目次

略語一覧 ....3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 ....5
2.6.4.1 まとめ ....5
2.6.4.2 分析法 ....6
2.6.4.2.1 非標識体を用いた分析法 ....6
2.6.4.2.1.1 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....6
2.6.4.2.1.2 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....6
2.6.4.2.1.3 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....6
2.6.4.2.1.4 ウサギ血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....6
2.6.4.2.1.5 サル血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....6
2.6.4.2.1.6 サル血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション ....7
2.6.4.2.2 放射標識体を用いた分析法 ....7
2.6.4.3 吸収 ....7
2.6.4.3.1 タレトレクチニブアジピン酸塩の経口投与後のタレトレクチニブの血漿中濃度 ....7
2.6.4.3.2 ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験 ....7
2.6.4.3.3 ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験 ....8
2.6.4.3.4 ラットを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験 ....8
2.6.4.3.5 カニクイザルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験 ....8
2.6.4.3.6 カニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験 ....9
2.6.4.3.7 カニクイザルを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験 ....9
2.6.4.4 分布 ....9
2.6.4.4.1 雄性アルビノラットの定量的全身及び脳切片オートラジオグラフィー ....9
2.6.4.4.2 雄性有色ラットの定量的全身オートラジオグラフィー及び放射能濃度 ....10
2.6.4.4.3 In vitro 血漿たん白結合率 ....10
2.6.4.4.4 ヒト血液中での in vitro 血球移行 ....10
2.6.4.4.5 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ....10
2.6.4.4.6 ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験 ....11
2.6.4.4.7 ウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験及び TK 試験 ....11
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） ....11
2.6.4.5.1 ラット、カニクイザル及びヒトの凍結肝細胞における [$^{14}$C]タレトレクチニブの in vitro 代謝物プロファイル ....11
2.6.4.5.2 遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた[$^{14}$C]タレトレクチニブの in vitro CYP450 の同定試験 ....12
2.6.4.5.3 ヒト肝ミクロソームを用いたタレトレクチニブの CYP 同定試験 ....12
2.6.4.5.4 DS6051-A-U101 試験におけるヒト血漿中代謝物の構造解明 ....13
2.6.4.5.5 ヒト肝ミクロソームにおけるタレトレクチニブによる CYP 阻害 ....13
2.6.4.5.6 ヒト凍結肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対するタレトレクチニブの誘導能 ....14

2.6.4.6 排泄.....14
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....14
2.6.4.7.1 Caco-2 細胞におけるタレトレクチニブの輸送.....14
2.6.4.7.2 Caco-2 細胞における[$^{14}$C]タレトレクチニブの輸送.....15
2.6.4.7.3 Caco-2 細胞におけるタレトレクチニブの BCRP 阻害能.....15
2.6.4.7.4 MDR1-MDCK II 細胞におけるタレトレクチニブの P-gp 阻害能.....15
2.6.4.7.5 HEK293 細胞におけるタレトレクチニブの輸送.....15
2.6.4.7.6 HEK293 細胞におけるタレトレクチニブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害能.....16
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....16
2.6.4.9 考察及び結論.....16
参考文献.....18

図

図 2.6.4-1 [$^{14}$C]タレトレクチニブの化学構造.....7

## 略語一覧

| 略語 | 英名 | 和名 |
|---|---|---|
| A to B | apical to basolateral | 頂側膜側から側底膜側 |
| $AUC_{0-24}$ | area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours | 投与直後から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity | 投与直後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳がん耐性たん白質 |
| BLQ | below the lower limit of quantification | 検出限界未満 |
| B to A | basolateral to apical | 側底膜側から頂側膜側 |
| CL | clearance | クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CYP | cytochrome p450 | チトクロム P450 |
| GD | gestation day | 妊娠日齢 |
| 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 |
| HLM | human liver microsomes | ヒト肝ミクロソーム |
| HM | human metabolite | ヒト代謝物 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| $K_{B/P}$ | blood-to-plasma ratio | 血液／血漿比 |
| $K_i$ | inhibition constant | 阻害定数 |
| $K_I$ | inhibitor concentration required to achieve half-maximal rate of inactivation | 50%不活性化率の達成に必要な阻害物濃度 |
| $k_{inact}$ | maximal rate constant of inactivation | 最大不活性化速度定数 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography/tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MATE | multidrug and toxin extrusion | $H^+$/有機カチオン逆輸送体 |
| NADPH | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| NTRK | neurotrophic tyrosine receptor kinase | ― |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| $P_{app}$ | apparent permeability coefficient | 見かけの透過係数 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖たん白質 |

| 略語 | 英名 | 和名 |
|---|---|---|
| QWBA | quantitative whole-body autoradiography | 定量的全身オートラジオグラフィー |
| ROS1 | ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase | ― |
| Rs/Ri | ratio of transport activity in the transporter transfected cells without and with the inhibitor | 阻害薬非存在下及び存在下におけるトランスポーターを発現させた細胞での輸送活性比 |
| $t_{1/2}$ | half-life | 半減期 |
| TK | toxicokinetic | トキシコキネティクス |
| $T_{max}$ | time of maximum plasma concentration | 最大血漿中濃度到達時間 |
| $V_z$ | volume of distribution during the terminal phase | 末梢相の分布容積 |

