目次

略語一覧 2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.1 緒言 3
参考文献 5

表

表 2.6.1-1 タレトレクチニブアジピン酸塩の概要 3

略語一覧

略語	英名	和名
Akt	protein kinase B	－
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	－
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	－
mTOR	mammalian target of rapamycin	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	－
PI3K	phosphatidylinositol-3 kinase	－
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
TEL	Translocation-Ets-leukemia gene（別名 ETV6）	－
TRK	tropomyosin receptor kinase	－

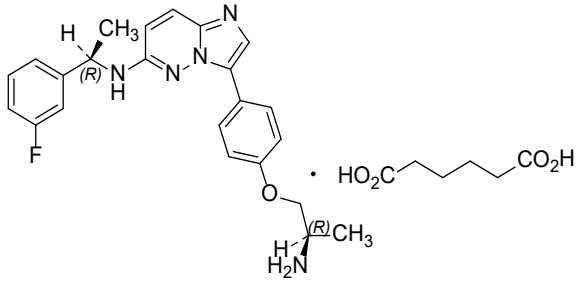
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

タレトレクチニブカプセル 200mg（以下、本剤）は、中枢移行性を有する ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤である。*ROS1* 遺伝子は発がんドライバー遺伝子として知られており（Inoue et al. 2016）、通常、*EGFR*、*KRAS* 又は *ALK* などの他のドライバー遺伝子変異と相互排他的である（Zhu et al. 2018）。ROS1 融合タンパク質は、チロシンホスファターゼ SHP-2、PI3K/Akt/mTOR 経路、extracellular signal-regulated kinase（ERK）経路及び signal transducer and activator of transcription 3（STAT3）経路を活性化し（Charest et al. 2003、Gu et al. 2011）、細胞増殖、タンパク質合成及び糖代謝など多くの重要な細胞内イベントに関与している。

本剤の有効成分であるタレトレクチニブアジピン酸塩の概要を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 タレトレクチニブアジピン酸塩の概要

有効成分	タレトレクチニブアジピン酸塩 Module 2.6 での表記：タレトレクチニブアジピン酸塩、taletrectinib adipate、AB-106、AHT-2101-H、DS-6051b 遊離体；タレトレクチニブ、taletrectinib、DS-6051a
構造式	 分子式：$C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$ 分子量：551.61（遊離体：405.47）

【薬理的特性】

効力を裏付ける試験において、タレトレクチニブアジピン酸塩は、野生型 *ROS1* 融合遺伝子並びに *ROS1* 融合遺伝子の変異型 $ROS1^{L1951R}$、$ROS1^{L2026M}$、$ROS1^{G2032R}$ 及び $ROS1^{D2033N}$ 遺伝子によって誘導される細胞内 ROS1 融合タンパク質のキナーゼ活性を阻害し、細胞増殖を抑制した。また、*CD74-ROS1* 融合遺伝子又は $ROS1^{G2032R}$ 遺伝子によって誘導される細胞内の ROS1 シグナル伝達経路を阻害した。さらに、タレトレクチニブアジピン酸塩は、細胞の生存、増殖、神経発達、軸索及び樹状突起の成長やパターン化など、多くのプロセスに関与することが知られている TRK（*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* でそれぞれコードされる TRKA、TRKB 及び TRKC）（Huang et al. 2003）に対する阻害作用も示した。Tyr490 及び Tyr674/675 での TRKA のリン酸化を阻害し、細胞増殖を抑制した。なお、中枢神経系への毒性との関連が報告されている TRKB と比較して、ROS1 に対し約 11～20 倍の選択性を示した（Liu et al. 2020、Nagasaka et al. 2023）。

タレトレクチニブアジピン酸塩は、ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞（*FIG-ROS1* 融合）、ヒト結腸直腸癌由来 KM12-HX 細胞（*TPM3-NTRK1* 融合）、ヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞

（*CD74-ROS1* 融合）異種移植モデル、並びに *CD74-ROS1* 融合遺伝子、クリゾチニブ耐性 *CD74-ROS1*^{G2032R}、*TEL-ALK*、*TEL-ALK*^{L1196M}、*TEL-NTRK1* 及び *TEL-NTRK3* 融合遺伝子を有する細胞を用いた同種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。また、*SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来 LU-01-0414 細胞を用いたマウス頭蓋内異種移植モデルにおいて生存期間の中央値を有意に延長したことから、脳転移を有する *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療に本剤が有効である可能性が示された。

【申請予定の効能・効果】

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【申請予定の用量・用法】

通常、成人にはタレトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

- Charest A, Lane K, McMahon K, Park J, Preisinger E, Conroy H, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). Genes Chromosomes Cancer. 2003;37:58-71.
- Gu TL, Deng X, Huang F, Tucker M, Crosby K, Rimkunas V, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. PLoS One. 2011;6:e15640.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annu Rev Biochem. 2003;72:609-42.
- Inoue M, Toki H, Matsui J, Togashi Y, Dobashi A, Fukumura R, et al. Mouse models for *ROS1*-fusion-positive lung cancers and their application to the analysis of multikinase inhibitor efficiency. Carcinogenesis. 2016;37:452-60.
- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Annals of Oncology. 2020;31:1207-15.
- Nagasaka M, Ohe Y, Zhou C, Choi CM, Yang N, Liu G, et al. TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in *ROS1*-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors. Future Oncol. 2023;19:123-35.
- Zhu YC, Lin XP, Li XF, Wu LX, Chen HF, Wang WX, et al. Concurrent *ROS1* gene rearrangement and *KRAS* mutation in lung adenocarcinoma: A case report and literature review. Thorac Cancer. 2018;9:159-63.

目次

略語一覧 4
2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1 ROS1 及び TRK キナーゼに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性 7
2.6.2.2.2 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用 7
2.6.2.2.3 *SLC34A2-ROS1* 及び変異型 *SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用 8
2.6.2.2.4 野生型及び変異型 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用 9
2.6.2.2.5 *CD74-ROS1* 及び変異型 *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用 10
2.6.2.2.6 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の ROS1 シグナル伝達経路に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性 11
2.6.2.2.7 HCC78 細胞及び U-118 MG 細胞における ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害作用 12
2.6.2.2.8 KM12 細胞における TRK タンパク質のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の in vitro 阻害作用 12
2.6.2.2.9 KM12 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の in vitro 増殖抑制作用 13
2.6.2.2.10 *ETV6-NTRK* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用 13
2.6.2.2.11 ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果 13
2.6.2.2.12 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果 15
2.6.2.2.13 ヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 評価 16
2.6.2.2.14 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果 17
2.6.2.2.15 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞での ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩単回投与時の阻害活性 19
2.6.2.2.16 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞での ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩反復投与時の阻害活性 19
2.6.2.2.17 BALB/c ヌードマウスの LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 生存試験 20
2.6.2.2.18 *ROS1*、*NTRK* 及び *ALK* 融合遺伝子を有する複数の腫瘍モデルにおけるタレトレクチニブの抗腫瘍活性 21

2.6.2.2.19 KM12 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 抗腫瘍効果 21
2.6.2.3 副次的薬理試験 22
2.6.2.3.1 タレトレクチニブアジピン酸塩のキナーゼ選択性プロファイル 22
2.6.2.3.2 膵癌マウスモデルを用いた疼痛管理におけるタレトレクチニブアジピン酸塩の活性評価のための検討 23
2.6.2.4 安全性薬理試験 23
2.6.2.4.1 HEK293 細胞を用いた hERG カリウムチャネル阻害作用に対する in vitro 評価 23
2.6.2.4.2 CHO 細胞を用いた hNav1.5 チャネル阻害に対する in vitro 評価 24
2.6.2.4.3 カニクイザルを用いた心血管系機能に対する評価 25
2.6.2.4.4 ラットを用いた呼吸機能評価試験 25
2.6.2.4.5 ラットを用いた中枢神経系に対する影響評価 26
2.6.2.4.6 ラット及びサルを用いた安全性薬理試験における血漿中濃度の予測値 26
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 27
2.6.2.6 考察及び結論 27
参考文献 31

表

表 2.6.2-1 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞でのタレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値 8
表 2.6.2-2 *SLC34A2-ROS1* 又は変異型 *SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞でのタレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値 8
表 2.6.2-3 *ETV6* 融合 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* の野生型並びに薬剤耐性関連変異型キナーゼドメインを発現した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩と対照化合物の GI_{50} 値の平均値（nmol/L） 9
表 2.6.2-4 *ETV6* 融合 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* の野生型並びに薬剤耐性関連変異型キナーゼドメインを発現した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩と対照化合物の GI_{90} 値の平均値（nmol/L） 10
表 2.6.2-5 *CD74-ROS1*、*CD74-ROS1*^{L1951R}、*CD74-ROS1*^{L2026M}、*CD74-ROS1*^{G2032R} 又は *CD74-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞及びその親株の Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩及び対照化合物の GI_{50} 値 11
表 2.6.2-6 *CD74-ROS1*、*CD74-ROS1*^{L1951R}、*CD74-ROS1*^{L2026M}、*CD74-ROS1*^{G2032R} 又は *CD74-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞及びその親株の Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩及び対照化合物の GI_{90} 値 11
表 2.6.2-7 *ETV6-NTRK1*、*ETV6-NTRK2* 又は *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の GI_{50} 値、GI_{90} 値、IC_{50} 値及び IC_{90} 値 13
表 2.6.2-8 ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の腫瘍増殖抑制作用 14

表 2.6.2-9 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果（Day 4）.....15
表 2.6.2-10 CTG-0848 細胞移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果.....17
表 2.6.2-11 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果（Day 4）.....18
表 2.6.2-12 KM12 細胞異種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果22
表 2.6.2-13 各キナーゼに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の IC_{50} 値.....23
表 2.6.2-14 28 日間毒性試験における雄性ラット及び雄性サルのトキシコキネティクスデータ.....27

図

図 2.6.2-1 U-118 MG 細胞異種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果..14
図 2.6.2-2 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果.....16
図 2.6.2-3 CTG-0848 細胞を移植した雌性ヌードマウスにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果.....17
図 2.6.2-4 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果.....18
図 2.6.2-5 タレトレクチニブアジピン酸塩を投与した LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルでの体重変化.....20
図 2.6.2-6 タレトレクチニブアジピン酸塩を投与した LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルでの生存曲線.....21

略語一覧

略語	英名	和名
ABP	arterial blood pressure	動脈圧
ACK	activated CDC42-associated kinase	—
AKT	protein kinase B	—
ALK	anaplastic lymphoma kinase	—
ATP	adenosine 5’-triphosphate	アデノシン 5’-三リン酸
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDR	discoidin domain receptor tyrosine kinase	—
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	electrocardiogram	心電図
ETV6	ETS variant transcription factor 6（別名 TEL）	—
ERK	extracellular signal-regulated kinase	—
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GI_{50}	50% growth inhibitory concentration	50%増殖抑制濃度
GI_{90}	90% growth inhibitory concentration	90%増殖抑制濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
$hNa_v1.5$	human sodium channel protein type 5 subunit alpha	ヒトナトリウムチャネルタンパク質 5 型サブユニット α
HR	heart rate	心拍数
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LTK	leukocyte receptor tyrosine kinase	—
MC	methyl cellulose	メチルセルロース
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase 1	—
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	—

略語	英名	和名
PBP	pulse blood pressure	脈圧
QA 間隔	index of cardiac contractility (the time interval between the “Q” point of the QRS complex and the beginning of the arterial blood pressure upstroke, called “A”)	心収縮の指標（QRS 群の「Q」ポイントと、「A」と呼ばれる動脈圧上昇の始まりとの間の時間間隔）
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	—
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SHP-2	src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2	—
TEL	Translocation-Ets-leukemia gene（別名 ETV6）	—
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
T_{max}	time of maximum concentration	最高濃度到達時間
TPM3	tropomyosin 3	トロポミオシン 3
TRK	tropomyosin receptor kinase	—
TXK	TXK tyrosine kinase	—
WST-8	water soluble salt-8; 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2*H*-tetrazolium sodium salt	2-（2-メトキシ-4-ニトロフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）-5-（2, 4-ジスルホフェニル）-2*H*-テトラゾリウムナトリウム塩

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

タレトレクチニブカプセル 200mg（以下、本剤）は、中枢移行性を有する強力な選択的 ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤である。本剤の特性を明らかにするため、in vitro 及び in vivo 薬理試験を実施した。

効力を裏付ける試験において、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 を強力に阻害した。タレトレクチニブアジピン酸塩は、*CD74-ROS1* 及び *SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子並びにその変異型 *CD74-ROS1*^{L1951R}、*CD74-ROS1*^{L2026M}、*CD74-ROS1*^{G2032R}、*CD74-ROS1*^{D2033N}、*SLC34A2-ROS1*^{L2026M}、*SLC34A2-ROS1*^{G2032R} 及び *SLC34A2-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子によって誘導される細胞増殖を抑制した。また、*CD74-ROS1* 及び *CD74-ROS1*^{G2032R} 融合遺伝子によって誘導されるマウス由来 IL-3 依存性プロ B 細胞（以下、Ba/F3 細胞）内の ROS1 シグナル伝達経路を阻害し、これらの遺伝子を導入した Ba/F3 細胞（以下、Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞）の同種移植モデルにおいて ROS1 リン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制した。

