表 2.7.2-8 タスルグラチニブの母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
Apparent clearance: CL/F				
Basal CL/F (L/h)	90.1	7.73	89.7	76.0 - 107
Apparent volume of distribution for central compartment: V2/F				
Basal V2/F (L)	1220	8.92	1190	972 - 1470
Apparent inter-compartmental clearance: Q/F				
Basal Q/F (L/h)	49.9	11.9	51.5	35.7 - 80.3
Apparent volume of distribution for peripheral compartment: V3/F				
Basal V3/F (L)	2480	18.7	2480	1650 - 3680
Absorption rate constant: Ka				
Basal Ka (1/h)	0.923	7.99	0.890	0.607- 1.23
Duration of zero-order absorption: D1				
Basal D1 (h)	1.11	8.17	1.10	0.745 - 1.54
Inter-individual variability (%CV)				
CL/F	71.2	14.9	70.4	59.2 - 82.4
Correlation CL/F and V2/F	0.926	16.8	0.930	0.840 - 0.987
V2/F	78.6	18.4	79.0	61.1 - 97.9
Q/F	65.7	25.3	64.1	34.3 - 86.2
V3/F	105	20.7	103	75.3 - 127
Ka	67.1	28.3	66.0	34.1 - 88.9
D1	80.2	21.3	79.6	59.5 - 99.3
Residual variability				
Proportional (%CV)	37.0	7.99	36.9	34.3 - 40.2

%CV = square root of variance * 100, %RSE = percent relative standard error (SE) of the estimate = SE/parameter estimate * 100, CI = confidence interval, CL/F = apparent clearance, D1 = duration of zero-order absorption, h = hour, Ka = absorption rate constant, L = liter, Q/F = apparent inter-compartmental clearance, V2/F = apparent volume of distribution for central compartment, V3/F = apparent volume of distribution for peripheral compartment.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 10 を引用）

101 試験及び 201 試験の開始用量における各被験者のタスルグラチニブの定常状態の暴露パラメータ（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）を推定した。140 mg に投与量補正したタスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ 推定値をがん腫別に箱ひげ図で図 2.7.2-9 に示した。投与量補正したタスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の中央値は胃癌患者において高値を示したものの，AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の分布はがん腫間で大きく重複していた。

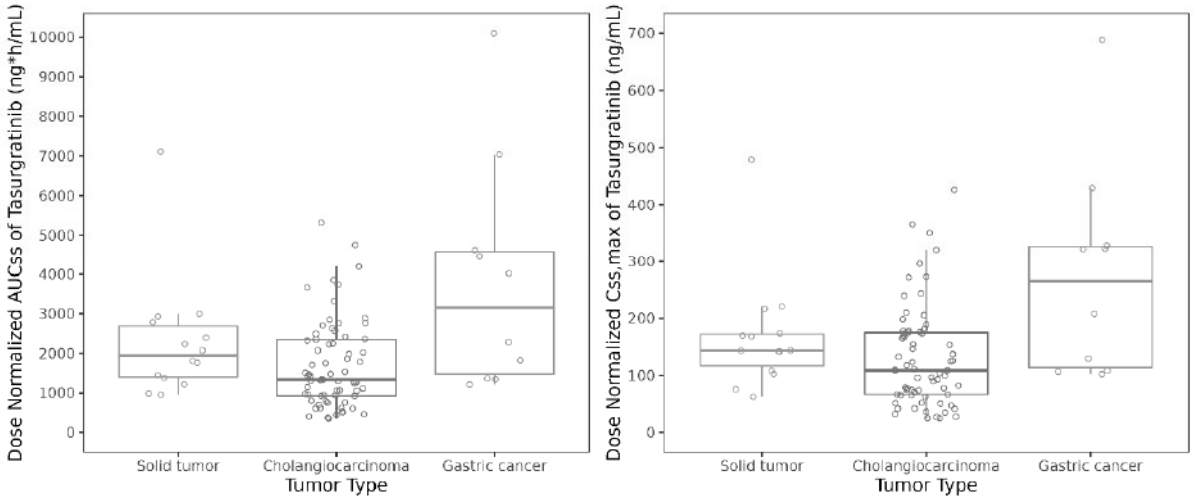


図 2.7.2-9 140 mg に投与量補正したタスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ とがん腫の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 5 を引用）

101 試験及び 201 試験の胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときの各被験者の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ 推定値を人種別（日本人又は中国人）に箱ひげ図で図 2.7.2-10 に示し，要約統計量を表 2.7.2-9 に示した。タスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は日本人及び中国人の間で同様であった。

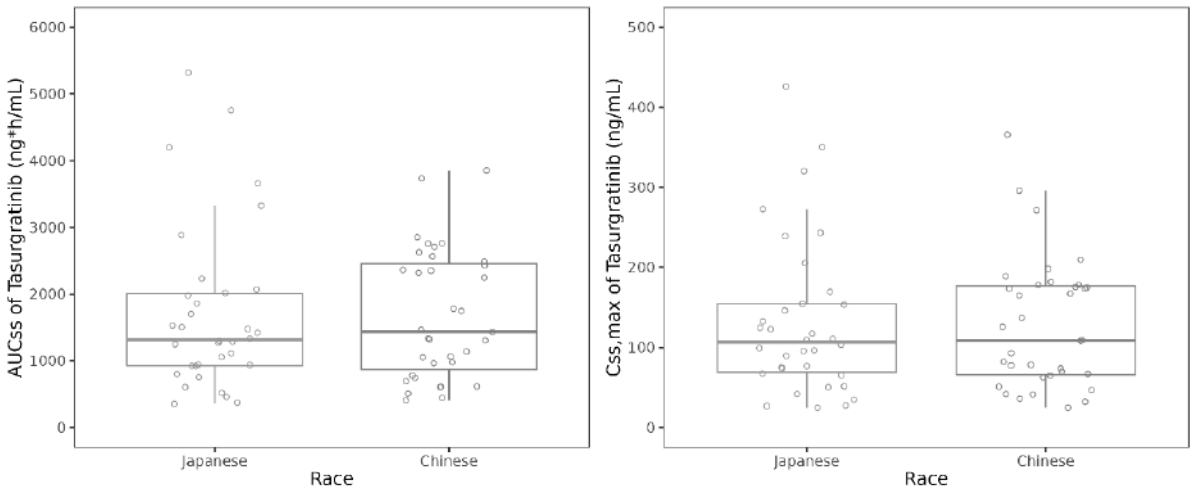


図 2.7.2-10 胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときのタスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ と人種の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 6 を引用）

表 2.7.2-9 胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときの人種別のタスルグラチニブの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の要約統計量

Tumor Type	Dose (mg)	Race	N	Parameter	Mean	SD	Median	Min	Max
Cholangiocarcinoma	140	Japanese	34	AUC_{ss} (ng•h/mL)	1710	1240	1310	353	5320
				$C_{ss,max}$ (ng/mL)	132	97.1	106	24.8	426
		Chinese	35	AUC_{ss} (ng•h/mL)	1690	962	1440	404	3850
				$C_{ss,max}$ (ng/mL)	129	81.0	109	25.0	366

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 12 を引用）

2.7.2.2.2.5.2 M2 の母集団薬物動態解析

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で最もよく説明された。薬物動態パラメータとして，CL/F，V2/F，V3/F，Q/F，Ka，D1 及びみかけの生成のラグタイム（ALAG1）が推定された。CL/F と V2/F の間には共分散を考慮し，ALAG1 を除いた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及び絶対誤差による混合誤差を用いた。

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，CL/F に対するがん腫（胆管癌又はその他のがん腫）の影響が統計学的に有意であった。その他について，統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

M2 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 2.7.2-10 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（%RSE ≤ 14.5%）。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 M2 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。

表 2.7.2-10 M2 の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
Apparent clearance: CL/F				
Basal CL/F (L/h)	94.2	10.4	93.1	71.9 - 115
Effect of cholangiocarcinoma patients on CL/F (ratio)	1.41	9.70	1.41	1.18 - 1.78
Apparent volume of distribution for central compartment: V2/F				
Basal V2/F (L)	2250	8.63	2210	1780 - 2700
Apparent inter-compartmental clearance: Q/F				
Basal Q/F (L/h)	82.1	13.7	81.9	56.1 - 112
Apparent volume of distribution for peripheral compartment: V3/F				
Basal V3/F (L)	8300	14.5	8310	5870 - 11700
Apparent formation rate constant: Ka				
Basal Ka (1/h)	0.634	8.82	0.643	0.479 - 0.992
Duration of zero-order apparent formation: D1				
Basal D1 (h)	1.16	6.77	1.21	0.819 - 1.84
Lag time in apparent formation: ALAG1				
Basal ALAG1 (h)	0.156	11.5	0.153	0.0718 - 0.218
Inter-individual variability (%CV)				
CL/F	62.7	15.7	61.7	52.2 - 71.6
Correlation CL/F and V2/F	0.896	19.5	0.901	0.770 - 0.984
V2/F	65.7	21.8	64.6	48.3 - 78.8
Q/F	81.4	29.1	79.7	49.6 - 103
V3/F	112	16.8	110	91.2 - 128
Ka	55.4	27.0	53.4	17.2 - 80.6
D1	57.0	24.6	57.1	34.4 - 81.4
ALAG1	0 FIX	-	-	-
Residual variability				
Proportional (%CV)	28.4	12.7	27.9	24.1 - 31.8
Additive (SD; ng/mL)	1.04	41.2	1.04	0.626 - 2.33

%CV = square root of variance * 100, %RSE = percent relative standard error (SE) of the estimate = SE/parameter estimate * 100, ALAG1 = lag time in apparent formation, CI = confidence interval, CL/F = apparent clearance, D1 = duration of zero-order apparent formation, h = hour, Ka = apparent formation rate constant, L = liter, Q/F = apparent inter-compartmental clearance, SD = standard deviation, V2/F = apparent volume of distribution for central compartment, V3/F = apparent volume of distribution for peripheral compartment.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 15 を引用）

101 試験及び 201 試験の開始用量における各被験者の M2 の定常状態の暴露パラメータ（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）を推定した。140 mg に投与量補正した M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ 推定値をがん腫別に箱ひげ図で図 2.7.2-11 に示した。母集団薬物動態モデルにおいて，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と比較して 41%高く推定された。しかしながら，投与量補正した M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の中央値は胆管癌患者において低値を示したものの，AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の分布はがん腫間で大きく重複していた。なお，胆管癌患者の 69 例と比較して，胃癌及びその他の固形がん患者の例数はそれぞれ 10 例及び 14 例と少なく，胆管癌患者の M2 の CL/F がその他のがん腫の患者と比較して高く推定されたことの解釈については注意を要する。

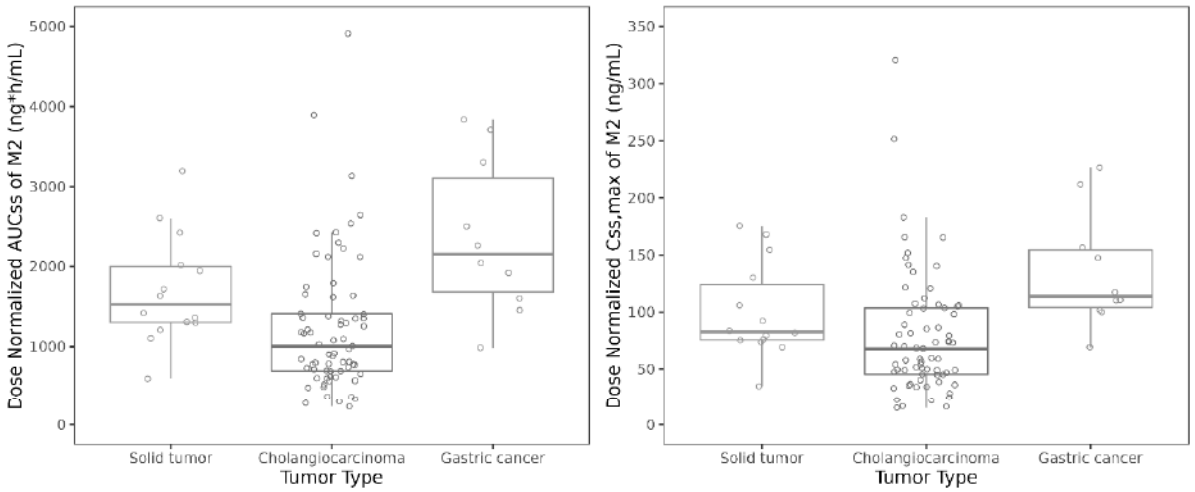


図 2.7.2-11 140 mg に投与量補正した M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ とがん腫の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.

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。

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 10 を引用）

101 試験及び 201 試験の胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときの各被験者の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ 推定値を人種別（日本人又は中国人）に箱ひげ図で図 2.7.2-12 に示し，要約統計量を表 2.7.2-11 に示した。M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は日本人及び中国人の間で同様であった。

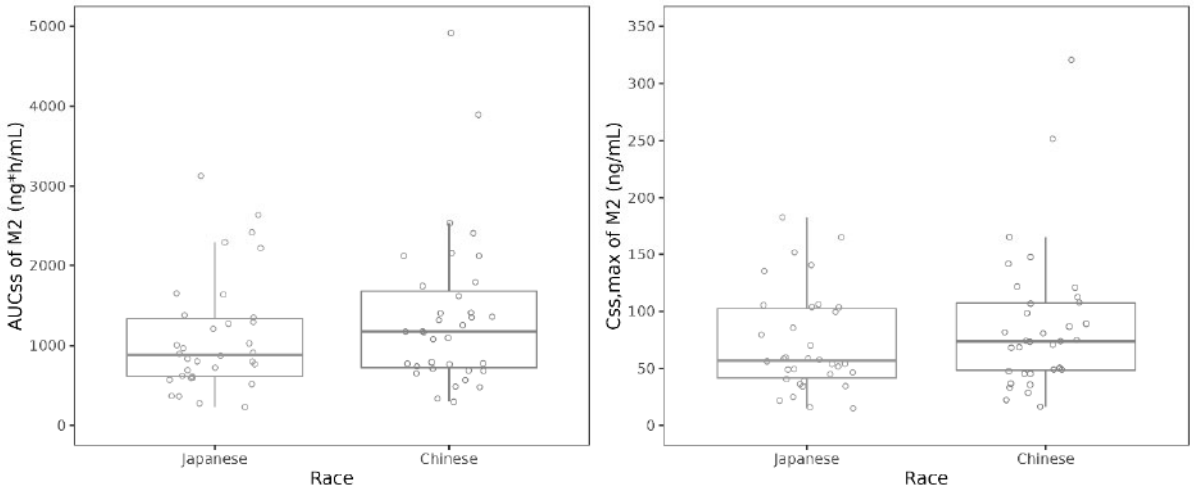


図 2.7.2-12 胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときの M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ と人種の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.
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。
（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 11 を引用）

表 2.7.2-11 胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときの人種別の M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の要約統計量

Tumor Type	Dose (mg)	Race	N	Parameter	Mean	SD	Median	Min	Max
Cholangiocarcinoma	140	Japanese	34	AUC_{ss} (ng•h/mL)	1100	712	884	231	3130
				$C_{ss,max}$ (ng/mL)	71.4	43.8	56.7	15.0	183
		Chinese	35	AUC_{ss} (ng•h/mL)	1370	970	1170	294	4910
				$C_{ss,max}$ (ng/mL)	87.0	62.2	73.6	16.5	321

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
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。
（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 17 を引用）

