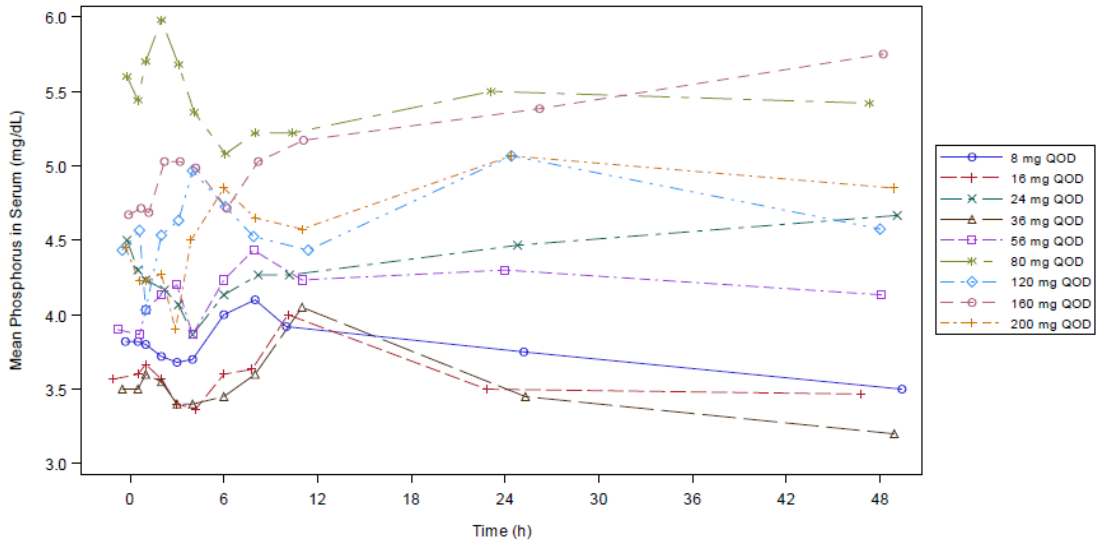
図 2.7.2.2.2.1.5-3　QD 投与時の平均血清リン濃度

Cycle 1 Day 1



8 mg (N=6), 16 mg (N=3), 24 mg (N=3), 36 mg (N=3), 56 mg (N=3), 80 mg (N=5), 120 mg (N=4), 160 mg (N=8), 200 mg (N=7)

Cycle 1 Day 15, Day 17, or Day 22

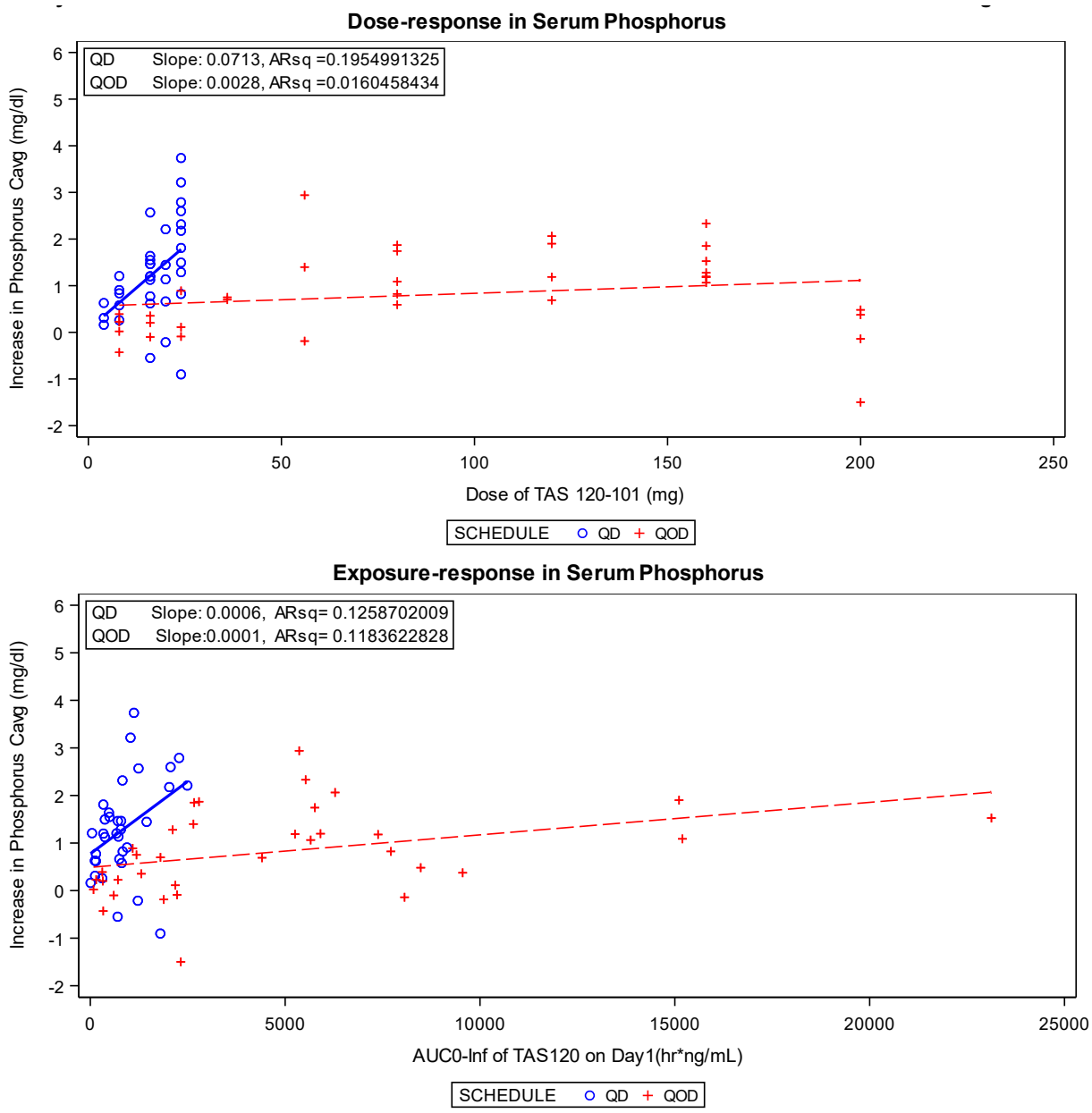


8 mg (N=5), 16 mg (N=3), 24 mg (N=3), 36 mg (N=2), 56 mg (N=3), 80 mg (N=5), 120 mg (N=4), 160 mg (N=7), 200 mg (N=4)

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 14.4.3.1A 改変

図 2.7.2.2.2.1.5-4　QOD 投与時の平均血清リン濃度

反復投与後の C_{avg} の上昇と本剤の用量又は AUC_{inf} との相関を図 2.7.2.2.2.1.5-5 に示す．血清リン濃度と本剤の用量又は AUC_{inf} との相関関係を評価した結果，いずれの投与スケジュールでも，C_{avg} の上昇は用量及び AUC_{inf} に依存的であった．回帰パターンから明らかなように，QD 投与群では QOD 投与群と比較して，C_{avg} の上昇と本剤の用量及び AUC_{inf} との間に急峻な関係が認められた．



第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Figure 23 及び Figure 24

図 2.7.2.2.2.1.5-5　血清リン濃度の上昇と本剤の用量又は AUC_{inf} との相関関係

2.7.2.2.2.2　10059010 試験 Dose Escalation パート：日本人集団における薬物動態

主目的

10059010 試験の Dose Escalation パートの主目的は，標準治療の選択肢がない日本人の進行固形癌患者を対象に，MTD 及び RD の特定を含む本剤の安全性プロファイルを検討することであった．

方法

本試験は，進行固形癌患者を対象に本剤の安全性，忍容性，PK，薬力学及び抗腫瘍活性を評価する非盲検，非ランダム化，用量漸増，2 段階第 1 相試験の用量漸増パートであった．最初に QOD Step 1 で Accelerated Titration 法により用量漸増を行い，その後の QOD Step 2 で 3 + 3 デザインを用いて用量漸増を行った．QD 投与はすべて 3 + 3 デザインを用いて実施した．すべての

患者が 21 日間の投与サイクルで本剤の投与を受けた．MTD は，サイクル 1 で用量制限毒性（DLT）の発現割合が 33%を超えない最高用量レベルとした．

QOD 投与は開始用量を 8 mg/body（レベル 1）とし，160 mg/body まで 8 段階（8，16，24，36，56，80，120，160 mg）漸増した．レベル 8 の 160 mg/body を最高用量レベルとした．QD 投与では，TAS-120-101 試験で安全性と忍容性が確認された 16 mg を開始用量とし，最高用量は 20 mg とした．16 mg 及び 20 mg では DLT が認められず，MTD に到達しなかったことから，QD 投与時の RD は 20 mg と決定した．

血液試料は，QOD 投与ではサイクル 1 の Day 1（初回投与）及び 3 週目の水曜日（実際は Day 13，Day 15 又は Day 20）（反復投与後）に，QD 投与ではサイクル 1 の Day 1 及び Day 21 に，0 分（投与前），投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，12，24 時間及び 48 時間（QOD 投与のみ）に採取した．尿試料は，QOD 投与のみで投与 24 時間前～0 時間，本剤単回投与後 0～12，12～24 及び 24～48 時間に採取した．

投与中断又は減量後に患者から得られた反復投与後の PK パラメータは，記述統計量の算出から除外した．パワーモデルの回帰分析を用いて PK パラメータの用量比例性を評価した．単回投与（サイクル 1 の Day 1）及び反復投与（3 週目の水曜日）の用量比例性は，QOD 投与でのみ評価した．検討した PK パラメータは，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}（単回投与のみ）であった．R 値として単回投与と反復投与間の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）の幾何平均の比（GMR）及び対応する 90% CI を用量レベル別に推定した．評価可能な被験者数が 2 名以下の場合，GMR 及び 90% CI は算出せず，NC とした．

本試験の用量漸増期間中に採取した血漿試料及び尿試料を用いて，液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）及び紫外線（UV）検出器により予備的な TAS-120 の代謝物プロファイリングを実施した．

本試験では，20 mg QD 投与においてのみ，コルチゾールの血漿中及び尿中濃度並びに 6β-ヒドロキシコルチゾール（6β-OHF）の尿中濃度を測定し，本剤反復投与中の肝 CYP3A 活性を評価した．コルチゾールの血漿中濃度，コルチゾール及び 6β-OHF の尿中濃度は，LC/MS/MS を用いたバリデートされた生体試料分析法にて測定した．コルチゾール及び 6β-OHF のバリデーション，パーシャルバリデーション並びに生体試料分析報告書をそれぞれ第 5.3.1.4.13 項，第 5.3.1.4.14 項及び第 5.3.1.4.15 項に示す．本剤反復投与中の肝 CYP3A 活性を評価するため，QD 投与のサイクル 1 Day 1 及び Day 21 における自然対数（ln）変換した尿中 6β-OHF／コルチゾール比及び生成クリアランス（CL_f，尿中 6β-OHF 量／血漿中コルチゾール AUC 比）を混合効果モデルにより解析した．モデルには，日を固定効果，被験者を変量効果として含めた．混合効果モデルから推定された最小二乗平均値（LSM）の差及びその 90% CI を逆変換し，サイクル 1 の Day 1 と Day 21 の幾何 LSM の比とその 90% CI を求めた．

結果

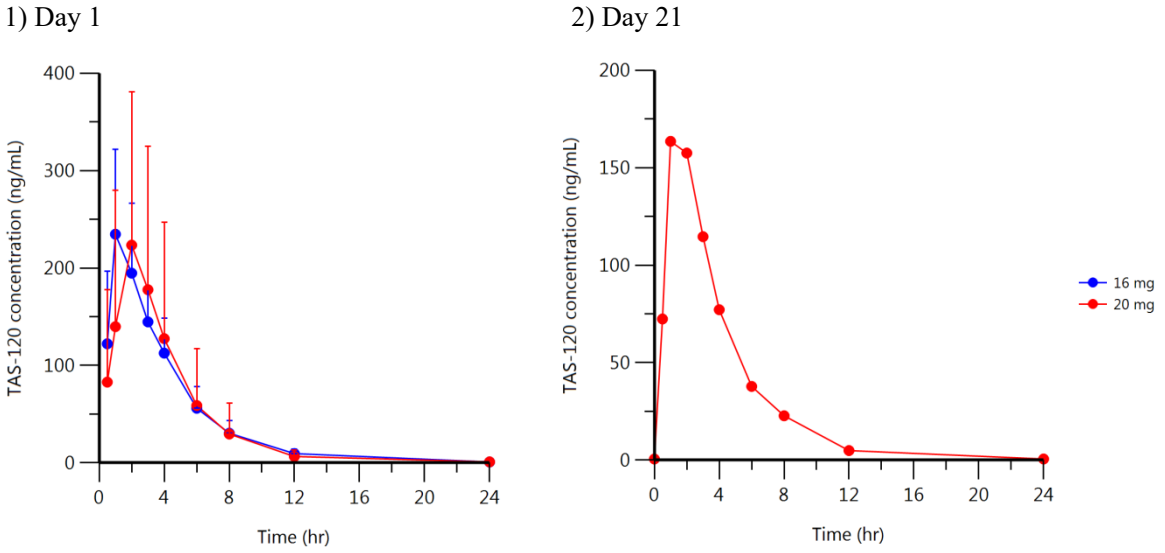
合計 39 名から 10059010 試験の評価可能な PK データが得られた．QOD 投与では 29 名から，QD 投与では 10 名からそれぞれ PK データが得られた．

2.7.2.2.2.2.1　　1 日 1 回投与時の血漿中薬物動態

本剤投与後の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）を図 2.7.2.2.2.2.1-1 に示す．サイクル 1 Day 1 の TAS-120 の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2.2.2.1-1 に要約する．QD 投与

では，投与中断又は減量のため，サイクル 1 Day 21 の PK 結果が評価可能であったのは 2 名のみであった．そのため，蓄積性の統計学的な評価は実施しなかった．

QD 投与で本剤 20 mg を初回投与したときの血漿中濃度は，T_{max} 中央値 2.00 時間で平均 C_{max} が 253 ng/mL に達し，平均 $T_{1/2}$ は 2.18 時間，平均 AUC_{inf} は 983 ng·hr/mL となった．QD 投与で本剤 20 mg を 21 日間反復投与したとき，評価可能な 2 名の C_{max} の個別値はそれぞれ 158 ng/mL 及び 187 ng/mL，T_{max} はそれぞれ 0.98 時間及び 1.90 時間，$T_{1/2}$ はそれぞれ 3.50 時間及び 2.59 時間，AUC_{last} はそれぞれ 557 ng·hr/mL 及び 896 ng·hr/mL であった．16 mg QD 投与を受けたすべての患者がサイクル 1 Day 21 よりも前に投与を中断したため，定常状態の PK は評価できなかった．



Note: The scheduled sampling times were used for plotting. Each plot and bar represent the mean and standard deviation, respectively (N=3 for 16 mg, N=7 for 20 mg)
第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Figure 11 改変

図 2.7.2.2.2.2.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 21 における TAS-120 の平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.2.2.1-1　QD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
16	Mean	235	0.95	1010	1015	1018	2.68	3.92	63.4	17.13
	SD	87	(0.95-	330	322	324	0.48	0.55	12.8	6.66
	CV (%)	37.2	0.95)	32.6	31.7	31.8	18.0	14.0	20.1	38.9
	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
20	Mean	253	2.00	977	981	983	2.18	3.68	98.9	34.78
	SD	161	(1.00-	714	716	717	0.83	1.10	73.3	30.58
	CV (%)	63.4	3.95)	73.0	72.9	72.9	38.0	29.8	74.2	87.9
	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7

T_{max} is represented as the median (minimum-maximum).
第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 39 改変

2.7.2.2.2.2.2　週 3 回投与時の血漿中薬物動態

サイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 の TAS-120 の PK パラメータの記述統計量をそれぞれ表 2.7.2.2.2.2.2-1 及び表 2.7.2.2.2.2.2-2 に要約する．PK パラメータの用量比例性を評価するためのパワーモデルの回帰パラメータを表 2.7.2.2.2.2.2-3 に要約する．

C_{max} 及び AUC_{last} の CV%はそれぞれ 13.9%～57.8%及び 14.3%～59.8%であった．$T_{1/2}$ の平均値及び T_{max} の中央値はサイクル 1 の Day 1 とサイクル 1 の Day 13，Day 15 又は Day 20 で同程度であった．パワーモデルの回帰分析では，すべての PK パラメータが用量比例性の許容基準を満たしたことから，QOD 投与で本剤を単回投与及び反復投与したときの血漿中曝露量は，160 mg まで用量に比例することが示された．QOD 投与で 160 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の R 値はそれぞれ 0.85（90% CI：0.37～1.98）及び 1.44（90% CI：0.91～2.30）であり（報告書 [redacted]DC04），36～160 mg でほぼ一定であったことから，QOD 投与での反復投与による明らかな蓄積性はないと考えた．

表 2.7.2.2.2.2.2-1　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
8	Mean	135	1.87	387	390	390	1.58	3.29	46.9	20.5
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	Mean	189	1.95	1137	1189	1192	5.72	7.31	110.7	13.42
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	Mean	204	1.95	621	623	623	1.55	2.98	86.3	38.49
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	Mean	348	1.92	1502	1524	1527	3.94	5.18	148.5	24.41
	SD	48	(0.95-	351	329	326	1.92	1.01	107.9	5.82
	CV (%)	13.9	2.92)	23.4	21.6	21.4	48.7	19.5	72.7	23.9
	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
56	Mean	545	1.97	3707	3709	3749	6.93	7.56	211.0	20.45
	SD	180	(1.95-	2218	2216	2247	2.80	2.85	186.7	11.78
	CV (%)	32.9	2.00)	59.8	59.8	59.9	40.4	37.7	88.5	57.6
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
80	Mean	866	1.95	5472	5477	5490	5.48	5.86	143.9	20.75
	SD	366	(0.52-	2653	2646	2656	1.45	1.78	86.4	16.22
	CV (%)	42.3	2.87)	48.5	48.3	48.4	26.4	30.3	60.1	78.2
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

表 2.7.2.2.2.2.2-1 QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量（続き）

Visit		Cycle 1 Day 1								
Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
120	Mean	1310	2.49	10792	10791	9957	6.64	10.47	128.2	14.03
	SD	452	(1.85-	3782	3780	4131	1.08	3.73	48.2	7.22
	CV (%)	34.5	3.98)	35.0	35.0	41.5	16.3	35.6	37.6	51.5
	N	4	4	4	4	3	3	3	3	3
160	Mean	1578	2.46	10589	10590	10677	7.11	7.70	164.7	15.67
	SD	515	(1.92-	2559	2558	2519	2.47	2.22	83.3	3.56
	CV (%)	32.7	4.07)	24.2	24.2	23.6	34.8	28.8	50.6	22.7
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

T_{max} is represented as the median (minimum-maximum).
第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 37 改変

表 2.7.2.2.2.2.2-2 QOD 投与時のサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量

Visit		Cycle 1 Day 13, Day 15, or Day 20							
Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$R(C_{max})$	$R(AUC_{last})$
8	Mean	167	2.00	653	663	663	1.74	1.24	1.69
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
16	Mean	182	2.90	1576	1576	1580	5.27	0.96	1.39
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
24	Mean	146	3.98	499	502	502	1.47	0.72	0.80
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CV (%)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
36	Mean	317	1.93	2169	2185	2160	3.64	0.88	1.51
	SD	183	(1.88-	310	295	413	0.89	0.44	0.47
	CV (%)	57.8	12.18)	14.3	13.5	19.1	24.4	49.7	30.9
	N	3	3	3	3	2	2	3	3
56	Mean	643	1.95	4893	4897	4919	5.12	1.25	1.36
	SD	136	(0.95-	2844	2840	2858	1.77	0.36	0.44
	CV (%)	21.2	6.05)	58.1	58.0	58.1	34.6	28.8	32.5
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

表 2.7.2.2.2.2.2-2　QOD 投与時のサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 における TAS-120 の血漿中 PK パラメータの記述統計量（続き）

Visit		Cycle 1 Day 13, Day 15, or Day 20							
Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$R(C_{max})$	$R(AUC_{last})$
80	Mean	899	2.87	7394	7394	7434	6.44	0.96	1.25
	SD	277	(1.93-	3731	3731	3758	1.09	0.09	0.25
	CV (%)	30.8	6.03)	50.5	50.5	50.6	16.9	9.1	20.0
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
120	Mean	1093	2.98	11966	11968	12386	8.19	1.02	1.27
	SD	297	(2.90-	4157	4161	4822	4.95	0.34	0.29
	CV (%)	27.2	6.00)	34.7	34.8	38.9	60.4	33.2	23.1
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
160	Mean	1444	2.93	15254	13920	13964	5.83	1.05	1.54
	SD	509	(2.88-	4787	4868	4876	1.29	0.82	0.64
	CV (%)	35.2	11.92)	31.4	35.0	34.9	22.2	78.2	41.6
	N	4	4	4	3	3	3	4	4

Abbreviations: AUC_{0-48} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours; $R(AUC_{last})$ = accumulation ratio calculated based on AUC_{last}; $R(C_{max})$ = accumulation ratio calculated based on C_{max}
T_{max} is represented as the median (minimum-maximum).
Note: PK parameters after repeated doses obtained from patients who had dose-interruption or reduction were excluded from the calculation of descriptive statistics.
第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 38 改変

表 2.7.2.2.2.2.2-3　QOD 投与時のサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 13，Day 15 又は Day 20 における TAS-120 の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）の用量比例性解析（パワーモデルを用いた回帰分析）

Visit	PK parameters	N	LOF P-value	Intercept (α)		Slope (β)	
				Point estimate	90% CI	Point estimate	90% CI
Day 1	C_{max}	28	0.8822	1.1478	0.8749 - 1.4207	0.9178	0.7719 - 1.0637
	AUC_{last}	28	0.6349	1.3928	0.9894 - 1.7963	1.2033	0.9876 - 1.4190
	AUC_{inf}	27	0.7300	1.4366	1.0331 - 1.8401	1.1771	0.9605 - 1.3938
Day 13, Day 15 or Day 20	C_{max}	24	0.3081	1.2144	0.8871 - 1.5417	0.8781	0.6991 - 1.0570
	AUC_{last}	24	0.3909	1.5508	1.0936 - 2.0080	1.1825	0.9325 - 1.4324

$Y = \alpha + \beta \times X$, where X = log (Dose) and Y = log (PK parameters)
第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 41 改変

2.7.2.2.2.2.3　尿中薬物動態

QOD 投与（8～160 mg）での初回投与後，TAS-120 の平均 Ae は 0.00%～0.02%であり，CL_r は 0.00521 L/hr 以下であったことから，未変化体の腎排泄はごくわずかであることが示唆される．

2.7.2.2.2.2.4　進行固形癌患者を対象とした TAS-120 の探索的代謝物プロファイリング

[redacted]DA05 試験において，患者から採取した血漿及び尿中の TAS-120 の代謝物プロファイルを探索的に検討した．

UV クロマトグラフィ分析により，TAS-120 が血漿試料中の主要成分であることが示された．血漿試料中の代謝物としてシステイニルグリシン抱合体及びシステイン抱合体が認められた．尿中の代謝物として，UV クロマトグラム上でグルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，*N*-アセチルシステイン抱合体，システイン抱合体，酸化体，*O*-脱メチル体，ジヒドロジオール体及び水和体が認められた．

2.7.2.2.2.2.5　肝 CYP3A 活性の内因性マーカー

本剤が尿中 6β-OHF／コルチゾール比及び CL_f に及ぼす影響を統計解析した結果を表 2.7.2.2.2.2.5-1 に示す．

Day 1 及び Day 21 の間の幾何 LSM の推定比は，尿中 6β-OHF／コルチゾール比が 1.24（90% CI：0.96～1.60），CL_f が 1.05（90% CI：0.78～1.42）であり，本剤を反復投与してもこれらの内因性肝 CYP3A マーカーに有意な影響を及ぼさないことが示された．この比較は初回投与前のマーカー値との比較ではないことに留意すべきであるが，これらのデータから，本剤 20 mg QD 反復投与は初回投与後と比較して肝 CYP3A 活性を変化させないことが示唆される．

表 2.7.2.2.2.2.5-1　サイクル 1 の Day 1 及び Day 21 の尿中 6β-OHF／コルチゾール比及び CL_f の幾何 LSM の比及び 90% CI

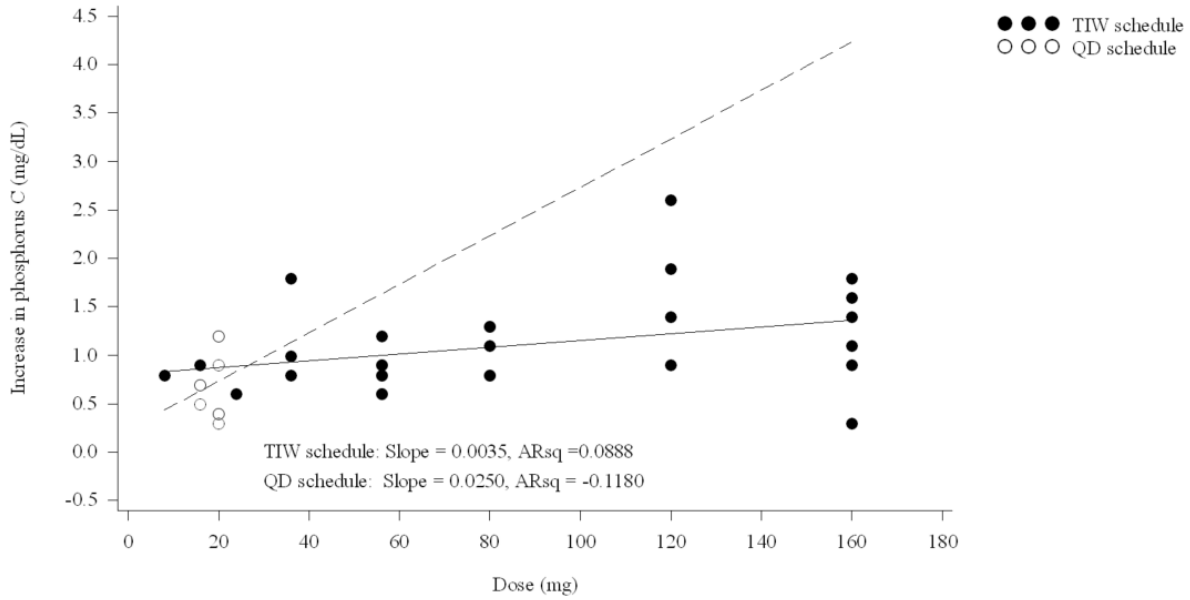
		Geometric LSM ratio (Day 21 / Day 1)	
Parameter	**N**	**Point Estimate**	**90% CI**
Urinary 6β-OHF / cortisol ratio	6	1.24	0.96 - 1.60
CL_f	6	1.05	0.78 - 1.42

第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 44 改変

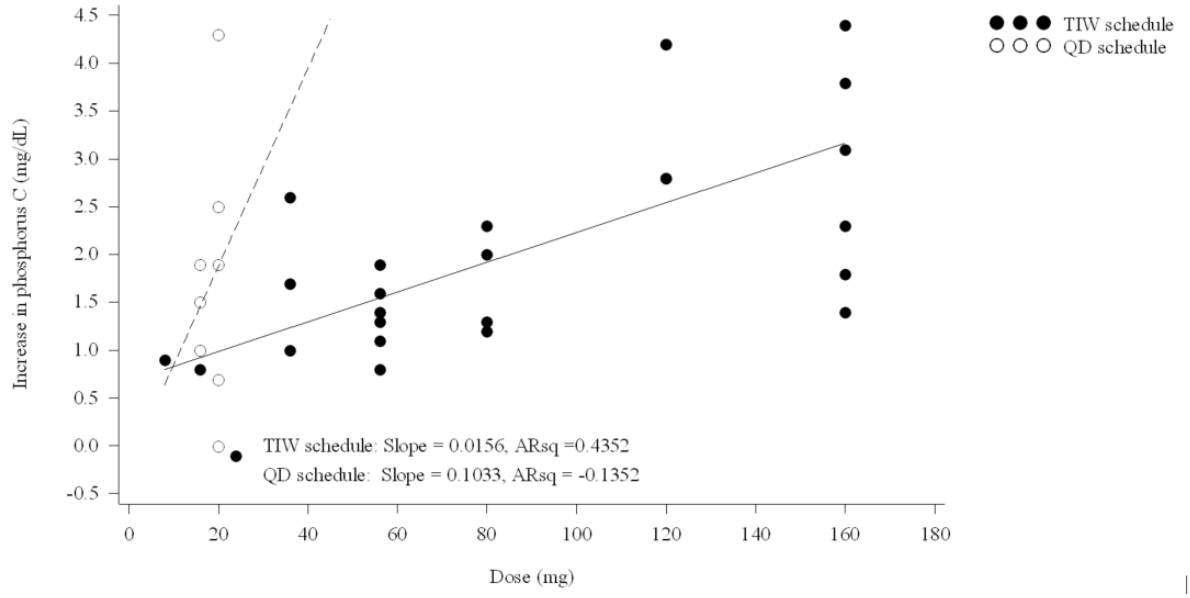
2.7.2.2.2.2.6　血清リンの薬力学解析

単回及び反復投与後の C_{avg} の上昇と本剤の用量との相関を図 2.7.2.2.2.2.6-1 に示す．血清リン濃度と本剤の用量との相関関係を評価した結果，いずれの投与スケジュールでも，C_{avg} の上昇は用量に依存的であった．回帰パターンから明らかなように，QD 投与群では QOD 投与群と比較して，C_{avg} の上昇と本剤の用量との間に急峻な関係が認められた．

Cycle 1 Day 1



Cycle 1 Day 13, Day 15, Day 20 or Day 21



TIW = QOD
Note: Phosphorus C indicates C_{avg}.

第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Addendum Figure 13 改変

図 2.7.2.2.2.2.6-1 血清リン濃度の上昇と本剤の用量との相関関係

2.7.2.2.3 健康成人被験者を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 10059020 試験：液体充填硬カプセル剤と即放性フィルムコーティング錠間のバイオアベイラビリティの比較

主目的

10059020 試験の主目的は，FCT と LFHC の治験用製剤の PK パラメータを比較評価することであった.

方法

本試験は，健康成人男性被験者を対象に TAS-120 の PK 及び安全性を評価する非盲検，ランダム化，2 期，2 投与順序，2 単回投与，クロスオーバー，第 1 相試験であった．24 名の被験者を 2 群（A 群又は B 群）に 12 名ずつランダムに割り付けた．A 群では，20 mg（1 × 20 mg）の FCT を Day 1 に投与し，6 日間のウォッシュアウト期間後に 20 mg（1 × 20 mg）の LFHC を Day 8 に投与した．B 群では，20 mg の LFHC を Day 1 に投与し，6 日間のウォッシュアウト期間後に 20 mg の FCT を Day 8 に投与した．

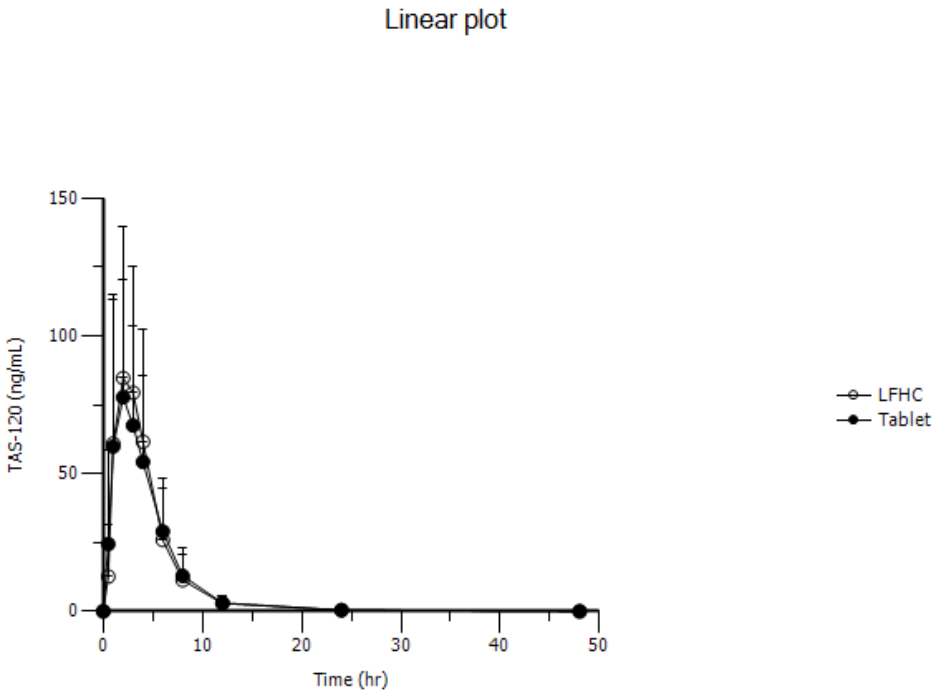
本試験に組み入れたすべての被験者から，Day 1（初回投与）及び Day 8（6 日間のウォッシュアウト期間後の 2 回目投与）の治験薬投与直前（0 時間），投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，12，24 及び 48 時間の時点で PK 用血液試料を採取し，TAS-120 の血漿中濃度を測定した．

主要評価項目は C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} とした．クロスオーバーANOVA を用いて対数パラメータの平均値の差の 90% CI を算出し，FCT と LFHC との間で TAS-120 の PK を比較した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR の 90% CI が生物学的同等性の許容域内（0.80～1.25）である場合，2 製剤（FCT 及び LFHC）の BA は同等であると判断した．T_{max} は Wilcoxon の符号付き順位検定により 2 製剤間で比較した．

結果

2 製剤の平均血漿中濃度-時間曲線を図 2.7.2.2.3.1-1 に示す．2 製剤の平均血漿中濃度-時間プロファイルは類似していた．2 回目の投与期間の投与前に採取した血漿試料中には，いずれの被験者にも TAS-120 は検出されなかったことから，2 投与期間の間に設けた 6 日間のウォッシュアウト期間は TAS-120 を完全に消失させる期間として適切であったことが示唆された．

LFHC 及び FCT 投与後の TAS-120 の PK パラメータを表 2.7.2.2.3.1-1 に示す．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR（FCT／LFHC）及び 90% CI を表 2.7.2.2.3.1-2 に示す．C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び AUC_{inf} の GMR（90% CI）の点推定値は，それぞれ 0.991（0.834～1.177），1.050（0.939～1.175）及び 1.093（0.973～1.228）であり，生物学的同等性の許容域内（0.80～1.25）であった．クロスオーバーANOVA の結果によると，いずれの PK パラメータについても FCT と LFHC 間に統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．T_{max} についての Wilcoxon の符号付き順位検定の結果，LFHC 製剤と FCT 製剤間に統計学的有意差は認められなかった（$p = 0.7727$）．



Note: Each plot and bar represent the mean and standard deviation, respectively (N=24 per treatment group). FCT is indicated as Tablet.
第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR Figure 11.4.1.1-1

図 2.7.2.2.3.1-1　FCT 及び LFHC 投与後の TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル

表 2.7.2.2.3.1-1　LFHC 及び FCT 投与後の TAS-120 の PK パラメータ

Formulation	Descriptive statistics	Kel (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
LFHC	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Arithmetic mean	0.364	2.28		106.3	424	419	195.8	67.7	3.97
	SD	0.144	1.05	2.00* (1.00, 4.00)	50.0	248	245	117.0	42.8	0.94
	CV (%)	39.5	46.2		47.1	58.3	58.4	59.8	63.2	23.8
	gMean	0.334	2.07		95.3	358	354	169.2	56.6	3.86
	gCV (%)	45.9	45.9		52.2	67.4	67.3	59.1	67.3	24.5
FCT	N	22	22	24	24	24	22	22	22	22
	Arithmetic mean	0.405	2.22		102.6	412	428	154.0	53.5	4.08
	SD	0.182	1.33	2.00* (1.00, 6.00)	38.1	166	149	78.9	21.5	1.59
	CV (%)	44.9	60.1		37.1	40.2	34.8	51.3	40.2	38.9
	gMean	0.360	1.92		94.4	376	401	138.3	49.8	3.78
	gCV (%)	56.2	56.2		47.9	48.8	39.4	48.5	39.4	42.4

Note: Asterisks indicate the medians with minimum-maximum ranges in parentheses.
第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR Table 11.4.1-1 and Table 11.4.1-2

表 2.7.2.2.3.1-2　TAS-120 の C_{max}，AUC_{0-48} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（FCT／LFHC）及び 90%信頼区間

PK parameter	GMR	90% CI Lower	90% CI Upper
C_{max}	0.991	0.834	1.177
AUC_{0-48}	1.050	0.939	1.175
AUC_{inf}	1.093	0.973	1.228

第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR Table 11.4.1-3

結論

本剤の治験用製剤である LFHC と FCT の BA は統計学的に同等であった.

2.7.2.2.3.2　TAS-120-102 試験：TAS-120 の薬物動態に対する食事の影響

主目的

TAS-120-102 試験の主目的は，健康成人被験者を対象に空腹時及び食後に経口投与したときの TAS-120 の PK に対する食事の影響を評価することであった.

方法

本試験は，健康成人被験者を対象に本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 錠）を空腹時及び食後に投与したときの PK プロファイルに対する食事の影響を明らかにする単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー，第 1 相試験であった.

治験薬及び用量は以下のとおりであった.

- 投与 A：Day 1 の空腹時に本剤 20 mg を単回投与
- 投与 B：Day 8 の食後に本剤 20 mg を単回投与

投与は Day 1 及び Day 8 の朝に行った.

投与順序は以下のとおりであった.