さらに、タレトレクチニブアジピン酸塩は TRK（*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* でそれぞれコードされる TRKA、TRKB 及び TRKC）に対する阻害作用も示した。なお、TRKB と比較して、ROS1 に対し約 11～20 倍の選択性を示した（Nagasaka et al. 2023）。タレトレクチニブアジピン酸塩は、Tyr490 及び Tyr674/675 の部位での TRKA のリン酸化を阻害し、*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* によって誘導される細胞増殖を抑制した。

タレトレクチニブアジピン酸塩は、ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞（*FIG-ROS1* 融合遺伝子）、ヒト結腸直腸癌 KM12-HX 細胞及び KM12 細胞（*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子）、ヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞（*CD74-ROS1* 融合遺伝子）の異種移植モデル、並びに *CD74-ROS1*、クリゾチニブ耐性 *CD74-ROS1*^{G2032R}、*TEL-ALK*、*TEL-ALK*^{L1196M}、*TEL-NTRK1* 及び *TEL-NTRK3* 融合遺伝子それぞれを有する細胞を移植した Ba/F3 細胞同種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。さらに、タレトレクチニブアジピン酸塩は *SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来 LU-01-0414 細胞のマウス頭蓋内異種移植モデルで、生存期間の中央値を有意に延長した。この結果から、脳転移を伴う *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療薬として本剤が有効である可能性が示された。

Off-chip mobility shift アッセイを用いて、160 種類のキナーゼに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の選択的阻害作用を評価した。ROS1、TRKA、TRKB 及び TRKC に対する阻害率は 95%以上で、IC_{50} 値は 0.90～9.5 nmol/L であった。ACK、ALK、DDR1、LTK 及び TXK に対する阻害率は 50%を超えたが、IC_{50} 値は 15.4 nmol/L 以上であった。試験した他のキナーゼに対する作用はほとんど認められなかった。

また、本剤の呼吸系、中枢神経系及び心血管系に対する作用を評価するために、GLP に適合した安全性薬理試験を実施した。

安全性薬理評価として、*hERG* 遺伝子の cDNA を安定導入した HEK293 細胞で計測される hERG チャネル電流に対してタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価した。本試験系では、タレトレクチニブアジピン酸塩の推定 IC_{50} 値は 0.98 μmol/L であった。

2 つ目の in vitro 試験では、*hNa$_v$1.5* 遺伝子の cDNA を安定導入した CHO 細胞で計測される hNa$_v$1.5 電流に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価した。タレトレクチニブアジピン酸塩は、hNa$_v$1.5 のピーク電流を濃度依存的に有意に阻害し、使用依存性ブロックによる IC_{50} 値

は 0.83 µmol/L であった。試験した最高濃度（20 µmol/L）で、タレトレクチニブアジピン酸塩は 47.1%の $hNa_v1.5$ 電流のトニックブロックを示した。

テレメトリーを装着したカニクイザルを用いて心血管系機能に対する作用を評価した。10、30 又は 100 mg/kg の用量でタレトレクチニブを投与したときに認められた作用は、最高用量の 100 mg/kg における QA 間隔の延長に限定され、これは被験物質の投与に起因していると考えられた。しかし、その作用は軽微かつ一過性であり、他の心血管系パラメータの変化が認められなかったため、この作用は毒性変化ではないと判断された。したがって、タレトレクチニブは 100 mg/kg の用量まで、心血管系機能に対する毒性変化は発現しないと考えられた。

28 日間反復投与した GLP 毒性試験の一環として、タレトレクチニブを 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で投与し、全身プレチスモグラフィーを用いてラットの呼吸機能に対するタレトレクチニブの作用を評価した。試験した用量では、いずれの呼吸機能に対しても投与と関連した影響は認められなかった。同じ試験で、FOB を用いて、中枢神経系に対する作用を評価した。ラットの中枢神経系機能や生理学的状態に対する影響は認められなかった。

要約すると、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 のリン酸化を阻害する強力かつ選択的な ROS1 阻害薬であり、*ROS1* 融合遺伝子又はクリゾチニブ耐性 *ROS1* 融合遺伝子変異体を有する腫瘍細胞に対して増殖抑制作用及び抗腫瘍効果を示した。また、in vivo の非臨床試験で用いた最高用量（タレトレクチニブとして 100 mg/kg）でも、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対する毒性変化は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ROS1 及び TRK キナーゼに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性

（報告書番号：[redacted]-130009、[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]01、20220408-AHT-AL-KP-RV01）

Off-chip mobility shift アッセイにより ROS1、TRKA、TRKB 及び TRKC に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性を評価した。

[redacted]-130009 及び[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]01 では、ATP 濃度を、ATP に対する各キナーゼの K_m 値付近に設定した。タレトレクチニブアジピン酸塩を最終濃度が 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 nmol/L となるように DMSO を用いて調製した。結果、タレトレクチニブアジピン酸塩は各キナーゼに対して濃度依存的な阻害活性を示した。その IC_{50} 値は、ROS1：0.207 nmol/L、TRKA：0.622 nmol/L、TRKB：2.276 nmol/L 及び TRKC：0.980 nmol/L であった。

20220408-AHT-AL-KP-RV01 では、ATP 濃度を 10 µmol/L に設定した。結果、IC_{50} 値は、それぞれ ROS1：0.073 nmol/L、TRKA：1.26 nmol/L、TRKB：1.47 nmol/L 及び TRKC：0.182 nmol/L であった。

これらの結果から、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1、TRKA、TRKB 及び TRKC に対する阻害活性を有し、*ROS1* 及び *NTRK* 遺伝子によって誘導される腫瘍の増殖を抑制する可能性が示された。

2.6.2.2.2 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]）

CD74-ROS1 及びクリゾチニブ耐性 *CD74-ROS1*^{G2032R} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞の増殖に

対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブを Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞に 3 日間曝露した後、生存細胞の指標として ATP 量を測定した。タレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値を表 2.6.2-1 に示した。

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及びクリゾチニブ耐性 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞に対して、タレトレクチニブアジピン酸塩はエヌトレクチニブ及びクリゾチニブよりも強力な細胞増殖抑制作用を示した。

表 2.6.2-1 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞でのタレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値

Cell Lines	IC_{50} 値 (nmol/L)		
	Taletrectinib	Entrectinib	Crizotinib
Ba/F3-*CD74-ROS1*	6.07	18.64	44.26
Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R}	60.79	2180.75	585.18

2.6.2.2.3 *SLC34A2-ROS1* 及び変異型 *SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]0368-[redacted]2201-001）

*SLC34A2-ROS*1、並びにその変異型 *SLC34A2-ROS1*^{G2032R}、*SLC34A2-ROS1*^{L2026M} 及び *SLC34A2-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子それぞれを導入した Ba/F3 細胞の増殖に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブを各細胞に 3 日間曝露した後、生存細胞の指標として ATP 量を測定した。タレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値を表 2.6.2-2 に示した。

SLC34A2-ROS1、並びにその変異型 *SLC34A2-ROS1*^{G2032R} 及び *SLC34A2-ROS1*^{L2026M} 融合遺伝子をそれぞれ導入した Ba/F3 細胞に対して、タレトレクチニブアジピン酸塩はエヌトレクチニブ及びクリゾチニブよりも強力な細胞増殖抑制作用を示した。

表 2.6.2-2 *SLC34A2-ROS1* 又は変異型 *SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞でのタレトレクチニブアジピン酸塩、エヌトレクチニブ及びクリゾチニブの IC_{50} 値

導入した遺伝子	IC_{50} 値 (nmol/L)		
	Taletrectinib	Entrectinib	Crizotinib
SLC34A2-ROS1	10.10	21.20	41.09
SLC34A2-ROS1^{G2032R}	143.41	>1000	>1000
SLC34A2-ROS1^{L2026M}	18.99	38.89	127.13
SLC34A2-ROS1^{D2033N}	117.88	63.20	107.48

2.6.2.2.4 野生型及び変異型 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]05）

ヒト ETV6（別名 TEL）融合 *ROS1 (ETV6-ROS1)*、$ROS1^{L2026M}$（*ETV6-*$ROS1^{L2026M}$）、$ROS1^{G2032R}$（*ETV6-*$ROS1^{G2032R}$）、*NTRK1*（*ETV6-NTRK1*）、$NTRK1^{F589L}$（*ETV6-*$NTRK1^{F589L}$）、$NTRK1^{G595R}$（*ETV6-*$NTRK1^{G595R}$）、*NTRK3*（*ETV6-NTRK3*）、$NTRK3^{F617L}$（*ETV6-*$NTRK3^{F617L}$）、*ALK*（*ETV6-ALK*）及び ALK^{L1196M}（*ETV6-*ALK^{L1196M}）遺伝子それぞれを導入した Ba/F3 細胞の増殖に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩又は対照化合物を各細胞に 3 日間曝露した後、生存細胞の指標として ATP 量を測定した。各化合物の GI_{50} 値及び GI_{90} 値を算出し、それぞれ表 2.6.2-3 及び表 2.6.2-4 に示した。

ROS1 のゲートキーパー変異型の $ROS1^{L2026M}$ 及び臨床報告されているクリゾチニブ耐性 solvent front 変異型の $ROS1^{G2032R}$ 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対して、タレトレクチニブアジピン酸塩はクリゾチニブよりも強力な細胞増殖抑制作用を示した。また、タレトレクチニブアジピン酸塩は野生型並びに変異型 *NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* を発現している細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示した。

表 2.6.2-3 *ETV6* 融合 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* の野生型並びに薬剤耐性関連変異型キナーゼドメインを発現した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩と対照化合物の GI_{50} 値の平均値（nmol/L）

導入した遺伝子	ROS1 (WT)	ROS1-L2026M (GKm)	ROS1-G2032R (SFm)	NTRK1 (WT)	NTRK1-F589L (GKm)	NTRK1-G595R (SFm)	NTRK3 (WT)	NTRK3-F617L (GKm)	ALK (WT)	ALK-L1196M (GKm)
Taletrectinib	3.99	13.65	64.40	14.62	117.35	300.10	6.19	29.29	71.38	147.30
Crizotinib	24.83	147.30	>500	84.12	60.62	836.60	51.01	15.17	56.07	572.65
Ceritinib (LDK378)	37.26	34.17	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	14.59	35.50
Alectinib (CH5424802)	>500	>500	>500	238.40	330.05	675.10	442.50	811.80	5.41	28.03
ASP3026	46.08	59.93	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	35.64	230.90
Brigatinib analog	19.16	18.41	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	<3.9	6.77
Brigatinib (AP26113), estimated	471.55	>500	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	28.18	67.37
CH5451098	>500	>500	>500	11.69	289.65	>1000	7.49	143.25	>1000	>1000
Merestinib (LY2801653)	4.97	23.01	37.61	47.82	151.50	>1000	131.80	454.65	>1000	>1000

GKm：ゲートキーパー変異、SFm：solvent front 変異、WT：野生型

表 2.6.2-4 *ETV6* 融合 *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK3* 及び *ALK* の野生型並びに薬剤耐性関連変異型キナーゼドメインを発現した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩と対照化合物の GI_{90} 値の平均値（nmol/L）

導入した遺伝子	ROS1 (WT)	ROS1-L2026M (GKm)	ROS1-G2032R (SFm)	NTRK1 (WT)	NTRK1-F589L (GKm)	NTRK1-G595R (SFm)	NTRK3 (WT)	NTRK3-F617L (GKm)	ALK (WT)	ALK-L1196M (GKm)
Taletrectinib	8.76	26.18	207.80	51.72	335.10	618.00	23.63	94.05	244.20	405.55
Crizotinib	54.00	199.37	>500	215.50	138.95	>1000	187.30	52.50	172.40	>1000
Ceritinib (LDK378)	50.00	45.59	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	48.49	85.92
Alectinib (CH5424802)	>500	>500	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	17.75	82.43
ASP3026	98.74	118.80	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	160.95	653.20
Brigatinib analog	46.59	38.67	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	8.81	20.27
Brigatinib (AP26113)	>500	>500	>500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	105.67	234.75
CH5451098	>500	>500	>500	47.02	686.15	>1000	28.76	528.10	>1000	>1000
Merestinib (LY2801653)	12.10	37.03	99.10	203.40	564.25	>1000	494.10	>1000	>1000	>1000

GKm：ゲートキーパー変異、SFm：solvent front 変異、WT：野生型

2.6.2.2.5 *CD74-ROS1* 及び変異型 *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]02）

CD74-ROS1、$CD74\text{-}ROS1^{L1951R}$、$CD74\text{-}ROS1^{L2026M}$、$CD74\text{-}ROS1^{G2032R}$ 及び $CD74\text{-}ROS1^{D2033N}$ 融合遺伝子それぞれを導入した Ba/F3 細胞の増殖に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

各細胞にタレトレクチニブアジピン酸塩又は対照化合物を 0.153、0.610、2.44、9.77、39.1、156、625、2500 又は 10000 nmol/L の濃度で 3 日間曝露した。曝露後、生存細胞の指標として ATP 量を測定して GI_{50} 値及び GI_{90} 値を算出した。結果をそれぞれ表 2.6.2-5 及び表 2.6.2-6 に示した。

タレトレクチニブアジピン酸塩を曝露したすべての細胞の増殖抑制が認められた。特に、タレトレクチニブアジピン酸塩は、*G2032R* 変異に対して、クリゾチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、ブリグチニブ及びアレクチニブなど他の ALK/ROS1 チロシンキナーゼ阻害薬と比較して最も強力な増殖抑制作用を示した。これらの結果は、*ROS1* 及び変異型 *ROS1* 融合遺伝子が誘導するがん細胞の増殖をタレトレクチニブアジピン酸塩が抑制することを示唆している。

