目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略 5
2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略 5
2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.2.1 溶出試験 12
2.7.1.2.2 健康成人を対象とした食事の影響試験（003 試験，Part A） 12
2.7.1.2.3 健康成人を対象とした胃内 pH 上昇の影響試験（003 試験，Part B） 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.3.1 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ 16
2.7.1.3.2 申請製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響 16
2.7.1.3.3 申請製剤のバイオアベイラビリティに対する胃内 pH 上昇の影響 17
2.7.1.4 付録 18
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約 18
2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるタスルグラチニブの薬物動態パラメータ一覧 18
2.7.1.4.3 生体試料測定法バリデーションの要約 19

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
EDTA-2K	ethylenediamine-*N,N,N′,N′*-tetraacetic acid dipotassium salt dihydrate	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESI	electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ISR	incurred sample reanalysis	―
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SLE	supported liquid extraction	保持液抽出
SOP	standard operating procedure	標準業務手順書
SRM	selected reaction monitoring	選択反応モニタリング
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高濃度到達時間

2.7 臨床概要
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

本章では，製剤開発（2.7.1.1.1 項），生体試料の分析方法（2.7.1.1.4 項）及び in vitro での溶出挙動（2.7.1.2.1 項）を明らかにするために用いた方法を要約した。また，本薬の食事の影響（2.7.1.2.2 項）及び胃酸分泌抑制剤の影響（2.7.1.2.3 項）の検討についての概略を示した。全体を通しての結果の比較と解析は 2.7.1.3 項に述べた。

本薬の生物薬剤学特性の主な知見は以下のとおりである。

- 臨床試験製剤と申請製剤：[redacted] 種類の製剤が臨床試験に用いられた（[redacted]，[redacted]及び錠剤［[redacted]］）。このうち，錠剤［[redacted]］が申請製剤である。
- 申請製剤を含む [redacted] 種類の製剤は開発段階の溶出性の規格に適合している。
- 本薬の溶解度は pH に依存し，pH 上昇により低下する。しかし，胃酸分泌抑制剤併用時の薬物動態への影響は軽微であり，併用可能であると考える。
- 高脂肪食摂食下での服用によりタスルグラチニブ及び M2 の最高濃度（C_{max}）はそれぞれ約 33%及び約 47%低下し，投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は約 23%及び約 30%減少することから，高脂肪食後の服用は避けることが望ましいと考える。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

本薬は即放性製剤として開発され，[redacted]並びに[redacted]及び[redacted]の錠剤をあわせた計 [redacted] 種類の製剤が臨床試験に使用された。[redacted]は力価が[redacted]mg であり，国内第 1 相試験（用量漸増パート，101 試験）に用いられた。錠剤は力価が 35 mg のフィルムコーティング錠であり，[redacted]が 101 試験（拡張パート）に用いられた。[redacted]は[redacted]が異なり，食事の影響を検討した臨床薬理試験（003 試験）及び第 2 相試験（201 試験）に用いられた[redacted]から[redacted]への主な変更点は，[redacted]であり，これらの変更は[redacted]のために行われた。

[redacted]及び[redacted]の成分と分量をそれぞれ表 2.7.1-1，表 2.7.1-2 に示す。本薬の製剤開発に関するその他の情報は 2.3.P.2.2 項に示す。また，臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-1　臨床試験に使用した[redacted]の成分及び分量

[redacted]

表 2.7.1-2　臨床試験に使用した[redacted]の成分及び分量

[redacted]

表 2.7.1-3　臨床試験に用いた製剤の一覧

臨床試験番号 （実施場所）	試験名	相	剤形	含量	ロット番号
E7090-J081-101 （日本）	固形がん患者を対象とした臨床第 1 相試験	1	[redacted]		P46002ZZ, P53001ZZ, P58003ZZ
					P46003ZZ, P53002ZZ
					P47005ZZ, P54001ZZ, P59001ZZ, P62002ZZ
					P54002ZZ, P59002ZZ, P62003ZZ
					P63009ZZ
					P74002ZZ, P74003ZZ, P8Y009ZZ
E7090-J081-003 （日本）	健康成人を対象とした食事の影響及び薬物相互作用を評価する臨床薬理試験	1	錠剤 ([redacted])	35 mg	P97006ZZ
E7090-J000-201 （日本）	*FGFR2*融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした臨床第 2 相試験	2	錠剤 ([redacted])	35 mg	P97005ZZ, P97007ZZ, P08003ZZ
E7090-J000-201 （中国）			錠剤 ([redacted])	35 mg	P97005ZZ, P97006ZZ, P04001ZZ, P04002ZZ, P08001ZZ, P08002ZZ, P0Y001ZZ

2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響，胃内 pH 上昇の影響については，健康成人を対象とした 003 試験において検討した。

2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略

各臨床試験で使用した製剤の剤形及び処方とそれらの溶出試験の概略を図 2.7.1-1 に示す。

本薬の臨床試験には[redacted]及び錠剤を使用したが，[redacted]は臨床初期の 101 試験の用量漸増パートでのみ使用した。一方，[redacted]は 101 試験の拡張パート以降全ての臨床試験において使用した。市販予定の錠剤は，有効性を検証する 201 試験及び食事の影響を検討した 003 試験で使用された製剤と同一処方（[redacted]）であることから，生物学的同等性試験は不要と判断した。

[redacted]及び[redacted]の錠剤は開発段階の溶出性の規格に適合している。各ロットの溶出試験結果は 2.3.P.5.4 項に示す。[redacted]は[redacted]である。事前検討により速やかな溶出性を示すことが認められたため溶出性の規格は設けられていないが，[redacted]の溶出性の規格に適合していることが確認されている。

[redacted]

図 2.7.1-1 開発段階におけるタスルグラチニブ製剤の変遷と溶出性の比較

2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略

生体試料（血漿又は尿）中タスルグラチニブ及び代謝物 M2，並びにリファンピシン及びラベプラゾールの濃度測定法は，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて，高感度かつ特異的な再現性の高い定量法を確立しバリデートした。その分析法バリデーションの要約は付録 2.7.1.4.3 に示す。

全てのバリデーションは分析法ガイダンス，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知，平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号），Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation（FDA, May 2001 及び May 2018）及び Guideline on Bioanalytical Method Validation（EMA, July 2011）及び SOP 等に従って実施した。

血漿，尿，全血及び糞中等の[^{14}C]タスルグラチニブ及び代謝物を含む全放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用い計測した。

2.7.1.1.4.1 タスルグラチニブ及び M2 測定法

2.7.1.1.4.1.1 血漿中タスルグラチニブ濃度測定法（報告書番号 B13009 及び B14011）［添付資料 5.3.1.4.1 及び 5.3.1.4.2］

サンプラネット社において，ヒト血漿中タスルグラチニブの濃度測定法を確立しバリデートした。当該測定法の検量線範囲は 1.00～3000 ng/mL であった。前処理は，50 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）に内標準物質（タスルグラチニブ-d_4）を添加後，除タンパク法で行った。測定は，LC-MS/MS を用いて，正イオンエレクトロスプレーイオン化（ESI）法による選択反応モニタリング（SRM）モードにより，タスルグラチニブ及タスルグラチニブ-d_4 に特徴的なプリカーサーとプロダクトイオンの組み合わせ，*m/z* 588 → 232 及び *m/z* 592 → 236 をそれぞれ検出することで行った。

タスルグラチニブ（評価濃度：3.00 及び 2500 ng/mL）は，血漿中では少なくとも室温で 24 時間，–15°C 以下で 370 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。また，全血中では室温で 2 時間，注入試料中では 4°C で 97 時間安定であった。

2.7.1.1.4.1.2 尿中タスルグラチニブ濃度測定法（報告書番号 B14012）［添付資料 5.3.1.4.3］

サンプラネット社において，ヒト尿中タスルグラチニブの濃度測定法を，LC-MS/MS を用いて確立し，バリデートした。当該測定法の検量線範囲は 1.00～3000 ng/mL であった。前処理は，エタノールを添加した尿（尿／エタノール，10:3, v/v）を 65 µL 使用し，内標準物質を添加後，有機溶媒及び水の混液で希釈して行った。測定は 2.7.1.1.4.1.1 項と同様に行った。

タスルグラチニブ（評価濃度：3.00 及び 2500 ng/mL）は，尿／エタノール（10:3，v/v）中では，少なくとも室温で 48 時間，–65°C 以下で 370 日間安定であった。また，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。なお，尿中では，室温で 48 時間，注入試料中では 4°C で 95 時間安定であった。

2.7.1.1.4.1.3 血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度測定法（報告書番号 B15002 及び B19030）［添付資料 5.3.1.4.4 及び 5.3.1.4.8］

サンプラネット社において，ヒト血漿中タスルグラチニブと M2 の同時測定法を開発しバリデートした。当該測定法のタスルグラチニブ及び M2 の検量線範囲はそれぞれ 0.250～500 ng/mL 及び 0.500～400 ng/mL であった。前処理は，100 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）に内標準物質（タスルグラチニブ-d_4 及び M2-d_3）を添加後，固相抽出法で行った。測定は，LC-MS/MS を用いて，正イオン ESI 法による SRM モードにより，タスルグラチニブ及びタスルグラチニブ-d_4 に加えて，M2 及び M2-d_3 に特徴的なプリカーサーとプロダクトイオンの組み合わせ，*m/z* 544 → 188 及び *m/z* 547 → 188 をそれぞれ検出することで行った。

タスルグラチニブ（評価濃度：0.750 及び 400 ng/mL）及び M2（同：1.50 及び 320 ng/mL）は，血漿中では少なくとも室温で 24 時間，–15°C 以下で 422 日間安定であり，凍結融解を 6 回繰り返しても安定であった。また，全血中では室温で 2 時間，注入試料中では 4°C で 96 時間安定であった。

2.7.1.1.4.1.4 血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度測定法-高感度法（報告書番号 B19020）［添付資料 5.3.1.4.5］

サンプラネット社において，ヒト血漿中タスルグラチニブ及び M2 の定量下限をいずれも 0.0250 ng/mL としたより高感度な同時測定法を開発しバリデートした。当該測定法のタスルグラチニブ及び M2 の検量線範囲はいずれも 0.0250～50.0 ng/mL であった。前処理は，100 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）に内標準物質（タスルグラチニブ-d_4 及び M2-d_3）を添加後，除タンパク法で行った。LC-MS/MS 測定は 2.7.1.1.4.1.3 項と同様な方法で行った。

タスルグラチニブ及び M2（評価濃度：いずれも 0.0750 及び 40.0 ng/mL）は，血漿中では少なくとも室温で 25 時間，–15°C 以下で 366 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。また，全血中では室温で 2 時間，注入試料中では 4°C で 6 日間安定であった。

2.7.1.1.4.1.5 血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度測定法（報告書番号 8417-077 及び 8417-077_addendum1）［添付資料 5.3.1.4.9 及び 5.3.1.4.10］

[redacted] 社（中国）において，ヒト血漿中タスルグラチニブ及び M2 の同時測定法を開発しバリデートした。当該測定法のタスルグラチニブ及び M2 の検量線範囲はそれぞれ 0.250～500 ng/mL 及び 0.500～400 ng/mL であった。前処理は，100 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）に内標準物質（タスルグラチニブ-d_4 及び M2-d_3）を添加後，保持液抽出（SLE）法で行った。LC-MS/MS 測定は 2.7.1.1.4.1.3 項と同様な方法で行った。

タスルグラチニブ（評価濃度：0.750 及び 400 ng/mL）及び M2（同：1.50 及び 320 ng/mL）は，血漿中では少なくとも室温で 25 時間，–30～–10°C 及び–80～–60°C で 957 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。また，全血中では室温及び氷冷下で 2 時間，注入試料中では 2～8°C で 141 時間安定であった。

2.7.1.1.4.1.6 血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度測定法（報告書番号 8418587）［添付資料 5.3.1.4.20］

[redacted] 社（英国）においても，ヒト血漿中タスルグラチニブ及び M2 の同時測定法を開発しバリデートした。当該分析法のタスルグラチニブ及び M2 の検量線範囲は 0.250～500 ng/mL 及び 0.500～400 ng/mL であった。前処理は，25 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム又はリチウム）に内標準物質（タスルグラチニブ-d_4 及び M2-d_3）を添加後，固相抽出法で行った。LC-MS/MS 測定は 2.7.1.1.4.1.3 項と同様な方法で行った。

タスルグラチニブ（評価濃度：0.750 及び 400 ng/mL）及び M2（同：1.50 及び 320 ng/mL）は，血漿中では少なくとも室温で 24 時間，–30～–10°C 及び–90～–50°C で 260 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。全血中では室温及び氷冷下で 2 時間，注入試料中では 2～8°C で 123 時間安定であった。

2.7.1.1.4.1.7 施設間クロスバリデーション（報告書番号 B21017）［添付資料 5.3.1.4.11］

[redacted] 社（中国）とサンプラネット社間でクロスバリデーションを実施した。サンプラネット社で調製した QC 試料（4 濃度，各 n=6）を [redacted] 社へ送付し，[redacted] 社で測定した結果とあらかじめサンプラネット社で測定した結果を比較した。その結果，両施設の定量値の差は ±15%以内であった。

2.7.1.1.4.2 タスルグラチニブ及び M2 の真度及び精度

ヒト血漿及び尿中タスルグラチニブ及び M2 の測定法の真度及び精度の一覧を表 2.7.1-4 に示す。その結果，各測定法の真度及び精度は，それぞれ±15%以内及び 15%以下（定量下限においては真度及び精度は±20%以内及び 20%以下）の合格基準を満たすものであった。

表 2.7.1-4　ヒト血漿及び尿中タスルグラチニブ及び M2 の真度及び精度

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定対象物質	検量線範囲 (ng/mL)	真度(%) 日内変動	真度(%) 日間変動	精度(%) 日内変動	精度(%) 日間変動
B13009 [5.3.1.4.1]	血漿	タスルグラチニブ	1.00～3000	–3.7～1.0	0.0～7.0	≤ 4.7	≤ 9.1
B14012 [5.3.1.4.3]	尿／エタノール (10:3, v/v)	タスルグラチニブ	1.00～3000	–0.8～7.0	–2.0～3.0	≤ 3.9	≤ 5.8
B15002 [5.3.1.4.4]	血漿	タスルグラチニブ	0.250～500	–2.5～10.3	–1.6～10.0	≤ 10.1	≤ 11.6
		M2	0.500～400	–3.8～7.0	–6.8～5.8	≤ 9.8	≤ 8.4
B19020 [5.3.1.4.5]	血漿	タスルグラチニブ	0.0250～50.0	–2.5～7.4	0.8～9.7	≤ 7.6	≤ 5.3
		M2	0.0250～50.0	–2.1～5.0	–3.3～3.7	≤ 6.3	≤ 4.6
8417-077 [5.3.1.4.9]	血漿	タスルグラチニブ	0.250～500	–1.6～8.8	–0.7～3.6	≤ 8.9	≤ 6.3
		M2	0.500～400	–4.7～6.4	–0.7～1.9	≤ 5.4	≤ 6.0
8418587 [5.3.1.4.20]	血漿	タスルグラチニブ	0.250～500	–9.0~10.0	–6.8～4.0	≤ 11.9	≤ 9.8
		M2	0.500～400	–8.8～4.0	–6.6～1.3	≤ 12.4	≤ 7.4

2.7.1.1.4.3 タスルグラチニブ及び M2 の安定性

生体試料中タスルグラチニブ及び M2 の安定性結果の一覧を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5　ヒト血漿及び尿中タスルグラチニブ及び M2 の安定性

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定対象物質	評価濃度 (ng/mL)	保存条件	保存期間
B13009 [5.3.1.4.1] B14011 [5.3.1.4.2]	血漿	タスルグラチニブ	3.00, 2500	室温	24時間
				凍結融解	5回
				–15°C以下	370時間
B15002 [5.3.1.4.4] B19030 [5.3.1.4.8]	血漿	タスルグラチニブ M2	0.750, 400 1.50, 320	室温	24時間
				凍結融解	6回
				–15°C以下	422時間
B19020 [5.3.1.4.5]	血漿	タスルグラチニブ M2	0.0750, 40.0 0.0750, 40.0	室温	25時間
				凍結融解	5回
				–15°C以下	366時間
8417-077 [5.3.1.4.9, 5.3.1.4.10]	血漿	タスルグラチニブ M2	0.750, 400 1.50, 320	室温	25時間
				凍結融解	5回
				–30～–10°C	957日間