- 第 1 期：投与 A の後，投与 B（A B）

・　第 2 期：投与 B の後，投与 A（B A）

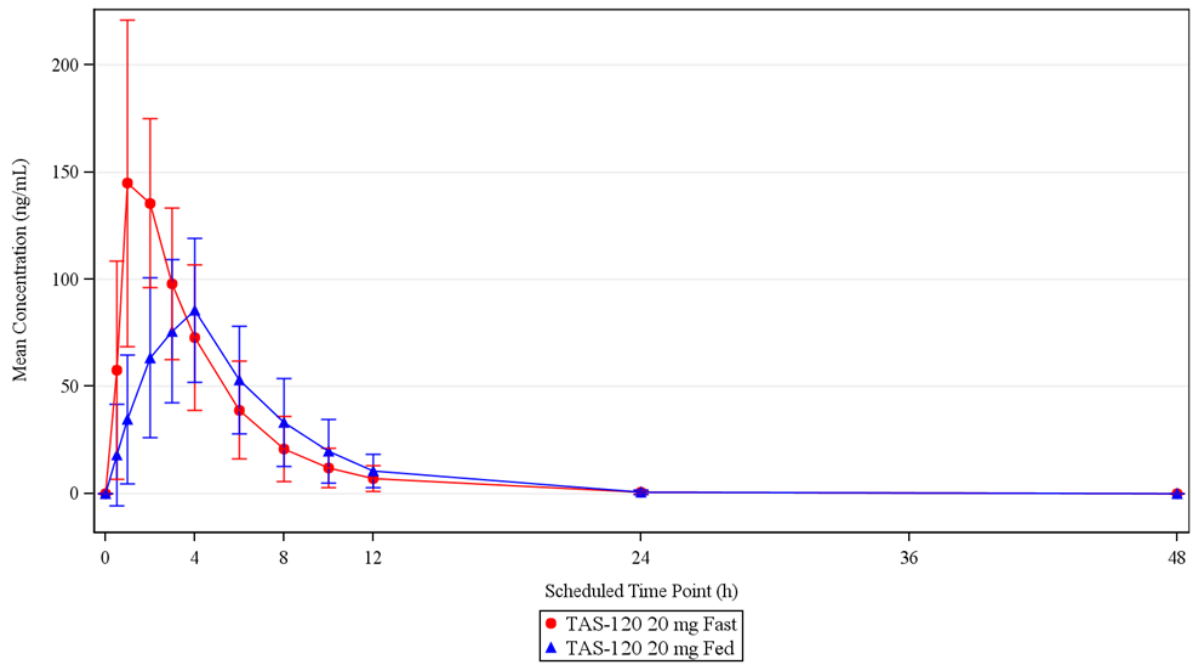
PK 用血液試料を採取し，TAS-120 の血漿中濃度を測定した．食後投与では高脂肪（食事の総カロリー含有量の 50%）・高カロリー（900～1000 カロリー）食摂取後に投与し，空腹時投与では 10 時間以上絶食後に投与して，食事が TAS-120 の PK に及ぼす影響を観察した．各投与期の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24 及び 48 時間時点で，静脈穿刺又は任意の留置カテーテルにより静脈血を採取した．

ANOVA 一般化線形混合モデル法を用いて，本剤投与時（食後及び空腹時）の ln PK パラメータ C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} を比較した．ANOVA モデルには，固定効果として投与，期間及び投与順序を含め，変量効果として投与順序内に被験者を含めた．各 ANOVA モデルにおいて，LSM，LSM の投与差及び差に関連する標準誤差（SE）を算出した．また，残差，順序内にネストした被験者及び被験者間の分散並びに被験者内及び被験者間の CV%を算出した．LSM の比は，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の対数変換値の解析から得られた食事条件間の LSM の差を指数変換して算出した．T_{max} は対数変換せず，ノンパラメトリック解析（Walsh 平均及び符号検定の適切な四分位）を用いて解析した．

結果

本試験の投与期において，合計 17 名にランダム化番号を付与した．そのうち 15 名が 2 回目の本剤投与を受け，本試験の投与期を完了した．17 名中 2 名は，投与第 2 期に移行する際に試験の選択基準又は除外基準違反により投与を早期に中止した．

PK 解析対象集団における TAS-120 の平均濃度-時間プロファイルを，線形-線形尺度で図 2.7.2.2.3.2-1 に図示する．



Each point represents the mean ± SD (N=16).
第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Figure 14.2.1 改変

図 2.7.2.2.3.2-1　TAS-120 の平均（±SD）血漿中濃度曲線

空腹時及び食後に経口投与したときの TAS-120 の C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，T_{max}，$T_{1/2}$ などの PK パラメータの平均値を表 2.7.2.2.3.2-1 に要約する．本試験の投与期を完了した集団について，ANOVA 混合効果モデルを用いて TAS-120 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の統計学的評価を行った．空腹時投与と食後投与の比較結果を表 2.7.2.2.3.2-2 に要約する．

食後投与は空腹時投与と比較して C_{max} 及び AUC_{last} の平均値に統計学的有意差が認められ，p 値は 0.05 未満であった．食後投与の空腹時投与に対する C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR は，それぞれ 57.594%，86.161%及び 88.827%であった．C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR の 90% CI は，生物学的同等性の許容域（80%～125%）に含まれなかった．三つのパラメータのうち，C_{max} の GMR の 90% CI（47.181～70.304）は同等性の下限である 80%を完全に下回ったが，AUC_{last}（77.228～96.127）及び AUC_{inf}（79.815～98.856）は下限のみが 80%をわずかに下回った．これらの結果から，本剤を食後に経口投与したときの BA は，空腹時に投与したときより約 14%低いことが示された．食後投与と空腹時投与のカテゴリーパラメータのノンパラメトリック比較を用いて，TAS-120 の T_{max} の統計学的評価を実施した．TAS-120 の T_{max} には，食後投与（T_{max} 中央値 4 時間）と空腹時投与（T_{max} 中央値 1.5 時間）で統計学的有意差が認められた（$p < 0.0001$）．食後投与と空腹時投与で中央値の差が 2.5 時間（範囲：1.0～7.0）であったことから，本剤の食後投与では空腹時投与よりも T_{max} が有意に遅延したことが示された．

表 2.7.2.2.3.2-1　TAS-120 の PK パラメータ

Treatment Futibatinib	Summary Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Fasted	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	163.6	NA	666.0	673.8	2.568	4.048	34.24	116.4
	SD	59.203	NA	294.71	295.18	0.88339	0.98069	13.392	30.797
	CV (%)	36.2	NA	44.3	43.8	34.4	24.2	39.1	26.5
	Geo Mean	154.6	NA	617.8	625.7	2.426	3.944	31.96	111.9
	Geo CV (%)	35.3	NA	40.6	40.4	36.2	23.7	40.4	31.6
	Minimum	85.0	1.0	278.0	280.0	1.48	2.66	12.6	54.3
	Median	140.5	1.0	603.4	622.5	2.568	4.064	32.21	122.3
	Maximum	301.0	3.0	1582.0	1589.0	4.34	6.58	71.3	171.0
Fed	N	16	16	16	15	15	15	15	15
	Mean	96.15	NA	571.5	592.9	2.544	5.636	39.17	135.2
	SD	30.435	NA	229.66	231.28	0.88057	1.5602	16.303	57.664
	CV (%)	31.7	NA	40.2	39.0	34.6	27.7	41.6	42.7
	Geo Mean	91.15	NA	529.4	551.1	2.412	5.444	36.29	126.3
	Geo CV (%)	36.2	NA	42.7	41.9	34.4	27.6	41.9	38.0
	Minimum	41.3	2.0	256.0	261.0	1.45	3.79	18.5	72.8
	Median	96.3	4.0	482.6	499.1	2.734	5.577	40.07	121.3
	Maximum	141.0	8.0	1078.0	1083.0	4.75	8.45	76.5	306.0

第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.2 改変

表 2.7.2.2.3.2-2　TAS-120 の PK の投与間比較-ANOVA モデル

	LSM Difference (SE)	F	P-value	Geo Mean Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	-0.552 (0.1126)	24.01	0.0003	57.594	47.181, 70.304
AUC_{last} (ng·hr/mL)	-0.149 (0.0618)	5.81	0.0315	86.161	77.228, 96.127
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	-0.118 (0.0601)	3.88	0.0718	88.827	79.815, 98.856

Note: Test/Reference = fed/fast
第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.3 改変

結論

高脂肪・高カロリー食の摂取は，本剤 20 mg を単回投与したときの PK に影響を及ぼし，相対的経口 BA をわずかに低下させ，T_{max} を遅延させた．

2.7.2.2.3.3　TAS-120-104 試験：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用

主目的

TAS-120-104 試験の主目的は，健康成人被験者を対象に，プロトンポンプ阻害薬（PPI）の一つであるランソプラゾールの反復投与が本剤単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにすることであった．

方法

本試験は非盲検，固定順序，2 期試験であった．男性及び女性の健康成人被験者 20 名を組み入れた．第 1 期の Day 1 に本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 錠）を単回経口投与した．投与前，投与後 0.333，0.667，1，1.333，1.667，2，2.5，3，4，6，8，10，12，24 及び 48 時間時点で TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料を採取した．第 2 期では，ランソプラゾール 60 mg（30 mg カプセル × 2 個）を 5 日間連続（Day 1～Day 5，Day 1 の投与時刻の± 1 時間以内に）経口 QD 投与し，Day 5 のランソプラゾール投与後 1 時間時点で本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 錠）を単回経口投与した．TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料は，Day 5 の本剤投与前及び投与後 48 時間まで採取した．第 1 期の本剤投与と第 2 期のランソプラゾール初回投与の間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．その結果，本剤の PK 評価日の間のウォッシュアウト期間は 6 日間以上となり，分析対象物のキャリーオーバーがないことを確認した．

主目的に対応するため，TAS-120 の PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の ln 変換値を以下のとおり比較した．

投与 A（本剤単独投与）に対する投与 B（ランソプラゾールと本剤）

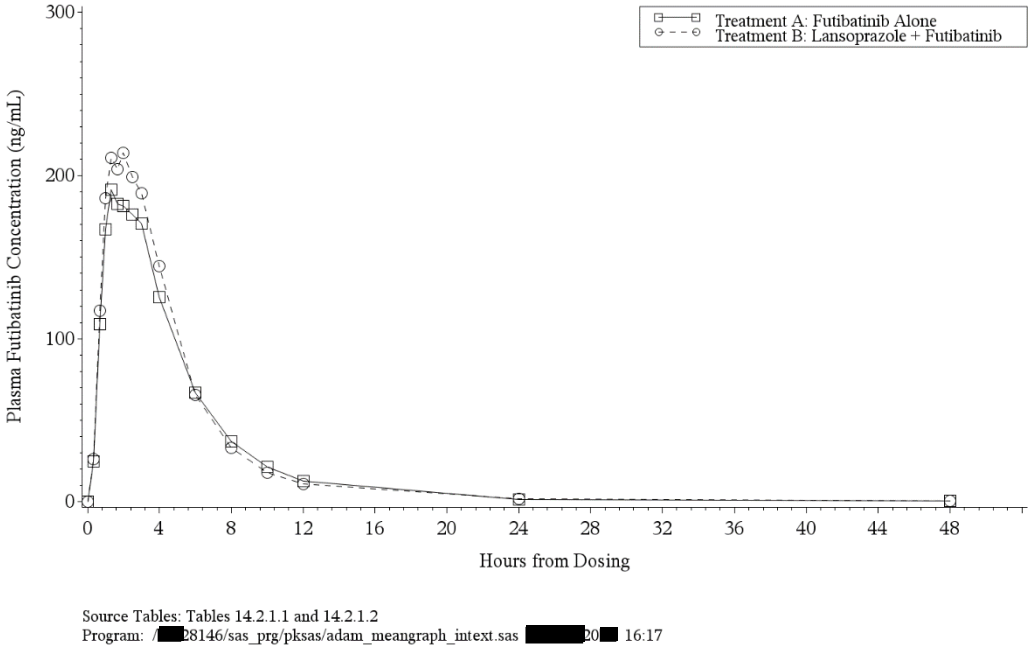
PK パラメータの ln 変換値の比較を，ANOVA 線形混合効果モデルを用いて評価した．線形混合効果モデルには，投与を固定効果として，被験者を変量効果として含めた．幾何 LSM，GMR 及び 90% CI を示した．T_{max} は変換せず，T_{max} の差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び 90% CI を比較のため示した．

結果

投与を受け，試験を完了した 20 名を PK 解析の対象とした．

健康成人被験者を対象に，ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイルを線形尺度で図 2.7.2.2.3.3-1 に示す．健康成人被験者を対象に，ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2.3.3-1 に要約する．

ランソプラゾールと本剤を併用投与したときの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値は，本剤を単独投与したときと同程度であった．T_{max} の中央値は，ランソプラゾールと本剤の併用投与時が約 1.52 時間，本剤単独投与時が約 1.68 時間であった．TAS-120 の $T_{1/2}$ の算術平均値は，ランソプラゾールと本剤の併用投与時が 2.52 時間，本剤単独投与時が 3.08 時間であった．



第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Figure 11-1

図 2.7.2.2.3.3-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）

表 2.7.2.2.3.3-1　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Lansoprazole + Futibatinib N=20	Futibatinib Alone N=20
AUC_{last} (ng·hr/mL)	983.3 (52.1)	934.0 (59.7)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	990.7 (51.9)	941.6 (59.3)
AUC%extrap (%)	0.7479 ± 0.55921	0.8011 ± 0.63747
C_{max} (ng/mL)	234.3 (43.2)	216.1 (51.6)
T_{max} (hr)	1.519 (0.66, 4.03)	1.680 (0.67, 3.09)
Kel (1/hr)	0.3582 ± 0.19407	0.2448 ± 0.079010
$T_{1/2}$ (hr)	2.523 ± 1.2701	3.084 ± 0.88852
CL/F (L/hr)	22.70 ± 12.452	25.53 ± 21.803
Vz/F (L)	69.23 ± 27.787	99.91 ± 52.088

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
T_{max} is presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Tables 14.2.1.3 and 14.2.1.4

健康成人被験者を対象に，ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの統計比較を表 2.7.2.2.3.3-2 に要約する．TAS-120 の PK パラメータ C_{max} 及び AUC の ln 変換値を統計的に比較すると，ランソプラゾール 60 mg QD の併用／非併用を問わず，本剤 20 mg を経口投与したときと同程度であった．TAS-120 の血漿中 T_{max} のノンパラメトリック解析により，ランソプラゾール 60 mg QD の併用は TAS-120 の T_{max} に影響を及ぼさず，本剤単独投与と比較した T_{max} の差の中央値は−0.02 時間であった（p = 0.9056）．

表 2.7.2.2.3.3-2　ランソプラゾール 60 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約

	Lansoprazole + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	Geometric LSM	N	Geometric LSM	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{last} (ng·hr/mL)	983.3	20	934.0	20	105.28	95.27 - 116.34	18.42	52.02
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	990.7	20	941.6	20	105.22	95.32 - 116.15	18.22	51.76
C_{max} (ng/mL)	234.3	20	216.1	20	108.40	97.74 - 120.21	19.09	42.72

Lansoprazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 60 mg lansoprazole administered QD on Days 1 - 5 with administration of a single oral dose of 20 mg futibatinib one hour after administration of lansoprazole on Day 5 in Period 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100 × (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSE] - 1)
Inter-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSS] - 1)
第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 14.2.1.7

結論

ランソプラゾールを反復投与しても，本剤単回投与時の C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかった．また，ランソプラゾールを併用投与しても，TAS-120 の T_{max} に影響を及ぼさなかった．

2.7.2.2.3.4　TAS-120-106 試験：本剤の吸収，代謝，排泄及びマスバランス

主目的

TAS-120-106 試験の主目的は以下のとおりである．

健康成人男性被験者を対象に放射性標識した[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの本剤のマスバランスを評価する．

健康成人男性被験者を対象に[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の TRA 濃度当量を定量する．

健康成人男性被験者を対象に[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK プロファイルの特性を明らかにする．

健康成人男性被験者を対象に[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの TAS-120 の代謝を検討し，生体試料中の代謝物を同定する．

全血中の細胞成分に関連する ^{14}C 放射能の割合を経時的に測定する（全血：血漿分配比など）．

方法

本試験は非盲検，単回投与，吸収，代謝，排泄及びマスバランス試験であった．健康成人男性被験者 6 名を組み入れた．

被験者は，一晩の絶食後，Day 1 の 0 時間に[^{14}C]TAS-120 20 mg（約 100 µCi，20 mg/45 mL）を経口投与した後，すすぎのために 65 mL の水で 3 回（合計約 195 mL）を摂取した，少なくとも 168 時間（Day 8），全血，血漿，尿及び糞便試料を分析して TRA 濃度（全試料）及び TAS-120 の濃度（血漿試料のみ）を測定し，代謝プロファイリング及び同定（血漿，尿及び糞便試料）を行った．以下の基準のいずれかを満たした場合，被験者は投与後 168 時間（Day 8）以降にクリニカルリサーチユニット（CRU）を退院した．1）投与した放射能の 90%以上が尿中及び糞便中から回収された場合又は 2）尿及び糞便試料の両方が提供された場合で，24 時間間隔で 2 回連続して，投与した TRA の 1%以下である場合．投与後 168 時間（Day 8）までにいずれの退院基準も満たさなかった場合は，少なくとも一つの基準を満たすまで又は投与後最大 14 日間（すなわち Day 15 まで），被験者を CRU に入院させることとした．

十分な量の放射能を含む血漿，尿及び糞便を用いて，TAS-120 の代謝物プロファイリングを実施した．[^{14}C]TAS-120 を投与した被験者から採取した血漿，尿及び糞便試料を，高分解能精密質量 LC/MS/MS を用いてオンライン分画採取及びオフライン計数により分析し，[^{14}C]ラジオクロマトグラフィのプロファイルを得て，存在する放射性成分の性質に関する情報を得た．血漿中の循環放射能の 10%以上に相当し，尿中及び糞便中で投与量の 10%超を占める放射性成分の構造同定を試みた．全時点を通じて各被験者について単一の AUC 血漿プールを作成した．これは，被験者の大多数で血漿中 TRA の 90%以上に相当した．糞便及び尿については，各被験者の全時点で試料を別々にプールし（試料全体の同比率で），排泄された放射能の 90%超を合わせて占めた．

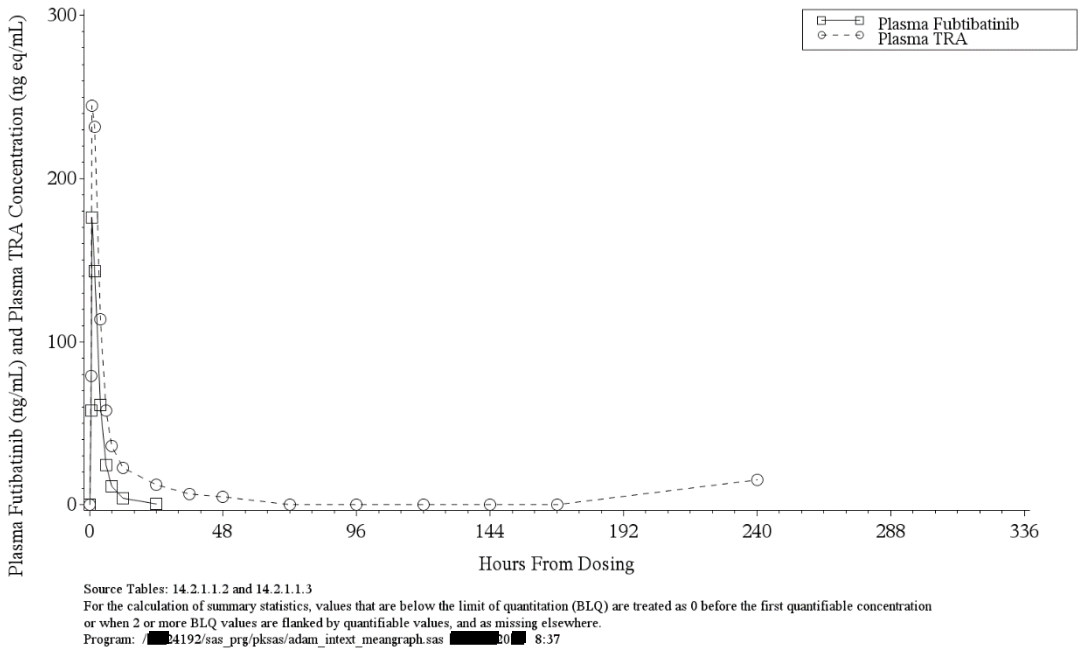
2.7.2.2.3.4.1　　健康成人男性被験者における本剤のマスバランス

健康成人男性被験者を対象に，[^{14}C]TAS-120 を 20 mg（約 100 µCi）で単回経口投与したときの TAS-120 及び TRA の平均血漿中濃度-時間プロファイルを線形尺度で図 2.7.2.2.3.4.1-1 に示す．健康成人男性被験者を対象に，[^{14}C]TAS-120 を 20 mg（約 100 µCi）で単回経口投与したときの TAS-120（血漿）及び TRA（血漿及び全血）の PK パラメータを表 2.7.2.2.3.4.1-1 に要約する．

TAS-120 及び TRA の血漿中濃度は，すべての被験者で投与後 0.5 時間までに測定可能となった．TAS-120 及び TRA の平均最高血漿中濃度には，投与後約 1 時間で到達した．TAS-120 の血漿中濃度は大多数の被験者で投与後 12 時間まで測定可能であり，投与後 36 時間までにすべて定量限界未満（BLQ）となった．血漿中 TRA 濃度はほとんどの被験者で投与後 24 時間まで測定可能であり，投与後 240 時間時点で血漿中 TRA 濃度が測定可能であった被験者 1 を除き，すべての被験者で投与後 72 時間までに BLQ となった．血漿及び全血中の TRA は，いずれも全被験者で投与後 0.5 時間までに測定可能となった．TRA の平均最高濃度は，全血中よりも血漿中の方が高かった．TRA は投与後最初の約 6 時間にわたり血漿中に限局したことから，TRA は全血中の赤血球（RBC）及び／又は他の細胞成分に分布しないことが示唆された．

投与後最初の 8 時間では，TAS-120 の血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-8} の幾何平均値は，血漿中 TRA のそれぞれ約 68%及び約 56%であった．TAS-120 の血漿中 C_{max}，TRA の血漿中 C_{max} 及び TRA の全血中 C_{max} の平均値は，それぞれ 172 ng/mL，253 ng eq./mL 及び 140 ng eq./g であった．TAS-120 の血漿中 AUC_{inf}，TRA の血漿中 AUC_{inf} 及び TRA の全血中 AUC_{inf} の平均値は，それぞれ 550.1 ng·hr/mL，1337 ng eq.·hr/mL 及び 1512 ng eq.·hr/g であった．平均 $T_{1/2}$ は，血漿中及び全血中

の TRA でそれぞれ約 12 時間及び約 29 時間であったのに対し，TAS-120 の血漿中濃度では約 2.3 時間であった．



第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Figure 11-1

図 2.7.2.2.3.4.1-1　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の血漿中 TAS-120 の濃度及び血漿中総放射能濃度当量の算術平均値の推移（線形尺度）

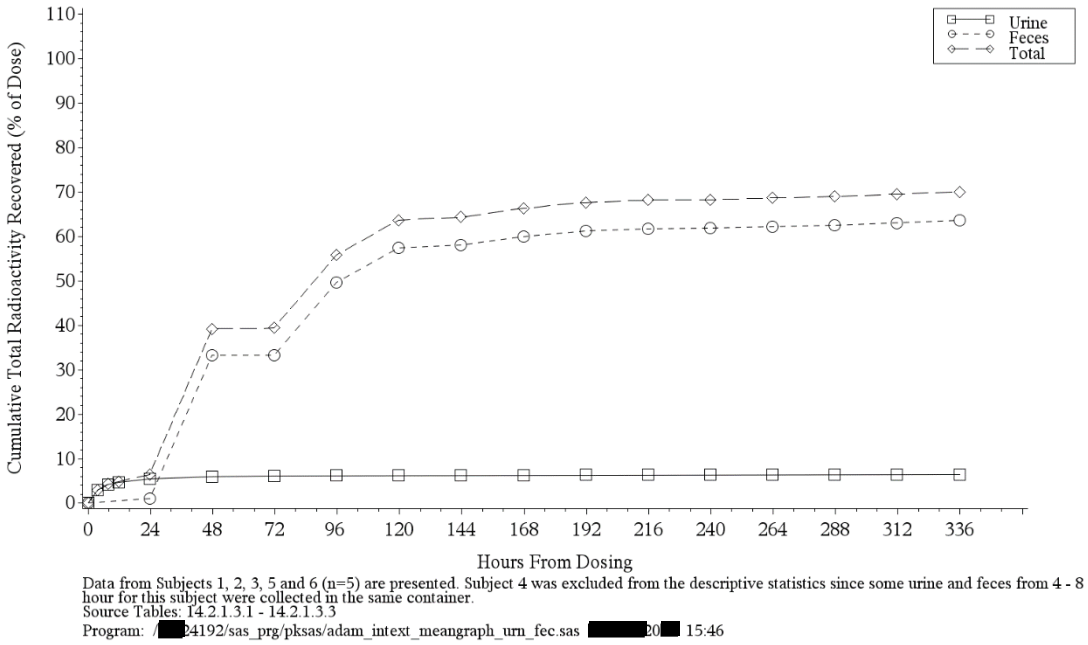
表 2.7.2.2.3.4.1-1　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の TAS-120 の血漿中濃度，血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Futibatinib in Plasma	N	Total Radioactivity in Plasma	N	Total Radioactivity in Whole Blood	N
AUC_{last} (ng·hr/mL)	548.2 (59.4)	6	1279 (52.5)	6	924.7 (62.8)	6
AUC_{0-8} (ng·hr/mL)	510.7 (53.8)	6	913.0 (33.3)	6	NC	
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	550.1 (59.4)	6	1337 (55.6)	5	1512 (65.5)	5
AUC%extrap	0.3558 ± 0.074807	6	11.87 ± 2.3648	5	28.84 ± 8.0138	5
C_{max} (ng/mL)	172.4 (37.0)	6	253.1 (27.9)	6	139.9 (26.4)	6
T_{max} (hr)	0.999 (1.00, 2.00)	6	1.015 (1.01, 2.02)	6	1.020 (1.02, 2.02)	6
Kel (1/hr)	0.3947 ± 0.22442	6	0.09965 ± 0.079030	5	0.04254 ± 0.050437	5
$T_{1/2}$ (hr)	2.268 ± 1.1336	6	11.86 ± 8.8134	5	28.99 ± 13.632	5
CL/F (L/hr)	42.97 ± 27.578	6	NC		NC	
Vz/F (L)	112.7 ± 30.735	6	NC		NC	
C_{max} Ratio	0.6810 (11.6)	6	NC		NC	
AUC Ratio	0.5594 (18.9)	6	NC		NC	

AUCs, C_{max}, C_{max} ratio and AUC ratio values are presented as geometric mean and geometric CV%.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
For plasma and whole blood total radioactivity, the mass units are presented in ng eq.
C_{max} Ratio: Plasma Futibatinib C_{max}/Plasma TRA C_{max}
AUC Ratio: Plasma Futibatinib AUC_{0-t}/Plasma TRA AUC_{0-t}
第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.2.3 改変

健康成人男性被験者 6 名に[^{14}C]TAS-120 を 20 mg（約 100 μCi）で単回経口投与したときの尿中及び糞便中の放射能の平均累積回収率を，線形尺度で図 2.7.2.2.3.4.1-2 に示す.

[^{14}C]TAS-120 を 20 mg（約 100 μCi）で単回経口投与したとき，投与した放射能の平均総回収率（± SD）は約 70% ± 25%であり，このうち糞便中回収率は 64% ± 25%，尿中回収率は 6% ± 1.4%であった．被験者 4 は，4～8 時間の採取期間に採取した尿及び糞便の一部が同じ容器に採取されたため，投与した TRA の累積割合の記述統計量から除外した．しかし，被験者 4 の総放射能回収率は対象集団の平均回収率（83.3%）と同程度であり，そのうち 78.5%が糞便中，4.76%が尿中で回収された．総放射能回収率は 6 名中 5 名で 77%～85%であったが，被験者 6 では 26%と低かった．被験者 6 の放射能の尿中回収率（6.74%），TAS-120 及び TRA の PK パラメータは，他の被験者と同程度であった．しかし，糞便中の総放射能回収率は 19.5%とかなり低く，他の 5 名で認められた範囲外であった．被験者 6 からは，多くの採取期間で糞便試料が得られなかった．概して，本試験における放射能の大部分は投与後 24 時間から 120 時間まで糞便中に回収された．被験者 6 では，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間の採取期間で糞便試料が得られず，特に顕著であった．被験者 6 は，投与後 240 時間の尿及び糞便試料採取後に個人的理由で本試験から脱落した．しかし，当該被験者から最後に採取した 2 回の糞便試料と 2 回の尿試料のそれぞれから回収された放射能は，投与量の 1%以下であった.



第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Figure 11-5

図 2.7.2.2.3.4.1-2　[^{14}C]TAS-120 20 mg 溶液（約 100 μCi）単回経口投与後の尿中放射能，糞便中放射能及び総放射能の累積回収率の算術平均値の推移（線形尺度）

2.7.2.2.3.4.2　健康成人男性被験者における TAS-120 の代謝物プロファイリング

CLN/01 試験において，TAS-120-106 試験で健康成人男性被験者に[^{14}C]TAS-120 を単回投与した後に採取した血漿，尿及び糞便中の TAS-120 の代謝物プロファイリングを実施した.

同定された代謝物を表 2.7.2.2.3.4.2-1 に要約する．プールした血漿試料中では，TAS-120，システイニルグリシン抱合体（TAS-06-22952），システイン抱合体（TAS-06-22947）及び一酸化体のグルクロン酸抱合体が，血漿試料中の放射能のそれぞれ 59.19%，13.37%，8.68%及び 8.97%を占めた．一方，糞便試料中では，*O*-脱メチル体（ジ-*O*-脱メチル，一酸化及び水素添加体，ジ-*O*-脱メチル及び水素添加体，*O*-脱メチル，水和及び水素添加体，*O*-脱メチル及び水素添加体）は，グルタチオン抱合体及びその誘導体（一酸化体の *N*-アセチルシステイン抱合体及び *N*-アセチルシステイン抱合体）と比較して高濃度に認められた（投与量のそれぞれ 29%及び 8%）．TAS-120 に対応する明らかな放射能ピークは認められず，3 名の質量分析（MS）の結果でのみ TAS-120 の存在が確認された．同様に，尿試料中の TAS-120 はごくわずかであった．

表 2.7.2.2.3.4.2-1　[^{14}C]TAS-120 を投与したヒトの血漿中及び糞便中で同定された成分結果の要約

Component	Molecular weight[a]	Molecular formula	Nominal retention time (min)[b]	Plasma (%ROI)[c]	Urine	Feces (%Dose)[d]
Di-*O*-demethylated, mono-oxidized and hydrogenated product	408	$C_{20}H_{20}N_6O_4$	25.0	N/A	N/A	**F5 (3.47)**
Glucuronide conjugate of mono-oxidized product	610	$C_{28}H_{30}N_6O_{10}$	26.4	**P1 (8.97)**	N/A	N/A
Di-*O*-demethylated and hydrogenated product	392	$C_{20}H_{20}N_6O_3$	33.2	N/A	N/A	**Co F8[e] (8.98)**
O-demethylated, hydrated and hydrogenated product	424	$C_{21}H_{24}N_6O_4$	33.5	N/A	N/A	**Co F8 (8.98)**
Cysteine conjugate (TAS-06-22947)	539	$C_{25}H_{29}N_7O_5S$	51.0	**P5 (8.68)**	✓	✓
Cysteinylglycine conjugate (TAS-06-22952)	596	$C_{27}H_{32}N_8O_6S$	52.7	**P7 (13.37)**	✓	X
N-acetylcysteine conjugated of mono-oxidized product	597	$C_{27}H_{31}N_7O_7S$	52.3	N/A	N/A	**F14 (4.63)**
O-demethylated and hydrogenated product	406	$C_{21}H_{22}N_6O_3$	55.2	N/A	N/A	**F16 (16.99)**
Glutathione conjugate (Tentative)	725	$C_{32}H_{39}N_9O_9S$	57.9	N/A	N/A	F18[f] (0.25)
N-acetylcysteine conjugate	581	$C_{27}H_{31}N_7O_6S$	66.6	N/A	N/A	**F20 (3.08)**
M418: Futibatinib	418	$C_{22}H_{22}N_6O_3$	77.4	**P9 (59.19)**	✓	✓

Notes: '✓' was selected for metabolite identification because it contributed to 23.82% of the radioactivity in the late time point feces profile, and had not been observed in the early time point feces profile. No components present in urine accounted for 10% or more of the dose administered; therefore, no metabolite identification was performed on this matrix. Where a region identifier is shown in BOLD this indicates > 10% circulating radioactivity in at least one plasma sample or > 10% of the dose in at least one feces sample.

[a] Molecular weights quoted are mono-isotopic and refer to unlabeled components
[b] Retention times are nominal and are taken from accurate mass extracted ion chromatograms for the plasma or feces samples
[c] Mean across Subjects 1 to 6 presented
[d] Mean across Subjects 1 to 3 and Subjects 5 to 6 presented
[e] Major constituent of radioactive component based on LC/MS response
[f] Component tentatively confirmed as present by LC/MS (provisional assignment based on full scan data only; no product ion data available to confirm)

第 5.3.2.2.2 項 試験報告書 No.CLN/01 Table 17, Table 18, Table 19 改変

2.7.2.2.3.4.3　結論

健康成人男性被験者に[^{14}C]TAS-120 20 mg を単回経口投与したとき，投与した放射能の平均 70%が回収され，そのうち約 64%が糞便中に回収された．尿中に回収された放射能は投与量の

6%のみであったことから，尿中排泄は主要な消失経路ではないことが示された．TAS-120 は，投与後 8 時間にわたり全身循環中の放射能の大部分を占めた．血液中及び血漿中 TRA の比較より，TAS-120 が全血中の RBC 及び／又は他の細胞成分に分布しないことが示唆された．

血漿中の主な循環放射能は，TAS-120 由来であった．循環血漿中の主要代謝物は一酸化体のグルクロン酸抱合体（ROI の 8.97%），システイン抱合体（ROI の 8.68%）及びシステイニルグリシン抱合体（ROI の 13.37%）であった．TAS-120 は尿中及び糞便中にごくわずかに存在した．注目すべき糞便中代謝物は，*O*-脱メチル化代謝物，グルタチオン抱合体及びその誘導体であることが明らかになった．

2.7.2.2.3.5　TAS-120-107 試験：本剤の治療用量及び治療用量を超える用量の単回投与が QTc に及ぼす影響

主目的

TAS-120-107 試験の主目的は，本剤の治療用量及び治療用量を超える用量の単回投与が QTc に及ぼす影響を評価することであった．

方法

本試験は，ランダム化，二重盲検（本剤／プラセボに関してのみ），プラセボ及び実薬対照，単回投与，4 期クロスオーバー，thorough QT/QTc 試験であった．

すべての投与期のデータが得られる被験者数が 45 名以上となるよう，男性及び女性（妊娠の可能性がない女性のみ）の健康成人被験者 48 名を組み入れた．

第 1 期の Day 1 に，被験者を 12 の投与順序のいずれかにランダムに割り付けた．被験者は各投与を 1 回受けた．各期の Day 1 に，本剤の治療用量 20 mg（投与 A），治療用量を超える用量 80 mg（投与 B），本剤に対応するプラセボ（投与 C）又はモキシフロキサシン 400 mg（投与 D）を投与した．各期の投与の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．各期では，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，24 及び 48 時間時点で TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料を採取し，投与前及び投与後 24 時間時点で心臓力学的心電図（ECG）を測定した．各時点で 3 回測定した平均値を集計に用いた．安全性は，臨床評価及び臨床検査を繰り返し実施して試験期間を通じてモニタリングした．

QT 間隔として Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）を用いた．QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に対する本剤の影響を評価するため，反復混合効果共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した．また，分析感度も同様のモデルを用いて評価した．QTcF が規定範囲内であった被験者数，Bazett 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcB），PR 間隔，QRS 時間及び心拍数（HR）を投与別に要約した．QTcF 及び ΔQTcF の平均値と時点との関係を投与別にプロットした．TAS-120 の平均濃度及びプラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcF（ΔΔQTcF）の推移を用量別にプロットすることにより，hysteresis（履歴現象）を評価した．あらかじめ定めた複数のモデルで解析し，赤池情報量規準（AIC）に基づいて最良のモデルを選択した．適合度（GoF）プロットを作成し，同じ時間に得られた本税の血漿中濃度に対して ΔΔQTcF を回帰することで，C_{max} における平均 ΔΔQTcF を予測した．

結果

ΔQTcF における本剤とプラセボとの差の統計解析の結果を表 2.7.2.2.3.5-1 及び表 2.7.2.2.3.5-2 に示す．

24 時間時点までの本剤とプラセボの ΔQTcF LSM の差（ΔΔQTcF）は，本剤 20 mg で 0.13～2.47 msec，本剤 80 mg で-0.04～2.46 msec であった．本剤 20 mg 又は 80 mg 投与後のいずれの時点でも，ΔQTcF の両側 90% CI の上限が 10 msec を上回ることはなかった．陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg の経口投与では，モキシフロキサシンとプラセボの LSM の差の 97.5% CI の下限が 4 時点（1.5，2，3 及び 4 時間）すべてで 5 msec を上回ったことから，本 QTc 試験は十分な全体的分析感度を達成していることが示された．

表 2.7.2.2.3.5-1　QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の本剤 20 mg とプラセボとの統計比較

	LSM		Difference	
Time Point (hr)	**20 mg Futibatinib ΔQTcF (msec)**	**Placebo ΔQTcF (msec)**	**Diff[a] (msec)**	**90% 2-sided CI**
0.50	-3.70	-3.83	0.13	-1.93 - 2.18
1.00	-3.18	-4.12	0.94	-1.12 - 3.00
1.50	-2.26	-3.09	0.83	-1.23 - 2.89
2.00	-1.88	-2.46	0.58	-1.48 - 2.63
3.00	-1.74	-3.25	1.50	-0.55 - 3.56
4.00	-0.04	-1.25	1.21	-0.85 - 3.26
6.00	-5.10	-7.57	2.47	0.40 - 4.54
8.00	-5.52	-7.54	2.01	-0.04 - 4.07
10.00	-5.22	-6.85	1.63	-0.43 - 3.68
12.00	-5.27	-6.73	1.45	-0.60 - 3.51
24.00	-2.27	-3.80	1.53	-0.53 - 3.58

Diff[a] = Futibatinib LSM - Placebo LSM
The upper limit of the 95% one-sided CI is the upper limit of the 90% two-sided CI.
第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 14.2.1.3.1

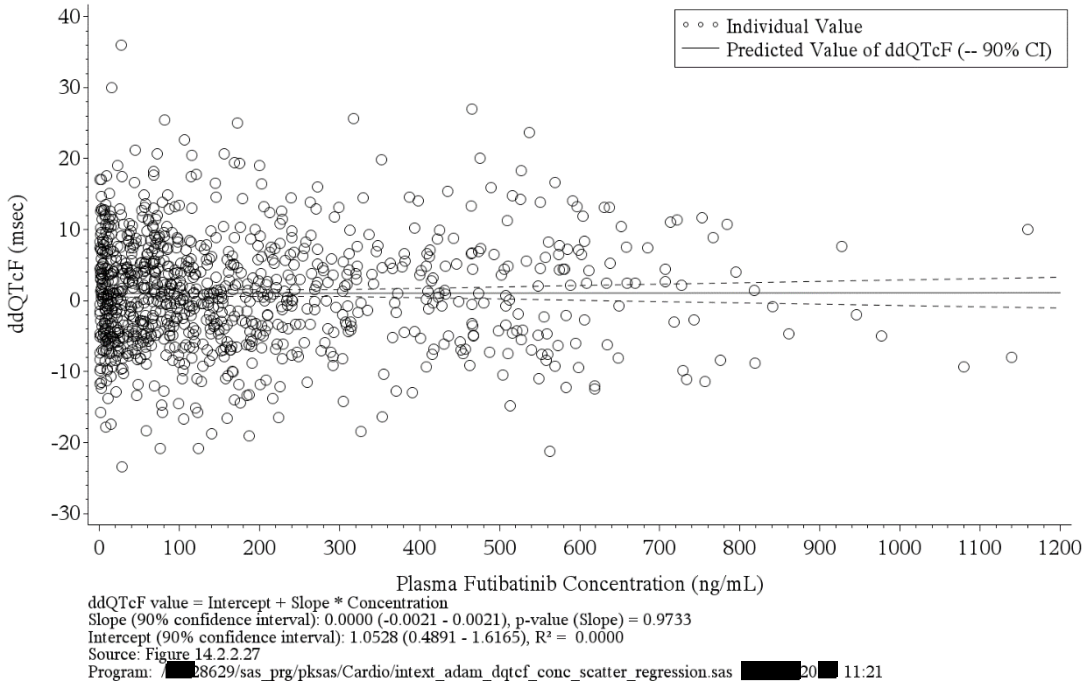
表 2.7.2.2.3.5-2　QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の本剤 80 mg とプラセボとの統計比較

	LSM		Difference	
Time Point (hr)	80 mg Futibatinib ΔQTcF (msec)	Placebo ΔQTcF (msec)	Diff[a] (msec)	90% 2-sided CI
0.50	-3.87	-3.83	-0.04	-2.07 - 2.00
1.00	-2.30	-4.12	1.82	-0.21 - 3.85
1.50	-0.64	-3.09	2.46	0.43 - 4.49
2.00	-0.71	-2.46	1.75	-0.28 - 3.78
3.00	-1.13	-3.25	2.12	0.09 - 4.15
4.00	-0.82	-1.25	0.43	-1.60 - 2.46
6.00	-5.62	-7.57	1.95	-0.09 - 3.99
8.00	-6.66	-7.54	0.88	-1.15 - 2.91
10.00	-4.65	-6.85	2.21	0.17 - 4.24
12.00	-4.61	-6.73	2.12	0.09 - 4.15
24.00	-1.55	-3.80	2.25	0.22 - 4.28

Diff[a] = Futibatinib LSM - Placebo LSM
The upper limit of the 95% one-sided CI is the upper limit of the 90% two-sided CI.
第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 14.2.1.3.2

モデルに基づく ΔΔQTcF と時間を一致させた TAS-120 の血漿中濃度の比較を図 2.7.2.2.3.5-1 に示す.