表 2.6.2-5 *CD74-ROS1*、*CD74-ROS1*^{L1951R}、*CD74-ROS1*^{L2026M}、*CD74-ROS1*^{G2032R} 又は *CD74-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞及びその親株の Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩及び対照化合物の GI_{50} 値

導入した遺伝子	GI_{50} 値 (nmol/L)						
	Taletrectinib	Crizotinib	Ceritinib	Lorlatinib	Entrectinib	Brigatinib	Alectinib
CD74-ROS1	0.7	2.6	10.0	< 0.2	1.4	12.6	271.2
CD74-ROS1^{L1951R}	4.1	84.0	581.8	1.7	3.0	754.3	606.8
CD74-ROS1^{L2026M}	3.5	54.8*	11.2	0.7*	4.9	13.7	609.6
CD74-ROS1^{G2032R}	13.1	506.3*	387.4	70.0	298.0	298.2	1004.2*
CD74-ROS1^{D2033N}	27.4	22.6	55.2	0.4	11.0	23.5	1129.2
－（親株）	1396.7	797.7*	1149.5*	9658.1*	1068.7	1822.2	388.4

―：遺伝子の導入なし
* 値は線形回帰により推定した

表 2.6.2-6 *CD74-ROS1*、*CD74-ROS1*^{L1951R}、*CD74-ROS1*^{L2026M}、*CD74-ROS1*^{G2032R} 又は *CD74-ROS1*^{D2033N} 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞及びその親株の Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩及び対照化合物の GI_{90} 値

導入した遺伝子	GI_{90} 値 (nmol/L)						
	Taletrectinib	Crizotinib	Ceritinib	Lorlatinib	Entrectinib	Brigatinib	Alectinib
CD74-ROS1	1.9	6.4	21.9	< 0.2	4.4	22.8	491.7
CD74-ROS1^{L1951R}	15.5	238.0	1750.3	6.3	7.8	1498.5	1302.4
CD74-ROS1^{L2026M}	6.5	120.5*	20.8	1.9*	11.1	25.8	2408.0
CD74-ROS1^{G2032R}	25.7	1584.1*	1298.1	268.6	1355.7	682.4	NE
CD74-ROS1^{D2033N}	95.8	67.3	124.9	1.4	27.1	77.9	4181.8
－（親株）	3352.4	1952.9*	2103.4*	> 10000.0	2359.2	4128.0	1178.1

―：遺伝子の導入なし、NE：外れ値のため推定せず
* 値は線形回帰により推定した

2.6.2.2.6 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-C*D74-ROS1*^{G2032R} 細胞の ROS1 シグナル伝達経路に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性

（報告書番号：CQ16-H0024-R08）

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-C*D74-ROS1*^{G2032R} 細胞の ROS1 シグナル伝達経路に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性を評価した。各細胞に 0.1、1、10、100 又は 1000 nmol/L の濃度のタレトレクチニブアジピン酸塩又はクリゾチニブを 2 時間曝露した後、細胞を溶解した。溶解液中の phospho-ROS1（Tyr2274）、total ROS1、phospho-SHP-2（Tyr580）、total SHP-2、phospho-MEK1（Ser298）、total MEK1、phospho-ERK1/2（Thr202/Tyr204）、total ERK1/2、phospho-AKT（Ser473）及び total AKT をウェスタンブロッティング法で測定した。

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞では、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 の細胞内リン酸化とその下流シグナル伝達を濃度依存的に阻害した。Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞でも、タレトレクチニブアジピン酸塩は 100 及び 1000 nmol/L の濃度で ROS1 のリン酸化を阻害した。これらの結果は、タ

レトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 が誘導するがん細胞の ROS1 シグナル伝達経路を阻害することを示唆している。

2.6.2.2.7 HCC78 細胞及び U-118 MG 細胞における ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害作用

（報告書番号：BD13-H0027-R04）

腫瘍細胞及び腫瘍組織での ROS1 に対するタレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性を、*SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 由来 HCC78 細胞又は *FIG-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞を用いて評価した。タレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩を、終濃度が 0.1、1、10、100 又は 1000 nmol/L 及び 0.0001、0.01、0.1、1、10、100 又は 1000 nmol/L になるように調製し、細胞に曝露した。曝露開始 6 時間後及び 24 時間後に HCC78 細胞を、2 時間後に U-118 MG 細胞をそれぞれ回収して細胞溶解液を調製し、ウェスタンブロッティング法により細胞内 ROS1 のリン酸化の程度を評価した。また、雌性ヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu）の皮下に 5×10^6 cells/例の U-118 MG 細胞を移植し、移植後 15 日目にタレトレクチニブを 0（0.5% MC 溶液）、25、50 又は 100 mg/kg の用量で経口投与した。単回投与 6 時間後に動物を安楽死させ、腫瘍を摘出した。腫瘍の溶解液を調製してウェスタンブロッティング法により評価した。

In vitro 試験の結果、タレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩は HCC78 細胞及び U-118 MG 細胞で ROS1 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。さらに、U-118 MG 細胞を用いたマウス皮下異種移植モデルでも、タレトレクチニブは 25 mg/kg/日以上の用量で腫瘍組織中の ROS1 のリン酸化を顕著に阻害した。

これらの結果は、タレトレクチニブ及びタレトレクチニブアジピン酸塩は *ROS1* 融合遺伝子を有するヒト癌細胞における ROS1 のリン酸化を阻害することを示している。

2.6.2.2.8 KM12 細胞における TRK タンパク質のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の in vitro 阻害作用

（報告書番号：[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]02）

本試験は、ウェスタンブロッティング法を用いて、*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を有するヒト結腸直腸癌由来 KM12 細胞における TRKA キナーゼ活性に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害作用を評価した。*NTRK1* 融合遺伝子でコードされた TRKA 融合タンパク質は Tyr490 及び Tyr674/675 の部位で自己リン酸化を促進し、恒常的に TRKA を活性化して KM12 細胞の増殖に寄与する。そこで、Tyr490 及び Tyr674/675 の部位での TRKA の自己リン酸化を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩を終濃度 0.01、0.1、1、10、100 及び 1000 nmol/L となるように調製した。KM12 細胞にタレトレクチニブアジピン酸塩を 2 時間曝露した後、細胞を溶解し、ウェスタンブロッティング法で TRKA のリン酸化の程度を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩は TRKA の細胞内リン酸化を濃度依存的に阻害した。Tyr490 及び Tyr674/675 の部位での TRKA のリン酸化に対する IC_{50} 値は、それぞれ 13.8 nmol/L 及び 14.6 nmol/L と推定された。

この結果は、タレトレクチニブアジピン酸塩が KM12 細胞において TRKA キナーゼ活性を阻害することを示している。

2.6.2.2.9 KM12 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の in vitro 増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]13022、[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]03）

KM12 細胞の増殖に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩を終濃度 0.244、0.977、3.906、15.625、62.5、250 及び 1000 nmol/L となるように調製し、KM12 細胞に添加して、37°C で 72 時間曝露した。曝露後、WST-8 を各ウェルに添加して、さらに 4 時間インキュベートした後、吸光度を測定した。タレトレクチニブアジピン酸塩は濃度依存的に細胞増殖を抑制し、その GI_{50} 値は 53.2 nmol/L であった。

これらの結果は、TRK が誘導する癌に対してタレトレクチニブアジピン酸塩が有効であることを示唆している。

2.6.2.2.10 *ETV6-NTRK* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]09）

ETV6-NTRK1、*ETV6-NTRK2* 及び *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子それぞれを導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の増殖抑制作用を評価した。

細胞を 96 ウェルプレートに播種し、0.153、0.610、2.44、9.77、39.1、156、625、2500 又は 10000 nmol/L の濃度のタレトレクチニブアジピン酸塩で 3 日間曝露した。曝露後、生存細胞の指標として ATP 量を測定し、細胞生存率及び増殖率を算出した。次に、GI_{50} 値、GI_{90} 値、IC_{50} 値及び IC_{90} 値を推定した。その結果を表 2.6.2-7 に示す。

タレトレクチニブアジピン酸塩は *ETV6-NTRK1*、*ETV6-NTRK2* 及び *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞の増殖を抑制した。これらの結果は、TRK が誘導するがん細胞の増殖をタレトレクチニブアジピン酸塩が抑制することを示唆している。

表 2.6.2-7 *ETV6-NTRK1*、*ETV6-NTRK2* 又は *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の GI_{50} 値、GI_{90} 値、IC_{50} 値及び IC_{90} 値

導入した遺伝子	GI_{50} 値 (nmol/L)	GI_{90} 値 (nmol/L)	IC_{50} 値 (nmol/L)	IC_{90} 値 (nmol/L)
ETV6-NTRK1	17.8	41.5	18.7	51.4
ETV6-NTRK2	19.1	68.2	20.6	94.3
ETV6-NTRK3	7.8	25.6	8.4	35.2

2.6.2.2.11 ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]05）

FIG-ROS1 融合遺伝子を有するヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞のヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1 (nu)/CrlCrlj (Foxn1nu/Foxn1nu)）異種移植モデルを用いて、タレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果を評価した。雌性ヌードマウスに 5×10^6 cells/例の U-118 MG 細胞を皮下移植した。平均腫瘍体積が 100 mm^3 を超えた時点（Day 0）で、マウス（5 例／群）にタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、25、50、100 又は 200 mg/kg の用量で 1 日 1 回 18 日間経口投与し、腫瘍径を測定して腫瘍体積を求めた。腫瘍体積から TGI を算出した。タレトレクチニブアジピン酸塩

の抗腫瘍効果を表 2.6.2-8 及び図 2.6.2-1 に示す。

タレトレクチニブアジピン酸塩は用量依存的な抗腫瘍効果を示した。

表 2.6.2-8 ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の腫瘍増殖抑制作用

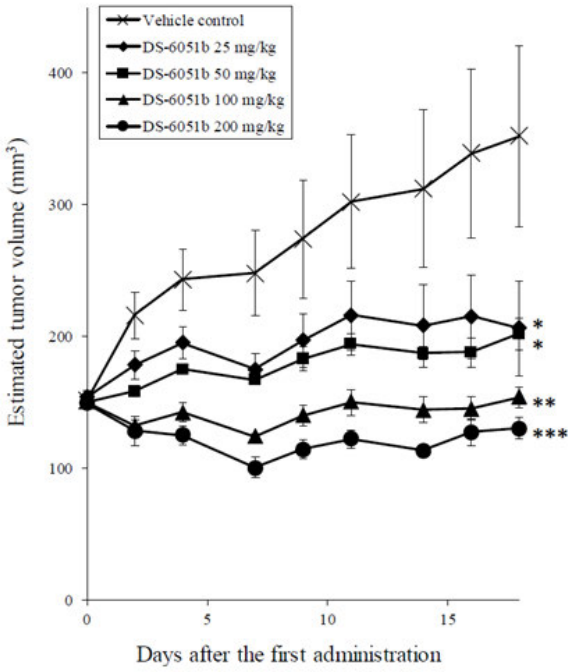
Treatment	Number of Animals	Tumor Volume (Day 18)		
		Mean ± SEM (mm^3)	P-value* vs. Control	%TGI[a]
Taletrectinib 0 mg/kg (Vehicle control)	5	352 ± 69	-	-
Taletrectinib 25 mg/kg	5	206 ± 36	0.0291	41
Taletrectinib 50 mg/kg	5	202 ± 12	0.0250	43
Taletrectinib 100 mg/kg	5	154 ± 8	0.0030	56
Taletrectinib 200 mg/kg	5	130 ± 8	0.0010	63

SEM：標準誤差

a TGI（%）＝［1－（Taletrectinib 投与群の平均腫瘍体積）／（溶媒対照群の平均腫瘍体積）］× 100

* Day 18 のデータを用いた溶媒対照群に対するパラメトリック Dunnett 検定

図 2.6.2-1 U-118 MG 細胞異種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果



用量はタレトレクチニブとして表記した。

各データポイント及びエラーバーはそれぞれ、各群（n = 5）の腫瘍体積の平均値及び標準誤差を示す。

*：p < 0.05、**：p < 0.01、***：p < 0.001（Day 18 のデータを用いた溶媒対照群に対するパラメトリック Dunnett 検定）

2.6.2.2.12 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]03）

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞を用いた同種移植モデルにおいてタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果を評価した。

雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1 (nu)/CrlCrlj (Foxn1nu/Foxn1nu)）に Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞を 1×10^7 cells/例で皮下移植した。平均腫瘍体積が 100 mm^3 を超えたのち、マウス（6 例／群）にタレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、3、10、30 若しくは 100 mg/kg、又はクリゾチニブを 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 日間経口投与した。初回投与日を Day 0 として、腫瘍体積を Day 0、Day 2 及び Day 4 に測定し、体重を Day 0 から Day 4 まで毎日測定した。腫瘍体積の結果を表 2.6.2-9 及び図 2.6.2-2 に示す。タレトレクチニブアジピン酸塩は腫瘍体積の増加を用量依存的に抑制した。