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定対象物質	評価濃度 (ng/mL)	保存条件	保存期間
				–80～–60°C	957日間
8418587 [5.3.1.4.20]	血漿	タスルグラチニブ M2	0.750, 400 1.50, 320	室温	24時間
				凍結融解	5回
				–30～–10°C	260日間
				–90～–50°C	260日間
B14012 [5.3.1.4.3]	尿	タスルグラチニブ	3.00, 2500	室温	48時間
	尿／エタノール（10:3, v/v）			室温	48時間
				凍結融解	5回
				–65°C以下	370日間

2.7.1.1.4.4 併用薬の測定法概略

2.7.1.1.4.4.1 リファンピシン濃度測定法（報告書番号 B19008）［添付資料 5.3.1.4.15］

ヒト血漿中リファンピシン濃度測定は，バリデートされた LC-MS/MS 法で行った。当該測定法は，20 µL の血漿（抗凝固剤：EDTA-2K）を使用して前処理を行った結果，検量線範囲は 25.0～10,000 ng/mL であった。また，血漿中では少なくとも室温で 6 時間，–15°C 以下で 409 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。さらに，全血中では室温 2 時間安定であった。

2.7.1.1.4.4.2 ラベプラゾールナトリウム濃度測定法（報告書番号 GB06095V, GB03069V 及び NB20113D）［添付資料 5.3.1.4.16, 5.3.1.4.17 及び 5.3.1.4.14］

ヒト血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度測定は，バリデートされた LC-MS/MS 法で行った。当該測定法は，110 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）／1%ジエチルアミン（10:1, v/v）を使用して前処理を行った結果，検量線範囲は 0.500～500 ng/mL であった。また，ジエチルアミン添加血漿中では少なくとも室温で 48 時間，–20°C で 6 ヵ月間安定であり，凍結融解を 3 回繰り返しても安定であった。

2.7.1.1.4.5 併用薬の真度及び精度

ヒト血漿中リファンピシン及びラベプラゾールナトリウム測定法の真度及び精度を表 2.7.1-6 に示す。全てにおいて真度及び精度はそれぞれ±15%以内及び 15%以下（定量下限においては真度及び精度は±20%以内及び 20%以下）の合格基準を満たすものであった。

表 2.7.1-6　ヒト血漿中併用薬の真度及び精度

バリデーション報告書番号 [添付資料]	生体試料	測定対象物質	検量線範囲 (ng/mL)	真度(%) 日内変動	真度(%) 日間変動	精度(%) 日内変動	精度(%) 日間変動
B19008 [5.3.1.4.15]	血漿	リファンピシン	25.0～10,000	–11.5～–4.5	–8.6～–4.6	≤4.2	≤7.9
GB06095V [5.3.1.4.16]	血漿／1%ジエチルアミン（10:1, v/v）	ラベプラゾールナトリウム	0.500～500	–1.1～2.2	–11.2～4.2	≤5.6	≤9.5
NB20113D [5.3.1.4.14]	血漿／1%ジエチルアミン（10:1, v/v）	ラベプラゾールナトリウム	0.500～500	–3.8～2.1	NA	≤7.4	NA

NA＝ 該当せず

2.7.1.1.4.6 臨床試験に使用した測定法

各臨床試験の濃度測定に使用した測定法一覧を表 2.7.1-7に示す。各臨床試験においてincurred sample reanalysis（ISR）を評価したところ，あらかじめ定めた基準を全て満たした。以上のことから，使用した測定法は再現性のあることが検証された。また，測定はタスルグラチニブ及びM2 の安定性が担保された期間内に実施された。

201 試験の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度測定は，サンプラネット社と [redacted] 社（中国）で実施され，その2施設は，クロスバリデーション試験で定量値に差がないことが確認された（2.7.1.1.4.1.7 項参照）。

表 2.7.1-7　各臨床試験における濃度測定の概略

臨床試験番号	濃度測定報告書番号［添付資料］	バリデーション報告書番号 [添付資料]	測定施設	測定方法	生体試料	使用量 (μL)	測定対象物質	定量下限 (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)	ISR結果 乖離率が20%以内の割合 (passed/tested)
101試験	B14019 [5.3.1.4.6]	B13009 [5.3.1.4.1]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	血漿	50	タスルグラチニブ	1.00	1.00～3000	NA
		B15002 [5.3.1.4.4]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	血漿	100	タスルグラチニブ M2	0.250 0.500	0.250～500 0.500～400	100% (88/88) 100% (88/88)
	B14020 [5.3.1.4.7]	B14012 [5.3.1.4.3]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	尿／エタノール（10:3, v/v）	65	タスルグラチニブ	1.00	1.00～3000	NA
201試験	B19031 [5.3.1.4.18]	B15002 [5.3.1.4.4]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	血漿	100	タスルグラチニブ M2	0.250 0.500	0.250～500 0.500～400	96.9% (31/32) 100% (30/30)
	8419-433 [5.3.1.4.19]	8417-077 [5.3.1.4.9]	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	100	タスルグラチニブ M2	0.250 0.500	0.250～500 0.500～400	97.9% (46/47) 91.8% (45/49)
003試験	B20020 [5.3.1.4.12]	B19020 [5.3.1.4.5]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	血漿	100	タスルグラチニブ M2	0.0250 0.0250	0.0250～50.0 0.0250～50.0	99.1% (113/114) 99.1% (113/114)
	B20021 [5.3.1.4.13]	B19008 [5.3.1.4.15]	Sunplanet Co., Ltd.	LC-MS/MS	血漿	20	リファンピシン	25.0	25.0～10,000	100% (6/6)
	NB20113D [5.3.1.4.14]	GB06095V [5.3.1.4.16]	[redacted]	LC-MS/MS	血漿／1%ジエチルアミン（10:1, v/v）	110	ラベプラゾールナトリウム	0.500	0.500～500	NA
002試験	8418588 (CSR 16.2.5) [5.3.3.1.1]	8418587 [5.3.1.4.20]	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	25	タスルグラチニブ M2	0.250 0.500	0.250～500 0.500～400	100% (24/24) 100% (23/23)

CSR = 治験総括報告書, ISR = incurred sample reanalysis, LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析, NA = 該当せず

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

臨床試験で使用された[redacted]及び錠剤（[redacted]）の溶出試験法はパドル法（毎分 50 回転）であり，試験液には[redacted]では[redacted]mL を，錠剤（[redacted]）では 0.1 mol/L 塩酸 900 mL を用いた。全ての[redacted]は開発段階での規格（[redacted]）を満たした。溶出試験結果は 2.3.P.5.4 ロット分析に示す。

2.7.1.2.2 健康成人を対象とした食事の影響試験（003 試験，Part A）

健康成人 14 例を対象として，本薬を単回経口投与した際のタスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を非盲検，無作為化，3 期試験により検討した。被験者は無作為化され，2 種類の投与順序（絶食下投与，高脂肪食摂食下投与，低脂肪食摂食下投与又は，高脂肪食摂食下投与，絶食下投与，低脂肪食摂食下投与）のいずれかに従い，本薬 35 mg を各投与期の Day 1 に単回経口投与した。高脂肪食は約 800～1000 kcal，かつ，総カロリーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 50%，低脂肪食は約 400～500 kcal，かつ，総カロリーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 25%とした。なお，高脂肪食摂食下投与と絶食下投与で薬物動態（PK）及び安全性データは，事前に規定した顕著な差異（絶食下投与に対する高脂肪食摂食下投与の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の点推定値が 0.5 未満又は 2.0 超え）に該当しなかったため，低脂肪食摂食下投与は実施しなかった。なお，1 期（絶食下投与）終了後，有害事象により 1 例脱落したため，高脂肪食摂食下投与は 13 例で評価を行った。

本薬 35 mg を健康成人に絶食下又は高脂肪食摂食下に単回投与した際のタスルグラチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-2，薬物動態パラメータの要約及び比較結果を表 2.7.1-8 に示した。

高脂肪食摂食下に本薬 35 mg を投与した結果，血漿中タスルグラチニブの C_{max} は約 33%低下し，最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 3 時間から 4 時間に遅延した。投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの AUC（$AUC_{(0-t)}$）及び $AUC_{(0-inf)}$は摂食下投与により約 23%減少した。血漿中 M2 の C_{max} は約 47%低下し，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は摂食下投与により約 30%減少したが，t_{max} は絶食下投与と食後投与で類似していた。これらの結果から，高脂肪食は本薬の吸収速度及び吸収量に影響を及ぼすと考えられた。

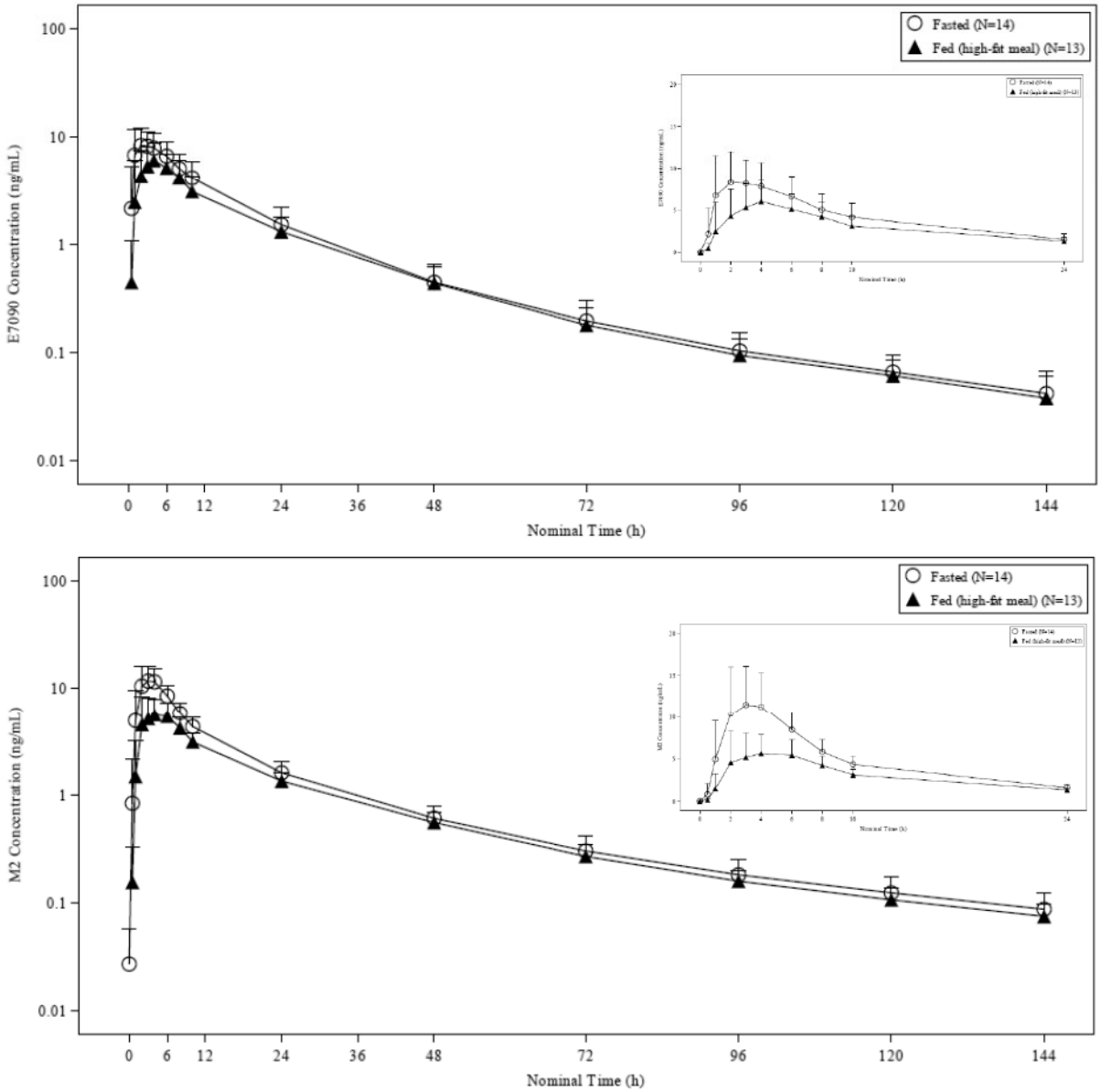


図 2.7.1-2 健康成人に本薬 35 mg を絶食下又は高脂肪食摂食下に単回投与した際の平均血漿中タスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）濃度推移（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

E7090 = タスルグラチニブ

（添付資料 5.3.3.4.1 の Figure 14.2.1 及び Figure 14.2.4 を引用）

表 2.7.1-8 健康成人に本薬 35 mg を絶食下又は高脂肪食摂食下に単回投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ及び比較結果（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

Pharmacokinetic Parameter		Tasurgratinib		M2	
		Tasurgratinib Fasted (N=14)	Tasurgratinib Fed (N=13)	Tasurgratinib Fasted (N=14)	Tasurgratinib Fed (N=13)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	10.4 (3.82)	7.21 (2.60)	12.9 (4.98)	6.98 (2.45)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	0.672 (0.567, 0.797)		0.532 (0.467, 0.606)	
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	3.00 (1.00, 6.00)	4.00 (1.00, 8.00)	3.50 (2.00, 6.00)	4.00 (2.00, 8.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	133 (44.4)	103 (33.2)	161 (40.7)	112 (23.6)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	0.768 (0.695, 0.849)		0.699 (0.643, 0.761)	
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	135 (45.0)	105 (33.9)	165 (42.2)	115 (24.1)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	0.771 (0.699, 0.851)		0.702 (0.646, 0.763)	
$t_{½}$ (h)	Mean (SD)	30.3 (4.94)	28.4 (1.99)	34.5 (3.22)	33.5 (3.48)

AUC = area under the concentration-time curve, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CI = confidence interval, C_{max} = maximum observed concentration, LS = least squares, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
a: Fed (high-fat meal) / Fasted

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.4 及び Table 14.2.7 を引用）

2.7.1.2.3 健康成人を対象とした胃内 pH 上昇の影響試験（003 試験，Part B）

健康成人 14 例を対象として，本薬と胃酸分泌抑制剤（ラベプラゾール 20 mg）を併用投与した際のタスルグラチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす胃酸分泌抑制剤の影響を非盲検試験により検討した。被験者は Day 1 に本薬 35 mg を単独で単回投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 7～10 にラベプラゾール 20 mg を単独で反復投与した。ラベプラゾールの定常状態下で Day 11 に本薬とラベプラゾールを併用投与した。

本薬単独投与及びラベプラゾール併用投与した際のタスルグラチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-3 に，薬物動態パラメータの要約及び比較結果を表 2.7.1-9 に示した。

血漿中タスルグラチニブ及び M2 の C_{max} 並びに M2 の t_{max} は，本薬単独投与及びラベプラゾール併用投与で類似していた。ラベプラゾール併用により，血漿中タスルグラチニブの t_{max} の中央値は 4 時間から 6 時間に遅延したが，最小値及び最大値は，両者で概ね類似していた。タスルグラチニブの $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は 8%増加，M2 の $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は 17%～18%増加した。本薬単独投与に対するラベプラゾール併用時の M2 の $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 1.26 及び 1.27 であり，併用投与の影響が無いと判断する基準の上限である 1.25 を

