2.6.4.5.5.1.4 (*R*)-M9 の CYP 阻害（添付資料 5.3.2.2.13［試験番号 SUNBAE2022-001］）

CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する(*R*)-M9 の可逆的及び時間依存的阻害能をヒト肝ミクロソームで検討した（5.3.2.2.13）。

表 2.6.4-24 に可逆的阻害能の結果を示す。可逆的阻害試験において，(*R*)-M9 は 10 μmol/L で CYP2C8（コントロールの 79.2%），CYP2C9（同 58.9%）及び CYP3A（同 76.7%，基質：テストステロン）に対して弱い可逆的阻害作用を示した。検討した他の CYP 分子種では，10 μmol/L の(*R*)-M9 は可逆的阻害効果を示さないか，阻害能は極めて弱かった（同 85.6%以上）。

これらの結果より，(*R*)-M9 の可逆的阻害能の IC_{50} は，試験した全ての CYP 分子種に対して 10 μmol/L 以上であることが示された。

表 2.6.4-25 に時間依存的阻害能の結果を示す。時間依存的阻害試験において，(*R*)-M9 は 10 μmol/L まで，試験した全ての CYP 分子種に対して時間依存的阻害作用を示さなかった（相対活性の 93.4%以上）。

表 2.6.4-24 (*R*)-M9 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する可逆的阻害

CYP Isoform	Substrate	(*R*)-M9 Concentration (μmol/L)	% of Control [a]	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin	0.1	99.5	≥10
		0.3	100.5	
		1	101.7	
		3	100.0	
		10	97.4	
CYP2B6	Bupropion	0.1	97.7	≥10
		0.3	96.5	
		1	94.8	
		3	96.5	
		10	90.3	
CYP2C8	Amodiaquine	0.1	96.4	≥10
		0.3	99.0	
		1	97.3	
		3	97.9	
		10	79.2	
CYP2C9	Diclofenac	0.1	103.0	≥10
		0.3	97.4	
		1	94.7	
		3	83.6	
		10	58.9	
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin	0.1	100.3	≥10
		0.3	102.2	
		1	101.5	
		3	97.9	
		10	86.9	
CYP2D6	Bufuralol	0.1	98.2	≥10
		0.3	96.7	
		1	95.4	
		3	94.4	
		10	88.2	
CYP3A	Midazolam	0.1	101.7	≥10
		0.3	98.6	
		1	99.2	
		3	95.0	
		10	85.6	
	Testosterone	0.1	97.4	≥10
		0.3	99.4	
		1	95.8	
		3	89.0	
		10	76.7	

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, IS = internal standard, PAR = peak area ratio.

a: % of control = $(PAR_{inhibition} / PAR_{control}) \times 100$

where,

$PAR_{inhibition}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to the corresponding IS in the presence of an inhibitor.

$PAR_{control}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to the corresponding IS in the absence of an inhibitor (vehicle control).

出典：添付資料 5.3.2.2.13 (SUNBAE2022-001)

表 2.6.4-25 (*R*)-M9 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する時間依存的阻害

CYP Isoform	Substrate	(*R*)-M9 Concentration (μmol/L)	Relative Activity [a] (%)
CYP1A2	Phenacetin	1	100.8
		10	96.3
CYP2B6	Bupropion	1	96.3
		10	97.2
CYP2C8	Amodiaquine	1	105.8
		10	104.4
CYP2C9	Diclofenac	1	104.2
		10	104.3
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin	1	103.1
		10	103.7
CYP2D6	Bufuralol	1	101.4
		10	101.0
CYP3A	Midazolam	1	102.3
		10	93.4

CYP = cytochrome P450, GS = NADPH-generating system, IS = internal standard, NADPH = reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, PAR = peak area ratio.
a:

$$\text{Relative activity (\%)} = \frac{\left(\frac{PAR_{inhibition,\ GS(+)}}{PAR_{control,\ GS(+)}}\right)}{\left(\frac{PAR_{inhibition,\ GS(-)}}{PAR_{control,\ GS(-)}}\right)} \times 100$$

where,

$PAR_{inhibition,\ GS(+)}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to IS after 1st-incubation with both an inhibitor and NADPH-generating system.

$PAR_{control,\ GS(+)}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to IS after 1st-incubation without an inhibitor (vehicle control) in the presence of NADPH-generating system.

$PAR_{inhibition,\ GS(-)}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to IS after 1st-incubation with an inhibitor in the absence of NADPH-generating system.

$PAR_{control,\ GS(-)}$: Mean PAR of a CYP isoform-selective metabolite to IS after 1st-incubation without both an inhibitor (vehicle control) and NADPH-generating system.

出典：添付資料 5.3.2.2.13 (SUNBAE2022-001)

2.6.4.5.5.2 CYP 誘導

2.6.4.5.5.2.1 タスルグラチニブの CYP 誘導（添付資料 5.3.2.2.14［試験番号 DMPKT2013-019］）

タスルグラチニブの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する誘導能を，3 ドナーのヒト凍結肝細胞（ロット HH1204，HEP187188 及び HEP187087）を用いて検討した（5.3.2.2.14）。タスルグラチニブ（検討濃度：0.3，1 又は 3 μmol/L）を 3 日間ヒト凍結肝細胞と処理したのち，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルを定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法で測定した。結果を表 2.6.4-26 及び表 2.6.4-27 に示す。

CYP1A2：3 ドナー全てにおいて，0.3～3 μmol/L の濃度範囲でタスルグラチニブ濃度依存的な CYP1A2 mRNA 発現レベルの増加が観察された。溶媒対照（vehicle control）に対する最大増加率は 10.72 倍（ロット HH1024），陽性対照に対する最大%値は 11.6%（ロット HH1024）であった。

CYP2B6：3 ドナー全てにおいて，0.3～3 μmol/L の濃度範囲でタスルグラチニブ濃度依存的な CYP2B6 mRNA 発現レベルの増加が観察された。溶媒対照に対する最大増加率は 4.47 倍（ロット HH1024），陽性対照に対する最大%値は 26.3%（ロット HH1024）であった。

CYP3A4：3 ドナー全てにおいて，0.3～3 μmol/L の濃度範囲でタスルグラチニブ濃度依存的な CYP3A4 mRNA 発現レベルの増加が観察された。溶媒対照に対する最大増加率は 10.50 倍（ロット HEP187188），陽性対照に対する最大%値は 10.9%（ロット HH1024）であった。

これらの結果より，タスルグラチニブが CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対して誘導能を有することが示された。

表 2.6.4-26 ヒト凍結肝細胞中でのタスルグラチニブによる CYP の誘導（1）
（Fold Induction of CYP mRNA Expression）

Treatment	Concentration	Fold Induction of CYP1A2 mRNA Expression		
		HH1024	HEP187188	HEP187087
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.06	1.00±0.06	1.00±0.04
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	2.26±0.10	2.45±0.09	4.29±0.14
Tasurgratinib	1 μmol/L	4.70±0.20	4.34±0.03	6.27±0.16
Tasurgratinib	3 μmol/L	10.72±2.08	7.79	7.01±0.58
Omeprazole	50 μmol/L	84.66±3.81	115.66±5.71	116.75±3.57
Flumazenil	30 μmol/L	1.28±0.05	1.22±0.02	1.17±0.03
Treatment	**Concentration**	**Fold Induction of CYP2B6 mRNA Expression**		
		HH1024	**HEP187188**	**HEP187087**
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.14	1.00±0.07	1.00±0.04
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	1.36±0.20	1.08±0.02	1.12±0.03
Tasurgratinib	1 μmol/L	2.81±0.17	1.70±0.01	1.72±0.05
Tasurgratinib	3 μmol/L	4.47±0.33	3.27	2.97±0.12
Phenobarbital	750 μmol/L	14.22±2.63	13.30±1.03	26.25±1.01
Flumazenil	30 μmol/L	1.20±0.10	1.10±0.08	1.02±0.08
Treatment	**Concentration**	**Fold Induction of CYP3A4 mRNA Expression**		
		HH1024	**HEP187188**	**HEP187087**
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.13
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	1.00±0.00	1.33±0.33	1.00±0.13
Tasurgratinib	1 μmol/L	1.67±0.22	2.67±0.33	4.00±0.13
Tasurgratinib	3 μmol/L	4.75±0.25	10.50	7.75±0.82
Rifampicin	20 μmol/L	35.50±1.75	343.33±16.90	332.38±9.43
Flumazenil	30 μmol/L	1.00±0.14	1.33±0.33	1.25±0.12

Values are the mean of triplicate determinations ±SEM except for tasurgratinib at 3 μmol/L in HEP187188 (mean of duplicate determinations). Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as the positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively. Flumazenil was used as negative control.
CYP = cytochrome P450, mRNA = messenger RNA.
a: 0.1% dimethyl sulfoxide.
出典：添付資料 5.3.2.2.14 (DMPKT2013-019)

表 2.6.4-27 ヒト凍結肝細胞中でのタスルグラチニブによる CYP の誘導 (2)
（Percentage of Positive Control）

Treatment	Concentration	Percentage of Positive Control (CYP1A2)		
		HH1024	HEP187188	HEP187087
Vehicle Control	— [a]	0.0±0.1	0.0±0.1	0.0±0.0
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	1.5±0.1	1.3±0.1	2.9±0.1
Tasurgratinib	1 μmol/L	4.4±0.3	2.9±0.0	4.5±0.1
Tasurgratinib	3 μmol/L	11.6±2.5	5.9	5.2±0.5
Omeprazole	50 μmol/L	100.0±4.6	100.0±5.0	100.0±3.1
Flumazenil	30 μmol/L	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0
Treatment	**Concentration**	**Percentage of Positive Control (CYP2B6)**		
		HH1024	**HEP187188**	**HEP187087**
Vehicle Control	— [a]	0.0±1.0	0.0±0.6	0.0±0.2
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	2.7±1.5	0.7±0.2	0.5±0.1
Tasurgratinib	1 μmol/L	13.7±1.3	5.7±0.1	2.9±0.2
Tasurgratinib	3 μmol/L	26.3±2.5	18.4	7.8±0.5
Phenobarbital	750 μmol/L	100.0±19.8	100.0±8.4	100.0±4.0
Flumazenil	30 μmol/L	1.5±0.7	0.8±0.6	0.1±0.3
Treatment	**Concentration**	**Percentage of Positive Control (CYP3A4)**		
		HH1024	**HEP187188**	**HEP187087**
Vehicle Control	— [a]	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Tasurgratinib	0.3 μmol/L	0.0±0.0	0.1±0.1	0.0±0.0
Tasurgratinib	1 μmol/L	1.9±0.6	0.5±0.1	0.9±0.0
Tasurgratinib	3 μmol/L	10.9±0.7	2.8	2.0±0.3
Rifampicin	20 μmol/L	100.0±5.1	100.0±4.9	100.0±2.9
Flumazenil	30 μmol/L	0.0±0.4	0.1±0.1	0.1±0.1

Values are the mean of triplicate determinations ±SEM except for tasurgratinib at 3 μmol/L in HEP187188 (mean of duplicate determinations). Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as the positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively. Flumazenil was used as negative control.
CYP = cytochrome P450.
a: 0.1% dimethyl sulfoxide.
出典：添付資料 5.3.2.2.14 (DMPKT2013-019)

2.6.4.5.5.2.2 M2 の CYP 誘導（添付資料 5.3.2.2.15［試験番号 SUNBAE2020-002］）

M2 の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する誘導能を，3 ドナーのヒト凍結肝細胞（ロット HU8200-A，HU8216 及び HU1574）を用いて検討した（5.3.2.2.15）。M2（検討濃度：0.3～10 μmol/L）を 3 日間ヒト凍結肝細胞と処理したのち，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルを定量的 RT-PCR 法で測定した。結果を表 2.6.4-28 及び表 2.6.4-29 に示した。

CYP1A2：3 ドナー全てにおいて 10 μmol/L まで，M2 による CYP1A2 mRNA 発現レベルの増加は観察されなかったかごくわずかであり，溶媒対照（vehicle control）に対する最大増加率は 1.44 倍（ロット HU8216），陽性対照に対する最大%値は 1.1%（ロット HU8216）であった。2 ロット（HU8200-A 及び HU1574）では，10 μmol/L の M2 存在下において，CYP1A2 mRNA 発現レベルが溶媒対照に比べて 50%以上低下した。

CYP2B6：3 ドナー全てにおいて 10 μmol/L まで，M2 による CYP2B6 mRNA 発現レベルの増加は観察されなかったかごくわずかであり，溶媒対照に対する最大増加率は 1.91 倍（ロット HU8200-A），陽性対照に対する最大%値は 9.2%（ロット HU1574）であった。2 ロット（HU8216 及び HU1574）では，10 μmol/L の M2 存在下において，CYP2B6 mRNA 発現レベルが溶媒対照に