これらの結果は、*ROS1* 融合遺伝子が誘導する腫瘍増殖をタレトレクチニブアジピン酸塩が抑制することを示唆している。

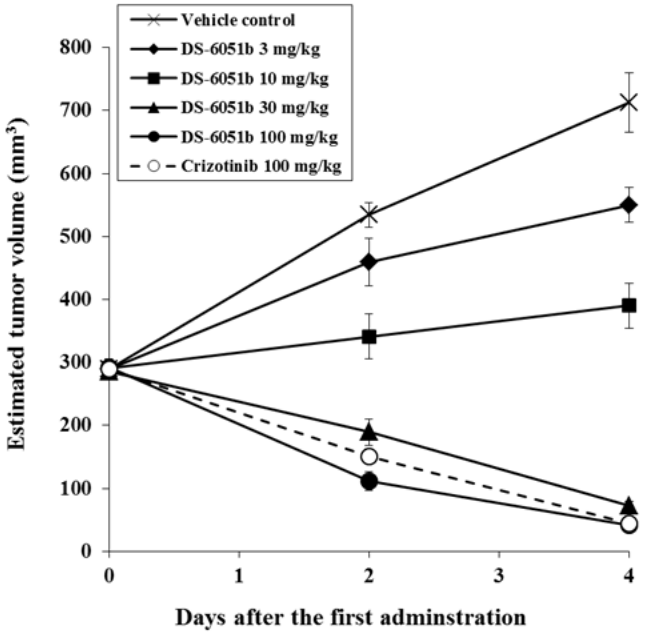
表 2.6.2-9 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果（Day 4）

Treatment	Tumor Volume (mm^3) Mean ± SEM (n= 6)	P value (vs. Vehicle Control)	Difference in Mean	95% Confidence Limit		TGI (%)[a]
				Lower	Upper	
Taletrectinib 0 mg/kg（Vehicle control）	713 ± 47	-	-	-	-	-
Taletrectinib 3 mg/kg	550 ± 28	0.0024	-163	-272	-54	23
Taletrectinib 10 mg/kg	390 ± 36	< 0.0001	-323	-432	-214	45
Taletrectinib 30 mg/kg	73 ± 6	< 0.0001	-640	-749	-531	90
Taletrectinib 100 mg/kg	41 ± 11	< 0.0001	-673	-782	-564	94

SEM：標準誤差

a TGI（%）＝［1 −（Taletrectinib 投与群の推定平均腫瘍体積）／（溶媒対照群の推定平均腫瘍体積）］× 100

図 2.6.2-2 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果



用量はタレトレクチニブとして表記した。
各データポイント及びエラーバーはそれぞれ、各群（n = 6）の腫瘍体積の平均値及び標準誤差を示す。

2.6.2.2.13 ヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 評価

（報告書番号：1038-013）

CD74-ROS1 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞を雌性マウスに移植し、タレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 抗腫瘍効果を評価した。

ヌードマウスに CTG-0848 細胞（継代数 9）を移植し、腫瘍体積が 1000～1500 mm^3 に達した後に回収した。雌性マウスの左側腹部に腫瘍片（約 5 × 5 × 5 mm^3）を皮下移植して、週 2 回腫瘍径を測定した。腫瘍体積に基づいて無作為に割付した後、マウス（10例／群）にタレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、10、30 又は 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 28 日間経口投与した。腫瘍径及び体重は週 2 回測定した。

結果、タレトレクチニブアジピン酸塩を投与したすべての群で、溶媒対照群（0.5% MC 溶液）と比較して有意な抗腫瘍効果が認められた（表 2.6.2-10 及び図 2.6.2-3）。

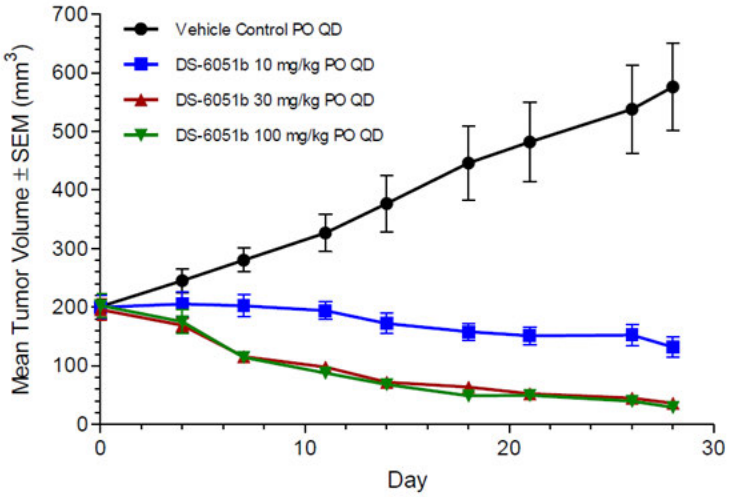
これらの結果は、*CD74-ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC に対してタレトレクチニブアジピン酸塩が抗腫瘍効果を発揮することを示唆している。

表 2.6.2-10 CTG-0848 細胞移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果

Treatment	Number of Animals	Tumor Volume (Day 28)		
		Mean ± SEM (mm^3)	P-value* vs. control	%TGI ± SEM
Taletrectinib 0 mg/kg (Vehicle control)	10	576 ± 70	-	-
Taletrectinib 10 mg/kg	10	132 ± 16	< 0.001	77.12 ± 2.81
Taletrectinib 30 mg/kg	10	36 ± 4	< 0.001	93.75 ± 0.67
Taletrectinib 100 mg/kg	10	29 ± 4	< 0.001	94.97 ± 0.61

SEM：標準誤差
* 一元配置分散分析の後に Dunnett 検定を行い、溶媒対照群の結果と比較した。

図 2.6.2-3 CTG-0848 細胞を移植した雌性ヌードマウスにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果



PO：経口、QD：1 日 1 回
用量はタレトレクチニブとして表記した。
各データポイント及びエラーバーはそれぞれ、各群（n = 10）の腫瘍体積の平均値及び標準誤差を示す。

2.6.2.2.14 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]04）

Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルを用いてタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果を評価した。

雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1 (nu)/CrlCrlj (Foxn1nu/Foxn1nu)）に Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞を 1 × 10^7 cells/例で皮下移植した。平均腫瘍体積が 100 mm^3 を超えた時点（Day 0）で、各群 6 例のマウスにタレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、3、10、30 若しくは 100 mg/kg、又はクリゾチニブを 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 日間経口投与した。腫瘍体積を Day 0、Day 2 及び Day 4 に測定し、体重を Day 0 から Day 4 まで毎日測定した。腫瘍体積の結果を表 2.6.2-11 及び図 2.6.2-4 に示す。

タレトレクチニブアジピン酸塩は腫瘍体積の増加を用量依存的に抑制した。クリゾチニブ投与群では、溶媒対照群と比較して、腫瘍の増殖に明らかな差は見られなかった。

この結果は、クリゾチニブに耐性を示す *ROS1* 融合遺伝子変異を有する腫瘍に対してタレトレクチニブアジピン酸塩が抗腫瘍活性を発揮することを示唆している。

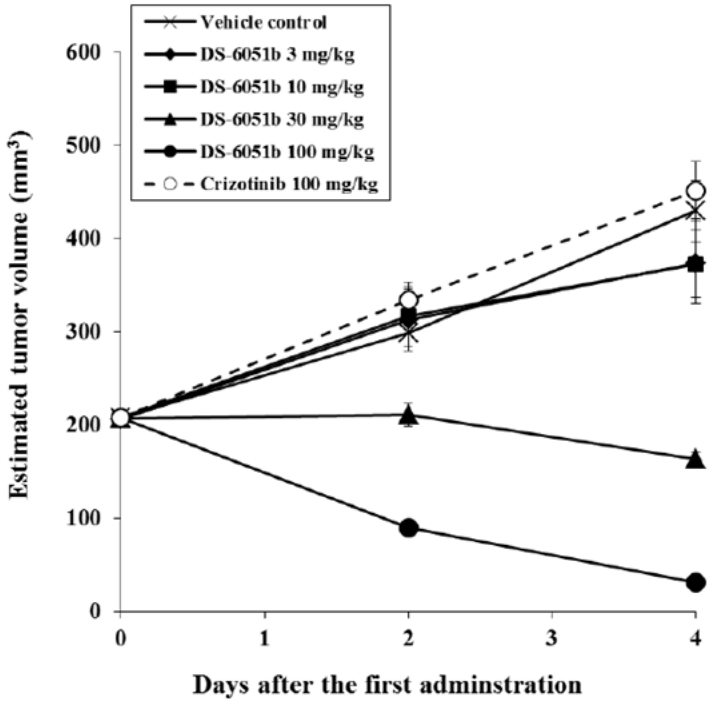
表 2.6.2-11 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果（Day 4）

Treatment	Tumor Volume (mm^3) Mean ± SEM (n= 6)	P value (vs. Vehicle Control)	Difference in Mean	95% Confidence Limit		TGI (%)[a]
				Lower	Upper	
Taletrectinib 0 mg/kg（Vehicle control）	430 ± 33	-	-	-	-	-
Taletrectinib 3 mg/kg	374 ± 44	0.4913	-56	-165	53	13
Taletrectinib 10 mg/kg	373 ± 36	0.4634	-58	-167	52	13
Taletrectinib 30 mg/kg	163 ± 9	< 0.0001	-267	-376	-158	62
Taletrectinib 100 mg/kg	31 ± 2	< 0.0001	-399	-508	-290	93

SEM：標準誤差

a TGI（%）＝［1 −（Taletrectinib 投与群の推定平均腫瘍体積）／（溶媒対照群の推定平均腫瘍体積）］× 100

図 2.6.2-4 Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩とクリゾチニブの抗腫瘍効果



用量はタレトレクチニブとして表記した。

各データポイント及びエラーバーはそれぞれ、各群（n = 6）の腫瘍体積の平均値及び標準誤差を示す。

2.6.2.2.15 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞での ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩単回投与時の阻害活性

（報告書番号：CQ16-H0024-R06）

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルでの ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性を評価した。

雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1 (nu)/ CrlCrlj (Foxn1nu/Foxn1nu)）に Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞を 1×10^7 cells/例で皮下移植した（Day 0）。Day 17 及び Day 18 に、マウスにタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、3、10、30 若しくは 100 mg/kg のタレトレクチニブアジピン酸塩、又は 100 mg/kg のクリゾチニブを単回経口投与した。タレトレクチニブアジピン酸塩又はクリゾチニブの投与 2、6 又は 24 時間後、及び溶媒対照群（0.5% MC 溶液）の投与 6 時間後に、各群 3 例のマウスから腫瘍を摘出した。腫瘍中の ROS1 のリン酸化の程度をウェスタンブロッティング法で評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩は腫瘍内の ROS1 のリン酸化を用量依存的に阻害した。また、*ROS1*^{G2032R} 変異により誘導される腫瘍において、タレトレクチニブアジピン酸塩は 30 及び 100 mg/kg の用量で ROS1 のリン酸化を阻害した。

この結果は、ROS1 により誘導される野生型及び *G2032R* 変異型の腫瘍においてタレトレクチニブアジピン酸塩が ROS1 のリン酸化を阻害することを示唆している。

2.6.2.2.16 Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞での ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩反復投与時の阻害活性

（報告書番号：CQ16-H0024-R07）

Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞の同種移植モデルでの ROS1 のリン酸化に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害活性を評価した。

雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1 (nu)/ CrlCrlj (Foxn1nu/Foxn1nu)）に Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-*CD74-ROS1*^{G2032R} 細胞を 1×10^7 cells/例で皮下移植した。マウス（6 例／群）にタレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、3、10、30 若しくは 100 mg/kg、又はクリゾチニブを 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 日間経口投与した。最終投与の 6 時間後に、各群 2 例のマウスから腫瘍を外科的に摘出した。腫瘍中の ROS1 のリン酸化の程度をウェスタンブロッティング法で評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩は腫瘍内の ROS1 のリン酸化を用量依存的に阻害した。クリゾチニブ耐性 *ROS1*^{G2032R} 変異により誘導される腫瘍においても、タレトレクチニブアジピン酸塩は 10、30 及び 100 mg/kg の用量で ROS1 のリン酸化を阻害した。これらの結果は、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 により誘導される腫瘍において ROS1 のリン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制することを示唆している。

2.6.2.2.17 BALB/c ヌードマウスの LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 生存試験

（報告書番号：[redacted]）

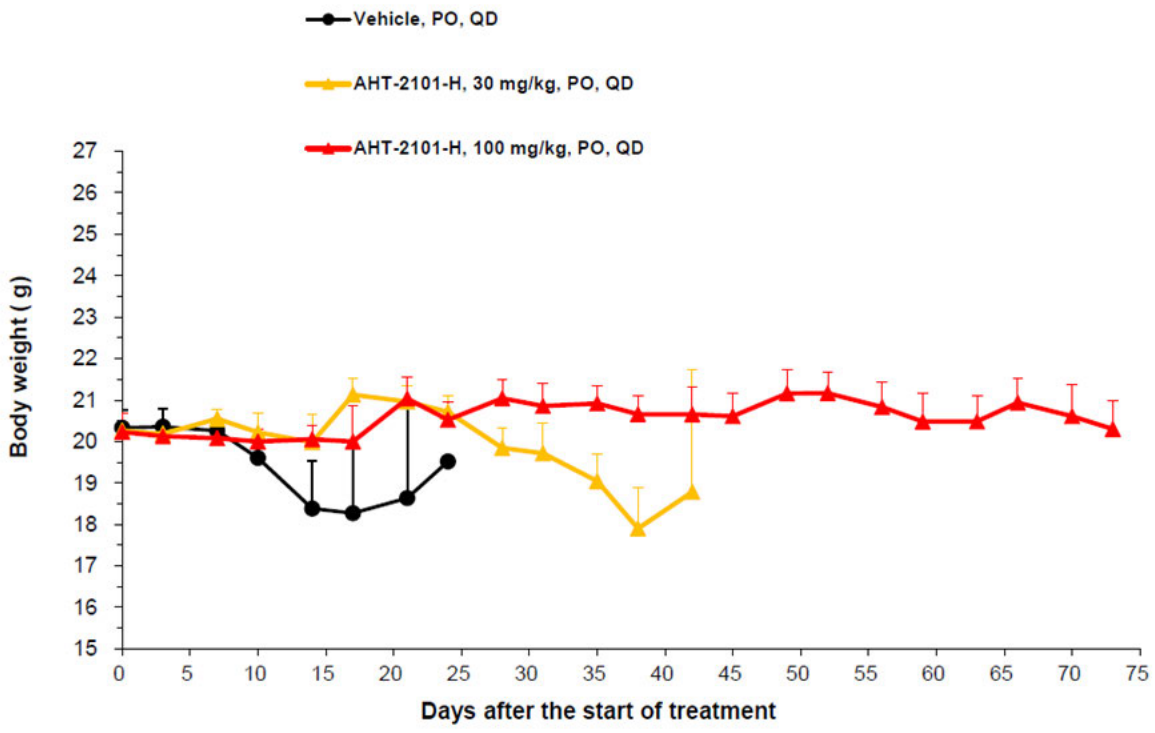
BALB/c ヌードマウスに *SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来 LU-01-0414 細胞を移植したマウス頭蓋内異種移植モデルを用いて、タレトレクチニブアジピン酸塩の有効性を評価した。