わずかに上回った程度であった。したがって，胃酸分泌抑制剤のような胃内 pH を上昇させる薬剤との併用は可能と考えられた。

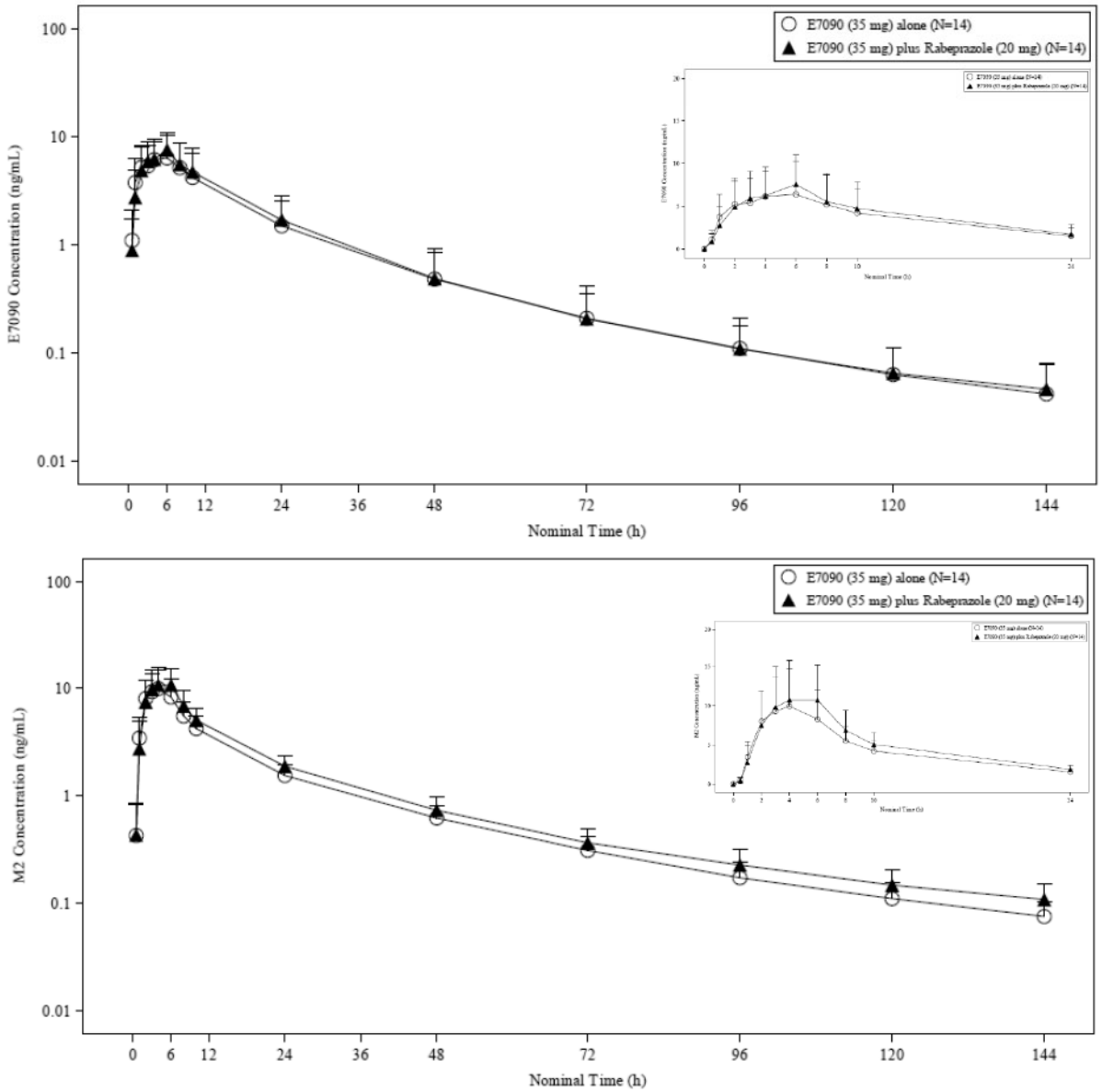


図 2.7.1-3 健康成人に本薬 35 mg を単独で単回投与又はラベプラゾール 20 mg 併用投与した際の平均血漿中タスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）濃度推移（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

E7090 = タスルグラチニブ

（添付資料 5.3.3.4.1 の Figure 14.2.2 及び Figure 14.2.5 を引用）

表 2.7.1-9 健康成人に本薬 35 mg を単独で単回投与又はラベプラゾール 20 mg 併用投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ及び比較結果（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

Pharmacokinetic Parameter		Tasurgratinib		M2	
		Tasurgratinib alone (N=14)	Tasurgratinib plus Rabeprazole (N=14)	Tasurgratinib alone (N=14)	Tasurgratinib plus Rabeprazole (N=14)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	7.68 (3.75)	8.16 (3.74)	10.7 (4.36)	11.7 (4.92)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	1.07 (0.917, 1.25)		1.09 (0.964, 1.24)	
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	4.00 (1.00, 8.00)	6.00 (2.00, 8.00)	4.00 (2.00, 8.00)	4.00 (3.00, 8.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	123 (70.2)	133 (72.2)	149 (46.5)	176 (58.6)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	1.08 (0.996, 1.18)		1.17 (1.09, 1.26)	
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	125 (71.0)	135 (72.9)	153 (47.5)	182 (60.9)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	1.08 (0.995, 1.17)		1.18 (1.10, 1.27)	
$t_{½}$ (h)	Mean (SD)	29.6 (3.92)	29.1 (3.59)	31.8 (3.54)	35.0 (4.15)

AUC = area under the concentration-time curve, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CI = confidence interval, C_{max} = maximum observed concentration, LS = least squares, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
a: Tasurgratinib plus Rabeprazole / Tasurgratinib alone

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.5 及び Table 14.2.8 を引用）

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 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

市販予定の錠剤は，有効性を検証する第 2 相試験（201 試験）及び食事の影響を検討した臨床薬理試験（003 試験）で使用された製剤と同一処方であることから，生物学的同等性試験は不要と判断した。

2.7.1.3.2 申請製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については，35 mg 錠（[redacted]）を用いて検討した（003 試験，2.7.1.2.2 項）。

高脂肪食摂食下に本薬 35 mg を投与した結果，絶食下投与と比較して，血漿中タスルグラチニブの C_{max} は約 33%低下し，t_{max} の中央値は 3 時間から 4 時間に遅延，AUC は約 23%減少した。血漿中 M2 の C_{max} は約 47%低下し，AUC は約 30%減少したが，t_{max} は絶食下投与と摂食下投与で類似していた。絶食下投与に対する食後投与時のタスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0-inf)}$ の 90%

信頼区間の下限はそれぞれ 0.699 及び 0.646 であり，生物学的同等性の基準の下限である 0.8 を下回った。高脂肪食による吸収速度及び吸収量への影響が認められたことから，高脂肪食と同時又は摂食後の本薬の服用は避けることが望ましいと考えられたが，高脂肪食での影響はそれほど大きくなかったため，高脂肪食以外の食事であれば，食前・食後いずれでも投与可能であると考えられた。

2.7.1.3.3 申請製剤のバイオアベイラビリティに対する胃内 pH 上昇の影響

in vitro 溶出性試験において，本薬の溶解度は pH 依存性を示し，pH の上昇に伴って溶解度は低下した（2.3.P.2.2 項）。本薬 35 mg を単回投与した際の PK に対するラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の反復投与の影響を評価した（003 試験，2.7.1.2.3 項）。ラベプラゾールと併用投与した場合，血漿中タスルグラチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 7%及び 8%増加した。血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 9%及び 17%～18%増加した。本薬単独投与に対するラベプラゾール併用時の M2 の $AUC_{(0\text{-}t)}$ 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 1.26 及び 1.27 であった。併用投与の影響が無いと判断する基準の上限である 1.25 をわずかに上回った程度であることから，胃酸分泌抑制剤のような胃内 pH を上昇させる薬剤との併用は可能と考えられた。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約

試験の種類	試験実施 計画書番号	添付場所	治験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況報告書の種類
臨床薬理試験	E7090-J081-003[b]	5.3.3.4.1	食事の影響	非盲検，クロスオーバー	本薬 35 mg を絶食下，高脂肪食摂食下に単回経口投与	14 例	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書
			薬物相互作用（胃酸分泌抑制剤）	非盲検	Day 1 に本薬 35 mg を単独単回経口投与，Day 7～Day 10 にラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回投与，Day 11 に本薬 35 mg 及びラベプラゾール 20 mg を併用投与	14 例	健康成人	単回×2 回	

a: 治験薬が投与された被験者数
b: E7090-J081-003 試験では，食事の影響，胃酸分泌抑制剤との相互作用の他に，CYP3A 誘導剤との相互作用試験を検討した（2.7.2.2.2.4.3 項参照）。

2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるタスルグラチニブの薬物動態パラメーター一覧

試験実施 計画書番号	投与量 （例数）	投与条件	Tasurgratinib					M2				
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)
E7090-J081-003[a]	35 mg 単回 (N=14)	絶食下投与	10.4 (3.82)	3.00 (1.00, 6.00)	133 (44.4)	135 (45.0)	30.3 (4.94)	12.9 (4.98)	3.50 (2.00, 6.00)	161 (40.7)	165 (42.2)	34.5 (3.22)
		高脂肪食摂食下[b]	7.21 (2.60)	4.00 (1.00, 8.00)	103 (33.2)	105 (33.9)	28.4 (1.99)	6.98 (2.45)	4.00 (2.00, 8.00)	112 (23.6)	115 (24.1)	33.5 (3.48)
		本薬単独投与	7.68 (3.75)	4.00 (1.00, 8.00)	123 (70.2)	125 (71.0)	29.6 (3.92)	10.7 (4.36)	4.00 (2.00, 8.00)	149 (46.5)	153 (47.5)	31.8 (3.54)
		ラベプラゾール併用投与	8.16 (3.74)	6.00 (2.00, 8.00)	133 (72.2)	135 (72.9)	29.1 (3.59)	11.7 (4.92)	4.00 (3.00, 8.00)	176 (58.6)	182 (60.9)	35.0 (4.15)

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び$t_{½}$は算術平均値（標準偏差），t_{max}は中央値（最小値，最大値）を示す。
AUC = area under the concentration-time curve, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, C_{max} = maximum observed concentration, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
a: E7090-J081-003 試験では，食事の影響，胃酸分泌抑制剤との相互作用の他に，CYP3A 誘導剤との相互作用試験を検討した（2.7.2.2.2.4.3 項参照）。
b: n=13

2.7.1.4.3 生体試料測定法バリデーションの要約

報告書番号	B13009	B14012	B15002
添付資料	5.3.1.4.1	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4
表題	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of E7090 in Human Plasma by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of E7090 in Human Urine by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of E7090 and Its Metabolite M2 in Human Plasma by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry
測定対象物質	tasurgratinib	tasurgratinib	tasurgratinib, M2
内標準物質	tasurgratinib-d_4	tasurgratinib-d_4	tasurgratinib-d_4, M2-d_3
生体試料	ヒト血漿	ヒト尿／エタノール（10:3, v/v）	ヒト血漿
抽出方法	除タンパク法	希釈法	固相抽出法
測定方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰方法	直線，重み $1/x^2$	直線，重み $1/x^2$	直線，重み $1/x^2$
サンプル量	50 µL	65 µL	100 µL
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	tasurgratinib：0.250 ng/mL M2：0.500 ng/mL
検量線範囲	1.00～3000 ng/mL	1.00～3000 ng/mL	tasurgratinib：0.250～500 ng/mL M2：0.500～400 ng/mL
選択性	影響なし	影響なし	影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし	影響なし	影響なし
希釈再現性	10 倍	10 倍	10 倍，100 倍
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし	影響なし	影響なし
回収率	tasurgratinib：97.1%～98.7% tasurgratinib-d_4：100.5%	該当せず	tasurgratinib：85.1%～90.5% tasurgratinib-d_4：78.0%～84.1% M2：68.3%～77.3% M2-d_3：77.4%～85.5%
安定性	血漿：24 時間（室温） 血漿：370 日間（–15℃ 以下）[a] 凍結融解：5 回 注入試料：97 時間（4℃） 全血：2 時間（室温）[a]	尿：48 時間（室温） エタノール添加尿 [b]：48 時間（室温） エタノール添加尿 [b]：370 日間（–65℃ 以下） 凍結融解（エタノール添加尿 [b]）：5 回 注入試料：95 時間（4℃）	血漿：24 時間（室温） 血漿：422 日間（–15℃ 以下）[c] 凍結融解：6 回 注入試料：96 時間（4℃） 全血：2 時間（室温）
溶液中安定性	tasurgratinib 原液及び溶液：24 時間（室温）[d] tasurgratinib 原液及び溶液：184 日間（2～8℃）[a]	該当せず	M2 原液及び溶液：24 時間（室温） M2 原液及び溶液：198 日間（–65℃ 以下）

a: B14011 [5.3.1.4.2]
b: ヒト尿／エタノール（10:3, v/v）
c: B19030 [5.3.1.4.8]
d: B13006 [4.2.2.1.1]

2.7.1.4.3 生体試料測定法バリデーションの要約

報告書番号	B19020	8417-077	8418587
添付資料	5.3.1.4.5	5.3.1.4.9	5.3.1.4.20
表題	Validation of a Highly Sensitive Assay Method for the Determination of E7090 and Its Metabolite M2 in Human Plasma by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry	Validation of a Method for the Determination of E7090 and M2 in Human Plasma Using Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection	Validation of a Method for the Determination of E7090 and E7090-M2 in Human Plasma Using Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection
測定対象物質	tasurgratinib，M2	tasurgratinib，M2	tasurgratinib，M2
内標準物質	tasurgratinib-d_4，M2-d_3	tasurgratinib-d_4，M2-d_3	tasurgratinib-d_4，M2-d_3
生体試料	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿
抽出方法	除タンパク法	保持液抽出（SLE）法	固相抽出法
測定方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰方法	直線，重み $1/x^2$	直線，重み $1/x^2$	直線，重み $1/x^2$
サンプル量	100 µL	100 µL	25 µL
定量下限	0.0250 ng/mL	tasurgratinib：0.250 ng/mL M2：0.500 ng/mL	tasurgratinib：0.250 ng/mL M2：0.500 ng/mL
検量線範囲	0.0250～50.0 ng/mL	tasurgratinib：0.250～500 ng/mL M2：0.500～400 ng/mL	tasurgratinib：0.250～500 ng/mL M2：0.500～400 ng/mL
選択性	影響なし	影響なし	影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰあり	影響なし	ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰあり
希釈再現性	10 倍，100 倍	20 倍	25 倍
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし	影響なし	影響なし
回収率	tasurgratinib：102.0%～104.7%，tasurgratinib-d_4：103.6%～104.9% M2：103.5%～116.6%，M2-d_3：104.5%～110.1%	tasurgratinib：85.9%～88.2%，tasurgratinib-d_4：89.2% M2：79.4%～81.7%，M2-d_3：83.2%	tasurgratinib：88.8%～106.1%，tasurgratinib-d_4：92.7% M2：86.5%～96.8%，M2-d_3：94.9%
安定性	血漿：25 時間（室温） 血漿：366 日間（–15°C 以下） 凍結融解：5 回 注入試料：6 日間（4°C） 全血：2 時間（室温）	血漿：25 時間（室温） 血漿：957 日間（–30～–10°C 及び–80～–60°C）[a] 凍結融解：5 回 注入試料：141 時間（2～8°C） 全血：2 時間（室温及び氷冷下）	血漿：24 時間（室温） 血漿：260 日間（–30～–10°C 及び–90～–50°C） 凍結融解：5 回 注入試料：123 時間（2～8°C） 全血：2 時間（室温及び氷冷下）
溶液中安定性	tasurgratinib 原液：24 時間（室温），184 日間（2～8°C） M2 原液：24 時間（室温），198 日間（–65°C 以下） tasurgratinib 溶液：26 時間（室温），183 日間（2～8°C） M2 溶液：26 時間（室温），183 日間（–65°C 以下）	tasurgratinib 原液：24 時間（室温），55 日間（2～8°C） M2 原液：24 時間（室温），55 日間（2～8°C） tasurgratinib 溶液：24 時間（室温），54 日間（2～8°C） M2 溶液：24 時間（室温），25 日間（2～8°C）	tasurgratinib 原液：8 時間（室温），30 日間（2～8°C） M2 原液：8 時間（室温），30 日間（2～8°C） tasurgratinib 溶液：8 時間（室温），30 日間（–30～–10°C） M2 溶液：8 時間（室温），30 日間（–30～–10°C）

a: 8417-077_addendum1 [5.3.1.4.10]

2.7.1.4.3 生体試料測定法バリデーションの要約

報告書番号	B19008	GB06095V
添付資料	5.3.1.4.15	5.3.1.4.16
表題	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Rifampin in Human Plasma by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry	Validation of an Analytical Method for the Determination of E3810 and Metabolites (Desmethyl and PTBI) in Human Plasma
測定対象物質	rifampin	rabeprazole sodium
内標準物質	rifampin-d_8	ER-16106
生体試料	ヒト血漿	ヒト血漿／1%ジエチルアミン（10:1, v/v）
抽出方法	除タンパク法	除タンパク法
測定方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰方法	直線，重み $1/x^2$	直線，重み $1/x^2$
サンプル量	20 µL	110 µL
定量下限	25.0 ng/mL	0.500 ng/mL
検量線範囲	25.0～10,000 ng/mL	0.500～500 ng/mL
選択性	影響なし	影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし	影響なし [a]
希釈再現性	10 倍	10 倍
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし	影響なし
回収率	rifampin：86.2%～87.8% rifampin-d_8：98.6%～99.2%	rabeprazole sodium：103.4%～108.0%
安定性	血漿：6 時間 (室温) 血漿：409 日間 (–15℃ 以下) 凍結融解：5 回 注入試料：6 日間 (4℃) 全血：2 時間 (室温)	血漿：48 時間 (室温)[b] 血漿：6 ヵ月間 (–20°C)[b] 凍結融解：3 回 注入試料：72 時間 (4°C)[b]
溶液中安定性	rifampin 原液及び溶液: 24 時間 (室温) rifampin 原液及び溶液: 409 日間 (2～8℃)	rabeprazole sodium 原液及び溶液: 24 時間 (室温) rabeprazole sodium 原液及び溶液: 37 日間 (–20°C)

a: NB20113D [5.3.1.4.14]
b: GB03069V [5.3.1.4.17]