比べて 50%以上低下した。

CYP3A4：2 ロット（HU8216 及び HU1574）において 10 µmol/L まで，M2 による CYP3A4 mRNA 発現レベルの増加は観察されなかったかごくわずかであり，溶媒対照に対する最大増加率は 1.37 倍（ロット HU8216），陽性対照に対する最大%値は 1.1%（ロット HU8216）であった。ロット HU8200-A では，5 µmol/L まで濃度依存的に CYP3A4 mRNA 発現レベルが溶媒対照に対する最大増加率で 2.96 倍（陽性対照に対して 1.6%）まで増加したが，濃度依存性は明確ではなかった。1 ロット（HU1574）では，10 µmol/L の M2 存在下において，CYP3A4 mRNA 発現レベルが溶媒対照に比べて 50%以上低下した。

これらの結果より，M2 は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対して誘導能を有さないと考えられた。

表 2.6.4-28 ヒト凍結肝細胞中での M2 による CYP の誘導 (1)
（Fold Induction of CYP mRNA Expression）

Treatment	Concentration	Fold Induction of CYP1A2 mRNA Expression		
		Lot HU8200-A	Lot HU8216	Lot HU1574
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.07	1.00±0.05	1.00±0.09
Flumazenil	30 µmol/L	0.72±0.01	0.70±0.03	0.72±0.05
Omeprazole	50 µmol/L	34.44±7.02	40.65±1.41	39.58±3.27
M2	0.3 µmol/L	0.68±0.04	0.97±0.08	0.90±0.11
	1 µmol/L	0.85±0.01	1.33±0.03	1.11±0.03
	3 µmol/L	0.89±0.05	1.44±0.02	1.21±0.03
	5 µmol/L	0.82±0.02	1.32±0.01	1.06±0.02
	10 µmol/L	0.49±0.02	0.63±0.01	0.10±0.01
Treatment	**Concentration**	**Fold Induction of CYP2B6 mRNA Expression**		
		Lot HU8200-A	**Lot HU8216**	**Lot HU1574**
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.09	1.00±0.03	1.00±0.08
Flumazenil	30 µmol/L	1.37±0.11	1.29±0.06	1.32±0.13
Phenobarbital	750 µmol/L	21.75±1.45	7.70±0.22	8.81±0.50
M2	0.3 µmol/L	1.21±0.19	0.99±0.16	1.24±0.11
	1 µmol/L	1.86±0.08	1.37±0.04	1.33±0.05
	3 µmol/L	1.91±0.19	1.29±0.01	1.62±0.04
	5 µmol/L	1.87±0.07	1.11±0.01	1.72±0.01
	10 µmol/L	0.77±0.03	0.35±0.01	0.18±0.01
Treatment	**Concentration**	**Fold Induction of CYP3A4 mRNA Expression**		
		Lot HU8200-A	**Lot HU8216**	**Lot HU1574**
Vehicle Control	—[a]	1.00±0.10	1.00±0.11	1.00±0.05
Flumazenil	30 µmol/L	1.27±0.08	1.16±0.11	1.17±0.11
Rifampicin	20 µmol/L	118.73±1.06	33.48±0.34	77.34±2.23
M2	0.3 µmol/L	1.33±0.37	1.17±0.18	0.96±0.03
	1 µmol/L	2.01±0.10	1.35±0.02	0.74±0.04
	3 µmol/L	2.52±0.26	1.29±0.03	0.82±0.04
	5 µmol/L	2.96±0.04	1.37±0.02	1.07±0.08
	10 µmol/L	1.46±0.03	0.52±0.01	0.49±0.01

Values represent the mean fold induction ±SEM (n=3). Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as positive controls for induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively. Flumazenil was used as a negative control.
CYP = cytochrome P450, mRNA = messenger RNA.
a: 0.1% dimethyl sulfoxide.
出典：添付資料 5.3.2.2.15 (SUNBAE2020-002)

表 2.6.4-29 ヒト凍結肝細胞中での M2 による CYP の誘導 (2)
（Percentage of Positive Control）

Treatment	Concentration	Percentage of Positive Control (CYP1A2)		
		Lot HU8200-A	Lot HU8216	Lot HU1574
Vehicle Control	—[a]	0.0±0.2	0.0±0.1	0.0±0.2
Flumazenil	30 µmol/L	−0.8±0.0	−0.7±0.1	−0.7±0.2
Omeprazole	50 µmol/L	100.0±21.0	100.0±3.5	100.0±8.5
M2	0.3 µmol/L	−0.9±0.1	−0.1±0.2	−0.3±0.3
	1 µmol/L	−0.4±0.0	0.8±0.1	0.3±0.1
	3 µmol/L	−0.3±0.2	1.1±0.1	0.5±0.1
	5 µmol/L	−0.5±0.1	0.8±0.0	0.2±0.1
	10 µmol/L	−1.5±0.1	−0.9±0.0	−2.3±0.0
Treatment	**Concentration**	**Percentage of Positive Control (CYP2B6)**		
		Lot HU8200-A	**Lot HU8216**	**Lot HU1574**
Vehicle Control	—[a]	0.0±0.5	0.0±0.5	0.0±1.0
Flumazenil	30 µmol/L	1.8±0.5	4.3±0.9	4.1±1.7
Phenobarbital	750 µmol/L	100.0±7.0	100.0±3.3	100.0±6.3
M2	0.3 µmol/L	1.0±0.9	−0.1±2.4	3.1±1.4
	1 µmol/L	4.2±0.4	5.5±0.6	4.2±0.6
	3 µmol/L	4.4±0.9	4.3±0.1	7.9±0.5
	5 µmol/L	4.2±0.3	1.7±0.2	9.2±0.1
	10 µmol/L	−1.1±0.2	−9.7±0.2	−10.5±0.1
Treatment	**Concentration**	**Percentage of Positive Control (CYP3A4)**		
		Lot HU8200-A	**Lot HU8216**	**Lot HU1574**
Vehicle Control	—[a]	0.0±0.1	0.0±0.3	0.0±0.1
Flumazenil	30 µmol/L	0.2±0.1	0.5±0.4	0.2±0.1
Rifampicin	20 µmol/L	100.0±0.9	100.0±1.1	100.0±2.9
M2	0.3 µmol/L	0.3±0.3	0.5±0.6	0.0±0.0
	1 µmol/L	0.9±0.1	1.1±0.1	−0.3±0.1
	3 µmol/L	1.3±0.2	0.9±0.1	−0.2±0.0
	5 µmol/L	1.6±0.0	1.1±0.1	0.1±0.1
	10 µmol/L	0.4±0.0	−1.5±0.1	−0.7±0.0

Values represent the mean percentage of positive control ±SEM (n=3). Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as positive controls for induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively. Flumazenil was used as a negative control.
CYP = cytochrome P450, mRNA = messenger RNA.
a: 0.1% dimethyl sulfoxide.
出典：添付資料 5.3.2.2.15 (SUNBAE2020-002)

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットに[^{14}C]タスルグラチニブを単回経口投与したときの放射能の排泄（添付資料 4.2.2.2.5［試験番号 8362069｛参考｝］）

雄性 SD ラット（白色）に絶食下で[^{14}C]タスルグラチニブ（3 mg/kg［フリー体として］）を単回経口投与後の放射能の尿，糞及び胆汁中排泄について検討した（4.2.2.2.5）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

白色ラットに[^{14}C]タスルグラチニブを経口投与後の放射能の排泄率を表 2.6.4-30 に示した。投与した放射能の排泄は速やかであり，投与後 168 時間までに主に糞中に排泄され（投与放射能量の>95%），尿中排泄はわずかであった（投与放射能量の<5%）。胆管カニューレ処置ラットにおいて，投与後 72 時間の胆汁，糞及び尿中への放射能の累積排泄率はそれぞれ投与放射能量の 38.0%，17.8%及び 34.8%であった。白色ラット（胆管カニューレ無処置）及び胆管カニューレ処

置ラットの体内に残存した放射能は，それぞれ投与放射能量の 0.3%未満及び 2.3%未満とわずかであり，経口投与した放射能はほぼ完全に体外へ排泄された。

表 2.6.4-30 [^{14}C]タスルグラチニブを白色雄性ラットに 3 mg/kg で単回経口投与したときの放射能の排泄率

Sample	Recovery of Radioactivity (% of Administered Dose)[a]	
	Intact Rats	Bile Duct-Cannulated Rats
Urine	4.02±3.02	34.8±6.95
Feces	96.3±2.48	17.8±2.71
Bile	NA	38.0±5.89
Cage wash	0.52±0.55	1.85±0.70
Final cage wash	0.00±0.00	0.13±0.07
CO_2 traps[b]	0.06±0.04	NA
Cage debris	ND	0.08±0.11
Carcass	0.29±0.16	2.29±0.83
Total	101±1.55[c]	95.0±3.09[d]

Dose of [^{14}C]tasurgratinib: 3 mg/kg as free form.
NA = not applicable, ND = not detected.
a: Mean ±SD of 3 (intact) or 4 (bile duct-cannulated) animals.
b: Expired air trapping solutions were collected up to 24 hours postdose.
c: Excreta samples were collected up to 168 hours postdose.
d: Bile and excreta were collected up to 72 hours postdose.
出典：添付資料 4.2.2.2.5 (8362069)

2.6.4.6.2 イヌに[^{14}C]タスルグラチニブを単回経口投与したときの放射能の排泄（添付資料 4.2.2.2.6［試験番号 8361652｛参考｝］）

雄性ビーグル犬に絶食下で[^{14}C]タスルグラチニブ（1.5 mg/kg［フリー体として］）を単回経口投与後の放射能の尿及び糞中排泄について検討した（4.2.2.2.6）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

ビーグル犬に[^{14}C]タスルグラチニブを経口投与後の放射能の排泄率を表 2.6.4-31 に示した。投与した放射能の排泄は速やかで，投与後 72 時間までに投与放射能量の大部分が排泄物中に排泄された。投与後 168 時間までの累積排泄率は投与放射能量の 92.0%（尿中 4.47%，糞中 86.7%）であった。

表 2.6.4-31 [^{14}C]タスルグラチニブを雄性イヌに 1.5 mg/kg で単回経口投与したときの放射能の排泄率

Sample	Oral Administration (n=3)[a]
	% of Administered Dose
Urine	4.47±0.96
Feces	86.7±3.55
Cage wash	0.49±0.15
Cage debris	0.01±0.01
Final cage wash	0.03±0.01
Swabs	0.38±0.27
Total (0 – 168 h)	92.0±2.21

Dose of [^{14}C]tasurgratinib: 1.5 mg/kg as free form.
a: Mean ±SD of 3 animals.
出典：添付資料 4.2.2.2.6 (8361652)

2.6.4.6.3 乳汁中排泄

タスルグラチニブの乳汁中排泄試験は検討されていない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年）」に準拠し，タスルグラチニブ及び M2 が基質薬として薬物相互作用を生じる可能性，並びにタスルグラチニブ及び M2 が CYP の阻害薬及び誘導薬，薬物トランスポーターの阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した。ヒトマスバランス試験において，M9 の AUC が未変化体の 25%以上を占めることが明らかとなった（2.6.4.5.1.2.3 項参照）。ヒト血漿中 M9 をキラルクロマトグラフィーで分析した結果，(*R*)-M9（64%）が(*S*)-M9（36%）よりもヒト血漿中に多く存在しており，(*R*)-M9 の AUC が未変化体の 25%以上を占める可能性を排除できなかったため（2.6.4.5.1.2.4 項参照），(*R*)-M9 が CYP 及びトランスポーター阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性についても評価した。

タスルグラチニブ及び M2 の CYP を介した代謝，並びに阻害及び誘導作用は，ヒト由来試料又は各 rCYP 分子種を用いて評価した（2.6.4.5.4 及び 2.6.4.5.5 項参照）。ヒト薬物トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，トランスポーター発現細胞又は Caco-2 細胞を用いて評価した（2.6.4.8 項参照）。さらに，(*R*)-M9 の CYP を介した阻害及びヒト薬物トランスポーターに対する阻害作用は，ヒト由来試料又はトランスポーター発現細胞を用いて評価した（2.6.4.5.5 及び 2.6.4.8 項参照）。

なお，本 2.6.4.7 項で使用した各種パラメータに対する略号については，各該当表の脚注を参照とする。

2.6.4.7.1 基質薬として薬物相互作用を生じる可能性

ヒトマスバランス試験でのヒト排泄物中代謝物プロファイルより，タスルグラチニブのヒト in vivo 主代謝経路は，酸化的 *N*-脱アルキル化による M2 の生成であった（2.6.4.5.1.2.2 項参照）。また，rCYP 分子種を用いた in vitro 試験より，タスルグラチニブの代謝には CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12 の複数分子種が関与しており，いずれも M2 を生成した（2.6.4.5.4.2 項参照）。M2