2.7.2.2.2.6 生理学的薬物速度論モデル解析

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シミュレーションを，PBPK モデルにて実施した（PBPK-E7090-001R-v1，添付資料 5.3.3.5.3）。PBPK モデル構築及びシミュレーションは Simcyp™ を使用した。吸収モデルには ADAM モデル，分布モデルは full PBPK モデルを使用した。代謝における CYP3A4 及び CYP4F12 の寄与率は，リファンピシン併用試験（003 試験［2.7.2.2.2.4.3 項］）のフィッティング結果から，CYP3A4 が 10%，CYP4F12 が 90%とした。さらに，101 試験（用量漸増パート［2.7.2.2.2.1.1 項］）の結果から，代謝物 M2 の in vivo クリアランスを推定し，M2 を含めたタスルグラチニブの PBPK モデルを構築した。タスルグラチニブ 140 mg を 1 日 1 回反復投与した際の暴露量について 101 試験

（拡張パート［2.7.2.2.2.1.2 項］）で得られた実測値と，PBPK モデルにより得られた推定値はタスルグラチニブ及び M2 ともに概ね一致し，血漿中濃度推移も実測と推定とで同様であった。このモデルを用いてがん患者を対象にミダゾラム 5 mg を単独単回経口投与した際のミダゾラムの暴露量と，タスルグラチニブ 140 mg を 1 日 1 回反復投与で併用した際のミダゾラムの暴露量を比較した。タスルグラチニブ及び M2 の CYP3A の阻害能は in vitro の CYP 阻害試験（2.6.4.5.5.1.2 項）で算出された IC_{50} を 2 で除した値を使用した。ミダゾラムの AUC 及び C_{max} 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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

がん患者を対象とした試験（101 試験及び 201 試験），健康成人を対象としたマスバランス試験（002 試験）及び CYP3A 誘導剤及び胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用試験（003 試験）から経口投与における本薬の PK プロファイルが得られている。

2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴

本項では，in vitro 及び in vivo 試験から得られた本薬の吸収，分布，代謝及び排泄に関して要約する。内因性又は外因性要因による薬物動態の影響については，2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項に示した。

2.7.2.3.1.1 吸収

本薬は絶食下単回及び反復経口投与後，速やかに吸収された。単回投与後の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）に C_{max} に達した（2.7.2.2.2.1 項）。本薬 4～180 mg 1 日 1 回（QD）の用量範囲において，タスルグラチニブ及び M2 の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{(0-\tau)}$ は 180 mg 群を除いて投与量の増加に伴い増加した。

ヒトにおける本薬の絶対的バイオアベイラビリティは検討していないが，ヒトマスバランス試験より，投与したタスルグラチニブの少なくとも 60%以上は消化管で吸収されていることが示唆された。

本薬の溶解性は pH に依存し，pH が高いほど溶解度は低下した（2.3.P.2.2 項）が，ラベプラゾールとの併用投与後のタスルグラチニブ及び M2 の暴露に対する影響はごくわずかであったことから，本薬はプロトンポンプ阻害薬や H_2 ブロッカー等の胃酸分泌抑制剤服用時にも投与できると考えられた。タスルグラチニブ及び M2 は P-gp の基質であることが示されたが，ヒトマスバランス試験において，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及び臨床用量の範囲（35～140 mg）において，顕著な非線形性が認められないことから，薬物トランスポーターによる排出がタスルグラチニブの経口吸収に重要な役割を果たす可能性は低い。本薬は BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

健康成人 14 例において，本薬の血漿中暴露に対する高脂肪食の影響を検討した結果，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（2.7.1.3.2 項）。

2.7.2.3.1.2 分布

ヒトにおけるタスルグラチニブ及び M2 の in vitro 血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 93.7%及び 90.0%で，評価濃度（タスルグラチニブ：100～3000 ng/mL，M2：30～1000 ng/mL［いずれもフリー体として］）において，濃度依存性は認められなかった。また，タスルグラチニブ及び M2 は主にヒト血清のアルブミン成分に結合した。ヒトにおけるタスルグラチニブ及び M2 の in vitro での 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。

ヒトマスバランス試験（002 試験）において，全血中／血漿中の放射能濃度比は 1 未満であった。

固形がん患者において，タスルグラチニブの V_z/F は 1340～4180 L（平均値）であった。また，母集団薬物動態解析より算出したみかけの分布容積（中心及び末梢コンパートメントの分布容積の和）は 3700 L と推定された。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

ヒト及び動物の肝細胞を用いた in vitro 試験で認められた代謝物をもとに推定したタスルグラチニブの代謝経路を 2.6.4.5.1.1.1 項に示した。In vitro 試験では，ヒト特異的代謝物は検出されなかった。

ヒトマスバランス試験（002 試験）の結果より，投与放射能量の糞中の平均回収率は約 80%，尿中の平均回収率は約 6%であったことから，薬物関連物質の主な排泄経路は糞中排泄であることが示唆された。101 試験において，投与量の 5%未満が未変化体として尿中に排泄された。ヒト肝ミクロソーム及び rCYP を用いた in vitro 代謝試験から，タスルグラチニブは主として CYP4F12 を介して M2 に代謝され，さらに M2 は主に糞中に排泄され，CYP2J2，CYP3A4 及び CYP4F12 による代謝と腎排泄も一部関与すると考えられた。ヒト血漿中における主成分はタスルグラチニブ，M2 及び M9 であり，それぞれ総薬物関連 $AUC_{(0\text{-}48h)}$ の 30.9%，20.6%及び 12.3%を占めた。以上の結果から，本薬の消失に腎排泄の寄与は小さく，主要な消失経路は代謝であると考えられた。

003 試験における CYP3A の誘導剤（リファンピシン）との併用による薬物相互作用における結果及び PBPK モデル解析から，タスルグラチニブの肝代謝における CYP3A の寄与率は，約 10%程度と推定され（2.7.2.2.2.4.3 項及び 2.7.2.2.2.6 項），タスルグラチニブの代謝への寄与は小さいことが示された。

固形がん患者にタスルグラチニブを経口投与した際のタスルグラチニブ及び M2 の $t_{½}$ は，11.9～22.7 時間及び 12.1～28.0 時間であった。

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

固形がん患者を対象とした 101 試験において，本薬 1～180 mg を 1 日 1 回単回及び反復経口投与した際，血漿中タスルグラチニブ及び M2 濃度は投与後約 1～5 時間で C_{max} に達した後，速やかに消失し，二相性の消失を示した。血漿中トラフ濃度に基づくと，タスルグラチニブ及び M2 いずれも Day 8 までに定常状態に達していた。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 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ に基づいた累積係数は，それぞれ 0.748～2.26 及び 1.17～2.28 であった。

血漿中 M2 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積係数は，それぞれ 0.880～3.41 及び 1.19～2.35 であった。$t_{½}$（平均値）から予測した累積係数は 1.00～1.93（タスルグラチニブ）及び 1.34～2.23（M2）と算出され，最終消失半減期から予測した累積係数と実測の累積係数は類似していた。以上より，本薬の反復投与による蓄積はわずかであり，単回と反復で薬物動態は変化しないと考えられた。

2.7.2.3.3 薬物動態の用量比例性

固形がん患者を対象とした 101 試験において，本薬の用量比例性を検討した（表 2.7.2-12）。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り，また M2 は 4 mg 以上で測定したことから，用量比例性は 4～180 mg の用量範囲で検討した。本薬 4～180 mg を単回及び 1 日 1 回反復投与した際，タスルグラチニブの C_{max} 及び AUC は，用量比を上回る増加を示した。M2 の C_{max}，$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$は，用量比例性を示した。

表 2.7.2-12 本薬 4～180 mg を単回及び 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 の薬物動態パラメータの用量比例性の検討（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

		PK parameter	傾き（傾きの 95%信頼区間）
タスルグラチニブ	単回	C_{max} (ng/mL)	1.32 (1.14 – 1.51)
		$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1.77 (1.57 – 1.96)
	反復	$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.47 (1.28 – 1.66)
		$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)[a]	1.54 (1.26 – 1.81)
M2	単回	C_{max} (ng/mL)	0.959 (0.733 – 1.18)
		$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1.47 (1.18 – 1.77)
	反復	$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.02 (0.824 – 1.22)
		$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)[a]	1.13 (0.872 – 1.39)

AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ = AUC over the dosing interval on multiple dosing, C_{max} = maximum observed concentration, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state, PK = pharmacokinetic.
a: 8～180 mg の用量範囲で評価した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.2.1.5 を引用）

101 試験及び 201 試験のタスルグラチニブ 30～180 mg の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析において，タスルグラチニブ及び M2 の CL/F に用量の有意な影響は認められなかった（2.7.2.2.2.5 項）。

以上のことから，本薬 4～180 mg の用量範囲において，タスルグラチニブの C_{max} 及び AUC は，用量比を上回る増加を否定できないものの，臨床用量の範囲（35～140 mg）において，タスルグラチニブにおいて薬物動態は概ね線形であると考えられる。

2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 年齢，性別，体重，人種及びがん腫

101 試験及び 201 試験を統合した母集団薬物動態解析により，年齢，性別，体重，人種及びが

ん腫等の内因性の影響について検討した。また，201 試験では日本人と中国人の血漿中トラフ濃度の値を用いて，人種の影響を評価した。

年齢，性別，体重

母集団薬物動態解析において，タスルグラチニブ及び M2 の薬物動態に年齢，性別及び体重の有意な影響は認められなかった。

人種

201 試験において，血漿中トラフ濃度の値を用いて，本薬の薬物動態に対する人種の影響を比較するとともに，母集団薬物動態解析においても人種の影響を検討した。

日本人及び中国人の胆管癌患者に本薬 140 mg を反復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の分布は，日本人と中国人で類似していた（図 2.7.2-4）。また，母集団薬物動態解析においても，タスルグラチニブ及び M2 の CL/F に人種の有意な影響は認められなかった。101 試験及び 201 試験の胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を反復投与したときの各被験者の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の推定値は，被験者間のばらつきが大きかったものの，分布は重複しており，日本人と中国人の薬物動態に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-12）。

がん腫

母集団薬物動態解析において，タスルグラチニブの薬物動態にがん腫の有意な影響は認められなかったが，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。101 試験及び 201 試験の開始用量における各被験者の M2 の定常状態の暴露パラメータから，140 mg に投与量補正した M2 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の推定値を算出し，がん腫の影響を定量的に評価したところ，分布はがん腫間で大きく重複していた（図 2.7.2-11）。本検討におけるその他のがん腫の例数は限られていること，かつ，本薬の暴露のばらつきが大きいことを踏まえると，M2 の CL/F に対するがん腫の影響は，臨床的に意義のある影響とは考えられなかった。

2.7.2.3.4.2 肝機能障害患者における薬物動態

本薬の薬物動態に及ぼす肝機能の影響を母集団薬物動態解析により検討した。モデルの共変量として，AST，ALT，総ビリルビン，アルブミンが検討されたが，CL/F に対する統計学的に有意な共変量は特定されなかった。当該母集団薬物動態解析には，中等度若しくは重度の肝機能障害患者は含まれておらず，タスルグラチニブは主に肝での代謝により消失することが示唆され，中等度から重度の肝機能障害を有する患者では本薬の代謝能が低下する可能性があることから，慎重に投与する必要があると考えられる。

2.7.2.3.4.3 腎機能障害患者における薬物動態

本薬の尿中排泄量は投与量の 5%未満とわずかであったことから，本薬の消失に関する腎の寄与は低いことが示唆されている（002 試験及び 101 試験　用量漸増パート）。また，母集団薬物動態解析には，eGFR が 51～206 mL/min/1.73 m^2 の軽度及び中等度の腎機能障害に相当する患者

が含まれ，モデルの共変量として eGFR が検討されたが，CL/F に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。以上より，腎機能障害患者において本薬の用量調整を実施する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.5.1 食事の影響

高脂肪食（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%）摂食下における本薬の薬物動態への影響については，2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.3.2 項に詳述した。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摂食下投与時のタスルグラチニブ及び M2 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$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。しかし，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。

2.7.2.3.5.2 薬物相互作用

2.7.2.3.5.2.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

<u>胃酸分泌抑制剤との併用</u>

in vitro 溶解性試験において，本薬の溶解度は pH の上昇とともに低下することが示唆されたため，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について検討した。詳細は 2.7.1.2.3 項及び 2.7.1.3.1 項に記述した。

ラベプラゾールと本薬 35 mg を併用投与した場合，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} は及び AUC はそれぞれ 9%及び 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（$AUC_{(0\text{-}t)}$）及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$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。

また，母集団薬物動態解析により，胃酸分泌抑制剤併用の有無の影響を検討したところ，CL/F に対する統計学的に有意な影響は認められず，上記臨床薬理試験の結果を支持するものであった。

<u>CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用</u>

In vitro 試験結果より本薬の代謝の一部に CYP3A が関与すると考えられたため（2.6.4.5.4.1 項），強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）との併用投与による本薬の薬物動態への影響について検討した。

リファンピシンを併用した場合，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，$AUC_{(0\text{-}inf)}$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。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。

In vitro 試験及び PBPK モデル解析の結果より，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（2.6.4.5.4.4 項，2.6.4.5.4.5 項及び 2.7.2.2.2.6 項）。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，本薬は CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用による影響の可能性は低く，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。

CYP4F12 阻害剤及び誘導剤との併用

タスルグラチニブから M2 への生成には主に CYP4F12 が関与しているが，in vivo における CYP4F12 の典型的な阻害剤及び誘導剤は明らかとなっていない（「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」ついて（平成 30 年 7 月 23 日，薬生薬審発 0723 第 4 号）；FDA's Web site on Drug Development and Drug interactions）。

P-gp 阻害剤との併用

タスルグラチニブ及び M2 は in vitro 試験において，P-gp の基質であることが示されたが，臨床用量の範囲（35～140 mg）において，P-gp の寄与は小さいと考えられ，トランスポーターによる排出がタスルグラチニブの経口吸収において重要な役割を果たす可能性は低く，P-gp 阻害剤との併用は可能であると考えられた。

2.7.2.3.5.2.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

CYP3A 基質薬の薬物動態に及ぼす影響（阻害）

タスルグラチニブは in vitro 試験において，消化管に発現する CYP3A 活性の阻害作用を有することが示されたため（2.6.4.7.2.1 項），PBPK モデル解析を用いて CYP3A の基質（指標薬）であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の CYP3A 阻害能の影響について検討した。ミダゾラムの暴露量はタスルグラチニブ併用の影響を受けないと予測されたことから，CYP3A の基質と併用可能であると考えられた。

CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A 基質薬の薬物動態に及ぼす影響（誘導）

タスルグラチニブは in vitro 試験において，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 mRNA の誘導作用（陽性対照に対する最大%値：それぞれ 11.6%，26.3%及び 10.9%）を有することが示された（2.6.4.5.5.2 項）。臨床試験において本薬が上記 CYP 分子種の基質薬の薬物動態に及ぼす影響については検討していないが，in vitro 試験の結果を考慮すると CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A の誘導の可能性は否定できない。そのため，本薬と CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A の基質薬でかつ安全域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要と考えられた。

本薬が薬物トランスポーター基質薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro の試験結果より，タスルグラチニブ及び M2 は MATE1 を阻害（IC_{50}：それぞれ

0.0870 μmol/L 及び 0.0287 μmol/L）することが示され（2.6.4.8 項），治療用量である 140 mg QD では，本薬存在下と非存在下における MATE1 基質の固有クリアランスの比である R 値は 1.46 及び 1.68 と計算される。臨床試験において本薬が MATE1 の基質薬の薬物動態に及ぼす影響については検討していないが，in vitro 試験の結果を考慮すると MATE1 の阻害の可能性は否定できないことから，MATE1 の基質薬でかつ安全域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要と考えられた。

また，P-gp 及び BCRP については，in vitro 試験にて検討した最高濃度（それぞれ 13 μmol/L 及び 39 μmol/L）において，P-gp では阻害は認められず，BCRP では弱い阻害であったことから，いずれも IC_{50} は算出できていない（2.6.5.7.2.3 項）。しかしながら，消化管でのタスルグラチニブの濃度（953 μmol/L）と比較して in vitro で検討した範囲は低濃度であることを考慮すると，阻害の可能性は否定できないことから，P-gp や BCRP の基質薬を併用する際にも注意が必要と考える。