ΔΔQTcF と TAS-120 の血漿中濃度の回帰の傾きは 0 であり，統計学的に有意ではなかった（p = 0.9733）．ΔΔQTcF は，規制上懸念される閾値に達しないと考えた．モデル解析の結果から，本剤が QTcF を延長する作用は認められなかった.



第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Figure 11-6

図 2.7.2.2.3.5-1　プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）と TAS-120 の血漿中濃度の比較

健康成人被験者を対象に，本剤 20 mg 及び 80 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2.3.5-3 に要約する．治療用量 20 mg と治療用量を超える用量 80 mg を単回経口投与したとき，TAS-120 の曝露量は用量依存的に増加し，AUC_{inf} は約 4.6 倍増加し，C_{max} は約 3.3 倍上昇した．本剤 80 mg 投与時の平均 C_{max}（541.5 ng/mL）は，本剤 20 mg QD の投与を受けた被験者に認められた最高 C_{max}（501 ng/mL，被験者[redacted]）と同程度であったことから，本 QTc 試験のための治療用量を超える用量として 80 mg は妥当であることが確認された．TAS-120 の T_{max} の中央値は，20 mg 投与後（1.5 時間）の方が 80 mg 投与後（2.0 時間）よりも約 0.5 時間短かった．TAS-120 の $T_{1/2}$ の算術平均値は，20 mg で約 2.2 時間，80 mg で約 5.4 時間であった．TAS-120 の平均血漿中 CL/F は，20 mg 投与後（37 ± 45 L/hr）と 80 mg 投与後（31 ± 39 L/hr）で同程度であった．

表 2.7.2.2.3.5-3　本剤 20 mg（投与 A）及び 80 mg（投与 B）経口投与後の血漿中薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	20 mg Futibatinib N=45	80 mg Futibatinib N=47
AUC_{last} (ng·hr/mL)	704.3 (68.7)	3206 (58.3)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	713.5 (68.2)	3229 (57.6)
AUC%extrap (%)	1.292 ± 1.1972	0.7044 ± 1.2462
C_{max} (ng/mL)	165.2 (52.3)	541.5 (44.4)
T_{max} (hr)	1.538 (0.69, 4.01)	2.001 (1.00, 6.02)
Kel (1/hr)	0.3582 ± 0.14725	0.1583 ± 0.091951
$T_{1/2}$ (hr)	2.232 ± 0.79003	5.386 ± 2.2820
CL/F (L/hr)	36.82 ± 45.172	31.07 ± 39.232
Vz/F (L)	94.37 ± 57.570	219.0 ± 256.98

20 mg Futibatinib: 20 mg futibatinib (5 × 4 mg tablets) and futibatinib-matching placebo (15 × 0 mg matching placebo tablets) administered at Hour 0 on Day 1
80 mg Futibatinib: 80 mg futibatinib (20 × 4 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Three subjects (Subjects [redacted], [redacted], and [redacted]) did not dose with 20 mg futibatinib during this study.
One subject (Subject [redacted]) did not dose with 80 mg futibatinib during this study.
第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4

結論

本剤は HR 及び ECG パラメータに対して臨床的に意味のある有害作用は認めなかった．治療用量を超える用量（80 mg）及び治療用量（20 mg）での本剤の投与は QTc を延長させなかった．

2.7.2.2.4　CYP3A を介した臨床薬物動態薬物相互作用

2.7.2.2.4.1　TAS-120-103 試験：CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬及び誘導薬との薬物相互作用

主目的

TAS-120-103 試験の主目的は以下のとおりである．

パート 1 では，健康成人被験者を対象として，強い CYP3A 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与が本剤単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする．

パート 2 では，健康成人被験者を対象として，強い CYP3A 及び P-gp 誘導薬であるリファンピシンの反復投与が本剤単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにする．

方法

本試験は 2 パート試験であった．各パートは非盲検，固定順序，2 期試験として実施した．健康成人被験者（男性及び女性）40 名を組み入れた（各パート 20 名）．各被験者は試験の 1 パートのみに参加した．

パート 1 では，第 1 期の Day -1 及び第 2 期の Day 4 から，本剤投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順が終了するまで被験者を入院させた．第 1 期の Day 1 に本剤 20 mg を単回経口投与した．投与前，投与後 0.333，0.667，1，1.333，1.667，2，2.5，3，4，6，8，10，12，24 及び 48 時間時点で TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料を採取した．第 2 期では，イトラコナゾール 200 mg を 6 日間連続（Day 1～Day 6）で経口 QD 投与し，Day 5 に本剤 20 mg を併用で単回経口投与した．TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料は，Day 5 の本剤投与前及び投与後 48 時間

まで採取した．第 1 期の本剤投与と第 2 期のイトラコナゾール初回投与の間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．

パート 2 では，第 1 期の Day -1 及び第 2 期の Day 7 から，本剤投与後 48 時間の採血及び／又は試験手順が終了するまで被験者を入院させた．第 1 期の Day 1 に本剤 20 mg を単回経口投与した．投与前から投与後 48 時間時点まで，TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料を採取した．第 2 期では，リファンピシン 600 mg を 9 日間連続（Day 1～Day 9）で経口 QD 投与し，Day 8 に本剤 20 mg を併用で単回経口投与した．TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料は，Day 8 の本剤投与前及び投与後 48 時間まで採取した．第 1 期の本剤投与と第 2 期のリファンピシン初回投与の間には 2 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた．

主目的に対応するため，TAS-120 の PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の ln 変換値を以下のとおり比較した．

- パート 1：投与 A（本剤単独投与）に対する投与 B（イトラコナゾールと本剤）
- パート 2：投与 C（本剤単独投与）に対する投与 D（リファンピシンと本剤）

PK パラメータの ln 変換値の比較を，各パートの線形混合効果モデルを用いて評価した．線形混合効果モデルには，投与を ANOVA の固定効果として，被験者を変量効果として含めた．幾何 LSM，GMR 及び 90% CI を示した．T_{max} は変換せず，T_{max} の差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び 90% CI を比較のため示した．

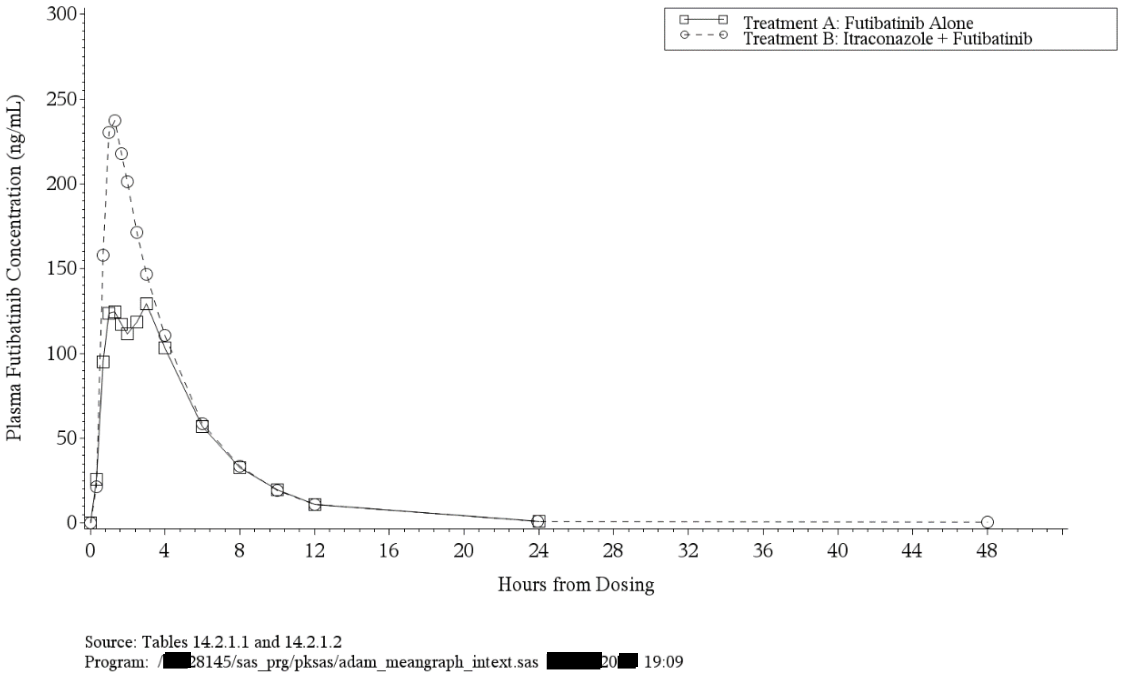
結果

試験に組み入れられ，試験を完了した 40 名（各パート 20 名）を PK 解析の対象とした．

2.7.2.2.4.1.1　パート 1：TAS-120 の薬物動態に対するイトラコナゾールの影響

健康成人被験者を対象に，イトラコナゾール 200 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（パート 1）を線形尺度で図 2.7.2.2.4.1.1-1 に示す．健康成人被験者を対象に，イトラコナゾール 200 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ（パート 1）を表 2.7.2.2.4.1.1-1 に要約する．

イトラコナゾールと本剤を併用投与したとき（第 2 期），TAS-120 の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して増加した．イトラコナゾールと本剤を併用投与したとき（第 2 期）の T_{max} 中央値は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して約 0.5 時間短かった．$T_{1/2}$ の算術平均値は，イトラコナゾールと本剤の併用投与後（第 2 期）で約 3.5 時間，本剤単独投与後（第 1 期）で約 2.6 時間であった．TAS-120 の平均血漿中 CL/F は，イトラコナゾールと本剤の併用投与後（第 2 期）の方が本剤単独投与後（第 1 期）よりも低かった（約 23 L/hr 対約 37 L/hr）．



第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Figure 11-1

図 2.7.2.2.4.1.1-1　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）

表 2.7.2.2.4.1.1-1　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	**Itraconazole + Futibatinib N=20**	**Futibatinib Alone N=20**
AUC_{last} (ng·hr/mL)	950.7 (46.0)	673.9 (70.2)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	956.5 (45.8)	679.0 (70.1)
AUC%extrap (%)	0.6031 ± 0.40617	0.7476 ± 0.51270
C_{max} (ng/mL)	253.1 (33.8)	167.3 (49.4)
T_{max} (hr)	1.007 (0.67, 4.00)	1.515 (0.99, 6.04)
Kel (1/hr)	0.2165 ± 0.061985	0.3258 ± 0.17501
$T_{1/2}$ (hr)	3.469 ± 1.1034	2.573 ± 0.93158
CL/F (L/hr)	22.95 ± 10.909	36.68 ± 31.133
Vz/F (L)	111.2 ± 61.326	111.1 ± 55.301

Itraconazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole administered QD on Days 1 - 6 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 5 in Period 2, Part 1 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6

健康成人被験者を対象に，イトラコナゾール 200 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの統計比較（パート 1）を表 2.7.2.2.4.1.1-2 に要約する．

イトラコナゾールと本剤の併用投与後（第 2 期）の TAS-120 の血漿中 AUC_{last}，AUC_{inf}及び C_{max} は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して，それぞれ約 41%［GMR：141%，90% CI（122%

～163%)]，約 41%［GMR：141%，90% CI（122%～162%)］及び約 51%［GMR：151%，90% CI（128%～179%)］の有意な増加を示した．T_{max} のノンパラメトリック解析の結果，イトラコナゾールとの併用投与により TAS-120 の血漿中 T_{max} は短縮し，本剤単独投与との T_{max} 中央値の差は-0.72 時間で統計学的に有意であった（p = 0.0071)．

表 2.7.2.2.4.1.1-2　イトラコナゾール 200 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約

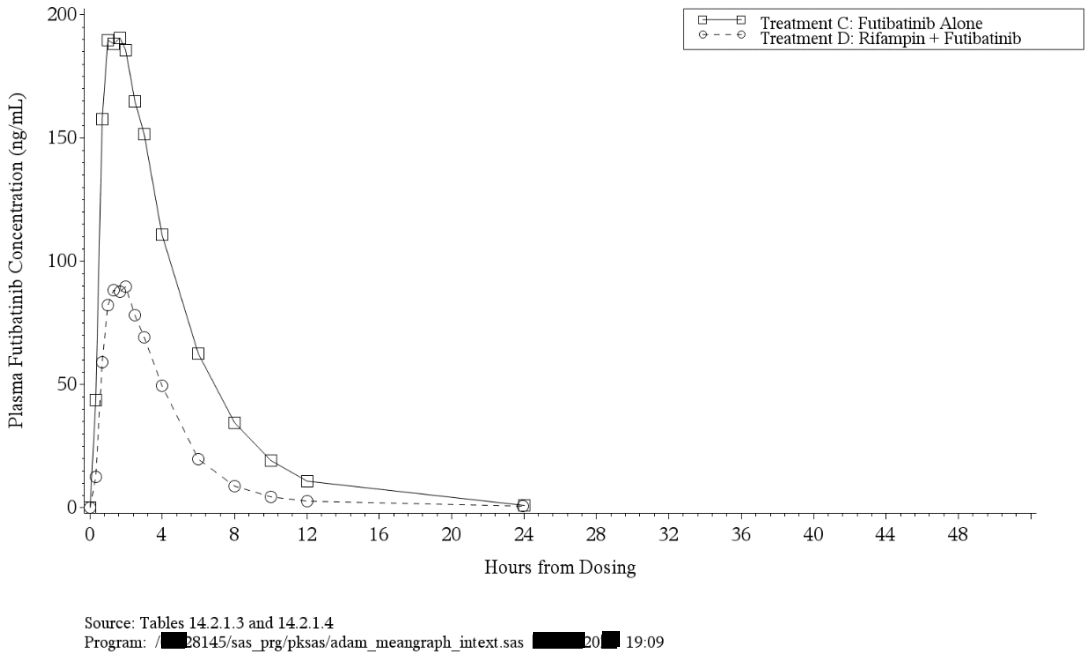
	Itraconazole + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	**Geometric LSM**	**N**	**Geometric LSM**	**N**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**	**Inter-subject CV%**
AUC_{last} (ng·hr/mL)	950.7	20	673.9	20	141.07	122.37 - 162.62	26.45	50.72
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	956.5	20	679.0	20	140.86	122.15 - 162.45	26.52	50.47
C_{max} (ng/mL)	253.1	20	167.3	20	151.28	127.63 - 179.31	31.86	26.24

Itraconazole + Futibatinib: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole administered QD on Days 1 - 6 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 5 in Period 2, Part 1 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 1 (Reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100 × (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSE] - 1)
Inter-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSS] - 1)
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.13

2.7.2.2.4.1.2　パート 2：TAS-120 の薬物動態に対するリファンピシンの影響

健康成人被験者を対象に，リファンピシン 600 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（パート 2）を線形尺度で図 2.7.2.2.4.1.2-1 に示す．健康成人被験者を対象に，リファンピシン 600 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ（パート 2）を表 2.7.2.2.4.1.2-1 に要約する．

リファンピシンと本剤を併用投与したとき（第 2 期)，TAS-120 の血漿中曝露量（AUC_{last} 及び AUC_{inf}）及び最大曝露量（C_{max}）の幾何平均値は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して減少した．リファンピシンと本剤を併用投与したとき（第 2 期）の T_{max} 中央値は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して 0.5 時間遅延した．$T_{1/2}$ の算術平均値は，リファンピシンと本剤の併用投与後（第 2 期）で 2.0 時間，本剤単独投与後（第 1 期）で 2.8 時間であった．リファンピシンと本剤を併用投与したとき（第 2 期）の TAS-120 の平均血漿中 CL/F は，本剤単独投与後（第 1 期）の約 3 倍であった（約 69 L/hr 対約 22 L/hr)．



第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Figure 11-3

図 2.7.2.2.4.1.2-1　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）

表 2.7.2.2.4.1.2-1　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Rifampin + Futibatinib N=20	Futibatinib Alone N=20
AUC_{last} (ng·hr/mL)	340.6 (60.9)	946.7 (36.2)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	344.4 (61.0)	954.9 (36.0)
AUC%extrap (%)	1.095 ± 0.71205	0.8559 ± 0.84377
C_{max} (ng/mL)	105.0 (44.3)	222.4 (44.9)
T_{max} (hr)	1.831 (0.67, 4.00)	1.336 (0.66, 6.01)
Kel (1/hr)	0.4222 ± 0.14652	0.2668 ± 0.081744
$T_{1/2}$ (hr)	2.008 ± 1.3408	2.797 ± 0.69636
CL/F (L/hr)	68.83 ± 48.620	22.20 ± 7.9004
Vz/F (L)	169.5 ± 103.04	85.25 ± 26.098

Rifampin + Futibatinib: Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered QD on Days 1 - 9 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 8 in Period 2, Part 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 2 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8

健康成人被験者を対象に，リファンピシン 600 mg QD の併用下（第 2 期）及び非併用下（第 1 期）で本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータの統計比較（パート 2）を表 2.7.2.2.4.1.2-2 に要約する．リファンピシンと本剤の併用投与後（第 2 期）の TAS-120 の血漿中 AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，本剤単独投与後（第 1 期）と比較して，それぞれ約 64%［GMR：36%，90% CI（31%～42%）］，約 64%［GMR：36%，90% CI（31%～43%）］及び約 53%［GMR：47%，90% CI（41%～54%）］減少した．T_{max} のノンパラメトリック解析の結

果，リファンピシンとの併用投与と本剤単独投与との T_{max} 中央値の差として 0.30 時間の遅延が認められたが，この差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.2579）.

表 2.7.2.2.4.1.2-2　リファンピシン 600 mg QD の併用下及び非併用下で本剤 20 mg を投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約

	Rifampin + Futibatinib		Futibatinib Alone					
Parameter	Geometric LSM	N	Geometric LSM	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{last} (ng·hr/mL)	340.6	20	946.7	20	35.98	30.51 - 42.42	30.82	37.01
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	344.4	20	954.9	20	36.06	30.54 - 42.59	31.13	36.71
C_{max} (ng/mL)	105.0	20	222.4	20	47.24	41.10 - 54.30	25.89	35.12

Rifampin + Futibatinib: Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered QD on Days 1 - 9 with coadministration of a single oral dose of 20 mg futibatinib on Day 8 in Period 2, Part 2 (Test)
Futibatinib Alone: A single oral dose of 20 mg futibatinib administered on Day 1 in Period 1, Part 2 (Reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100 × (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSE] - 1)
Inter-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSS] - 1)
N: the number of subjects included in the statistical comparison analysis.
第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.14

結論

本剤 20 mg の単回投与とイトラコナゾール 200 mg QD 投与を併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，TAS-120 の C_{max} は約 51%上昇し，AUC は約 41%増加した.

本剤 20 mg の単回投与とリファンピシン 600 mg QD 投与を併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，TAS-120 の C_{max} は約 53%低下し，AUC は約 64%減少した.

2.7.2.2.4.2　20DC01 試験：様々な CYP3A 阻害薬の被相互作用薬としての TAS-120 の生理学的薬物動態モデル解析

主目的

TAS-120-103 試験の結果から，強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール及び強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンが，TAS-120 の曝露に有意な影響を及ぼすことが示された．そこで 20DC01 試験では，TAS-120 の PBPK モデルを構築し，母集団ベースの PBPK ソフトウェア Simcyp®（バージョン 19 リリース 1）を用いて，癌患者が CYP3A の様々な阻害薬及び誘導薬と本剤を併用投与したときに，本剤の反復投与後の血漿中曝露に及ぼす影響を予測した.

方法

TAS-120 の PBPK モデルは，利用可能な物理化学的パラメータ及び本剤の非臨床試験データに基づくボトムアップ法と臨床試験データに基づくトップダウン法を組み合わせたミドルアウト法を用いて構築した．臨床試験［TAS-120-103 試験のパート 1（イトラコナゾール併用投与）及び TAS-120-104 試験］の PK データに基づき，吸収［一次吸収速度定数（ka）及びラグタイム］，分布［組織-血漿間分配係数（Kp）スカラー］及び消失［CYP3A4 による代謝分画（fm_{CYP3A4}）］のパラメータを最適化した．TAS-120 の不確定なパラメータ推定値は感度分析により評価し，妥当性を確認した．得られた TAS-120 のモデルは，モデル構築に適用していない臨床 PK データを用いて検証した.

結果

本モデルにより，健康成人被験者及び癌患者に 4～24 mg の用量範囲で単回及び反復投与したときの TAS-120 の PK プロファイルが適切に説明された（TAS-120-101 試験及び TAS-120-102 試験）．更に，本モデルを，リファンピシン及びミダゾラムとの DDI が認められた TAS-120-103 試験のパート 2（リファンピシン併用投与）及び TAS-120-105 試験の結果で検証し，本モデルが DDI を合理的に予測できるを確認した．この結果より，CYP3A を介した相互作用の予測に関して TAS-120 モデルの頑健性が示された．TAS-120 の構築したモデルで CYP3A の強い阻害薬及び強い誘導薬（イトラコナゾール及びリファンピシン）との臨床的 DDI を実測データで検証できたため，本モデルを他の中程度及び弱い CYP3A 阻害薬／誘導薬との DDI の予測に内挿することは妥当と考えた．更に，本モデルは健康成人被験者における単回投与後の PK を用いて構築されたが，癌患者における反復投与後の TAS-120 の PK プロファイルも適切に表現することができたため，DDI の予測を癌患者の定常状態下に外挿することは適切と考えた．

CYP3A 阻害薬及び誘導薬の存在下でシミュレーションした TAS-120 の C_{max} 比及び AUC_{tau} 比を表 2.7.2.2.4.2-1 に要約する．PBPK モデルでは，強い阻害薬（イトラコナゾール及びクラリスロマイシン）との併用投与時には TAS-120 の AUC_{tau} が約 50%増加し，中程度の阻害薬（フルコナゾール及びフルボキサミン）との併用投与時には 25%～40%増加すると予測された．弱い阻害薬であるシメチジンは，TAS-120 の AUC_{tau} を約 10%とわずかに増加させると考えた．CYP3A 誘導薬との DDI に関しては，エファビレンツ（中程度の誘導薬），カルバマゼピン（強い誘導薬）及びリファンピシン（強い誘導薬）が TAS-120 の AUC_{tau} をそれぞれ約 50%，35%及び 60%減少させると予測された．

表 2.7.2.2.4.2-1　様々な CYP3A 阻害薬／誘導薬の存在下及び非存在下で癌患者に本剤 20 mg QD を反復投与したときの TAS-120 の C_{max} 比及び AUC_{tau} 比のシミュレーション

Perpetrator type	Concomitant drug	Predicted C_{max} ratio (90% CI)	Predicted AUC_{tau} ratio (90% CI)
Strong inhibitor	200 mg QD Itraconazole for 10 days	1.27 (1.25-1.29)	1.56 (1.51-1.60)
Strong inhibitor	500 mg BID Clarithromycin for 10 days	1.23 (1.22-1.25)	1.47 (1.44-1.51)
Moderate inhibitor	200 mg QD Fluconazole for 10 days	1.21 (1.19-1.22)	1.40 (1.37-1.43)
Moderate inhibitor	100 mg BID Fluvoxamine for 10 days	1.15 (1.14-1.16)	1.25 (1.24-1.27)
Weak inhibitor	400 mg TID Cimetidine for 10 days	1.10 (1.09-1.10)	1.13 (1.12-1.14)
Moderate inducer	600 mg QD Efavirenz for 10 days	0.67 (0.65-0.69)	0.52 (0.50-0.55)
Strong inducer	400 mg BID Carbamazepine for 10 days	0.77 (0.75-0.78)	0.65 (0.63-0.66)
Strong inducer	600 mg QD Rifampicin for 10 days	0.55 (0.54-0.57)	0.38 (0.37-0.40)

Note: A total of 100 virtual subjects were created for each simulation as follows: 10 trials with 10 subjects per trial.
第 5.3.4.2.1 項 試験報告書 No.20DC01 Table 8 改変

結論

PBPK 解析では，CYP3A の強い阻害薬，中程度阻害薬及び弱い阻害薬により TAS-120 の AUC_{tau} がそれぞれ約 50%，25%～40%及び 10%増加し，CYP3A の強い誘導薬及び中程度誘導薬により TAS-120 の AUC_{tau} がそれぞれ約 35%及び 60%，並びに約 50%減少すると予測された．

2.7.2.2.4.3　TAS-120-105 試験：高感度 CYP3A 基質との薬物相互作用

主目的

TAS-120-105 試験の主目的は，健康成人被験者を対象に，本剤の反復投与が CYP3A の高感度基質であるミダゾラムの単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにすることであった．

方法

本試験は非盲検，固定順序，2 期試験であった．男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）の健康成人被験者 24 名を組み入れた．第 1 期の Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した．投与前，投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間時点でミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度測定用の血液試料を採取した．ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度は，LC/MS/MS を用いたバリデートされた生体試料分析法にて測定した．バリデーション及び生体試料分析報告書を第 5.3.1.4 項に示す．

第 2 期では，本剤 20 mg を 7 日間連続（第 2 期の Day 1～Day 7）で経口 QD 投与し，Day 7 にミダゾラム 2 mg を併用で単回経口投与した．投与前（Day 7）及び Day 7 のミダゾラム投与後 24 時間まで，ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度測定用の血液試料を採取した．TAS-120 の血漿中濃度測定用の血液試料は，Day 5 及び Day 6 の投与前，Day 7 の投与前，投与後 0.333，0.667，1，1.333，1.667，2，2.5，3，4，6，8，10 並びに 12 時間時点で採取した．

第 1 期のミダゾラム投与と第 2 期の本剤初回投与の間には 1 日以上のウォッシュアウト期間を設けた．

主目的に対応するため，ミダゾラムの PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の ln 変換値を以下のとおり比較した．

- 投与 A（ミダゾラム単独投与）に対する投与 B（ミダゾラムと本剤）

PK パラメータの ln 変換値の比較を，ANOVA 線形混合効果モデルを用いて評価した．線形混合効果モデルには，投与を固定効果として，被験者を変量効果として含めた．幾何 LSM，GMR 及び 90% CI を示した．T_{max} は変換せず，T_{max} の差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び 90% CI を比較のため示した．

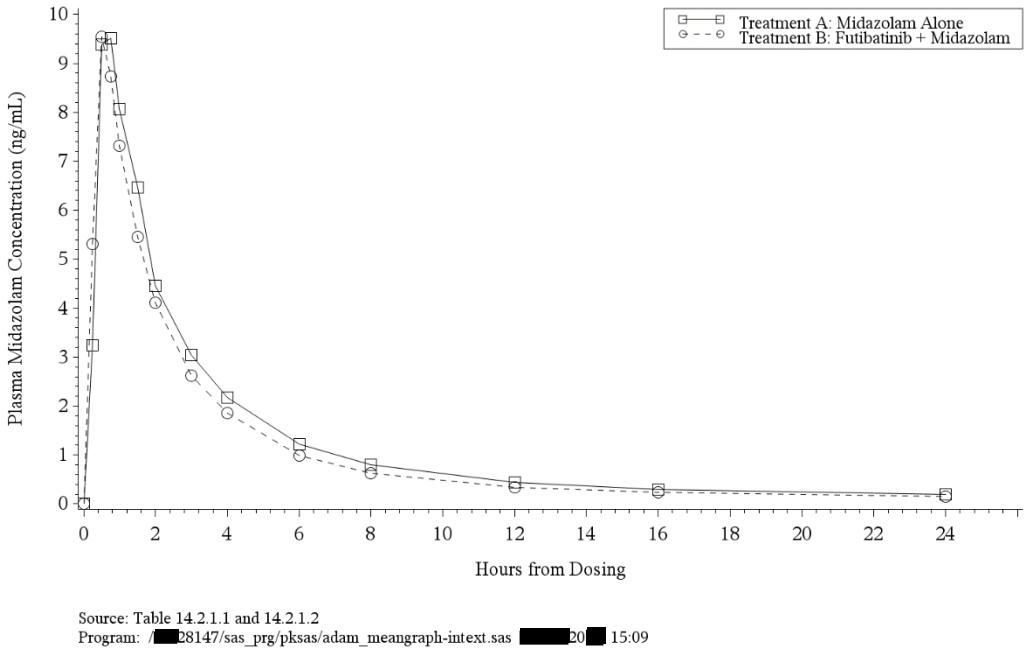
結果

試験に組み入れられ，試験を完了した全被験（24 名）を PK 解析対象集団とした．

ミダゾラムの PK に対する本剤の影響

健康成人被験者を対象に，本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの平均血漿中濃度-時間プロファイルを線形尺度で図 2.7.2.2.4.3-1 に示す．

健康成人被験者を対象に，本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2.4.3-1 に要約する．本剤とミダゾラムを併用投与したとき，ミダゾラムの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} はミダゾラム単独投与時と同程度であった．T_{max} の中央値は，本剤とミダゾラムの併用投与後の方がミダゾラム単独投与後よりも約 0.24 時間短かった．ミダゾラムの $T_{1/2}$ の算術平均値は，本剤とミダゾラムの併用投与後が 5.15 時間，ミダゾラム単独投与後が 5.31 時間であった．



第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Figure 11-1

図 2.7.2.2.4.3-1　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形尺度）

表 2.7.2.2.4.3-1　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Futibatinib + Midazolam N=24	Midazolam Alone N=24
AUC_{last} (ng·hr/mL)	24.64 (38.9)	27.04 (44.7)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	25.80 (38.6)	28.31 (44.7)
AUC%extrap (%)	4.476 ± 1.7105	4.487 ± 1.4023
C_{max} (ng/mL)	9.411 (31.0)	9.952 (39.2)
T_{max} (hr)	0.509 (0.49, 0.79)	0.750 (0.28, 1.51)
Kel (1/hr)	0.1589 ± 0.079985	0.1540 ± 0.084016
$T_{1/2}$ (hr)	5.154 ± 1.9015	5.312 ± 1.7951
CL/F (L/hr)	83.04 ± 33.038	77.18 ± 35.167
Vz/F (L)	568.2 ± 211.26	522.6 ± 143.87

Futibatinib + Midazolam: Multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: A single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as median (minimum, maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4

健康成人被験者を対象に，本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの統計比較を表 2.7.2.2.4.3-2 に要約する．本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC は同程度であった．

表 2.7.2.2.4.3-2　本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の統計比較の要約

	Futibatinib + Midazolam		Midazolam Alone					
Parameter	Geometric LSM	N	Geometric LSM	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%	Inter-subject CV%
AUC_{last} (ng·hr/mL)	24.64	24	27.04	24	91.13	80.06 - 103.74	26.64	31.18
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	25.80	24	28.31	24	91.13	80.16 - 103.59	26.35	31.27
C_{max} (ng/mL)	9.411	24	9.952	24	94.56	84.35 - 106.01	23.42	25.70

Futibatinib + Midazolam: multiple oral doses of 20 mg futibatinib administered QD on Days 1 - 7 with coadministration of a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 7 in Period 2 (Test)
Midazolam Alone: a single oral dose of 2 mg midazolam administered on Day 1 in Period 1 (Reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100 × (Test / Reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSE] - 1)
Inter-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[MSS] - 1)
第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 14.2.1.7

本剤を併用投与した結果，ミダゾラムの T_{max} は短縮し，ミダゾラム単独投与との T_{max} 中央値の差は-0.166 時間で統計学的に有意であった（p = 0.0013）.

1-ヒドロキシミダゾラムの PK

本剤とミダゾラムを併用投与したとき，1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} はミダゾラム単独投与時と同程度であった．T_{max} の中央値は両投与とも同程度であり，約 0.75 時間であった.

TAS-120 の PK

定常状態における 1 投与間隔終了時の濃度（C_{trough}）の平均値（± SD）は，Day 4，Day 5 及び Day 6 にそれぞれ 1.283（1.3421），1.133（1.2218）及び 1.250（1.6595）ng/mL であったことから，平均 C_{trough} は一定しており，ミダゾラムの PK に及ぼす本剤の影響を評価するために必要な TAS-120 の定常状態には，QD 投与で少なくとも 4 日以内に達したことが示唆された．健康成人被験者を対象に，本剤 20 mg QD の併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したときの Day 7 時点の TAS-120 の血漿中 PK を評価した．本剤とミダゾラムの併用投与後，定常状態における AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の平均値は，それぞれ 916.9 ng·hr/mL 及び 208.9 ng/mL であった．TAS-120 の定常状態における T_{max} の中央値は 2 時間，$T_{1/2}$ の算術平均値は 2.033 時間であった（表 2.7.2.3.1.2-2）.

結論

本剤 20 mg QD を 7 日間経口投与は CYP3A の高感度指標基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった.