の生成に関与する主たるCYP分子種を明らかにするため，ヒト肝ミクロソーム及びrCYP4F12でのタスルグラチニブからM2の生成に対する各種CYP阻害剤の効果を検討した（2.6.4.5.4.4 項参照）。その結果，阻害剤に対する感受性プロファイルが，ヒト肝ミクロソームと rCYP4F12 で類似していたことから，M2は主にCYP4F12を介して生成されることが明らかとなった。さらに，タスルグラチニブの肝代謝に対するCYP3Aの寄与を見積もるため，CYP3A選択的阻害剤（アザムリン）を用いた in vitro 試験を実施し，ヒト凍結肝細胞でのタスルグラチニブ代謝に占めるCYP3Aの寄与は25%程度と見積もられた（2.6.4.5.4.5 項参照）。

以上の in vitro 及び in vivo 代謝情報を考えあわせると，タスルグラチニブの主代謝経路はCYP4F12を介した*N*-脱アルキル化によるM2の生成であり，加えてCYP3Aによる代謝が一部関与していると考えられた。

これらの結果から，タスルグラチニブ及びM2の臨床PKプロファイルがCYP3Aモジュレーターとの併用により影響を受ける可能性が考えられたため，臨床薬物相互作用試験（003 試験［5.3.3.4.1］）において，タスルグラチニブ及びM2に対する，CYP3A誘導薬（リファンピシン）の影響を評価した（2.7.2.2.2.4 項参照）。リファンピシンのタスルグラチニブ及びM2に対する影響は軽微であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均はタスルグラチニブ及びM2でそれぞれリファンピシン非投与群と比較して16%及び12%低かった。本試験結果より，CYP3Aのタスルグラチニブの代謝に対する寄与率が低いことが示された。また，ヒトマスバランス試験（002 試験，5.3.3.1.1）において，M2の大部分は直接糞中に排泄されており，M2の消失過程におけるCYP3Aを含めた代謝の寄与は小さい。リファンピシンとの薬物相互作用試験結果と考え合わせると，M2 の生成及び消失の両過程に対する CYP3A の寄与は小さいと考えられた。以上より，タスルグラチニブ及びM2の臨床PKがCYP3A阻害薬及び誘導薬の影響を受ける可能性は低い。タスルグラチニブは主としてCYP4F12によって代謝されると考えられるが，CYP4F12阻害薬及び誘導薬の情報は限られており，臨床薬物相互作用試験は実施していない。

また，トランスポーター発現細胞又はCaco-2細胞を用いたin vitro試験から，タスルグラチニブは P-gp の基質であり，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された（2.6.4.8 項参照）。ヒトマスバランス試験（002 試験）において糞中に回収された投与放射能量の約 32%の未変化体が，経口投与後の未吸収分を反映していると仮定すると，少なくとも投与量の 60%以上は消化管で吸収されていると考えられること，臨床用量の範囲（35～140 mg）において顕著な非線形性が認められないこと（2.7.2.3.3 項参照），さらに，リファンピシンは消化管のP-gpを誘導することが報告されているが（Greiner et al., 1999），前述のようにタスルグラチニブの臨床PKに大きな影響を与えなかったこと（003試験）から，タスルグラチニブはP-gpの基質であるが，臨床用量において消化管吸収に対する P-gp の寄与は限定的であると推察された。したがってタスルグラチニブの臨床PKがP-gp阻害薬及び誘導薬の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.2 阻害薬又は誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タスルグラチニブ及びM2，(*R*)-M9が，阻害薬又は誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するにあたり，表 2.6.4-32 に示したパラメータを使用した。評価に使用したタスルグラチニブの投与量は140 mgとし，タスルグラチニブ及びM2のC_{max}値は，101 試験（5.3.5.2.1）

でタスルグラチニブ 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際の投与 8 日目の固形がん患者における平均値を用いた（2.7.2.2.2.1 項参照）。M9 について 140 mg 投与後の C_{max} 値は実測されていないが，ヒトマスバランス試験（002 試験）での単回投与（タスルグラチニブ 35 mg 相当）における血漿中 M9 の M2 に対する C_{max} 値の比の平均値が 0.25 であったことから，上述の M2 の C_{max} 値に 0.25 を乗じた値を M9 の C_{max} 値として使用した。なお，M9 はラセミ体であるが，より保守的な評価とするため，M9 の C_{max} 値をそのまま(*R*)-M9 の値として用いた。

表 2.6.4-32 薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するために使用したタスルグラチニブ及び代謝物のパラメータ

DDI Perpetrator	MW	Dose (mg)	I_{gut}[a] (µmol/L)	$C_{ss,max}$[b]		$f_{u,p}$	$I_{max,u}$[c] (µmol/L)	$I_{u,inlet,max}$[d] (µmol/L)
				(ng/mL)	(µmol/L)			
Tasurgratinib	587.68	140	953	372	0.633	0.063[e]	0.0399	0.892
M2	543.62	NA	NA	106	0.195	0.100[f]	0.0195	NA
M9	557.61	NA	NA	26.5[g]	0.0475	0.018[h]	0.000855	NA

$C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state, DDI = drug-drug interaction, F_a = fraction absorbed, F_g = intestinal availability, $f_{u,p}$ = unbound fraction in plasma, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, $I_{max,u}$ = maximum unbound plasma concentration of the interacting drug, $I_{u,inlet,max}$ = estimated maximum unbound plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver, k_a = absorption rate constant, MW = molecular weight, NA = not applicable, QD = once a day, Q_h = hepatic blood flow rate, R_B = blood to plasma concentration ratio.
a: I_{gut} = maximum therapeutic dose (140 mg) / 250 mL.
b: Mean $C_{ss,max}$ of tasurgratinib after Cycle 1 Day 8 dosing at 140 mg QD in Japanese subjects in 5.3.5.2.1 (Study E7090-J081-101).
c: $I_{max,u} = C_{ss,max} \times f_{u,p}$.
d: $I_{u,inlet,max} = f_{u,p} \times \{C_{ss,max} + (F_aF_g \times k_a \times \text{Dose}) / Q_h / R_B\}$. $F_aF_g = 1$ and $k_a = 0.1$ (min^{-1}) were used as a worst-case estimate. Q_h = 97 L/h. R_B = 1.09 (at 100 ng/mL, 2.6.4.4.3 [Study No. AL-7880-G]).
e: $f_{u,p}$ value calculated by mean plasma protein binding of 3 concentrations (2.6.4.4.2 [Study No. B13014]).
f: $f_{u,p}$ value calculated by mean plasma protein binding of 3 concentrations (2.6.4.4.2 [Study No. B16010]).
g: $C_{ss,max}$ of M9 was estimated by multiplying $C_{ss,max}$ of M2 (106 ng/mL) by mean M9-to-M2 C_{max} (in ng/mL) ratio (0.25) calculated by using 8 subject data in Study E7090-E044-002 (C_{max} of M2) and DMPKT2022-004 (C_{max} of M9), respectively.
h: $f_{u,p}$ value calculated by mean plasma protein binding of 3 concentrations (2.6.4.4.2 [Study No. AL-8206-G]).
出典：添付資料 5.3.2.1.1 (B13014)，5.3.2.1.2 (B16010)，5.3.2.1.4 (AL-8206-G)，5.3.5.2.1 (E7090-J081-101)，5.3.3.1.1 (E7090-E044-002)，5.3.2.2.17 (DMPKT2022-004)及び 5.3.2.3.1 (AL-7880-G)

2.6.4.7.2.1 CYP 阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，肝臓に発現する CYP 分子種を可逆的に阻害することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，各 CYP 分子種に対して R 値を算出した（表 2.6.4-33）。

タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する R 値は，カットオフ基準（1.02）よりも低く，タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が臨床用量においてこれら CYP 分子種を可逆的に阻害する可能性は低いと考えられた。

タスルグラチニブ及び M2 は，CYP2J2 及び CYP4F12 によって代謝されることから（2.6.4.5.4.2 及び 2.6.4.5.4.3 項参照），rCYP2J2 及び rCYP4F12 を用いてこれら CYP 分子種に対する阻害能も

検討した（2.6.4.5.5.1.3 項参照）。rCYP 系で観察された阻害能から R 値を算出したところ，タスルグラチニブ及び M2 の CYP2J2 に対する R 値はカットオフ基準を下回ったが，CYP4F12 に対する R 値はカットオフ基準を上回った。現行の R 値のカットオフ基準について，in vitro で観察された CYP4F12 阻害能の臨床への外挿性は樹立されていないが，タスルグラチニブ及び M2 の R 値はそれほど大きくないこと（それぞれ 1.18 及び 1.05），CYP4F12 基質（例：エバスチン）は複数の CYP 分子種で代謝されることから（Liu, et al., 2006），CYP4F12 阻害による薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

また，2.6.4.5.5.1.2 及び 2.6.4.5.5.1.4 項に記載したようにタスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 は，評価した CYP 分子種に対して時間依存的阻害を示さなかった。

表 2.6.4-33 タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，肝臓に発現する CYP 分子種を可逆的に阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

CYP Isoform (Probe Substrate)	Tasurgratinib		M2		(*R*)-M9	
	IC_{50} (μmol/L)	R[a]	IC_{50} (μmol/L)	R[a]	IC_{50}[b] (μmol/L)	R[a]
CYP1A2	>100[c]	1.00	>100[c]	1.00	>10	1.00
CYP2B6	>100[c]	1.00	>100[c]	1.00	>10	1.00
CYP2C8	>100[c]	1.00	>100[c]	1.00	>10	1.00
CYP2C9	>100[c]	1.00	77.5[c]	1.00	>10	1.00
CYP2C19	>100[c]	1.00	93.0[c]	1.00	>10	1.00
CYP2D6	95.0[c]	1.00	82.0[c]	1.00	>10	1.00
CYP3A (Midazolam)	16.4[c]	1.00	22.1[c]	1.00	>10	1.00
CYP3A (Nifedipine)	27.9[c]	1.00	31.6[c]	1.00	NT	NA
CYP3A (Testosterone)	48.0[c]	1.00	62.4[c]	1.00	>10	1.00
CYP2J2	>30[d]	1.00	25.1[d]	1.00	NT	NA
CYP4F12	0.446[d]	1.18	0.827[d]	1.05	NT	NA

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, K_i = inhibition constant determined in vitro, NA = not applicable, NT = not tested, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors), predicted with basic models.

a: $R = 1 + (I_{max,u} / K_i)$. Ki value was assumed to be $IC_{50}/2$.
When IC_{50} value was not determined, the highest concentration tested was used as IC_{50} value.

b: IC_{50} values (2.6.4.5.5.1.4 [Study No. SUNBAE2020-001]).

c: IC_{50} values (2.6.4.5.5.1.2 [Study No. AE-8378-G]).

d: IC_{50} values (2.6.4.5.5.1.3 [Study No. DMPKT2022-003]), tested using rCYPs.

出典：添付資料 5.3.2.2.11 (AE-8378-G)，5.3.2.2.13 (SUNBAE2022-001) 及び 5.3.2.2.12 (DMPKT2022-003)

タスルグラチニブが，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害することにより，薬物相互作用を生じる可能性を評価するため，CYP3A を介した 3 種類の典型基質（ミダゾラム，ニフェジピン及びテストステロン）の代謝反応に対する，タスルグラチニブの R 値を算出した（表 2.6.4-34）。

タスルグラチニブの CYP3A（基質：ミダゾラム，ニフェジピン及びテストステロン）に対す

る R 値（40.7～117）は，いずれもカットオフ基準（11）より大きく，タスルグラチニブが臨床用量において，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-34 タスルグラチニブが，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	I_{gut} (μmol/L)	Midazolam		Nifedipine		Testosterone	
			IC_{50} (μmol/L)	R^a	IC_{50} (μmol/L)	R^a	IC_{50} (μmol/L)	R^a
Tasurgratinib	140	953	16.4	117	27.9	69.3	48.0	40.7

CYP = cytochrome P450, DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, K_i = inhibition constant determined in vitro, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors), predicted with basic models.
a: $R = 1 + (I_{gut} / K_i)$. Ki value was assumed to be $IC_{50}/2$.
出典：添付資料 5.3.2.2.11 (AE-8378-G)

消化管に発現する CYP3A をタスルグラチニブが可逆的阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性をより定量的に評価するため，タスルグラチニブを CYP3A 基質（指標薬）であるミダゾラムと併用した際の臨床薬物相互作用試験のシミュレーションを，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づき実施した（PBPK-E7090-001R-v1［5.3.3.5.3］）。PBPK モデル構築及びシミュレーションに際しては，Simcyp™ を使用した。シミュレーション結果よりタスルグラチニブはミダゾラムの PK に影響しないと予測された。ゆえにタスルグラチニブが CYP3A 基質薬の PK に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.2.2 CYP 誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タスルグラチニブ及び M2 が，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，3 ドナーの個体別ヒト凍結肝細胞を用いて mRNA 発現レベルの変動を評価した（2.6.4.5.5.2.1 及び 2.6.4.5.5.2.2 項参照）。