LU-01-0414 細胞（0.2×10^6 cells/例）を雌性 BALB/c ヌードマウスの脳内に移植し、マウス（8 例／群）に、移植後 6 日からタレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。各群の体重及び生存曲線をそれぞれ図 2.6.2-5 及び図 2.6.2-6 に示した。

0.5% MC 溶液を投与した動物の生存期間は 13～25 日で、その中央値は 15.5 日であった。タレトレクチニブアジピン酸塩を 30 及び 100 mg/kg の用量で投与したときの生存期間の中央値はそれぞれ 38.5 及び 73 日以上であり、溶媒対照群に対し生存期間はそれぞれ 148.4（$p < 0.001$）及び> 371.0%（$p < 0.001$）と有意に延長した。

これらの結果は、*SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC の頭蓋内モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果を示している。

図 2.6.2-5　タレトレクチニブアジピン酸塩を投与した LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルでの体重変化

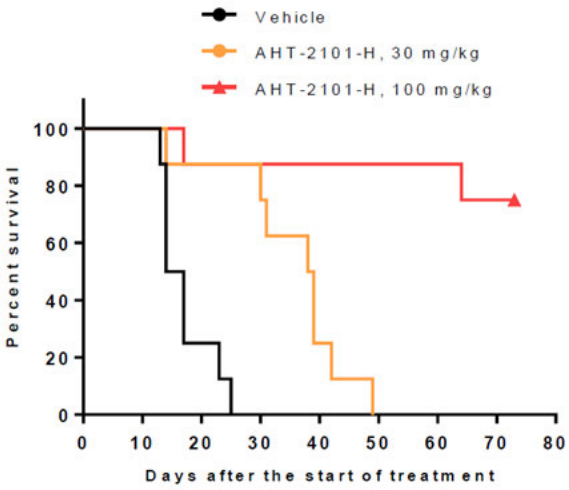


PO：経口、QD：1 日 1 回

用量はタレトレクチニブとして表記した。

各データポイント及びエラーバーはそれぞれ、各群（n = 8）の腫瘍体積の平均値及び標準誤差を示す。

図 2.6.2-6 タレトレクチニブアジピン酸塩を投与した LU-01-0414 細胞頭蓋内モデルでの生存曲線



用量はタレトレクチニブとして表記した。

2.6.2.2.18 *ROS1*、*NTRK* 及び *ALK* 融合遺伝子を有する複数の腫瘍モデルにおけるタレトレクチニブの抗腫瘍活性

（報告書番号：[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]02）

タレトレクチニブ（被験物質はタレトレクチニブアジピン酸塩を含む）は、ヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞、ヒト結腸直腸癌由来 KM12-HX 細胞及び KM12 細胞の異種移植モデル、並びに *TEL-ALK*、*TEL-ALK*^{L1196M}、*TEL-NTRK1* 及び *TEL-NTRK3* の融合遺伝子それぞれを導入した Ba/F3 細胞の同種移植モデルなど、複数の腫瘍モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。また、全てのモデルにおいて、200 mg/kg/日以下の用量では 9%未満の体重減少が認められたが、KM12-HX 細胞異種移植モデルにおいて 400 mg/kg/日の用量で投与したときの体重減少は約 12%であった。これらの結果は、ROS1、TRK 又は ALK の融合タンパク質を発現している腫瘍にタレトレクチニブが有効であることを示唆している。

2.6.2.2.19 KM12 細胞の異種移植モデルにおけるタレトレクチニブアジピン酸塩の in vivo 抗腫瘍効果

（報告書番号：[redacted]13023、[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]04）

TPM3-NTRK1 融合遺伝子を有するヒト結腸直腸癌由来 KM12 細胞の異種移植モデルでのタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果を評価した。

KM12 細胞を雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj）の側腹部に 5×10^6 cells/例で皮下移植した。腫瘍体積が 150～200 mm^3 に達した時点で、腫瘍体積に基づいて無作為に群分けした（n = 8）（Day 0）。タレトレクチニブアジピン酸塩をタレトレクチニブとして 0（0.5% MC 溶液）、6.25、12.5、25、50、100 又は 200 mg/kg の用量で 1 日 1 回 8 日間経口投与し、最終投与の翌日に腫瘍を摘出した。

腫瘍重量及び腫瘍体積に基づいて溶媒対照群（0 mg/kg 投与）と比較した結果、タレトレクチニブアジピン酸塩を投与した群の腫瘍の増殖が用量依存的に抑制された。この抑制は、25 mg/kg/日以上の用量で有意であった（$p \leq 0.0008$）。腫瘍重量に基づくと、腫瘍の増殖は 100 mg/kg/日の用量

で最も抑制された（表 2.6.2-12）。

この結果から、*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を有する KM12 細胞の増殖に対してタレトレクチニブアジピン酸塩が抗腫瘍効果を発揮することが示された。

表 2.6.2-12　KM12 細胞異種移植モデルに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の抗腫瘍効果

Test substance	Number of Survival Animals	Tumor Weight (g, Mean ± SEM)	TGIw (%)	Tumor Volume (mm^3, Mean ± SEM)	TGIv (%)
Taletrectinib 0 mg/kg（Vehicle control）	8/8	1.133 ± 0.131	-	939.0 ± 77.7	-
Taletrectinib (6.25 mg/kg)	8/8	1.276 ± 0.074	-12.7	1017.6 ± 87.3	-8.4
Taletrectinib (12.5 mg/kg)	8/8	0.955 ± 0.087	15.7	865.9 ± 66.5	7.8
Taletrectinib (25 mg/kg)	8/8	0.733 ± 0.051	35.3[a]	661.1 ± 37.4	29.6
Taletrectinib (50 mg/kg)	8/8	0.153 ± 0.017	86.5[b]	219.2 ± 20.4	76.7
Taletrectinib (100 mg/kg)	8/8	0.095 ± 0.007	91.6[b]	161.0 ± 7.7	82.9
Taletrectinib (200 mg/kg)	8/8	0.096 ± 0.006	91.5[b]	143.7 ± 6.9	84.7

SEM：標準誤差、TGIv：腫瘍体積に基づく腫瘍増殖抑制、TGIw：腫瘍重量に基づく腫瘍増殖抑制
各群（n = 8）の平均値から TGIw 及び TGIv を算出した。
a Dunnett 検定で溶媒対照に対し、P = 0.0008
b Dunnett 検定で溶媒対照に対し、P < 0.0001

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　タレトレクチニブアジピン酸塩のキナーゼ選択性プロファイル

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]01、[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]03）

QuickScout Selectivity Profiling を用いた off-chip mobility shift アッセイにより、タレトレクチニブアジピン酸塩のキナーゼ選択性及び阻害活性を評価した。200 nmol/L のタレトレクチニブアジピン酸塩の 160 種類のキナーゼに対する作用を 1 mmol/L ATP の存在下で評価し、結果を阻害率（%）で示した。また、1 mmol/L ATP の存在下における ACK、ALK、DDR1、DDR2、KIT、LTK、ROS1、TRKA、TRKB、TRKC 及び TXK に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害作用を 0.0003～10 µmol/L の濃度で評価し、その IC_{50} 値を推定した。

1 mmol/L ATP の存在下において、160 種類のキナーゼのうち 9 種類の阻害率が 200 nmol/L のタレトレクチニブアジピン酸塩で 50%を超え、ROS1、TRKA、TRKB 及び TRKC の阻害率は、それぞれ 101.1、100.0、95.2 及び 95.8%であった。その他、阻害率が 50%を超えたキナーゼは、ACK（96.1%）、ALK（86.3%）、DDR1（88.0%）、LTK（86.9%）及び TXK（59.7%）の 5 種類であった。他の 151 種類のキナーゼの阻害率は 50%未満であった。

表 2.6.2-13 に示すように、9 種類のキナーゼのうち ROS1 及び TRK に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の IC_{50} 値は 10 nmol/L 未満であった。一方、その他のキナーゼは 15.4 nmol/L 以上であった。

これらの結果は、タレトレクチニブアジピン酸塩が ROS1 及び TRK に対して強力かつ選択的な阻害作用を発揮することを示している。

表 2.6.2-13　各キナーゼに対するタレトレクチニブアジピン酸塩の IC_{50} 値

Kinase	IC_{50} (nmol/L) at ATP 1 mmol/L
ROS1	0.90
TRKA	3.01
TRKB	9.52
TRKC	9.28
ACK	15.42
DDR1	24.72
LTK	25.41
ALK	32.51
TXK	183.18
DDR2	298.62
KIT	348.78

2.6.2.3.2　膵癌マウスモデルを用いた疼痛管理におけるタレトレクチニブアジピン酸塩の活性評価のための検討

（報告書番号：2008131）

ヒト膵臓癌の病理学的発生を忠実に再現する KPC（*KrasLSL*$^{G12D/+}$、*p53*$^{R172H/+}$及び *PdxCre*$^{tg/+}$）マウスモデルは、膵臓癌の適切なトランスジェニックマウスモデルと考えられる（Hingorani et al. 2005）。この KPC（*KrasLSL*$^{G12D/+}$、*p53*$^{R172H/+}$及び *PdxCre*$^{tg/+}$）マウスモデルを用いて、神経周囲への浸潤による疼痛に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価するため、以下の検討を行った。

忍容可能な用量を確認するために、KPC（野生型）マウスにタレトレクチニブとして 200 mg/kg/日を 1 日 1 回 Day 1～Day 5 及び Day 8～Day 12 で投与し、初回投与の 6 時間後に採血を行ったところ、10 例中 5 例が投与期間中に死亡した。4 例は 8 回目の投与前（Day 10）に死亡し、1 例は 10 回目の投与前（Day 12）に死亡した。死亡前に臨床所見は認められなかったが、5 例中 4 例で体重減少が認められた。個々の動物の体重減少は、ベースラインと比較して約 10～15%であり、死亡の 7 日前までに認められた。

KPC（野生型）マウスの死因は不明であるが、他のマウス異種移植抗腫瘍試験では、タレトレクチニブアジピン酸塩を 200 mg/kg/日の用量で投与しても、予想外の死亡は観察されなかったことから（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]05、[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]02 及び [redacted]13023/[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]04）、採血の影響、又は KPC（野生型）マウスのタレトレクチニブへの感受性に起因する可能性がある。

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　HEK293 細胞を用いた hERG カリウムチャネル阻害作用に対する in vitro 評価

（報告書番号：[redacted]1347/20[redacted]）

hERG カリウムチャネルを安定的に発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価する試験を実施した（GLP 適用）。

タレトレクチニブアジピン酸塩を DMSO で 20 mmol/L の濃度に溶解し、hERG 灌流液で

20 µmol/L に希釈した。溶媒対照群を含めて 0.02、0.2、2 及び 20 µmol/L の濃度でタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価した。既知の hERG 阻害薬に対する試験系の感受性を確認するため、陽性対照群（E-4031、20 nmol/L）を設定した。

その結果、タレトレクチニブアジピン酸塩は hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、0.02、0.2、2 及び 20 µmol/L でそれぞれ 3.1、10.7、63.3 及び 97.4%の阻害を示した。2 及び 20 µmol/L で認められた作用は統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。タレトレクチニブアジピン酸塩の IC_{50} 値は 0.98 µmol/L であった。

陽性対照である E-4031 は既知の阻害活性と同様に hERG カリウム電流を阻害し、本試験系が適切に実施されたことが確認された。

これらの結果、タレトレクチニブアジピン酸塩は濃度依存的に hERG カリウムチャネルを阻害し、その IC_{50} 値は 0.98 µmol/L であると結論づけられる。

2.6.2.4.2 CHO 細胞を用いた hNav1.5 チャネル阻害に対する in vitro 評価

（報告書番号：[redacted]1348/20[redacted]）

$hNa_v1.5$ ナトリウムチャネルを安定的に発現した CHO 細胞を用いて $hNa_v1.5$ 電流に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価する試験を実施した（GLP 適用）。電位プロトコールを使用して、静止状態での化合物の活性を評価するためにトニックブロックにより、また、チャネルの開放及び不活性状態での活性を測定するために使用依存性ブロックにより、ナトリウム電流阻害を評価した。