2.7.2.2.5　20DC09 試験：ヒト排出トランスポーター（P-gp，BCRP）の潜在的阻害薬としての TAS-120 の生理学的薬物動態モデル解析

主目的

In vitro データ及び基本モデルを用いた解析により，本剤 20 mg QD の経口投与により排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の臨床的阻害が生じる可能性が示唆された（第 2.7.2.2.1.4.3 項）．本剤が P-gp 及び／又は BCRP の臨床的阻害薬となる可能性を独立した臨床試験で検討する代わりとして，PBPK モデル解析を用いてこの問題を更に評価した．そこで，20DC09 試験では，母集団ベースの PBPK ソフトウェア Simcyp®（バージョン 19 リリース 1）を

用いて，健康成人被験者を対象に P-gp 基質であるジゴキシン及び BCRP 基質であるロスバスタチンの血漿中曝露量に対する本剤併用投与の影響を予測した．予測される DDI が臨床的に重大であると考えられる状況では，DDI のリスクを低減するため，本剤と P-gp/BCRP の基質との間の効果的な時間差投与について検討した．

方法

モデルの構築方法は第 2.7.2.2.4.2 項に記載したものと同じであった．また，本解析では吸収モデルを一次モデルから，利用可能なデータを用いて advanced dissolution, absorption, and metabolism（ADAM）モデルを構築して変更した．次に，構築した TAS-120 のモデルを，モデル構築に使用しなかった臨床試験（TAS-120-102，TAS-120-106 及び TAS-120-107 試験）の PK データを用いて検証した．本剤と P-gp 及び BCRP 基質（それぞれジゴキシン及びロスバスタチン）との DDI を，検証済みモデルと in vitro 試験で得られた阻害定数（Ki）値の 1，0.1 及び 0.01 倍の値を用いて予測した．この予測では 16DA10 試験で求めた P-gp 及び BCRP に対する TAS-120 の Ki 値を用いた．

結果

本剤の存在下及び非存在下でのジゴキシン及びロスバスタチンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比のシミュレーション結果を表 2.7.2.2.5-1 及び表 2.7.2.2.5-2 に要約する．Simcyp により得られたジゴキシンモデルには，P-gp によるジゴキシンの腎排泄は組み込まれなかった．TAS-120 の非結合型の C_{max} が 0.0193 µmol/L であったことと P-gp に対する Ki 値（0.296 µmol/L）（第 2.7.2.3.3.2.2 項）から，P-gp に対する R 値（非結合型 C_{max}/Ki）は 0.065 と算出され，FDA ガイダンス [7] に規定された腎トランスポーターを介した DDI の可能性を除外する基準（0.1 未満）を下回ることから，本剤による腎 P-gp 阻害が生じる可能性は低く，シミュレーションで P-gp を介したジゴキシンの腎輸送を考慮しなくても問題ないと考えた．

P-gp 及び BCRP に対する in vitro での TAS-120 の未補正の Ki 値を用いる条件下では，PBPK モデルにより，本剤と併用した場合のジゴキシンの C_{max} 上昇は 7%のみ，AUC_{0-96} 増加は 2%のみ，またロスバスタチンの C_{max} 上昇は 4%のみ，AUC_{0-96} 増加は 2%のみと予測された．P-gp 及び BCRP に対する in vitro と in vivo との Ki 値の差を考慮し，より保守的な条件（in vitro での Ki 値を 0.1 及び 0.01 倍に補正）でモデルを構築したところ，ジゴキシン及びロスバスタチンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比の予測値の上昇が認められた．Ki 値が 0.01 倍である場合，ジゴキシンの C_{max} は 83%上昇し，AUC_{0-96} は 28%増加し，ロスバスタチンの C_{max} は 259%上昇し，AUC_{0-96} は 79%増加すると予測された．0.01 倍の Ki 値を用いたときの本剤による BCRP 阻害の影響を，小腸と肝臓で別々に評価した（表 2.7.2.2.5-3）．その結果，肝 BCRP 阻害により C_{max} 比のみ 2 を超える増加が認められた．肝 BCRP 阻害による AUC_{0-96} の増加，小腸 BCRP 阻害による C_{max} の上昇及び AUC_{0-96} の増加は 2 倍以内であった．

更に，本剤とジゴキシン又はロスバスタチンの時間差投与が C_{max} の上昇及び AUC_{0-96} の増加に及ぼす影響を探索するため，本剤投与後 2，4 及び 6 時間時点でジゴキシン及びロスバスタチンを投与したときの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比を予測した．その結果，0.01 倍の Ki を用いる最も保守的な条件下でも，2 時間の投与間隔によってジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{0-96} 比がそれぞれ 1.2 倍未満及び 1.5 倍未満に低下した（表 2.7.2.2.5-3）．

表 2.7.2.2.5-1　健康成人被験者に本剤 20 mg 反復投与の併用下及び非併用下でジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与したときのジゴキシンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比のシミュレーション

Futibatinib dose	Digoxin dose	Input K_i value for P-gp	Predicted C_{max} ratio (90% CI)	Predicted AUC_{0-96} ratio (90% CI)
20 mg QD for 10 days (fasted)	0.5 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.296 µmol/L (in vitro K_i)	1.07 (1.07-1.07)	1.02 (1.02-1.02)
	0.5 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.0296 µmol/L (0.1-fold K_i)	1.39 (1.36-1.41)	1.11 (1.10-1.12)
	0.5 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.00296 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.84 (1.78-1.90)	1.28 (1.25-1.32)
	0.5 mg SD 2 hrs after futibatinib on Day 7	0.00296 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.42 (1.39-1.45)	1.17 (1.15-1.19)
	0.5 mg SD 4 hrs after futibatinib on Day 7	0.00296 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.21 (1.19-1.22)	1.11 (1.09-1.12)
	0.5 mg SD 6 hrs after futibatinib on Day 7	0.00296 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.15 (1.13-1.16)	1.09 (1.08-1.10)

Note: A total of 100 virtual subjects were created for each simulation as follows: 10 trials with 10 subjects per trial.
第 5.3.4.2.2 項 試験報告書 No.20DC09 Table 7

表 2.7.2.2.5-2　健康成人被験者に本剤 20 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したときのロスバスタチンの C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比のシミュレーション

Futibatinib dose	Rosuvastatin dose	Input K_i value for BCRP	Predicted C_{max} ratio (90% CI)	Predicted AUC_{0-96} ratio (90% CI)
20 mg QD for 10 days (fasted)	10 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.348 µmol/L (in vitro K_i)	1.04 (1.04-1.04)	1.02 (1.02-1.02)
	10 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.0348 µmol/L (0.1-fold K_i)	1.50 (1.45-1.54)	1.15 (1.14-1.16)
	10 mg SD on Day 7 at the same time as futibatinib	0.00348 µmol/L (0.01-fold K_i)	3.61 (3.41-3.83)	1.79 (1.73-1.86)
	10 mg SD 2 hrs after futibatinib on Day 7	0.00348 µmol/L (0.01-fold K_i)	2.01 (1.93-2.09)	1.45 (1.41-1.49)
	10 mg SD 4 hrs after futibatinib on Day 7	0.00348 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.49 (1.45-1.54)	1.31 (1.28-1.34)
	10 mg SD 6 hrs after futibatinib on Day 7	0.00348 µmol/L (0.01-fold K_i)	1.33 (1.29-1.36)	1.27 (1.24-1.30)

Note: A total of 100 virtual subjects were created for each simulation as follows: 10 trials with 10 subjects per trial.
第 5.3.4.2.2 項 試験報告書 No.20DC09 Table 8

表 2.7.2.2.5-3　予測されるロスバスタチンの血漿曝露量増加に対する本剤による BCRP の腸管及び肝阻害の影響

	Only intestinal BCRP inhibition	Only hepatic BCRP inhibition	Both intestinal and hepatic BCRP inhibition
C_{max} ratio	1.55	2.20	3.61
AUC_{0-96} ratio	1.17	1.47	1.79

第 5.3.4.2.2 項 試験報告書 No.20DC09 Appendix 6

結論

最も保守的な仮定の下では（0.01 倍の Ki 値），本剤投与により，臨床 P-gp 基質であるジゴキシン及び臨床 BCRP 基質であるロスバスタチンの C_{max} が上昇し，AUC_{0-96} が増加すると予測され

た．追加のシミュレーションにより，本剤と P-gp/BCRP 基質の投与間隔を調節することで，P-gp/BCRP 基質の曝露量の増加を抑制できることが示唆された．未補正の in vitro Ki 値及び 0.1 倍の Ki 値を用いた場合，本剤は P-gp/BCRP 基質の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測された．

2.7.2.2.6 TONC-PMX-TAS120-1718 試験：母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析試験

主目的

本解析（TONC-PMX-TAS120-1718 試験）の主目的は，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を伴う成人 CCA 患者における本剤の用量選択を支持するため，TAS-120 の PopPK の特性を明らかにし，有効性及び安全性に関する ER 関係を評価することであった．

方法

データ

7 つの第 1 相試験（TAS-120-102，TAS-120-103，TAS-120-104，TAS-120-105，TAS-120-107，10059010 及び 10059020 試験）と 1 つの第 1/2 相試験（TAS-120-101 試験）から得られた TAS-120 の血漿中濃度時間データ，用量データ，人口統計学的データ及び共変量データを PopPK 解析のため併合した．PopPK データセットには，本剤の投与を 1 回以上受け，投与後に TAS-120 の定量可能な PK 用試料が一つ以上得られたすべての被験者を含めた．TAS-120-101 試験及び 10059010 試験に参加した進行固形癌患者のうち，最終 PopPK モデルから個別に予測した曝露指標が得られたすべての患者を，安全性に関する ER 解析の対象とした．また，TAS-120-101 試験に参加した成人の進行固形癌患者及び *FGF/FGFR* 異常を有する CCA 患者のうち，個別に予測した曝露指標を有する患者を有効性に関する ER 解析の対象とした．

PopPK 解析

PopPK モデルは非線形混合効果モデリングアプローチを用いて構築した．モデル構築には，相互作用を考慮した条件付き一次近似（FOCEI）推定法による非線形混合効果モデリングソフトウェア（NONMEM）（バージョン 7.4.3）を用いた．候補となる構造モデルの選択及び吸収インプットのプロセスは，探索的データ解析の結果を基に判断した．以前に実施したノンコンパートメント解析（NCA）では，食後投与により（空腹時投与と比較して）吸収が遅延し，曝露量に対する CYP3A 阻害薬及び誘導薬の影響が示された．そのため，TAS-120-102 及び TAS-120-103 試験で認められた食事，CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬が TAS-120 の PK に及ぼす影響をあらかじめ基本構造モデルに組み込んだ．それは，これらの外因性因子が TAS-120 の PK に及ぼす影響の最終的な特性評価は，独立して実施したこれらの頑健な臨床試験の結果に基づいており，PopPK 解析は副次的かつ補助的とみなされたためである．また，基本モデルの構築段階では，試験間の曝露量の差も評価した．基本モデルの構築後，変数増加法及び変数減少法によるステップワイズ共変量モデル構築手順（有意水準 $p < 0.001$）を共変量モデルに使用した．標準的な GoF 診断法を用いてモデルを評価した．最終モデルを構築した後，このモデルが実測データを記述する能力を，母集団予測値によって補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を用いて評価した．最終 PopPK モデルを用いて，個々の PK パラメータの事後ベイズ推定値により解析対象集団の被験者における TAS-120 の定常状態の血漿中 PK プロファイルをシミュレーションし，その後，関心のある群間で比較した．定常状態の曝露指標（AUC_{ss}，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に対する共変量の影響を，フォレストプロットを用いて評価した．

ER 解析

有効性評価項目は，ORR，病勢コントロール率，OS，奏効期間，PFS 及び CTS［標的病変サイズの最大のベースラインからの変化率（%CfB）］であった．曝露-安全性解析は，全グレードの有害事象，グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象（AESI），血清リン及び血清カルシウムの最大%CfB について実施した．モデル化の前に，要約表を用いて有効性及び安全性反応が認められた割合を評価し，探索的プロットを用いて ER 関係を評価した．ロジスティック線形，非線形回帰（尤度比検定と一定関係を用いた傾きの $p < 0.05$）又は Cox 回帰（$p < 0.05$）を用いて ER 関係が認められた場合，更なるモデリングを検討した．各評価項目について，最も統計学的に有意な曝露指標（関係の傾きの p 値に基づく）を選択した．更に，評価項目間の一貫性，曝露指標間の相関及び臨床的意義も考慮した．モデル化のための曝露指標を選択した後，ER 関係の切片及び傾きの両方について共変量検定を実施した．$p < 0.05$ で前方検索した後，尤度比検定を用いて $p < 0.05$ で後方検索を行った．検討した共変量は，カテゴリー別の年齢（65 歳未満，65 歳以上），ベースラインの体重，性別，人種及び ECOG ステータスであった．また，曝露-安全性解析では診断名，ベースラインのリン値及びベースラインのカルシウム値を評価した．モデルによる予測値と観察された反応データ及び 95% CI を曝露量の分位数で層別化して重ね合わせることにより，選択した ER モデルの適切性を図で評価した．また，数値的事後予測性能評価も実施した．

2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態解析

最終 PopPK 解析には 491 名（固形癌患者 318 名及び健康成人被験者 173 名）を含め，合計 6433 の TAS-120 の血漿中濃度を得た．経口投与後の TAS-120 の PK は，連続的な 0 次及び 1 次吸収と 1 次消失を組み合わせた 2 コンパートメントモデルで適切に説明された．変量効果には，CL/F，Vc/F 及び F に対するゼロ次インプットの持続時間（D1）に対する IIV を含めた．最終モデルにおけるパラメータの推定値と SE（Run No.085）を表 2.7.2.2.6.1-1 に示す．モデルにより予測した TAS-120 の曝露量を，注目すべき特定のサブグループ（アルブミン，体重，人種，肝機能，腎機能）間で比較し，表 2.7.2.2.6.1-2 に要約する．

典型的な被験者（TAS-120-103，TAS-120-104，TAS-120-105 又は 10059010 試験の被験者でアルブミンが 42 g/L，体重が 70.4 kg，用量が 36 mg 未満，CYP3A 誘導薬又は CYP3A 阻害薬が併用されておらず，本剤の空腹時投与を受けたものと定義）について，TAS-120 の CL/F は 21.2 L/hr（IIV = 28.9%），Vc/F は 66.0 L（IIV = 28.4%），末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）は 16.41 L，見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）は 1.18 L/hr であった．空腹時の D1 及び ka はそれぞれ 0.885 時間（IIV = 128%）及び 1.55 hr^{-1} であった．

投与量

TAS-120 の曝露量は，4～24 mg QD の用量範囲で用量比例性を示した（第 2.7.2.2.2.1.1 項）．最終 PopPK モデルでは，4～24 mg の用量と比較して，36 mg 以上の用量で見かけ上 CL/F が 9.51%低下し，Vc/F が 44.1%上昇した．重要な点として，この患者集団に対する本剤の推奨臨床用量は 20 mg QD であり，36 mg 未満であるため，臨床用量を投与時に CL/F 及び Vc/F の両方にこれらの比較的軽微な変化が生じる可能性はなく，投与量の影響に臨床的意義はないと考えた．

試験

本剤の相対的経口 BA は，TAS-120-103，TAS-120-104，TAS-120-105 又は 10059010 試験に比べ，10059020 試験では 43%に低下し，TAS-120-101，TAS-120-102 又は TAS-120-107 試験では 77%に低下した．

血清アルブミン

血清アルブミン（21～53 g/L）は TAS-120 の CL/F と統計学的に有意な正の相関を示したことから，血清アルブミンの増加に伴い見かけのクリアランスが増加することが示唆された．5～95 パーセンタイルの血清アルブミン値の範囲（31～49 g/L）の解析では，典型的な被験者で血清アルブミン値のみ最も低い場合は CL/F が 26.4%低くなり（15.6 L/hr），血清アルブミン値が最も高い場合は CL/F が 16.8%高かった（24.8 L/hr）．共変量モデルと一致して，TAS-120 の血漿中曝露は血清アルブミン値と負の相関を示した．本剤 20 mg QD の投与を受けた被験者において，血清アルブミン高値（42 g/L 以上）のサブグループの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は，血清アルブミン低値（42 g/L 未満）のサブグループのそれぞれ約 83%及び 85%であった．血清アルブミン高値のサブグループの $C_{min,ss}$ 幾何平均値は，血清アルブミン低値のサブグループの約 70%であり，サブグループ間で有意差が認められた（表 2.7.2.2.6.1-2）．患者の大多数において，アルブミンがクリアランスに及ぼす影響として推定される程度は限定的であり，特に本剤の治療係数が比較的大きいことを考慮すると，アルブミンの影響に臨床的意義はないと考えた．血清アルブミン値が顕著に低く（21 g/L 以下，実測最小値），TAS-120 の CL/F が低下する可能性がある患者では，毒性増加の潜在的マーカーとして血清リン値の上昇の有無をモニタリングする必要がある．なお，アルブミンのクリアランスに対する影響は明確な統計的有意性をもって確認されたが，タンパク結合の変化に伴ってクリアランスが変化した場合に予測されるもの（負の相関あり）とは逆の方向の影響であったため，タンパク結合の変化が要因ではないと考えた．

体重

体重（36.0～152 kg）も Vc/F の統計学的に有意な予測因子であった．5～95 パーセンタイルでの体重の範囲（48.8～104.6 kg）では，Vc/F は，体重 70.4 kg の典型的な被験者の値より 12.6%低い（57.7 L）値から 15.6%高い値（76.3 L）まで分布した．20 mg QD 投与時の TAS-120 の血漿中曝露量は，体重サブグループ間で同程度であった．ベースラインの体重が重い（70.6 kg 以上）サブグループにおける AUC_{ss}，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の幾何平均値は，ベースラインの体重が軽い（70.6 kg 未満）サブグループのそれぞれ 97%，88%及び 117%であった（表 2.7.2.2.6.1-2）．体重を PopPK モデルに含めた際に統計学的に有意な差が示されたが，体重は TAS-120 の PK の臨床的に意味のある内因性因子となる可能性は低いと考えた．

年齢，性別，人種，被験者の状態（健康成人被験者又は癌患者），肝酵素，癌腫，*FGFR* 変異の有無，サイクル，ECOG スコア

年齢（18～82 歳），被験者の状態（健康成人被験者又は進行固形癌患者），肝酵素，性別，人種，癌腫，ECOG スコア，サイクル及び *FGFR* 異常は，TAS-120 の PK の予測因子ではなかった．アジア人集団と非アジア人集団の曝露量は同程度であった（表 2.7.2.2.6.1-2）．

肝機能及び腎機能

National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）による肝機能分類［軽度：総ビリルビンが基準値上限（ULN）超～ULN の 1.5 倍又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN 超，中等度：AST を問わず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍，重度：AST を問わず総ビリルビンが ULN の 3 倍超］及び FDA ガイダンス [8] による腎機能分

類［Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（Ccr）推定値，軽度：60～89 mL/min，中等度：30～59 mL/min，重度：15～29 mL/min］を用いた．軽度（56 名）及び中等度（3 名）の肝機能障害並びに軽度（127 名）及び中等度（36 名）の腎機能障害による影響は認められなかった．TAS-120 の曝露量は，軽度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者並びに軽度腎機能障害を有する被験者，中等度腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者で同程度であった（表 2.7.2.2.6.1-2）．

表 2.7.2.2.6.1-1　TAS-120 の最終 PopPK モデルのパラメータ（Run 085）

Parameter	Estimate	RSE[a] (%)	IIV[b] (CV%)	RSE (%)	Shrinkage[c] (%)
Fixed effects					
Apparent clearance (CL/F, L/hr)	21.2	7.46	28.9	30.2	23.0
Apparent central volume of distribution (V_c/F, L)	66.0	6.09	28.4	39.5	36.9
Apparent peripheral volume of distribution (V_p/F, L)	16.4	12.0			
Apparent inter-compartmental clearance (Q/F, L/hr)	1.18	14.5			
Apparent first-order absorption rate, fasted state (k_a, 1/hr)	1.55	4.46			
Duration of the zero-order input (D_1, hr)	0.885	4.98	128	11.1	17.9
Bioavailability (F)	1 (fixed)		41.8	15.2	19.1
Residual error					
Proportional residual error - HV (%)	39.3	2.79			6.54
Proportional residual error - PAT (%)	48.0	2.70			
Covariate effects					
F relative when on CYP3A inducers	0.394	8.26			
k_a, fed state (1/hr)	0.275	25.7			
F relative when on CYP3A Inhibitors	1.30	5.62			
F relative for study 10059020	0.428	12.2			
F relative for study TAS-120-103, 104, 105, 010	0.768	7.23			
Albumin effect on CL/F	1.01	11.6			
Dose ≥ 36 mg effect on CL/F	-0.095	33.1			
Dose ≥ 36 mg effect on V_c/F	0.441	11.5			
Body weight effect on V_c/F	0.367	24.6			
Covariance of CL/F and V_c/F[d]	0.003	756			
Average of individual's alpha half-life (hr)	2.35		43.5		
Average of individual's beta half-life (hr)	10.5		5.18		

Model equations: $CL/F\ (L/hr) = 21.2 \times \exp(\eta CL) \times (ALB/42)^{1.01} \times (1 - 0.095)$ (if Dose ≥ 36 mg); $V_c/F\ (L) = 66.0 \times \exp(\eta Vc) \times (WT/70.4)^{0.367} \times (1 + 0.441)$ (if Dose ≥ 36 mg); $F = 1 \times (0.428$ if in Study 10059020) × (0.768 if in Study TAS-120-101, TAS-120-102 or TAS-120-107) × (0.394 if on CYP3A4 Inhibitors) × (1.30 if on CYP3A4 Inducers); k_a (1/h) = 0.275 (if fed state); k_a (1/h) = 1.55 (if fasted state) where ηCL denotes the random effect for CL/F, and ηVc denotes the random effect for Vc/F.

[a] RSE of parameter estimate is calculated as 100 × (SE/typical value); RSE of IIV and residual error magnitude is calculated as 100 × (SE/variance estimate).

[b] Estimates for random effects and IIV are presented in CV% and based on the estimated variances, calculated as √(exp[variance] - 1) × 100.

[c] Shrinkage (%) is calculated as 100 × (1 - SD(ETA (or EPS))/ √[variance]).

[d] The correlation coefficient between CL/F and Vc/F was estimated as 0.0038.

HV = healthy volunteers; PAT = patients; WT = Weight

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table A 改変

表 2.7.2.2.6.1-2　注目すべきサブグループで層別化した 20 mg QD 投与患者（N=203）の定常状態における TAS-120 曝露量のモデル予測値の要約

Subgroup	N	Statistic	AUC_{ss} (ng hr/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
Albumin (mg/L)					
< 42 g/L	132	GM (95% CI)	842 (784-904)	152 (141-164)	1.90 (1.63-2.21)
		Median [Range]	784 [384-3374]	154 [23.2-537]	1.52 [0.496-28.5]
≥ 42 g/L	71	GM (95% CI)	702 (636-776)	130 (115-147)	1.33 (1.06-1.66)
		Median [Range]	639 [286-3840]	134 [20.5-362]	1.04 [0.322-45.3]
Weight (kg)					
< 70.6 kg	111	GM (95% CI)	801 (735-872)	153 (139-169)	1.56 (1.30-1.86)
		Median [Range]	723 [286-3840]	158 [20.5-537]	1.23 [0.322-45.3]
≥ 70.6 kg	92	GM (95% CI)	778 (719-842)	134 (123-145)	1.83 (1.54-2.19)
		Median [Range]	714 [435-3374]	139 [23.2-374]	1.62 [0.471-28.5]
Asian					
Asian	49	GM (95% CI)	777 (704-857)	144 (126-166)	1.58 (1.24-2.00)
		Median [Range]	741 [425-2433]	141 [37.6-537]	1.31 [0.544-30.5]
Non-Asian	154	GM (95% CI)	795 (740-853)	144 (134-155)	1.71 (1.47-1.99)
		Median [Range]	714 [286-3840]	149 [20.5-374]	1.31 [0.322-45.3]
Hepatic impairment					
Normal	167	GM (95% CI)	798 (746-853)	143 (132-154)	1.74 (1.50-2.01)
		Median [Range]	723 [286-3840]	148 [20.5-537]	1.36 [0.322-45.3]
Mild	35	GM (95% CI)	752 (671-842)	149 (133-166)	1.40 (1.08-1.82)
		Median [Range]	678 [415-3374]	149 [75.1-374]	1.27 [0.532-28.5]
Moderate	1	GM (95% CI)	966 (-)	201 (-)	1.64 (-)
		Median [Range]	966 [-]	201 [-]	1.64 [-]
Renal impairment					
Normal	104	GM (95% CI)	747 (689-810)	136 (125-148)	1.52 (1.28-1.80)
		Median [Range]	672 [286-3840]	147 [20.5-374]	1.20 [0.474-45.3]
Mild	72	GM (95% CI)	834 (757-918)	157 (139-176)	1.72 (1.39-2.13)
		Median [Range]	777 [413-2488]	151 [23.2-537]	1.37 [0.322-30.5]
Moderate	27	GM (95% CI)	851 (716-1011)	142 (117-172)	2.28 (1.53-3.40)
		Median [Range]	847 [425-2783]	141 [44.1-360]	1.92 [0.554-25.8]

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table B

2.7.2.2.6.2　曝露-反応解析

2.7.2.2.6.2.1　曝露-有効性解析

曝露-有効性解析には，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を伴う CCA 患者 98 名を含めた．曝露-有効性解析データセットに含まれるすべての被験者が，本剤 20 mg の QD 投与を受けた．

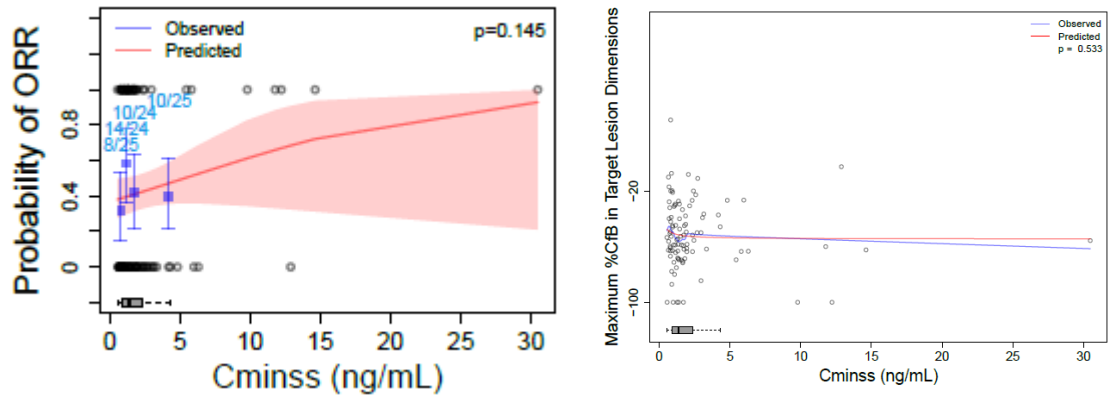
曝露-有効性データセットで認められた有効性評価項目を表 2.7.2.2.6.2.1-1 に要約する．独立中央画像判定委員会による ORR は 43%（CI：33%～53%），CTS（標的病変サイズの最大%CfB の中央値）は-53.9%（CI：-100%～-10.8%）であった．

評価した曝露指標（C_{min}，C_{max}，平均血漿中濃度（C_{av}），サイクル 1 の Day 1 又は定常状態における AUC）のいずれに関しても，ORR，病勢コントロール率，奏効期間，OS，PFS 又は CTS について曝露量と有効性の間に統計学的に有意な関係は認められなかった．用量範囲及び被験者数は限られていたため，統計学的に有意ではなかったが，$C_{min,ss}$ が高いほど ORR が高くなる傾向が認められた（p = 0.145）．$C_{max,ss}$，定常状態における平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$），AUC_{ss} 又はサイクル 1 Day 1 のどの曝露量とも，ORR との間に関係は認められなかった（図 2.7.2.2.6.2.1-1）．

表 2.7.2.2.6.2.1-1　曝露-有効性データセットで認められた評価項目の試験別要約

	Study TAS-120-101 Phase 2 Part N=98
Change in tumor size (%)	-53.9 [-100, -10.8]
ORR	43 [33, 53]
DCR	84 [75, 90]
DoR (months)	9.7 [8.3, 17.7]
PFS (months)	9.0 [7.2, 13.1]
OS (months)	21.7 [16.1, NE]

Note: Values for ORR and DCR are number (%); values for DoR, PFS and OS are median [90% CI].
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table 5-10



Notes: Circles at y = 0 represent subjects without ORR, circles at y = 1 represent subjects with ORR. Subjects are stratified into exposure quartiles. Blue squares are observed proportions of ORR per exposure quartile; also shown as a numerical value. Vertical blue bars are 90% CIs of ORR. Red line is the linear logistic regression fit and the pink shaded region represents the corresponding 95% CI. Horizontal boxplot below shows the exposure distribution (where the whiskers represent 1.5 × interquartile range) for the 20 mg QD dose group. The p-value is for the slope of the logistic fit (left panel) and linear fit (right panel).
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Figure D

図 2.7.2.2.6.2.1-1　曝露量と ORR 及び CTS との関係

2.7.2.2.6.2.2　曝露-安全性解析

曝露-安全性データセットには 318 名を含めた（10059010 試験：39 名，TAS-120-101 試験：279 名）．71 名が QOD 投与を受け，247 名が QD 投与を受けた．被験者は主に女性（53.8%），白

人（51.9%）であり，年齢は 18～82 歳，体重は 36～152 kg，ECOG パフォーマンススコアは 1（59.4%）であった．解析対象とした AESI のすべてのカテゴリーを表 2.7.2.2.6.2.2-1 に要約する．

表 2.7.2.2.6.2.2-1　試験及び評価項目別にみた AESI 発現割合の要約

Safety Endpoint (AESI)	Study 10059010 N=39 N (%)	Study TAS-120-101 N=279 N (%)	Overall N=318 N (%)
Subjects with any AESI	35 (89.7)	242 (86.7)	277 (87.1)
Hyperphosphatemia, any grade	35 (89.7)	220 (78.9)	255 (80.2)
Hyperphosphatemia, grade ≥3	-	62 (22.2)	62 (19.5)
Hepatotoxicity, any grade	7 (17.9)	79 (28.3)	86 (27.0)
Nail disorders, any grade	3 (7.69)	88 (31.5)	91 (28.6)
PPE, any grade	-	39 (14.0)	39 (12.3)
Rash, any grade	3 (7.69)	26 (9.32)	29 (9.12)
Retinal disorders, any grade	6 (15.4)	14 (5.02)	20 (6.29)

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table D

表 2.7.2.2.6.2.2-1 に示した臨床的に重要なすべての AESI（全グレード）及びグレード 3 以上の高リン血症を投与レジメン別に評価した．

QD 投与では，TAS-120 の曝露量増加に伴い，全グレード［グレード 1：基準値上限＜p＜5.5，グレード 2：5.5≤p≤7.0，グレード 3：7.0＜p≤10.0，グレード 4：10（mg/dL）＜p］及びグレード 3 以上の高リン血症の発現割合が有意に上昇した．QOD 投与では，全グレードの高リン血症の発現割合が TAS-120 の曝露量増加に伴って上昇したが，グレード 3 以上の高リン血症については，関係は有意ではなかった．

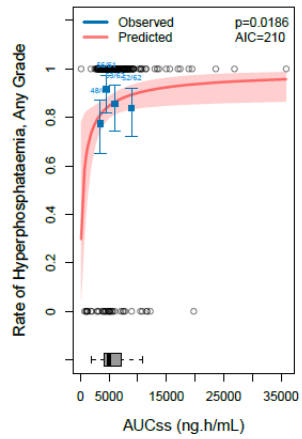
QD 投与では，サイクル 1 Day 1 の C_{min}，サイクル 1 Day 1 の AUC_{tau} 及び AUC_{ss} の対数変換値について，全グレードの高リン血症との関係が統計学的に有意であった（$p < 0.05$）．定常状態における曝露指標に対する全グレードの高リン血症の発現割合に適するロジスティック回帰で，傾きに最低 p 値を示したパラメータは log（AUC_{ss}）であり，これを更なる多変量解析に選択した．QD 投与したときのサイクル 1 Day 1 の C_{min} 及び AUC_{tau} 並びに定常状態の $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値について，曝露量とグレード 3 以上の高リン血症との間に統計学的に有意な関係が認められた（$p < 0.05$）．定常状態における曝露指標に対するグレード 3 以上の高リン血症の発現割合に適するロジスティック回帰で，傾きに最低 p 値を示したパラメータは log（AUC_{ss}）であり，これを更なる多変量解析に選択した．爪の障害（全グレード）の発現割合及び対数変換した TAS-120 の曝露量（サイクル 1 Day 1 の C_{min} 及び AUC_{tau} 並びに定常状態の $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）との間に有意な関係が認められ，QD 投与後の TAS-120 の曝露量増加に伴い爪の障害（全グレード）の発現割合がやや上昇することが示された．

QOD 投与では，サイクル 1 の $C_{min,48h}$ 及び AUC_{tau}，サイクル 1 Day 1 の C_{max}，定常状態の $C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 並びに AUC_{ss} の対数変換値について，全グレードの高リン血症の発現割合との間に統計学的に有意な関係が認められた（$p < 0.05$）．定常状態における曝露指標に対する全グレードの高リン血症の発現割合に適するロジスティック回帰で，傾きに最低 p 値を示したパラメータは log（$C_{max,ss}$）であり，これを更なる多変量解析に選択した．曝露量とグレード 3 以上の高リン血症の発現割合との関係について，統計学的な有意性は認められなかった（$p > 0.05$）．網膜障害

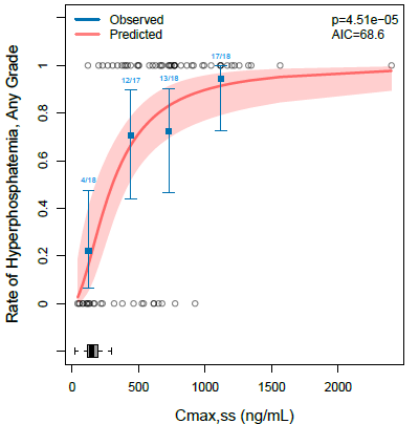
（全グレード）の発現割合及び対数変換した TAS-120 の曝露量サイクル 1 Day 1 の C_{max}，定常状態の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ との間に有意な関係が認められ，QOD 投与後の TAS-120 の曝露量増加に伴い網膜障害（全グレード）の発現割合がやや上昇することが示された．

上記のとおり，QD 及び QOD 投与の際の曝露指標と AESI との間に認められた統計学的に有意な単変量の関係で，最も有意な関係（最も低い p 値）を図 2.7.2.2.6.2.2-1 に示す．高リン血症（全グレード及びグレード 3 以上）の発現割合に関する ER 関係の共変量評価から，ベースラインの血清リン値が高リン血症発現の独立した予測因子であり，ベースラインのリン高値に伴い高リン血症の発現が増加することが明らかになった．また，グレード 3 以上の高リン血症の発現割合との関係の傾きには，性別（男性）も統計学的に有意な影響を及ぼすことが認められた．20 mg QD 投与では，高リン血症（全グレード）の発現確率のモデル予測値は，ベースラインの血清リン値が 1.1 mmol/L 未満の被験者で 75.3%，1.1 mmol/L 以上の被験者で 94.9%であった．全グレードの爪の障害について，ECOG スコア 1 以上が関係の傾きに統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認された．検討した共変量のいずれも，全グレードの網膜障害について有意性は認められなかった．

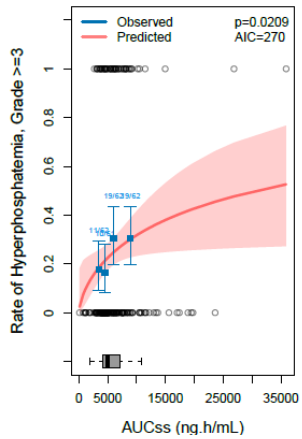
log(AUC_{ss}) – Any Grade of Hyperphosphatemia, QD



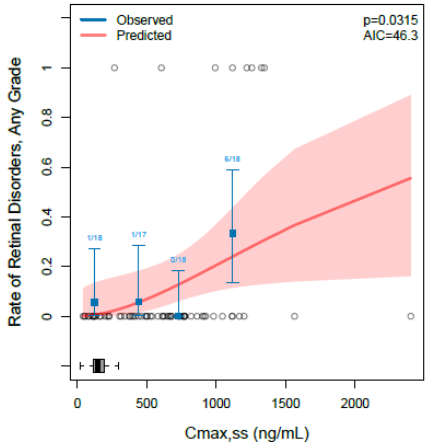
log($C_{max,ss}$) –Any Grade of Hyperphosphatemia, QOD



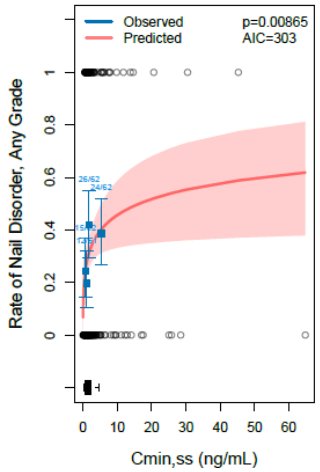
log(AUC_{ss}) – Grade ≥3 Hyperphosphatemia, QD



log($C_{max,ss}$) – Any Grade of Retinal Disorders, QOD



log($C_{min,ss}$) – Any Grade of Nail Disorders, QD



Note: Horizontal boxplot below shows the exposure distribution. The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Figure E

図 2.7.2.2.6.2.2-1　投与レジメン別にみた曝露量と高リン血症（全グレード及びグレード 3 以上），網膜障害（全グレード）及び爪の障害（全グレード）との関係

補正血清リン濃度及び補正カルシウム濃度の%CfB の最大値（表 2.7.2.2.6.2.2-2）を，各投与（QD 及び QOD）での曝露量に応じて解析した．QD 投与では I_{max} モデルを，QOD 投与では線形

モデルを用いて記述した，TAS-120 の曝露量（$C_{max,ss}$）と最大%CfB 補正血中リン値との間に有意な関係が認められた．TAS-120 の曝露量と補正カルシウム濃度における最大%CfB との間に関係は認められなかった（平坦，切片のみモデル）．

表 2.7.2.2.6.2.2-2　投与レジメン及び評価項目別にみた全被験者におけるリン及び補正カルシウム濃度のベースラインからの最大変化率の要約

Percent change from baseline (%)	QD N=247 Median [min – max], N	QOD N=71 Median [min – max], N	Overall N=318 Median [min – max], N
Phosphate (mmol/L)	92.6 [11.9 – 337], 244	48.7 [9.30 – 223], 69	86.7 [9.30 – 337], 312
Calcium corrected (mmol/L)	8.18 [-7.04 – 38.8], 153	7.12 [-0.780 – 48.4], 69	7.87 [-7.04 – 48.4], 221

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table E

2.7.2.2.6.3　結論

PopPK 解析

本剤用量が 36 mg 以上の場合，Vc/F が 44.1%増加し，CL/F が 9.51%低下した．血清アルブミンの低値は CL/F の低値と関係していた．体重が重いほど Vc/F が高かった．試験間で F に差が認められた．年齢，被験者の状態（健康成人被験者又は進行固形癌患者），肝酵素，性別，人種，癌腫，ECOG スコア，サイクル及び FGFR 異常は，TAS-120 の PK の予測因子ではなかった．軽度肝機能障害又は軽度及び中等度腎機能障害が TAS-120 の CL/F に及ぼす重要な影響は特定されなかった．

曝露-反応解析

用量範囲及び被験者数は限られていたため，ORR，病勢コントロール率，奏効期間，OS，PFS 又は CTS 及び評価した曝露指標（C_{min}，C_{max}，サイクル 1 の Day 1 又は定常状態における AUC）のいずれについても，曝露量と有効性の間に統計学的に有意な関係は認められなかった．しかし，有意ではないものの（$p = 0.145$），$C_{min,ss}$ の上昇に伴い ORR が上昇する傾向が認められた．