タスルグラチニブの誘導能は，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている $50 \times I_{max,u}$（2.0 μmol/L；$I_{max,u}$ = 0.0399 μmol/L）に相当する濃度をカバーする添加濃度 0.3～3 μmol/L の範囲で評価した（2.6.4.5.5.2.1 項参照）。CYP1A2 の mRNA 発現レベルはタスルグラチニブ濃度依存的に誘導され，溶媒対照の最大 10.72 倍まで増加したが（ロット HH1024），陽性対照（50 μmol/L オメプラゾール）の 11.6%以下であった（ロット HH1024）。いずれのロットも陽性対照の 20%未満であったが，タスルグラチニブ濃度依存的に CYP1A2 mRNA 発現レベルが溶媒対照の 2 倍以上増加したことから，タスルグラチニブが臨床用量において CYP1A2 を誘導する可能性を否定できなかった。CYP2B6 の mRNA 発現レベルはタスルグラチニブ濃度依存的に誘導され，溶媒対照の最大 4.47 倍まで増加し（ロット HH1024），陽性対照（750 μmol/L フェノバルビタール）の 26.3%であった（ロット HH1024）。いずれのロットにおいても，タスルグラチニブ濃度依存的に CYP2B6 mRNA 発現レベルが溶媒対照の 2 倍以上増加し，ロット HH1024 では陽性対照の 20%以上が検出されたことから，タスルグラチニブが臨床用量において CYP2B6 を誘導する可能性が示された。CYP3A4 の mRNA 発現レベルはタスルグラチニブ濃度依存的に誘導され，溶媒対照の最大 10.50 倍まで増加し（ロット HEP187188），陽性対照（20 μmol/L リファンピ

シン）の 10.9%以下であった（ロット HH1024）。いずれのロットも陽性対照の 20%未満であったが，タスルグラチニブ濃度依存的に CYP3A4 mRNA 発現レベルが溶媒対照の 2 倍以上増加したことから，タスルグラチニブが臨床用量において CYP3A4 を誘導する可能性を否定できなかった。

M2 の誘導能は，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている 50 × $I_{max,u}$（0.975 µmol/L；$I_{max,u}$ = 0.0195 µmol/L）に相当する濃度をカバーする添加濃度 0.3～10 µmol/L の範囲で評価した（2.6.4.5.5.2.2 項参照）。CYP1A2 及び CYP2B6 については，評価した 3 ロット全てで，M2 による mRNA 発現レベルの増加は溶媒対照の 2 倍より低く，かつ陽性対照（CYP1A2：50 µmol/L オメプラゾール，CYP2B6：750 µmol/L フェノバルビタール）の 20%未満であったことから，M2 は CYP1A2 及び CYP2B6 に対して誘導作用がないとみなすことができた。CYP3A4 については，ロット HU8200-A においてのみ，わずかに溶媒対照の 2 倍を超える mRNA 発現レベルの増加が認められたが（2.01～2.96 倍），濃度依存性が明確ではなく，かつ陽性対照（20 µmol/L リファンピシン）の 20%未満であったことから，M2 は CYP3A4 に対しても誘導作用を示さないと考えられた。

以上より，タスルグラチニブが臨床用量で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示された。

2.6.4.7.2.3 薬物トランスポーター阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タスルグラチニブが，消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害する可能性を評価するため，I_{gut}/IC_{50} 値を算出した（表 2.6.4-35）。P-gp 及び BCRP 阻害評価の in vitro 試験において，高濃度のタスルグラチニブ（13 µmol/L［P-gp］あるいは 39 µmol/L［BCRP］より高い濃度）添加では密着結合を維持できなかったことにより，IC_{50} の算出には至らなかった。そのため，タスルグラチニブの P-gp 及び BCRP に対する IC_{50} には評価できた最大濃度を用いて I_{gut}/IC_{50} 値を算出した。I_{gut}/IC_{50} 値（P-gp: <73.3 及び BCRP: <24.4）は，カットオフ基準（10）を上回る可能性があり，タスルグラチニブが臨床用量において消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害する可能性を否定できなかった。

表 2.6.4-35 タスルグラチニブが，消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	I_{gut} (µmol/L)	P-gp		BCRP	
			IC_{50} (µmol/L)	I_{gut}/IC_{50}	IC_{50} (µmol/L)	I_{gut}/IC_{50}
Tasurgratinib	140	953	>13	<73.3	>39	<24.4

BCRP = breast cancer resistance protein, DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, P-gp = P-glycoprotein.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2016-009)

タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，肝臓に発現する OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性を評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-36）。R 値の算出に際しては，タスルグラチニブについては肝臓入り口の非結合型最大血漿中濃度（$I_{u,inlet,max}$）を使用し，M2 及び(*R*)-

M9 については $I_{u,inlet,max}$ を算出することができないため，非結合型最大血漿中濃度（$I_{max,u}$）を使用した。

タスルグラチニブの OATP1B1 に対する R 値は，カットオフ基準（1.1）よりも小さく，タスルグラチニブが OATP1B1 を阻害する可能性は低いと考えられた。M2 及び(*R*)-M9 の OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 に対する R 値は，いずれもカットオフ基準（1.1）よりも小さく，M2 及び(*R*)-M9 が OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性は低いと考えられた。一方で，タスルグラチニブの OATP1B3 に対する R 値（1.14）は，わずかにカットオフ基準（1.1）を上回った。タスルグラチニブの $I_{u,inlet,max}$ 算出に際しては，保守的な評価を目的に $F_aF_g = 1$ としたが（表 2.6.4-32），ヒトマスバランス試験（002 試験）において，投与量の約 32%の未変化体が糞中に回収されたため，実際の F_aF_g は 1 よりも小さいと考えられる。$F_aF_g = 0.7$ と仮定すると $I_{u,inlet,max}$ は 0.636 µmol/L となり，タスルグラチニブの OATP1B3 に対する R 値（1.099）は，カットオフ基準（1.1）を下回ることから，タスルグラチニブが OATP1B3 を臨床用量で阻害する可能性は低いと考えられた。

タスルグラチニブの OCT1 に対する R 値（2.00）は，カットオフ基準（1.1）よりも大きかったが，OCT1 阻害能に対する本カットオフ基準（1.1）適用の適切性及び臨床外挿性は十分に確立されていない。

表 2.6.4-36 タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，肝臓に発現する OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	$I_{u,inlet,max}$ or $I_{max,u}$ (µmol/L)	OATP1B1		OATP1B3		OCT1	
			IC_{50} (µmol/L)	R	IC_{50} (µmol/L)	R	IC_{50} (µmol/L)	R
Tasurgratinib	140	0.892	14.6[a]	1.06	6.43[a]	1.14	0.888[a]	2.00
M2	NA	0.0195	18.6[a]	1.00	7.43[a]	1.00	0.332[a]	1.06
(*R*)-M9	NA	0.000855	1.57[b]	1.00	0.850[b]	1.00	1.02[b]	1.00

$R = 1 + I_{u,inlet,max} / K_i$ or $R = 1 + I_{max,u} / K_i$.　K_i value was assumed to be IC_{50}.
DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, $I_{u,inlet,max}$ = estimated maximum unbound plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver, K_i = inhibition constant determined in vitro, NA = not applicable, OATP = organic anion transporting polypeptide, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors), predicted with basic models.
a: IC_{50} values (2.6.4.8.3 [Study No. GE-1704-G]).
b: IC_{50} values (2.6.4.8.5 [Study No. GE-2013-G]).
出典：添付資料 5.3.2.3.4 (GE-1704-G) 及び 5.3.2.3.6 (GE-2013-G)

タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，腎臓に発現する OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-37）。タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 の OAT1，OAT3 及び OCT2 に対する R 値は，カットオフ基準（1.1）よりも小さく，タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 がこれら薬物トランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。

タスルグラチニブ及び M2 の MATE1 に対する R 値（それぞれ 1.46 及び 1.68）は，カットオフ基準（1.02）よりも大きく，タスルグラチニブ及び M2 が MATE1 を臨床用量で阻害する可能性が示された。(*R*)-M9 の MATE1 に対する R 値はカットオフ基準よりも小さく，(*R*)-M9 が MATE1

を阻害する可能性は低いと考えられた。タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 の MATE2-K に対する R 値はカットオフ基準（1.02）よりも小さく，タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が MATE2-K を阻害する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-37 タスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 が，腎臓に発現する OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

Transporter	Tasurgratinib		M2		(*R*)-M9	
	IC_{50}[a] (μmol/L)	R	IC_{50}[a] (μmol/L)	R	IC_{50}[b] (μmol/L)	R
OAT1	>30	1.00	>30	1.00	>10	1.00
OAT3	>30	1.00	>30	1.00	>10	1.00
OCT2	5.53	1.01	3.85	1.01	3.28	1.00
MATE1	0.0870	1.46	0.0287	1.68	0.749	1.00
MATE2-K	5.99	1.01	6.76	1.00	>10	1.00

$R = 1 + I_{max,u} / K_i$.　K_i value was assumed to be IC_{50}.　When IC_{50} value was not determined, the highest concentration tested was used as IC_{50} value.
IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, K_i = inhibition constant determined in vitro, MATE = multidrug and toxin extrusion, OAT = organic anion transporter, OCT = organic cation transporter, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors), predicted with basic models.
a:　IC_{50} values (2.6.4.8.3　[Study No. GE-1704-G]).
b:　IC_{50} values (2.6.4.8.5 [Study No. GE-2013-G]).
出典：添付資料 5.3.2.3.4 (GE-1704-G) 及び 5.3.2.3.6 (GE-2013-G)

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

ヒト薬物トランスポーター主要分子種（P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3）に対するタスルグラチニブ及び M2 の基質認識性を評価するための一連の in vitro 試験を実施した。また，ヒト薬物トランスポーター主要分子種（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対するタスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 の阻害活性を評価するための一連の in vitro 試験を実施した。

2.6.4.8.1 タスルグラチニブの OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質認識性の評価（添付資料 5.3.2.3.3［試験番号 GE-1493-G］）

OATP1B1 及び OATP1B3 に対するタスルグラチニブの基質認識性について，各トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いて評価した（5.3.2.3.3）。本試験で採用したアッセイ条件を 2.6.5.16 項（試験番号 GE-1493-G）に示した。

図 2.6.4-6 の各図に示すように，[^{14}C]タスルグラチニブの濃度 1 及び 30 μmol/L における OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への取り込みは，対照細胞（Control）での取り込みとほぼ同程度であった。したがって，タスルグラチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

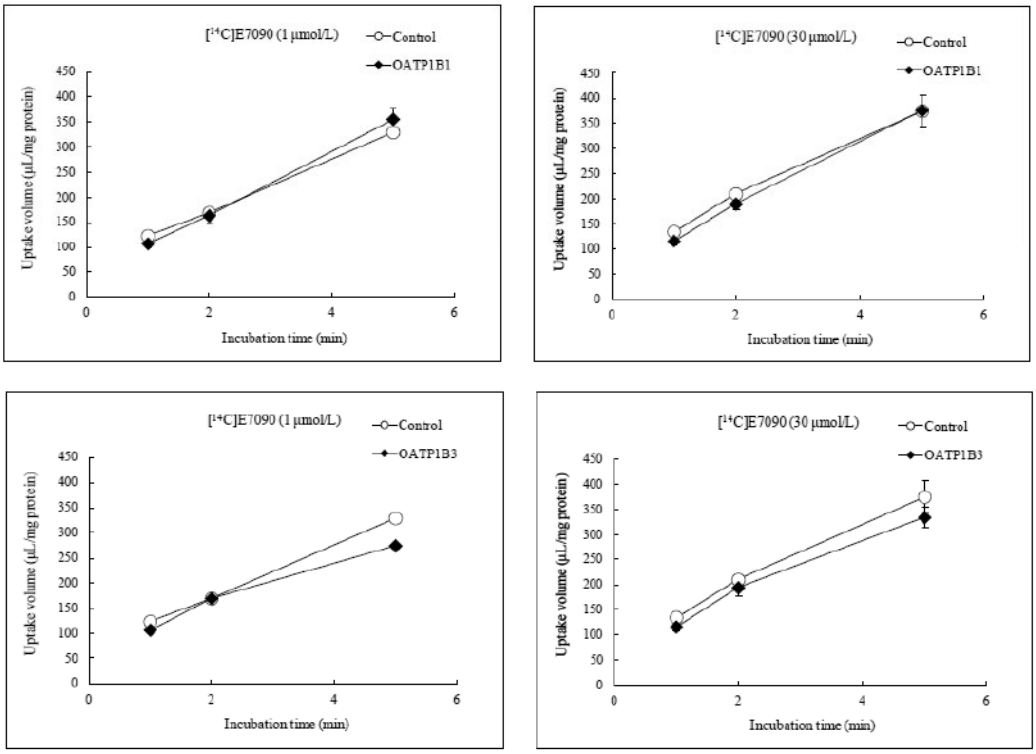


図 2.6.4-6 OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における[^{14}C]タスルグラチニブの時間依存的取り込み