2.7.2.3.6 QT 間隔に及ぼす影響

本薬の催不整脈作用に関する潜在的なリスクを評価するため，胆管癌患者を対象とした反復投与試験（201 試験）における本薬 140 mg 1 日 1 回反復投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した。PK sub-study の被験者のデータを用いた血漿中タスルグラチニブ濃度-ΔQTcF モデル解析から推定された，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）は，それぞれ 7.98 ms（4.18 – 11.78）及び 8.49 ms（4.63 – 12.35）であり，ΔQTcF の予測値の 90%信頼区間の上限は 10 ms をわずかに超える程度であった。PK sub-study 以外の被験者においては 10 ms を超える ΔQTcF の影響は認められなかった。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ことから，本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。

2.7.2.3.7 暴露-反応解析

母集団薬物動態モデルより推定した各被験者のタスルグラチニブ及び M2 の暴露パラメータ（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）と血中 PD マーカー，有効性及び安全性との関係について，暴露-反応モデルによる評価又は作図による視覚的な評価を行った。各被験者の M2 の 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。

2.7.2.3.7.1 血中 PD マーカーの暴露-反応解析

101 試験及び 201 試験のデータを用いて，血中 PD マーカー（リン，FGF23 及び 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D）の暴露-反応解析を実施した。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，タスルグラチニブ及び M2 の暴露と血中 PD マーカーとの関係を評価する。
- 血中 PD マーカーに及ぼす内因性要因（年齢，体重，性別及び人種等）の影響を評価する。

タスルグラチニブの薬理活性代謝物である M2 は，タスルグラチニブと比較してヒト胃癌細胞

株 SNU-16 において 0.72 倍の細胞増殖阻害活性を示した（2.6.2.2.1.4 項）。したがって，タスグラチニブ投与後の血中 PD マーカーの変化にはタスグラチニブ及び M2 の両者が影響すると考えられるため，血中 PD マーカーの暴露-反応解析においては暴露パラメータとしてタスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和を用いた。

2.7.2.3.7.1.1 リンの暴露-反応解析

リンの暴露-反応解析に用いた 101 試験及び 201 試験の暴露-反応解析データセットには，89 例の被験者から得られた 1093 点の血清リン濃度が含まれた。1093 点の血清リン濃度のうち，248 点は 101 試験の 28 例，845 点は 201 試験の 61 例由来のデータであった。

リンの暴露-反応関係はシグモイド E_{max} モデルで最もよく説明され，モデルパラメータとして最大効果（E_{max}），最大効果の 50%の効果が得られるタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和（EC_{50}），タスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和が 0 ng•h/mL のときのリン濃度（BASE）及び Hill 係数（γ）が推定された。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，個体内変動には絶対誤差を用いた。

BASE 以外のパラメータの個体間の変量効果（η）のシュリンケージは共変量検討可否の基準である 30%を超えていたものの，探索的に全てのパラメータについて共変量解析を実施した。E_{max}，EC_{50}，BASE 及び γ に対する共変量として，年齢，体重，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）及び ECOG-PS の影響を検討した結果，統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

リンの最終的な暴露-反応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 2.7.2-13 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（%RSE ≤ 20.5%）。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，中央値はリンの最終的な暴露-反応モデルのパラメータ推定値と概ね一致していた。

表 2.7.2-13 リンの暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
$\text{Phosphate} = \text{BASE} + \frac{E_{max} \times (\text{Sum of } AUC_{ss} \text{ of tasurgratinib and M2})^{\gamma}}{EC_{50}{}^{\gamma} + (\text{Sum of } AUC_{ss} \text{ of tasurgratinib and M2})^{\gamma}}$				
Maximum drug effect: E_{max}				
Basal E_{max} (mg/dL)	2.55	8.59	2.56	2.18 - 3.20
Sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved: EC_{50}				
Basal EC_{50} (ng•h/mL)	1750	11.2	1740	1370 - 2500
Phosphate concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL: BASE				
Basal BASE (mg/dL)	3.38	1.86	3.39	3.26 - 3.50
Hill coefficient: γ				
Basal γ	2.07	20.5	2.04	1.37 - 3.19
Inter-individual variability (%CV)				
E_{max}	26.3	40.3	25.9	13.4 - 36.0
EC_{50}	35.3	30.9	33.6	16.0 - 44.5
BASE	12.1	24.2	11.7	7.78 - 14.7
γ	73.2	46.2	71.5	37.2 - 103
Residual variability				
Additive (SD; mg/dL)	0.521	4.63	0.518	0.479 - 0.553

%CV = square root of variance * 100, %RSE = percent relative standard error (SE) of the estimate = SE/parameter estimate * 100, AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, BASE = phosphate concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL, CI = confidence interval, EC_{50} = sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved, E_{max} = maximum drug effect, γ = Hill coefficient, SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 20 を引用）

リンの暴露-反応モデルを用いてシミュレーション（1000 回）を行い，90%予測区間及びリン濃度の実測値を図 2.7.2-13 に示した。また，開始用量ごとのタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和を同一図内に箱ひげ図で示した。

リン濃度の実測値の大部分は 90%予測区間の範囲に含まれ，リンの暴露-反応モデルはリン濃度データによく適合した。臨床推奨用量の 140 mg 投与時のタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和の中央値（2610 ng•h/mL）におけるリン濃度は暴露-反応モデルから予測された最大リン濃度（BASE + E_{max}）に近く，140 mg はタスルグラチニブ投与によるリンの最大に近い上昇が期待できる用量であると考えられた。

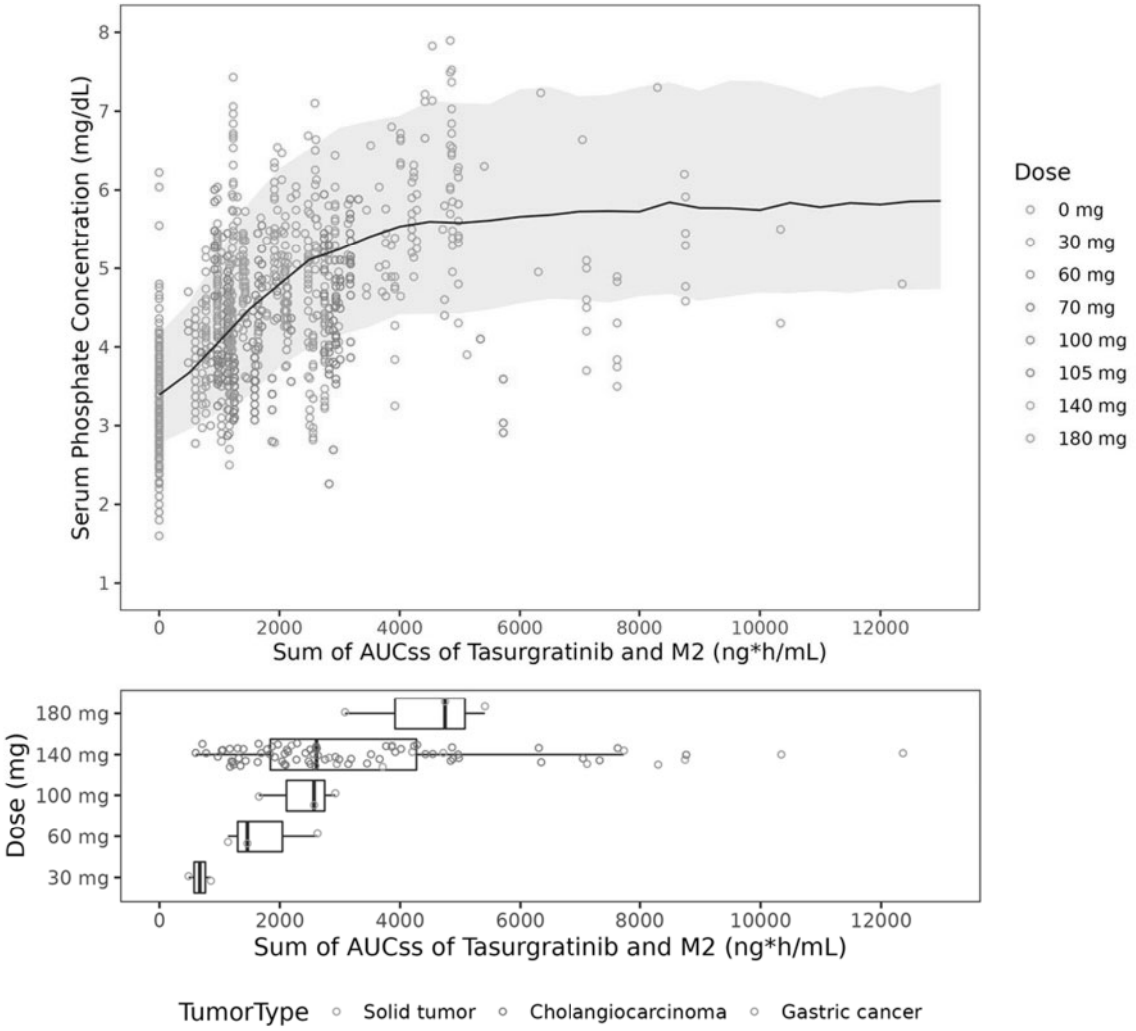


図 2.7.2-13 モデル予測したタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和とリンの関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state.
Top: blue line shows simulated median, gray area shows simulated 5th and 95th percentiles. AUC_{ss} of 0 ng•h/mL includes the data before the first dose of tasurgratinib or during dose interruption period.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 13 を引用）

2.7.2.3.7.1.2 FGF23 の暴露-反応解析

FGF23 の暴露-反応解析に用いた 101 試験及び 201 試験の暴露-反応解析データセットには，58 例の被験者から得られた 172 点の血清 FGF23 濃度が含まれた。172 点の血清 FGF23 濃度のうち，88 点は 101 試験の 30 例，84 点は 201 試験の 28 例由来のデータであった。

FGF23 の暴露-反応関係は E_{max} モデルで最もよく説明され，モデルパラメータとして E_{max}，EC_{50} 及び BASE が推定された。解析に用いたデータが限られていたことから EC_{50} については個体間変動を推定できなかったが，E_{max} 及び BASE については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。

E_{max} 及び BASE に対する共変量として，年齢，体重，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）及び ECOG-PS の影響を検討した結果，統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

FGF23 の最終的な暴露-反応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 2.7.2-14 に示した。EC_{50} の%RSE は比較的高かったが（%RSE = 81.2），その他の主要なモデルパラメータは良好な精度で推定された（%RSE≤21.1%）。ブートストラップ法により得られた EC_{50} 以外のパラメータ推定値の 95% CI は全般的に狭く，中央値は FGF23 の最終的な暴露-反応モデルのパラメータ推定値と概ね一致していた。EC_{50} の 95% CI は比較的広かったが，中央値は最終的な暴露-反応モデルのパラメータ推定値に近い値であった。

表 2.7.2-14 FGF23 の暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
$\mathbf{FGF23 = BASE + \frac{E_{max} \times Sum\ of\ AUC_{ss}\ of\ tasurgratinib\ and\ M2}{EC_{50} + Sum\ of\ AUC_{ss}\ of\ tasurgratinib\ and\ M2}}$				
Maximum drug effect: E_{max}				
Basal E_{max} (pg/mL)	69.3	21.1	70.9	48.4 - 113
Sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved: EC_{50}				
Basal EC_{50} (ng•h/mL)	702	81.2	751	92.6 - 2180
FGF23 concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL: BASE				
Basal BASE (pg/mL)	47.4	6.67	47.5	42.5 - 53.0
Inter-individual variability (%CV)				
E_{max}	52.5	37.1	51.7	30.9 - 70.8
EC_{50}	0 FIX	-	-	-
BASE	36.2	28.5	35.2	24.3 - 44.6
Residual variability				
Proportional (%CV)	35.7	15.7	35.4	29.2 - 41.1

%CV = square root of variance * 100, %RSE = percent relative standard error (SE) of the estimate = SE/parameter estimate * 100, AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, BASE = FGF23 concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL, CI = confidence interval, EC_{50} = sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved, E_{max} = maximum drug effect.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 23 を引用）

FGF23 の暴露-反応モデルを用いてシミュレーション（1000 回）を行い，90%予測区間及び FGF23 濃度の実測値を図 2.7.2-14 に示した。また，開始用量ごとのタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和を同一図内に箱ひげ図で示した。

FGF23 濃度の実測値の大部分は 90%予測区間の範囲に含まれ，FGF23 の暴露-反応モデルは

FGF23 濃度データによく適合した。臨床推奨用量の 140 mg 投与時のタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和の中央値（2610 ng•h/mL）における FGF23 濃度は暴露-反応モデルから予測された最大 FGF23 濃度（BASE + E_{max}）にほぼ到達しており，140 mg はタスルグラチニブ投与による FGF23 の最大の上昇が期待できる用量であると考えられた。

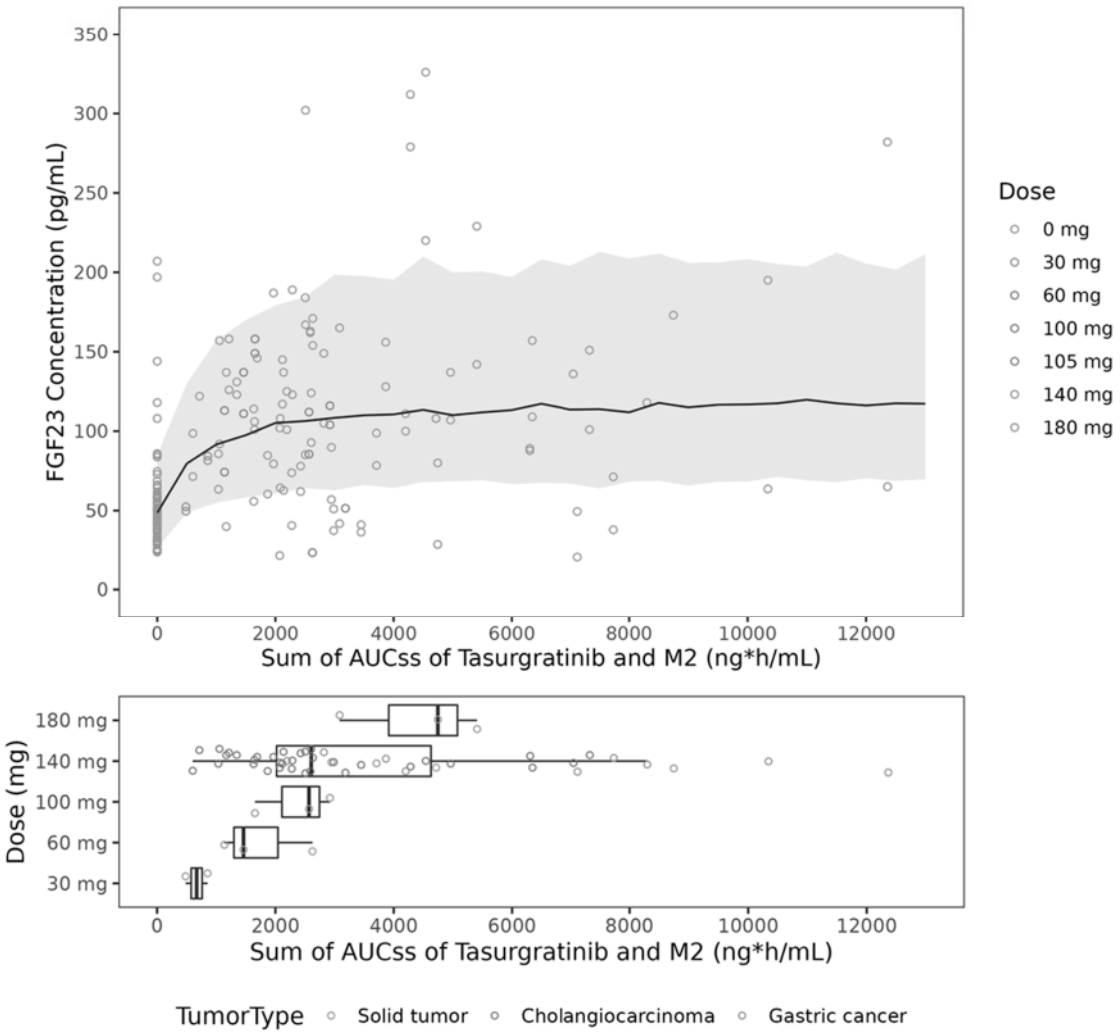


図 2.7.2-14 モデル予測したタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と FGF23 の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state.
Top: blue line shows simulated median, gray area shows simulated 5th and 95th percentiles. AUC_{ss} of 0 ng•h/mL includes the data before the first dose of tasurgratinib or during dose interruption period.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 15 を引用）