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 6
2.7.2.1.2 ヒトでの検討 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 9
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 9
2.7.2.2.2.1 固形がん患者における単回及び反復投与試験（101 試験） 9
2.7.2.2.2.2 *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした臨床第 2 相試験（201 試験） 16
2.7.2.2.2.3 ヒトマスバランス試験（002 試験） 20
2.7.2.2.2.4 健康成人を対象とした食事の影響及び薬物相互作用を評価する臨床薬理試験（003 試験） 24
2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析 26
2.7.2.2.2.6 生理学的薬物速度論モデル解析 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴 34
2.7.2.3.1.1 吸収 34
2.7.2.3.1.2 分布 35
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄 35
2.7.2.3.2 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ 35
2.7.2.3.3 薬物動態の用量比例性 36
2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 36
2.7.2.3.4.1 年齢，性別，体重，人種及びがん腫 36
2.7.2.3.4.2 肝機能障害患者における薬物動態 37
2.7.2.3.4.3 腎機能障害患者における薬物動態 37
2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 38
2.7.2.3.5.1 食事の影響 38
2.7.2.3.5.2 薬物相互作用 38
2.7.2.3.6 QT 間隔に及ぼす影響 40
2.7.2.3.7 暴露-反応解析 40
2.7.2.3.7.1 血中 PD マーカーの暴露-反応解析 40
2.7.2.3.7.2 有効性の暴露-反応解析 48
2.7.2.3.7.3 安全性の暴露-反応解析 49
2.7.2.3.8 201 試験で設定した用法・用量の設定根拠 51
2.7.2.4 特別な試験 51
2.7.2.5 付録 52

臨床薬理試験の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADAM	advanced dissolution, absorption and metabolism	－
α1-AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
ALAG1	lag time in apparent formation	みかけの生成のラグタイム
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	AUC from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}48h)}$	AUC from zero time to 48 hours	投与時から 48 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における濃度-時間曲線下面積
BASE	response when drug exposure is 0	暴露の指標が 0 における反応の指標
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
D1	duration of zero-order absorption	0 次吸収時間
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status	－
EC_{50}	exposure causing 50% of maximum effect	最大効果の 50%の効果が得られる暴露の指標
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum drug effect	最大効果
η	between-subjects random variables	個体間の変量効果
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
γ	Hill coefficient	ヒル係数
HG	human γ-globulin	ヒトγ-グロブリン

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
M/P ratio	metabolite to parent ratio	未変化体に対する代謝物比
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
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
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1 日 1 回
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間のみかけのクリアランス
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
ΔQTcF	change from baseline of QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
rCYP	recombinant human cytochrome P450	遺伝子組換えヒトチトクローム P450
R_{pred}	predicted accumulation ratio	$t_{½}$から予測される累積係数
RSE	relative standard error	相対標準誤差
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
$t_{ss,max}$	time at which the highest drug concentration occurs at steady state	定常状態における最高濃度到達時間
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積
V2/F	central apparent volumes of distribution	中心コンパートメントのみかけの分布容積
V3/F	peripheral apparent volumes of distribution	末梢コンパートメントのみかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

タスルグラチニブ（以下，本薬）は，切除不能進行性又は転移性線維芽細胞増殖因子受容体（*FGFR*）*2* 融合遺伝子陽性の胆管癌の治療薬として開発している，経口投与可能な FGFR1-3 に対する選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。[redacted]（[redacted]mg）及び錠剤（35 mg）を用いて臨床試験を実施した。

本薬の臨床薬理学的特性は，健康成人を対象とした臨床薬理試験及びがん患者を対象とした臨床試験の中で評価を行い，本薬の薬物動態（PK），本薬の PK に及ぼす内因性（例：年齢，人種，性別，肝機能又は腎機能）及び外因性要因（例：食事，薬物相互作用）の影響，本薬の PK と血中薬力学（PD）マーカー，有効性及び安全性との関係について検討した。ヒトにおける主代謝経路は，未変化体（タスルグラチニブ）の酸化的 *N*-脱アルキル化による M2 の生成で，M2 の in vitro 腫瘍細胞増殖抑制は未変化体の 0.72 倍である（2.6.2.2.1.4 項）ことから，タスルグラチニブの PK と同様に，M2 の PK についても要約した。マスバランス試験のヒト血漿中では，タスルグラチニブ及び M2 に加えて，M2 の酸化誘導体である M9 が総薬物関連暴露量の 10%を超える（12.3%）代謝物であったが，in vitro の FGFR 阻害活性はタスルグラチニブや M2 と比較して弱く（2.6.2.2.1.1 項），臨床試験での測定は不要と判断した。臨床第 2 相試験で収集した心電図データを用いて血漿中濃度－QT 関係を評価することで，本薬における心室再分極への影響を検討し，医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験の代替とした。また，生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析を用いて，チトクローム P450（CYP）3A の基質（指標薬）であるミダゾラムとタスルグラチニブ併用における CYP3A 阻害の影響を予測した。肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は，現在実施中であり，データは本申請資料に含めていない。

健康成人にはタスルグラチニブ 35 mg を単回投与し，がん患者には 28 日を 1 サイクルとし，タスルグラチニブ 1～180 mg を 1 日 1 回連日投与した。胆道癌の治療として使用される本薬の最高臨床用量は 140 mg である。

タスルグラチニブの PK 及び PD を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 及び付録 2.7.2.5.2 に，薬物動態パラメータ一覧を付録 2.7.2.5.3 に示す。本モジュールで言及した臨床試験の有効性及び安全性については，それぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に詳述した。本概要に含まれる全試験の個々の治験総括報告書はモジュール 5 に含めた。

本薬の臨床薬理学的特性について，以下に要約する。

固形がん患者に絶食下で本薬 1～180 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したところ，本薬は速やかに吸収され，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度はいずれも投与後 1～5 時間で最高濃度（C_{max}）に達した。その後，二相性の消失推移を示し，最終消失半減期（$t_{½}$）はそれぞれ 11.9～22.7 時間及び 12.1～28.0 時間であった。4～180 mg の用量範囲において，C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は 180 mg 群を除いていずれも投与量増加に伴い増加したが，180 mg 群の暴露は 140 mg 群よりも低い値を示した。本薬 1 日 1 回反復投与した際の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は投与 8 日目までに定常状態に達した。140 mg における AUC に基づくタスルグラチニブ及び M2 の累積係数は，1.97 及び 2.35 であり，$t_{½}$から予測される値（R_{pred} = 2）と近似し，単回と反復で PK は変化しないことが示唆された。母集団薬物動態解析から算出されたタ

スルグラチニブのみかけのクリアランス（CL/F）は 90.1 L/h，みかけの分布容積は 3700 L であった。また，日本人と中国人の PK に有意な違いは無く，本薬の PK に人種差は認められなかった。絶食下と比較して，高脂肪食とともに本薬を投与すると，タスルグラチニブ及び M2 の C_{max} はそれぞれ約 33%及び約 47%低下し，AUC は約 23%及び約 30%減少することから，高脂肪食と同時又は摂食後の本薬の服用は避けることが望ましいと考えられた。本薬の溶解度は pH 依存性を示したが，胃酸分泌抑制剤と本薬を併用した際のタスルグラチニブ及び M2 の AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）の上限は，併用投与の影響がないと判断する基準である 1.25 をわずかに上回った程度であることから，胃内 pH を上昇させる薬剤との併用は可能であると考えられた。

タスルグラチニブの腎クリアランス（CL_R）は低く（投与量の約 5%未満が未変化体として尿中に排泄），肝臓での代謝がタスルグラチニブの主な排泄経路であると推定された。マスバランス試験では，糞中及び尿中にそれぞれ投与放射能量の約 80%及び約 6%が排泄された。排泄物中放射能の代謝プロファイルの結果，タスルグラチニブが尿及び糞中の主成分であり，主な代謝物は M2 であった。マイナーな代謝物がいくつか検出されたが，排泄率はいずれも投与量の 3%未満とわずかであった。

In vitro 試験よりタスルグラチニブの代謝の一部には CYP3A が寄与すると考えられたため，強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用試験（003 試験）を実施した。リファンピシンと併用投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の AUC はそれぞれ約 16%及び約 12%減少したが，$t_{½}$への影響はなかった。タスルグラチニブの暴露量に対する強い CYP3A 誘導剤併用の影響に臨床的意義はなく，タスルグラチニブと強い CYP3A 誘導剤との併用は可能と考えられた。さらに，in vitro 試験よりタスルグラチニブから M2 への生成には主に CYP4F12 が関与していること，また CYP3A による代謝の寄与は小さいことが推察された。そのため，CYP3A 阻害剤との相互作用については臨床試験を実施していないものの，本薬が CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用により影響を受ける可能性は低く，当該阻害剤及び誘導剤との併用に関して用量調整は不要であると考えられた。

PBPK モデル解析を用いて，CYP3A 基質（指標薬）であるミダゾラムと併用した際のタスルグラチニブ及び M2 の CYP3A 阻害能の影響を予測し，ミダゾラムの PK は，タスルグラチニブ併用による影響を受けないと予測された。

がん患者を対象とした臨床第 1 相及び臨床第 2 相のデータを用いた母集団薬物動態解析において，血漿中タスルグラチニブ濃度は，0 次及び 1 次速度の吸収過程及び中心コンパートメントからの線形の消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述できた。タスルグラチニブの CL/F 及び分布容積に対する共変量（CL/F：年齢，体重，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，総ビリルビン，アルブミン，推算糸球体ろ過量［eGFR］，投与量群，年齢群，性別，人種，がん腫，Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status［ECOG-PS］及び胃酸分泌抑制剤併用の有無，分布容積：年齢，体重，アルブミン及び性別）の影響は統計学的に有意ではなかった。M2 の薬物動態は，ラグタイムを伴う 0 次及び 1 次速度で記述されるみかけの生成過程及び中心コンパートメントからの線形の消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述できた。胆管癌患者における M2 の CL/F の母集団平均値はその他のがん腫の患者より 41%高値を示したが，CL/F に対するがん腫の影響は，臨床的に

意義はないとみなされた。その他，M2 の CL/F 及び分布容積に対する共変量の影響は統計学的に有意ではなかった。また，軽度の肝機能障害又は軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の本薬の PK は肝又は腎機能が正常な患者と同様であった。

本薬が標的とする FGF/FGFR シグナル経路の血中 PD マーカーであるリン，FGF23，1,25-$(OH)_2$-Vitamin D は，101 試験において投与量の増加に伴い，ベースラインからの増加率が大きくなり，100～140 mg で頭打ち現象が認められた。母集団薬物動態モデルから推定した暴露量を用いて，101 試験及び 201 試験（有効性については 201 試験のみ）の血中 PD マーカー，有効性（奏効の有無及び無増悪生存期間［PFS］）及び安全性のパラメータとの暴露-反応関係を評価したところ，臨床推奨用量 140 mg 1 日 1 回反復投与は，血中 PD マーカーの概ね最大上昇が期待できる用量であることが明らかとなった。暴露量と有効性との間に明確な関係は認められなかったが，タスルグラチニブの PD マーカーである血中リン濃度の上昇に伴う高リン血症では，重症度が高いほどタスルグラチニブ又は M2 の暴露が高い傾向が認められた。

FGFR2 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者 63 例を対象として，タスルグラチニブ 140 mg 1 日 1 回連日投与が QT 間隔に及ぼす影響について評価を行ったところ，心拍数，Fridericia 式による補正 QT（QTcF）間隔，PR や QPS 間隔等の心臓刺激伝導系に対して臨床的に問題となる影響は認められなかった。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績の概要を 2.6.4 項及び 2.6.5 項に示し，本項ではこれら試験の結果の概要を記した。

血漿タンパク結合率及び血球移行性は，in vitro 試験系で評価した。代謝については，肝細胞，遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP）又は肝ミクロソームを用いた in vitro 試験系により評価した。CYP 誘導作用はヒト肝細胞を用いて評価し，CYP 阻害作用はヒト肝ミクロソーム又は rCYP を用いて評価した。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あるいは Caco-2 細胞を用いて評価した。

ヒトにおけるタスルグラチニブの in vitro 血漿タンパク結合率（検討濃度：100～3000 ng/mL［フリー体として］）の平均値は 93.7%であり，濃度依存性は認められなかった。ヒトにおける M2 の in vitro 血漿タンパク結合率（検討濃度：30～1000 ng/mL［フリー体として］）の平均値は 90.0%であり，濃度依存性は認められなかった。ヒト血漿中に存在するヒト血清アルブミン（HSA），α1-酸性糖タンパク（α1-AGP）及びヒト γ-グロブリン（HG）のうち，タスルグラチニブ及び M2 は主に HSA に結合した。ヒトにおける(*R*)-M9 の in vitro 血漿タンパク結合率（検討濃度：3～30 ng/mL［フリー体として］）の平均値は 98.1%～98.3%であり，濃度依存性は認められなかった（2.6.4.4.2 項）。

ヒトにおけるタスルグラチニブ及び M2 の in vitro での血液／血漿中濃度比（R_B）値（検討濃度：30～300 ng/mL［いずれもフリー体として］）はそれぞれ 1.06～1.14 及び 1.14～1.16 で，濃度依存的な変動は認められなかった（2.6.4.4.3 項）。

マウス，ラット，イヌ及びヒト凍結肝細胞，並びにラット及びイヌ肝ミクロソームを用いてタスルグラチニブの代謝プロファイルを in vitro で検討した。ヒト及び動物の肝細胞から全部で 8 個の代謝物（M1～M8）が検出された。M1～M5 がヒト肝細胞で検出され，そのうち M1～M4

はマウス，ラット又はイヌの肝細胞でも検出された。ラット及びイヌ肝ミクロソームにおいてM5 が検出された。以上の in vitro 試験においてヒト特異的代謝物は検出されなかった（2.6.4.5.1.1.1 項）。

タスルグラチニブの代謝にかかわる CYP 分子種を同定するための複数の in vitro 試験により，タスルグラチニブの代謝には CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12 が関与し，主要代謝物 M2 は主に CYP4F12 を介して生成することが示された（2.6.4.5.4 項）。

タスルグラチニブのヒトの肝代謝における CYP3A の寄与率を推定するため，ヒト凍結肝細胞を用いてタスルグラチニブの代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。タスルグラチニブの肝代謝における CYP3A の寄与率は，in vitro で 25%と推定された（2.6.4.5.4.5 項）。

CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対するタスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 の阻害能をヒト肝ミクロソームで検討した。タスルグラチニブは CYP2D6，CYP3A（基質：テストステロン），CYP3A（基質：ミダゾラム）及び CYP3A（基質：ニフェジピン）をそれぞれ 95.0，48.0，16.4 及び 27.9 μmol/L の 50%阻害濃度（IC_{50}）で可逆的に阻害したが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対する阻害能は弱かった（IC_{50}>100 μmol/L）。M2 は CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A（基質：テストステロン），CYP3A（基質：ミダゾラム）及び CYP3A（基質：ニフェジピン）をそれぞれ 77.5，93.0，82.0，62.4，22.1 及び 31.6 μmol/L の IC_{50} で可逆的に阻害した。CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C8 に対する M2 の可逆的阻害能は弱いか全くなかった（IC_{50}>100 μmol/L）。タスルグラチニブ及び M2 は，検討した全ての CYP 分子種に対して時間依存的な阻害能を示さなかった。(*R*)-M9 のこれらの CYP に対する可逆的阻害能は弱く（IC_{50}>10 μmol/L），検討濃度 10 μmol/L において時間依存的な阻害を示さなかった（2.6.4.5.5.1 項）。

rCYP を用いて,タスルグラチニブ及び M2 による CYP2J2 及び CYP4F12 の可逆的阻害能と時間依存的阻害能を検討した。タスルグラチニブ及び M2 は，CYP2J2 に対して弱い可逆的阻害能を示した（IC_{50} はそれぞれ>30 μmol/L 及び 25.1 μmol/L）。タスルグラチニブ及び M2 は，CYP4F12 に対して可逆的な阻害作用を示した（IC_{50} はそれぞれ 0.446 μmol/L 及び 0.827 μmol/L）。タスルグラチニブ及び M2 は，CYP2J2 及び CYP4F12 に対して検討濃度 10 μmol/L において時間依存的な阻害作用を示さないか弱かった（2.6.4.5.5.1 項）。