E7090 indicates tasurgratinib.　Each point and bar represent the mean ±SD of 3 samples.
OATP = organic anion transporting polypeptide.
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (GE-1493-G)

2.6.4.8.2 タスルグラチニブ及び M2 の P-gp 又は BCRP に対する基質認識性及び阻害能の評価（添付資料 5.3.2.3.2［試験番号 DMPKT2016-009］）

P-gp を発現する LLC-PK1 細胞及び BCRP を発現する MDCK II 細胞を用いて，タスルグラチニブの P-gp 及び BCRP に対する基質認識性，並びにタスルグラチニブ及び M2 の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用について評価した（5.3.2.3.2）。本試験で採用したアッセイ条件を 2.6.5.16 項（試験番号 DMPKT2016-009）に示した。以下に，評価項目別に結果を記す。

タスルグラチニブの P-gp 基質認識性：[^{14}C]タスルグラチニブ（検討濃度：1，3 及び 10 μmol/L）の細胞とのインキュベーション 2 及び 4 時間における corrected flux ratio（CFR）は 12.58～16.61 であり，P-gp を介した方向性輸送が観察された。また，[^{14}C]タスルグラチニブの P-gp を介した輸送は，P-gp 阻害剤（ベラパミル）によって阻害された。これらの結果より，タスルグラチニブは P-gp の基質であることが示された。

タスルグラチニブの BCRP 基質認識性：[^{14}C]タスルグラチニブ（検討濃度：1 μmol/L）の細胞とのインキュベーション 2 及び 4 時間における CFR は，それぞれ 1.07 及び 1.00 であり，タスルグラチニブは BCRP の基質ではないことが示された。

タスルグラチニブ及び M2 の P-gp 阻害能：タスルグラチニブ（検討濃度：3.9 及び 13 μmol/L）及び M2（検討濃度：10 及び 30 μmol/L）は，P-gp を介したマーカー基質 [^{3}H]ジゴキシンの輸送

を阻害しなかった。したがって，タスルグラチニブ及び M2 の P-gp に対する IC_{50} 値は，それぞれの最高検討濃度である 13 μmol/L 及び 30 μmol/L よりも大きいと推定された。

タスルグラチニブ及び M2 の BCRP 阻害能：タスルグラチニブ及び M2 は，検討した最高濃度（それぞれ 39 及び 100 μmol/L）で，BCRP を介したマーカー基質 [^{3}H]プラゾシンの輸送に対して弱い阻害能を示した（% of control 値で 74.1%［タスルグラチニブ］及び 53.4%［M2］）。しかしながら，% of control 値が 50%よりも大きいことから，タスルグラチニブ及び M2 の BCRP に対する IC_{50} 値は，それぞれの最高検討濃度である 39 μmol/L 及び 100 μmol/L よりも大きいと推定された。

2.6.4.8.3 タスルグラチニブ及び M2 の各種薬物トランスポーターに対する阻害能の評価（添付資料 5.3.2.3.4［試験番号 GE-1704-G］）

各種トランスポーター発現細胞を用いて，タスルグラチニブ及び M2 の OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用について評価した（5.3.2.3.4）。本試験で採用したアッセイ条件を 2.6.5.16 項（試験番号 GE-1704-G）に示した。以下に，評価項目別に結果を記す。

タスルグラチニブのトランスポーター阻害能：タスルグラチニブは，OATP1B1 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OATP1B3 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OCT1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み，OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み，MATE1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み及び MATE2-K を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込みを阻害し，IC_{50} はそれぞれ 14.6，6.43，0.888，5.53，0.0870 及び 5.99 μmol/L であった。タスルグラチニブは，OAT1 を介した[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸の取り込みをわずかに阻害（IC_{50}>30 μmol/L；コントロールに対して 30 μmol/L で 76.5%の取り込み）したが，OAT3 を介した[^{3}H]エストロン硫酸抱合体の取り込みを阻害しなかった（IC_{50}>30 μmol/L；コントロールに対して 102.6%以上の取り込み）。

M2 のトランスポーター阻害能：M2 は，OATP1B1 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OATP1B3 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OCT1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み，OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み，MATE1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み及び MATE2-K を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込みを阻害し，IC_{50} はそれぞれ 18.6，7.43，0.332，3.85，0.0287 及び 6.76 μmol/L であった。M2 は，OAT1 を介した[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸の取り込み及び OAT3 を介した[^{3}H]エストロン硫酸抱合体の取り込みをわずかに阻害するか又は全く阻害しなかった（IC_{50}>30 μmol/L；コントロールに対して 84.5%以上の取り込み）。

2.6.4.8.4 M2 の各種薬物トランスポーターに対する基質認識性の評価（添付資料 5.3.2.3.5［試験番号 GE-1828-G］）

P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する M2 の基質認識性について，Caco-2 細胞及び各トランスポーター発現細胞を用いて評価した（5.3.2.3.5）。本試験で採用したアッセイ条件を 2.6.5.16 項（試験番号 GE-1828-G）及び以下のリストに要約した。

Transporters	Assay Systems	Typical Substrates (Concentration)	Typical Inhibitors (Concentration)
P-gp	Transcellular transport using Caco-2 cells	[^{3}H]Digoxin (1 μmol/L)	Verapamil (30 μmol/L)
BCRP		[^{3}H]Estrone sulfate (0.1 μmol/L)	Ko143 (1 μmol/L)
OATP1B1	Cellular uptake using transporter-transfected HEK293 cells	[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	Rifampicin (10 μmol/L)
OATP1B3			

M2 の P-gp 及び BCRP 基質認識性：P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞単層膜において，M2（検討濃度：1 及び 10 μmol/L）の方向性輸送が観察された。この方向性輸送は P-gp 阻害剤（ベラパミル）によって阻害されたが，BCRP 阻害剤（Ko143）によって阻害されなかった。これらの結果より，M2 が P-gp の基質であるが，BCRP の基質ではないことが示された。

M2 の OATP1B1 及び OATP1B3 基質認識性：OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞における M2（検討濃度：1 及び 10 μmol/L）の取り込みは，対照細胞における取り込みと同等であったことから，M2 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された。

2.6.4.8.5 (*R*)-M9 の各種薬物トランスポーターに対する阻害能の評価（添付資料 5.3.2.3.6［試験番号 GE-2013-G］）

各種トランスポーター発現細胞を用いて，(*R*)-M9 の P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用について評価した（5.3.2.3.6）。本試験で採用したアッセイ条件を 2.6.5.16 項（試験番号 GE-2013-G）及び以下のリストに要約した。

Transporters	Assay Systems	Probe Substrates (Concentration Used)	Typical Inhibitors (Concentration Used)
P-gp	LLC-PK1 cells	[^{3}H]Digoxin (1 μmol/L)	Verapamil (30 μmol/L)
BCRP		[^{3}H]Prazosin (0.01 μmol/L)	Ko143 (1 μmol/L)
OATP1B1	HEK293 cells	[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	Rifampicin (10 μmol/L)
OATP1B3			
OAT1		[^{3}H]*p*-Aminohippuric acid (1 μmol/L)	Probenecid (100 μmol/L)
OAT3		[^{3}H]Estrone sulfate (0.05 μmol/L)	
OCT1		[^{14}C]Metformin (10 μmol/L)	Quinidine (100 μmol/L)
OCT2			Quinidine (300 μmol/L)
MATE1			Cimetidine (10 μmol/L)
MATE2-K			Cimetidine (100 μmol/L)

(*R*)-M9 は，OATP1B1 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OATP1B3 を介した[^{3}H]エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込み，OCT1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み，OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込み及び MATE1 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込みを阻害し，IC_{50} はそれぞれ 1.57，0.850，1.02，3.28 及び 0.749 μmol/L であった。(*R*)-M9 は，P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシンの輸送，BCRP を介した[^{3}H]プラゾシンの輸送，OAT1 を介した[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸の取り込み及び MATE2-K を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込みをわずかに阻害した（IC_{50}>10 μmol/L；コントロールに対して 10 μmol/L で

それぞれ 77.2%，71.9%，60.5%及び 64.6%の輸送又は取り込み)。(*R*)-M9 は，OAT3 を介した[^{3}H]エストロン硫酸抱合体の取り込みを阻害しなかった（IC_{50}>10 μmol/L；コントロールに対して 10 μmol/L で 104.5%の取り込み)。

2.6.4.9 考察及び結論

雄性 Wistar Hannover ラット及び雄性ビーグル犬に単回静脈内投与後，タスルグラチニブは，中程度から高いクリアランス（ラット：3015 mL/h/kg，イヌ：913 mL/h/kg）及び中程度から高い分布容積（ラット：5393 mL/kg，イヌ：8837 mL/kg）を示し，血漿からの $t_{½}$はラットで 3.28 時間，イヌで 7.79 時間であった。Wistar Hannover ラットに単回経口投与した後のタスルグラチニブの暴露量は，検討した投与量範囲内（2～27 mg/kg，コハク酸塩として）において，投与量公比を上回る増加を示し，投与量 2 mg/kg における F（5.4%）は低かった。単回経口投与後の $t_{½}$は 2～27 mg/kg の投与量範囲で概ね一致していたこと（2.08～2.73 時間)，さらに SD ラットでの消化管吸収率（F_a）は 70%以上と推定されたことから（後述)，Wistar Hannover ラットで認められた非線形動態は，初回通過代謝の部分的な飽和によるものと推察された。一方，イヌは線形動態を示し，単回経口投与した後のタスルグラチニブの C_{max} 及び暴露量は，検討した投与量範囲内（1.5～27 mg/kg，コハク酸塩として）においてほぼ投与量公比に従って増加し，投与量 1.5 mg/kg において良好な F（65.3%）を示した。

13 週間の反復経口投与毒性試験におけるタスルグラチニブの暴露量は，雄ラットより雌ラットの方が大きかったが，イヌでは性差は認められなかった。13 週間の反復投与によるタスルグラチニブの暴露量は，雄ラットでは投与初日に比べて増加したが，イヌでは蓄積は認められなかった。いずれの動物種においても，M2 の暴露量はタスルグラチニブと比較して低かった。

雄性 SD ラット（白色)，雄性 Lister-Hooded ラット（有色）及び雄性ビーグル犬に[^{14}C]タスルグラチニブ（ラット：3 mg/kg，イヌ：1.5 mg/kg［いずれもフリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度の t_{max} はそれぞれ 2 時間（白色ラット)，2～8 時間（有色ラット）及び 2～6 時間（イヌ）であり，いずれも吸収は速やかであった。その後，ラットの血漿中放射能濃度は 5.24（白色ラット）～13.9 時間（有色ラット，1 例の値）の $t_{½}$で消失したが，イヌの血漿中放射能濃度は比較的長時間検出され，$t_{½}$は 77.4 時間（1 例の値）であった。SD ラット及び有色ラットにおいて，吸収された放射能は中枢神経系組織を除く組織に広く分布した。SD ラットの大半の組織で，放射能濃度は投与後 5 時間で C_{max} に到達し，投与後 168 時間以内に大半の組織からほぼ消失したが，大動脈壁でのみ投与後 168 時間の時点で定量下限値の 5 倍程度の放射能濃度が検出された。有色ラットでは，投与後 4～12 時間で組織中放射能濃度が C_{max} に到達し，全般的に SD ラットと同様の放射能の組織分布を示した。有色ラットの投与後 672 時間の時点で大動脈壁では定量下限値の 2 倍程度の放射能濃度が検出された。有色ラットのブドウ膜，網膜等のメラニン含有組織では，SD ラットよりも放射能濃度が顕著に高く，[^{14}C]タスルグラチニブ由来放射能のメラニンに対する親和性が示唆された。大動脈壁及び有色組織でも時間経過とともに放射能濃度の低下が認められたことから，これらの放射能の残留は可逆的であると考えられた。

タスルグラチニブの in vitro 血漿タンパク結合率は動物種によらず比較的高く（92.0%［イヌ］～97.0%［マウス］)，ヒトは 93.7%であった。M2 及び(*R*)-M9 のヒト血漿タンパク結合率も比較的高かった（M2：90.0%，(*R*)-M9：98.2%［いずれも検討した 3 濃度の平均値］)。ヒト血漿中に