2.7.2.3.7.1.3 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応解析

1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応解析に用いた 101 試験及び 201 試験の暴露-反応解析データセットには，58 例の被験者から得られた 172 点の血清 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度が含まれた。172 点の血清 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度のうち，88 点は 101 試験の 30 例，84 点は 201 試験の 28 例由

来のデータであった。

1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応関係はシグモイド E_{max} モデルで最もよく説明され，モデルパラメータとして E_{max}，EC_{50}，BASE 及び γ が推定された。解析に用いたデータが限られていたことから EC_{50} 及び γ については個体間変動を推定できなかったが，E_{max} 及び BASE については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。

E_{max} 及び BASE に対する共変量として，年齢，体重，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）及び ECOG-PS の影響を検討した結果，統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の最終的な暴露-反応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 2.7.2-15 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（%RSE ≤ 36.0%）。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 γ についてはやや広かったものの，その他のパラメータについては全般的に狭く，中央値は 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の最終的な暴露-反応モデルのパラメータ推定値と概ね一致していた。

表 2.7.2-15 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
$1,25-(OH)_2-\text{Vitamin D} = \text{BASE} + \frac{E_{max} \times (\text{Sum of } AUC_{ss} \text{ of tasurgratinib and M2})^{\gamma}}{EC_{50}{}^{\gamma} + (\text{Sum of } AUC_{ss} \text{ of tasurgratinib and M2})^{\gamma}}$				
Maximum drug effect: E_{max}				
Basal E_{max} (pg/mL)	72.3	19.4	74.8	50.2 - 161
Sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved: EC_{50}				
Basal EC_{50} (ng•h/mL)	2360	17.5	2410	1810 - 5730
1,25-$(OH)_2$-Vitamin D concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL: BASE				
Basal BASE (pg/mL)	44.8	5.72	44.8	39.9 - 50.2
Hill coefficient: γ				
Basal γ	3.19	36.0	3.05	1.43 - 15.6
Inter-individual variability (%CV)				
E_{max}	52.5	31.7	50.7	31.9 - 67.7
EC_{50}	0 FIX	-	-	-
BASE	37.9	23.3	37.1	26.0 - 47.2
γ	0 FIX	-	-	-
Residual variability				
Proportional (%CV)	21.5	16.4	21.3	18.1 - 24.6

%CV = square root of variance * 100, %RSE = percent relative standard error (SE) of the estimate = SE/parameter estimate * 100, AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, BASE = 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D concentration when the sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 is 0 ng•h/mL, CI = confidence interval, EC_{50} = sum of AUC_{ss} of tasurgratinib and M2 at which 50% of maximum drug effect is achieved, E_{max} = maximum drug effect, γ = Hill coefficient.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 26 を引用）

1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応モデルを用いてシミュレーション（1000 回）を行い，90%予測区間及び 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度の実測値を図 2.7.2-15 に示した。また，開始用量ごとのタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和を同一図内に箱ひげ図で示した。

1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度の実測値の大部分は 90%予測区間の範囲に含まれ，1,25-$(OH)_2$-Vitamin D の暴露-反応モデルは 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度データによく適合した。臨床推奨用量の 140 mg 投与時のタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和の中央値（2610 ng•h/mL）は暴露-反応モデルから予測された EC_{50}（2360 ng•h/mL）を上回ったが，当該 AUC_{ss} における 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度はモデル予測された最大 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D 濃度（BASE + E_{max}）よりも低かった。したがって，用量を 140 mg よりも高くすることにより 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D のさらなる上昇が期待できると考えられた。

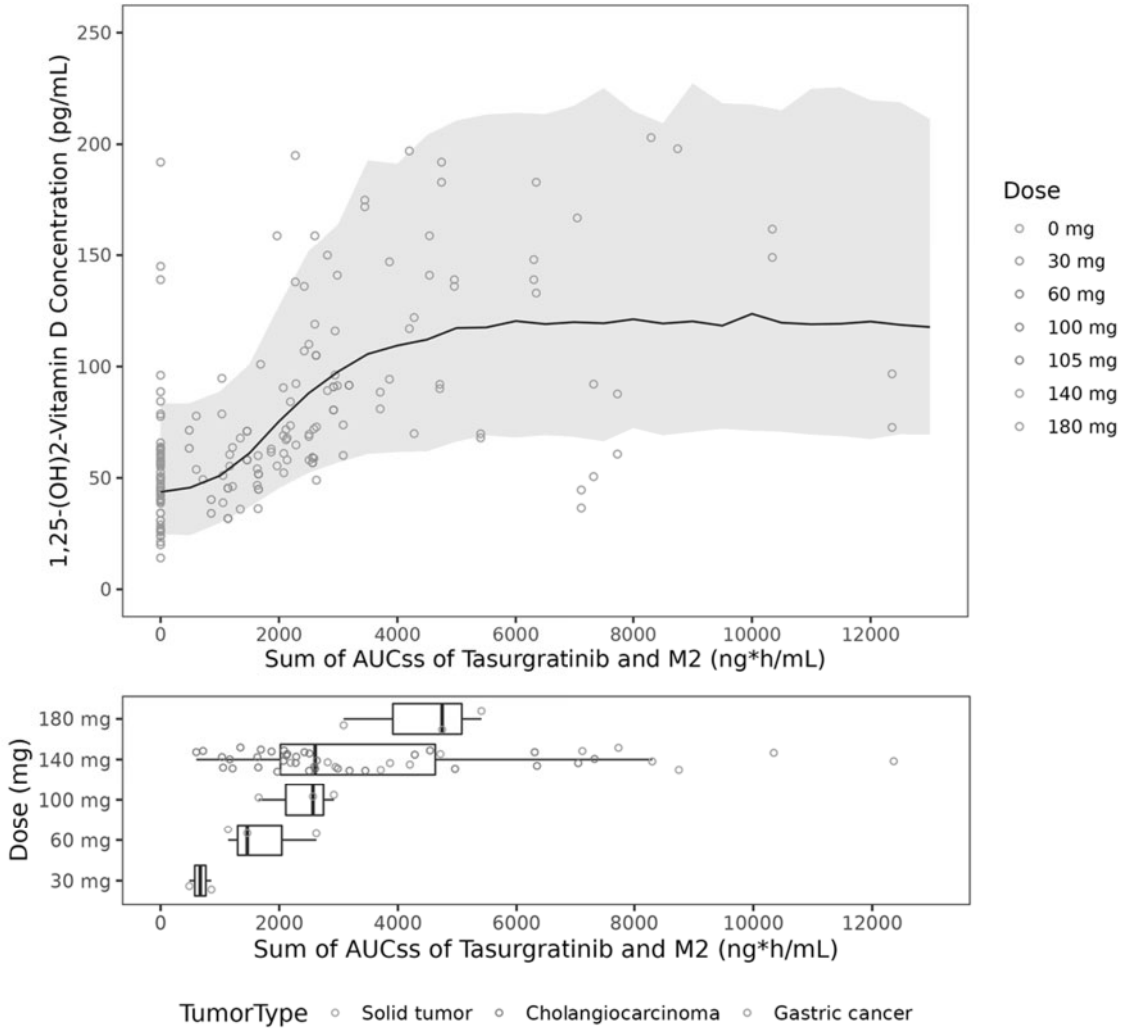


図 2.7.2-15 モデル予測したタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と $1,25\text{-}(OH)_2$-Vitamin D の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state.
Top: blue line shows simulated median, gray area shows simulated 5th and 95th percentiles. AUC_{ss} of 0 ng•h/mL includes the data before the first dose of tasurgratinib or during dose interruption period.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 17 を引用）

2.7.2.3.7.2 有効性の暴露-反応解析

201 試験の胆管癌患者 63 例を対象として，有効性（奏効の有無及び PFS）の暴露-反応関係について視覚的に評価した。本解析の目的は以下のとおりである。

- 201 試験データを用いて，タスルグラチニブ及び M2 の暴露と奏効の有無又は PFS との関係を評価する。

タスグラチニブ投与後の有効性にはタスグラチニブ及び M2 の両者が影響すると考えられるため，有効性の暴露-反応解析においては暴露パラメータとしてタスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss}

の和を用いた。

201 試験の開始用量（140 mg）における胆管癌患者のタスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和を奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）の有無別に箱ひげ図で図 2.7.2-16 に示した。タスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と奏効の有無の間に明確な関係は認められなかった。

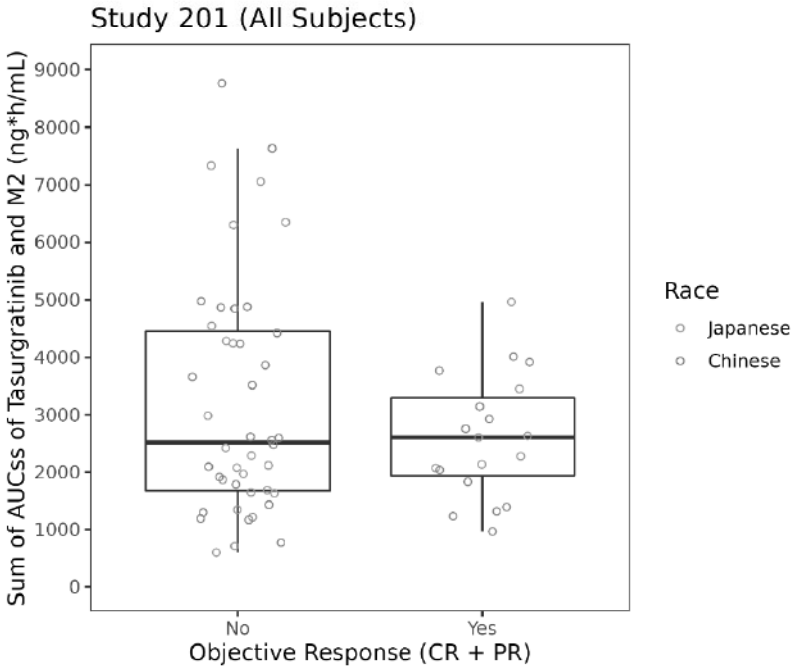


図 2.7.2-16 胆管癌患者にタスルグラチニブ 140 mg を投与したときのタスルグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と奏効の有無の関係（201 試験）

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, CR = complete response, PR = partial response.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 18 を引用）

201 試験の胆管癌患者を対象としてタスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と PFS の関係について評価した結果，タスグラチニブ及び M2 の AUC_{ss} の和と PFS の間に明確な関係は認められなかった。

2.7.2.3.7.3 安全性の暴露-反応解析

101 試験及び 201 試験の 93 例を対象として，安全性の暴露-反応関係について視覚的に評価した。本解析の目的は以下のとおりである。

- 101 試験及び 201 試験データを用いて，タスルグラチニブ及び M2 の暴露とタスルグラチニブ投与後に認められた有害事象（TEAE）との関係を評価する。

TEAE の発現及びその Grade にタスルグラチニブ又は M2 のどちら（又はその両者）が影響するかを評価するため，暴露の指標としてタスルグラチニブ及び M2 それぞれの暴露（AUC_{ss} 又は $C_{ss,max}$）を用いた。TEAE のうち，101 試験及び 201 試験において発現頻度の高かった高リン血

症，手掌・足底発赤知覚不全症候群，下痢，口内炎及び爪囲炎について評価した。

開始用量におけるタスグラチニブ又は M2 の AUC_{ss} 又は $C_{ss,max}$ を各被験者における TEAE の最大 Grade 別に箱ひげ図で評価した。その結果，高リン血症の発現の無い群（Grade＝0）と比較して，Grade が高いほどタスルグラチニブ又は M2 の暴露（AUC_{ss} 又は $C_{ss,max}$）が高い傾向が認められた（タスルグラチニブについては図 2.7.2-17，M2 については図 2.7.2-18 に示す）。その他の TEAE についてはタスグラチニブ又は M2 の暴露との明確な関係は認められなかった。

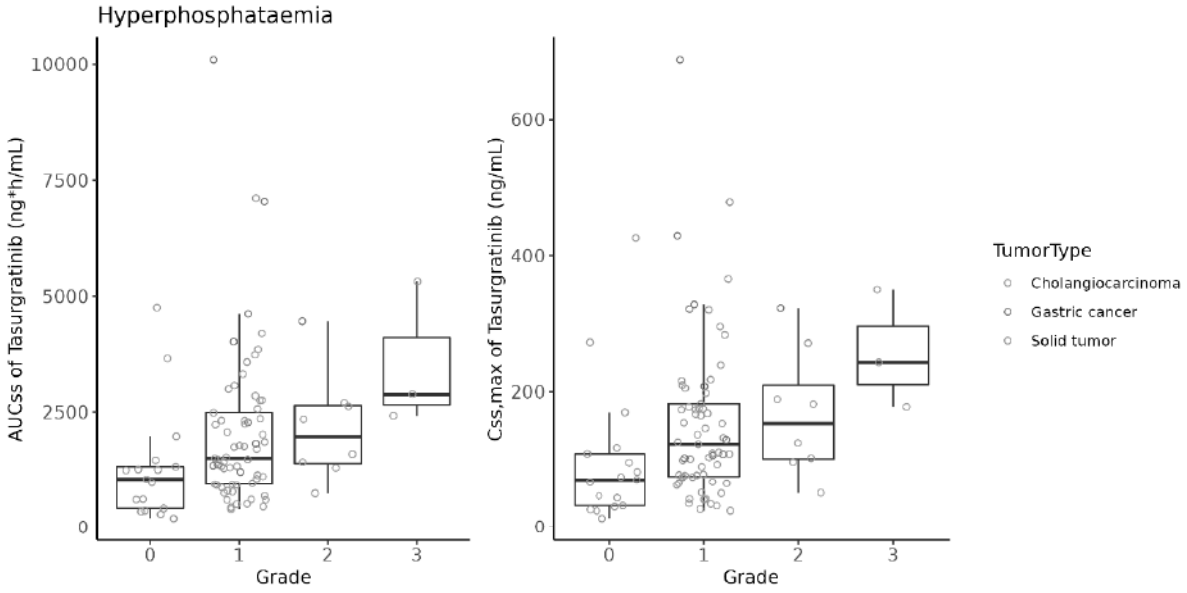


図 2.7.2-17 タスルグラチニブの AUC_{ss} 又は $C_{ss,max}$ と高リン血症の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.
Solid tumor は 101 試験の Part 1 の全ての被験者を示す。
（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 21 を引用）