QD 投与では，全グレードの高リン血症とサイクル 1 Day 1 の C_{min}，定常状態の $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値について曝露量と安全性の間に統計学的に有意な関係が認められた．グレード 3 以上の高リン血症とはサイクル 1 Day 1 の C_{min} 及び AUC_{tau} 並びに $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値，全グレードの爪の障害とは，サイクル 1 Day 1 の C_{min} 及び AUC_{tau} 並びに $C_{min,ss}$（最低 p 値による定常状態の曝露量）及び AUC_{ss} の対数変換値について，統計学的に有意な関係が認められた．

QOD 投与では，全グレードの高リン血症及びサイクル 1 の $C_{min,48h}$ 並びに AUC_{tau}，サイクル 1 Day 1 の C_{max} 及び $C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 並びに AUC_{ss} の対数変換値において，曝露量と安全性の間に統計学的に有意な関係が認められた．また，全グレードの網膜障害とは，サイクル 1 Day 1 の C_{max}，定常状態の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ において，統計学的に有意な関係が認められた．

全グレードの高カルシウム血症，肝毒性，PPE，発疹及び評価した曝露指標には，曝露量と安全性の間に関係は認められなかった．

ベースラインの体重，年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）及び人種は，曝露量と安全性の関係に影響を及ぼさなかった．ベースラインの血清リン濃度は，全グレードの高リン血症及びグレード

3 以上の高リン血症の発現を予測するものであった．ECOG ステータス及び性別は，全グレードの爪の障害及びグレード 3 以上の高リン血症の共変量であった．

2.7.2.2.7　特別な集団における薬物動態

2.7.2.2.7.1　TAS-120-108 試験：肝機能障害試験

本試験の主目的は，様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象に，対応する健康成人被験者と比較して，TAS-120 の PK を明らかにすることである．本試験は，様々な重症度の肝機能障害が TAS-120 の PK，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する，非盲検，非ランダム化，単回投与試験である．各肝機能障害群の被験者を 8 名以上とするため，最大 40 名の成人男女を組み入れる．

軽度肝機能障害被験者：軽度肝機能障害（Child-Pugh スコア 5～6）を有する被験者 8 名を組み入れる．

中等度肝機能障害被験者：中等度肝機能障害（Child-Pugh スコア 7～9）を有する被験者 8 名を組み入れる．

重度肝機能障害被験者：重度肝機能障害（Child-Pugh スコア 10～15）を有する被験者 8 名を組み入れる．

対応する対照被験者：肝機能が正常な被験者 8～16 名を組み入れる．各健康成人被験者を，少なくとも 1 名の肝機能障害被験者と対応させる．1 名の健康成人被験者を各肝機能障害群の 1 名に対応させるよう試みる（すなわち，軽度 1 名，中等度 1 名，重度 1 名）．可能な限り，年齢（± 10 歳），ボディマスインデックス（± 20%）及び性別について被験者を対応させる．健康成人被験者 1 名と，同一肝機能障害群内の複数の被験者とを対応させることはできない．

各被験者は，Day 1 の 0 時間に本剤 20 mg（4 mg 錠 × 5 錠）の空腹時単回経口投与を受ける．

適切な統計手法を用いて，AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の対数変換値について ANOVA を実施する．この ANOVA モデルには，肝機能障害の重症度を固定効果として含める．各 ANOVA には LSM の算出，肝機能障害の重症度の LSM と対照被験者の LSM の差及びその差の 90% CI の算出を含める．肝機能障害によってタンパク結合率に臨床的に意味のある差が認められた場合で，算出可能であれば PK パラメータを非結合型濃度によっても表示する［例：非結合型 AUC，非結合型最高血漿中濃度，経口（血管外）投与後の見かけの非結合型総血漿クリアランス］．

本試験は実施中である．

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　臨床試験全体における推奨用量での TAS-120 の血漿中薬物動態パラメータ

2.7.2.3.1.1　20 mg 1 日 1 回単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ

進行固形癌患者（TAS-120-101 試験及び 10059010 試験）及び健康成人被験者（10059020，TAS-120-102，TAS-120-103，TAS-120-104，TAS-120-106 及び TAS-120-107 試験）に本剤 20 mg を単回経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1 に要約する．

欧米人の進行固形癌患者（米国，英国，欧州及びオーストラリア）における C_{max} 及び AUC_{last} の平均値（CV%）は，それぞれ 256.703 ng/mL（27.3%）及び 1189.003 ng·hr/mL（54.5%）であった．T_{max} の中央値（範囲）及び $T_{1/2}$ の平均値（CV%）は，それぞれ約 2 時間（1～3 時間）及び 2.94 時間（26.5%）であった．欧米人患者と日本人患者の PK プロファイルは類似していた（C_{max}

が 257 ng/mL 対 253 ng/mL，AUC_{last} が 1189 ng·hr/mL 対 977 ng·hr/mL，$T_{1/2}$ が 2.94 時間対 2.18 時間）．TAS-120 の C_{max} 及び AUC は中等度～大きな被験者間変動を示し，C_{max} 及び AUC の CV%はそれぞれ 27.3%～63.4%及び 50.3%～72.9%であった．

一方，健康成人被験者の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は試験間で異なっており，C_{max} は 102.6～242.4 ng/mL，AUC_{last} は 412～1050 ng·hr/mL であった．しかし，C_{max} 及び AUC の被験者間変動が大きく，CV%は 33.1%～72.9%であることを考慮すると，固形癌患者と健康成人被験者の間で，20 mg QD 単回投与後の TAS-120 の PK に大きな差はないと考えた．

2.7.2.3.1.2　20 mg 1 日 1 回反復投与後の血漿中薬物動態パラメータ

進行固形癌患者（TAS-120-101 試験及び 10059010 試験）及び健康成人被験者（TAS-120-105 試験）に本剤 20 mg を反復経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-2 に要約する．患者では投与期間中の投与中断又は減量のため，反復投与後の TAS-120 の PK が評価可能であったのは各試験で 2 名のみであった．投与中断がなかった欧米人 2 名の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 208.64 ng/mL 及び 132.52 ng/mL，1515.93 ng·hr/mL 及び 843.02 ng·hr/mL であった．日本人患者 2 名の定常状態における C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 158 ng/mL 及び 187 ng/mL，557 ng·hr/mL 及び 896 ng·hr/mL であり，欧米人患者と類似していた．健康成人被験者における TAS-120 の曝露量は，患者と同程度であった．第 1 相試験の Dose Escalation パートで本剤の RD（20 mg QD）の投与を受けたすべての癌患者から得られた個々の PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-3 及び表 2.7.2.3.1.2-4 に示す．

表 2.7.2.3.1.2-1　空腹時に本剤 20 mg を単回投与した PK 試験-平均値 ± SD （CV%）

			PK parameter				
Study	**Dosage and Formulation**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (hr)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**$T_{1/2}$ (hr)**
Patients with advanced solid tumors							
TAS-120-101	1 × 20 mg tablet or 5 × 4 mg tablet (20 mg QD)	7	256.703 ± 70.0737 (27.3)	1.920 (1.00-3.00)	1189.003 ± 647.9791 (54.5)	1301.454 ± 654.9837 (50.3)	2.940 ± 0.7779 (26.5)
10059010	5 × 4 mg tablet (20 mg QD)	7	253 ± 161 (63.4)	2.00 (1.00-3.95)	977 ± 714 (73.0)	983 ± 717 (72.9)	2.18 ± 0.83 (38.0)
Healthy adult subjects							
10059020	1 × 20 mg LFHC (20 mg)	24	106.3 ± 50.0 (47.1)	2.00 (1.00-4.00)	424 ± 248 (58.3) (AUC_{0-48})	419 ± 245 (58.4)	2.28 ± 1.05 (46.2)
10059020	1 × 20 mg FCT (20 mg)	24	102.6 ± 38.1 (37.1)	2.00 (1.00-6.00)	412 ± 166 (40.2)	428 ± 149 (34.8)	2.22 ± 1.33 (60.1)
TAS-120-102	5 × 4 mg tablet (20 mg)	17	163.6 ± 59.2 (36.2)	1.0 (1.0-3.0)	666.0 ± 294.7 (44.3)	673.8 ± 295.2 (43.8)	2.6 ± 0.9 (34.4)
TAS-120-103 (Part 1)	5 × 4 mg tablet (20 mg)	20	186.8 ± 97.907 (52.4)	1.515 (0.99-6.04)	795.9 ± 449.30 (56.4)	801.2 ± 450.95 (56.3)	2.573 ± 0.9316 (36.2)
TAS-120-103 (Part 2)	5 × 4 mg tablet (20 mg)	20	242.4 ± 102.46 (42.3)	1.336 (0.66-6.01)	1002 ± 342.64 (34.2)	1010 ± 343.25 (34.0)	2.797 ± 0.6964 (24.9)
TAS-120-104	5 × 4 mg tablet (20 mg)	20	238.3 ± 100.99 (42.4)	1.680 (0.67-3.09)	1050 ± 459.34 (43.7)	1057 ± 459.81 (43.5)	3.084 ± 0.88852 (28.8)
TAS-120-106	20 mg solution ([^{14}C]-futibatinib)	6	181.3 ± 59.966 (33.1)	0.999 (1.00-2.00)	610.2 ± 264.51 (43.3)	612.4 ± 265.63 (43.4)	2.268 ± 1.1336 (50.0)
TAS-120-107	5 × 4 mg tablet (20 mg) 15 × placebo tablet	45	182.7 ± 73.256 (40.1)	1.538 (0.69-4.01)	811.5 ± 361.97 (44.6)	820.6 ± 362.20 (44.1)	2.232 ± 0.79003 (35.4)

T_{max} is represented as the median (minimum-maximum).
第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B，第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 39，第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR Table 11.4.1-1 及び Table 11.4.1-2，第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.2，第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.5 及び Table 14.2.1.7，第 5.3.3.4.2 項 TAS-120-104 CSR Table 14.2.1.3，第 5.3.3.1.1 項 TAS-120-106 CSR Table 14.2.1.2.1，第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 14.2.3.3 改変

表 2.7.2.3.1.2-2　空腹時に本剤 20 mg を反復投与した PK 試験-平均値 ± SD （CV%）

			PK parameters			
Study	**Dosage and Formulation**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (hr)[a]**	**AUC_{0-24} (ng·hr/mL)**	**$T_{1/2}$ (hr)**
Patients with advanced solid tumors						
TAS-120-101	1 × 20 mg tablet or 5 × 4 mg tablet (20 mg QD)	2	170.580 (132.52, 208.64)	3.515 (3.05, 3.98)	1176.234 (844.43, 1508.04)	3.436 (3.18, 3.69)
10059010	5 × 4 mg tablet (20 mg QD)	2	173 (158, 187)	1.44 (0.98, 1.90)	727 (557, 896)	3.05 (2.59, 3.50)
Healthy adult subjects						
TAS-120-105	5 × 4 mg tablet (20 mg QD)	24	208.9 ± 84.987 (40.7)	2.001 (0.67 – 4.03)	916.9 ± 366.81 (40.0)	2.033 ± 0.49592 (24.4)

SD was not calculated when n was less than 3. The minimum and maximum are presented when n is 2, instead CV%.

[a] T_{max} is represented as the median (minimum-maximum).

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B， 第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR Table 40， 第 5.3.3.4.3 項 TAS-120-105 CSR Table 14.2.5.2 改変

表 2.7.2.3.1.2-3　TAS-120-101 試験の全被験者における本剤 20 mg QD の PK パラメータ

Visit	Patient No.	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)	R (C_{max})	R (AUC_{last})
Cycle 1 Day 1	[redacted]	296.53	1.98	1427.77	1433.35	1444.8	3.49	5.23	69.65	13.84	NA	NA
	[redacted]	247.52	1.02	1230.89	1231.20	1234.34	2.77	4.54	64.85	16.20	NA	NA
	[redacted]	176.76	1.92	664.09	720.14	721.56	2.73	4.17	109.30	27.72	NA	NA
	[redacted]	149.43	3.00	636.56	744.51	NC	NC	NC	NC	NC	NA	NA
	[redacted]	333.36	3.00	2465.13	2465.13	2490.04	3.36	6.86	38.89	8.03	NA	NA
	[redacted]	316.96	1.00	688.19	697.61	697.86	1.57	2.44	64.92	28.66	NA	NA
	[redacted]	276.36	1.00	1210.40	1209.28	1220.11	3.72	4.75	87.94	16.39	NA	NA
Cycle 1 Day 21	[redacted]	208.64	3.98	1515.93	1508.04	NA	3.69	NA	NA	NA	0.70	1.06
	[redacted]	132.52	3.05	843.02	844.43	NA	3.18	NA	NA	NA	0.75	1.27
	[redacted][a]	361.95	0.50	1430.68	1426.79	NA	3.34	NA	NA	NA	1.31	1.18

[a] Patients were treated with dose-reduction or interruption.

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Listing 16.2.5.2.4B

表 2.7.2.3.1.2-4　10059010 試験の全被験者における本剤 20 mg QD の PK パラメータ

Visit	Patient No.	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)	R (C_{max})	R (AUC_{last})
Cycle 1 Day 1	[redacted]	223	2.00	778	785	785	1.68	3.15	61.7	25.49	NA	NA
	[redacted]	501	1.97	2255	2255	2260	2.53	4.79	32.3	8.85	NA	NA
	[redacted]	60	2.03	202	203	203	1.60	2.67	228.1	98.64	NA	NA
	[redacted]	386	1.00	1023	1023	1027	3.39	3.34	95.2	19.47	NA	NA
	[redacted]	167	2.00	480	481	481	1.31	2.73	78.2	41.54	NA	NA
	[redacted]	335	1.98	1564	1581	1581	1.65	3.47	30.1	12.65	NA	NA
	[redacted]	101	3.95	540	540	543	3.13	5.58	166.5	36.84	NA	NA
Cycle 1 Day 21	[redacted]	158	0.98	557	557	560	3.50	NA	NA	NA	0.71	0.72
	[redacted][a]	479	3.65	3139	3141	3181	3.51	NA	NA	NA	0.96	1.39
	[redacted][a]	67	2.97	517	517	535	5.09	NA	NA	NA	1.12	2.56
	[redacted][a]	158	4.03	875	876	886	3.31	NA	NA	NA	0.41	0.86
	[redacted]	187	1.90	896	896	898	2.59	NA	NA	NA	1.12	1.87
	[redacted][a]	211	3.02	1088	1088	1092	2.91	NA	NA	NA	2.09	2.01

[a] Patients were treated with dose-reduction or interruption.

第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR　付録 16.2.9 試験報告書 No[redacted]DC04 Appendix 8 改変

PopPK 解析により予測された，本剤 20 mg QD の経口投与を受けた 203 名の PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-5 に要約する．$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値（gCV%）は，それぞれ 1.68 ng/mL（117%），144 ng/mL（50.3%）及び 790 ng·hr/mL（44.7%）であった．定常状態における T_{max} の中央値（最小値，最大値）は 2 時間（1.20 時間，22.8 時間）であった．

表 2.7.2.3.1.2-5　20 mg QD 投与患者における TAS-120 のモデル予測 PK パラメータ（N=203）

Metric	Geometric mean (gCV%) (95 %CI)	Median [range]
C_{min} Day 1 (ng/mL)	1.39 (121%) (1.22 – 1.58)	1.08 [0.261 – 36.9]
C_{max} Day 1 (ng/mL)	142 (50.1%) (133 – 152)	147 [20.3 – 534]
AUC_{tau} Day 1 (ng · hr/mL)	769 (43.5%) (726 – 814)	702 [279 – 3334]
C_{av} Day 1 (ng/mL)	32.0 (43.5%) (30.2 – 33.9)	29.3 [11.6 – 139]
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	1.68 (117%) (1.47 – 1.90)	1.31 [0.322 – 45.3]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	144 (50.3%) (135 – 154)	148 [20.5 – 537]
AUC_{ss} (ng · hr/mL)	790 (44.7%) (745 – 838)	721 [286 – 3840]
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	32.9 (44.7%) (31.1 – 34.9)	30.0 [11.9 – 160]
Accumulation ratio, Rac	1.03 (2.30%) (1.025 – 1.031)	1.02 [1.01 – 1.16]
Individual CL/F (L/hr)	19.8 (23.0%) (19.2 – 20.5)	20.8 [9.13 – 33.8]
Individual Vc/F (L)	66.1 (17.5%) (64.6 – 67.7)	65.8 [40.1 – 98.9]
T_{max} Day 1 (hr)	2.27 (53.9%) (2.12 – 2.44)	2.00 [1.20 – 22.8]
$T_{max,SS}$ (hr)	2.27 (53.9%) (2.12 – 2.43)	2.00 [1.20 – 22.8]
Half-life (alpha) (hr)	2.14 (31.6%) (2.05 – 2.23)	2.03 [0.814 – 5.19]
Half-life (beta) (hr)	10.5 (3.04%) (10.4 – 10.5)	10.4 [10.0 – 12.4]
life $T_{1/2eff}$ (hr)	4.45 (16.5%) (4.35 – 4.55)	4.20 [3.46 – 8.30]

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table 5-7 改変

2.7.2.3.1.3　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

進行固形癌患者に本剤を単回経口投与したとき（サイクル 1 の Day 1）と反復経口投与したとき（QOD 投与：サイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22，QD 投与：サイクル 1 の Day 21）の TAS-120 の血漿中 PK パラメータを TAS-120-101 試験で比較した．いずれの投与スケジュールでも，対応のある t 検定では C_{max} 及び AUC のいずれにも有意な差は認められなかった（第 2.7.2.2.2.1.1 項）．20 mg QD の投与を受けた 203 名を対象とした PopPK 解析では，累積係数（gCV%）は 1.03（2.30%）と予測され，第 1 相試験の結果が裏付けられた（表 2.7.2.3.1.2-5）．また，曝露量は初回投与後に定常状態に達すると予測された．

10059010 試験では，日本人患者に QOD 投与で単回及び反復経口投与したときの TAS-120 の血漿中 PK パラメータも比較した．TAS-120-101 試験の結果と同様に，TAS-120 の有意な蓄積は認められず，PK パラメータの 90% CI には 1 が含まれた（サイクル 1 の Day 1 とサイクル 1 の Day 13，Day 15 又は Day 20 との比較）（第 2.7.2.2.2.2.2 項）．

TAS-120-105 試験では，健康成人被験者を対象として，本剤 20 mg QD を反復投与したときの TAS-120 の血漿中トラフ濃度を評価した．Day 4，Day 5 及び Day 6 の平均トラフ濃度は一貫していたため，QD 投与後 4 日以内に定常状態に達することが確認された（第 2.7.2.2.4.3 項）．

結論として，TAS-120 の血漿中曝露量は 20 mg QD 投与から少なくとも 4 日以内に定常状態に達する．PopPK 解析により，患者の初回投与後の定常状態を予測した．TAS-120 の有意な蓄積は認められなかったため，初回投与後と定常状態における PK は類似していると考えた．これらの所見は，QD 投与での TAS-120 の $T_{1/2}$ が短かった（約 2～4 時間）ことと整合する結果であった．

2.7.2.3.1.4　TAS-120 の薬物動態における個体間変動及び個体内変動

10059020 試験（本剤の治験用製剤である LFHC 及び FCT の BA 試験），TAS-120-102 試験（食事の影響試験），TAS-120-103 試験（CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬及び強い誘導薬との DDI 試験）及び TAS-120-104 試験（PPI との DDI 試験）について，健康成人被験者を対象としたクロスオーバー試験及び固定順序試験における本剤 20 mg の幾何 LSM 値並びに被験者間及び被験者内 CV（%）を求めた．健康成人被験者及び進行固形癌患者に 20 mg を単回経口投与したときの本剤 20 mg の幾何平均値並びに gCV 値は，それぞれ TAS-120-107 試験，TAS-120-101 試験及び 10059010 試験から得られた．これらの値を表 2.7.2.3.1.4-1 に要約する．幾何 LSM 値及び被験者間並びに被験者内変動値は，ANOVA 線形混合効果モデルを用いて推定した．10059020 試験については，モデル解析に当てはめずに，PK パラメータから gCV%を算出した．

表 2.7.2.3.1.4-1 では，10059020 試験及び TAS-120-102 試験の C_{max} を除き，TAS-120 の C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{inf} 値は被験者内変動よりも被験者間変動の方が大きいことが示された．被験者間変動及び被験者内変動は，それぞれ約 19%～52%及び 16%～36%であった．健康成人被験者の被験者間 CV 値及び gCV 値は，その他の試験よりも 10059010 試験の方が高かったが，TAS-120-101 試験の患者の gCV 値と同様であった．患者に 20 mg QD を反復投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC の gCV 値を PopPK 解析で予測したところ（TONC-PMX-TAS120-1718 試験），TAS-120-101 試験の値と同程度であった．

表 2.7.2.3.1.4-1　全試験を通しての C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の変動の評価

Studies	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
Healthy adult subjects				
10059020 (N=24)	Geometric mean[a]	94.4	376[b]	401
	Inter-subject CV (%)	30.5	48.1[b]	44.3
	Intra-subject CV (%)	35.7	22.9[b]	22.8
TAS-120-102 (N=16)	Geometric LSM[c]	156.2	622.7	630.2
	Inter-subject CV (%)	19.2	39.8	38.8
	Intra-subject CV (%)	31.5	17.0	16.0
TAS-120-103 (Part 1) (N=20)	Geometric LSM[c]	167.3	673.9	679.0
	Inter-subject CV (%)	26.24	50.72	50.47
	Intra-subject CV (%)	31.86	26.45	26.52
TAS-120-103 (Part 2) (N=20)	Geometric LSM[c]	222.4	946.7	954.9
	Inter-subject CV (%)	35.12	37.01	36.71
	Intra-subject CV (%)	25.89	30.82	31.13
TAS-120-104 (N=20)	Geometric LSM[c]	216.1	934.0	941.6
	Inter-subject CV (%)	42.72	52.02	51.76
	Intra-subject CV (%)	19.09	18.42	18.22

表 2.7.2.3.1.4-1　全試験を通しての C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の変動の評価（続き）

Studies	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
TAS-120-107 (N = 45)	Geometric Mean	165.2	704.3	713.5
	Geometric CV (%)	52.3	68.7	68.2
Patients with advanced solid tumors				
TAS-120-101 (N=7)	Geometric mean	247.3	1062	1182
	Geometric CV (%)	31.4	53.4	50.1
10059010 (N=7)	Geometric mean	204	760	765
	Geometric CV (%)	89.2	95.4	95.4
TONC-PMX-TAS120-1718 (N=203)	Geometric mean	144[d]	790[e]	NA
	Geometric CV (%)	50.3	44.7	NA

[a] Geometric means of PK parameters of the tablet formulation (AUC_{inf} represents of the mean of 22 subjects).
[b] AUC represents area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours.
[c] Geometric LSMs of PK parameters for the reference treatment group estimated from an ANOVA linear mixed effect model (for Study TAS-120-102, AUC_{inf} represents the mean of 15 subjects).
[d] $C_{max,ss}$.
[e] AUC_{ss}.
Inter- subject and Intra-subject CVs for Study 10059020 were calculated from the subject variance and residual variance, respectively in Table 10. Geometric LSMs for Study TAS-120-102 were exponentiated from the values in Table 14.2.3 and provided. Geometric CVs for Study TAS-120-101 were calculated from the PK parameters in Listing 16.2.5.2.4B; Study TONC-PMX-TAS120-1718, Table 5-7.
第 5.3.1.2.1 項 10059020 CSR　付録 16.2.5.2　試験報告書 No[redacted]DA25 Table 5 及び Table 10，第 5.3.1.1.1 項 TAS-120-102 CSR Table 14.2.3，第 5.3.3.4.1 項 TAS-120-103 CSR Table 14.2.1.13　及び Table 14.2.1.14，第 5.3.3.4.2　項 TAS-120-104 CSR Table 14.2.1.7，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B　及び Listing 16.2.5.2.4B，第 5.3.3.2.1 項 10059010 CSR　付録 16.2.9　試験報告書 No[redacted]DC04 Table 9，第 5.3.3.1.2 項 TAS-120-107 CSR Table 14.2.3.3　改変

結論として，単回及び反復経口投与後の TAS-120 の C_{max} 並びに AUC には，中程度～大きな被験者間変動（30%超）が認められた．TAS-120 の被験者内変動は中程度であり（最大約 30%），その変動は健康成人被験者と患者で同程度である．

2.7.2.3.1.5　TAS-120 の薬物動態の用量比例性

TAS-120-101 試験及び 10059010 試験の Dose Escalation パートにおいて，進行固形癌患者を対象に TAS-120 の PK の用量比例性を評価した．

QD 投与では，本剤単回経口投与後の AUC_{inf} のパワーモデルの回帰直線の傾き推定値の 90% CI 下限は，4～24 mg の用量範囲で 1 をわずかに上回った．しかし，線形回帰分析及び ANOVA 解析の結果はいずれも用量比例性の基準を満たした．これらの結果に基づき，QD 投与時の C_{max} 及び AUC の用量比例性はサイクル 1 の Day 1 に確認された．本剤を QD で 21 日間反復経口投与したときも，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した（第 2.7.2.2.2.1.1 項）．

TAS-120-101 試験で本剤を単回及び QOD で反復経口投与したとき，パワーモデルによる統計解析から，8～200 mg の用量範囲で AUC は用量に比例して増加することが確認された．一方，C_{max} は用量比例性を下回って増加した（回帰直線の傾きの推定値：サイクル 1 の Day 1 で 0.742，サイクル 1 の Day 15，Day 17 又は Day 22 で 0.718）．C_{max} の平均値は 80，120 及び 160 mg で同程度であり，80 mg を超える用量では平均値の明らかな上昇は認められなかった（第 2.7.2.2.2.1.2 項）．日本人進行固形癌患者の TAS-120 の PK の用量比例性は，パワーモデルの回帰分析により QOD 投与についてのみ評価した．統計解析の結果，本剤の単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても，8～160 mg の用量範囲で C_{max} 及び AUC の増加に用量比例性が確認された（第 2.7.2.2.2.2.2 項）．

また，健康成人被験者に 20 mg 及び 80 mg を単回投与したときも，TAS-120 の曝露量は用量に依存して増加することが確認された（第 2.7.2.2.3.5 項）．

結論として，進行固形癌患者に 4～24 mg の用量範囲で QD 投与したときの TAS-120 の PK は用量に比例する．QOD 投与では，TAS-120 の AUC は 8～200 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが確認されたが，C_{max} は用量比例性を下回って増加した．平均 C_{max} は，80 mg を超える用量でプラトーに達すると考えた．

2.7.2.3.2　吸収，分布，代謝及び排泄

2.7.2.3.2.1　吸収

Caco-2 細胞単層の TAS-120 の膜透過性は濃度に依存し，0.3，6 及び 60 µmol/L での Papp 値はそれぞれ 10.0，22.2 及び 24.4 × 10^{-6} cm/sec であった．高濃度での透過性は，高膜透過性マーカーであるプロプラノロールと同程度であった（第 2.7.2.2.1.1 項）．pH 6.8 以下で水溶解度が 0.003 mg/mL（7.16 µmol/L）を超えることから（第 2.7.1.1.1 項），TAS-120 は臨床では高膜透過性薬物に分類される［20 mg/250 mL（0.08 mg/mL）］．

TAS-120-106 試験において，[^{14}C]TAS-120（20 mg 溶液）の単回経口投与を受けた健康成人被験者から採取した尿及び糞便試料中の代謝物プロファイリングの結果から，未変化体として排泄された TAS-120 の量はごくわずかであることが示された（第 2.7.2.2.3.4 項）．1 名の外れ値を除いて，[^{14}C]TAS-120 の総回収率が 77%～85%であったことを考慮すると，TAS-120 の Fa は 70%を超えると予想される．

10059020 試験の結果，本剤の治験用製剤である LFHC と FCT の BA は同等であった（第 2.7.2.2.3.1 項）．

TAS-120-102 試験では，健康成人被験者を対象として，空腹時及び食後に本剤（4 mg 錠 × 5 錠）を単回経口投与したときの TAS-120 の PK を評価した．高脂肪・高カロリー食（900～1000 カロリー，食事の総カロリー量の約 50%は脂肪由来）を摂取させたところ，TAS-120 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ約 42%，14%及び 11%統計学的有意に減少した．AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，下限のみが 80%をわずかに下回った（第 2.7.2.2.3.2 項）．これらの結果から，本剤を食後に経口投与したときの BA は，空腹時に投与したときより約 11%低いことが示された．しかし，AUC の減少の程度は $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の gCV%（それぞれ 117%及び 44.7%）よりも小さく（表 2.7.2.3.1.2-5），TAS-120 の BA に対する食事の影響はわずかであると考えた．TAS-120 の曝露量（$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）と有効性評価項目との間に明確な関係が認められなかったことを考慮すると（第 2.7.2.2.6.2.1 項），高脂肪・高カロリー食の摂取は本剤の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想されるため，本剤は食事に関係なく投与することができると考えた．

In vitro 試験の結果から，TAS-120 の水溶解度は溶媒の pH に依存することが示され，pH 1.2，3.0，4.5，6.8 での水溶解度はそれぞれ[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] mg/mL であった（第 2.7.1.1.1 項）．しかし，TAS-120-104 試験で TAS-120 の血漿中 PK パラメータを統計的に比較したところ，GMR（本剤単回投与と本剤単回投与+ランソプラゾールとの比較）の 90% CI が生物学的同等性の許容域内に含まれたことから，ランソプラゾールの反復投与は TAS-120 の吸収に有意な影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.2.3.3 項）．したがって，胃内 pH を上昇させる薬剤（ヒスタミン H2 拮抗薬，他の PPI など）と本剤との併用は可能であると考えた．

2.7.2.3.2.2　分布

ヒト血漿中における TAS-120 のタンパク結合率は高く，約 95%である（主にヒト血清アルブミン及び α1 酸性糖タンパク質と結合）．ヒト血液中の TAS-120 の Rb 値は 0.554～0.664 であり，このことから TAS-120 は RBC にほとんど分布しないことが示唆される（第 2.7.2.2.1.2 項）．

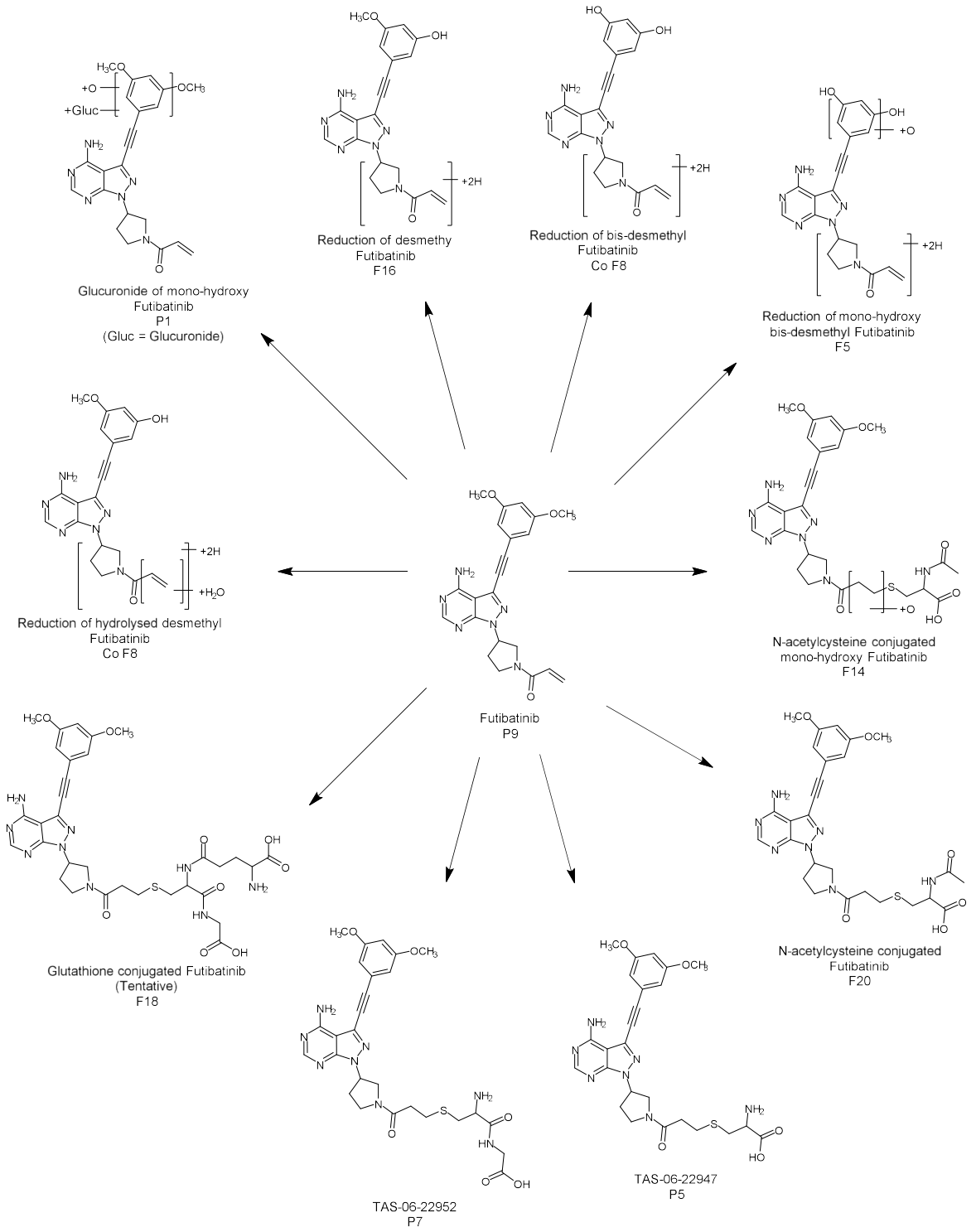
2.7.2.3.2.3　代謝

ヒト肝試料を用いた in vitro 評価では，TAS-120 の肝代謝に対する CYP 酵素の寄与は約 40%であることが示唆された．また，in vitro での肝代謝において GST のわずかな寄与も認められた．遺伝子組換え CYP 酵素及び典型的な CYP 阻害薬を用いた試験の結果に基づくと，CYP3A は TAS-120 の代謝に関与する主要な CYP 酵素である（第 2.7.2.2.1.3.2 項）．TAS-120 はヒト血液中で安定していたため，RBC 及び血漿中の代謝酵素は TAS-120 の代謝にほとんど寄与しないと考えた（第 2.7.2.2.1.2 項）．

ヒト肝ミクロソームでは *O*-脱メチル体，一酸化及び水和体並びに一酸化体が主な代謝物であり，いずれも NADPH 依存性であった．一方，ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，TAS-120 の主要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示された．アクリルアミド加水分解物及び *O*-脱メチル体のグルクロニドは微量成分であった（第 2.7.2.2.1.3.1 項）．これらの代謝物は，ラット及びイヌの肝試料で認められた（第 2.6.4.5.1.1 項）．

マスバランス試験の結果，[^{14}C]TAS-120 を単回投与したときの血漿中の主要成分［プール血漿中の放射能（ROI）の 59.19%］は TAS-120 の未変化体であった．循環血漿中の主な代謝物は一酸化体のグルクロン酸抱合体（ROI の 8.97%），システイン抱合体（ROI の 8.68%）及びシステイニルグリシン抱合体（ROI の 13.37%）であった．したがって，それぞれが当該化合物の総曝露量の約 10%を占め，主要代謝物とみなされるものはないと考えた．また，システイン抱合体及びシステイニルグリシン抱合体はヒト FGFR 活性に影響を及ぼさないか，ほとんど影響を及ぼさないことから，臨床開発を通じてヒト血漿中の主要代謝物の測定を行う必要はなかった．ラットの胆汁中には一酸化体のグルクロン酸抱合体が認められ，[^{14}C]TAS-120 を経口投与したラット及びイヌの血漿中ではシステイン抱合体が主な代謝物であった（第 2.6.4.5.1.1 項）．動物ではシステイニルグリシン抱合体は認められなかったが，グルタチオン抱合体の一連の代謝経路を考慮すると，ラット及びイヌはいずれもシステイニルグリシン抱合体に曝露される可能性が高い．糞便試料中の主要代謝物は *O*-脱メチル体及びグルタチオン抱合体の誘導体であった（第 2.7.2.2.3.4.2 項）．*O*-脱メチル化代謝物の水素添加物はヒト糞便中に最も多く認められた一方，動物糞便中には，TAS-120 及びその *O*-脱メチル化代謝物の水素添加物は認められなかった（第 2.6.4.5.2.1 項）．

TAS-120 の推定代謝経路を図 2.7.2.3.2.3-1 に示す．主要経路の一つは，*O*-脱メチル化及び酸化とそれに続く連続的な水素化及び抱合である．その他の経路は，アクリロイル部分のグルタチオン抱合とそれに続く代謝によりシステイン抱合体及びシステイニルグリシン抱合体を生成する経路である．



第 5.3.2.2.2 項 試験報告書 No.CLN/01 Figure 43

図 2.7.2.3.2.3-1　TAS-120 の推定代謝経路

2.7.2.3.2.4　　排泄

TAS-120-106 試験の結果から，健康成人男性被験者に[^{14}C]TAS-120 溶液 20 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，投与した放射能の平均 70%が回収され，そのうち約 64%が糞便中に回収された．尿中に回収された放射能は投与量の 6%のみであったことから，腎排泄の機序は主要

な経路ではないと考えた（第 2.7.2.2.3.4.1 項）．尿及び糞便試料のいずれにおいても，TAS-120 の未変化体は明確には検出されなかった（第 2.7.2.2.3.4.2 項）．

TAS-120-101 試験及び 10059010 試験において，進行固形癌患者に本剤を単回投与したときの未変化体の Ae は投与量の 0.1%未満であり，これはマスバランス試験の結果と一致する（第 2.7.2.2.2.1.3 項及び第 2.7.2.2.2.2.3 項）．

2.7.2.3.3　TAS-120 の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

2.7.2.3.3.1　内因性要因

内因性要因が TAS-120 の PK に及ぼす影響を PopPK 解析により評価した（第 2.7.2.2.6.1 項）．

2.7.2.3.3.1.1　体重

Vc/F は体重の増加に伴って増加したが，20 mg QD 投与では低体重のサブグループと高体重のサブグループとの間で TAS-120 の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった．