存在するHSA，α1-AGP及びHGのうち，タスルグラチニブ及びM2はHSAに対して最も強い結合を示した。タスルグラチニブのin vitroでのR_B値は0.929～1.29であり，濃度依存性及び動物種差は認められなかった。タスルグラチニブのヒト血漿タンパク結合率は比較的高いため（93.7%），血漿タンパク結合を介した薬物相互作用を生じる可能性はあるが，タスルグラチニブのような肝代謝型薬物では，経口投与後の非結合型暴露量は血漿タンパク結合率の変動の影響を受けないことが知られている（Ito, et al., 1998）。したがって，タスルグラチニブの血漿タンパク結合率が変動しても，その薬効・毒性プロファイルに大きな影響を与える可能性は低い。また，タスルグラチニブの臨床血漿中濃度は血漿中 HSA 濃度よりも十分に低いため，併用薬のHSA との結合に対して，タスルグラチニブは影響を与えない。以上より，タスルグラチニブが相互作用薬・被相互作用薬の両面で，タンパク結合を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

[^{14}C]タスルグラチニブを単回経口投与後 168 時間までの排泄物中総放射能回収率は，SD ラット及びイヌにおいてそれぞれ投与放射能量の 101%及び 92.0%であり，投与された放射能は速やかに体外へ排泄された。SD ラット及びイヌにおける放射能の主たる排泄経路は糞中排泄であり，単回経口投与後 168 時間までに投与放射能量の 86.7%以上が糞中に回収され，尿中排泄はわずかであった（投与放射能量の<5%）。胆管カニューレ処置 SD ラットの胆汁中で未変化体はマイナー成分であったため（投与放射能量の 1.39%），SD ラット及びイヌ糞中に回収された未変化体（それぞれ投与放射能量の 13.6%及び 17.6%）は，経口投与後の未吸収分のタスルグラチニブ由来と推測された。胆管カニューレ処置 SD ラットの放射能の主排泄経路は胆汁及び尿中排泄であり，単回経口投与後 72 時間までに投与放射能量の 38.0%が胆汁中に回収され，34.8%及び 17.8%がそれぞれ尿及び糞中に回収された。単回経口投与後の胆汁及び尿中への放射能回収率より，胆管カニューレ処置 SD ラットにおける[^{14}C]タスルグラチニブの F_a は 70%以上であると考えられ，無処置 SD ラット糞中に回収された未吸収分のタスルグラチニブ（投与放射能量の 13.6%）の結果と併せ，経口投与後の消化管吸収は良好と考えられた。

ラット，イヌ及びヒトのin vitro並びにin vivo試料の代謝物分析から，いずれの種においてもタスルグラチニブの主たる消失経路は代謝であった。タスルグラチニブの代謝経路に種差が認められ，ラットにおける主代謝経路は，メトキシエトキシ鎖の脱メチル化によるM7の生成及びさらなる二次代謝であった。イヌにおける主代謝経路は，ヒドロキシエチル基のカルボン酸への酸化によるM3の生成及びさらなる二次代謝であった。ヒトにおける主代謝経路は，酸化的*N*-脱アルキル化によるM2の生成であった。

ヒトマスバランス試験（002 試験）において，タスルグラチニブ（30.9%），M2（20.6%）及びM9（12.3%）が血漿中薬物関連総暴露量の 10%以上を示し，M2 及び M9 がヒト血漿中主代謝物として同定された（2.6.4.5.1.2.3 項参照）。ラット及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験では，タスルグラチニブに加えM2を定量し，暴露量はヒトよりも低かったものの，両動物種でM2が検出された（2.6.4.3.3.3 及び 2.6.4.3.4.3 項参照）。イヌ 13 週間反復投与毒性試験から得られた血漿試料に対して実施した代謝物分析試験では，M9 が検出された。M9 は不斉中心を有するため，ヒト血漿中でのエナンチオマー比を検討したところ，(*R*)-M9 及び(*S*)-M9 の双方が検出され，(*R*)-M9の方が多かった。タスルグラチニブ，M2及び(*R*)-M9のヒト血漿中暴露量とin vitroセルフリー系における線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）に対する阻害活性（2.6.2.2.1.1 項参照）から，

タスルグラチニブ及び M2 は in vivo における薬理作用に寄与するが，(*R*)-M9 の寄与は低いと考えられた。

タスルグラチニブ代謝に対する CYP3A の一部寄与が in vitro 試験より示唆されたため，臨床薬物相互作用試験（003 試験）において，タスルグラチニブの臨床 PK に対する CYP3A 誘導薬（リファンピシン）の影響を評価した（2.7.2.2.2.4 項参照）。タスルグラチニブ及び M2 の臨床 PK に対するリファンピシンの影響は軽微であり，in vivo においてタスルグラチニブ及び M2 の代謝に対する CYP3A の寄与は低いことが確認された。そのため，CYP3A 阻害薬との併用によりタスルグラチニブ及び M2 の血漿中濃度が上昇する可能性も低いと考えられる。In vitro 試験より CYP4F12 を介した M2 への代謝がタスルグラチニブの主代謝経路と考えられたが，CYP4F12 の阻害薬及び誘導薬の情報は限られており，臨床薬物相互作用試験は実施していない。タスルグラチニブは P-gp の基質であるが，ヒトマスバランス試験での糞中未変化体回収率（投与放射能量の 32.08%）から，少なくとも投与量の 60%以上は消化管で吸収されていると考えられること，臨床用量の範囲（35～140 mg）において顕著な非線形性が認められないこと，さらに，リファンピシンは P-gp 誘導薬でもあるが，前述のようにタスルグラチニブの臨床 PK に大きな影響がなかったことから，消化管において P-gp 阻害薬及び誘導薬の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験において，タスルグラチニブは CYP3A に対して弱い阻害作用を示し，2.6.4.7.2.1 項で示したように，タスルグラチニブが消化管の CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示唆された。しかしながら PBPK モデル解析による考察から，タスルグラチニブは CYP3A 基質（指標薬）であるミダゾラムの臨床 PK に影響を与えないと予測された。また，タスルグラチニブは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して in vitro で誘導作用を示したが，M2 は誘導作用を示さなかった。タスルグラチニブ及び M2 は複数の薬物トランスポーター分子種に対して阻害作用を示した。2.6.4.7.2.3 項で示したように，タスルグラチニブ及び M2 の各薬物トランスポーター分子種に対する IC_{50}値，臨床用量（140 mg）及び血漿中暴露量を考え合わせると，タスルグラチニブが消化管の P-gp 及び BCRP，並びにタスルグラチニブと M2 が腎臓の MATE1 を阻害する可能性は否定できなかった。

以上の非臨床薬物動態試験の結果は，動物におけるタスルグラチニブの薬物動態特性，代謝の動物種差並びにヒトにおける薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価する上で適切であり，十分なものであると考えた。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. J Clin Invest. 1999;104:147–53.

Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. Pharmacol Rev. 1998;50:387–412.

Liu KH, Kim MG, Lee DJ, Yoon YJ, Kim MJ, Shon JH, et al. Characterization of ebastine, hydroxyebastine, and carebastine metabolism by human liver microsomes and expressed cytochrome P450 enzymes: major roles for CYP2J2 and CYP3A. Drug Metab Dispos. 2006;34:1793–7.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 19
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 25
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 30
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo 31
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro 36
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 43
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 44
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 55
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 57
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 57
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 58

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: tasurgratinib

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Analytical Methods and Validation Reports						
Validation for tasurgratinib in plasma	No	Rats	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B13006	4.2.2.1.1
Validation for tasurgratinib in plasma	No	Dogs	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B13007	4.2.2.1.2
Validation for M2 in plasma	No	Rats	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B18035	4.2.2.1.3
Validation for M2 in plasma	No	Dogs	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B18036	4.2.2.1.4
Partial validation for tasurgratinib in plasma	No	Rats	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B18037	4.2.2.1.5
Absorption After a Single Dose						
Single-dose pharmacokinetics of tasurgratinib	No	Rats	IV, PO	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2013-014	4.2.2.2.1
				Sunplanet Co., Ltd.	B13015	4.2.2.2.2
Single-dose pharmacokinetics of tasurgratinib	No	Dogs	IV, PO	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2013-015	4.2.2.2.3
				Sunplanet Co., Ltd.	B13016	4.2.2.2.4
Single-dose pharmacokinetics of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	8362069	4.2.2.2.5
Single-dose pharmacokinetics of radioactivity	No	Dogs	PO	[redacted]	8361652	4.2.2.2.6
Absorption After Repeated Dose						
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 2 weeks)	No	Rats	PO	Eisai Co., Ltd.	T12097	4.2.3.2.1
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 4 weeks)	Yes	Rats	PO	Sunplanet Co., Ltd.	K13100	4.2.3.2.2
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Rats	PO	[redacted]	B200206	4.2.3.2.3
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 2 weeks)	No	Dogs	PO	Eisai Co., Ltd.	T13014	4.2.3.2.4
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 4 weeks)	Yes	Dogs	PO	Eisai Co., Ltd.	T13032	4.2.3.2.5

Test Article: tasurgratinib

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Repeated-dose pharmacokinetics of tasurgratinib (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Dogs	PO	[redacted]	B200205	4.2.3.2.6
Organ Distribution						
Single-dose tissue distribution of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	8362069	4.2.2.2.5
Plasma Protein Binding						
Plasma protein binding of tasurgratinib	No	Mice, Rats, Dogs, Humans	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B13014	5.3.2.1.1
Plasma protein binding of M2	No	Humans	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	B16010	5.3.2.1.2
Binding to plasma protein of tasurgratinib and M2	No	Humans	in vitro	[redacted]	AL-7881-G	5.3.2.1.3
Plasma protein binding of (*R*)-M9	No	Humans	in vitro	[redacted]	AL-8206-G	5.3.2.1.4
Study in Pregnant or Nursing Animals (Placental Transfer and Excretion Into the Milk)						
NA						
Other Distribution Study						
Blood to plasma concentration ratio of tasurgratinib and M2	No	Mice, Rats, Dogs, Humans	in vitro	[redacted]	AL-7880-G	5.3.2.3.1
Metabolism In Vitro						
Metabolism in hepatocytes and liver microsomes	No	Mice, Rats, Dogs, Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	C13529	5.3.2.2.1
CYP isoforms for tasurgratinib metabolism	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2013-013	5.3.2.2.2
CYP isoforms for tasurgratinib metabolism and M2 formation	No	Humans	in vitro	[redacted]	AE-8232-G	5.3.2.2.3
CYP isoforms for tasurgratinib and M2 metabolism	No	Humans	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	SUNBAE2020-001	5.3.2.2.4
CYP isoforms for M2 formation from tasurgratinib	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2021-005	5.3.2.2.5

Test Article: tasurgratinib

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Contribution of CYP3A to the metabolism of tasurgratinib	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2022-001	5.3.2.2.6
Metabolism In Vivo						
Metabolites in plasma, urine, bile, and feces	No	Rats, Dogs	PO	[redacted]	8361653	4.2.2.4.1
Metabolites in urine and feces	No	Humans	PO	[redacted]	8426048	5.3.2.2.7
Metabolites in plasma	No	Humans	PO	[redacted]	AE-8462-G	5.3.2.2.8
Oxidative metabolite of M2 in plasma	No	Dogs, Humans	PO	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2021-007	5.3.2.2.9
M9 concentration in plasma	No	Humans	PO	[redacted]	AL-7939-G	5.3.2.2.16
M9 pharmacokinetics in plasma	No	Humans	PO	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2022-004	5.3.2.2.17
Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes						
Inhibition of CYPs by tasurgratinib (Exploratory)	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2013-016	5.3.2.2.10
Inhibition of CYPs by tasurgratinib and M2	No	Humans	in vitro	[redacted]	AE-8378-G	5.3.2.2.11
Inhibition of CYP2J2 and CYP4F12 by tasurgratinib and M2	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2022-003	5.3.2.2.12
Inhibition of CYPs by (*R*)-M9	No	Humans	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	SUNBAE2022-001	5.3.2.2.13
Induction of CYPs by tasurgratinib	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2013-019	5.3.2.2.14
Induction of CYPs by M2	No	Humans	in vitro	Sunplanet Co., Ltd.	SUNBAE2020-002	5.3.2.2.15
Excretion						
Single-dose excretion of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	8362069	4.2.2.2.5
Single-dose excretion of radioactivity	No	Dogs	PO	[redacted]	8361652	4.2.2.2.6

Test Article: tasurgratinib

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Excretion Into Bile						
Single-dose excretion of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	8362069	4.2.2.2.5
Drug-Drug Interactions (Pharmacokinetic)						
NA						
Other Pharmacokinetic Studies						
Substrate susceptibility and inhibitory effects of tasurgratinib and M2 on P-gp and BCRP	No	Humans	in vitro	Eisai Co., Ltd.	DMPKT2016-009	5.3.2.3.2
Substrate susceptibility of tasurgratinib to OATP1B1 and OATP1B3	No	Humans	in vitro	[redacted]	GE-1493-G	5.3.2.3.3
Inhibitory effects of tasurgratinib and M2 on several transporters	No	Humans	in vitro	[redacted]	GE-1704-G	5.3.2.3.4
Substrate susceptibility of M2 to several transporters	No	Humans	in vitro	[redacted]	GE-1828-G	5.3.2.3.5
Inhibitory effects of (*R*)-M9 on several transporters	No	Humans	in vitro	[redacted]	GE-2013-G	5.3.2.3.6