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

タレトレクチニブカプセル 200mg 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。また、トロポミオシン受容体キナーゼ A/B/C（*TRKA/B/C*、*NTRK1/2/3* 遺伝子でコードされる）に対する阻害作用も示した。

ラット、ウサギ及びカニクイザルの血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーションを、1～1000 ng/mL（ラット及びウサギ）、2～2000 ng/mL（ラット）、5～1000 ng/mL（ラット及びサル）並びに 0.5～500 ng/mL（サル）の濃度範囲で、それぞれ LC-MS/MS を用いて実施した。いずれの動物種においても、タレトレクチニブの血漿中濃度の真度、精度及び再現性が確認された。

タレトレクチニブの非臨床薬物動態試験として、in vitro 又は in vivo 試験系で吸収、分布、代謝及び薬物相互作用の可能性を評価した。排泄試験は動物では実施していない。タレトレクチニブの TK 試験では、ラット及びサルを用いた 14 日間反復投与用量設定試験並びに 28 日間及び 85 日間反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施し、いずれの動物種においても用量の増加とともに曝露量は増加した。雌雄ラットに 100 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与したとき、及び雌性サルに 100 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与したとき、タレトレクチニブの累積が認められた。ラットを用いた 85 日間反復投与試験では、タレトレクチニブの累積は用量の増加と関連していると考えられた。

In vitro 血漿たん白結合試験から、マウス、ラット、サル及びヒトにおけるタレトレクチニブのたん白結合率は高く（90.7～97.2%）、動物種間で同程度であることが示された。

ラットを用いた QWBA 試験において、放射能は組織に広範に分布した。有色ラットでは、組織中放射能濃度は下垂体で最も高く、次いで脾臓、副腎、肺、肝臓の順であり、タレトレクチニブ及び／又はその代謝物はメラニンに結合することが示唆された。

ラット、サル及びヒトの凍結肝細胞を用いた[$^{14}$C]タレトレクチニブの in vitro 代謝試験を実施した。ヒト肝細胞で認められた代謝物は非臨床試験で用いた動物種の全て又はいずれかで認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。ヒト血漿中では、未変化体及び 9 種類の代謝物が同定された。

遺伝子組換えヒト CYP 酵素及び HLM における CYP 選択的阻害薬を使用したタレトレクチニブの in vitro 代謝試験より、タレトレクチニブの主要な代謝酵素は CYP3A であった。また、CYP2C8 はわずかに関与し、他の CYP 分子種の寄与はごくわずかであった。

HLM において、タレトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の活性を阻害した。CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）に対する Ki 値は、それぞれ 0.98、21、0.52、2.3 及び 0.46 µmol/L であった。評価した全ての CYP 分子種で mechanisim based inhibition は認められなかった。

ヒト肝細胞におけるタレトレクチニブの誘導能は、遺伝子発現量に基づくと、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対してそれぞれ 0.33、3.3 及び 1.0 µmol/L まで示さないと考えられた。一方、酵素活性に基づくと CYP1A2 に対して 1.0 µmol/L まで示さず、CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 3.3 µmol/L まで示さなかった。

タレトレクチニブは、in vitro では Caco-2 細胞において、P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないと考えられた。タレトレクチニブは、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの基質ではなかったが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した。

### 2.6.4.2 分析法

#### 2.6.4.2.1 非標識体を用いた分析法

##### 2.6.4.2.1.1 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：[redacted]1528/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.2-1）

1～1000 ng/mL の範囲におけるラット血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

ラット血漿中のタレトレクチニブは、-20ºC から室温までの凍結融解を少なくとも 3 回繰り返しても安定であることが示された。

##### 2.6.4.2.1.2 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：02049-20002：2.6.5 Table 2.6.5.2-1）

2～2000 ng/mL の範囲におけるラット血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

ラット血漿中のタレトレクチニブは、-30～-10°C から室温までの凍結融解を少なくとも 3 回繰り返しても安定であり、-90～-60°C から室温までの凍結融解を 5 回繰り返しても安定であることが示された。

##### 2.6.4.2.1.3 ラット血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：20[redacted]003：2.6.5 Table 2.6.5.2-1）

5～1000 ng/mL の範囲におけるラット血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

##### 2.6.4.2.1.4 ウサギ血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：M[redacted]02002：2.6.5 Table 2.6.5.2-2）

1～1000 ng/mL の範囲におけるウサギ血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

ウサギ血漿中タレトレクチニブは、-20±5°Cから室温までの凍結融解を少なくとも 5 回繰り返しても安定であることが示された。

##### 2.6.4.2.1.5 サル血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：[redacted]1562/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.2-2）

0.5～500 ng/mL の範囲におけるカニクイザル血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