タスルグラチニブ及び M2 の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 メッセンジャーRNA（mRNA）に対する誘導能を，3 ドナー由来のヒト凍結肝細胞を用いて検討した。タスルグラチニブ（検討濃度：0.3，1 及び 3 μmol/L）は 3 ドナー全てに対して CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルを濃度依存的に誘導し，溶媒対照に対する最大増加率はそれぞれ 10.72 倍，4.47 倍及び 10.50 倍であった。M2（検討濃度：0.3～10 μmol/L）は，1 ドナー（ロット HU8200-A）での CYP3A4 mRNA 発現レベルを除いて，全てのドナーで 10 μmol/L まで CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルを増加させなかった。ロット HU8200-A における，M2 の CYP3A4 mRNA 発現に対する作用は濃度依存性が明確ではなく，陽性対照に対する最大%値はわずか 1.6%であった。ゆえに M2 は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対して誘導能を有さなかった（2.6.4.5.5.2 項）。

In vitro 系にてタスルグラチニブ及び M2 の各種ヒト薬物トランスポーターに対する基質認識性，並びにタスルグラチニブ，M2 及び(*R*)-M9 のトランスポーター阻害能を検討した。タスルグ

ラチニブ及び M2 は P 糖タンパク（P-gp）の基質であったが，乳癌耐性タンパク（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。タスルグラチニブ及び M2 は検討した最高濃度（それぞれ 13 及び 30 μmol/L）において P-gp を阻害しなかった。BCRP に対する阻害も弱く，IC_{50} はそれぞれ>39 及び>100 μmol/L であった。タスルグラチニブは，OATP1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，多剤・毒性化合物排出（MATE）1 及び MATE2-K をそれぞれ 14.6，6.43，0.888，5.53，0.0870 及び 5.99 μmol/L の IC_{50} で阻害した。有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 に対する阻害は弱かった（IC_{50}>30 μmol/L）。M2 は，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K をそれぞれ 18.6，7.43，0.332，3.85，0.0287 及び 6.76 μmol/L の IC_{50} で阻害したが，OAT1 及び OAT3 を阻害しなかった（IC_{50}>30 μmol/L）。(*R*)-M9 は，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2 及び MATE1 をそれぞれ 1.57，0.850，1.02，3.28 及び 0.749 μmol/L の IC_{50} で阻害したが，P-gp，BCRP，OAT1，OAT3 及び MATE-2K を阻害しなかった（IC_{50}>10 μmol/L）（2.6.4.8 項）。

2.7.2.1.2 ヒトでの検討

患者及び健康成人を対象として本薬の薬物動態及び薬力学的特性を検討した試験の一覧を以下に示した。

表 2.7.2-1 タスルグラチニブの PK 及び PD[a] を評価した臨床試験の一覧

地域／試験番号	本薬投与量	対象被験者／評価項目
単回及び反復		
日本／101 試験	用量漸増パート（Part 1） 本薬 1～180 mg QD	固形がん患者／単回及び反復 PK 及び PD
	拡張パート（Part 2） 本薬 140 mg QD	*FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクを高発現する胃癌患者，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者／単回及び反復 PK 及び PD
日本及び中国／201 試験	本薬 140 mg QD	ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者／単回及び反復 PK 及び PD，QT
英国／002 試験	[^{14}C]標識された本薬 35 mg 単回	健康成人／マスバランス
薬物動態に及ぼす外因性の要因の検討：食事の影響		
日本／003 試験	Part A 本薬 35 mg 単回	健康成人／食事の影響
薬物動態に及ぼす外因性の要因の検討：薬物相互作用試験		
日本／003 試験	Part B 及び Part C 本薬 35 mg 単回	健康成人／ラベプラゾール，リファンピシンとの薬物相互作用

FGFR =線維芽細胞増殖因子受容体，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，QD = 1 日 1 回
a: 血中薬力学マーカー，有効性又は安全性データ

がん患者を対象とした 101 試験及び 201 試験のデータを用いて（ただし，暴露-有効性の関係については 201 試験の胆管癌患者データのみ），タスルグラチニブ及び M2 の母集団薬物動態モ

デルの構築，共変量探索，暴露と血中 PD マーカー，有効性又は安全性データとの関係を検討した（CPMS-E7090-001R-v1，添付資料 5.3.3.5.2）。

臨床試験データ（002 試験，003 試験及び 101 試験）及び in vitro の物理化学的特性データを用いて構築した PBPK モデルにより，CYP3A の基質（指標薬）であるミダゾラムとタスルグラチニブ併用における CYP3A 阻害の影響を予測した（PBPK-E7090-001R-v1，添付資料 5.3.3.5.3）。

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て実施した in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績の概要を 2.7.2.1.1 項に記した。In vitro 27 試験の一覧を付録 2.7.2.5.1 に示した。検討された in vitro 試験は，タンパク結合 4 試験，血球移行性 1 試験，代謝物プロファイリング及び代謝酵素の同定 11 試験，代謝酵素の阻害と誘導 6 試験，薬物トランスポーターによる輸送及び阻害 5 試験であった。また，個々の試験の概要表を 2.6.5 項に示した。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 固形がん患者における単回及び反復投与試験（101 試験）

2.7.2.2.2.1.1 用量漸増パート（Part 1）

用量漸増パートでは，固形がん患者を対象に，本薬 1，2，4，8，16，30，60，100，140 及び 180 mg を投与した。Cycle 0 は 7 日間で，Cycle 0 Day 1 に各投与量群の投与量を単回経口投与した。Cycle 1 以降は 28 日間を 1 サイクルとして各投与量群の投与量を 1 日 1 回連続投与した。単回（Cycle 0 Day 1）及び反復（Cycle 1 Day 8 又は Cycle 2 Day 1）投与時のタスルグラチニブ及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 及び表 2.7.2-3 に示した。なお，単回及び反復投与時の PK 評価日は，10 時間以上の夜間絶食後に投与し，治験薬投与後 2 時間は飲食禁止（水を除く）とした。

本薬は単回経口投与後，速やかに吸収され，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は，投与後 1.51～4.95 時間及び 3.03～5.01 時間（中央値）で C_{max} に達し，$t_{½}$の平均値はそれぞれ 11.9～22.7 時間及び 12.1～28.0 時間であった。1 mg 及び 2 mg は全ての測定ポイントで定量下限値未満であった（M2 は 4 mg 以上で測定）が，本薬 4～180 mg 単回投与後のタスルグラチニブ及び M2 の C_{max} 及び AUC は 180 mg 群を除いていずれも投与量増加に伴い，増加した。タスルグラチニブの CL/F 及び最終消失相のみかけの分布容積（V_z/F）の平均値は 60.0～262 L/h 及び 1340～4180 L であった。タスルグラチニブに対する M2 の AUC 比（M/P ratio）の平均値は 49.0%～171%であり，投与量の増加に伴い，M/P ratio は小さくなる傾向を示した。

1 日 1 回反復経口投与した際に，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は投与 8 日目までに定常状態に達した。反復投与後の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は，0.99～5.00 時間及び 2.00～5.00 時間（中央値）で定常状態における最高濃度（$C_{ss,max}$）に達し，$C_{ss,max}$ 及び反復投与時の投与間隔ごとの AUC（$AUC_{(0-τ)}$）は 180 mg 群を除いていずれも投与量増加に伴い，増加した。反復投与後の M/P ratio も単回投与と同様，投与量の増加に伴い小さくなる傾向を示した。1 日 1 回反復投与における血漿中タスルグラチニブの C_{max} 及び投与時から 24 時間までの AUC（$AUC_{(0-24h)}$）に基づいた累積係数（平均値）は，それぞれ 0.748～2.26 及び 1.17～2.28 であった。また，血漿中 M2 の C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$に基づいた累積係数（平均値）は，それぞれ 0.880～3.41 及び

1.19～2.35 であった。

タスルグラチニブの定常状態における投与後 24 時間までの尿中濃度を評価した結果，腎クリアランス（CL_R）は 1.02～1.78 L/h，投与量の 0.460%～3.34%（平均値）が未変化体として尿中で検出されたのみであり，未変化体の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えられた。

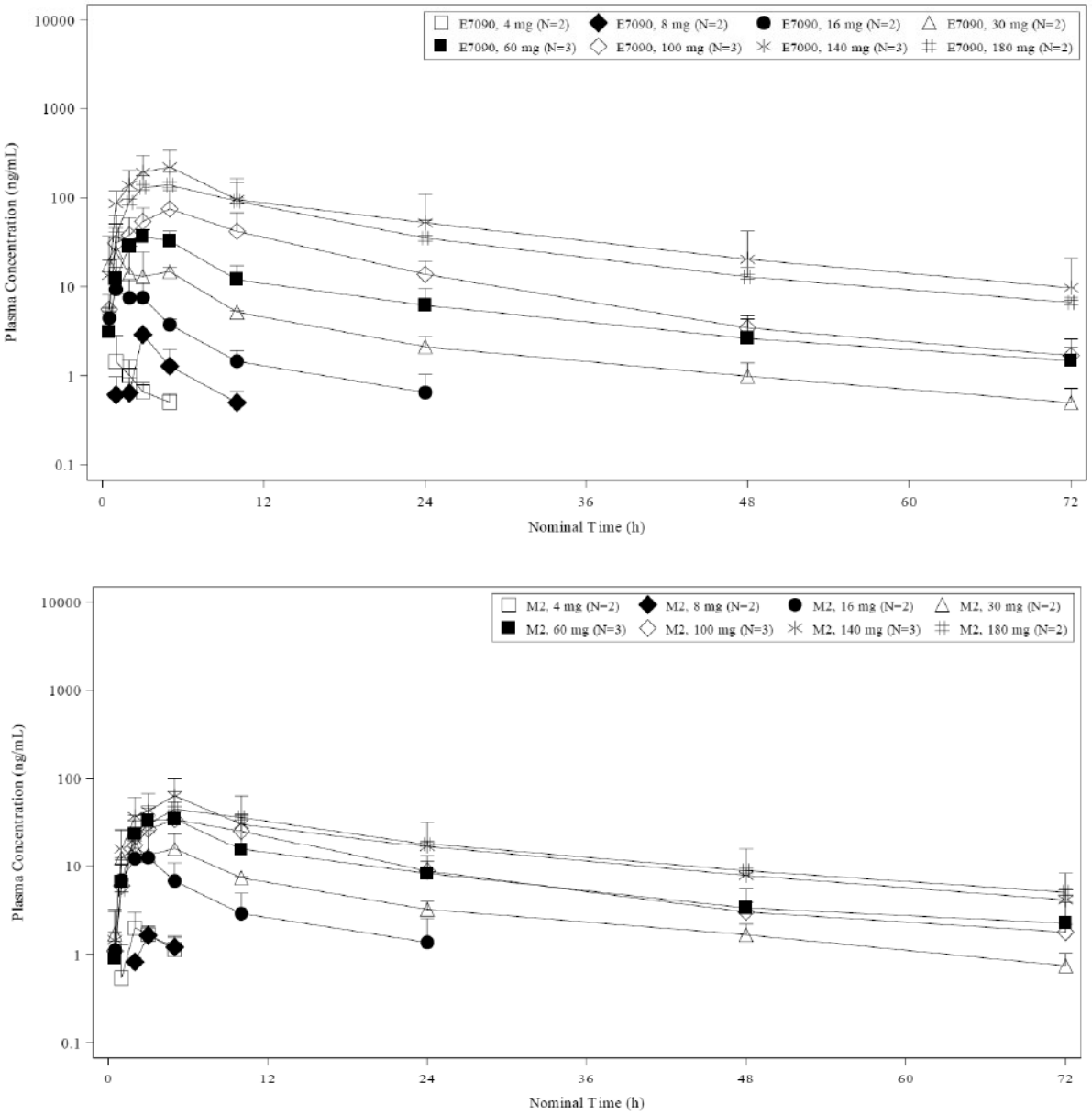


図 2.7.2-1 固形がん患者に本薬 1～180 mg を単回投与した際のタスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（101 試験；用量漸増パート）

E7090 はタスルグラチニブを示す。

1 mg 及び 2 mg のタスルグラチニブ濃度は全て定量下限未満であった。M2 は 4 mg 以上で測定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.1.2 を引用）

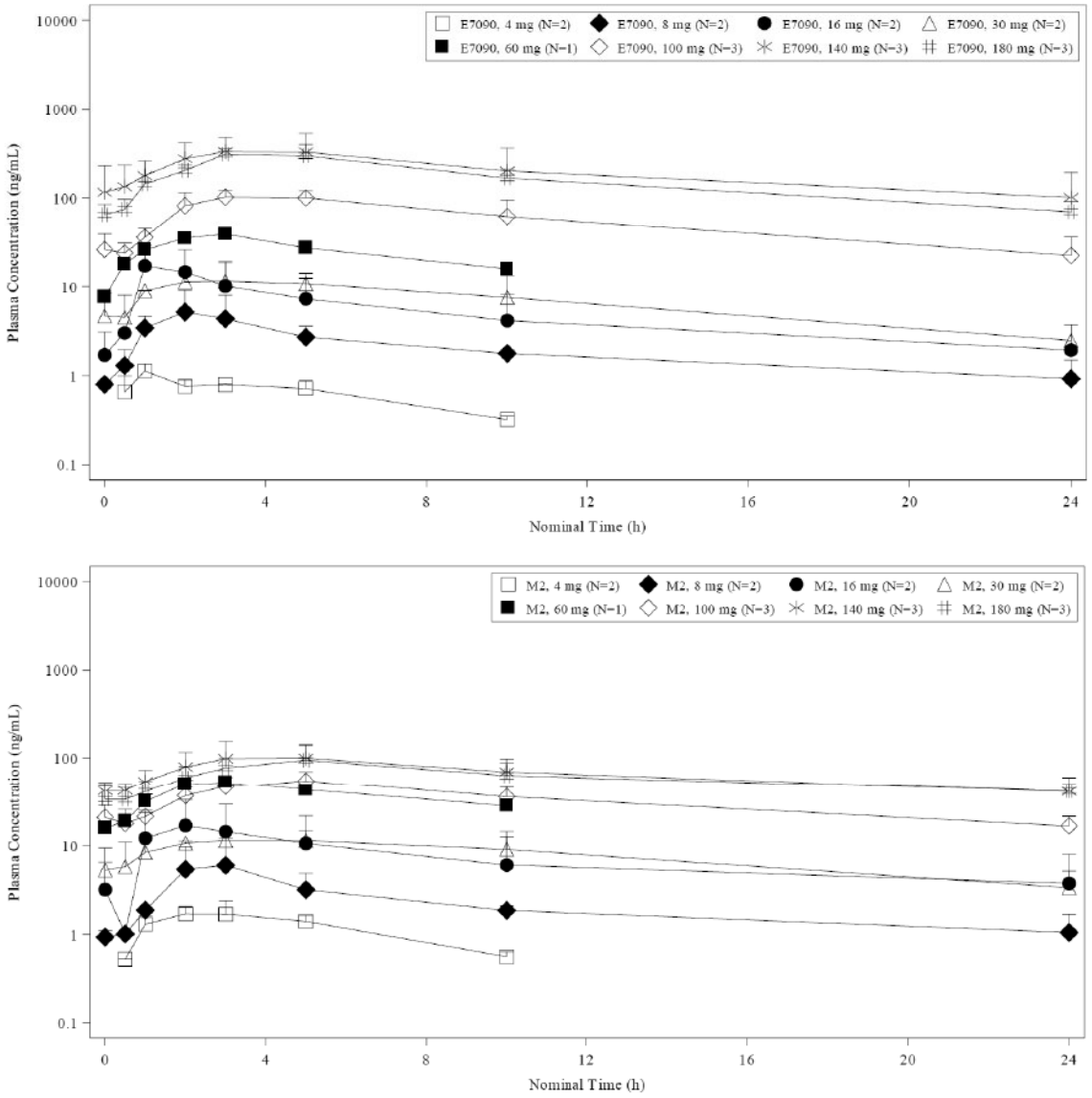


図 2.7.2-2 固形がん患者に本薬 1～180 mg を 1 日 1 回反復投与した際のタスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（101 試験；用量漸増パート）

E7090 はタスルグラチニブを示す。

1 mg 及び 2 mg のタスルグラチニブ濃度は全て定量下限未満であった。M2 は 4 mg 以上で測定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.1.2 を引用）

表 2.7.2-2 固形がん患者に本薬 1～180 mg を単回投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101 試験；用量漸増パート）