BCRP = breast cancer resistance protein, CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, GLP = Good Laboratory Practice, IV = intravenous, NA = not applicable, OATP = organic anion transporting polypeptide, P-gp = P-glycoprotein, PO = oral.

a: An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: tasurgratinib succinate

Study Number/Location in CTD		**B13006/4.2.2.1.1**	**B13007/4.2.2.1.2**
Species/Strain		Rat/Wistar	Dog/Beagle
Analyte		Tasurgratinib	Tasurgratinib
Sample Matrix/Sample Volume		Plasma/20 µL	Plasma/20 µL
Extraction Method		Protein precipitation	Protein precipitation
Assay		LC-MS/MS	LC-MS/MS
IS		Tasurgratinib-d_4	Tasurgratinib-d_4
Quantification Range		1 to 3000 ng/mL	1 to 3000 ng/mL
		Validation Data Summary	
		Full Validation (Wistar Rat)[a]	**Full Validation**
Calibration Curve	Accuracy (%)	–5.0 to 3.0	–10.7 to 6.5
Intra-Assay[a]	Accuracy (%)	–2.7 to 1.2	–0.4 to 14.0
	Precision (%)	≤3.7	≤8.2
Inter-Assay	Accuracy (%)	0.0 to 11.0	–2.0 to 2.0
	Precision (%)	≤13.9	≤5.3
Extraction Recovery	Tasurgratinib (%)	99.6 to 101.2	95.8 to 107.0
	IS (%)	98.9	97.2 to 106.1
Matrix Effect		CV ≤4.3%	CV ≤3.9%
Dilution Integrity		up to 10-fold	up to 10-fold
Carryover		ND for tasurgratinib and IS	ND for tasurgratinib and IS
Stability	Processed samples set at 4 °C	124 hours	94 hours
	Plasma samples below –15 °C	28 days	28 days
	Plasma samples on ice	6 hours	
	Plasma samples at room temperature		24 hours
	Freeze-Thaw cycle	4 cycles	4 cycles

CTD = Common Technical Document, CV = coefficient of variation, d_4 = deuterium labeled, IS = internal standard, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, ND = not detected.

a: In the partial validation using Wistar Hannover rat, within-run CV and accuracy were less than or equal to 13.6% and within ±3.7%, respectively. These results indicated that the assay values of tasurgratinib were not affected by plasma models (Wistar and Wistar Hannover).

Additional Information: All concentrations for tasurgratinib tested are shown as free form. No interfering peaks at retention times of tasurgratinib and IS were observed. The results obtained in the study indicated that the present assay methods by an LC-MS/MS were successfully validated for the quantitative determination of tasurgratinib in rat and dog plasma.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test Article: M2

Study Number/Location in CTD		**B18035/4.2.2.1.3**	**B18036/4.2.2.1.4**
Species/Strain		Rat/SD	Dog/Beagle
Analyte		M2	M2
Sample Matrix/Sample Volume		Plasma/20 µL	Plasma/20 µL
Extraction Method		Protein precipitation	Protein precipitation
Assay		LC-MS/MS	LC-MS/MS
IS		M2-d_3	M2-d_3
Quantification Range		0.05 to 25 ng/mL	0.05 to 25 ng/mL
		Validation Data Summary	
		Full Validation	**Full Validation**
Calibration Curve	Accuracy (%)	–6.7 to 10.0	–9.0 to 5.0
Intra-Assay	Accuracy (%)	–5.2 to 7.4	–5.4 to 9.5
	Precision (%)	≤10.2	≤4.3
Inter-Assay	Accuracy (%)	–6.0 to 3.7	–5.0 to 7.1
	Precision (%)	≤6.7	≤6.9
Extraction Recovery	M2 (%)	86.9 to 100.8	98.8 to 119.0
	IS (%)	91.2 to 97.6	96.3 to 120.3
Matrix Effect		CV ≤5.1%	CV ≤5.6%
Dilution Integrity		10-fold	10-fold
Carryover		M2 ≤5.0%, IS ≤0.1%	M2 ≤8.2%, IS ≤0.0%
Stability	Processed samples set at 4 °C	6 days	5 days
	Plasma samples at –15 °C or below	38 days	37 days
	Plasma samples at 2 to 8 °C	24 hours	
	Plasma samples at room temperature	Not stable for 6 and 24 hours	24 hours
	Freeze-Thaw cycle	5 cycles	5 cycles

CTD = Common Technical Document, CV = coefficient of variation, d_3 = deuterium labeled, IS = internal standard, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, SD = Sprague Dawley.

Additional Information: No significant interfering peaks at retention times of M2 and IS were observed. The results obtained in the study indicated that the present assay methods by an LC-MS/MS were successfully validated for the quantitative determination of M2 in rat and dog plasma.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Study Number/Location in CTD		**B18037/4.2.2.1.5**
Species/Strain		Rat/SD
Analyte		Tasurgratinib
Sample Matrix/Sample Volume		Plasma/20 µL
Extraction Method		Protein precipitation
Assay		LC-MS/MS
IS		Tasurgratinib-d_4
Quantification Range		1 to 3000 ng/mL
		Validation Data Summary
		Partial Validation[a]
Calibration Curve	Accuracy (%)	–6.0 to 6.0
Intra-Assay	Accuracy (%)	–4.3 to 6.8
	Precision (%)	≤14.4
Stability	Plasma samples below at –15 °C or below	32 days
	Plasma samples at 2 to 8 °C	24 hours
	Freeze-Thaw cycle	5 cycles

CTD = Common Technical Document, d_4 = deuterium labeled, IS = internal standard, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, SD = Sprague Dawley.

a: Quantitative method for determination of tasurgratinib in plasma from Wistar rat had been fully validated and the applicability of the method had been also evaluated as partial validation for the change of strain from Wistar rat to Wistar Hannover rat (4.2.2.1.1; Study No. B13006).

Additional Information: All concentrations for tasurgratinib tested are shown as free form. No significant interfering peaks at retention times of tasurgratinib and IS were observed. The results obtained in the study demonstrated that the previously validated assay method for Wistar rat plasma can be applied to SD rat plasma.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

Test Article: tasurgratinib succinate

Rats **Study Number: DMPKT2013-014** **Location in CTD: 4.2.2.2.1**

Species/Strain	Rat/Wistar Hannover	Rat/Wistar Hannover	Rat/Wistar Hannover	Rat/Wistar Hannover
Gender/No. of Animals	Male/4	Male/4	Male/4	Male/4
Feeding Condition	Fed[a]	Fed[a]	Fed[a]	Fed[a]
Vehicle / Formulation	Saline containing 0.005 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution
Method of Administration	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg, as succinate)	2	2	7	27
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS
Pharmacokinetic Parameters	**2 mg/kg, IV**	**2 mg/kg, PO**	**7 mg/kg, PO**	**27 mg/kg, PO**
t_{max} (h)	NA	4.00 (4 – 4)	4.00 (4 – 4)	4.00 (4 – 4)
C_{max} (ng/mL)	NA	5.46±0.490	31.6±3.80	134±22.5
$t_{½}$ (h)	3.28±1.81	2.27±0.23	2.08±0.45	2.73±0.42
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	500.1±43.4	21.7±1.1	114.2±8.6	727.6±159.2
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	510.3±47.2	26.9±1.9	138.1±10.0	741.1±153.7
$MRT_{(0-inf)}$ (h)	1.91±0.53	5.78±0.34	5.67±0.57	5.91±0.38
CL_p (mL/h/kg)	3015±245	NA	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	5393±926	NA	NA	NA
F (%)	NA	5.4	NA	NA
Dose-Normalized AUC Ratio (%)	NA	5.4	7.9	10.9

Each value represents the mean ±SEM of 4 animals (except t_{max}, F, and dose-normalized AUC ratio). Each t_{max} value represents the mean (range) of 4 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free form of tasurgratinib. F was calculated from the ratio of the mean of $AUC_{(0-inf)}$ following oral administration to that following intravenous administration at 2 mg/kg. To calculate dose-normalized AUC ratios, the mean of dose-normalized $AUC_{(0-inf)}$ following oral administration was divided by the mean of $AUC_{(0-inf)}$ following intravenous administration.

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, CTD = Common Technical Document, F = absolute bioavailability, HCl = hydrochloric acid, IV = intravenous, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, $MRT_{(0-inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, PO = oral, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a: Free access before and throughout the study period.

Additional Information: Quantification was conducted by a validated LC-MS/MS method described in Section 2.6.5.2 .

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Test Article: [^{14}C]tasurgratinib

Rats **Study Number: 8362069** **Location in CTD: 4.2.2.2.5**

Strain/Gender/Number of Animals	Sprague Dawley (albino animal) and Lister-Hooded (partially-pigmented animals)/Male/3			
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle / Formulation	100 mmol/L hydrochloric acid / Solution			
Method of Administration / Dose	Oral / 3 mg/kg as free form			
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / [redacted] MBq/mg (AL-IC-11141-0080)			
Sample/Analyte/Assay	Blood and Plasma/Radioactivity/Liquid scintillation counting			
Pharmacokinetic Parameters	**Albino Animals[a]**		**Partially-Pigmented Animals[b]**	
	Blood	**Plasma**	**Blood**	**Plasma**
$t_{½}$ (h)	4.02	5.24	NC	13.9[c]
t_{max} (h)	2	2	4 (2 – 8)[d]	4 (2 – 8)[d]
C_{max} (ng eq./mL)	45.4	77.7	12.5±2.51	18.0±2.28
t_{last} (h)	12	48	12 (12 – 24)[d]	48 (12 – 72)[d]
C_{last} (ng eq./mL)	4.56	1.70	3.70±1.11	1.85±1.66
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng eq.·h/mL)	222	318	154±51.2	201±70.7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng eq.·h/mL)	195	356	137±62.3	219±101
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng eq.·h/mL)	221	369	NC	219[c]

$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, C_{last} = last measurable concentration, CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, NC = not calculable, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{last} = time of the last measurable concentration, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

a: Mean blood or plasma concentrations from 3 animals/point were used for calculating pharmacokinetic parameters.

b: Mean ±SD of 3 animals.

c: Single determination, not calculable from the other 2 animals.

d: Median (range).

Additional Information: This study also investigated the distribution of radioactivity in organs and tissues (Section 2.6.5.5) and the excretion of radioactivity (Section 2.6.5.13).

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Dogs **Study Number: DMPKT2013-015** **Location in CTD: 4.2.2.2.3**

Species/Strain	Dog/Beagle	Dog/Beagle	Dog/Beagle	Dog/Beagle
Gender/No. of Animal	Male/3	Male/3	Male/5	Male/5
Feeding Condition	Fed[a]	Fed[a]	Fed[a]	Fed[a]
Vehicle / Formulation	Saline containing 0.005 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution	0.1 mol/L HCl / Solution
Method of Administration	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg, as succinate)	1.5	1.5	5.4	27
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS	Tasurgratinib / LC-MS/MS
Pharmacokinetic Parameters	**1.5 mg/kg, IV**	**1.5 mg/kg, PO**	**5.4 mg/kg, PO**	**27 mg/kg, PO**
t_{max} (h)	NA	3.33 (2 – 4)	2.40 (2 – 4)	1.30 (0.5 – 2)
C_{max} (ng/mL)	NA	73.2±4.33	219±17.1	1010±108
$t_{½}$ (h)	7.79±0.21	5.66±0.08	6.64±0.51	8.58±0.90
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	1215.3±33.2	744.8±90.1	2551.1±112.7	10,993.3±1049.8
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	1237.2±34.5	793.5±95.2	2797.0±141.7	13,144.6±1510.9
$MRT_{(0-inf)}$ (h)	9.68±0.36	9.37±0.15	10.63±0.72	13.02±1.28
CL_p (mL/h/kg)	913±25	NA	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	8837±445	NA	NA	NA
F (%)	NA	65.3	NA	NA
Dose-Normalized AUC Ratio (%)	NA	65.3	63.9	60.1

Each value represents the mean ±SEM of 3 or 5 animals (except t_{max}, F, and dose-normalized AUC ratio). Each t_{max} value represents the mean (range) of 3 or 5 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free form of tasurgratinib. F was calculated from the ratio of the mean of $AUC_{(0-inf)}$ following oral administration relative to that following intravenous administration at 1.5 mg/kg. To calculate dose-normalized AUC ratio, the mean of dose-normalized $AUC_{(0-inf)}$ following oral administration was divided by the mean of dose-normalized $AUC_{(0-inf)}$ following intravenous administration.

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, CTD = Common Technical Document, F = absolute bioavailability, HCl = hydrochloric acid, IV = intravenous, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, $MRT_{(0-inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, PO = oral, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a: Free access before and throughout the study period.