タレトレクチニブアジピン酸塩を DMSO に溶解して 20 mmol/L に調製し、hERG 灌流液で 20 µmol/L に希釈した。溶媒対照群を含めて 0.02、0.2、2 及び 20 µmol/L の濃度でタレトレクチニブアジピン酸塩の作用を評価した。また、既知の $hNa_v1.5$ 阻害薬に対する試験系の感受性を確認するため、陽性対照（フレカイニド 100 µmol/L）を添加した。

溶媒対照群として 0.1 v/v% DMSO に約 8 分間曝露させたとき、対照値と比較して第 1 パルス（トニックブロック）及び第 10 パルス（使用依存性ブロック）でそれぞれ 103.9 及び 93.6%の残留ピーク電流が発生した。これは、第 1 パルスで $hNa_v1.5$ のピーク電流が 3.9%増加し、第 10 パルスで $hNa_v1.5$ のピーク電流が 6.4%減少したことに等しい。

チャンバー内溶液濃度の測定値を用いたとき、第 10 パルス（使用依存性ブロック）におけるタレトレクチニブアジピン酸塩の推定 IC_{50} 値は 0.83 µmol/L であった。試験した最高濃度で得られた阻害（47.1%）が 50%未満であったため、第 1 パルス（トニックブロック）に対する IC_{50} 値は推定されなかった。

タレトレクチニブアジピン酸塩は $hNa_v1.5$ のピーク電流を濃度依存的に阻害した。トニックブロックは 2 及び 20 µmol/L で統計学的に有意であり、使用依存性ブロックは 0.2、2 及び 20 µmol/L で統計学的に有意であった。

陽性対照物質のフレカイニドは、チャネルに対する既知の活性と一致し、$hNa_v1.5$ 誘発電流を阻害し、本試験系が適切に実施されたことが確認された。

これらのデータは、タレトレクチニブアジピン酸塩がヒト心臓ナトリウムチャネル $hNa_v1.5$ を阻害し、チャネルが開放状態又は不活性化状態にある場合に作用が亢進することによって用量依存的な阻害をもたらすことを示している。

2.6.2.4.3 カニクイザルを用いた心血管系機能に対する評価

（報告書番号：[redacted]1662/20[redacted]）

テレメトリーを装着した覚醒カニクイザルに、10、30 又は 100 mg/kg の用量でタレトレクチニブを単回経口投与し、ABP、HR 及び ECG に対する作用を評価した（GLP 適用）。用量は、14 日間用量設定試験の最大耐量である 100 mg/kg に基づいて選択した。

タレトレクチニブを 5、15 及び 50 mg/mL の濃度で 0.5% MC 懸濁液に調製し、2 mL/kg の用量で投与した。

投与用に調製した溶媒及びタレトレクチニブの投与検体の濃度及び均一性を分析した。投与検体の濃度及び均一性はいずれも許容範囲内であり、溶媒投与液中にタレトレクチニブは検出されなかった。

外科的な処置を行った予備動物群の 4 例（投与歴有）を使用し、血圧及び ECG に対するタレトレクチニブの作用を評価した。

各濃度のタレトレクチニブ又は溶媒を、各投与の間に 7 日間の休薬期間を設定して投与した。SBP、DBP、ABP、HR 及び ECG を連続的に記録した。平均 ABP 及び PBP を算出した。QA 間隔は、QRS 群の「Q」ポイントと「A」と呼ばれる ABP の上昇の始まりの間の時間間隔を算出したものであり、心収縮力の指標とした。

投与の約 1.5 時間前に測定を開始した。全てのパラメータを投与後 22 時間記録した。

SBP、DBP 及び PBP に対して、タレトレクチニブに関連した影響は認められなかった。

タレトレクチニブを投与した 4 時間後に、全ての用量で溶媒群と比較して HR の低下が認められた。その変化の程度は全ての用量で同程度であったため、用量との明らかな相関性は認められなかった。この時点では、溶媒群の動物の HR が増加したため、差が大きくなった。その後、100 mg/kg 群では溶媒群と比較して有意差が認められたが、溶媒群では HR の増加が持続していた。100 mg/kg 群では、活動停止や睡眠により HR が自然に減少する暗期である投与 10 時間後に、溶媒群と比較して HR の更なる減少が認められた。上述の考察に基づいて、このような HR の変動は統計学的に有意であったが、タレトレクチニブに関連がないと判断された。

QA 間隔は心室収縮性の指標であり、QA 間隔の延長は心収縮性の低下を示す。100 mg/kg では、QA 間隔の統計学的に有意な延長（9 msec）が投与後 3～6 時間で認められ、心収縮力の低下が示唆された。しかし、この変化は軽微かつ一過性であり、他の心血管系のパラメータには変化が認められなかった。したがって、この事象は毒性変化ではないと考えられた。

結論として、タレトレクチニブは、10、30 及び 100 mg/kg の用量では、心血管系機能に影響を及ぼさないと考えられた。観察された一過性の QA 間隔の延長に毒性学的意義はないと判断された。

2.6.2.4.4 ラットを用いた呼吸機能評価試験

（報告書番号：VPT1473/2013）

28 日間反復投与毒性試験（GLP 適用）の一環として、ラットの呼吸機能に対するタレトレクチニブの作用を評価した。1 群 8 例からなるラットに、溶媒（0.5% MC 溶液）、10、30 又は 100 mg/kg/日のタレトレクチニブを投与した。

投与 2 週の投与後 0～4 時間に呼吸パラメータを評価した。ラットを全身プレチスモグラフィーチャンバーに 90 分以上入れ、呼吸シグナルが安定するまで継続した。この期間の最後の 30 分間

のパラメータを記録し、投与前値とした。その後、各動物をチャンバーから取り出し、タレトレクチニブ又は溶媒を投与した。投与後直ちに動物をチャンバーに戻した。

全身プレチスモグラフィーチャンバー内で動物を自由に移動させた。呼吸機能パラメータとして、1 回換気量、呼吸数、分時換気量、吸気及び呼気時間、最大吸気及び最大呼気流量、並びに enhanced pause（気道抵抗の指標）を、投与前及び投与後 4 時間まで 30 分ごと（各 30 分間の最後の 5 分間データを記録）に測定した。

観察期間中、いずれの呼吸機能パラメータに関連した変化は認められなかった。

一部の測定時点で 90%信頼区間を超える値が認められた。しかし、これらの変化は、他の用量でも観察され、経時的に一貫した傾向が認められなかったこと、又は投与後の一過性又は早期の測定時点に発現したことから、タレトレクチニブに関連はないと判断された。一回換気量、最大吸気流量、呼気流量及び分時換気量に関して、100 mg/kg 投与群では媒体又は他の投与群と比較してベースライン値が低かったことから、これらのパラメータの軽微な変化もタレトレクチニブに関連がないと判断された。

結論として、覚醒ラットの呼吸機能に対して、10、30 及び 100 mg/kg/日の経口投与では、タレトレクチニブに関連すると考えられる作用は認められなかった。

2.6.2.4.5　ラットを用いた中枢神経系に対する影響評価

（報告書番号：VPT1473/2013）

28 日間反復投与毒性試験（GLP 適用）の一環として、ラットの中枢神経系に対するタレトレクチニブの作用を FOB 試験により評価した。

ベースライン時（投与前期間）にはラットを 10 例／群で評価し、うち 8 例／群のラットに溶媒（0.5% MC 溶液）、10、30 又は 100 mg/kg/日のタレトレクチニブを投与した。FOB 評価及び体温測定は、ベースライン値を確認するために投与初日の前日に実施し、また Day 1 の投与後 2、6 及び 24 時間時点で実施した。

ベースライン観察期において、8 例中 6 例で立毛が認められた。タレトレクチニブを投与した動物では、立毛は 100 mg/kg/日の投与 2 及び 6 時間後に顕著に認められた。しかし、立毛は溶媒群では投与後の全ての観察時点で認められ、100 mg/kg/日群における投与前の発現率が溶媒群の投与前よりも高かったことから、これらの変化は投与に関連するものではないと判断された。

100 mg/kg/日群では、投与 6 時間後に体温がわずかに上昇した。この所見は投与と関連ありと判断されたが、毒性変化ではないと考えられた。

結論として、ラットに 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量でタレトレクチニブを投与したときの FOB 評価において、中枢神経系及び末梢神経系の活性に対する作用は認められなかった。

2.6.2.4.6　ラット及びサルを用いた安全性薬理試験における血漿中濃度の予測値

（報告書番号：VPT1473/2013、VPT1578/2013）

トキシコキネティクス試験では、雄性ラット及び雄性カニクイザルに 10、30 又は 100 mg/kg/日のタレトレクチニブを 28 日間反復経口投与し、血漿中濃度を測定した（表 2.6.2-14）。

表 2.6.2-14　28 日間毒性試験における雄性ラット及び雄性サルのトキシコキネティクスデータ

Parameter	Day	Male		
		Dose of Taletrectinib (mg/kg/day)		
		10	30	100
Rat C_{max} (ng/mL)	Day 1	58.1 ± 10.8 [46.4 – 67.7]	322 ± 38.7 [291 – 366]	634 ± 35.7 [594 – 661]
	Day 28	116 ± 6.68 [108 – 121]	427 ± 62.7 [372 – 495]	1270 ± 203 [1120 – 1500]
Rat Median T_{max} (h)[a]	Day 1	4.00 [4.00 – 6.00]	4.00 [2.00 – 4.00]	8.00 [8.00 – 8.00]
	Day 28	4.00 [4.00 – 4.00]	2.00 [2.00 – 2.00]	2.00 [2.00 – 4.00]
Monkey C_{max} (ng/mL)	Day 1	171 ± 84.8 [104 – 266]	249 ± 92.1 [159 – 343]	485 ± 239 [280 – 748]
	Day 28	151 ± 32.4 [117 – 182]	304 ± 125 [180 – 430]	427 ± 247 [232 – 705]
Monkey Median T_{max} (h)[a]	Day 1	4.00 [4.00 – 6.00]	6.00 [6.00 – 8.00]	4.00 [2.00 – 8.00]
	Day 28	6.00 [6.00 – 6.00]	6.00 [6.00 – 6.00]	4.00 [4.00 – 6.00]

報告された平均値 ± 標準偏差及び範囲、n = 3
a T_{max} は実際の検体採取時点に対応するように、平均値±標準偏差及び範囲ではなく、中央値及び範囲を報告している。

タレトレクチニブのラット 28 日間反復投与毒性試験において、最高用量（100 mg/kg）における C_{max} は、Day 1 の投与後 8 時間に 634 ng/mL であったが、Day 28 の投与後 2 時間には 1270 ng/mL に上昇した。ラット FOB 試験は Day 1 に実施した。呼吸機能試験は、7 日間投与後の投与 2 週に実施した。したがって、本試験の投与 2 週までに定常状態に到達すると仮定すると、C_{max} は 1270 ng/mL となり、T_{max} は約 2～4 時間になることが推測できる。

ラットでは、C_{max} である 634 ng/mL は 1.56 µmol/L（タレトレクチニブの分子量 405.5 に基づく）の濃度に相当し、1270 ng/mL は 3.13 µmol/L に相当する。

サルでは、試験した最高用量（100 mg/kg）における単回投与 4 時間後の C_{max} は 485 ng/mL であり、これは 1.20 µmol/L の濃度に相当する。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

タレトレクチニブアジピン酸塩（タレトレクチニブを含む）の効力を裏付ける薬理及び副次的薬理試験、並びに主な器官系に対して影響の可能性を評価する安全性薬理試験のコアバッテリー試験を裏付けるために、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発 0604 第 1 号．平成 22 年 6 月 4 日；ICH S9）、「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のため

の非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」（薬食審査発 0219 第 4 号．平成 22 年 2 月 19 日；ICH M3(R2)）、「安全性薬理試験ガイドラインについて」（医薬審発 902 号．平成 13 年 6 月 21 日；ICH S7A）、「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（薬食審査発 1023 第 4 号．平成 21 年 10 月 23 日；ICH S7B）のガイドライン及びその他の関連ガイドラインに従って非臨床試験を実施した。

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験において、タレトレクチニブアジピン酸塩は強力かつ選択的な ROS1 チロシンキナーゼ阻害薬であることが示され、*ROS1* 融合遺伝子及びクリゾチニブ耐性 *ROS1* 融合遺伝子変異体によって誘導される腫瘍において、in vivo での ROS1 のリン酸化の阻害、抗腫瘍効果が示され、血液脳関門を通過する可能性が示された。