Pharmacokinetic Parameter		1 mg (N=2)	2 mg (N=2)	4 mg (N=2)	8 mg (N=2)	16 mg (N=2)	30 mg (N=2)	60 mg (N=3)	100 mg (N=3)	140 mg (N=3)	180 mg (N=2)
タスルグラチニブ	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	1.54 (1.23)	2.89 (0.127)	9.77 (6.70)	28.1 (20.8)	38.7 (4.69)	85.9 (30.8)	227 (118)	144 (47.4)
	t_{max} (h)	NA	NA	1.51 (1.00, 2.02)	2.96 (2.92, 3.00)	2.01 (1.02, 3.00)	3.04 (0.93, 5.15)	3.00 (2.97, 4.98)	4.95 (2.97, 5.10)	4.88 (3.00, 5.08)	3.48 (1.95, 5.00)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	NA	NA	5.71[a]	19.8[a]	57.7 (24.1)	170 (62.9)	352 (111)	851 (394)	2460 (1580)	1870 (856)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	NA	NA	5.72[a]	NA	71.1 (37.8)	239 (34.6)	547 (234)	1120 (479)	3840 (3060)	2810 (1100)
	$t_{½}$ (h)	NA	NA	1.84[a]	NA	11.9 (7.06)	22.7 (2.05)	21.0 (5.50)	15.2 (1.84)	18.3 (5.13)	21.2 (8.41)
	CL/F (L/h)	NA	NA	700[a]	NA	262 (139)	127 (18.4)	122 (41.9)	103 (48.2)	60.0 (49.4)	69.4 (27.2)
	V_z/F (L)	NA	NA	1860[a]	NA	3800 (290)	4180 (983)	3590 (1450)	2310 (1360)	1340 (750)	2280 (1670)
M2	C_{max} (ng/mL)	—[b]	—[b]	2.08 (0.856)	1.72 (0.354)	12.4 (11.6)	19.2 (12.9)	35.1 (19.1)	38.4 (4.36)	63.8 (36.1)	44.8 (25.4)
	t_{max} (h)	—[b]	—[b]	3.50 (1.98, 5.02)	3.96 (2.92, 5.00)	3.03 (3.00, 3.05)	3.59 (2.02, 5.15)	4.98 (3.00, 5.07)	4.95 (2.97, 5.10)	5.00 (4.88, 5.08)	5.01 (5.00, 5.02)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	—[b]	—[b]	NA	NA	95.0 (73.5)	190 (68.6)	397 (203)	463 (107)	741 (290)	701 (480)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	—[b]	—[b]	NA	NA	125 (107)	297 (34.6)	672 (338)	699 (163)	1310 (212)	1360 (926)
	$t_{½}$ (h)	—[b]	—[b]	NA	NA	12.1 (6.35)	21.5 (1.13)	23.1 (5.66)	20.0 (0.794)	26.0 (8.52)	28.0 (4.60)
	M/P ratio (%)	—[b]	—[b]	NA	NA	171 (72.8)	135 (4.24)	138 (74.0)	73.3 (22.1)	65.2 (63.1)	49.0 (16.5)

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。

AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours postdose, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, CL/F = apparent total clearance following extravascular (eg, oral) administration, C_{max} = maximum observed concentration, M/P ratio = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_z/F= apparent volume of distribution at terminal phase.

a: n=1

b: M2 は 4 mg 以上で測定を行った。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table14.2.2.1.3.1 を引用）

表 2.7.2-3 固形がん患者に本薬 1～180 mg を 1 日 1 回反復投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101 試験；用量漸増パート）

Pharmacokinetic Parameter		1 mg (N=2)	2 mg (N=2)	4 mg (N=2)	8 mg (N=2)	16 mg (N=2)	30 mg (N=2)	60 mg (N=3)	100 mg (N=3)	140 mg (N=3)	180 mg (N=3)
タスルグラチニブ	$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.65[a]	NA	1.13 (0.221)	5.28 (3.81)	17.1 (12.1)	13.3 (5.18)	39.4[a]	116 (3.79)	372 (173)	337 (60.3)
	$t_{ss,max}$ (h)	2.05[a]	NA	0.99 (0.98, 1.00)	1.53 (0.98, 2.08)	1.02 (1.00, 1.03)	3.99 (3.00, 4.97)	3.00[a]	2.97 (2.03, 5.00)	5.00 (2.98, 5.08)	5.00 (3.05, 5.08)
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	NA	NA	NA	47.5 (18.5)	124 (107)	168 (87.7)	422[a]	1380 (471)	4800 (3480)	3940 (775)
	$R_{ac}(C_{max})$	NA	NA	0.993 (0.647)	1.86 (1.40)	1.73 (0.0566)	0.748 (0.738)	1.06[a]	1.46 (0.480)	1.77 (0.684)	2.26 (0.567)
	$R_{ac}(AUC)$	NA	NA	NA	NA	1.93 (1.04)	1.17 (0.952)	1.32[a]	1.70 (0.263)	1.97 (0.421)	2.28 (0.502)
	$Fe_{(0-\tau)}$ (%)	1.46 (0.575)	1.50[a]	0.460 (0.0770)	0.914 (0.318)	0.578 (0.102)	0.749 (0.382)	0.944[a]	1.66 (0.537)	3.34 (2.10)	2.82 (1.34)
	CL_R (L/h)	NA	NA	NA	1.78 (1.23)	1.10 (0.817)	1.34 (0.0176)	1.34[a]	1.20 (0.0311)	1.02 (0.0933)	1.27 (0.440)
M2	$C_{ss,max}$ (ng/mL)	—[b]	—[b]	1.86 (0.474)	6.31 (5.64)	16.9 (16.4)	12.4 (1.98)	53.3[a]	55.4 (14.5)	106 (51.8)	98.0 (39.5)
	$t_{ss,max}$ (h)	—[b]	—[b]	2.00 (0.98, 3.02)	2.55 (1.97, 3.12)	2.02 (1.97, 2.07)	3.49 (1.97, 5.00)	3.00[a]	5.00 (4.98, 5.05)	5.00 (2.98, 5.08)	5.00 (3.05, 5.08)
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	—[b]	—[b]	NA	52.0 (25.0)	171 (181)	194 (91.2)	704[a]	805 (195)	1620 (460)	1500 (686)
	$R_{ac}(C_{max})$	—[b]	—[b]	1.03 (0.653)	3.41 (2.58)	1.32 (0.0849)	0.880 (0.694)	0.940[a]	1.48 (0.521)	1.79 (0.644)	1.94 (0.170)
	$R_{ac}(AUC)$	—[b]	—[b]	NA	NA	1.52 (0.740)	1.19 (0.912)	1.20[a]	1.76 (0.317)	2.35 (0.959)	2.12 (0.440)
	M/P ratio (%)	—[b]	—[b]	NA	116 (11.3)	129 (46.8)	127 (7.78)	180[a]	67.5 (23.8)	51.1 (39.2)	39.5 (12.5)

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。

AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0-\tau)}$ = AUC over the dosing interval on multiple dosing, CL_R = renal clearance, C_{max} = maximum observed concentration, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, $Fe_{(0-\tau)}$ = fraction of dose excreted in urine of E7090 at steady state, M/P ratio = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, $R_{ac}(AUC)$ = accumulation index based on AUC, $R_{ac}(C_{max})$ = accumulation index based on C_{max}, $t_{ss,max}$ = time at which the highest drug concentration occurs at steady state.

a: n=1

b: M2 は 4 mg 以上で測定を行った。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.2.1.3.2 及び Table 14.2.2.1.6 を引用）

2.7.2.2.2.1.2 拡張パート（Part 2）

拡張パートでは，用量漸増パートから設定した用量（140 mg）を用いて *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクを高発現する胃癌患者，*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象に 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回連続投与した。反復投与後（Cycle 1 Day 8）のタスルグラチニブ及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.2-3 に，単回（Cycle 1 Day 1）及び反復（Cycle 1 Day 8）投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。なお，Cycle 1 の Day 1 及び Day 8 は，10 時間以上の夜間絶食後投与し，投与後 2 時間は飲食禁止（水を除く）とした。その他の日は朝食の 2 時間以上後に本薬を投与し，投与後 1 時間は絶食とした。

本薬を単回及び反復経口投与した際に，タスルグラチニブ及び M2 の最高濃度到達時間（t_{max}）及び定常状態における最高濃度到達時間（$t_{ss,max}$）の中央値は，胃癌患者では約 3～4 時間及び約 5 時間，胆管癌患者では約 4 時間及び約 5 時間であり，両がん腫で顕著な差は認められなかった。胃癌患者のタスルグラチニブ及び M2 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は用量漸増パートの固形がん患者の値と類似していた。一方，胆管癌患者の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は胃癌患者及び用量漸増パートの固形がん患者の約 0.3～0.5 倍（単回），約 0.2～0.3 倍（反復）であった。タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積係数（平均値）は，胃癌患者ではそれぞれ 2.05 及び 1.84，胆管癌患者ではそれぞれ 1.58 及び 1.43 であった。M/P ratio は胃癌及び胆管癌患者いずれも約 60%であり，用量漸増パートの 140 mg の値と類似していた。投与後 24 時間までの消失推移については，がん腫間での顕著な差はみられなかった。

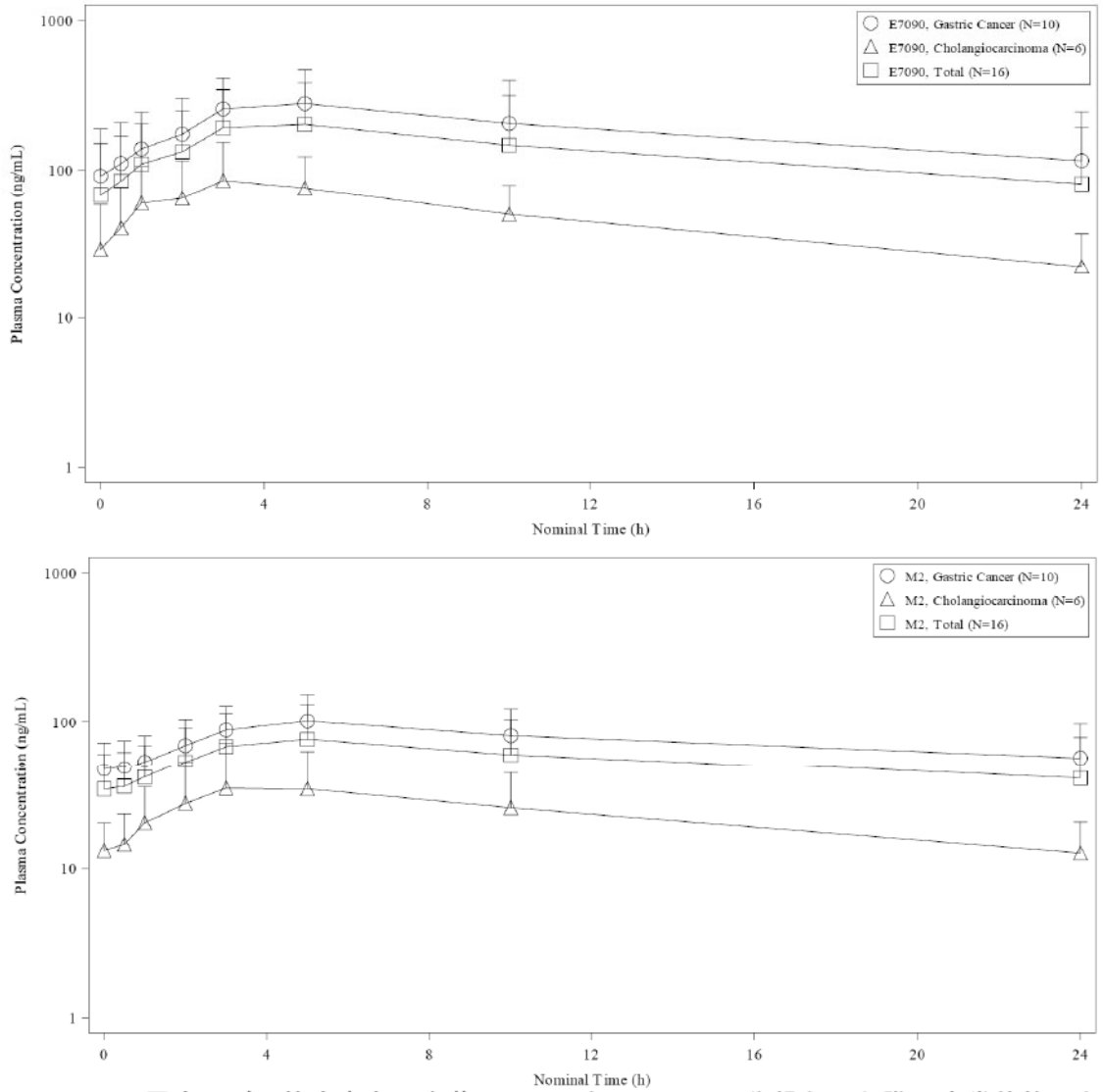


図 2.7.2-3 胃癌及び胆管癌患者に本薬 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における タスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（101 試験；拡張パート）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.2.2 を引用）

表 2.7.2-4 胃癌及び胆管癌患者に本薬 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101 試験；拡張パート）

Pharmacokinetic Parameter	Tasurgratinib			M2		
	Gastric Cancer (N=10)	Cholangiocarcinoma (N=6)	Total (N=16)	Gastric Cancer (N=10)	Cholangiocarcinoma (N=6)	Total (N=16)
First Dose (Cycle 1 Day 1)						
C_{max} (ng/mL)	211 (111)	78.8 (57.7)	162 (113)	83.1 (32.3)	34.0 (29.7)	64.7 (39.0)
t_{max} (h)	2.96 (1.90, 5.07)	3.97 (2.95, 4.98)	3.01 (1.90, 5.07)	4.87 (2.92, 9.57)	4.99 (2.95, 9.57)	4.95 (2.92, 9.57)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	1940 (1430)	770 (512)	1500 (1280)	941 (399)	383 (293)	731 (449)
Steady State (Cycle 1 Day 8)						
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	294 (186)	95.1 (66.2)	219 (179)	105 (49.8)	37.3 (35.5)	79.4 (55.2)
$t_{ss,max}$ (h)	3.98 (2.95, 9.62)	3.95 (2.92, 9.52)	3.97 (2.92, 9.62)	4.98 (3.00, 9.62)	4.94 (2.92, 9.52)	4.98 (2.92, 9.62)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	4270 (3730)	1110 (660)	3080 (3320)	1740 (935)	535 (408)	1290 (970)
$R_{ac}(C_{max})$	1.38 (0.659)	1.35 (0.399)	1.37 (0.560)	1.33 (0.500)	1.19 (0.348)	1.27 (0.442)
R_{ac}(AUC)	2.05 (0.848)	1.58 (0.409)	1.87 (0.737)	1.84 (0.540)	1.43 (0.195)	1.69 (0.479)
M/P ratio (%)	NA	NA	NA	61.9 (28.0)	63.2 (36.6)	62.4 (30.3)

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし，t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。
AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from 0 to 24 hours, $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ = AUC over the dosing interval on multiple dosing, C_{max} = maximum observed concentration, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, M/P ratio = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, R_{ac}(AUC) = accumulation index based on AUC, $R_{ac}(C_{max})$ = accumulation index based on C_{max}, t_{max}= time at which the highest drug concentration occurs, $t_{ss,max}$= time at which the highest drug concentration occurs at steady state.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.2.1.4.1 及び Table 14.2.2.1.4.2 を引用）

2.7.2.2.2.2 *FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者を対象とした臨床第 2 相試験（201 試験）

薬物動態評価

201 試験の中国人被験者 12 例を対象として，本薬 140 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の中国人における PK プロファイルを評価するため，PK sub-study を実施した。単回（Cycle 1 Day 1）及び反復（Cycle 1 Day 8）投与時のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示した。なお，単回及び反復の PK 評価日は，10 時間以上の夜間絶食後投与し，治験薬投与後 2 時間は飲食禁止（水を除く）とした。さらに，当該試験に組み入れられた日本人及び中国人被験者 63 例全例の血漿中トラフの値を測定し，本薬の薬物動態に対する人種の影響を比較した。

本薬を単回及び反復経口投与した際に，血漿中タスルグラチニブ濃度は約 3～4 時間（中央値）で，血漿中 M2 濃度は約 5 時間（中央値）で C_{max} に達した。タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積係数（平均値）は，それぞれ 1.70 及び 1.46 であった。1 日 1 回反復投与における血漿中タスルグラチニブの反復投与後の M/P ratio（平均値）は 76.0%であった。

表 2.7.2-5 中国人被験者に本薬 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ（PK sub-study）（201 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Tasurgratinib (N=12)	M2 (N=12)
First Dose (Cycle 1 Day 1)		
C_{max} (ng/mL)	138 (115)	83.8 (85.5)
t_{max} (h)	3.04 (1.10, 5.30)	5.00 (2.88, 5.30)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	1170 (865)	932 (905)
Steady State (Cycle 1 Day 8)		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	141 (103)	70.6 (47.3)
$t_{ss,max}$ (h)	4.04 (2.00, 10.02)	5.00 (2.00, 10.02)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	1760 (1250)	1060 (793)
$R_{ac}(C_{max})$	1.23 (0.578)	1.11 (0.417)
R_{ac}(AUC)	1.70 (0.810)	1.46 (0.584)
M/P ratio (%)	NA	76.0 (31.8)