2.7.2.3.3.1.2　血清アルブミン

アルブミンは CL/F の有意な共変量であった．しかし，20 mg QD 投与時のアルブミン低値と高値のサブグループ間の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の GMR は 80%～125%の範囲内であった．$C_{min,ss}$ の幾何平均値の差は 30%であり［1－（高値グループの幾何平均値／低値グループの幾何平均値）］，gCV%値の 117%より小さかった（表 2.7.2.3.1.2-5）．これらの結果に基づき，これらの差が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えた．

2.7.2.3.3.1.3　人種

外国人患者及び日本人患者の QD 投与法の PK は，それぞれ TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パート（第 2.7.2.2.2.1 項）及び 10059010 試験（第 2.7.2.2.2.2 項）にて検討された．

日本人患者 7 名及び外国人患者 7 名に本剤を 20 mg QD で投与したときのサイクル 1 Day 1 における PK パラメータを表 2.7.2.3.3.1.3-1 に示す．日本人患者及び外国人患者において，C_{max} の算術平均値（CV%）はそれぞれ 253 ng/mL（63.4%）及び 256.703 ng/mL（27.3%），AUC_{last} の算術平均値（CV%）はそれぞれ 977 ng･hr/mL（73.0%）及び 1189.003 ng･hr/mL（54.5%）であった．これらの PK パラメータは両試験で大きな差はなく，比較的大きい IIV を示した．以上の結果から日本人患者及び外国人患者において，TAS-120 の PK に明らかな差は認められなかった．

表 2.7.2.3.3.1.3-1　20 mg QD 投与時の日本人患者及び外国人患者の薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1）

Statistic	10059010 試験				TAS-120-101 試験			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
N	7	7	7	7	7	7	7	6
Mean	253	2.13	977	2.18	256.703	1.846	1189.003	2.940
SD	161	0.88	714	0.83	70.0737	0.8945	647.9791	0.7779
CV (%)	63.4	41.4	73.0	38.0	27.3	48.5	54.5	26.5
gMean	204	1.99	760	2.06	247.326	1.661	1062.191	2.834
Minimum	60	1.00	202	1.31	149.43	1.00	636.56	1.57
Median	223	2.00	778	1.68	276.363	1.920	1210.404	3.065
Maximum	501	3.95	2255	3.39	333.36	3.00	2465.13	3.72

第 5.3.3.2.1 項 試験報告書 No. [redacted]DC04 Table 9，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14.4.2.1.2B 改変

母集団 PK 解析で人種が本剤の PK に与える影響を検討した（第 2.7.2.2.6.1 項）．その結果，人種は本剤の PK の予測因子ではなかった．最終モデルにより予測した，アジア人患者 49 名及び非アジア人患者 154 名に本剤を 20 mg QD で反復投与したときの定常状態の PK パラメータを表 2.7.2.3.3.1.3-2 に示す．アジア人患者及び非アジア人患者において，C_{max} の幾何平均値（95% CI）はそれぞれ 144 ng/mL（126-166）及び 144 ng/mL（134-155），AUC_{ss} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 777 ng·hr/mL（704-857）及び 795 ng·hr/mL（740-853）であった．これらの結果からアジア人患者と非アジア人患者において，TAS-120 の PK に明らかな差は認められなかった．

表 2.7.2.3.3.1.3-2　20 mg QD 投与時のアジア人及び非アジア人患者（N = 203）の最終モデルで推定した定常状態の曝露量

Subgroup	N	Statistic	AUC_{ss} (ng·h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
Asian	49	gMean (95% CI)	777 (704-857)	144 (126-166)	1.58 (1.24-2.00)
		Median [Range]	741 [425-2433]	141 [37.6-537]	1.31 [0.544-30.5]
Non-Asian	154	gMean (95% CI)	795 (740-853)	144 (134-155)	1.71 (1.47-1.99)
		Median [Range]	714 [286-3840]	149 [20.5-374]	1.31 [0.322-45.3]

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No. TONC-PMX-TAS120-1718 Table B 改変

以上の結果から，本剤を 20 mg QD で投与したときの PK は，日本人患者及び外国人患者で同程度と考えた．

2.7.2.3.3.1.4　年齢，性別，被験者の状態（健康成人被験者又は癌患者），肝酵素，癌腫，FGFR 変異の有無，サイクル，ECOG スコア

これらの内因性要因はいずれも TAS-120 の PK の予測因子ではなかった．

2.7.2.3.3.1.5 肝機能

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），総ビリルビン及び肝機能障害（NCI-ODWG による分類）は，CL/F の有意な共変量ではなかった（第 2.7.2.2.6.1 項）．また，TAS-120 の曝露量は軽度肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で同程度であった．中等度肝機能障害に分類されたのは（20 mg QD 投与を受けた 203 名中）1 名のみであり，曝露量は肝機能が正常な被験者と同程度であった．軽度，中等度及び重度の肝機能障害患者で肝機能障害試験を現在実施中である（第 2.7.2.2.7.1 項）．

2.7.2.3.3.1.6 腎機能

マスバランス試験（TAS-120-106 試験）の結果から，[^{14}C]TAS-120 溶液（20 mg）単回投与後 336 時間の放射能の平均 Ae は投与量の約 6.5%であった（第 2.7.2.2.3.4.1 項）．同様に，進行固形癌患者に本剤 8～200 mg QOD を単回投与したところ，尿中に未変化体として排泄されたのは投与量の 0.1%未満であった（第 2.7.2.2.2.1.3 項及び第 2.7.2.2.2.2.3 項）．これらの結果は，尿中排泄が TAS-120 及びその代謝物の重要な消失機序ではないことを示しているため，腎機能の変化は TAS-120 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えた．そのため，腎機能障害患者での PK 試験は実施していない．

TONC-PMX-TAS120-1718 試験の結果，FDA ガイダンスの Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling[8] により定義される Ccr 及び腎機能障害は，TAS-120 の CL/F の有意な共変量ではないことが示された．

2.7.2.3.3.1.7 結論

結論として，TAS-120 の PK に影響を及ぼす内因性要因として血清アルブミン及び体重が特定された．しかし，被験者間の曝露量のばらつきと比較して，これらの因子が TAS-120 の曝露量に及ぼす影響は大きくないため，臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い．

2.7.2.3.3.2 外因性要因

2.7.2.3.3.2.1 CYP3A 及び P-gp の阻害薬及び誘導薬との薬物相互作用

In vitro 試験の結果から，TAS-120 が CYP3A 酵素の基質であることが示され，CYP3A 酵素は TAS-120 の肝代謝によるクリアランスの 25%超（約 40%）に関与すると示唆された（第 2.7.2.2.1.3.2 項）．したがって，健康成人被験者を対象とした臨床 DDI 試験において，CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬並びに強い誘導薬が TAS-120 の曝露に及ぼす影響を評価した（TAS-120-103 試験）．

TAS-120-103 試験では，本剤をイトラコナゾール（CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬）と併用したときに有意な DDI が認められた．本剤 20 mg の単回経口投与とイトラコナゾール 200 mg QD 投与を併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，TAS-120 の C_{max} は約 51%上昇し，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は約 41%増加した．しかし，イトラコナゾールと併用投与したときの TAS-120 の血漿中曝露量の増加は単独投与時の 2 倍未満であったことから，TAS-120 は CYP3A 及び P-gp の高感度基質ではないことが示唆された（第 2.7.2.2.4.1.1 項）．PBPK モデル解析では，CYP3A の強い阻害薬，中程度阻害薬及び弱い阻害薬との併用により，TAS-120 の AUC_{tau} がそれぞれ約 50%，25%～40%及び 10%増加する可能性があると予測された（第 2.7.2.2.4.2 項）．

また，本剤をリファンピシン（CYP3A 及び P-gp の強い誘導薬）と併用した場合にも，有意な DDI が認められた．本剤 20 mg の単回経口投与とリファンピシン 600 mg QD 投与を併用したとき，本剤 20 mg の単独投与時と比較して，TAS-120 の C_{max} は約 53%低下し，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は約 64%減少した（第 2.7.2.2.4.1.2 項）．PBPK シミュレーションに基づくと，エファビレンツ（中程度誘導薬），カルバマゼピン（強い誘導薬）及びリファンピシン（強い誘導薬）が TAS-120 の AUC_{tau} をそれぞれ約 50%，35%及び 60%減少させると予測された（第 2.7.2.2.4.2 項）．

結論として，CYP3A の中程度～強い阻害薬及び中程度～強い誘導薬と本剤との併用投与は避ける必要があると考えた．

2.7.2.3.3.2.2　CYP3A 基質との薬物相互作用

TAS-120 は in vitro で CYP3A 酵素の時間依存的阻害薬であった（第 2.7.2.2.1.4.1 項）．そのため，FDA ガイダンス [7] に規定された基本モデルの解析により，CYP3A 酵素に対する TAS-120 の臨床的阻害能を評価した．解析用のために TAS-120 の最高非結合濃度を算出し，表 2.7.2.3.3.2.2-1 に示した．基本モデルの解析の結果を表 2.7.2.3.3.2.2-2 に要約する．本剤併用下及び非併用下の CYP3A 基質薬が被相互作用薬のときの R_2 は，CYP3A 酵素の結合部位に関してミダゾラムでは 16.45，テストステロンでは 12.26（最悪条件では 41.34 及び 32.45）と推定され，CYP3A 酵素に対する臨床的阻害が起こる可能性は否定されなかった．

表 2.7.2.3.3.2.2-1　基本モデルの解析による DDI 評価に用いた TAS-120 の曝露量

Study	C_{max} (ng/mL)	$I_{max,u}$ (μmol/L)	$I_{in,max}$ (μmol/L)	I_{gut} (μmol/L)
TAS-120-101	170.580	0.0193	5.207	191
Worst case	501	0.0568	5.997	191

$I_{max,u}$ for Study TAS-120-101 is the maximal unbound plasma concentration of futibatinib (the mean of 2 patients) on Day 21 of Cycle 1 in the QD schedule and was calculated according to the following equation:
$I_{max,u} = f_{u,p} \times C_{max}$, where C_{max} is the maximum plasma concentration of futibatinib on Day 21 of Cycle 1 in the QD schedule and $f_{u,p}$ is the unbound fraction in plasma (0.0474 at 1 μmol/L).
I_{gut} is the intestinal luminal concentration of futibatinib and was calculated as the dose / 250 mL.
$I_{in,max}$ is the maximum plasma inhibitor concentration of futibatinib at the inlet to the liver on Day 21 of Cycle 1 in the QD schedule and was calculated according to the following equation:
$I_{in,max} = I_{max} + (Fa \times Fg \times ka \times Dose) / Qh / Rb$, where I_{max} is the maximal plasma concentration of futibatinib (C_{max}), Fa is the fraction absorbed (1), Fg is the intestinal availability (1), ka is the absorption rate constant (6 $hour^{-1}$), Qh is the hepatic blood flow rate (97 L/hr), and Rb is the blood to plasma concentration ratio (0.616 at 1 μmol/L) with the assumption of the worst case scenario.
$I_{max,u}$ for the worst case is the highest maximal individual unbound plasma concentration of futibatinib in Study TAS-120-101 and Study 10059010.

表 2.7.2.3.3.2.2-2　CYP3A 酵素の時間依存的阻害による DDI の評価

Substrates	k_{obs} (min^{-1})	k_{deg} (min^{-1})	R_2	R_2 (Worst case)	Criteria for ruling out DDI potential
Midazolam	0.00494	0.00032	16.45	41.34	R_2 <1.25
Testosterone	0.00360	0.00032	12.26	32.45	

R_2 is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of futibatinib for basic models of time-dependent inhibition occurs in the liver and intestine, and was calculated according to the following equation:
$R_2 = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$, where $k_{obs} = (K_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_{I,u} + 50 \times I_{max,u})$.
k_{obs} is the observed (apparent first order) inactivation rate of the affected enzyme.
k_{deg} is the apparent first-order degradation rate constant of the hepatic CYP3A enzymes.
$K_{I,u}$ is the unbound inhibitor concentration causing half-maximal inactivation and calculated according to the following equation:
$K_{I,u} = K_I \times f_{u,mic}$, where K_I is the inhibitor concentration causing half-maximal inactivation, and $f_{u,mic}$ that is the unbound fraction in microsomes (0.57 at 1 mg/mL microsomal protein) was estimated according to the following equation:
$f_{u,mic} = 1 / [1 + C \times 10 \wedge (0.072 \times logP \wedge 2 + 0.067 \times logP - 1.126)]$, where C is the microsomal protein concentration used in the in vitro study for the IC_{50} determination for reversible inhibition.
K_{inact} is the maximal inactivation rate constant.

基本モデルの解析の結果に基づき，健康成人被験者を対象として臨床 DDI 試験を実施し，CYP3A の高感度基質の曝露量に対する本剤反復経口投与（20 mg QD）の影響を評価した（第 2.7.2.2.4.3 項）．TAS-120-105 試験では，本剤 20 mg QD を 7 日間反復経口投与しても，CYP3A の高感度指標基質であるミダゾラムの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された．本剤 20 mg QD の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を単回投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータを統計的に比較したところ，幾何平均の比の 90% CI が生物学的同等性の許容域内に収まったことから，本剤に CYP3A 基質との臨床的 DDI はないことが示された．この結果と整合して，本剤はミダゾラム経口投与後の 1-ヒドロキシミダゾラムの PK にも影響を及ぼさなかった．また，10059010 試験における探索的評価でも，本剤 20 mg QD を反復経口投与しても内因性 CYP3A マーカーであるコルチゾールの 6β-水酸化体のクリアランスが変化しないことが示された（第 2.7.2.2.2.2.5 項）．

2.7.2.3.3.2.3　他の CYP 酵素を介した薬物相互作用及び誘導能

In vitro 試験の結果に基づき，TAS-120 は CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の in vitro 可逆的阻害薬である（第 2.7.2.2.1.4.1 項）．したがって，FDA ガイダンス [7] に記載されている基本モデルの解析により CYP2C 基質との臨床的 DDI の可能性を評価し，その結果を表 2.7.2.3.3.2.3-1 に要約する．CYP2C 酵素の R_1 値は，臨床的 DDI の潜在的リスクを定義する基準以下であった．このことは，本剤 20 mg QD を反復投与したとき，臨床的に意味のある濃度で CYP2C を介した DDI が生じるとは考えにくいことを裏付けている．

表 2.7.2.3.3.2.3-1　肝 CYP2C 酵素の可逆的阻害による TAS-120 の DDI の評価

CYP isoforms	$K_{i,u}$ (μmol/L)	R_1	R_1 (Worst case)	Criteria for ruling out DDI potential
CYP2C8	3.42	1.01	1.02	
CYP2C9	10.05	1.00	1.01	<1.02
CYP2C19	11.14	1.00	1.01	

Since the 50% inhibitory concentration (IC_{50}) values were calculated at substrate concentrations close to their Michaelis-Menten constant values, the unbound inhibition constant ($K_{i,u}$) was calculated according to the following equation, assuming competitive inhibition:
$K_{i,u} = IC_{50} / 2 \times f_{u,mic}$, where $f_{u,mic}$ is the unbound fraction in microsomes and was estimated according to the following equation (0.841 at 0.25 mg/mL microsomal protein):
$f_{u,mic} = 1 / [1 + C \times 10 \text{ ^ } (0.072 \times \log P \text{ ^ } 2 + 0.067 \times \log P - 1.126)]$, where C is the microsomal protein concentration used in the in vitro study for the IC_{50} determination for reversible inhibition.
R_1 is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of futibatinib for basic models of reversible inhibition that occurs in the liver, and was calculated according to the following equation:
$R_1 = 1 + (I_{max,u} / Ki)$, where $I_{max,u}$ is the maximal unbound plasma concentration of futibatinib at the steady state and provided in 表 2.7.2.3.3.2.2-1, and K_i is the inhibition constant.

TAS-120 は，in vitro の培養ヒト肝細胞において CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の弱い誘導作用を示す可能性が認められた．mRNA 濃度変化の濃度依存性は明らかではなかったが，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導倍率は，0.5 μmol/L 及び 5 μmol/L の TAS-120 で処理したヒト培養肝細胞において約 2.0～2.8 であった（第 2.7.2.2.1.4.2 項）．一方，肝臓中の予測濃度は 0.579 μmol/L と推定され，これは RD（20 mg QD）で投与したときの TAS-120 の平均最高非結合型血漿中濃度（0.0193 μmol/L，表 2.7.2.3.3.2.2-1）の 30 倍であった [7]．この条件下で，in vitro における CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量の変動は 2.0～2.3 倍程度であった．したがって，本剤が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の基質の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えた．

2.7.2.3.3.2.4　トランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro 試験の結果から，TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質であり，阻害薬であることが示された．進行固形癌患者に単回経口投与したときの TAS-120 の尿中排泄量はごくわずかであったため（投与量の 0.1%未満），SLC トランスポーターの in vitro での基質評価アッセイは OATP1B1 及び OATP1B3 についてのみ実施し，OAT，OCT 及び MATE については実施しなかった．試験の結果から，TAS-120 は OATP1B1 及び OATP1B3 のいずれの基質でもないことが示された．一方，TAS-120 は in vitro において OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の活性を阻害した（第 2.7.2.2.1.4.3 項）．

第 2.7.2.3.2.1 項に記載したように，本剤の Fa は 70%を超えると予想される．また，P-gp 及び BCRP による TAS-120 の in vitro 排出輸送活性は 10 µmol/L 以上の濃度で飽和し，20 mg QD 投与時の腸管内腔濃度（I_{gut}，191 µmol/L）はこの濃度よりもはるかに高かった．したがって，TAS-120 は P-gp 及び BCRP の基質であるが，どちらのトランスポーターの臨床阻害薬についても TAS-120 の BA に有意な影響を及ぼす可能性は低いと考えた．ヒトトランスポーターに対する本剤の臨床的に重要な阻害能を予測するため，FDA ガイダンス [7] に規定された基本モデルの解析を実施した．この解析では，サイクル 1 Day 21 の TAS-120 の最高非結合型濃度，I_{gut}，肝臓入口部の最高血漿中濃度を算出し，表 2.7.2.3.3.2.2-1 に示した．基本モデルの解析の結果を表 2.7.2.3.3.2.4-1 に要約する．

表 2.7.2.3.3.2.4-1　ヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K の阻害による本剤の DDI の評価

Transporters	IC_{50} (µmol/L)	R	R (Worst case)	Criteria for ruling out DDI potential
P-gp	0.296	646	646	<10
BCRP	0.348	549	549	<10
OATP1B1	2.845	1.09	1.10	<1.1
OATP1B3	16.418	1.02	1.02	<1.1
OAT1	>60	<0.0003	<0.001	<0.1
OAT3	>60	<0.0003	<0.001	<0.1
OCT2	>60	<0.0003	<0.001	<0.1
MATE1	5.687	0.0034	0.0100	<0.1
MATE2K	5.969	0.0032	0.0095	<0.1

R = the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of futibatinib orally administered
For substrates of P-gp and BCRP, R was calculated according to the following equation:
$R = I_{gut} / IC_{50}$, and was calculated as the dose / 250 mL.
For substrates of OATP1B1 and OATP1B3, R was calculated according to the following equation:
$R = 1 + ([f_{u,p} \times I_{in,max}] / IC_{50})$.
For substrates of OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K, R was calculated according to the following equation:
$R = I_{max,u} / IC_{50}$.

基本モデルの解析では，本剤 20 mg QD と併用投与した場合，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2K の基質の曝露量に臨床的に意味のある増加が生じる可能性は低いと示唆された．

一方，P-gp 及び BCRP の R 値（I_{gut} / IC_{50}）はそれぞれ 646 及び 549 と算出され，基本モデルの解析では本剤が P-gp 及び BCRP を阻害する可能性を否定できなかった．臨床試験で本剤が P-gp 及び／又は BCRP の臨床阻害薬となる可能性を検討する代わりとして，様々な Ki 値（1，

0.1，0.01 倍の in vitro Ki 値）を用いた PBPK 解析により，P-gp 及び BCRP の基質と本剤との DDI をシミュレーションした（第 2.7.2.2.5 項）．

シミュレーションに P-gp に対する Ki 値の 0.01 倍を用いた場合は，P-gp の臨床基質であるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-96} はそれぞれ 83%及び 28%増加すると予測され，増加は 2 倍以内であった．FDA は，併用によりジゴキシンの AUC を 2 倍以上増加させる薬剤を臨床的に重要な P-gp 阻害薬として定義している（Table of Substrates, Inhibitors and Inducers）[9]．したがって，本剤が P-gp 基質の PK に臨床的に重要な阻害剤となる可能性は低いと考えた．BCRP の臨床基質であるロスバスタチンについて，BCRP に対する Ki 値の 0.01 倍を用いた場合，C_{max} は 259%上昇し，AUC_{0-96} は 79%増加すると予測された．FDA による臨床的 BCRP 阻害薬の定義[9]（AUC の 1.5 倍以上の増加）に基づき，本剤は臨床的に重要な阻害作用を示す可能性があると予測された．更に，肝 BCRP の阻害はロスバスタチン曝露量の増加に大きな影響を及ぼし，C_{max} 比及び AUC_{0-96} 比は，腸 BCRP でそれぞれ 1.55 及び 1.17，肝 BCRP でそれぞれ 2.20 及び 1.47 であった．最も保守的なモデリングの仮定の下で予測される DDI のリスクを軽減するため，本剤とロスバスタチンの許容投与間隔をシミュレーションした．その結果，2 時間の投与間隔によりロスバスタチンの AUC_{0-96} 比は 1.5 以下に低下し，C_{max} 比もほぼ 2 に低下した．BCRP に対する in vitro Ki 値又は Ki 値の 0.1 倍を用いた場合，ロスバスタチンの AUC_{0-96} の増加は 1.5 倍未満であると予測され，臨床的に問題となる DDI のリスクは低いと考えた．

2.7.2.3.4　曝露-反応関係

2.7.2.3.4.1　TAS-120 の薬物動態と QTc 延長との関係

TAS-120-107 試験では，健康成人被験者を対象に ER モデリングを用いて濃度-QT 関係を評価することにより，心臓の QTc に対する本剤単回経口投与の影響を探索した（第 2.7.2.2.3.5 項）．

治療用量（20 mg）及び治療用量を超える用量（80 mg）を単回投与したときの血漿中濃度の範囲は，進行固形癌患者で認められた最高曝露量に相当した．全体として，ER モデリングの解析では，本剤が QTcF を短縮する作用は認められなかった．選択した ER モデルを用いて，ベースラインからの HR の変化量と，時間を一致させた TAS-120 の血漿中濃度とを比較した結果に選択した補正法として QTcF の使用が支持された．TAS-120 の血漿中濃度と ΔΔQTcF 反応との推移の間に hysteresis は認められなかったため，ランダム傾き又はランダム切片による線形モデルを使用した．モデルベースの ΔΔQTcF と時間を一致させた TAS-120 の血漿中濃度の関係は平坦であると考えた．したがって，ΔΔQTcF は QTc 延長を誘発しないと予測される（図 2.7.2.2.3.5-1）．各投与レベルの幾何平均 C_{max} における ΔΔQTcF の予測値は非常に小さく，また ΔΔQTcF の最大予測値は 2 msec 未満であり，規制上懸念される作用の閾値である 10 msec を大きく下回っていた（第 2.7.2.2.3.5 項）．

2.7.2.3.4.2　TAS-120 の曝露量と有効性との関係

TONC-PMX-TAS120-1718 試験の結果から，ORR，病勢コントロール率，奏効期間，OS，PFS 又は CTS について，曝露量と有効性の間に統計学的に有意な関係は認められなかった（第 2.7.2.2.6.2.1 項）．しかし，有意ではないものの（$p = 0.145$），$C_{min,ss}$ の上昇に伴い ORR が上昇する傾向が認められた．

2.7.2.3.4.3　TAS-120 の曝露量と安全性との関係

TAS-120-101 試験の Dose Escalation パートでは，血清リンの C_{avg} と本剤の用量又は AUC_{inf} との関係を予備的に評価した．QD 及び QOD のいずれの投与スケジュールでも，反復投与後の C_{avg} の上昇は用量又は AUC_{inf} 依存的であった．回帰パターンから明らかなように，QD 投与群では QOD 投与群と比較して，C_{avg} と用量及び AUC_{inf} との間に急峻な関係が認められた（第 2.7.2.2.2.1.5 項）．10059010 試験でも，QD 及び QOD 投与後の C_{avg} の上昇は用量依存的であり，QD 投与群で C_{avg} と用量との間に急峻な関係が認められた．

曝露量と安全性の関係を，TONC-PMX-TAS120-1718 試験で詳細に検討した（第 2.7.2.2.6.2.2 項）．QD 投与では，全グレードの高リン血症の発現割合とサイクル 1 Day 1 の C_{min}，定常状態の $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値，グレード 3 以上の高リン血症の発現割合とサイクル 1 Day 1 の C_{min} 及び AUC_{tau} 並びに $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値について，曝露量と安全性の間に有意な関係が認められた．ベースラインの体重，年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）及び人種は，曝露量と安全性の関係に影響を及ぼさなかった．

2.7.2.3.4.4　推奨投与レジメンの妥当性

TONC-PMX-TAS120-1718 試験において，16～24 mg QD の用量範囲で主要な有効性及び安全性評価項目（ORR，全グレードの高リン血症，グレード 3 以上の高リン血症，全グレードの爪の障害）が発現する確率のモデル予測値を比較し，表 2.7.2.3.4.4-1 に要約した．モデルに基づく用量予測では，16～24 mg QD の用量範囲で客観的奏効のわずかな増加が示された（3%未満）．20 mg QD 投与による高リン血症は許容可能であったが，24 mg QD 投与時ではグレード 3 以上の高リン血症が，20 mg QD 投与時よりも大幅に増加した（51.2%対 24.9%）．また，TAS-120 の曝露量は 4～24 mg QD の用量範囲で線形であった．以上の ER 解析結果から，推奨投与レジメンとして 20 mg QD 投与が支持された．

表 2.7.2.3.4.4-1　投与群別の主要な有効性及び安全性評価項目のモデル予測値

	Model-predicted Rate (%) Estimate (90% CI)			
Futibatinib Dose (mg QD)	**ORR**	**Hyperphosphatemia Any Grade**	**Hyperphosphatemia Grade ≥3**	**Nail disorders Any Grade**
16	41.7 (33.3 - 50.3)	46.1 (29.1 - 66.4)	10.4 (6.1 - 20.1)	34.9 (29.1 - 41.1)
20	42.9 (34.5 - 51.4)	75.4 (68.0 - 81.2)	24.9 (18.1 - 33.3)	37.0 (30.8 - 43.4)
24	44.0 (35.6 - 52.7)	91.8 (82.1 - 96.3)	51.2 (30.1 - 69.9)	38.9 (32.2 - 45.4)

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.TONC-PMX-TAS120-1718 Table 5-45

2.7.2.4　特別な試験

TAS-120 について特別な試験は実施していない．

2.7.2.5　参考文献

1. Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.

2. Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:51-69.
3. Dienstmann R, Rodon J, Prat A, Perez-Garcia J, Adamo B, Felip E, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. Ann Oncol. 2014;25:552-563.
4. Hierro C, Rodon J, Tabernero J. Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors. Semin Oncol. 2015;42:801-819.
5. 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. J Bone Miner Res. 2011;26:2486-2497.
6. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev. 2012;92:131-155.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. 2020. https://www.fda.gov/media/134582/download.
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and.
9. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table5-2.

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）

2.7.3　臨床的有効性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 臨床的有効性の概要 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 TAS-120-101 試験 Phase 2 11
2.7.3.2.2 TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion 33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.4.1 用量及び投与間隔の選択 34
2.7.3.5 参考文献 35
2.7.3.6 付録 36

図一覧

図 2.7.3.2.1.2-1 ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot 16
図 2.7.3.2.1.2.3-1 IRC 判定による客観的奏効率（サブグループ解析） 22
図 2.7.3.2.1.3.1-1 IRC 判定による奏効期間のカプランマイヤー曲線（奏効例） 24
図 2.7.3.2.1.3.2-1 IRC 判定による無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線 25
図 2.7.3.2.1.3.3-1 全生存期間のカプランマイヤー曲線 27
図 2.7.3.2.1.3.5-1 EORTC QLQ-30 Global Health Status，ベースラインからの平均スコア変化量 28
図 2.7.3.2.1.3.5-2 EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量の経時変化 29
図 2.7.3.2.1.4.2-1 ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot（日本人） 31

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 有効性評価に用いた試験の一覧 6
表 2.7.3.2.1.1-1 患者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団） 11
表 2.7.3.2.1.1.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 12
表 2.7.3.2.1.1.2-1 疾患の特性 13
表 2.7.3.2.1.1.3-1 *FGFR2* 遺伝子 14
表 2.7.3.2.1.1.4-1 前治療歴 15
表 2.7.3.2.1.2-1 IRC 判定による腫瘍縮小効果 16
表 2.7.3.2.1.2.1-1 治験担当医師判定による腫瘍縮小効果 17
表 2.7.3.2.1.2.1-2 IRC 判定と治験担当医師判定の一致度-客観的奏効率 17
表 2.7.3.2.1.2.1-3 腫瘍縮小効果（Per-protocol 集団） 18

表 2.7.3.2.1.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（減量・休薬患者）.....18
表 2.7.3.2.1.2.3-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果　（*FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子を認めた患者）.....20
表 2.7.3.2.1.2.3-2　IRC 判定による腫瘍縮小効果　（FMI Clinical Trial Assay にて *FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子を認めた患者）.....20
表 2.7.3.2.1.3.1-1　効果判定までの期間及び効果持続期間.....23
表 2.7.3.2.1.3.2-1　IRC 判定による無増悪生存期間の要約.....25
表 2.7.3.2.1.3.3-1　全生存期間の要約.....26
表 2.7.3.2.1.4.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（日本人）.....30
表 2.7.3.2.1.4.3-1　効果判定までの期間及び効果持続期間（日本人）.....32
表 2.7.3.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（20 mg QD 投与の iCCA 患者）　（Phase 1 Expansion パート）.....34

略号一覧表

略号	内容
BICC1	BicC family RNA binding protein 1
CCA	Cholangiocarcinoma：胆管癌
CI	Confidence interval：信頼区間
CR	Complete response：完全奏効
CSR	Clinical study report：総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
eCCA	Extra-hepatic cholangiocarcinoma：肝外胆管癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPR	Early progression rate：早期進行率
EQ VAS	EuroQoL visual analog scale：視覚的アナログ尺度
FGF	Fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	Fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FMI	Foundation Medicine Inc.
iCCA	Intra-hepatic cholangiocarcinoma：肝内胆管癌
IRC	Independent review committee：独立中央画像判定委員会
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NE	Not evaluable：評価不能
NGS	Next-generation sequencing：次世代シーケンシング
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PD	Progressive disease：疾患進行（抗腫瘍効果の奏効度）
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PR	Partial response：部分奏効（抗腫瘍効果の奏効度）
PROs	Patient-reported outcomes
PS	Performance status
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day (Monday, Wednesday, and Friday of each week) :週 3 回（月曜, 水曜及び金曜に投与）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP2D	Recommended phase 2 dose：第 2 相試験の推奨用量

略号	内容
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　臨床的有効性の概要

TAS-120-101 試験の結果に基づいて，融合遺伝子を含む *FGFR2* 遺伝子再構成を有する既治療の局所進行又は転移性胆管癌（CCA）患者に対する本剤の有効性を評価した．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは，有効性を示す唯一の試験である．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの試験デザインを第 2.7.3.1.1.1.3 項に示した．結果の要約を第 2.7.3.2.1 項に示し，詳細を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 に示した．

肝外胆管癌（eCCA）患者を含む *FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する CCA 患者に対する本剤の有効性を裏付けるエビデンスが TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートで認められた．TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの試験デザインを第 2.7.3.1.1.1.2 項に示した．結果の要約を第 2.7.3.2.2 項に示し，詳細を第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 1 に示した．

本剤の有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示した．

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた試験の一覧

試験番号（地域）（添付場所）	試験の目的	主要評価項目	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法	解析対象集団	対象	治療期間	資料区分
TAS-120-101 Phase 1 パート（海外）（第 5.3.5.2.1 項）	Phase 1 Expansion：特定の *FGF/FGFR* 異常を有する複数の腫瘍の種類におけるフチバチニブの安全性及び有効性を評価する．	IRC 判定による ORR（RECIST version 1.1 に基づく）	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ：16 又は 20 mg QD（連日投与）	16 mg：27 名 20 mg：170 名	18 歳以上で複数の腫瘍型を有する患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる．	評価
TAS-120-101 Phase 2 パート（国際共同）（第 5.3.5.2.2 項）	第 2 相：フチバチニブの抗腫瘍効果（ORR）及び安全性を評価する．	IRC 判定による ORR（RECIST version 1.1 に基づく）	非盲検，非ランダム化試験	フチバチニブ：20 mg QD（連日投与）	103 名	18 歳以上の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者	患者は中止基準に該当するまで継続することができる．	評価

2.7.3.1.1.1　TAS-120-101 試験

TAS-120-101 試験は，以下の 3 つのパートからなる国際共同，非盲検，非ランダム化，第 1/2 相臨床試験であった：

- Phase 1 Dose Escalation パート：進行固形癌患者を対象として本剤 8～200 mg 週 3 回（月曜，水曜及び金曜に投与）（QOD）及び 4～24 mg 1 日 1 回（QD）での用量漸増により最大耐量（MTD）及び/又は第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する
- Phase 1 Expansion パート：特定の *FGF/FGFR* 遺伝子異常を伴う腫瘍を有する患者を対象に本剤の MTD 及び/又は RP2D の有効性と安全性を評価する
- Phase 2 パート：*FGFR2* 融合遺伝子又はその他の *FGFR2* 遺伝子再構成を伴う肝内胆管癌（iCCA）患者を対象に本剤の客観的奏効率（ORR）を確認する

2.7.3.1.1.1.1 TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation

TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パートは，進行性固形癌患者を対象とし，QOD 及び QD コホートで構成された．QOD コホートでは，本剤の開始用量 8 mg QOD から用量漸増を開始し，最大で 10 段階，240 mg QOD まで漸増するデザインであった．治験薬は 21 日間投与を 1 サイクルとし，中止基準に該当するまで投与を継続した．用量が 56 mg QOD に達した時点で，QD コホートが開始された．QD コホートでは，本剤の開始用量 4 mg QD から用量漸増を開始し，最大で 11 段階，240 mg まで漸増するデザインであった．両コホートの用量漸増は「3+3」デザインに従った．患者内での増量は認めなかった．MTD は，1 サイクル中に用量制限毒性（DLT）が認められた患者が 33%未満であった最高用量と定義された．RP2D は MTD と同等以下とした．本剤は空腹時（投与 2 時間前及び投与 1 時間以上の絶食）投与された．空腹時の飲水は可とした．

主要評価項目は安全性，副次評価項目は予備的な抗腫瘍効果の評価であった．

安全性の評価には，有害事象，血液学的検査及び凝固検査，生化学的検査及び尿検査の結果，心電図の結果，眼科学的検査の結果を用いた．

曝露：

合計 86 名が登録された（QOD コホート：42 名，QD コホート：44 名）．データカットオフ日時点で，登録されたすべての患者（86 名）が治験薬の投与を中止していた．ほとんどの患者（89.5%）は，画像上又は臨床上の疾患進行により本剤の投与を中止した．QOD コホートでは，投与サイクルの中央値は 2.0 サイクルで，投与日数の中央値は 49.0 日であった．QD コホートでは，投与サイクルの中央値は 2.5 サイクルで，投与日数の中央値は 68.0 日であった．詳細は，第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 に示した．

2.7.3.1.1.1.2 TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートでは，*FGF*/*FGFR* 遺伝子異常を有する，すべての標準治療が不応又は標準治療がないか標準治療に不耐となった固形癌患者を対象とした．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの主要評価項目は，RP2D での ORR であった．

癌腫，*FGFR* 遺伝子異常，及び前治療歴に基づき，患者約 185 名を 8 群（*FGFR* 遺伝子異常を有する CCA 患者が登録可能な群を含む）のいずれかに割り付けることとした．TAS-120-101 試験の Phase 1 Dose Escalation パートにおいて本剤 20 mg QD の安全性の評価が完了していなかったため，Phase 1 Expansion パートは 16 mg QD 投与から開始された．TAS-120-101 試験 Phase 1 Dose Escalation パートにおいて 20 mg QD の安全性が確認された後に Phase 1 Expansion パートに登録された患者は，本剤 20 mg QD 投与された．疾患進行，許容できない副作用の発現，又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した．

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの主要評価項目は，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST） version 1.1 に基づく ORR［又は中枢神経系原発腫瘍の早期進行率（EPR)］であった．副次評価項目は，病勢コントロール率，奏効期間，無増悪生存期間（PFS)，全生存期間（OS)，安全性，薬物動態（PK）とした．

2.7.3.1.1.1.3 TAS-120-101 試験 Phase 2

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートは, *FGFR2* 融合遺伝子又はその他の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する切除不能の iCCA 患者で，ゲムシタビンとプラチナ製剤を用いた全身化学療法を 1 レジメン以上受けたことがある患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を評価する国際共同，非盲検，非ランダム化，単一群による第 2 相試験であった．主要評価項目は，RECIST version 1.1 に従った独

立中央画像判定委員会（IRC）による画像の独立評価（IRC 判定）に基づく ORR とした．本試験は本邦を含む 13 ヶ国 48 施設で実施された．

有効性評価項目：

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主要評価項目は ORR とした．ORR は，IRC による画像判定で，RECIST version 1.1 に従って最良総合効果で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された患者の割合と定義した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの重要な副次評価項目は, IRC による画像判定の奏効期間の中央値［CR 又は PR が最初に記録されてから疾患進行（PD）又は死亡が確認されるまでの期間］であった. その他の副次的評価項目として, PFS, OS, 病勢コントロール率, Patient-Reported Outcomes（PROs）を設定した．

試験対象集団：

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの主な適格性基準：

- 組織学的又は細胞学的に iCCA であることが確認され，局所進行又は転移性，かつ治験依頼者が指定する中央検査機関又は施設の外注検査による次世代シーケンシング（NGS）検査の結果に基づき，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する切除不能の iCCA 患者
- ゲムシタビンとプラチナ製剤を用いた全身化学療法を 1 レジメン以上受けたことがある患者．ゲムシタビンとプラチナ製剤を用いた補助化学療法を受けたことがある患者は，レジメンの最終投与から 6 ヶ月以内に再発した場合に適格とした．
- 過去の化学療法で画像上の増悪が記録されている患者．

治療レジメン：

本剤 20 mg を QD，21 日間を 1 サイクルとして，疾患進行，許容できない副作用の発現又はその他の中止基準に該当するまで連日投与した．本剤は空腹時（投与 2 時間前及び投与 1 時間以上の絶食）に投与された．空腹時の飲水は可とした．本剤の用量選択の根拠は，第 2.7.3.4.1 項に示した．

統計学的背景：

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合を含む）を有する iCCA 患者約 100 名を登録することとした．この症例数設定の根拠は，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パート（第 2.7.3.2.2 項）での抗腫瘍効果に基づき，既存対照の ORR（10%以下）と目標 ORR（20%）を区別することに基づいた．症例数が 100 名のとき，真の ORR を 20%と仮定すると，約 81%の検出力で，真の ORR が 10%以下であるという帰無仮説を両側有意水準 5%で棄却することができる．症例数 100 名で観察された ORR が 17%であるとき，95%信頼区間（CI）の下限は，帰無仮説の ORR である 10%を上回る．つまり，ORR が 17%（95% CI : 10.2，25.8）となるためには，投与した患者の 100 名中，17 名の奏効例が必要である．

試験の実施又は計画された解析に関する変更：

治験実施計画書の改訂

TAS-120-101 試験の治験実施計画書は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の初版発行後，iCCA 患者を対象とした Phase 1 Dose Escalation パート，Phase 1 Expansion パート及び Phase 2 パートを含み，合計 9 回改訂された．TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにて有効性評価に影響を及ぼす可能性のある主な変更点は以下のとおりである：

1. 改訂第 3 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

- 症例数を，登録例約 570 名から，Phase 2 パートでの効果評価可能例 150 名までに改訂した.