- 野生型 *ROS1* 並びにクリゾチニブ耐性変異型 $ROS1^{L2026M}$ 及び $ROS1^{G2032R}$ 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞を用いた in vitro 試験において、タレトレクチニブアジピン酸塩はクリゾチニブよりも強力な細胞増殖抑制作用を示した。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、*CD74-ROS1* 融合遺伝子並びに変異型 $CD74\text{-}ROS1^{L1951R}$、$CD74\text{-}ROS1^{L2026M}$、$CD74\text{-}ROS1^{G2032R}$ 及び $CD74\text{-}ROS1^{D2033N}$ 融合遺伝子により誘導されるがん細胞の増殖を抑制し、GI_{50} 値はそれぞれ 0.7、4.1、3.5、13.1 及び 27.4 nmol/L であり、一方、親株の Ba/F3 細胞の GI_{50} 値は 1396.7 nmol/L であった。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、*SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子並びに変異型 $SLC34A2\text{-}ROS1^{G2032R}$、$SLC34A2\text{-}ROS1^{L2026M}$ 及び $SLC34A2\text{-}ROS1^{D2033N}$ 融合遺伝子により誘導されるがん細胞を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 10.1、143.4、19.0 及び 117.9 nmol/L であったが、クリゾチニブの IC_{50} 値はそれぞれ 41.1、> 1000、127.1 及び 107.5 nmol/L であった。
- Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞の同種移植モデルにおいて、タレトレクチニブは 3 mg/kg 以上の用量で用量依存的な抗腫瘍活性を示した。
- *CD74-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来 CTG-0848 細胞異種移植モデルにおいて、タレトレクチニブは 10 mg/kg 以上の用量で抗腫瘍効果を示した。
- タレトレクチニブはクリゾチニブ耐性の Ba/F3-$CD74\text{-}ROS1^{G2032R}$ 細胞の同種移植モデルに対して 30 mg/kg 以上で抗腫瘍効果を示した。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞又は Ba/F3-$CD74\text{-}ROS1^{G2032R}$ 細胞の ROS1 シグナル伝達経路を 100 及び 1000 nmol/L で阻害し、10 mg/kg 以上の用量のタレトレクチニブで Ba/F3-*CD74-ROS1* 細胞及び Ba/F3-$CD74\text{-}ROS1^{G2032R}$ 細胞の同種移植モデルにおける ROS1 のリン酸化を阻害した。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、*SLC34A2-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 由来 HCC78 細胞及び *FIG-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト神経膠芽腫由来 U-118 MG 細胞において、in vitro で用量依存的に ROS1 のリン酸化を阻害し、また、U-118 MG 細胞の異種移植モデルでは 25 mg/kg 以上の用量のタレトレクチニブで ROS1 のリン酸化を阻害した。
- BALB/c ヌードマウスを用いた LU-01-0414 細胞（*SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有するヒト NSCLC 患者由来細胞）の頭蓋内移植モデルにおいて、タレトレクチニブを 30 及び 100 mg/kg の用量で投与したところ、生存期間の中央値が有意に延長したことから、脳転移を有する *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する治療薬としての可能性が示された。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、*ETV6-NTRK1*、*ETV6-NTRK2* 及び *ETV6-NTRK3* 融合遺

伝子を導入した Ba/F3 細胞の増殖を抑制し、その GI_{50} 値はそれぞれ 17.8、19.1 及び 7.8 nmol/L であった。

- タレトレクチニブアジピン酸塩は、*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を有する KM12 細胞の増殖を抑制し、その GI_{50} 値は 53.2 nmol/L であった。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、ヒト結腸直腸癌由来 KM12 細胞で Tyr490 及び Tyr674/675 の部位での TRKA キナーゼのリン酸化を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 13.8 及び 14.6 nmol/L であった。
- タレトレクチニブアジピン酸塩は、U-118 MG 細胞、KM12-HX 細胞及び KM12 細胞異種移植モデル、並びに *TEL-ALK*、*TEL-ALK*^{L1196M}、*TEL-NTRK1* 及び *TEL-NTRK3* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞の同種移植モデルで抗腫瘍効果を示した。

副次的薬理試験では、off-chip mobility shift アッセイを用いて評価した。1 mmol/L ATP の存在下、200 nmol/L の濃度で ROS1、TRKA、TRKB 及び TRKC に対するタレトレクチニブアジピン酸塩の阻害率はそれぞれ 101、100、95 及び 96%であり、その IC_{50} 値はそれぞれ 0.90、3.0、9.5 及び 9.3 nmol/L であった。同条件下で ACK、ALK、DDR1、LTK 及び TXK に対する阻害率は 50%を超えたが、その IC_{50} 値は 15.4 nmol/L 以上であった。試験した他の 151 種類のキナーゼに対する作用はほとんど認められなかった。これらの結果から、タレトレクチニブアジピン酸塩は ROS1 に対する選択的かつ強力な阻害薬であることが示された。

呼吸系、中枢神経系及び心血管系に対するタレトレクチニブの作用を評価するため、in vitro 及び in vivo で安全性薬理試験を実施した。

ラット 28 日間反復投与毒性試験において 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で呼吸系及び中枢神経系の機能に対する作用を評価したところ、タレトレクチニブに関連した作用は認められなかった。

テレメトリーを装着させた覚醒・非拘束カニクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験において、最大 100 mg/kg の経口投与では、血行動態及び心電図機能に対する毒性学的な変化は認められなかった。試験した最高用量の 100 mg/kg のタレトレクチニブでは、QA 間隔の軽微で一過性の延長のみが認められたが、この影響は毒性学的に意義のある変化ではないと判断された。サル 85 日間投与毒性試験では、血圧又は ECG の測定値にタレトレクチニブに関連した変化は認められなかった。

タレトレクチニブによる hERG 及び $hNa_v1.5$ チャネルの阻害の IC_{50} 値はそれぞれ 0.98 及び 0.83 µmol/L であり、心血管系に影響を及ぼす可能性を示している。これらの濃度はタンパク非結合形薬物と考えられる。心血管系試験では、タレトレクチニブの血漿中濃度は評価しなかった。しかし、サルに 100 mg/kg を投与した 28 日間反復投与毒性試験では、投与 1 日後の雄では C_{max} は 485 ng/mL（約 1.2 µmol/L）であった。サル及びヒトでは、タレトレクチニブのタンパク結合率は約 95%である。したがって、サルに 100 mg/kg を投与したときのタレトレクチニブの非結合形 C_{max} は約 24 ng/mL（約 0.06 µmol/L）である。心血管系試験で得られた曝露量マージンは、hERG 及び $hNa_v1.5$ チャネルアッセイでの非結合形の薬物濃度（IC_{50} 値）のそれぞれ約 1/16 及び 1/14 であった。

総括すると、in vitro 及び in vivo の有効性及び安全性薬理試験の結果から、本剤は強力かつ選択的な ROS1 阻害作用を有し、この作用により、ROS1 のリン酸化の阻害、細胞増殖抑制作用及び in vivo における *ROS1* 融合遺伝子やクリゾチニブ耐性 *ROS1* 融合遺伝子変異体を含む腫瘍の増殖抑

制につながると考えられる。また、タレトレクチニブアジピン酸塩は TRK の阻害も示したが、中枢神経系への毒性と関連すると報告されている標的である TRKB（Liu et al. 2020、Nagasaka et al. 2023）の約 11～20 倍の ROS1 への選択性を示した。試験した最高用量で心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する毒性変化は認められなかった。

参考文献

- Hingorani SR, Wang L, Multani AS, Combs C, Deramaudt TB, Hruban RH, et al. *Trp53*^{R172H} and *Kras*^{G12D} cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. Cancer Cell. 2005;7:5:469-83.
- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Annals of Oncology. 2020;31:1207-15.
- Nagasaka M, Ohe Y, Zhou C, Choi CM, Yang N, Liu G, et al. TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in *ROS1*-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors. Future Oncol. 2023;19:123-35.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.3.3 副次的薬理試験 13
2.6.3.4 安全性薬理試験 14
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 15

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Table 2.6.3.1-1: Overview

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Report Number	CTD Location
Primary Pharmacodynamics					
Inhibitory activities of DS-6051b on ROS1 and NTRK kinases	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1), neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) 1, 2 and 3	In vitro	[redacted]	[redacted]-130009	4.2.1.1
			[redacted]	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]01	4.2.1.1
Testing of 4 compounds in 10-dose IC_{50} mode with 3-fold serial dilution starting at 1 µM against 9 kinases	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1), neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) 1, 2 and 3	In vitro	[redacted]	20220408-AHT-AL-KP-RV01	4.2.1.1
Anti-proliferation effects of taletrectinib in Ba/F3 CD74-ROS1 wild type and mutant cancer cell lines	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1
Anti-proliferation effects of taletrectinib in Ba/F3 SLC34A2-ROS1 wild type and mutant cancer cell lines	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	[redacted]0368-[redacted]2201-001	4.2.1.1
Growth inhibitory activity of DS-6051b on Ba/F3 cells expressing wild type and mutant ROS1, NTRK1-3, and ALK	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]05	4.2.1.1
Inhibitory activity of DS-6051b on the proliferation of Ba/F3 cells driven by CD74-ROS1 fusion and the mutant genes	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]02	4.2.1.1

Table 2.6.3.1-1: Overview

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Report Number	CTD Location
Inhibitory activity of DS-6051b on ROS1 signaling pathway in CD74-ROS1 or CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven Ba/F3 cells	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	CQ16-H0024-R08	4.2.1.1
Inhibitory effect of DS-6051 on the phosphorylation of ROS1 in HCC78 cells and U-118 MG cells	Human HCC78 non-small cell lung cancer and human U-118 MG glioblastoma cells; U-118 MG xenograft in female nude BALB/cAJcl-nu/nu mice	In vitro; oral	[redacted]	BD13-H0027-R04	4.2.1.1
In vitro inhibitory effects of DS-6051b on phosphorylation of NTRK protein in KM12 cells	Human colorectal cancer (KM12) cells	In vitro	[redacted]	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]02	4.2.1.1
In vitro anti-proliferative activity of DS-6051b on KM12 cells	Human colorectal cancer (KM12) cells	In vitro	[redacted]	[redacted]13022	4.2.1.1
			[redacted]	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]03	4.2.1.1
Inhibitory activity of DS-6051b on the proliferation of Ba/F3 cells driven by ETV6-NTRK fusion genes	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]09	4.2.1.1
Antitumor efficacy of DS-6051b in the xenograft model of human glioblastoma U118 MG cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]05	4.2.1.1
Antitumor efficacy of DS-6051b in the allograft model of CD74-ROSl fusion gene-driven Ba/F3 cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]03	4.2.1.1

Table 2.6.3.1-1: Overview

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Report Number	CTD Location
In vivo evaluation of [redacted] agent, DS-6051b, in a low passage Champions TumorGraft® model CTG-0848 of human non-small cell lung cancer in immunocompromised mice	Female nude nu/nu mice	Oral	[redacted]	1038-013	4.2.1.1
Antitumor efficacy of DS-6051b in the allograft model of CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven Ba/F3 Cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]04	4.2.1.1
Inhibitory activity of single administration DS6051b on phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven tumors	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	[redacted]	CQ16-H0024-R06	4.2.1.1
Inhibitory activity of multiple dosing DS-6051b on phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven tumors	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	[redacted]	CQ16-H0024-R07	4.2.1.1
In vivo survival study of AHT-2101-H in LU-01-0414 intracranial model in BALB/c nude mice	Female nude BALB/c mice	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1
Antitumor activities of DS- 6051a and DS-6051b in various xenograft and allograft models	Female nude BALB/cAJcl-nu/nu and Can.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj mice	Oral	[redacted]	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]02	4.2.1.1

Table 2.6.3.1-1: Overview

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Report Number	CTD Location
In vivo antitumor activity of DS-6051b in a KM12 cell xenograft model	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj mice	Oral	[redacted]	[redacted]13023	4.2.1.1
			[redacted]	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]04	4.2.1.1
Secondary Pharmacodynamics					
Kinase inhibition profile analysis of DS-6051b by [redacted]	Off-chip mobility shift assay by [redacted] Inc.	In vitro	[redacted]	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]03	4.2.1.2
Kinase selectivity profiling of DS-6051b	QuickScout selectivity profiling service of [redacted]	In vitro	[redacted]	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]01	4.2.1.2
Evaluating the activity of DS-6051b in pain management using a pancreatic cancer mouse model	Mixed background, comprising 129/SvJ and C57/BL/6 mice	Oral	[redacted]	2008131	4.2.1.2
Safety Pharmacology					
In vitro hERG study (GLP compliant study)	HEK293 cells stably transfected with hERG cDNA	Continuous perfusion through the recording chamber	[redacted]	[redacted]1347/20[redacted]	4.2.1.3
In vitro $hNa_v1.5$ study (GLP compliant study)	CHO cells stably transfected with $hNa_v1.5$ cDNA	Continuous perfusion through the recording chamber	[redacted]	[redacted]1348/20[redacted]	4.2.1.3
Cardiovascular (GLP compliant study)	Cynomolgus monkeys	Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]1662/20[redacted]	4.2.1.3

Table 2.6.3.1-1: Overview

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Report Number	CTD Location
Respiratory function (GLP compliant study)	Rat, Sprague Dawley, Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	[redacted]	VPT1473/2013	4.2.3.2
Functional observational battery (GLP compliant study)	Rat, Sprague Dawley, Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	[redacted]	VPT1473/2013	4.2.3.2
Pharmacodynamic Drug Interactions					
None					