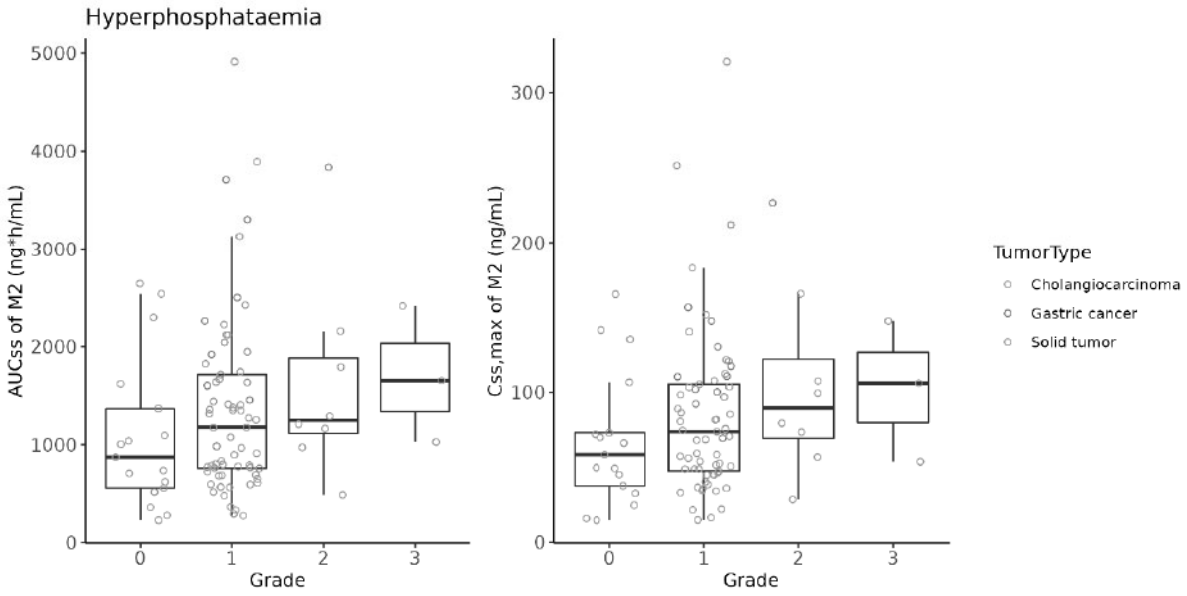


図 2.7.2-18 M2 の AUC_{ss} 又は $C_{ss,max}$ と高リン血症の関係

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state, $C_{ss,max}$ = maximum observed concentration at steady state.
Solid tumor は 101 試験の Part 1 の全ての被験者を示す。
（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 26 を引用）

2.7.2.3.8 201 試験で設定した用法・用量の設定根拠

201 試験で用いた本薬の用量・用法は，101 試験の Part 1 及び Part 2 の結果を基に設定した。以下にその設定根拠を示す。

101 試験の Part 1 では固形がん患者に対して本薬 1 mg，2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，30 mg，60 mg，100 mg，140 mg，180 mg 1 日 1 回単回及び反復投与を行い，180 mg 群の 1 例に用量制限毒性（DLT）が発現した。被験者に投与された最高用量は 180 mg であり，治験実施計画書に規定した最大耐量には到達しなかった。また，本薬の暴露（C_{max} 及び AUC）は，180 mg を除いて投与量の増加に伴い増加した。本薬の標的とする薬力学的作用を確認するため，本薬投与前及び投与中の Cycle 1 Day 1，Cycle 1 Day 8，Cycle 1 Day 15 に採取した血液検体において FGF/FGFR シグナル経路抑制の血中 PD マーカー（リン，FGF23，1,25-$(OH)_2$-Vitamin D）を測定した。本薬の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ったが，100～140 mg でプラトーに達した。これらの結果から，Part 2 における推奨用量を 140 mg とした。

Part 2 では固形がん患者のうち *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並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とし，本薬 140 mg 1 日 1 回反復投与を行った。発現した副作用は，減量又は休薬などの処置により管理可能であった。また，当該胆管癌及び胃癌患者において予備的な有効性が認められたことから，201 試験の本薬の用法・用量として 140 mg 1 日 1 回反復投与を選択した。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

付録 2.7.2.5.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

Study No.	Study Title	CTD location
Studies Related to Plasma Protein Binding		
B13014	Protein Binding of E7090 in Rat, Dog, Mouse, and Human Plasma	5.3.2.1.1
B16010	Protein Binding of the Metabolite (M2) of E7090 in Human Plasma	5.3.2.1.2
AL-7881-G	Identification of Human Plasma Binding Proteins for E7090 and M2	5.3.2.1.3
AL-8206-G	Determination of Protein Binding of E7090 Metabolite (*R*)-M9 in Human Plasma	5.3.2.1.4
Studies Related to Metabolism		
C13529	Structural Analysis of E7090 Succinate Metabolites Produced by Mouse, Rat, Dog and Human Hepatocytes	5.3.2.2.1
DMPKT2013-013	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in E7090 Metabolism	5.3.2.2.2
AE-8232-G	Identification of CYP Isoforms Involved in E7090 Metabolism and Metabolite (M2) Formation of E7090	5.3.2.2.3
SUNBAE2020-001	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of E7090 and Its Metabolite M2	5.3.2.2.4
DMPKT2021-005	Identification of Predominant Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Formation of ER-000602516 (M2) From E7090 Using Selective Inhibitors	5.3.2.2.5
DMPKT2022-001	Contribution of Cytochrome P450 3A to the Metabolism of E7090 in Cryopreserved Human Hepatocytes	5.3.2.2.6
8426048	E7090: Investigation of Metabolite Profiles in Urine and Faeces Following Single Oral Administration of [^{14}C]E7090 to Healthy Male Subjects	5.3.2.2.7
AE-8462-G	Metabolite Analysis in Plasma Following Single Oral Administration of [^{14}C]E7090 to Healthy Male Subjects	5.3.2.2.8
DMPKT2021-007	Structural Analysis of Oxidative Metabolite of M2 in Human and Dog Plasma After Oral Administration of E7090	5.3.2.2.9
AL-7939-G	Determination of ER-001245043 Concentrations in Human Plasma Samples From Clinical Study E7090-E044-002	5.3.2.2.16
DMPKT2022-004	Pharmacokinetic Analysis of E7090 Metabolite M9 in Human Plasma	5.3.2.2.17
Studies Related to CYP Inhibition and Induction		
DMPKT2013-016	Exploratory Investigation of Potential Inhibition of E7090 on Human Cytochrome P450 Isoforms	5.3.2.2.10
AE-8378-G	CYP Inhibition of E7090 and Metabolite (M2) in Human Liver Microsomes	5.3.2.2.11
DMPKT2022-003	Inhibition of CYP2J2 and CYP4F12 by E7090 and Its Metabolite M2 in Recombinant Systems	5.3.2.2.12
SUNBAE2022-001	In Vitro Evaluation of E7090 Metabolite (*R*)-M9 as a Potential Inhibitor of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes	5.3.2.2.13
DMPKT2013-019	In Vitro Induction of Human CYP Isozymes by E7090	5.3.2.2.14
SUNBAE2020-002	In Vitro Induction of Human Cytochrome P450 1A2, 2B6, and 3A4 by the Metabolite M2 of E7090	5.3.2.2.15
Other Studies		
AL-7880-G	In Vitro Partitioning of E7090 and M2 Into Blood Cells	5.3.2.3.1
DMPKT2016-009	Evaluation of Susceptibility and Inhibitory Potential of E7090 and Its Metabolite With Human P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein In Vitro	5.3.2.3.2

Study No.	Study Title	CTD location
GE-1493-G	In Vitro Evaluation of [^{14}C]E7090 as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3	5.3.2.3.3
GE-1704-G	In Vitro Evaluation of E7090 and Its Metabolite (M2) as Inhibitors of Transporters	5.3.2.3.4
GE-1828-G	Evaluation of E7090 Metabolite M2 as a Substrate of Transporters	5.3.2.3.5
GE-2013-G	In Vitro Assessment of Inhibitory Potentials of E7090 Metabolite (*R*)-M9 on Drug Transporters Using Transporter-Expressing Cells	5.3.2.3.6

CYP = cytochrome P450, OATP = organic anion transporting polypeptide.

付録 2.7.2.5.2 薬物動態試験の要約

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 及び 対象の種類	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
第 1 相 単回及び反復， 用量漸増 （101 試験）	E7090-J081-101	5.3.5.2.1	忍容性 安全性 予備的有効性 薬物動態	Part 1 単施設，用量漸増，単群，非盲検 Part 2 多施設，単群，非盲検	Part 1：用量漸増パート 1～180 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与，Cycle 1 以降は QD 経口投与 Part 2：拡張パート 140 mg QD 経口投与	40	Part 1 固形がん Part 2 *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	Cycle 0 は 7 日間 Cycle 1 以降は 28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与継続	完了 完全な報告書
第 1 相 マスバランス試験 （002 試験）	E7090-E044-002	5.3.3.1.1	マスバランス	単施設，非盲検	[^{14}C]標識された本薬 35 mg（100 μCi）を単回経口投与	8	健康成人	単回	完了 完全な報告書
第 1 相 CYP3A 誘導剤の影響[b] （003 試験）	E7090-J081-003[b]	5.3.3.4.1	薬物相互作用	Part C[b] 単施設，非盲検	Day 1 に本薬 35 mg を単独単回経口投与，Day 13 に本薬及びリファンピシン 600 mg を単回併用投与（リファンピシンは Day 7-18 QD）	14	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書
第 2 相 人種差，心室再分極への影響 （201 試験）	E7090-J000-201	5.3.5.2.2	有効性 安全性 薬物動態	多施設，国際共同治験，単群，非盲検	本薬 140 mg QD 経口投与	63	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	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与継続	実施中 完全な報告書

CYP= cytochrome P450，QD = once a day.

a: 投与例数

b: E7090-J081-003 試験では，CYP3A 誘導剤との相互作用試験の他に，食事の影響（Part A），胃酸分泌抑制剤（Part B）との相互作用を検討した（2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.2.3 項参照）。

付録 2.7.2.5.3　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）	投与方法 製剤 対象被験者	E7090					M2					
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	M/P ratio (%)
がん患者における単回・反復薬物動態													
E7090-J081-101	1 mg (N=2)	初回経口投与 [redacted] 固形がん患者	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2 mg (N=2)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4 mg (N=2)		1.54 (1.23)	1.51 (1.00, 2.02)	5.71[a]	5.72[a]	1.84[a]	2.08 (0.856)	3.50 (1.98, 5.02)	NA	NA	NA	NA
	8 mg (N=2)		2.89 (0.127)	2.96 (2.92, 3.00)	19.8[a]	NA	NA	1.72 (0.354)	3.96 (2.92, 5.00)	NA	NA	NA	NA
	16 mg (N=2)		9.77 (6.70)	2.01 (1.02, 3.00)	57.7 (24.1)	71.1 (37.8)	11.9 (7.06)	12.4 (11.6)	3.03 (3.00, 3.05)	95.0 (73.5)	125 (107)	12.1 (6.35)	171 (72.8)
	30 mg (N=2)		28.1 (20.8)	3.04 (0.93, 5.15)	170 (62.9)	239 (34.6)	22.7 (2.05)	19.2 (12.9)	3.59 (2.02, 5.15)	190 (68.6)	297 (34.6)	21.5 (1.13)	135 (4.24)
	60 mg (N=3)		38.7 (4.69)	3.00 (2.97, 4.98)	352 (111)	547 (234)	21.0 (5.50)	35.1 (19.1)	4.98 (3.00, 5.07)	397 (203)	672 (338)	23.1 (5.66)	138 (74.0)
	100 mg (N=3)		85.9 (30.8)	4.95 (2.97, 5.10)	851 (394)	1120 (479)	15.2 (1.84)	38.4 (4.36)	4.95 (2.97, 5.10)	463 (107)	699 (163)	20.0 (0.794)	73.3 (22.1)
	140 mg (N=3)		227 (118)	4.88 (3.00, 5.08)	2460 (1580)	3840 (3060)	18.3 (5.13)	63.8 (36.1)	5.00 (4.88, 5.08)	741 (290)	1310 (212)	26.0 (8.52)	65.2 (63.1)
	140 mg (N=10)	初回経口投与 [redacted] 胃癌患者	211 (111)	2.96 (1.90, 5.07)	1940 (1430)	NA	NA	83.1 (32.3)	4.87 (2.92, 9.57)	941 (399)	NA	NA	61.9 (28.0)
	140 mg (N=6)	初回経口投与 [redacted] 胆管癌患者	78.8 (57.7)	3.97 (2.95, 4.98)	770 (512)	NA	NA	34.0 (29.7)	4.99 (2.95, 9.57)	383 (293)	NA	NA	63.2 (36.6)
	180 mg (N=2)	初回経口投与 [redacted] 固形がん患者	144 (47.4)	3.48 (1.95, 5.00)	1870 (856)	2810 (1100)	21.2 (8.41)	44.8 (25.4)	5.01 (5.00, 5.02)	701 (480)	1360 (926)	28.0 (4.60)	49.0 (16.5)
	1 mg (N=2)	QD 経口投与（C1D8 又は C2D1） [redacted] 固形がん患者	1.65[a]	2.05[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2 mg (N=2)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4 mg (N=2)		1.13 (0.221)	0.99 (0.98, 1.00)	NA	NA	NA	1.86 (0.474)	2.00 (0.98, 3.02)	NA	NA	NA	NA
	8 mg (N=2)		5.28 (3.81)	1.53 (0.98, 2.08)	47.5 (18.5)	NA	NA	6.31 (5.64)	2.55 (1.97, 3.12)	52.0 (25.0)	NA	NA	116 (11.3)
	16 mg (N=2)		17.1 (12.1)	1.02 (1.00, 1.03)	124 (107)	NA	NA	16.9 (16.4)	2.02 (1.97, 2.07)	171 (181)	NA	NA	129 (46.8)

試験実施 計画書番号	投与量 （例数）	投与方法 製剤 対象被験者	E7090					M2					
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	M/P ratio (%)
	30 mg (N=2)		13.3 (5.18)	3.99 (3.00, 4.97)	168 (87.7)	NA	NA	12.4 (1.98)	3.49 (1.97, 5.00)	194 (91.2)	NA	NA	127 (7.78)
	60 mg (N=2)		39.4[a]	3.00[a]	422[a]	NA	NA	53.3[a]	3.00[a]	704[a]	NA	NA	180[a]
	100 mg (N=3)		116 (3.79)	2.97 (2.03, 5.00)	1380 (471)	NA	NA	55.4 (14.5)	5.00 (4.98, 5.05)	805 (195)	NA	NA	67.5 (23.8)
	140 mg (N=3)		372 (173)	5.00 (2.98, 5.08)	4800 (3480)	NA	NA	106 (51.8)	5.00 (2.98, 5.08)	1620 (460)	NA	NA	51.1 (39.2)
	140 mg (N=10)	QD 経口投与 （C1D8） [redacted] 胃癌患者	294 (186)	3.98 (2.95, 9.62)	4270 (3730)	NA	NA	105 (49.8)	4.98 (3.00, 9.62)	1740 (935)	NA	NA	61.9 (28.0)
	140 mg (N=6)	QD 経口投与 （C1D8） [redacted] 胆管癌患者	95.1 (66.2)	3.95 (2.92, 9.52)	1110 (660)	NA	NA	37.3 (35.5)	4.94 (2.92, 9.52)	535 (408)	NA	NA	63.2 (36.6)
	180 mg (N=3)	QD 経口投与 （C1D8） [redacted] 固形がん患者	337 (60.3)	5.00 (3.05, 5.08)	3940 (775)	NA	NA	98.0 (39.5)	5.00 (3.05, 5.08)	1500 (686)	NA	NA	39.5 (12.5)
E7090-J000-201	140 mg (N=12)	初回経口投与 錠剤 胆管癌患者	138 (115)	3.04 (1.10, 5.30)	1170 (865)	NA	NA	83.8 (85.5)	5.00 (2.88, 5.30)	932 (905)	NA	NA	89.3 (44.1)
	140 mg (N=12)	QD 経口投与 （C1D8） 錠剤 胆管癌患者	141 (103)	4.04 (2.00, 10.02)	1760 (1250)	NA	NA	70.6 (47.3)	5.00 (2.00, 10.02)	1060 (793)	NA	NA	76.0 (31.8)
マスバランス													
E7090-E044-002	35 mg (N=8)	単回経口投与 [redacted] 健康成人	12.7 (6.04)	3.00 (1.00, 6.00)	141 (86.9)	224 (183)	18.5 (10.2)	11.0 (6.76)	3.00 (2.00, 4.00)	106 (60.9)	162[c] (77.8)	14.8[c] (5.65)	107 (75.5)
薬物動態に及ぼす外因性要因の影響：食事の影響													
E7090-J081-003	35 mg (N=14)	絶食下単回投与 錠剤 健康成人	10.4 (3.82)	3.00 (1.00, 6.00)	NA	135 (45.0)	30.3 (4.94)	12.9 (4.98)	3.50 (2.00, 6.00)	NA	165 (42.2)	34.5 (3.22)	140 (40.5)