Additional Information: Quantification was conducted by a validated LC-MS/MS method described in Section 2.6.5.2 .

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Test Article: [^{14}C]tasurgratinib

Dogs **Study Number: 8361652** **Location in CTD: 4.2.2.2.6**

Strain/Gender/Number of Animals	Beagle /Male/3	
Feeding Condition	Fasted	
Vehicle / Formulation	100 mmol/L hydrochloric acid / Solution	
Method of Administration / Dose	Oral / 1.5 mg/kg as free form	
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / [redacted] MBq/mg (AL-IC-11141-0080)	
Sample/Analyte/Assay	Blood and Plasma/Radioactivity/Liquid scintillation counting	
Pharmacokinetic Parameters	**Oral Administration (n=3)**	
	Blood	**Plasma**
$t_{½}$ (h)	116±32.9	77.4[a]
t_{max} (h)	2.00 (2.00 – 4.00)[b]	4.00 (2.00 – 6.00)[b]
C_{max} (ng eq./mL)	75.9±7.02	103±6.16
t_{last} (h)	168±0.00	168±0.00
C_{last} (ng eq./mL)	2.03±0.37	2.03±0.92
$AUC_{(0-24h)}$ (ng eq.·h/mL)	955±94.4	1410±130
$AUC_{(0-t)}$ (ng eq.·h/mL)	1480±167	2060±288
$AUC_{(0-inf)}$ (ng eq.·h/mL)	1840±306	2320[a]

Parameters are shown as the mean ±SD except for t_{max}, which is presented as median with range in a parenthesis.

$AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, C_{last} = last measurable concentration, CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{last} = time of the last measurable concentration, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

a: Data based on single value (Animal No. 102M only).

b: Median (range).

Additional Information: This study also investigated the excretion of radioactivity (Section 2.6.5.13).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

Test Article: tasurgratinib free base

Rats (Toxicokinetics, 2 Weeks, Dose-Range Finding Study) **Study Number: T12097** **Location in CTD: 4.2.3.2.1**

Strain/Gender/Number of Animals	Wistar Hannover /Male and female/2 or 3
Feeding Condition	Diet: Solid chow, ad libitum. Water: Sterilized tap water, ad libitum.
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution
Method of Administration	Oral by gavage
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 14 days / 10, 30, 100, or 300 mg/kg/day[a]
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 14
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS

Pharmacokinetic Parameters

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)
10	Day 1	68.9	405	311	2540
	Day 14	80.5	542	446	3240
30	Day 1	116±24	778±144	1210±460	9280±3150
	Day 14	124±35	1020±180	392±48	3840±450
100	Day 1	310±58	2480±490	1630±650	16,500±4700
	Day 6[b]	1030	17,700	1520	20,000
300	Day 1	467±219	7890±3130	2280±500	36,700±4300

C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values represent the mean of 2 animals or mean ±SD of 3 animals. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib.

$AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a: Dose of free base.

b: C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values represent the mean of 2 animals.

Additional Information: Quantification was conducted by a qualified LC-MS/MS method.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Rats (Toxicokinetics, 4 Weeks) **Study Number: K13100** **Location in CTD: 4.2.3.2.2**

Strain/Gender/Number of Animals	Wistar Hannover /Male and female/4
Feeding Condition	Diet: Solid chow, ad libitum. Water: Sterilized tap water, ad libitum.
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution
Method of Administration	Oral by gavage
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 29 days / 2, 7, or 27 mg/kg/day
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 29
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS

Pharmacokinetic Parameters

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)
2	Day 1	5.46±0.98	35.8±4.7	20.8±5.0	155±41
	Day 29	6.62±3.68	49.0±21.3	21.6±7.4	177±38
7	Day 1	31.6±7.6	185±27	129±13	869±76
	Day 29	52.8±21.5	305±126	202±53	1320±220
27	Day 1	134±45	927±373	795±307	4710±1550
	Day 29	137±47	1400±980	677±178	5560±2130

C_{max} and $AUC_{(0\text{-}24h)}$ values represent the mean ±SD of 4 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib.

$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Additional Information: Quantification was conducted by a validated method described in Section 2.6.5.2 (Study No. B13006).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Rats (Toxicokinetics, 13 Weeks) **Study Number: B200206** **Location in CTD: 4.2.3.2.3**

Strain/Gender/Number of Animals	Sprague Dawley /Male and female/4
Feeding Condition	Diet: Solid chow, ad libitum. Water: Filtered and sterilized tap water, ad libitum.
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution
Method of Administration	Oral by gavage
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 91 days / 0.6, 2, or 5 mg/kg/day
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 91
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS

Pharmacokinetic Parameters of Tasurgratinib

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)
0.6	Day 1	1.97±0.593	5.90±1.78	5.27±1.31	50.2±6.24
	Day 91	3.89±1.36	34.1±17.4	7.25±1.80	67.9±8.17
2	Day 1	11.3±3.20	78.7±21.2	31.2±10.1	282±37.4
	Day 91	24.6±11.4	227±78.3	46.7±24.2	425±200
5	Day 1	36.1±6.90	239±53.9	133±36.3	1150±99.7
	Day 91	60.5±14.9	546±118	141±60.1	1460±348

Pharmacokinetic Parameters of M2

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)
0.6	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 91	NC	NC	NC	NC
2	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 91	0.110±0.0842	0.955±0.772	0.117±0.0575	0.874±0.741
5	Day 1	0.0754±0.0175	0.226±0.0526	0.237±0.0646	2.17±0.350
	Day 91	0.214±0.0952	2.02±0.926	0.367±0.182	3.71±1.28

C_{max} and $AUC_{(0\text{-}24h)}$ values represent the mean ±SD of 4 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib. NC means not calculated because almost all samples were below the quantification limit (BQL, tasurgratinib: <1 ng/mL, M2: <0.05 ng/mL).
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, BQL = below the quantification limit, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NC = not calculated.
Additional Information: Quantification was conducted by a validated method described in Section 2.6.5.2 (Study Nos. B13006, B18035, and B18037).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

Test Article: tasurgratinib free base

Dogs (Toxicokinetics, 2 Weeks, Dose-Range Finding Study) **Study Number: T13014** **Location in CTD: 4.2.3.2.4**

Strain/Gender/Number of Animals	Beagle /Male and female/1
Feeding Condition	Solid chow, approximately 200 g/day; Filtered tap water, ad libitum.
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution
Method of Administration	Oral by gavage
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 14 days / 3 or 30 mg/kg/day[a]
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 14
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS

Pharmacokinetic Parameters

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)
3	Day 1	206	2010	244	2530
	Day 14	285	3200	247	3770
30	Day 1	859	11,100	1340	14,300
	Day 14	835	14,400	793	12,100

C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values were obtained from 1 animal/sex/group. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib.

$AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a: Dose of free base.

Additional Information: Quantification was conducted by a qualified LC-MS/MS method.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Dogs (Toxicokinetics, 4 Weeks) **Study Number: T13032** **Location in CTD: 4.2.3.2.5**

Strain/Gender/Number of Animals	Beagle /Male and female/3 or 5				
Feeding Condition	Solid chow, approximately 250 g/day; Filtered tap water, ad libitum.				
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution				
Method of Administration	Oral by gavage				
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 28 days / 1.5, 5.4, or 27 mg/kg/day				
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 28				
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS				
Pharmacokinetic Parameters					
Dose (mg/kg)	**Day**	**Male**		**Female**	
		C_{max} (ng/mL)	**$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)**
1.5[a]	Day 1	73.2±7.5	842±185	80.1±14.2	765±121
	Day 28	93.7±23.4	983±296	110±28	1260±120
5.4[b]	Day 1	219±38	2890±280	344±25	3820±480
	Day 28	295±76	3640±610	334±52	4790±780
27[b,c]	Day 1	1010±240	11,700±2300	990±318	10,500±2900
	Day 28	NA	NA	NA	NA

Data represents the mean ±SD of 3 or 5 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib.

$AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA = not applicable.

a: C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values represent the mean ±SD of 3 animals.

b: C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values represent the mean ±SD of 5 animals.

c: The administration period of high-dose level was shortened to 13 days.

Additional Information: Quantification was conducted by a validated method described in Section 2.6.5.2 (Study No. B13007).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

Test Article: tasurgratinib succinate

Dogs (Toxicokinetics, 13 Weeks) **Study Number: B200205** **Location in CTD: 4.2.3.2.6**

Strain/Gender/Number of Animals	Beagle /Male and female/3				
Feeding Condition	Solid chow, 250 g/day; Filtered and sterilized tap water, ad libitum.				
Vehicle/Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid/Solution				
Method of Administration	Oral by gavage				
Dosing Regimen / Dose	Once daily for 91 days / 0.5, 1, or 2 mg/kg/day				
Sample/Assay Date	Plasma/Days 1 and 91				
Analyte / Assay	Tasurgratinib / LC-MS/MS				
Pharmacokinetic Parameters of Tasurgratinib					
Dose (mg/kg)	**Day**	**Male**		**Female**	
		C_{max} (ng/mL)	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**
0.5	Day 1	22.3±2.63	312±4.73	28.3±3.46	321±4.62
	Day 91	32.9±3.00	408±9.87	30.6±6.98	379±35.4
1	Day 1	44.1±5.35	661±78.0	51.0±11.6	697±41.4
	Day 91	64.4±10.2	844±62.6	69.1±17.1	932±135
2	Day 1	86.5±23.9	1230±403	96.0±4.80	1170±176
	Day 91	143±49.2	1370±512	101±6.01	1470±251
Pharmacokinetic Parameters of M2					
Dose (mg/kg)	**Day**	**Male**		**Female**	
		C_{max} (ng/mL)	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**
0.5	Day 1	0.181±0.0182	1.49±0.182	0.261±0.120	2.22±0.975
	Day 91	0.236±0.0610	1.89±0.179	0.205±0.0487	2.45±0.256
1	Day 1	0.368±0.199	4.39±1.38	0.572±0.236	7.32±3.21
	Day 91	0.413±0.124	5.73±1.87	0.624±0.346	7.51±3.31
2	Day 1	0.957±0.209	11.1±5.33	0.795±0.0277	8.68±3.44
	Day 91	0.960±0.351	8.41±3.50	0.830±0.0799	10.0±3.18

Data represents the mean ±SD of 3 animals. Each dose value is expressed as tasurgratinib succinate. Concentrations are expressed as the free base of tasurgratinib.
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
Additional Information: Quantification was conducted by a validated method described in Section 2.6.5.2 (Study Nos. B13007 and B18036).

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

Test Article: [^{14}C]tasurgratinib

Rats Study Number: 8362069 Location in CTD: 4.2.2.2.5

Strain/Gender/Number of Animals	Sprague Dawley (albino animal) and Lister-Hooded (partially-pigmented animal)/Male/Albino;7, partially-pigmented;9
Feeding Condition	Fasted
Vehicle / Formulation	0.1 mol/L hydrochloric acid / Solution
Method of Administration / Dose	Oral / 3 mg/kg as free form
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / [redacted] MBq/mg (AL-IC-11141-0080)
Analyte/Assay	Radioactivity/Whole body autoradiography and liquid scintillation counting (plasma [a])

Concentrations of Radioactivity in the Tissues of Male Albino Rats Following a Single Oral Administration of [^{14}C]Tasurgratinib

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g)						
	0.5 h	2 h	5 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Plasma [a,b]	36.3	20.2	82.0	1.11	1.49	1.15	ND
Blood	25.9	14.4	84.0	BLQ	BLQ	BLQ	RND
Adrenal cortex	252	152	1520	42.4	19.2	26.5	BLQ
Adrenal medulla	163	144	1120	13.8	BLQ	38.3	BLQ
Aortic wall	59.3	28.7	289	BLQ	50.3	56.1	71.0
Bile ducts and contents	1380	992	1910	37.6	35.3	RND	RND
Bone marrow	102	56.3	557	19.4	14.7	16.9	RND
Bone surface	41.4	103	291	BLQ	BLQ	18.4	RND
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	RND	RND	RND
Brown fat	76.3	32.2	403	BLQ	BLQ	14.6	RND
Bulbo-urethral gland	123	43.1	615	26.6	14.5	19.9	BLQ
Choroid plexus	102	32.2	752	BLQ	RND	RND	RND
Epididymis	BLQ	BLQ	101	20.4	14.3	26.9	RND
Exorbital lachrymal gland	95.6	47.1	755	91.7	38.9	49.4	BLQ
Harderian gland	57.6	47.6	598	229	104	68.6	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	79.2	29.3	654	65.2	47.5	50.0	BLQ
Kidney cortex (inner)	977	212	2100	57.4	38.1	44.3	BLQ
Kidney cortex (outer)	525	122	1030	35.3	24.9	44.6	BLQ
Kidney medulla	312	132	896	19.2	BLQ	BLQ	BLQ
Lens of the eye	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	RND

(Continued to next page)