2. 改訂第 4 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）:
   - 選択した癌腫ごとの抗腫瘍効果を確認するために，改訂した Phase 2 パートの症例数に癌腫別の有効性評価可能例 120 名を追加した.
3. 改訂第 5 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）:
   - Phase 2 パートにて *FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA 患者での本剤の ORR を確認する試験デザインに改訂した.
   - Phase 2 パートの主要評価項目に *FGFR* 融合遺伝子を有する iCCA 患者における ORR を含むように改訂し，Phase 2 パートの副次評価項目を本剤の安全性と忍容性の評価，病勢コントロール率，奏効期間，PFS，OS の評価を含むように改訂した.
   - Phase 2 パートの患者を更に定義する組み入れ基準に *FGFR2* 融合遺伝子を有する組織学的又は細胞学的に確認された進行性又は転移性 iCCA 患者を追加した. Phase 2 パートの登録前に，*FGFR2* 融合遺伝子のための保存検体又は新鮮腫瘍組織の検査により *FGFR* 異常を確認することとした.
   - 有効性解析対象集団の定義を，安全性解析対象集団のうちベースライン時に測定可能病変を有し，ベースライン後の画像評価が 1 回以上実施されている患者に更新した.
   - Phase 2 パートの患者数を腫瘍縮小効果判定可能例として 53 名の目標を含む 60 名に改訂し，目標奏効率 25%，過去の奏効率 10%に基づき症例数の妥当性を示した.
4. 改訂第 6 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）:
   - Phase 2 パートの主目的を明確にし，ORR を確認する IRC 判定の要件を追加した.
   - 奏効期間の評価を重要な副次目的とする.
   - 組み入れ基準を以下のとおり改訂した：
     - 患者は，中央検査機関による NGS 定量法の結果に基づき，*FGFR2* 融合遺伝子を有する局所進行，転移性，切除不能な iCCA を有しなければならない.
     - 患者は，進行癌に対するゲムシタビンとプラチナ製剤を用いた化学療法を 1 レジメン以上受け，不応であった.
     - 過去の全身療法における画像上の疾患増悪の記録.
   - 治験依頼者の指定する中央検査機関による NGS 定量法の使用を含む，登録前の *FGFR2* 融合遺伝子に関する腫瘍サンプルの事前スクリーニング検査の方法を改訂した.
   - Phase 2 パートの症例数の決定を改訂し，*FGFR2* 融合遺伝子を有する iCCA 患者約 100 名を対象とし，その統計学的背景を併せて追加した.
5. 改訂第 7 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）:
   - *FGFR2* 融合遺伝子を有する患者だけでなく，*FGFR2* 遺伝子再構成を有する患者の登録を可能にするため，適格性要件を拡大した.
   - Foundation Medicine Inc.（FMI）により実施された検査，NGS を用いた施設での検査，又はその他の特定の検査方法に基づいて，*FGFR2* 遺伝子再構成又は融合状態について，試験の適格性を判定及び/又は確認するための腫瘍検査に関する明確な要件を追記した.
6. 改訂第 9 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）:

- 登録前に中央検査において *FGFR2* 遺伝子再構成を確認することの必要性が削除された.
- 本剤投与を受けた患者の約 70%が 6 ヶ月間の追跡調査を受けた時点で中間解析を実施することが追加された.

これらの変更は治験の完全性や結果の解釈に影響を及ぼしていないと考えた. 改訂の詳細は第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 に示した.

統計解析計画書の改訂

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの統計解析計画書（SAP）の初版は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認され，本試験の主要有効性解析のためのデータ固定に先立って 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に修正された.

- 本剤により奏効を認めた患者の大多数が，奏効を認めた時点から少なくとも 6 ヶ月以上の追跡調査を受けられるように，解析のタイミングを追加した.
- 新たなサブグループ解析を追加した.
- 有害事象共通用語規準（CTCAE） v5.0 及び肝毒性解析に基づく高リン血症の追加解析を追加した.

解析計画の改訂

解析結果の頑健性を探るために，PFS 及び奏効期間の副次的評価項目に関する追加の感度分析を実施した.

画像の独立中央判定（IRC 判定）

TAS-120-101 試験 Phase 2 における主要評価項目である ORR は，IRC 判定により評価された. IRC の実施に関する情報を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 に記載した.

解析したデータセット

TAS-120-101 試験 Phase 2 の結果は，事前に計画された主要解析データカットオフ日（2020 年 10 月 1 日）時点の有効性データを元に評価した. 有効性解析対象集団は *FGFR2* 融合遺伝子又はその他の *FGFR2* 遺伝子再構成を有する本剤を 1 回以上投与されたすべての iCCA 患者と定義した.

計画された感度分析

有効性解析を十分に評価するため，主要評価項目である ORR について，以下を含む複数の感度解析を実施した.

- 治験担当医師又は施設の放射線科医による判定に基づく ORR
- Per-protocol 集団（有効性解析集団から特定の逸脱に該当した患者を除いた集団）に基づく ORR

更に，主要評価項目である ORR に対する本剤の減量又は休薬の影響を考慮した事後感度分析，及び潜在的に重要なサブグループ間の ORR の内的一貫性を評価するためのサブグループ解析を実施した.

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの有効性の結果に基づき，融合遺伝子を含む *FGFR2* 遺伝子再構成を有する既治療の局所進行又は転移性 CCA 患者に対する本剤の有効性を評価した. なお，有効性の補足資料として，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの有効性の結果を第 2.7.3.2.2 項に示した.

2.7.3.2.1　TAS-120-101 試験 Phase 2

本項では，2020 年 10 月 1 日のデータカットオフ日時点での TAS-120-101 試験 Phase 2 パートのデータに基づき作成した．

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートでは，本剤が 1 回以上投与された患者数は，計 103 名であった．

データカットオフ日時点で，本剤 20 mg QD を投与された患者の 69.9%（72 名）が投与中止しており，そのほとんどが画像上（57.3%）又は臨床的（4.9%）な疾患の増悪によるものであった（表 2.7.3.2.1.1-1）．有害事象による投与中止は 5 名（4.9%）であった．患者の同意撤回は 2 名（1.9%）で，治験担当医師による投与中止は 1 名（1.0%）であった．投与サイクルの中央値は 13.0 サイクルで，投与日数の中央値は 276.0 日であった．

死亡，妊娠，追跡不能により投与を中止した患者はいなかった．データカットオフ日時点で 30.1%（31 名）の患者が治験薬の投与を継続していた．

臨床効果が持続していると判断され，治験責任医師と治験依頼者との協議の結果，画像上の原疾患の増悪を確認後も本剤の投与を継続した患者は 13 名であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Listing 16B.2.6.8 ）．

表 2.7.3.2.1.1-1　患者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団）

	All Treated Patients (N=103) n (%)
All Treated	
Treatment ongoing at data cutoff date	31 (30.1)
Discontinued treatment	72 (69.9)
Primary reason for discontinuation from treatment	
Adverse event/serious adverse event	5 (4.9)
Radiologic progression	59 (57.3)
Clinical disease progression	5 (4.9)
Patient withdrew consent	2 (1.9)
Investigator decision	1 (1.0)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.1.2.1

2.7.3.2.1.1.1　患者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2.1.1.1-1 に示した．患者の年齢の中央値は 58 歳（範囲：22～79）で，56.3%が女性であった．ほとんどの患者はコーカソイド/白人（49.5%）又はアジア人/東洋人（29.1%）であった．ECOG の Performance status（PS）0 は 46.6%，PS 1 は 53.4%であった．患者の地域分布は，北米（45.6%），欧州（27.2%），日本及びアジア太平洋（各 13.6%）などであった．

患者ごとの人口統計学的及びベースラインの特性を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Lisitng 16b.2.4.1 に示した．

表 2.7.3.2.1.1.1-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

	All Treated Patients (N=103)
Age (years)	
n	103
Mean (SD)	55.7 (12.23)
Median (min, max)	58.0 (22, 79)
Age Groups, n (%)	
< 65 years	80 (77.7)
≥ 65 years	23 (22.3)
Sex, n (%)	
Male	45 (43.7)
Female	58 (56.3)
Race, n (%)	
Caucasian/White	51 (49.5)
Black or African American	8 (7.8)
Asian/Oriental	30 (29.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.0)
Unknown	13 (12.6)
Region, n (%)	
North America	47 (45.6)
Europe	28 (27.2)
Asia Pacific[a]	14 (13.6)
Japan	14 (13.6)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (1.9)
Not Hispanic or Latino	89 (86.4)
Unknown	12 (11.7)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	48 (46.6)
1	55 (53.4)

[a] Excluding Japan
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.1.5.1

2.7.3.2.1.1.2　　疾患の特性

有効性解析対象集団 103 名の疾患の特性を表 2.7.3.2.1.1.2-1 に示した.

iCCA 初回診断時の年齢の中央値は 57.5 歳（範囲：21～78）で，初回診断から本剤の投与開始までの期間の中央値は 12.7 ヶ月（範囲:2.0～61.4 ヶ月）であった．103 名のすべての患者が iCCA であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.1.6.1）.

患者ごとの疾患の特性を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Lisitng 16b.2.4.3 に示した.

表 2.7.3.2.1.1.2-1　疾患の特性

	All Treated Patients (N=103)
Time since initial diagnosis (months)	
n	103
Mean (SD)	17.46 (13.116)
Median (min, max)	12.70 (2.0, 61.4)
Age at initial diagnosis (years)[a]	
n	90
Mean (SD)	55.2 (11.81)
Median (min, max)	57.5 (21, 78)
Time since most recent progression (months) to first dose date[a]	
n	100
Mean (SD)	2.81 (4.427)
Median (min, max)	1.50 (0.2, 28.3)
Age at most recent progression (years)[a]	
n	87
Mean (SD)	56.5 (11.65)
Median (min, max)	60.0 (22, 78)

[a] For patients with available data
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.1.6.1

2.7.3.2.1.1.3　ベースライン時の線維芽細胞増殖因子受容体の異常

ベースライン時の *FGFR* 遺伝子異常の種類の要約を表 2.7.3.2.1.1.3-1 に示した.

登録された 103 名の患者のうち, NGS の結果により *FGFR2* 遺伝子異常が判定されたのは, FMI 報告書が利用可能であった 93 名を含む 102 名であった．*FGFR2* 遺伝子異常を TAS-120-101 試験内の中央検査の FMI（Clinical Trial Assay）で測定した患者は 68 名で，TAS-120-101 試験とは別に施設の外注検査の FMI（F1CDx Assay）で測定した患者は 25 名であった．また，施設の外注検査の FMI で測定した患者のうち 1 名は FMI 報告書を入手できなかった．*FGFR2* 遺伝子異常を FMI 検査以外の NGS で測定した患者は 5 名，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法により測定した患者は 1 名，血中循環 DNA を用いて NGS で測定した患者は 3 名であった.

分析した組織試料の採取部位の割合は，原発巣が 55 名（53.4%）で，転移巣が 44 名（42.7%）であった.

検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 融合を有していた患者は 80 名（77.7%）であり，そのうち中央検査の FMI 及び施設の外注検査の FMI で測定された患者は 72 名であった．また，パートナー遺伝子が検出されず融合以外の *FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者は 23 名であり，そのうち中央検査の FMI 及び施設の外注検査の FMI で測定された患者は 21 名であった．最も頻繁

に同定された *FGFR2* 融合パートナーは *BicC family RNA binding protein 1*（*BICC1*）で，24 名の患者で報告された．*BICC1* 以外の検出可能なパートナー遺伝子を有している患者は 56 名であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.1.7.2）.

表 2.7.3.2.1.1.3-1　*FGFR2* 遺伝子

	All Treated Patients (N=103) n (%)
Patients with sample for *FGFR2* status	**103 (100.0)**
***FGFR2* Status**	
FGFR2 fusion	80 (77.7)
FGFR2 rearrangement	23 (22.3)
Results by FMI local	
FGFR2 fusion	23 (22.3)
FGFR2 rearrangement	2 (1.9)
Results by FMI central	
FGFR2 fusion	49 (47.6)
FGFR2 rearrangement	19 (18.4)
Source of sample	
Primary tumor site	55 (53.4)
Metastatic tumor site	44 (42.7)
Liquid Sample	4 (3.9)
Not applicable	1 (1.0)

One patient had both liquid sample and tissue sample from the primary tumor site. *FGFR2* final status was derived from the results by FMI central, results by FMI local, and results by local laboratory, in order of precedence.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.1.7.1

2.7.3.2.1.1.4　前治療

すべての患者は 1 レジメン以上の化学療法歴を有していた（表 2.7.3.2.1.1.4-1）．最も割合が高かった治療の種類は，進行癌に対する治療（98.1%）であった．前治療のレジメン数は，1 レジメンが 46.6%，2 レジメンが 30.1%，3 レジメン以上が 23.3%であった．治験開始直前の前治療での最良効果は，stable disease が 34.0%と最も多く，次いで PD が 33.0%，PR が 17.5%であった．前治療の化学療法の最終投与から本剤の初回投与までの期間の中央値は 1.51 ヶ月（範囲 : 0.1～22.5 ヶ月）であった.

患者ごとの前治療歴を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Lisitng 16b.2.4.6 に示した．化学療法の治療歴の種類及び薬剤名（一般名）を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.1.10.5 に示した.

表 2.7.3.2.1.1.4-1　前治療歴

	All Treated Patients (N=103) n (%)
Patients having at least 1 prior anticancer therapy	**103 (100.0)**
Treatment type	
Neoadjuvant	4 (3.9)
Adjuvant	14 (13.6)
Advanced	101 (98.1)
Maintenance therapy	3 (2.9)
Number of regimens	
1	48 (46.6)
2	31 (30.1)
≥3	24 (23.3)
Best response	
Complete response	2 (1.9)
Partial response	18 (17.5)
Stable disease	35 (34.0)
Progressive disease	34 (33.0)
Not evaluable	2 (1.9)
Unknown	12 (11.7)
Time from the last prior anticancer therapy to the first dose date of futibatinib (months)	
N	103
Mean (SD)	2.96 (3.464)
Median (min, max)	1.51 (0.1, 22.5)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.1.10.1

2.7.3.2.1.2　有効性の主要評価項目：IRC 判定による客観的奏効率

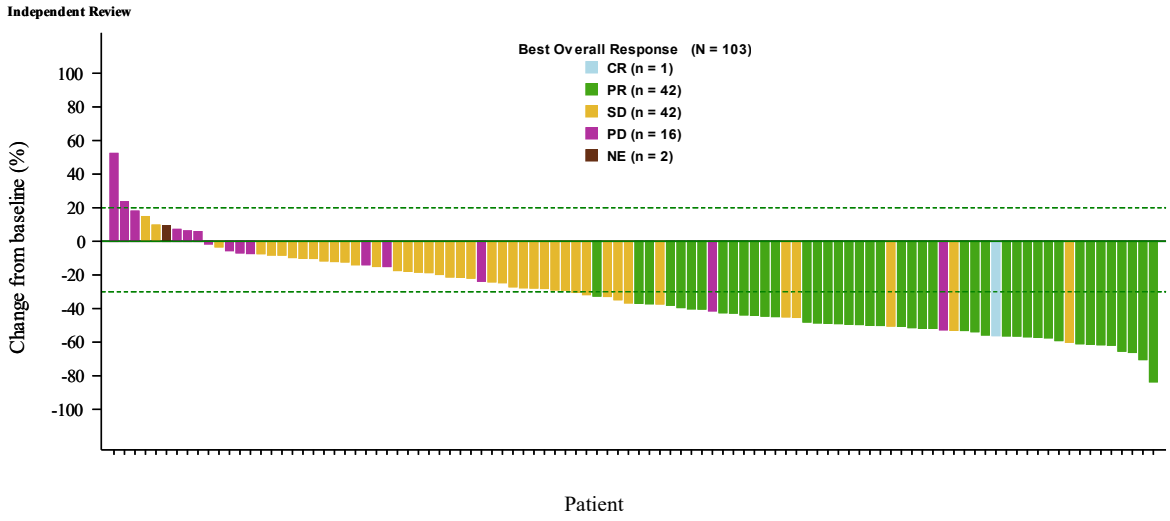
TAS-120 試験 Phase 2 パートの主要評価項目である ORR は, IRC 判定において, RECIST version 1.1 に従って CR 又は PR と判定された患者の割合と定義した．ORR の結果を表 2.7.3.2.1.2-1 及び図 2.7.3.2.1.2-1 に示した.

IRC 判定による主要評価項目の解析では，最良効果が PR の患者が 42 名，最良効果が CR の患者が 1 名で，ORR が 41.7%（95% CI：32.1，51.9）であり，95% CI の下限は，帰無仮説の ORR（10%以下）及び事前に設定された目標 ORR である 20%を上回った．奏効した患者 43 名のうち 42 名の患者は奏効期間が 6 ヶ月以上で，奏効期間の中央値は 11.76 ヶ月であった（範囲：4.6～26.0 ヶ月：第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.6.2）.

表 2.7.3.2.1.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果

	Independent Review (N=103)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	1 (1.0)
Partial response (PR)	42 (40.8)
Stable disease	42 (40.8)
Progressive disease (PD)	16 (15.5)
Not evaluable	2 (1.9)
Unconfirmed CR or PR, n (%)	**7 (6.8)**
Objective response rate (ORR), n (%)	**43 (41.7)**
95% CI	(32.1, 51.9)
99% CI	(29.4, 54.9)
Disease control rate (DCR), n (%)	**85 (82.5)**
95% CI	(73.8, 89.3)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1



Note: The one patient with CR had one remaining nodal lesion which was found to be PET-CT negative
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Figure 14b.2.1.1

図 2.7.3.2.1.2-1　ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot

2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目の感度分析

(1)　治験担当医師の判定に基づく ORR

主要評価項目の感度分析として，治験担当医師の判定に基づく ORR を算出し，表 2.7.3.2.1.2.1-1 及び第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2Figure 14b.2.1.1 に示した．

ORR は 36.9%（95% CI： 27.6，47.0）で，その内訳は PR が 37 名，CR が 1 名であった．治験担当医師判定に基づく ORR と IRC 判定による ORR の 95% CI は広く重複しており，全体的に IRC 判定による ORR とおおむね一致していた．

表 2.7.3.2.1.2.1-1　治験担当医師判定による腫瘍縮小効果

	Investigator Review (N=103)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	1 (1.0)
Partial response (PR)	37 (35.9)
Stable disease	51 (49.5)
Progressive disease (PD)	12 (11.7)
Not evaluable	2 (1.9)
Unconfirmed CR or PR, n (%)	**5 (4.9)**
Objective response rate (ORR), n (%)	**38 (36.9)**
95% CI	(27.6, 47.0)
99% CI	(25.0, 50.0)
Disease control rate (DCR), n (%)	**89 (86.4)**
95% CI	(78.2, 92.4)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1

IRC 判定と治験担当医師判定の一致性の分析

IRC 判定と治験担当医師判定の効果判定を比較するため，両者の一致度の結果を表 2.7.3.2.1.2.1-2 に示した．治験担当医師により奏効と判定されなかった患者のうち，IRC 判定により奏効と判定された患者は 12 名（11.7%）で，治験担当医師により奏効と判定された患者のうち，IRC 判定により奏効と判定されなかった患者は 7 名（6.8%）であった．

IRC 判定及び治験担当医師判定の両者で CR 又は PR と判定された患者は 31 名（30.1%），両者とも奏効なしと判定された患者は 53 名（51.5%）で，計 84 名（81.6%）の患者の ORR が一致していた（表 2.7.3.2.1.2.1-2）．

表 2.7.3.2.1.2.1-2　IRC 判定と治験担当医師判定の一致度-客観的奏効率

ORR Status	**Investigator Assessment: Yes**	**Investigator Assessment: No**	**Total**
Independent Assessment: Yes	31 (30.1)	12 (11.7)	43 (41.7)
Independent Assessment: No	7 (6.8)	53 (51.5)	60 (58.3)
Total	38 (36.9)	65 (63.1)	103 (100)

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1.2.1

(2)　Per-protocol 集団の客観的奏効率

事前に規定した感度解析として，主要評価項目である IRC 判定の ORR を Per-protocol 集団を対象に，主解析と同様の解析方法で評価し，表 2.7.3.2.1.2.1-3 に示した．

Per-protocol 集団を対象とした IRC 判定の ORR は 43.0%（95% CI：33.1，53.3）で，その内訳は PR が 42 名，CR が 1 名であった．Per-protocol 集団を対象とした IRC 判定の ORR は，有効性解析集団に対する IRC 判定の ORR と同様であり，95% CI は広く重複していた．

表 2.7.3.2.1.2.1-3　腫瘍縮小効果（Per-protocol 集団）

	Independent Review (N=100)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	1 (1.0)
Partial response (PR)	42 (42.0)
Stable disease	40 (40.0)
Progressive disease (PD)	15 (15.0)
Not evaluable	2 (2.0)
Unconfirmed CR or PR, n (%)	**7 (7.0)**
Objective response rate (ORR), n (%)	**43 (43.0)**
95% CI	(33.1, 53.3)
99% CI	(30.4, 56.3)
Disease control rate (DCR), n (%)	**83 (83.0)**
95% CI	(74.2, 89.8)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1.15

2.7.3.2.1.2.2　投与量を変更した患者の客観的奏効率

事後感度分析として，減量又は休薬した患者の ORR を表 2.7.3.2.1.2.2-1 に示した．

投与量変更（減量又は休薬）が行われた 90 名を対象とした IRC 判定の ORR は，40.0%（95% CI：29.8，50.9）であり，全体集団（103 名）の ORR（41.7%）と同様であった．

投与量変更が行われた患者の IRC 判定の病勢コントロール率［84.4%（95% CI：75.3，91.2）］も，全体集団の病勢コントロール率（82.5%）と同様であった．

表 2.7.3.2.1.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（減量・休薬患者）

	Independent Review (N=90)
Best Overall Response, n (%)	
Complete Response (CR)	1 (1.1)
Partial Response (PR)	35 (38.9)
Stable Disease	40 (44.4)
Progressive Disease (PD)	12 (13.3)
Not Evaluable (NE)	2 (2.2)

表 2.7.3.2.1.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（減量・休薬患者）（続き）

	Independent Review (N=90)
Unconfirmed CR or PR, n (%)	**6 (6.7)**
Objective Response Rate (ORR), n (%)	**36 (40.0)**
95% CI	(29.8, 50.9)
99% CI	(27.0, 54.1)
Disease Control Rate (DCR), n (%)	**76 (84.4)**
95% CI	(75.3, 91.2)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease.
The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are two-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1.1.3

2.7.3.2.1.2.3　主要評価項目のサブグループ解析

IRC 判定による主解析の対象は，中央検査の FMI［Clinical Trial Assay（68 名）］，又は施設の外注検査の FMI［F1CDx Assay（26 名のうち FMI 報告書が得られた 25 名）］によって分析された *FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子が陽性の患者は 93 名であった．FMI 検査の結果にて *FGFR2* 遺伝子再構成（21 名）又は *FGFR2* 融合遺伝子（72 名）を認めた患者を対象として，主要評価項目のサブグループ解析を実施した．*FGFR2* 遺伝子再構成が認められた患者の ORR は 33.3%（95% CI：14.6%，57.0%），*FGFR2* 融合遺伝子が認められた患者では 45.8%（95% CI：34.0%，58.0%），*FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子のいずれかが認められた併合集団では 43.0%（95% CI：32.8%，53.7%）であった（表 2.7.3.2.1.2.3-1）．

FGFR2 遺伝子再構成又は融合遺伝子のいずれかが認められた併合集団の最良効果は，PR が 39 名，CR が 1 名であった．副次評価項目である病勢コントロール率は CR，PR 又は stable disease の最良総合効果が得られた患者の割合と定義され，*FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子のいずれかが認められた併合集団での病勢コントロール率は 81.7%（95% CI：72.4%，89.0%）であった．

表 2.7.3.2.1.2.3-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果
（*FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子を認めた患者）

	***FGFR2* Rearrangement (N=21) n (%)**	***FGFR2* Fusion (N=72) n (%)**	**Total (*FGFR2* Rearrangement or Fusion) (N=93) n (%)**
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	1 (4.8)	0	1 (1.1)
Partial Response (PR)	6 (28.6)	33 (45.8)	39 (41.9)
Stable Disease	10 (47.6)	26 (36.1)	36 (38.7)
Progressive Disease (PD)	3 (14.3)	12 (16.7)	15 (16.1)
Not Evaluable (NE)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (2.2)
Unconfirmed CR or PR	**1 (4.8)**	**4 (5.6)**	**5 (5.4)**
Objective Response Rate (ORR)	**7 (33.3)**	**33 (45.8)**	**40 (43.0)**
95% CI	(14.6, 57.0)	(34.0, 58.0)	(32.8, 53.7)
Disease Control Rate (DCR)	**17 (81.0)**	**59 (81.9)**	**76 (81.7)**
95% CI	(58.1, 94.6)	(71.1, 90.0)	(72.4, 89.0)

Notes: All FMI includes patients with Foundation Medicine local and central laboratory analysis results. Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease Control Rate is based on confirmed PR/CR/Stable disease. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1.1 及び Table 14b.2.1.1.10 改変

登録された 103 名の患者において，*FGFR2* 融合遺伝子を認めた患者及び *FGFR2* 遺伝子再構成を認めた患者は，それぞれ 80 名及び 23 名であり，ORR はそれぞれ 43.8%（35/80 名）及び 34.8%（8/23 名）であり，*FGFR2* 遺伝子異常の検査方法にかかわらず ORR は同様であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Table 14b.2.1.1.11）.

中央検査の FMI で *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成が陽性であった患者 68 名のサブグループにおける IRC 判定による ORR が 39.7%（95% CI：28.0，52.3）で，その最良総合効果の内訳は PR が 26 名，CR が 1 名であった（表 2.7.3.2.1.2.3-2）.

表 2.7.3.2.1.2.3-2　IRC 判定による腫瘍縮小効果
（FMI Clinical Trial Assay にて *FGFR2* 遺伝子再構成又は融合遺伝子を認めた患者）

	Independent Review (N=68)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	1 (1.5)
Partial response (PR)	26 (38.2)
Stable disease	30 (44.1)
Progressive disease (PD)	10 (14.7)
Not evaluable	1 (1.5)

表 2.7.3.2.1.2.3-2　IRC 判定による腫瘍縮小効果
（FMI Clinical Trial Assay にて FGFR2 遺伝子再構成又は融合遺伝子を認めた患者）（続き）

	Independent Review (N=68)
Unconfirmed CR or PR, n (%)	**4 (5.9)**
Objective response rate (ORR), n (%)	**27 (39.7)**
95% CI	(28.0, 52.3)
99% CI	(24.9, 56.0)
Disease control rate (DCR), n (%)	**57 (83.8)**
95% CI	(72.9, 91.6)

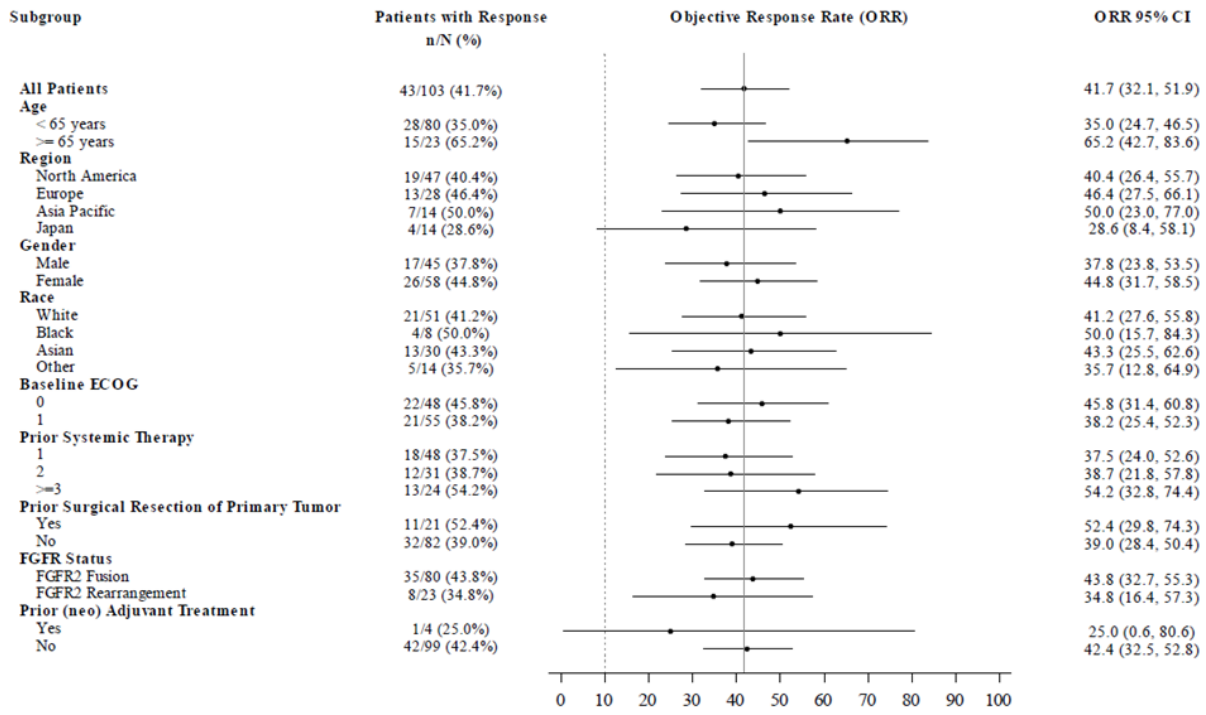
Notes: Foundation Medicine Inc. Clinical Trial Assay includes Foundation Medicine central laboratory results. Objective response rate is based on confirmed PR/CR. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are 2-sided and calculated using the Clopper–Pearson method. FMI includes Foundation Medicine local or Foundation Medicine central laboratory results for *FGFR2* fusion or rearrangement.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.1.1.1

組織検体及び報告のあった患者 99 名の IRC 判定及び治験担当医師判定による腫瘍縮小効果を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Table 14b.2.1.1.1.2 に示した．結果は，表 2.7.3.2.1.2.3-1 及び表 2.7.3.2.1.2.3-2 で報告された結果と同様であった．

Per-protocol 集団での IRC 判定及び治験担当医師判定の腫瘍縮小効果は，有効性解析対象集団と同程度であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Table 14b.2.1.1.15）．

検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 遺伝子が融合していた患者 80 名のうち，最も頻繁に同定された *FGFR2* 融合パートナーが *BICC1* の患者での ORR は 41.7%（10/24 名）であった．また，*BICC1* 以外の検出可能なパートナー遺伝子を有していた患者での ORR は 44.6%（25/56 名）であり，*FGFR2* 融合パートナーが *BICC1* と *BICC1* 以外の集団で ORR に大きな差異はなかった（第 5.3.5.3.2 項　国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1.18 ）．

背景因子別の治療効果の一貫性を評価するため, 年齢, 地域, 性別, 人種, ベースラインの ECOG PS，前治療レジメン数，原発腫瘍の外科的切除歴，前治療（ネオ）アジュバント療法歴別に IRC 判定による ORR を解析し，図 2.7.3.2.1.2.3-1 の Forest plot に示した．前治療レジメン数別の ORR は 1 次治療後が 37.5%（18/48 名），2 次治療後が 38.7%（12/31 名），3 次治療以降が 54.2%（13/24 名）であった．IRC 判定による ORR は，すべてのサブグループでおおむね一致していた．図 2.7.3.2.1.2.3-1 の Forest plot に示したサブグループの ORR の詳細を第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験　総括報告書 Part 2 Table 14b.2.1.1.4～Table 14b.2.1.1.13 に示した．



第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Figure 14b.2.3.1

図 2.7.3.2.1.2.3-1　IRC 判定による客観的奏効率（サブグループ解析）

2.7.3.2.1.3　副次評価項目

2.7.3.2.1.3.1　奏効期間

IRC 判定による奏効期間の中央値（効果判定が最初に記録されてから増悪又は死亡が確認された日までの期間）は，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートの重要な副次的評価項目であった．データカットオフ日時点で，奏効例であった 43 名の Kaplan-Meier 解析による奏効期間の中央値は 9.69 ヶ月（95% CI：7.62，17.05）であった（表 2.7.3.2.1.3.1-1）．奏効例のほとんどの患者［31 名（72.1%）］で，データカットオフ時点の奏効期間が 6 ヶ月以上であった（図 2.7.3.2.1.3.1-1）．データカットオフ時点で 13 名が 6 ヶ月以上の腫瘍縮小効果を継続していた．

奏効までの期間の中央値は 2.5 ヶ月（範囲：0.7～7.4 ヶ月）であった（表 2.7.3.2.1.3.1-1．第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Figure 14b.2.1.3）．観察期間の中央値は 17.1 ヶ月（範囲：10.1～29.6 ヶ月）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.6.1）．

表 2.7.3.2.1.3.1-1 効果判定までの期間及び効果持続期間

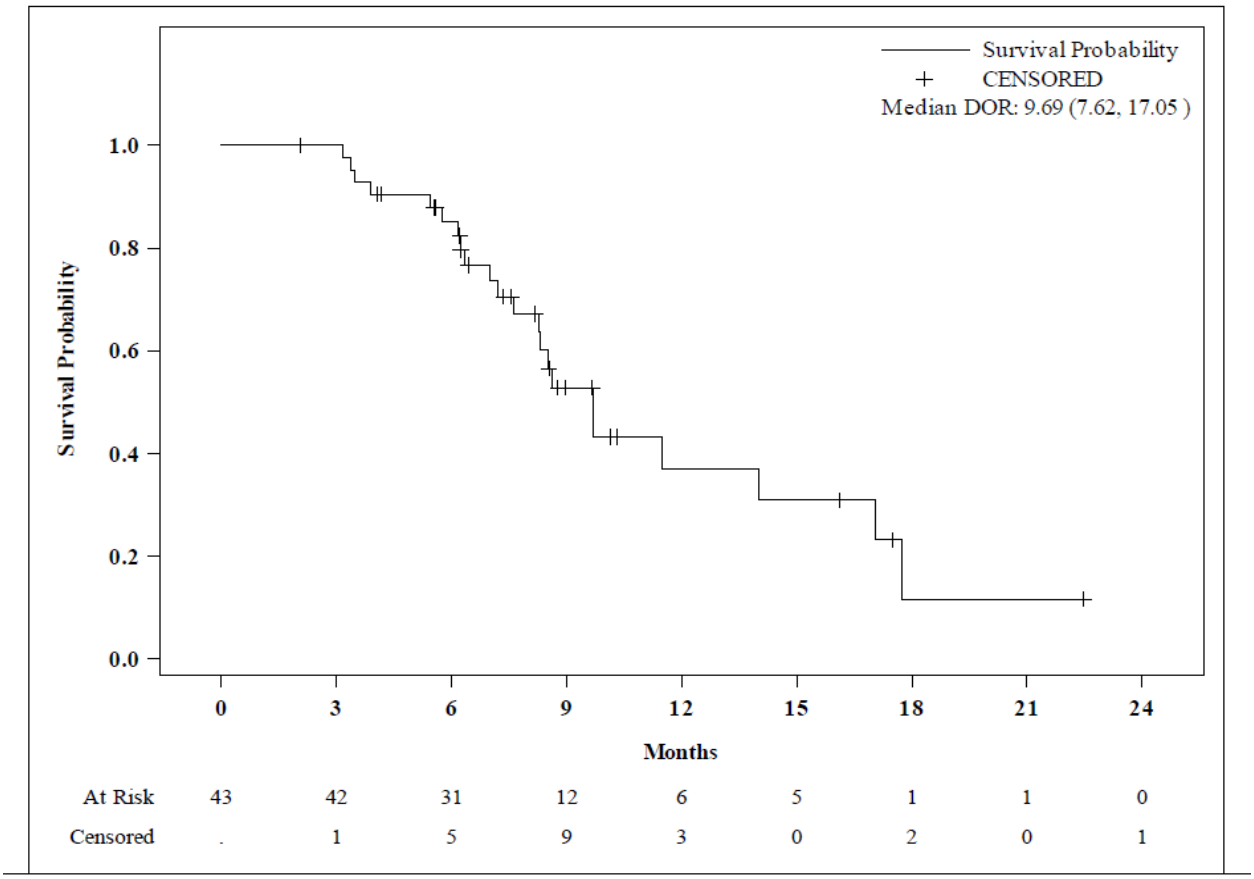
	Independent Review (N=43)
Duration of response (months)	
N	43
Mean (SD)	8.35 (4.401)
Median[a] (min, max)	7.56 (2.1, 22.5)
Kaplan-Meier Analysis	
Median (95% CI)	9.69 (7.62, 17.05)
Time to response (months)	
N	43
Mean (SD)	2.63 (1.659)
Median[a] (min, max)	2.50 (0.7, 7.4)
Number of patients with duration of response of at least, n (%)	
3 Months	42 (97.7)
6 Months	31 (72.1)
12 Months	6 (14.0)
Patients with ongoing response of duration ≥4 months[b]	**15 (34.9)**
Patients with ongoing response of duration ≥6 months[b]	**13 (30.2)**

Note: Responders are patients with confirmed partial response or complete response.