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし，t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。
AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from 0 to 24 hours, $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ = AUC over the dosing interval on multiple dosing, C_{max} = maximum observed concentration, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, M/P ratio = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, R_{ac}(AUC) = accumulation index based on AUC, $R_{ac}(C_{max})$ = accumulation index based on C_{max}, t_{max}= time at which the highest drug concentration occurs, $t_{ss,max}$= time at which the highest drug concentration occurs at steady state.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2 を引用）

タスルグラチニブ 140 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度を図 2.7.2-4 に示した。タスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度は投与 8 日目までに定常状態に達した。タスルグラチニブ及び M2 の血漿中トラフ濃度の分布は日本人と中国人で類似していた。

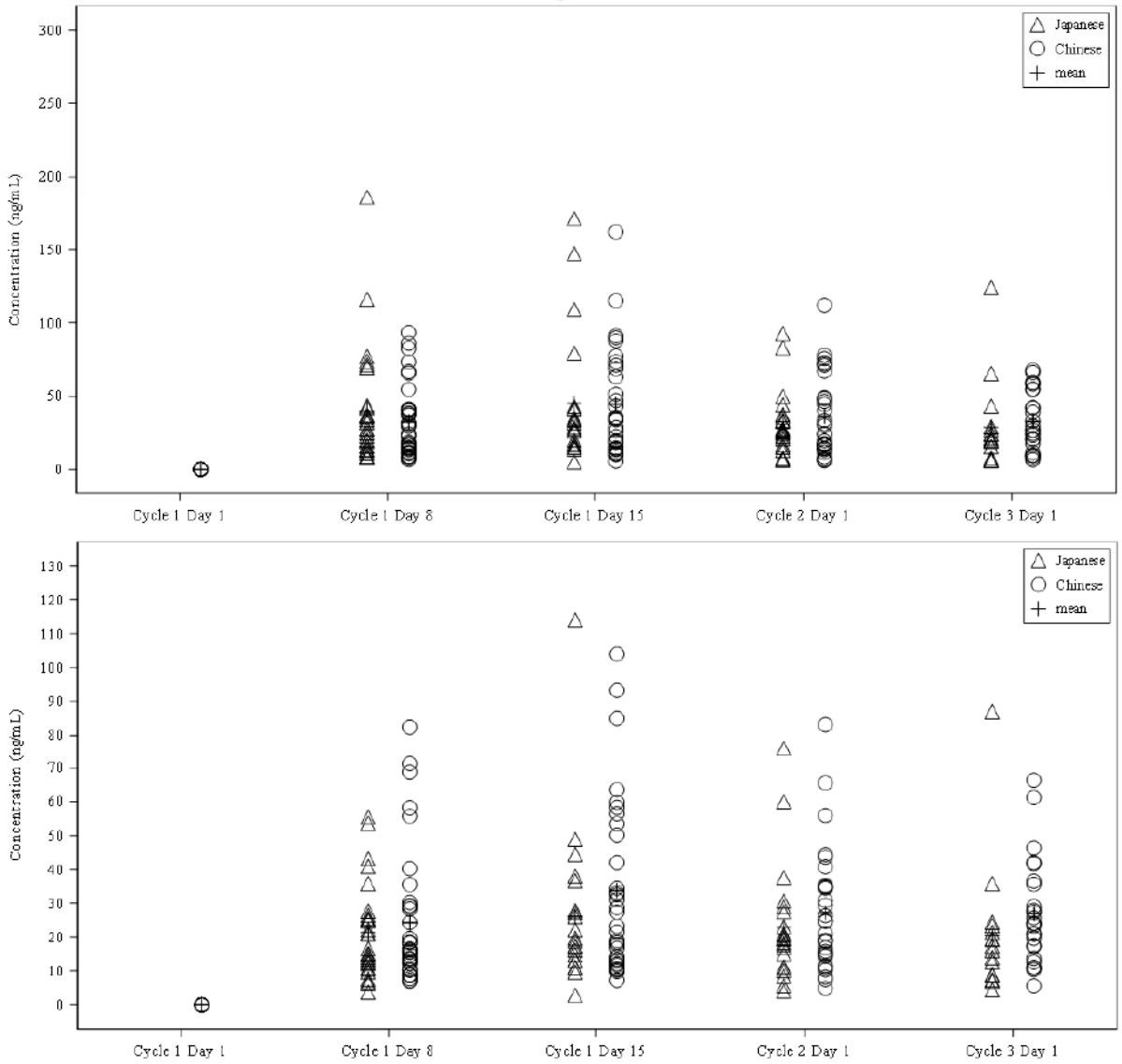


図 2.7.2-4 日本人及び中国人胆管癌患者に本薬 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態におけるタスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）の血漿中トラフ濃度（薬物動態解析対象集団）（201 試験）

N = 63
Japanese: n = 27，Chinese: n = 35
(Cycle 1 Day 8 の採血前に休薬・減量をした日本人 1 例は除外し，n=27 で表示)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.2.2.3 を引用）

<u>QT 間隔に及ぼす影響</u>

201 試験に組み入れられた 63 例を対象として，本薬 140 mg 1 日 1 回反復投与時の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の QTcF 及び薬物濃度データを用いて本薬の心室再分極への影響を評価した。PK sub-study の中国人被験者 12 例は PK 頻回採血に合わせて，その他の被験者 51 例（日本人 28

例，中国人 23 例）は PK のスパースサンプリングに合わせて，心電図測定を行った。解析結果の詳細は，Cardiac Safety Report（添付資料 5.3.3.5.1）に記載した。心電図のカテゴリカル解析結果は 2.7.4.4.2 項を参照。

PK sub-study の被験者における QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均は，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 いずれも投与後 10 時間で最大値を示し，それぞれ 7.1 ms（90%信頼区間［CI］：2.78 – 11.39）及び 17.1 ms（90%CI：9.11 – 25.01）であった。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は同程度であったにもかかわらず，Cycle 1 Day 8 における ΔQTcF の最小二乗平均は，ほぼ全ての投与後測定時点で Cycle 1 Day 1 より高値を示した（Cycle 1 Day 1：-2.2～7.1 ms，Cycle 1 Day 8：5.3～17.1 ms）。ヒステリシス評価により，Cycle 1 Day 1 と Cycle 1 Day 8 の ΔQTcF の大きさの違いは，ばらつきによるものであり，本薬による補正 QT（QTc）遅延作用ではないと考えられた。PK sub-study 以外の被験者における Cycle 1 Day 8 の ΔQTcF の最小二乗平均は，Cycle 1 Day 1 よりわずかに高値を示した（Cycle 1 Day 1：0.0 ms，Cycle 1 Day 8：3.0 ms）が，ΔQTcF の最小二乗平均の最大値（90%CI）は 3.0 ms（-0.19 – 6.26）であり，10 ms を超える ΔQTcF の影響は認められなかった。

PK sub-study の被験者における血漿中タスルグラチニブ濃度と ΔQTcF の関係は線形混合効果モデルで記述され，統計学的に有意な切片（4.16 ms［90%CI：0.042 – 8.273；*P*=0.0969］）と傾き（0.038 ms per ng/mL［90%CI：0.0136 – 0.0634；*P*=0.0116］）が認められた。本薬 140 mg 1 日 1 回反復投与時の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 8 の C_{max}（それぞれ 99.3 ng/mL 及び 112.6 ng/mL［幾何平均値］）における ΔQTcF の平均値（90%CI）の推定値はそれぞれ 7.98 ms（4.18 – 11.78）及び 8.49 ms（4.63 – 12.35）であった。

モデル解析から予測された血漿中タスルグラチニブ濃度と ΔQTcF の関係を図 2.7.2-5 に示した。

本薬投与により，心拍数，QTcF 間隔，PR や QPS 間隔等の心臓刺激伝導系に対して臨床的に問題となる影響は認められなかった。

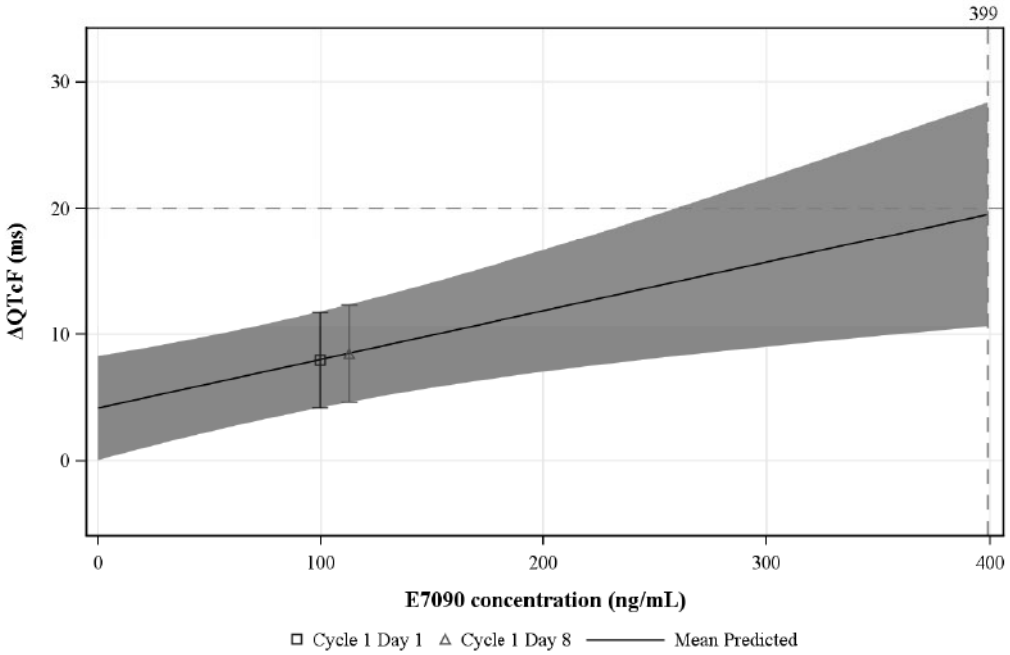


図 2.7.2-5 血漿中タスルグラチニブ濃度と ΔQTcF との関係
（PK-sub study，濃度-QTc 解析対象集団）（201 試験）

E7090 = Tasurgratinib
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔQTcF (ms) = 4.16 (ms) + 0.038 (ms per ng/mL) × Tasurgratinib plasma concentration (ng/mL). The non-gray whiskers denote the estimated mean (90% CI) ΔQTcF with plotted points at the geometric mean C_{max} of Tasurgratinib. The horizontal dashed line is a reference line at 20 ms. The vertical dashed line is a reference line at maximum concentration of Tasurgratinib.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 14.2.10.2.1 を引用）

2.7.2.2.2.3 ヒトマスバランス試験（002 試験）

健康成人 8 例を対象として，[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg カプセルを単回投与した際の尿中及び糞中の放射能回収率を評価し，タスルグラチニブの代謝及び排泄について非盲検，単回投与試験により検討した。

[^{14}C]放射能の回収率

[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg を単回経口投与した際の累積排泄率の推移を図 2.7.2-6 に示した。尿中，糞中及びトイレットペーパー中の[^{14}C]放射能の平均総回収率は 85.5%（範囲：80.3%～91.5%）であった。その内訳は，糞中が 79.7%，尿中が 5.84%，トイレットペーパーが 0.03%で，糞中排泄が主排泄経路であった。いずれも投与後 28 日（672 時間）まで回収を行ったが，これ以上長く試料を回収しても総回収率が大きく増加することはないと考えられた。

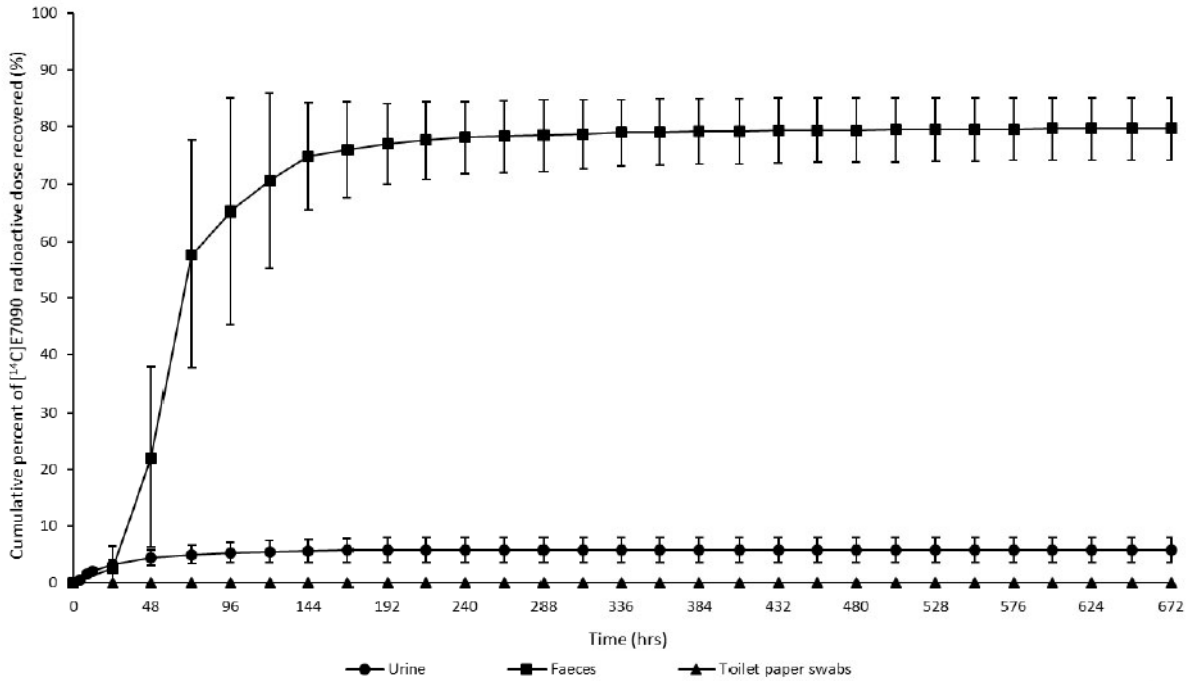


図 2.7.2-6 健康成人に[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg を単回経口投与した際の糞中，尿中及びトイレットペーパー中の累積排泄率の推移（平均値±標準偏差，線形表示）（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

N = 8, E7090 = Tasurgratinib.