試験実施 計画書番号	投与量 （例数）	投与方法 製剤 対象被験者	E7090					M2					
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	M/P ratio (%)
		高脂肪食摂食下 単回投与 [b] 錠剤 健康成人	7.21 (2.60)	4.00 (1.00, 8.00)	NA	105 (33.9)	28.4 (1.99)	6.98 (2.45)	4.00 (1.00, 8.00)	NA	115 (24.1)	33.5 (3.48)	128 (41.6)
薬物動態に及ぼす外因性要因の影響：胃酸分泌抑制剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響													
E7090-J081-003	35 mg (N=14)	本薬単独投与 錠剤 健康成人	7.68 (3.75)	4.00 (1.00, 8.00)	NA	125 (71.0)	29.6 (3.92)	10.7 (4.36)	4.00 (2.00, 8.00)	NA	153 (47.5)	31.8 (3.54)	168 (80.6)
		ラベプラゾール 併用投与 錠剤 健康成人	8.16 (3.74)	6.00 (2.00, 8.00)	NA	135 (72.9)	29.1 (3.59)	11.7 (4.92)	4.00 (3.00, 8.00)	NA	182 (60.9)	35.0 (4.15)	184 (87.4)
薬物動態に及ぼす外因性要因の影響：強い CYP3A 誘導剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響													
E7090-J081-003	35 mg (N=14)	本薬単独投与 錠剤 健康成人	8.97 (6.98)	2.00 (1.00, 6.00)	NA	110 (63.1)	21.5 (4.86)	10.9 (5.15)	3.00 (2.00, 4.02)	NA	137 (50.2)	31.5 (2.42)	173 (88.8)
		リファンピシン 併用投与 錠剤 健康成人	8.64 (5.57)	2.00 (1.00, 6.00)	NA	87.9 (42.5)	19.8 (6.53)	13.7 (6.22)	3.00 (2.00, 4.00)	NA	121 (42.3)	32.4 (2.67)	180 (80.5)

C_{max}，$AUC_{(0\text{-}24h)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$t_{½}$及びM/P ratioは上段に平均値，括弧内に標準偏差を示す。t_{max}は，上段に中央値，括弧内に最小値，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, C_{max} = maximum observed concentration, M/P ratio = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, QD = once a day, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

a: n=1
b: n=13
c: n=7

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 4
2.7.3.1.1.1 101 試験 4
2.7.3.1.1.2 201 試験 8
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 11
2.7.3.1.3 有効性評価項目の定義 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 101 試験（Part 2） 13
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 13
2.7.3.2.1.2 被験者背景 14
2.7.3.2.1.3 治験薬の暴露状況 15
2.7.3.2.1.4 有効性（Part 2 胆管癌コホート） 15
2.7.3.2.2 201 試験 20
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 20
2.7.3.2.2.2 被験者背景 20
2.7.3.2.2.3 治験薬の暴露状況 23
2.7.3.2.2.4 有効性の結果 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 33
2.7.3.3.2 被験者の内訳 35
2.7.3.3.3 被験者背景 35
2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.4.1 客観的奏効率（ORR） 36
2.7.3.3.4.2 無増悪生存期間（PFS） 38
2.7.3.3.4.3 全生存期間（OS） 39
2.7.3.3.4.4 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効期間（DOR） 40
2.7.3.3.4.5 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定に基づく奏効到達期間（TTR）（201 試験のみ） 43
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較 43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 46
2.7.3.6 日本人集団（201 試験） 46
2.7.3.7 付録 47

臨床的有効性の略号一覧表

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve 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
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
INR	international normalized ratio	国際標準比
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	–
QD	once a day	1 日 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SD	stable disease	安定
TTR	time to response	奏効到達期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

タスルグラチニブ（以下，本薬）の有効性は，fibroblast growth factor receptor（FGFR，線維芽細胞増殖因子受容体）*2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした国内 E7090-J081-101 試験（以下，101 試験）拡張パート（Part 2）の胆管癌コホート並びに，ゲムシタビン併用化学療法後の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした国際共同 E7090-J000-201 試験（以下，201 試験）を用いて評価した。201 試験は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフ日とした。主要解析のためのデータカットオフは，全被験者が Cycle 6 の評価及び 24 週時の腫瘍評価を終了した場合，又は Cycle 6 の前に中止した場合にはその時点以降として設定した。

本薬の有効性を評価した 101 試験及び 201 試験の試験概略を以下に，一覧を表 2.7.3-1 に示した。

101 試験

固形がん患者を対象とした本薬の臨床第 1 相試験であり，固形がんを対象とした Part 1（用量漸増パート）並びに *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクが高発現している胃癌患者及び *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした Part 2（拡張パート）から成る。

28 日を 1 サイクルとし，本薬を 1 日 1 回（QD）経口投与した。Part 1 では本薬の初回投与量を 1 mg とし，1～180 mg の範囲で検討した。Part 2 では本薬 140 mg を投与した。

Part 1 では固形がん患者に対し本薬を投与した場合の最大耐量（MTD）を推定するため用量制限毒性（DLT）を評価した。Part 2 では，Part 1 の結果から選択した用量での本薬の忍容性及び安全性のさらなる検討並びに予備的な有効性評価を行った。

Part 2 の胆管癌コホート（6 例）を本 2.7.3 項における有効性評価の対象とし，Part 1 及び Part 2 の胃癌コホートの有効性の結果は 2.7.6.3 項に記載した。

201 試験

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，多施設共同，非盲検，単群の第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。

28 日を 1 サイクルとして，本薬 140 mg を QD で経口投与した。

主要評価項目は，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）1.1 に基づく独立画像判定により評価された客観的奏効率（ORR）とした。

表 2.7.3-1　有効性を評価した臨床試験のデザインの概略

治験名	治験デザイン	対象	有効性評価項目	治験薬，用量 投与方法，投与経路	実施国	有効性解析対象例数
101 試験 第 1 相 Part 2 胆管癌 コホート	非盲検 多施設共同 単群	*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者	BOR ORR 標的病変の径和のベースラインからの変化率 PFS OS DCR	本薬 140 mg 1 日 1 回 経口投与	日本	6
201 試験 第 2 相	非盲検 多施設共同 単群	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	ORR（主要評価項目） PFS OS DOR TTR DCR CBR	本薬 140 mg 1 日 1 回 経口投与	日本及び中国	63

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, DCR = disease control rate. DOR = duration of response, FGFR = fibroblast growth factor receptor, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression free survival, TTR = time to response.

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

2.7.3.1.1.1 101 試験

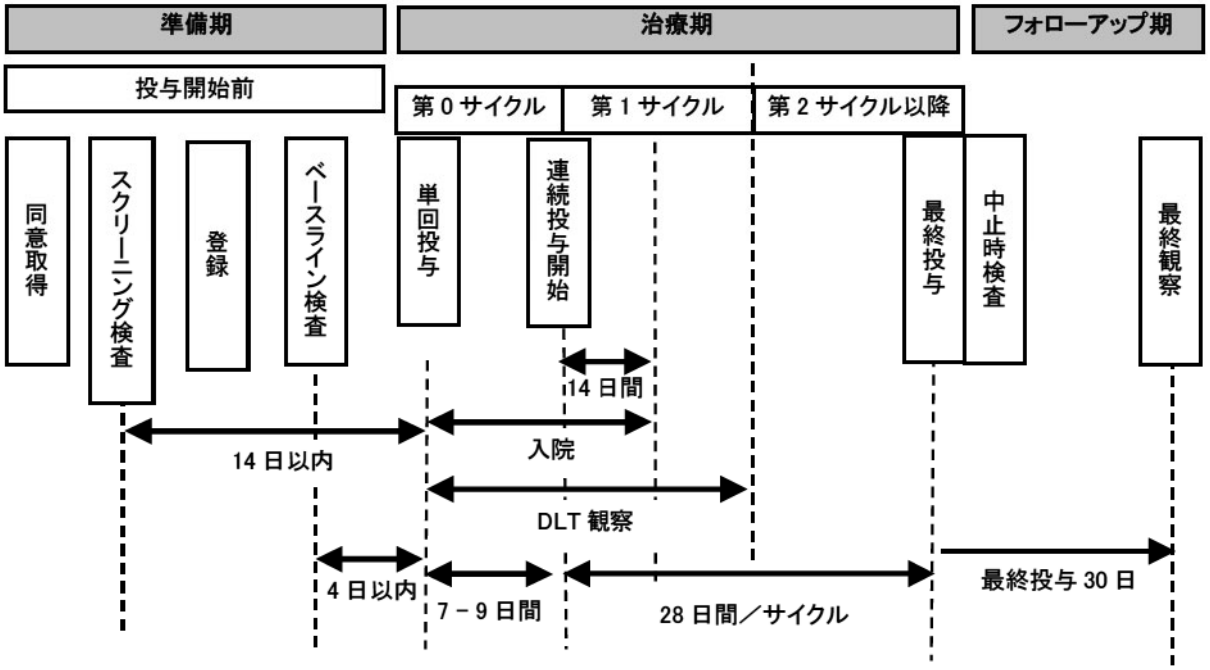
本治験は固形がん患者を対象とした本薬の臨床第 1 相試験であり，2 つのパート（Part 1 及び Part 2）から構成された。Part 1 では固形がん患者に対し本薬を投与した場合の MTD を推定するため DLT を評価した。Part 2 では固形がん患者のうち *FGFR2* 遺伝子増幅を有する又は FGFR2 タンパクを高発現する胃癌患者並びに *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした。Part 1 の結果から選択した用量での本薬の忍容性及び安全性のさらなる検討並びに予備的な有効性評価を行った。Part 1 及び Part 2 の結果を基に，次相以降の治験における本薬の推奨用量を推定した。Part 2 における用量の選択は，治験責任医師，治験依頼者及び医学専門家が協議して決定した。



MTD = maximum tolerated dose.

101 試験の試験デザイン概要

(1)Part 1：Part 1 の対象は固形がん患者である。Part 1 は準備期，治療期，フォローアップ期で構成された。



101 試験 Part 1 のデザインの概略

準備期は同意取得，スクリーニング検査，登録，ベースライン検査から構成された。

治療期は Cycle 0，Cycle 1 及び Cycle 2 以降で構成された。Cycle 0 では単回投与時の薬物動態（PK）を評価するために，各投与量群の投与量を 1 日目に単回投与した。

Cycle 1 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連続投与した。Cycle 0 Day 1 から Cycle 1 Day 15 の朝までを入院とした。治験責任医師又は治験分担医師が Cycle 1 Day 15 に実施する診察結果及び全ての検査結果を精査し，外来管理下による実施が可能かを医学的に判断した。被験者の安全性を考慮し，引き続き入院が必要と判断される場合は，Cycle 1 Day 15 以降も入院を継続することとした。Cycle 0 及び Cycle 1 にて DLT を観察・評価した。「被験者の中止基準」に該当しない限り投与を継続できることとした。

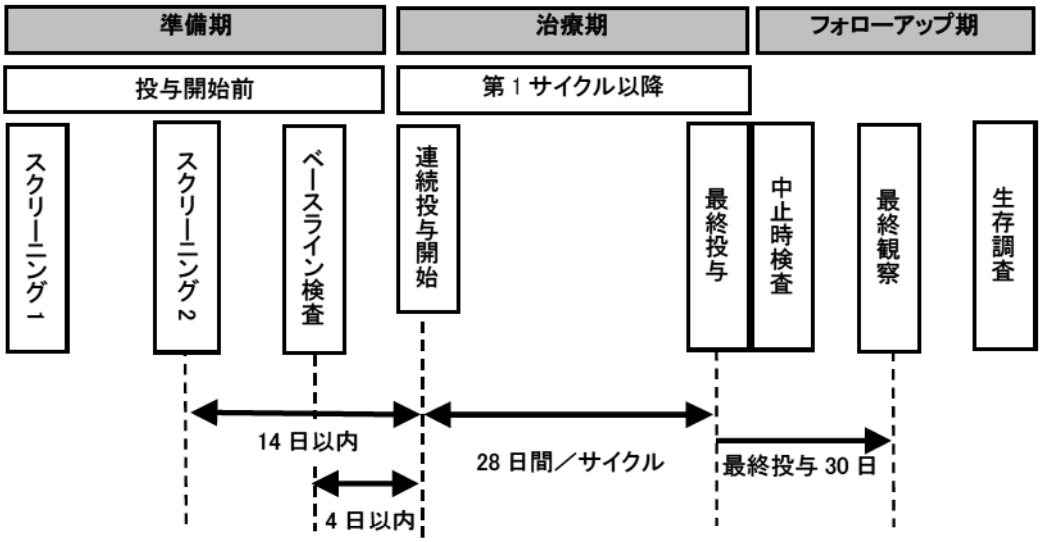
フォローアップ期は中止時検査及び最終観察により構成された。「被験者の中止基準」に該当した場合，治験薬の投与を中止し，中止時検査を治験中止後 7 日以内に行った。また，最終観察を治験薬最終投与日から 30 日後（+7 日）に実施した。

(2)Part 2：Part 2 は固形がん患者を対象とし，以下のコホートが含まれた。

胃癌コホート：*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（腺癌と診断された食道胃接合部癌患者を含む）

胆管癌コホート：*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者

Part 2 は準備期，治療期，フォローアップ期で構成された。



101 試験 Part 2 のデザインの概略

準備期は，スクリーニング 1，スクリーニング 2，ベースライン検査から構成された。スクリーニング 1 では腫瘍における *FGFR* 遺伝子異常の状況を確認し，スクリーニング 2 ではその他の適格基準を確認した。スクリーニング 1，スクリーニング 2 の開始前にそれぞれ文書同意を取得した。

スクリーニング 1 の対象は，*FGFR2* 遺伝子増幅が既知の胃癌又は *FGFR2* 融合遺伝子が既知の胆管癌患者であった。また，胃癌の場合，*FGFR2* 遺伝子増幅が未知であっても，FGFR2 タンパク発現の確認に利用可能な保存腫瘍検体を有する場合は対象とした。スクリーニング 1 で生検は実施しないこととした。

スクリーニング 1 では以下を確認した。

・上記の遺伝子異常が既知の患者について，遺伝子検査に関する文書を治験依頼者に提出し，治験依頼者が遺伝子異常を確認した。

・上記の遺伝子異常が未知であり，FGFR2 タンパク発現の確認に利用可能な保存腫瘍検体を有する胃癌患者について，保存腫瘍検体を中央測定検査機関に送付し，免疫組織染色により FGFR2 タンパクの高発現の有無を確認した。

いずれかで適格と判断された場合，スクリーニング 2 へ移行した。

スクリーニング 1 で生検は実施しないことから，有害事象はスクリーニング 2 の同意取得後から収集した。スクリーニング 2 で全ての選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者を投与適格例とし，ベースライン検査を経て治験薬の投与を開始した。スクリーニング 2 では患者の安全性の観点から生検が不可能な腫瘍病変のみを有する患者を除き，生検を実施した。スクリーニ