[a] Median is derived from univariate descriptive statistics.

[b] Patients with ongoing response consist of responders who had neither progressed nor initiated other anticancer therapy.

第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.3



Note: Responders are patients with confirmed partial response or complete response.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Figure 14b.2.2.5

図 2.7.3.2.1.3.1-1　IRC 判定による奏効期間のカプランマイヤー曲線（奏効例）

2.7.3.2.1.3.2　　無増悪生存期間

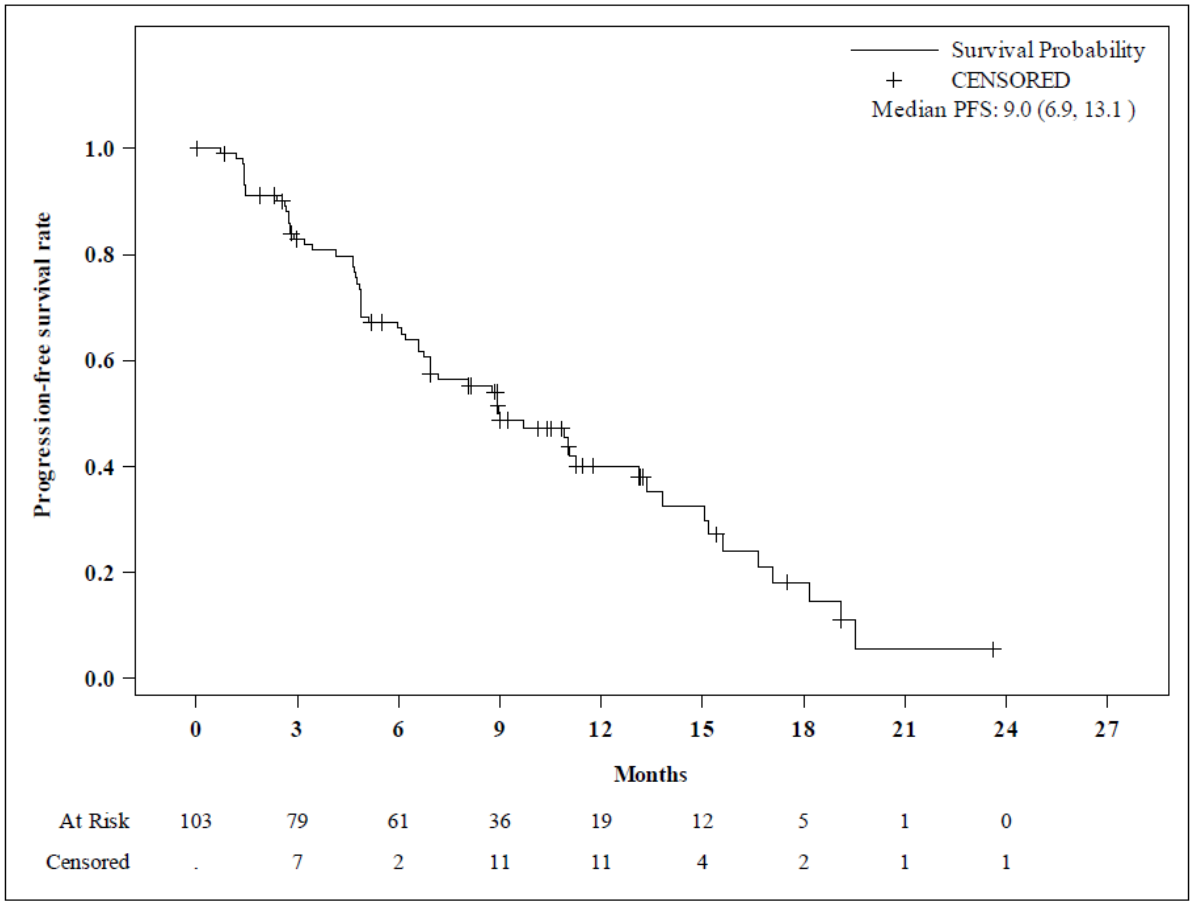
PFS とは，初回投与日から疾患の増悪又は何らかの原因による死亡（いずれか早い方）が認められた日までの期間と定義した．

IRC 判定では，データカットオフ日時点で 64 名（62.1%）にイベントが発生（PD 又は死亡）しており，39 名（37.9%）が打ち切りとされた［打ち切り患者のうち 31 名はデータカットオフ日時点で投与中であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.1.2.1 ）］．PFS の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI : 6.9 ヶ月，13.1 ヶ月）であった．6 ヶ月時点及び 12 ヶ月時点での無増悪であった患者の割合はそれぞれ 66.1%及び 40.0%であった（表 2.7.3.2.1.3.2-1）．PFS のカプランマイヤー曲線を図 2.7.3.2.1.3.2-1 に示した．

表 2.7.3.2.1.3.2-1　IRC 判定による無増悪生存期間の要約

	All Treated Patients (N=103)
Disease progression or deaths, n (%)	**64 (62.1)**
Censored patients, n (%)	**39 (37.9)**
PFS (months)	
Median (95% CI)	9.0 (6.9, 13.1)
1st quartile (95% CI)	4.8 (2.9, 6.0)
3rd quartile (95% CI)	15.6 (13.3, 19.1)
PFS Rate (%) (95% CI)	
At 3 months	82.9 (73.9, 89.0)
At 6 months	66.1 (55.7, 74.6)
At 9 months	50.0 (39.4, 59.8)
At 12 months	40.0 (29.1, 50.7)

Notes: PFS is calculated from the date of the first dose of study drug to the date of 1st objective evidence of disease progression or date of death due to any cause, whichever occurs first. Point estimates of PFS rate are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the Greenwood Formula.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.2



第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Figure 14b.2.2.1

図 2.7.3.2.1.3.2-1　IRC 判定による無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線

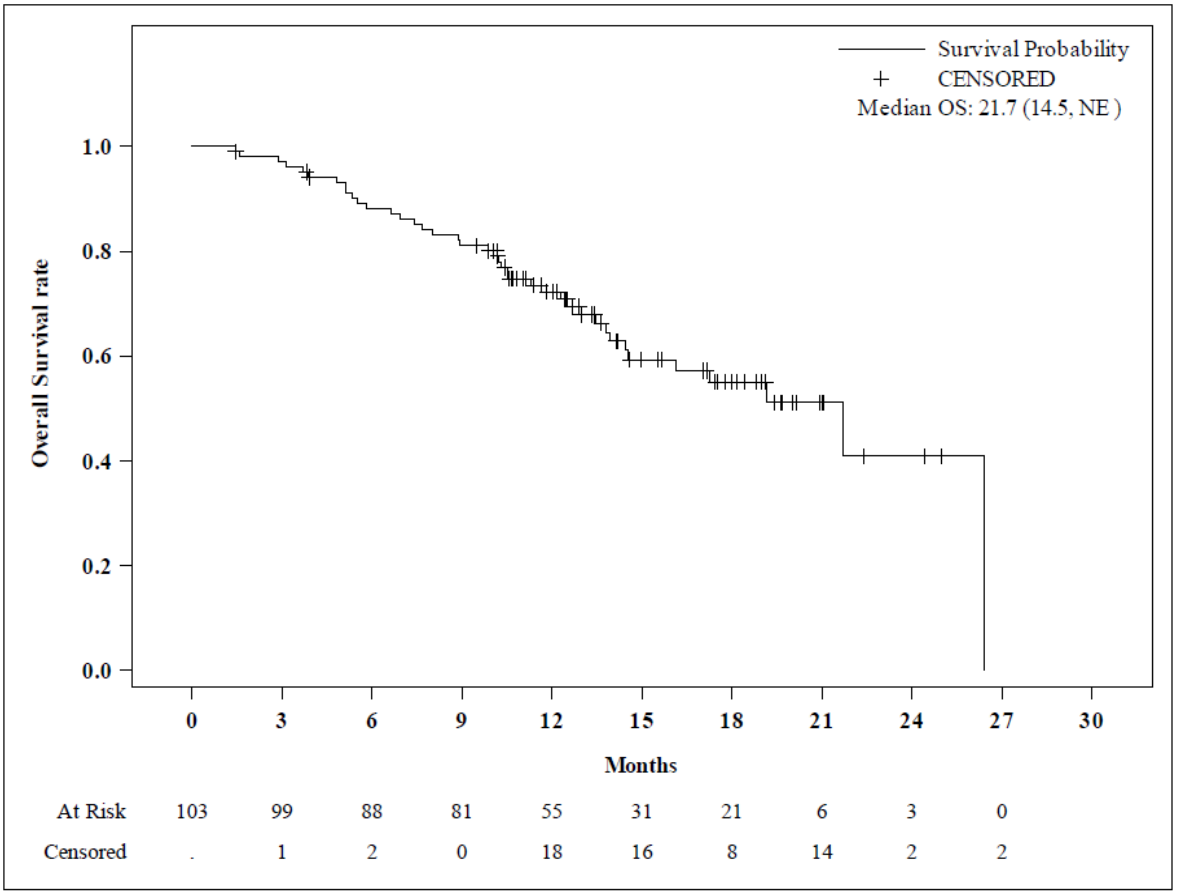
2.7.3.2.1.3.3　全生存期間

データカットオフ日時点で，40 名（38.8%）が死亡し，63 名（61.2%）が打ち切りとなった．打ち切り患者 63 名のうち，32 名はデータカットオフ日以前に投与を中止し，31 名はデータカットオフ日時点で投与中であった．OS の中央値は 21.7 ヶ月［95% CI：14.5 ヶ月，評価不能（NE）］であった．6 ヶ月及び 12 ヶ月時点での OS は，それぞれ 88.1%及び 72.2%であった（表 2.7.3.2.1.3.3-1）．データカットオフ日時点で追跡不能となった患者はおらず，観察期間の中央値は 17.1 ヶ月（範囲：10.1～29.6 ヶ月）であった（第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 2 Table 14b.1.2.1，Table 14b.6.1）．OS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.2.1.3.3-1 に示した．

表 2.7.3.2.1.3.3-1　全生存期間の要約

	All Treated Subjects (N=103)
Deaths, n (%)	**40 (38.8)**
Censored patients, n (%)	**63 (61.2)**
Patient discontinued treatment due to any reason before data cut-off	32 (31.1)
Patient still alive at data cut-off	31 (30.1)
Overall survival (months)	
Median (95% CI)	21.7 (14.5, NE)
Overall survival rate (%) (95% CI)	
At 3 months	97.1 (91.2, 99.0)
At 6 months	88.1 (80.0, 93.1)
At 9 months	81.1 (72.0, 87.5)
At 12 months	72.2 (62.0, 80.1)

Point estimates of overall survival rate are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the Greenwood Formula.
第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Table 14b.2.1.4



第 5.3.5.2.2 項 TAS-120-101 CSR Part 2 Figure 14b.2.2.2

図 2.7.3.2.1.3.3-1　全生存期間のカプランマイヤー曲線

2.7.3.2.1.3.4　病勢コントロール率

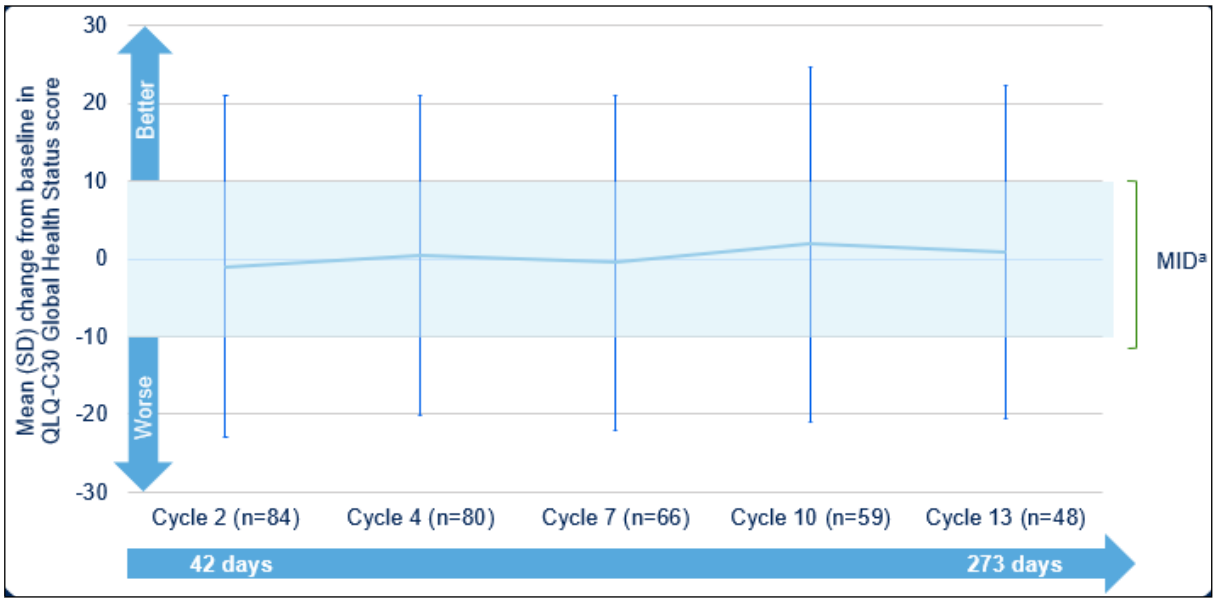
病勢コントロール率は，最良総合効果で CR，PR，又は stable disease が得られた患者の割合と定義した．IRC 判定による病勢コントロール率は 82.5%（95% CI：73.8，89.3）であった（表 2.7.3.2.1.2-1）．治験担当医師判定による病勢コントロール率は 86.4%（95% CI：78.2，92.4）であった（表 2.7.3.2.1.2.1-1）．

2.7.3.2.1.3.5　Patient-Reported Outcomes

PROs には，European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC-QLQ-C30：5 つの機能的活動及び 9 つの身体的活動）及び健康関連 QOL EQ-5D-3L の EuroQol-5D 活動（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み）を設定した．

ベースライン時のデータ及び本剤投与後に少なくとも 1 回以上 PROs のデータを有していた患者は 103 名中 92 名（89%）で，更に 13 サイクル時の PROs データを有していた患者は 48 名であった．EORTC QLQ-C30 の健康状態全般のベースライン時の平均（SD）スコアは 70.1（19.4），視覚的アナログ尺度（EQ VAS）のスコアは 71.7（20.3）であった．EORTC QLQ-C30 の健康状態全般の平均スコアは，ベースライン時から 13 サイクル（投与期間に換算して約 9 ヶ月）まで維持され，機能評価項目に臨床的に意味のある変化（ベースラインから 10 ポイント以上の変化）は認められなかった（図 2.7.3.2.1.3.5-1）．EORTC QLQ-C30 スコアの症状スケール内もベースライン時から 13 サイクルまで安定していた．平均で 10.0 ポイント悪化した項目は便秘で，4 サイクルのみに

認めた．EQ VAS の平均スコアは，20 ヶ国の集団の正常基準値範囲内で維持され，ベースライン時から 13 サイクルまで持続していた（サイクルを通じて平均変化量−1.8 から+4.8）（図 2.7.3.2.1.3.5-2）．

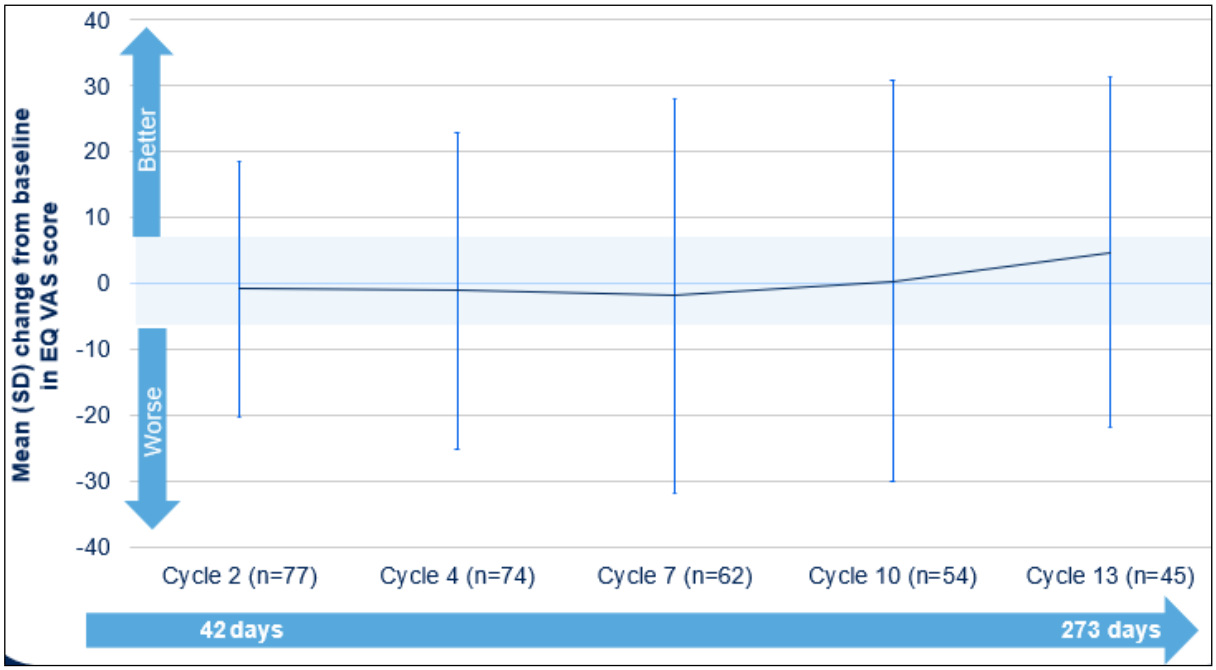


Source: Valle JW, Hollebecque A, Furuse, J, et al. Foenix-CCA2 quality-of-life data for futibatinib-treated intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) patients with *FGFR2* fusions/rearrangements. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Annual Meeting, 04-08 June 2021.

[a] ≥10-point change from baseline for QLQ-C30 scores was predefined as the MID to designate a change as clinically meaningful.

Error bars represent SD, and the shaded box indicates scores with no clinically meaningful change from baseline.

図 2.7.3.2.1.3.5-1　EORTC QLQ-30 Global Health Status，ベースラインからの平均スコア変化量



Source: Valle JW, Hollebecque A, Furuse J, et al. Foenix-CCA2 quality-of-life data for futibatinib-treated intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) patients with *FGFR2* fusions/rearrangements. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Annual Meeting, 04-08 June 2021.
The shaded box indicates scores with no clinically meaningful change from baseline based on a change of +7 for improvement, and −7 for worsening.
Error bars represent SD.

図 2.7.3.2.1.3.5-2　EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量の経時変化

2.7.3.2.1.4　日本人患者での有効性

2.7.3.2.1.4.1　試験対象集団（日本人）

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された日本人は 14 名で，すべての患者に本剤が 1 回以上投与された．データカットオフ時点で 14 名中 11 名（78.6%）が中止しており，中止理由は，画像上又は臨床的な疾患の増悪（10 名）又は有害事象（1 名）であった．投与サイクルの中央値は 13.0 サイクルで，投与日数の中央値は 8.95 ヶ月であった．死亡，妊娠，追跡不能により投与を中止した患者はいなかった．データカットオフ日時点で 3 名の患者が治験薬の投与を継続していた（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.2.1，及び Table 14e.3.1.1）．

患者背景

患者の年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：41～74 歳）で，21.4%が女性であった．iCCA 初回診断時の年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：40～73 歳）で，初回診断から本剤の投与開始までの期間の中央値は 2.50 ヶ月（範囲：0.2～27.7 ヶ月）であった．ECOG PS は PS 0 が 92.9%，PS 1 が 7.1%であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.5.1，及び Table 14e.1.6.1）．

ベースライン時の線維芽細胞増殖因子受容体の異常

登録された患者 14 名すべてで FMI 報告書が利用可能であった．中央検査の FMI で *FGFR2* 遺伝子異常が測定された患者は 13 名であり，その内訳は，検出可能なパートナー遺伝子と *FGFR2* 遺伝子が融合していた患者が 9 名，パートナー遺伝子が検出されず融合以外の *FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者が 4 名であった．なお，登録された患者のうち，中央検査の FMI ではない検

査で *FGFR2* 遺伝子融合が測定された患者が 1 名おり，中央検査の FMI で測定された患者 9 名と合わせて，*FGFR2* 遺伝子融合を有する患者は 10/14 名（71.4%）であった．最も頻繁に同定された *FGFR2* 融合パートナーは *BICC1* であり，3 名（21.4%）の患者で報告された（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.7.1 ）．

前治療

登録された 14 名すべての患者が 1 レジメン以上の化学療法歴を有していた．最も割合が高かった治療の種類は，進行癌に対する治療（92.9%）であった．前治療のレジメン数は，1 レジメンが 42.9%，2 レジメンが 35.7%，3 レジメン以上が 21.4%であった．治験開始直前の前治療での最良効果は，PD が 35.7%と最も多く，次いで stable disease が 28.6%，Unknown が 21.4%，CR と NE が各 7.1%であった．前治療の化学療法の最終投与から本剤の初回投与までの期間の中央値は 0.95 ヶ月（範囲：0.7～12.2 ヶ月）であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.1.10.1 ）．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートに登録された日本人集団の曝露状況，患者背景，ベースライン時の *FGFR2* の異常，前治療は全体集団と大きな相違はなかった．

2.7.3.2.1.4.2　主要評価項目（日本人）

日本人集団での IRC 判定による ORR は，最良効果が PR の患者が 4 名，CR の患者が 0 名で，ORR が 28.6%（95% CI：8.4，58.1）であった（表 2.7.3.2.1.4.2-1：第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1 ，及び図 2.7.3.2.1.4.2-1：第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Figure 14e.2.1.1）．

サブグループにおける有効性

中央検査の FMI で *FGFR2* 融合遺伝子又は遺伝子再構成が陽性であった患者 13 名の IRC 判定による ORR が 30.8%（95% CI：9.1，61.4）であり，その最良総合効果の内訳は PR が 4 名，CR が 0 名であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1.1.1 ）．

表 2.7.3.2.1.4.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（日本人）

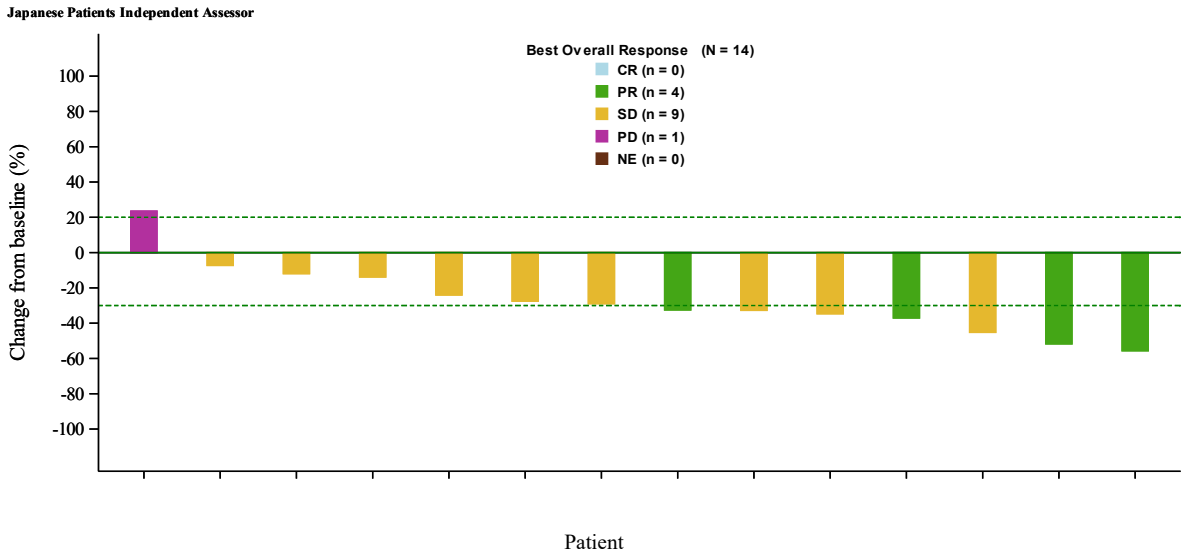
	Independent Review (N=14) n (%)
Best Overall Response, n(%)	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	4 (28.6)
Stable Disease	9 (64.3)
Progressive Disease (PD)	1 (7.1)
Not Evaluable (NE)	0
Unconfirmed CR or PR	**2 (14.3)**

表 2.7.3.2.1.4.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（日本人）（続き）

	Independent Review (N=14) n (%)
Objective Response Rate (ORR), n (%)	**4 (28.6)**
95% CI	(8.4, 58.1)
99% CI	(5.3, 65.8)
Disease Control Rate (DCR), n (%)	**13 (92.9)**
95% CI	(66.1, 99.8)

Notes: Objective response rate is based on confirmed PR/CR. Disease control rate is based on confirmed PR/CR/SD. The exact 95% and 99% CIs of tumor response rate are two-sided and calculated using the Clopper–Pearson method.

第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1



第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Figure 14e.2.1.1

図 2.7.3.2.1.4.2-1　ベースラインからの変化率及び最良効果の Waterfall plot（日本人）

日本人集団において，中央検査の FMI で *FGFR2* 遺伝子再構成（4 名）又は *FGFR2* 融合遺伝子（9 名）を認めた患者 13 名を対象として，主要評価項目のサブグループ解析を実施した．IRC 判定の ORR は，*FGFR2* 遺伝子再構成を有していた患者では 0%（0/4 名），*FGFR2* 融合遺伝子を有していた患者では 44.4%［(95% CI：13.7，78.8)，4/9 名］であったが，IRC 判定の病勢コントロール率はそれぞれ 75.0%［(95% CI：19.4，99.4)，3/4 名］と 100%［(95% CI：66.4，100.0) 9/9 名］であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1.16 ）．

FGFR2 遺伝子異常の検査方法にかかわらず，*FGFR2* 融合遺伝子を有する患者 10 名で，最も頻度が高い *FGFR2* 融合パートナーは *BICC1* であった．*FGFR2* 融合パートナーが *BICC1* の患者での ORR は 66.7%（2/3 名）であり，*BICC1* 以外に検出可能なパートナー遺伝子を有していた患者での ORR は 28.6%（2/7 名）であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1.18）．日本人集団は限られているが，*BICC1* と *BICC1* 以外の融合遺伝子を有する集団で，日本人集団でも全体集団と類似した有効性の結果が得られた．

日本人集団での前治療レジメン数別の ORR は 1 次治療後が 33.3%，2 次治療後が 20.0%，3 次治療以降が 33.3%であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.1.17）．日本人集団での 2 次治療以降の ORR は全体集団より低い傾向であったが，レジメン数で大きな差異はなかった．

2.7.3.2.1.4.3　副次評価項目（日本人）

奏効例 4 名のうち 3 名の患者は奏効期間が 6 ヶ月以上で，奏効までの期間の中央値は 4.86 ヶ月（範囲：1.4～5.0 ヶ月）であった（表 2.7.3.2.1.4.3-1：第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.3）．

奏効例 4 名の Kaplan-Meier 解析による奏効期間の中央値は NE（95% CI：7.62，NE）であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Figure 14e.2.2.5）．

表 2.7.3.2.1.4.3-1　効果判定までの期間及び効果持続期間（日本人）

	Responders (N=4) n (%)
Duration of Response (months)	
n	4
Mean	6.58
SD	1.821
Median*	7.03
Min, Max	4.1, 8.2
K-M Analysis	
Median	NE
95% CI	7.62, NE
Time to Response (months)	
n	4
Mean	4.03
SD	1.748
Median*	4.86
Min, Max	1.4, 5.0
Number of Patients with Duration of Response of at least(%)	
3 Months	4 (100.0)
6 Months	3 (75.0)
12 Months	0
Patients with ongoing Response of Duration >=4 Months **	2 (50.0)
Patients with ongoing Response of Duration >=6 Months **	2 (50.0)

Note: Responders: Patients with confirmed PR or CR
* Median is derived from Univariate Descriptive Statistics.
** Patients with Ongoing Response consist of responders who had neither progressed nor initiated other anti-cancer therapy
第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.3

日本人集団での PFS の中央値は 9.0 ヶ月（95% CI :4.9, NE）, OS の中央値は 14.6 ヶ月（95% CI : 8.0，NE），病勢コントロール率は 92.9%（95% CI：66.1，99.8）であった（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Table 14e.2.1.2 , Table 14e.2.1.4，及び Table 14e.2.1.1）. PROs は，EORTC QLQ-C30 で機能評価項目に臨床的に意味のある変化は認められず，症状スケールも安定しており，更に EQ VAS は正常基準値範囲内で維持されていた（第 5.3.5.3.2 項 国内サブグループ解析 Figure 14e.2.8.1，及び Figure 14e.2.9.1）.

以上より，TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおいて，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合遺伝子を含む）を有する日本人集団での有効性が確認された．患者数が少ないため結果の解釈に限界があるものの，有効性の各副次評価項目の結果について日本人集団と全体集団でおおむね一致していた.

2.7.3.2.2　TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion

CCA 患者を対象とした Phase 2 パートにおける本剤の有効性の主要解析結果を裏付けるデータとして，TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの CCA 患者の結果の要約を以下に示した.

TAS-120-101 試験 Expansion パートでは，計 197 名に本剤が投与された．20 mg QD の安全性が確認される前に，本剤の開始用量を 16 mg QD とした患者が 27 名いた．iCCA 61 名及び eCCA 3 名を含む残りの 170 名は, 開始用量 20 mg QD で本剤が投与された. iCCA 患者 61 名のうち *FGFR2* 遺伝子再構成を認めたのは，42 名であった.

データカットオフ日時点で，197 名中 174 名（88.3%）が投与を中止しており，最も多かった投与中止理由は画像上又は臨床上の疾患の増悪で，75.6%であった．本剤 20 mg QD を投与された患者の投与サイクルの中央値は 4.0 サイクルで，投与日数の中央値は 75.0 日であった.

Phase 1 Expansion パートの主要評価項目は ORR であった．20 mg QD で本剤を投与された *FGFR2* 遺伝子再構成を有する iCCA 患者（42 名）の ORR 及び奏効期間を表 2.7.3.2.2-1 に示した. これらの患者の RECIST version 1.1 に基づく ORR は 14.3%（95% CI：5.4，28.5）で，奏効期間の中央値は 4.3 ヶ月（95% CI：2.8，6.9）であった（表 2.7.3.2.2-1：第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14a.2.1.1.3 及び Table 14a.2.2.1.3）. *FGFR2* 遺伝子再構成（融合を含む）を有する iCCA 患者で，ゲムシタビン+シスプラチン併用療法を 1 レジメン以上受け，FGFR 阻害剤の治療歴のない患者 19 名（Phase 2 パートの患者集団と同等の集団）での ORR は 21.1%（95% CI：6.1，45.6），奏効期間の中央値は 5.2 ヶ月（95% CI：3.5，6.9）であった（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14a.2.1.1.3 及び Table 14a.2.2.1.3）. FGFR 阻害剤の治療歴を有する患者 17 名での ORR は 11.8%（95% CI :1.5，36.4），奏効期間の中央値は 3.6 ヶ月（95% CI：2.8，4.4）であった（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Table 14a.2.1.1.3 及び Table 14a.2.2.1.3）.

表 2.7.3.2.2-1　IRC 判定による腫瘍縮小効果（20 mg QD 投与の iCCA 患者）
（Phase 1 Expansion パート）

	iCCA with *FGFR2* rearrangement (N=42)	**iCCA with *FGFR2* Rearrangement**	
		with GEM/CIS and without FGFRi prior Treatment (N=19)	**with FGFRi prior Treatment (N = 17)**
Best overall response, n (%)			
Complete response	0	0	0
Partial response	6 (14.3)	4 (21.1)	2 (11.8)
Stable disease	20 (47.6)	10 (52.6)	7 (41.2)
Progressive disease	12 (28.6)	3 (15.8)	8 (47.1)
Not evaluable	1 (2.4)	1 (5.3)	0
Unconfirmed PR	1 (2.4)	1 (5.3)	0
ORR, n (%)	**6 (14.3)**	**4 (21.1)**	**2 (11.8)**
95% CI	(5.4, 28.5)	(6.1, 45.6)	(1.5, 36.4)
DCR, n (%)	**26 (61.9)**	**14 (73.7)**	**9 (52.9)**
95% CI	(45.6, 76.4)	(48.8, 90.9)	(27.8, 77.0)

第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 CSR Part 1 Table 14a.2.1.1.3 改変

TAS-120-101 試験 Phase 1 Expansion パートの eCCA 患者 3 名のうち，*FGFR2* 遺伝子再構成（融合）が認められた 1 名が PR（治験担当医師判定）となり，その奏効期間は 3.5 ヶ月であった（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1 Listing 16A.2.6.1.5 ）．他の 2 名の eCCA 患者は *FGFR2* 遺伝子再構成以外の *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有していた．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

有効性に関して，データの併合，試験間の有効性データの比較，又は TAS-120-101 試験 Phase 2 パートと本剤を用いた他の試験との比較は実施していない．

本剤で得られた有効性データを試験間で比較することは，試験デザイン，癌腫，患者集団の前治療歴が異なるため適切ではないと考えた．

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用量及び投与間隔の選択

本剤単独療法の推奨用量は 20 mg を QD の経口投与である．

In vivo において，本剤は *FGFR* 遺伝子異常を有するヒト腫瘍を皮下移植したモデルにおいて，FGFR シグナル伝達の持続的な抑制と強力な抗腫瘍効果を発揮した．本剤は QD の連日投与で統計学的に有意かつ用量依存的な抗腫瘍効果を示した[2]．本剤を間歇（QOD 又は週 2 回）投与した場合では，FGFR 異常を有する異種移植モデルマウスのうち，すべてではなかったが，顕著な抗腫瘍効果を示したものもあった．一方，非臨床毒性試験では，本剤 QD 投与により，QOD 投与と比較してより顕著な高リン血症が認められた（第 2.4.4 項）．高リン血症は FGFR 抑制作用の on-target 効果として知られているが，長期にわたる顕著な高リン血症は，リン酸カルシウム結晶の沈殿を引き起こし，軟部組織の石灰化につながる可能性がある．

これらの非臨床成績を踏まえ，第 1 相臨床試験（10059010 試験及び TAS-120-101 試験）では，用量漸増パートで QOD 及び QD のスケジュールを評価した．

- 安全性の観点では，DLT が TAS-120-101 試験では 1 件報告され，10059010 試験では 2 件報告されたが（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1，及び第 5.3.3.2.1 項 10059010 試験 総括報告書），評価された最高用量である 200 mg QOD までに MTD は特定されなかった．QD 投与では，本剤を 24mg QD で投与した際，評価可能な患者 9 名中 3 名で DLT を認めたため，MTD は 20 mg QD と判断した（第 5.3.5.2.1 項 TAS-120-101 試験 総括報告書 Part 1）．
- QD 投与及び QOD 投与で発現した DLT 以外の有害事象を器官別大分類（SOC）レベルで比較すると，皮膚および皮下組織障害，神経系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，血液およびリンパ系障害の SOC を含むほとんどの SOC で，QD 投与の有害事象の発現割合が低かった（いずれも発現割合は 10%以下と低かった）．QD 投与で発現割合が高かった（10%以上）SOC は代謝および栄養障害のみであり，主に無症候性の高リン血症は，リン吸着薬及び/又は本剤の用量調節により管理可能であった．
- PK/薬力学的観点から，本剤の QD 投与及び QOD 投与はいずれも反復投与後の曝露量に比例し，血中リン濃度を上昇させた．しかし，QOD コホートに比べ QD コホートでより強い曝露量-薬力学的反応関係が観察され，QOD 投与と比べて QD 投与ではより強い FGFR 阻害効果が示唆された．
- 予備的な有効性の観点から，10059010 試験及び TAS-120-101 試験の用量漸増パートで，QOD 投与（2/71 名）と比べ，QD 投与（5/54 名）で確認された PR の割合が高かった．

これらの安全性, PK/薬力学及び予備的有効性の結果に基づき，本剤の単剤での RP2D を 20 mg/日投与（QD）と決定した．

TAS-120-101 試験 Phase 2 パートにおける本剤 20 mg QD 投与について観察された有効性データ及び管理可能な安全性プロファイルに加えて，本剤のモデルに基づく用量予測は，20 mg QD 投与の選択を支持するものであった（第 2.7.2.3.4.4 項）．曝露-反応解析では，16～24mg QD の用量範囲で，統計学的に有意ではない中等度の奏効率（<3%）の増加が示されている．高リン血症は 20 mg QD の投与で許容できる発現割合であったが，24 mg QD の投与では 20 mg QD の投与と比較してグレード 3 以上の高リン血症が急激に増加した（51.2% vs 24.9%）．

以上の結果及び試験成績に基づき，本剤単剤療法の推奨用量・用法は QD20 mg 経口投与であると判断した．

2.7.3.5　参考文献

1　Valle JW, Hollebecque A, Furuse, J, Goyal L, Meric-Bernstam F, Epsteinet RS et al. Foenix-CCA2 quality-of-life data for futibatinib-treated intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) patients with *FGFR2* fusions/rearrangements. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Annual Meeting, Online, 04-08 June, 2021. Abstract 4097.

2　Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80:4986-4997.

2.7.3.6 付録

該当なし.