Abbreviations: ALK, ALK receptor tyrosine kinase; cDNA, complementary DNA; CHO, Chinese hamster ovary; CTD, Common Technical Document; GLP, Good Laboratory Practice; HEK, human embryonic kidney; hERG, human ether-a-go-go-related gene; hNav1.5, human sodium channel protein type 5 subunit alpha; IC_{50}, 50% viability (half-maximal) inhibitory concentration; IL-3, interleukin-3; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Inhibitory activities of DS-6051b on ROS1 and NTRK kinases	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1), neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) 1, 2 and 3	In vitro	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 nM	Not applicable	ROS1 (IC_{50} = 0.207 nM), NTRK1 (IC_{50} = 0.622 nM), NTRK2 (IC_{50} = 2.276 nM), NTRK3 (IC_{50} = 0.980 nM).	[redacted]-130009, [redacted]12-[redacted]0025-[redacted]01
Testing of 4 compounds in 10-dose IC_{50} mode with 3-fold serial dilution starting at 1 μM against 9 kinases	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1), neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) 1, 2 and 3	In vitro	0.05, 0.15, 0.46, 1.37, 4.12, 12.3, 37.0, 111, 333, 1000 nM	Not applicable	ROS1 (IC_{50} = 0.073 nM), TRKA (NTRK1; IC_{50} = 1.26 nM), TRKB (NTRK2; IC_{50} = 1.47 nM), TRKC (NTRK3; IC_{50} = 0.182 nM).	20220408-AHT-AL-KP-RV01
Anti-proliferation effects of taletrectinib in Ba/F3 SLC34A2-ROS1 wild type and mutant cancer cell lines	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	0.10, 0.32, 1, 3.2, 10, 32, 100, 316, 1000 nM	Not applicable	Ba/F3-SLC34A2-ROS1 WT (IC_{50} = 10.10 nM), Ba/F3-SLC34A2-ROS1-G2032R (IC_{50} = 143.41 nM), Ba/F3-SLC34A2-ROS1-L2026M (IC_{50} = 18.99 nM), Ba/F3-SLC34A2-ROS1-D2033N (IC_{50} = 117.88 nM).	[redacted]0368-[redacted]2201-001
Anti-proliferation effects of taletrectinib in Ba/F3 CD74-ROS1 wild type and mutant cancer cell lines	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	0.6, 1.8, 5.5, 16.5, 49.4, 148.1, 444.4, 1333.3, 4000 nM	Not applicable	Ba/F3-CD74-ROS1 WT (IC_{50} = 6.07 nM), Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R (IC_{50} = 60.79 nM).	[redacted]

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Growth inhibitory activity of DS-6051b on Ba/F3 cells expressing wild type and mutant ROS1, NTRK1, NTRK3, and ALK	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	Concentrations examined not stated in report	Not applicable	Taletrectinib more potently inhibited cell growth in Ba/F3 cell lines forcibly expressing wild type ROS1, gatekeeper mutant $ROS1^{L2026M}$, and clinically reported solvent front mutant $ROS1^{G2032R}$ than crizotinib. Taletrectinib exhibited equal or greater cell growth inhibition than crizotinib versus other cell lines expressing NTRK1, NTRK3, and ALK.	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]05
Inhibitory activity of DS-6051b on the proliferation of Ba/F3 cells driven by CD74-ROS1 fusion and the mutant genes	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	0.153, 0.610, 2.44, 9.77, 39.1, 156, 625, 2500, and 10000 nM	Not applicable	Taletrectinib inhibited proliferation of Ba/F3-CD74-ROS1, Ba/F3-CD74-$ROS1^{L1951R}$, Ba/F3-CD74-$ROS1^{L2026M}$, Ba/F3-CD74-$ROS1^{G2032R}$, and Ba/F3-CD74-$ROS1^{D2033N}$ cells with GI_{50} values of 0.7, 4.1, 3.5, 13.1, and 27.4 nM, respectively; GI_{50} for parental Ba/F3 cells was 1396.7 nM. Taletrectinib was the most potent inhibitor of CD74-$ROS1^{G2032R}$-driven Ba/F3 cells compared to ROS1 inhibitors crizotinib, ceritinib, lorlatinib, entrectinib, and brigatinib, and ALK inhibitor alectinib.	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]02

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Inhibitory activity of DS-6051b on ROS1 signaling pathway in CD74-ROS1 or CD74-ROS1(G2032R) fusion gene-driven Ba/F3 cells	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	0.1, 1, 10, 100, 1000 nM	Not applicable	Taletrectinib inhibited intracellular phosphorylation of ROS1 and its downstream signaling in a concentration-dependent manner in CD74-ROS1-driven Ba/F3 cells and suppressed ROS1 phosphorylation at 100 and 1000 nM in CD74-ROS1^{G2032R}-driven Ba/F3 cells.	CQ16-H0024-R08
Inhibitory effect of DS-6051 on the phosphorylation of ROS1 in HCC78 cells and U-118 MG cells	Human HCC78 non-small cell lung cancer and human U-118 MG glioblastoma cells; U-118 MG xenograft in female nude BALB/cAJcl-nu/nu mice	In vitro; oral	In vitro: HCC78: 0.1, 1, 10, 100, 1000 nM; U-118 MG: 0.0001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000nM; In vivo: 25, 50, 100 mg/kg	Not applicable (for in vitro); female (group sizes not indicated in report)	ROS1 phosphorylation was inhibited in both HCC78 and U-118 MG cells in vitro in a dose-dependent manner. In the mouse U-118 MG xenograft model, phosphorylation of ROS1 in the tumor tissue was also significantly inhibited in animals treated with taletrectinib ≥ 25 mg/kg.	BD13-H0027-R04
In vitro inhibitory effects of DS-6051b on phosphorylation of NTRK protein in KM12 cells	Human colorectal cancer (KM12) cells	In vitro	0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000 nM	Not applicable	IC_{50} for the phosphorylation of NTRK proteins at Tyr490 and Tyr674/675, were 13.8 nM and 14.6 nM, respectively.	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]02
In vitro anti-proliferative activity of DS-6051b on KM12 cells	Human colorectal cancer (KM12) cells	In vitro	0.244, 0.977, 3.906, 15.625, 62.5, 250, 1000 nM	Not applicable	GI_{50} was 53.2 nM (95% confidence interval: 42.4 nM to 66.7 nM).	[redacted]13022, [redacted]12-[redacted]0025-[redacted]03

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Inhibitory activity of DS-6051b on the proliferation of Ba/F3 cells driven by ETV6-NTRK fusion genes	Murine IL-3-dependent pro-B cells (Ba/F3)	In vitro	0.153, 0.610, 2.44, 9.77, 39.1, 156, 625, 2500, 10000 nM	Not applicable	Taletrectinib inhibited proliferation of Ba/F3-ETV6-NTRK1, Ba/F3-ETV6-NTRK2, and Ba/F3-ETV6-NTRK3 cells with GI_{50} values of 17.8, 19.1, and 7.8 nM, respectively.	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]09
Antitumor efficacy of DS-6051b in the xenograft model of human glioblastoma U-118 MG Cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	25, 50, 100, 200 mg/kg	Female (5)	Taletrectinib significantly inhibited tumor growth at ≥ 25 mg/kg.	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]05
In vivo antitumor activity of DS-6051b in a KM12 cell xenograft model	Female nude mice (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj)	Oral	6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 mg/kg	Female (8)	Tumor growth inhibition was significant at doses of ≥ 25 mg/kg ($p \leq 0.0008$).	[redacted]13023, [redacted]12-[redacted]0025-[redacted]04
Antitumor efficacy of DS-6051b in the allograft model of CD74-ROS1 fusion gene-driven Ba/F3 cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	3, 10, 30, 100 mg/kg	Female (6)	Taletrectinib inhibited tumor growth in a dose-dependent manner.	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]03
In vivo evaluation of [redacted] agent, DS-6051b, in a low passage Champions TumorGraft® model CTG-0848 of human non-small cell lung cancer in immunocompromised mice	Female nude nu/nu mice	Oral	10, 30, 100 mg/kg	Female (10)	Taletrectinib produced significant antitumor activity compared to vehicle treatment.	1038-013

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Antitumor efficacy of DS-6051b in the allograft model of CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven Ba/F3 Cells	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	3, 10, 30, 100 mg/kg	Female (6)	Taletrectinib inhibited the tumor growth in a dose-dependent manner.	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]04
Inhibitory activity of single administration DS-6051b on phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven tumors	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	3, 10, 30, 100 mg/kg	Female (9) (Vehicle: 3)	Taletrectinib inhibited ROS1 phosphorylation in tumors in a dose-dependent manner and suppressed ROS1 phosphorylation at doses of 30 and 100 mg/kg in CD74-ROS1 and in crizotinib-resistant CD74-ROS1(G2032R) mutation-driven tumors.	CQ16-H0024-R06
Inhibitory activity of multiple dosing DS-6051b on phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1^{G2032R} fusion gene-driven tumors	Female nude CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu] mice	Oral	3, 10, 30, 100 mg/kg	Female (6)	Taletrectinib inhibited ROS1 phosphorylation in tumors in a dose-dependent manner and suppressed ROS1 phosphorylation at doses of 10, 30 and 100 mg/kg in CD74-ROS1 and in crizotinib-resistant CD74-ROS1(G2032R) mutation-driven tumors.	CQ16-H0024-R07
In vivo survival study of AHT-2101-H in LU-01-0414 intracranial model in BALB/c nude mice	Female nude BALB/c mice	Oral	30, 100 mg/kg	Female (8)	Taletrectinib significantly prolonged the median survival time from 15.5 days for vehicle-treated animals, to 38.5 and 73+ days, at 30 mg/kg and 100 mg/kg, respectively.	[redacted]

Table 2.6.3.2-1: Primary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Sex/ Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Antitumor activities of DS-6051a and DS-6051b in various xenograft and allograft models	Female BALB/cAJcl-*nu*/*nu* and CAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrlCrlj mice	Oral	6.3, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg	Female (4-5)	Tumor growth inhibition was significant at doses of 50 mg/kg ($p \leq 0.05$) in L1196M mutated ALK Ba/F3, NTRK1 Ba/F3, and NTRK3 Ba/F3 implanted tumor models, and at doses of 25 mg/kg ($p \leq 0.05$) in KM12 implanted tumor models. Administration of DS-6051 between 100 and 400 mg/kg showed significant tumor growth inhibition ($p \leq 0.05$) in U-118 MG and KM12-HX implanted tumor models.	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]02

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; GI_{50}, half maximal growth inhibitory concentration; IC_{50}, 50% viability (half-maximal) inhibitory concentration; IL-3, interleukin-3; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase.

2.6.3.3 副次的薬理試験

Table 2.6.3.3-1: Secondary Pharmacodynamics

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses	Sex/Number per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Kinase inhibition profile analysis of DS-6051b	Off-chip mobility shift assay by [redacted]	In vitro	200 nM; 0.0003 µM to 10 µM	Not applicable	Inhibition with 200 nM taletrectinib for ROS1, NTRK1, NTRK2, and NTRK3 was 101.1%, 100.0%, 95.2%, and 95.8%, respectively, and the IC_{50} value was 0.90, 3.01, 9.52, and 9.28 nM, respectively. Inhibition with 200 nM taletrectinib for ACK, ALK, DDR1, LTK, and TXK was 96.1%, 86.3%, 88.0%, 86.9%, and 59.7% respectively, and the IC_{50} value was 15.42, 32.51, 24.72, 25.41 and 183.18 nM, respectively. For the other 151 kinases, the inhibition was <50%.	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]03, [redacted]16-[redacted]0024-[redacted]01
Evaluating the activity of DS-6051b in pain management using a pancreatic cancer mouse model	Mixed background, comprising of 129/SvJ and C57/BL/6 mice	Oral	200 mg/kg	Mixed female and male (10)	Five of 10 mice dosed at 200 mg/kg/day died during the dosing phase. General trends toward increasing body weight were observed for most mice in the vehicle control group. Mice that died in the DS-6051b treated group generally had a decrease in body weight prior to death.	2008131

Abbreviations: ACK, activated CDC42 -associated kinase; ALK, ALK receptor tyrosine kinase; DDR1, discoid domain receptor tyrosine kinase 1; IC_{50}, 50% viability (half-maximal) inhibitory concentration; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TXK, TXK tyrosine kinase.

2.6.3.4 安全性薬理試験

Table 2.6.3.4-1: Safety Pharmacology

Test Article: Taletrectinib

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Sex/Number per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Report Number
HEK293 cells stably transfected with hERG cDNA	Human/ In vitro	Continuous perfusion through the recording chamber	0.02, 0.2, 2, 20 µM	Not applicable	The estimated IC_{50} value for taletrectinib was 0.98 µM.	Yes	[redacted]1347/20[redacted]
CHO cells stably transfected with hNav1.5 cDNA	Human/ In vitro	Continuous perfusion through the recording chamber	0.02, 0.2, 2, 20 µM	Not applicable	The estimated IC_{50} for taletrectinib was 0.83 µM via a use dependent block. At the highest tested concentration (20 µM), taletrectinib showed a tonic block of $hNa_v1.5$ current of 47.1%.	Yes	[redacted]1348/20[redacted]
Cardiovascular	Monkey/ Cynomolgus	Oral	10, 30, 100 mg/kg	4 males	Only minimal and transient increase in heart rate and a small increase in QA interval were noted at the highest dose tested of 100 mg/kg.	Yes	[redacted]1662/20[redacted]
Respiratory Function	Rat/ Sprague Dawley	Oral	0, 10, 30, 100 mg/kg	8 males	No effect related to treatment was observed on respiratory rate, tidal volume, minute volume, inspiration and expiration time, peak inspiratory and expiratory flow and enhanced pause.	Yes	VPT1473/2013
CNS - Functional observational battery	Rat/ Sprague Dawley	Oral	0, 10, 30, 100 mg/kg	8 males	No effects on central nervous system function or physiological state of rats were observed.	Yes	VPT1473/2013

Abbreviations: cDNA = complementary DNA; CHO, Chinese hamster ovary; CNS, central nervous system; GLP, Good Laboratory Practice; HEK, human embryonic kidney; hERG, human ether-a-go-go-related gene; $hNa_v1.5$, human sodium channel protein type 5 subunit alpha; IC_{50}, 50% viability (half-maximal) inhibitory concentration; QA interval, index of cardiac contractility.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。