ング 2 の検査は本薬の初回投与開始前 14 日以内とした。スクリーニング検査で適格性が確認された被験者を組み入れ，ベースライン検査を治験薬の初回投与開始前 4 日以内に実施した。

治療期は各サイクルを 28 日間とした治療サイクルにより構成された。「被験者の中止基準」に該当しない限り投与を継続できた。

フォローアップ期は中止時検査及び最終観察により構成された。「被験者の中止基準」に該当した場合，治験薬の投与を中止し，中止時検査を治験中止後 7 日以内に行った。また，最終観察を治験薬最終投与日から 30 日後（+7 日）に実施した。治験薬投与中止時を起点に，12 週ごと（±2 週間）に生存調査を実施した。ただし，必要に応じて規定外に生存調査を実施した。

被験者の中止基準

(1) 被験者より治験参加継続拒否の申し出あるいは同意撤回があった場合
(2) 登録後（Part 1）又は組み入れ後（Part 2）に重大な選択除外基準違反が判明した場合
(3) 有害事象の発現を認め，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した場合
(4) 被験者が妊娠した場合
(5) 進行（PD）が認められた場合（本治験薬の投与が被験者にとって臨床上有益であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は除く）
(6) 副作用の発現により，1 mg 未満（Part 1）又は 35 mg 未満（Part 2）の用量に減量が必要な場合
(7) 治験責任医師又は治験分担医師が，治験の中止を適切と判断した場合

2.7.3.1.1.1.1 統計解析（Part 2）

101 試験においては，有効性の主要エンドポイントは設定しなかった。有効性の副次エンドポイントとして，最良総合効果（BOR），ORR，病勢コントロール率（DCR），標的病変の径和のベースラインからの変化率を設定した。また，探索的なエンドポイントを無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とした。本治験の有効性解析には有効性解析対象集団（本薬が 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後の腫瘍評価が一点以上ある被験者の集団）を用いた。RECIST 1.1 に基づき，BOR をコホートごと及び全コホート合計で例数及び割合を集計した。BOR は，完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），PD 及び評価不能（NE）とした。非標的病変のみの症例においては，BOR が non-CR/non-PD の場合，SD のカテゴリーに分類された。ここで，SD は初回投与後 7 週以降で得られていなければならない。本治験における CR 及び PR は，4 週以降の次の効果判定による確定を不要とした。

加えて，奏効例，病勢コントロール例とそれぞれの割合（ORR，DCR）及びその正確な両側 95%信頼区間を算出した。ORR は，BOR が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。DCR は，BOR が CR，PR 又は SD の被験者の割合と定義した。

PFS 及び OS について Kaplan-Meier 法を用いて要約し，経時的にプロットした。PFS は，初回投与開始日から最初にイベントが確認された日（疾患の増悪又は死因を問わない死亡のうち，いずれか早い方）までの期間と定義した。「PFS（日）=PD/死亡/打ち切り日–治験薬の初回投与日+1」とし，イベントの発現のない被験者は打ち切りとした。PFS の打ち切りのルールは表

2.7.3-3 に示した。OS は，初回投与開始日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。「OS（日）=死亡日又は打ち切り日–治験薬の初回投与日+1」とし，追跡不能又は生存している被験者については，OS は最終生存確認日で打ち切りとした。OS の打ち切りルールを表 2.7.3-5 に示した。

また，投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。

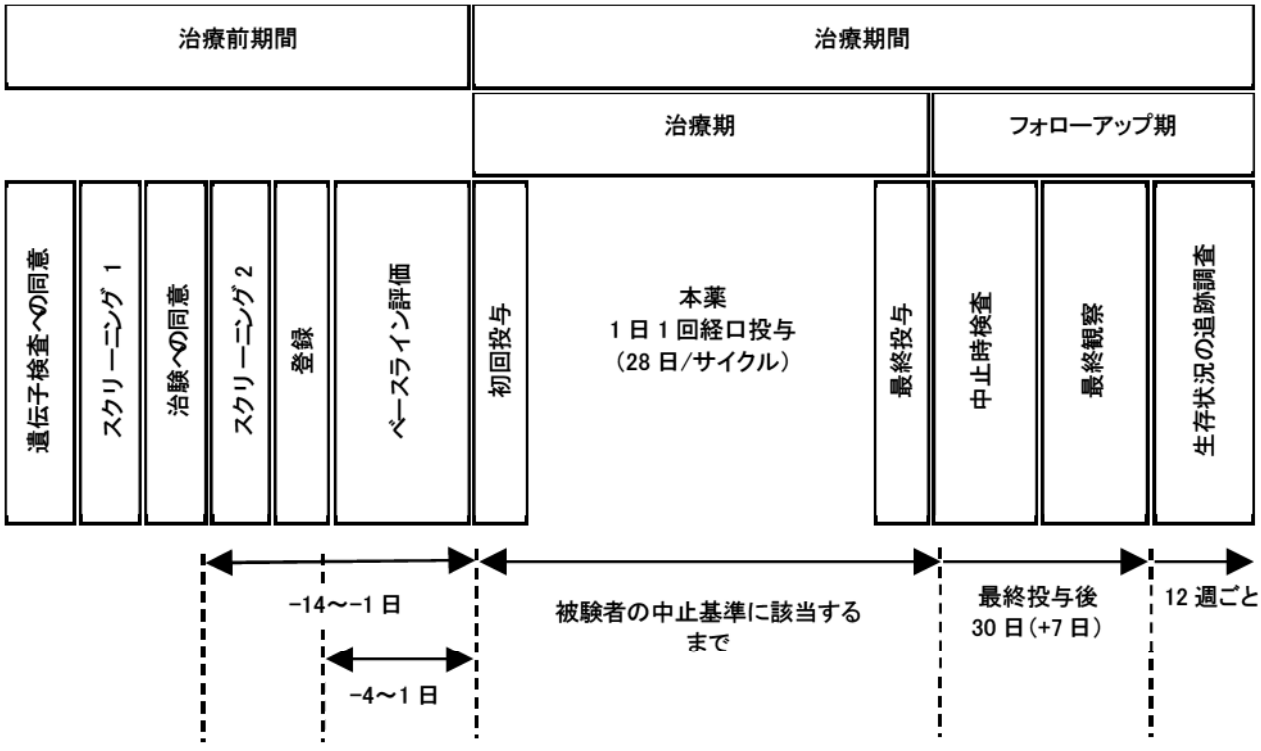
2.7.3.1.1.2 201 試験

本治験は，ゲムシタビン併用化学療法後の切除不能進行又は転移性の *FGFR2* 融合遺伝子を有する胆管癌患者を対象とした本薬の多施設共同，非盲検，第 2 相試験である。本治験では，*FGFR2* 融合遺伝子を有する被験者における本薬の有効性及び安全性を評価した。

全ての選択基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者約 60 例を組み入れ，本薬の 140 mg を QD 連続経口投与した。

主要解析のためのデータカットオフは，全ての被験者が Cycle 6 の評価及び Week 24 の腫瘍評価を終了した場合，又は Cycle 6 の前に中止した場合に実施した。

本治験は，治療前期間，治療期間，拡張期間の 3 期から構成された。



201 試験のデザインの概略

(1)治療前期間

治療前期は，スクリーニング 1，スクリーニング 2 及びベースライン評価で構成された。スクリーニング 1 において，腫瘍検体を提出可能な被験者は中央測定機関にて *FGFR2* 融合遺伝子検出キット（fluorescence in situ hybridization［FISH］法）によって *FGFR2* 融合遺伝子の有無を確認した。中央測定機関と同等の検査による *FGFR2* 融合遺伝子が中央測定機関以外で確認された場合は治験依頼者と協議の上，判断することとした。*FGFR2* 融合遺伝子が確認された後，スクリーニング 2 を実施しその他の適格性を確認した。

(2)治療期間

治療期は，Cycle 1 の治験薬初回投与から開始し，データカットオフ時まで 28 日間/サイクルの本薬 140 mg の QD 連続経口投与から成る。被験者は，独立画像判定による PD の確定（治験責任医師の判断により緊急の安全性懸念がある場合又は次治療の必要性がある場合は除く），許容されない毒性発現，被験者の要望，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止まで，治験薬の投与を継続することとした。

フォローアップ期は中止時検査後に速やかに開始した。治験薬最終投与後 30 日以内に最終観察を実施することとした。被験者の状態悪化により早急に他の抗がん剤等を開始する必要がある場合，治験薬最終投与後 30 日間を経過する前に最終観察を実施できることとした。全ての有害事象は最終来院時（治験薬最終投与から 30 日後）又は回復する（いずれか早い方）まで追跡調査を行った。全被験者の生存状況の追跡調査は，同意撤回又は治験依頼者が生存状況の追跡調査を中止しない限り，中止時から 12 週間ごとに実施した。生存状況の追跡調査は，最後の被験者の登録から 2 年後に終了することとした。

(3)拡張期間

主要解析のためのデータカットオフ後，投与継続中の被験者は治験薬投与を継続可能であった。治験中の評価は，主要解析のためのデータカットオフ後のスケジュールに従い，実施した。

拡張期の治療期は，28 日間/サイクルの本薬の継続経口投与から成る。被験者は，独立画像判定による PD の確定（治験責任医師の判断により緊急の安全性懸念がある場合又は次治療の必要性がある場合は除く），許容されない毒性発現，被験者の要望，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止まで，治験薬の投与を継続することとした。

拡張期のフォローアップ期は中止時検査後から開始した。治験薬最終投与後 30 日以内に最終観察を実施することとした。被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん剤等を開始する必要がある場合，治験薬最終投与後 30 日間を経過する前に最終観察を実施できることとした。全ての有害事象は最終来院時（治験薬最終投与から 30 日後）又は回復する（いずれか早い方）まで追跡調査を行うこととした。全被験者の生存状況の追跡調査は，同意撤回又は治験依頼者が生存状況の追跡調査を中止しない限り，中止時から 12 週間ごとに実施することとした。生存状況の追跡調査は，最後の被験者の登録から 2 年後に終了することとした。

2.7.3.1.1.2.1 統計解析

2.7.3.1.1.2.2 有効性の主要評価項目の解析

有効性解析は最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。本治験の主要解析として，RECIST 1.1 を用いた独立画像判定による腫瘍評価に基づき，BOR を要約し ORR 及びその両側90%信頼区間を算出した。信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。記述的な目的として ORR の 95%信頼区間も示した。

投与後の標的病変の径和のベースラインからの変化率について，nadir（すなわち最大腫瘍縮小）時における Waterfall plot を作成した。

2.7.3.1.1.2.3 有効性の副次評価項目の解析

RECIST 1.1 を用いた独立画像判定による腫瘍評価に基づき，PFS，奏効期間（DOR），奏効到達期間（TTR）及び OS について Kaplan-Meier 法を用いて要約し経時的にプロットした。病勢コントロール率（DCR），臨床的有用率（CBR）及びそれらの 95%信頼区間を示した。

PFS は，初回投与日から RECIST 1.1 に基づく独立画像判定による PD 又は死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。「PFS（日）=PD/死亡/打ち切り日–治験薬の初回投与日+1」とし，PFS の打ち切りルールは表 2.7.3-4 に示した。

DOR は，RECIST 1.1 に基づく独立画像判定による CR 又は PR が最初に記録された日から PD 又は死因を問わない死亡日（いずれか早い方）までの期間とした。

TTR は，治験薬の初回投与日から RECIST 1.1 に基づく独立画像判定による最初の CR 又は PR までの期間と定義した。

OS は，初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。「OS（日）=死亡日又は打ち切り日–治験薬の初回投与日+1」とし，追跡不能又は生存している被験者については，OS は最終生存確認日で打ち切りとした。OS の打ち切りルールは表 2.7.3-5 に示した。

2.7.3.1.1.2.4 中間解析

201 試験では 2 回の中間解析を計画した。2 回の中間解析のデータカットオフは最初の 40 例及び 50 例の被験者が Cycle 6 の評価及び Week 24 の腫瘍評価を完了，又は Cycle 6 前で中止した場合にはその時点で実施することとした。中間解析に際して，被験者登録は中断しなかった。RECIST 1.1 による独立画像判定の腫瘍評価に基づき，最初の 40 例又は 50 例の被験者で 15 例以上に奏効が確認された場合，有効性が検証されたと早期に宣言することとした。早期の有効性確認基準は，主要解析において本薬の有効性が確認される最小の奏効例数に基づく。閾値 ORR の 15%を有意に上回るには，60～64 例において 15 例以上の奏効例が必要である。

最終解析時の FAS が 64 例を超える場合，第一種の過誤確率を制御するために，有効性の検証には最初の 64 例の被験者を用いることとした。

最初の中間解析時（最初の 40 例の被験者が Cycle 6 の評価及び Week 24 の腫瘍評価を完了，又は Cycle 6 前で中止した場合にはその時点で実施）に同じカットオフデータ（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を使用し，利用可能な全 55 例における有効性解析を支持解析として実施した。しかし，当該解析は治験実施計画書に事前に規定されておらず，事前規定された中間解析の回数を維持するため，55 例による有効性解析は 2 回目の中間解析（最初の 50 例の被験者が

Cycle 6 の評価及び Week 24 の腫瘍評価を完了，又は Cycle 6 前で中止した場合にはその時点で実施）とみなした。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略

本薬の有効性評価に用いた 101 試験（Part 2）及び 201 試験の有効性評価方法の概略を表 2.7.3-2 に示した。また，PFS の打ち切りルールを表 2.7.3-3（101 試験）及び表 2.7.3-4（201 試験）に，OS の打ち切りルールを表 2.7.3-5 に示した。

腫瘍の評価には RECIST 1.1 を用い，腫瘍評価時期は 8 週ごととした。

101 試験では有効性の主要評価項目は設定しなかったが，副次評価項目として，主治医判定に基づく BOR，ORR，DCR，標的病変の径和のベースラインからの変化率を設定した。201 試験では，独立画像判定による結果を主要な結果とし ORR を主要評価項目，PFS，DOR，TTR，OS，DCR 及び CBR を副次評価項目とした。

有効性の解析対象集団は，101 試験では有効性解析対象集団（本薬が 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後の腫瘍評価が一点以上ある被験者の集団），201 試験では FAS（本薬を 1 回以上投与された被験者の集団）とした。

表 2.7.3-2 有効性の評価方法の概略

	101 試験（Part 2）	201 試験
主要エンドポイント	設定せず	ORR（独立画像判定）
副次エンドポイント	BOR（主治医判定） ORR（主治医判定） DCR（主治医判定） 標的病変の径和のベースラインからの変化率（主治医判定）	PFS（独立画像判定） DOR（独立画像判定） TTR（独立画像判定） OS DCR（独立画像判定） CBR（独立画像判定）
探索的エンドポイント	PFS（主治医判定） OS	ORR（主治医判定） PFS（主治医判定） DOR（主治医判定） TTR（主治医判定） DCR（主治医判定） CBR（主治医判定）
評価方法	基準：RECIST 1.1 判定：主治医判定 時期：8 週ごと	基準：RECIST 1.1 判定：主治医判定，独立画像判定 時期：8 週ごと
有効性の解析対象集団	有効性解析対象集団 （本薬が 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後の腫瘍評価が一点以上ある被験者の集団）	FAS （本薬を 1 回以上投与された被験者の集団）

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, DCR = disease control rate, DOR = duration of response, FAS = full analysis set, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression free survival, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TTR = time to response.