（添付資料 5.3.3.1.1 の Figure 2 を引用）

血漿中総放射能，タスルグラチニブ及び M2 の薬物濃度推移

[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg/3.7 MBq/man を単回経口投与した際の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度並びに総放射能濃度推移を図 2.7.2-7 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。

血漿中及び全血中放射能濃度の C_{max} は投与後 4 時間及び 6 時間に認められた。血漿中放射能濃度は投与後 48 時間，全血中放射能濃度は投与後 12 時間までに検出不可となったため，血漿中放射能の $t_{½}$は，10.4 時間（平均値）と算出されたが，最終消失相を算出するための十分な消失相データが得られておらず，参考値扱いとした。全血中放射能濃度は，C_{max} 及び t_{max} 以外の薬物動態パラメータは算出できなかった。また，赤血球中の放射能濃度は全被験者の全ての測定ポイントで定量下限値未満であった。平均血液／血漿中濃度比（R_B）は算出できなかったが，血漿中及び全血中濃度両方が測定できた時点における R_B は 1 未満であった。

血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度と血漿中放射能の推移は類似しており，[^{14}C]タスルグラチニブ投与後，タスルグラチニブは速やかに吸収され，血漿中タスルグラチニブ及び M2 の濃度はいずれも投与後 3 時間（中央値）で C_{max} に達した。C_{max} に達した後，タスルグラチニブ及び M2 いずれも二相性の消失推移を示し，タスルグラチニブ及び M2 の $t_{½}$はそれぞれ 18.5 時間及び 14.8 時間（平均値）であった。タスルグラチニブの CL/F 及び V_z/F は 277 L/h 及び 5590 L（いずれも平均値）であった。

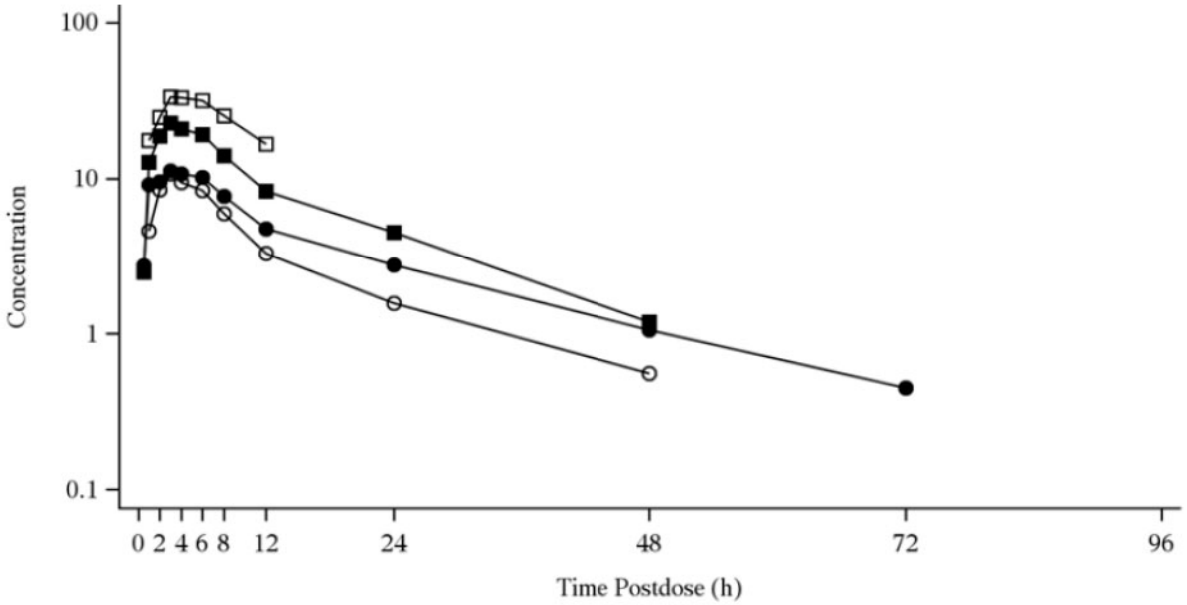


図 2.7.2-7 健康成人に[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg を単回経口投与した際の血漿中タスルグラチニブ，M2 及び[^{14}C]放射能濃度推移（平均値，片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

●：血漿中タスルグラチニブ濃度（ng/mL），○：血漿中 M2 濃度（ng/mL）
■：LC-MS/MS で定量した血漿中総濃度（タスルグラチニブ+M2）（ng/mL）
□：血漿中総放射能濃度（ngEq/mL）

N = 8

（添付資料 5.3.3.1.1 の Figure 14.2.1-2.1 を引用）

表 2.7.2-6 健康成人に[^{14}C]タスルグラチニブ 35 mg を単回経口投与した際の血漿中タスルグラチニブ，M2 及び総放射能の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Plasma tasurgratinib (N=8)	Plasma M2 (N=8)	Plasma Total Radioactivity (N=8)	Whole Blood Total Radioactivity (N=8)[a]
C_{max} (ng/mL) or (ngEq/mL)	12.7 (6.04)	11.0 (6.76)	35.4 (12.6)	37.0 (6.17)[c]
t_{max} (h)	3.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 6.00)	6.00 (4.00, 6.00)[c]
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL) or (ngEq•h/mL)	215 (180)	129 (82.7)	405 (225)	174[d]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL) or (ngEq•h/mL)	224 (183)	162 (77.8)[b]	NC	NC
$t_{½}$ (h)	18.5 (10.2)	14.8 (5.65)[b]	10.4 (3.50)[c]	NC
CL/F (L/h)	277 (207)	NA	NA	NA
V_z/F (L)	5590 (2470)	NA	NA	NA

Arithmetic mean (Standard deviation) presented; for t_{max} median (min, max) presented.
AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance following extravascular (eg, oral) administration, C_{max} = maximum observed concentration, NA = not applicable, NC = not calculated, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_z/F= apparent volume of distribution at terminal phase.
a: For 4 subjects, all samples were BLQ, and the remaining 4 subjects had ≤3 quantifiable concentrations; therefore, PK analysis was limited to C_{max}, t_{max}, and $AUC_{(0-t)}$.
b: n=7.
c: n=4, where calculable, the $t_{½}$ for plasma total radioactivity was calculated over a period of less than twice the resultant $t_{½}$; therefore, the value should be treated with caution and may not be a true reflection of the actual $t_{½}$.
d: n=1.

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.1-2.1 を引用）

血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイル

ヒトマスバランス試験（002 試験，投与量：35 mg/3.7 MBq/man）における排泄物中放射能の代謝プロファイルを検討した。投与量の 1%を超える全ての代謝物を同定した。

未変化体は尿及び糞中の主成分であり，投与放射能量のそれぞれ 2.05%及び 32.08%を占めた。尿及び糞中の主な代謝物は M2 であり，投与放射能量のそれぞれ 2.55%及び 30.53%を占めた。

尿及び糞中のマイナーな代謝物である M1，M3，M4 は，タスルグラチニブの酸化代謝及び M9 はタスルグラチニブの酸化的 *N*-脱アルキル化あるいは M2 の酸化代謝によって生成した。その他のマイナー代謝物である M7 はタスルグラチニブの脱メチル化により，M5 は *N*-アミドインドール部分の加水分解により，M6 はアミド基の加水分解により生成した。排泄物中に検出されたこれらのマイナー代謝物は，いずれも投与量の 3%未満であった。

血漿中放射能の代謝プロファイルを検討した。ハミルトン法に従い投与時から 48 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-48h)}$）に基づいて調製されたプール血漿試料を代謝物分析に供した。

ヒト血漿中では，タスルグラチニブ，M2 及び M9 が主成分であり，それぞれ総薬物関連 $AUC_{(0-48h)}$の 30.9%，20.6%及び 12.3%を占めた。その他の代謝物は，総薬物関連 $AUC_{(0-48h)}$の 3.1%以下の微量成分として検出された（2.6.4.5.1.2.2 及び 2.6.4.5.1.2.3 項）。

動物及びヒトの in vivo 及び in vitro の各種代謝試験成績に基づくタスルグラチニブの推定代謝経路を 2.6.4.5.2 項及び 2.6.5.11 項に示した。

2.7.2.2.2.4 健康成人を対象とした食事の影響及び薬物相互作用を評価する臨床薬理試験（003 試験）

2.7.2.2.2.4.1 食事の影響（Part A）

健康成人 14 例を対象として，高脂肪食摂取後における本薬の薬物動態への影響を無作為化，単回投与試験により検討した。結果は 2.7.1.2.2 項に示した。

2.7.2.2.2.4.2 胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用（Part B）

健康成人 14 例を対象として，胃酸分泌抑制剤（ラベプラゾール）との併用投与による本薬の薬物動態への影響を連続した 2 期，単回投与試験により検討した。結果は，2.7.1.2.3 項に示した。

2.7.2.2.2.4.3 CYP3A 誘導剤との薬物相互作用（Part C）

健康成人 14 例を対象として，本薬と強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）を併用投与した際のタスルグラチニブの薬物動態への影響を非盲検，連続した 2 期，単回投与試験により検討した。被験者は Day 1 に本薬 35 mg を単独で単回投与しウォッシュアウト期間を経て，Day 7～18 まで 12 日間リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 13 に本薬 35 mg を併用単回投与した。

本薬単独投与及びリファンピシン併用投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-8 に，薬物動態パラメータの要約及び比較結果を表 2.7.2-7 に示した。

リファンピシン併用時のタスルグラチニブの C_{max}，t_{max} 及び $t_{½}$は，本薬単独投与時と比較して，大きな変化は認められず，投与時から投与後無限大までの AUC（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は 16%減少した。リファンピシン併用時の M2 の C_{max} は 25%上昇，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 12%減少し，t_{max} 及び $t_{½}$には大きな変化は認められなかった。リファンピシン併用投与は，タスルグラチニブの C_{max} には影響を与えず，M2 の C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，併用投与の影響がないと判断する基準の上限である 125%を上回った。一方，タスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，併用投与の影響がないと判断する基準の下限である 80%をわずかに下回った。したがって，CYP3A 誘導剤の影響は軽微であり，併用は可能と考えられた。

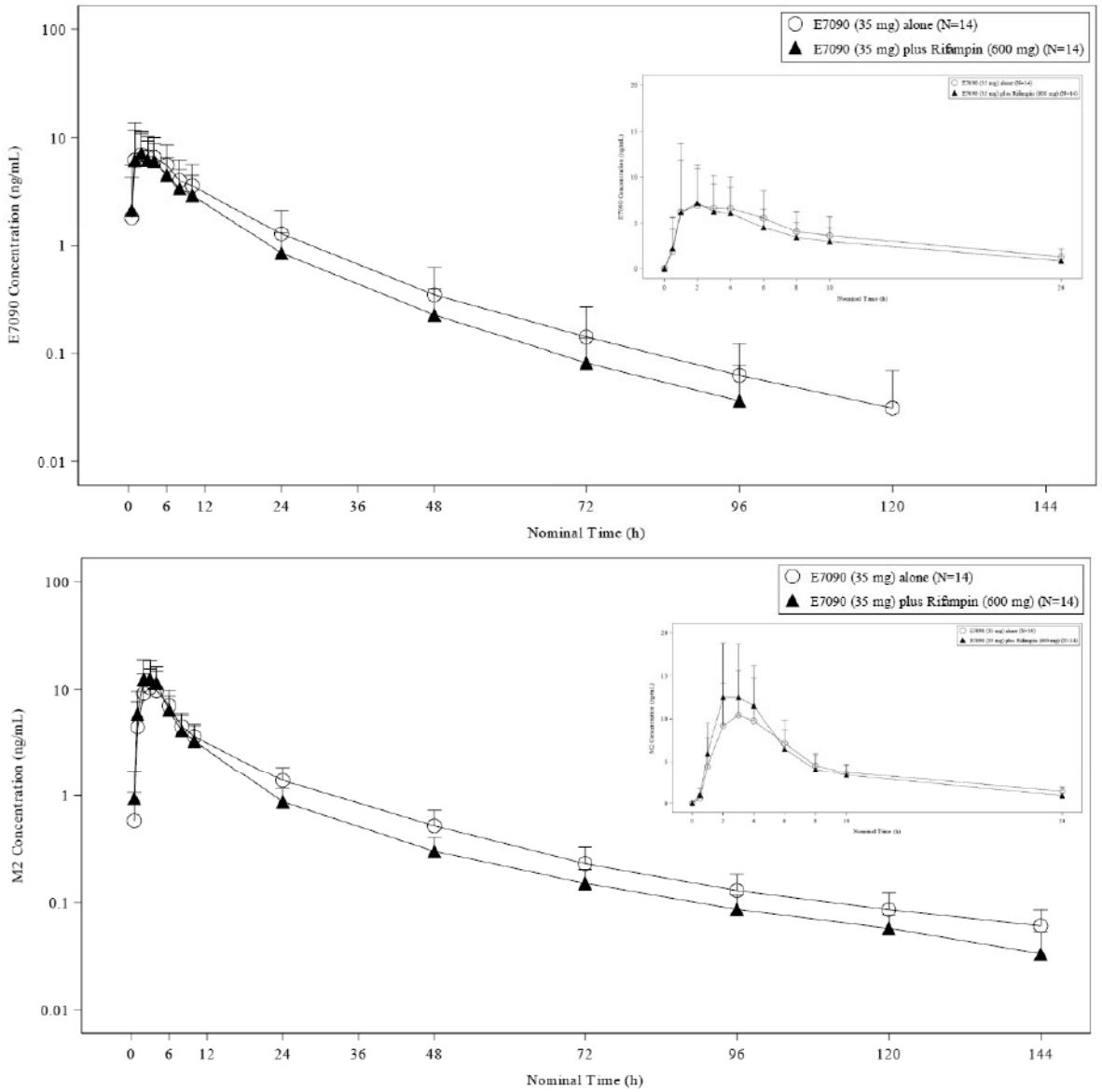


図 2.7.2-8 健康成人に本薬 35 mg を単独で単回投与又はリファンピシン 600 mg 併用投与した際の平均血漿中タスルグラチニブ（上図）及び M2（下図）濃度推移（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。
E7090 = タスルグラチニブ

（添付資料 5.3.3.4.1 の Figure 14.2.3 及び Figure 14.2.6 を引用）

表 2.7.2-7 健康成人に本薬 35 mg を単独で単回投与又はリファンピシン 600 mg 併用投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ及び比較結果（薬物動態解析対象集団）（003 試験）

Pharmacokinetic Parameter		E7090		M2	
		Tasurgratinib alone (N=14)	Tasurgratinib plus Rifampin (N=14)	Tasurgratinib alone (N=14)	Tasurgratinib plus Rifampin (N=14)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	8.97 (6.98)	8.64 (5.57)	10.9 (5.15)	13.7 (6.22)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	1.02 (0.873, 1.19)		1.25 (1.05, 1.49)	
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	2.00 (1.00, 6.00)	2.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.02)	3.00 (2.00, 4.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	109 (62.7)	86.8 (42.1)	135 (49.2)	120 (42.0)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	0.841 (0.738, 0.959)		0.880 (0.758, 1.02)	
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	Mean (SD)	110 (63.1)	87.9 (42.5)	137 (50.2)	121 (42.3)
	Geometric LS Mean Ratio[a] (90% CI)	0.841 (0.739, 0.958)		0.878 (0.757, 1.02)	
$t_{½}$ (h)	Mean (SD)	21.5 (4.86)	19.8 (6.53)	31.5 (2.42)	32.4 (2.67)

AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CI = confidence interval, C_{max} = maximum observed concentration, LS = least squares, SD = standard deviation, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
a: Tasurgratinib plus Rifampin / Tasurgratinib alone

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.6 及び Table 14.2.9 を引用）

2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析

101 試験及び 201 試験の血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度を用いて，それぞれについて母集団薬物動態解析を実施した。本解析の目的は以下のとおりである。

- 101 試験及び 201 試験を統合したデータを用いて，胆管癌，胃癌及びその他の固形がん患者におけるタスルグラチニブ及び M2 の薬物動態を評価する。
- タスルグラチニブ及び M2 の薬物動態に及ぼす内因性要因（年齢，体重，性別及び人種等）及び外因性要因（製剤及び併用薬等）の影響を評価する。

母集団薬物動態解析には，タスルグラチニブの概ね臨床用量と推定されている 30 mg 以上を投与した際のタスルグラチニブ及び M2 濃度データを用いた。101 試験及び 201 試験の薬物動態解析データセットには，93 例の被験者から得られた 1154 点の血漿中タスルグラチニブ濃度及び 1150 点の血漿中 M2 濃度が含まれた。1154 点の血漿中タスルグラチニブ濃度のうち，652 点は 101 試験の 30 例，502 点は 201 試験の 63 例由来のデータであった。1150 点の血漿中 M2 濃度のうち，650 点は 101 試験の 30 例，500 点は 201 試験の 63 例由来のデータであった。M2 の母集団

薬物動態解析には，タスルグラチニブの投与情報（投与量及び投与日時）を用い，血漿中 M2 濃度を未変化体換算したデータを用いた。また，各被験者の M2 の暴露パラメータ（定常状態における AUC［AUC_{ss}］及び $C_{ss,max}$）は，未変化体換算した血漿中 M2 濃度に基づき推定された。

解析結果の詳細は，母集団薬物動態解析報告書（CPMS-E7090-001R-v1，添付資料 5.3.3.5.2）に記載した。

2.7.2.2.2.5.1 タスルグラチニブの母集団薬物動態解析

タスルグラチニブの薬物動態は，0 次及び 1 次速度の吸収過程及び中心コンパートメントからの線形の消失を伴う 2-コンパートメントモデルで最もよく説明された。薬物動態パラメータとして，CL/F，中心及び末梢コンパートメントのみかけの分布容積（それぞれ V2/F 及び V3/F），コンパートメント間のみかけのクリアランス（Q/F），吸収速度定数（Ka），0 次吸収時間（D1）が推定された。CL/F と V2/F の間には共分散を考慮し，全てのパラメータについて個体間変動を指数誤差で推定した。個体内変動には比例誤差を用いた。

CL/F に対する共変量として，年齢，体重，AST，ALT，総ビリルビン，アルブミン，eGFR，投与量群（30，60，100，140 又は 180 mg），年齢群（65 歳未満又は 65 歳以上），性別（男性又は女性），人種（日本人又は中国人），がん腫（胆管癌又はその他のがん腫，胃癌又はその他のがん腫），ECOG-PS 及び胃酸分泌抑制剤併用の有無の影響を検討した。また，V2/F 及び V3/F に対する共変量として，年齢，体重，アルブミン及び性別の影響を検討した。その結果，統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

タスルグラチニブの最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値をブートストラップ統計量とともに表 2.7.2-8 に示した。全ての主要なモデルパラメータは良好な精度で推定された（推定値の相対標準誤差［%RSE］≤ 18.7%）。ブートストラップ法により得られた各パラメータ推定値の 95%CI は全般的に狭く，中央値はタスルグラチニブの最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値と概ね一致していた。