表 2.7.3-3 PFS の打ち切りルール（101 試験）

Situation	End Date	Outcome
Documented PD during the study	Date of the first assessment of the series of the tests that determined PD	Event [a]
Death during the study before PD	Date of death	Event [a]
No baseline or unreadable baseline tumor assessments	Date of first dose	Censor
Treatment discontinuation for other than PD or death, and no post-baseline tumor assessments	Date of first dose	Censor
Treatment discontinuation for other than PD or death with post-baseline tumor assessments	Date of last adequate [b] tumor assessment	Censor
New anticancer treatment started prior to PD or death	Date of last adequate [b] tumor assessment prior to or on date of new treatment	Censor
PD or death after two or more missed tumor assessments [c]	Date of last adequate [b] tumor assessment before missed tumor assessment	Censor
Subjects still on study without PD or death as of data cut off	Date of last adequate [b] tumor assessment prior to or on date of data cut off	Censor

CR = complete response, PD = progressive disease, PFS = progression free survival, PR = partial response, SD = stable disease.

a: Earliest date among the 2 dates was used in calculating the PFS.

b: Adequate tumor assessment was radiologic assessment of CR, PR, SD, non-CR/non-PD, or PD.

c: Window of 2 or more missed tumor assessment was defined as duration between the last adequate tumor assessment and PD or death was ≥ 127 days, for scan schedule of every 8 weeks (±7 days).

表 2.7.3-4 PFS の打ち切りルール（201 試験）

Situation	End Date	Outcome
No baseline tumor assessments	Date of first dose	Censored
Progression documented between scheduled visits	Date of first radiologic PD assessment	Event
No progression nor death at the time of data cut-off	Date of last adequate radiologic assessment before or on date of data cut-off	Censored
New anticancer treatment started	Date of last adequate radiologic assessment prior to or on date of new anticancer treatment	Censored
Death before first PD assessment	Date of death	Event
Death between adequate assessment visits [a]	Date of death	Event
Death or progression after more thanone missed visit/tumor assessment [b]	Date of last adequate radiologic assessment before missed tumor assessments	Censored

CR = complete response, PD = progressive disease, PFS = progression free survival, PR = partial response, SD =stable disease.

a: Adequate tumor assessment is radiologic assessment of CR, PR, SD, non-CR/non-PD, or PD.

b: More than one missed visit is defined if theduration between the last tumor assessment is longer than 126 + 2 weeks [allowance of tumor assessment]).

表 2.7.3-5　OS の打ち切りルール

Situation	End Date	Censor/Event
Death before or on data cut off	Date of death	Event
Death after data cut off	Date of data cut off	Censor
Subject still alive at data cut off	Date of data cut off	Censor
Subject lost to follow-up or withdraw of consent before data cut off	Data last known to be alive	Censor

OS = overall survival.

2.7.3.1.3 有効性評価項目の定義

有効性評価に用いた 101 試験（Part 2）及び 201 試験の有効性評価項目の定義を表 2.7.3-6 に示した。

表 2.7.3-6　有効性評価項目の定義

評価項目	101 試験（Part 2）	201 試験
ORR	BOR が CR 又は PR の被験者の割合 CR 又は PR 判定に少なくとも 4 週以降の次の効果判定による確定は不要	BOR が CR 又は PR の被験者の割合 CR 又は PR 判定に少なくとも 4 週以降の次の効果判定による確定が必要
PFS	本薬の初回投与日から PD が最初に認められた日又は死亡（いずれか早い方）までの期間 PD 又は死亡していない被験者については，打ち切りとした	
OS	本薬の初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間 追跡不能の被験者は最終生存確認日，データカットオフ日時点で生存している被験者については，データカットオフ日で打ち切りとした	
DCR	BOR が CR，PR 又は SD の被験者の割合 BOR を SD とするには効果判定が本薬の初回投与日から 7 週以降に行われる必要がある	
TTR	設定せず	本薬の初回投与日から最初の CR 又は PR までの期間
CBR	設定せず	BOR が CR，PR 又は長期 SD（本薬の初回投与日からの SD 期間が 23 週以上）の被験者の割合

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, CR = complete response, DCR = disease control rate, FAS = full analysis set, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PD = progressive disease, PFS = progression free survival, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease, TTR = time to response.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 101 試験（Part 2）

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

Part 2 に登録された 16 例（胃癌コホート 10 例，胆管癌コホート 6 例）全例が 1 回以上の本薬の投与を受けた。14 例（87.5%，胃癌コホート 9 例，胆管癌コホート 5 例）が PD となり，2 例（12.5%，胃癌コホート 1 例，胆管癌コホート 1 例）が PD 以外の理由で本薬の投与を中止した。本薬の投与中止の主要な理由は，有害事象 1 例（胃癌コホート）及びその他（医師の判断［切除適応］）1 例（胆管癌コホート）であった。

2.7.3.2.1.2 被験者背景

101 試験 Part 2 における有効性解析対象集団に対する主な被験者背景を表 2.7.3-7 に示した。

被験者（16 例）の多く（12 例，75.0%）は男性，年齢の中央値は 62.5 歳，体重の中央値は 59.80 kg であり，全て（16 例，100%）日本人であった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）-performance status（PS）は 0（8 例，50.0%）又は 1（8 例，50.0%）であった。原発巣部位は胃癌 10 例（62.5%），肝内胆管癌 6 例（37.5%）であり，16 例（100.0%）全例が *FGF/FGFR* 遺伝子異常を有していた。

胆管癌の全被験者 6 例（有効性解析対象集団）において，年齢の中央値は 56.0 歳，体重の中央値は 63.30 kg，性別は男性が 5 例（83.3%），女性が 1 例（16.7%）であり，被験者は全て日本人であった。ECOG-PS は 0 が 3 例（50.0%），1 が 3 例（50.0%）であった。

表 2.7.3-7 主な被験者背景（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団）

Category	胃癌コホート (N=10)	胆管癌コホート (N=6)	計 (N=16)
Age (year)[a]			
n	10	6	16
Mean (SD)	67.5 (9.07)	53.7 (10.65)	62.3 (11.62)
Median	69.5	56.0	62.5
Min, Max	55, 79	40, 65	40, 79
Sex, n (%)			
Male	7 (70.0)	5 (83.3)	12 (75.0)
Female	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Race, n (%)			
Japanese	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
1	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
Weight (kg)			
n	10	6	16
Mean (SD)	55.23 (14.694)	64.27 (5.562)	58.62 (12.660)
Median	48.25	63.30	59.80
Min, Max	40.0, 80.3	57.5, 71.1	40.0, 80.3
Primary Tumor, n (%)			
Gastric Cancer	10 (100.0)	0	10 (62.5)
Intrahepatic Cholangiocarcinoma	0	6 (100.0)	6 (37.5)
Prior Anti-Cancer Therapy, n (%)			
Yes	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
FGF/FGFR Gene Abnormality, n (%)			
Yes	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
No	0	0	0

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, FGF/FGFR = fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
Percentages are based on the total number of treated subjects in the relevant treatment group.
a: Age is calculated at date of informed consent.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.2，Table 14.1.3.3 を引用）

2.7.3.2.1.3 治験薬の暴露状況

胆管癌コホートにおいて，投与期間の中央値は 252.0 日間（範囲：118～1036），被験者ごとの総投与量（mg）の中央値は 28682.5 mg（範囲：14070～84280）であった。総暴露人・時間は 343.9 週，被験者あたりの用量強度（mg/day）の中央値は 123.14 mg/day（範囲：78.9～140.0），相対用量強度（実投与量/計画用量）の中央値は 87.96%（範囲：56.3%～100.0%）であった。

2.7.3.2.1.4 有効性（Part 2 胆管癌コホート）

2.7.3.2.1.4.1 抗腫瘍効果（主治医判定）

主治医判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-8 に，被験者ごとの標的病変径和のベースラインからの最小値への変化率を図 2.7.3-1 示した。BOR において，SD の判定には初回投与日から 7 週間以上の期間を必要とした。CR 又は PR 判定に少なくとも 4 週以降の次の効果判定による確定は不要とした。

胆管癌コホート（6 例）において，BOR は 5 例が PR（83.3%）であり，1 例が SD（16.7%）であった。ORR は 83.3%（95%信頼区間：35.9%，99.6%），DCR は 100.0%（95%信頼区間：54.1%，100.0%）であった。なお，101 試験では CR 及び PR は 4 週以降の次の効果判定による確定を不要としていたが，201 試験と同様に確定を必要とした場合の ORR は，66.7%であった。

表 2.7.3-8　RECIST 1.1 を用いた主治医判定に基づく抗腫瘍効果
（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団［胆管癌］）

Response Category	胆管癌コホート N=6 n (%)
Best Overall Response (BOR)	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	5 (83.3)
Stable Disease (SD)	1 (16.7)
Progressive Disease (PD)	0
Not Evaluable (NE)	0
Unknown	0
Objective Response Rate (CR + PR)	5 (83.3)
95% CI of Objective Response Rate [a]	(35.9, 99.6)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)	6 (100.0)
95% CI of Disease Control Rate [a]	(54.1, 100.0)

CI = confidence interval, CR = complete response, DCR = disease control rate, ORR = objective response rate, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease.
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
SD had to be achieved at ≥7 weeks after first dose. CR and PR did not have to be confirmed at ≥4 weeks later assessment.
ORR = Proportion of CR + PR; DCR = Proportion of CR + PR + stable disease (SD ≥7weeks).
a: 95% CI is calculated using exact method of binomial distribution.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.1.2 を引用）

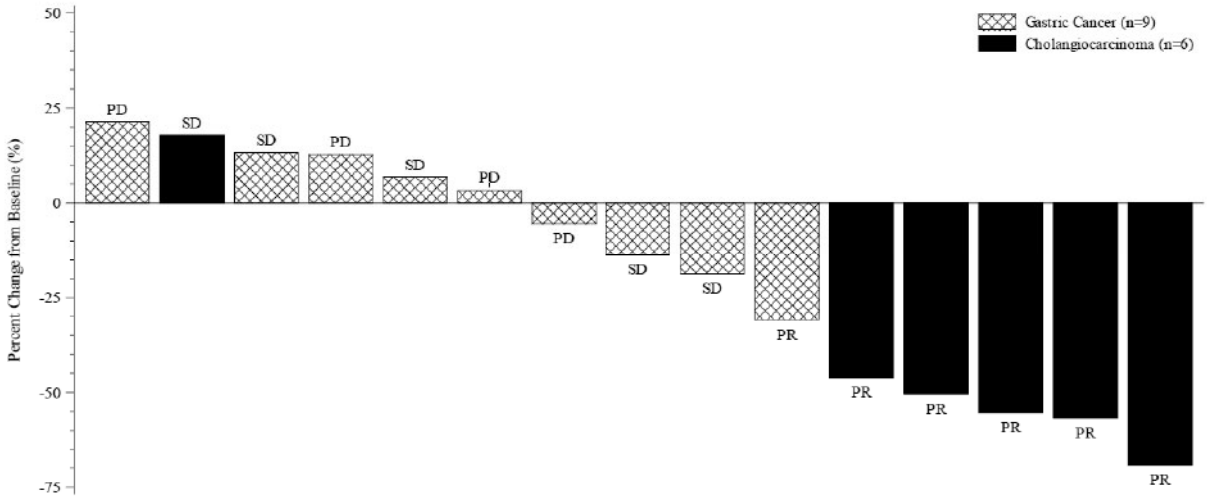


図 2.7.3-1　RECIST 1.1 を用いた主治医判定に基づく標的病変径和のベースラインからの最小値への変化率（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団）

PD = progressive disease, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease.
RECIST 1.1 uses longest diameter measurements for non-nodal lesions and short-axis diameter measurements for nodal lesions in calculating the sum of diameters for tumor response.
This plot represents each subject percentage changes from baseline in sum of diameters of target tumors at post-baseline nadir.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.1.2 を引用）

2.7.3.2.1.4.2 無増悪生存期間（PFS）

主治医判定に基づく PFS の概要を表 2.7.3-9 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-2 に示した。

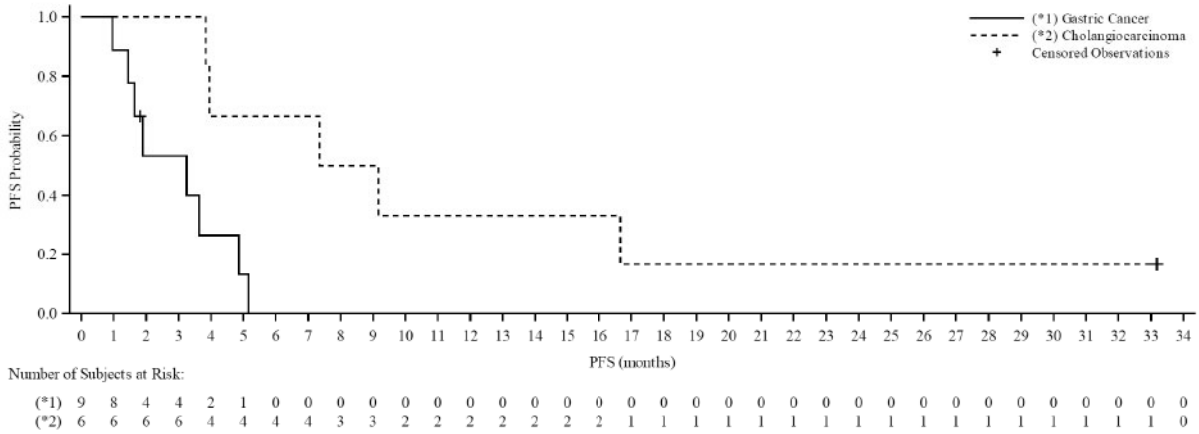
胆管癌コホート（6 例）において，5 例（83.3%）がイベント（PD），1 例（16.7%）が打ち切りとなり，PFS の中央値は 8.26 ヵ月（95%信頼区間：3.84, NE）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月における無増悪生存率（95%信頼区間）は，それぞれ 66.7%（19.5%, 90.4%）及び 33.3%（4.6%, 67.6%）であった。

表 2.7.3-9　RECIST 1.1 を用いた主治医判定に基づく無増悪生存期間
（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団［胆管癌］）

	胆管癌コホート N=6
Subjects with Events, n (%)	5 (83.3)
Progressive Disease, n (%)	5 (83.3)
Death, n (%)	0
Censored Subjects, n (%)	1 (16.7)
Subjects Censored Before Database Cut-Off [a], n (%)	1 (16.7)
Subjects Censored At Database Cut-Off, n (%)	0
Progression-Free Survival (months)	
Median (95% CI)	8.26 (3.84, –)
1st Quartile (95% CI)	3.94 (3.84, 9.17)
3rd Quartile (95% CI)	16.66 (3.94, –)
Progression-Free Survival Rate (95% CI) [b]	
At 6 months	66.7 (19.5, 90.4)
At 12 months	33.3 (4.6, 67.6)

CI = confidence interval, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
a: Subjects censored before database cut-off includes subjects who had no baseline tumor assessments, no progression nor death at the time of data cut-off or discontinuation from study treatment, had new anticancer treatment, and died or had progression after two or more consecutive missed visit/tumor assessment.
b: Progression Free Survival rate at 6 and 12 months (95% CI) are calculated using Kaplan-Meier estimate and Greenwood Formula.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.2 を引用）



Strata	No. of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% CI)
(*1)	9	8 (88.9%)	1 (11.1%)	3.25 months (0.95, 4.86)
(*2)	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	8.26 months (3.84, NE)

図 2.7.3-2　RECIST 1.1 を用いた主治医判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（101 試験 Part 2，有効性解析対象集団［胆管癌］）

CI = confidence interval, NE = not evaluable, PFS = progression free survival, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.2.1 を引用）

2.7.3.2.1.4.3 全生存期間（OS）

OS の概要を表 2.7.3-10 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-3 に示した。

胆管癌コホート（6 例）において，5 例（83.3%）がイベント（治験期間中の死亡），1 例（16.7%）が打ち切りとなった。OS の中央値は 22.49 ヵ月（95%信頼区間：6.37, NE）であった。