サル血漿中タレトレクチニブは、-20°C から室温までの凍結融解を少なくとも 3 回繰り返しても安定であることが示された。

#### 2.6.4.2.1.6 サル血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のバリデーション

（報告書番号：20[redacted]004：2.6.5 Table 2.6.5.2-2）

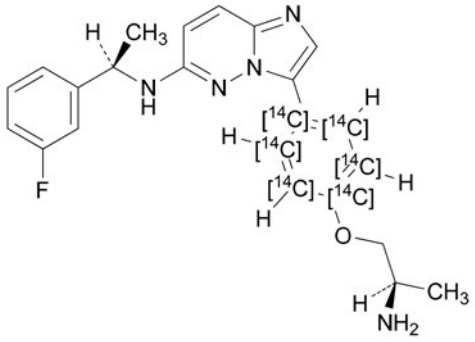
5～1000 ng/mL の範囲におけるサル血漿中のタレトレクチニブの測定を目的として、LC-MS/MS を用いる分析法のバリデーションを行い、分析単位間の真度及び精度は基準を満たした。

### 2.6.4.2.2 放射標識体を用いた分析法

組織分布試験における組織内放射能測定には QWBA を用いた。組織内放射能を組織 1 g あたりのタレトレクチニブ当量（ng eq./g）として示した。定量下限は 558 ng eq./g であった。

[$^{14}$C]タレトレクチニブの化学構造を図 2.6.4-1 に示す。

図 2.6.4-1 [$^{14}$C]タレトレクチニブの化学構造




## 2.6.4.3 吸収

### 2.6.4.3.1 タレトレクチニブアジピン酸塩の経口投与後のタレトレクチニブの血漿中濃度

（報告書番号：AB165761：2.6.5 Table 2.6.5.3-1）

雄性 Sprague Dawley ラット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 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。なお、脳内濃度については 2.6.4.4.1 に記載した。

血漿中タレトレクチニブは投与 4 時間後（$T_{max}$）に $C_{max}$（550 ng/mL）に達し、$AUC_{inf}$ は 4213 ng･h/mL であった。

### 2.6.4.3.2 ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験

（報告書番号：[redacted]1259/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.3-2 及び Table 2.6.5.4-1）

雌雄 Sprague Dawley ラット（3 例／性／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 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。Day 1 は投与後 96 時間まで、Day 14 は投与後 48 時間までそれぞれ試料を採取した。300 及び 1000 mg/kg/日投与群では、死亡のために Day 1 の試料のみを採取した。

100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は、投与 24 時間後の原因不明の血漿中濃度の増加を示した個体の影響で投与後 2～24 時間であった。タレトレクチニブの曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差は認められなかった（2 倍を超える差を顕著とした）。

100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 2

時間であった。曝露量に顕著な性差及び累積は認められなかった。

#### 2.6.4.3.3　ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験

（報告書番号：VPT1473/2013：2.6.5 Table 2.6.5.3-3 及び Table 2.6.5.4-2）

雌雄 Sprague Dawley ラット（3 例／性／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 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。

10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 2～8 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 2～4 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

100 mg/kg/日投与群のみで累積性（2 倍を超える差を顕著とした）が認められ、Day 1 に対する Day 28 の曝露量の累積比は 2.4 であった。

#### 2.6.4.3.4　ラットを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験

（報告書番号：2021009：2.6.5 Table 2.6.5.3-4 及び Table 2.6.5.4-3）

雌雄 Sprague Dawley ラット（8 例／性／群：A 及び B セットに分け、4 例／性／群で交互に採血）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 20、65 又は 100 mg/kg/日の用量で 85 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。曝露量に顕著な性差は認められなかったため、TK パラメータは雌雄合算で評価した。

20、65 又は 100 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 3～6 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、CL は減少した。$V_z$ は用量に関係なく高値を示し、組織に広範に分布することが示された。

20、65 又は 100 mg/kg の用量で反復経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 2～6 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、CL は減少する傾向であった。$V_z$ は用量に関係なく高値を示し、組織に広範に分布することが示された。いずれの投与量においても累積性が見られ、Day 1 に対する Day 85 の $AUC_{0\text{-}24}$ の累積比は 4.20～4.47 であった。

#### 2.6.4.3.5　カニクイザルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験

（報告書番号：VPT1215/2013：2.6.5 Table 2.6.5.3-5 及び Table 2.6.5.4-4）

雌雄カニクイザル（2 例／性／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 30、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。試料は、Day 1 では投与後 96 時間まで、及び Day 14 では投与後 48 時間まで採取した。1000 mg/kg/日を投与した雌 1 例を Day 1 に安楽死させたため、1 週間の休薬期間後に 300 mg/kg/日に減量した。したがって、1000 mg/kg/日群では Day 1 の試料のみを採取した。

30、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ は投与後 24 時間の原因不明の血漿中濃度の増加を示した個体の影響で投与後 0.5～24 時間であったものの、曝露量に顕著な性差は認められなかった。曝露量は用量の増加とともに増加した。

30、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、$T_{max}$ は投与後 2～8 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差及び累積は認められなかった。

#### 2.6.4.3.6　カニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験

（報告書番号：VPT1578/2013：2.6.5 Table 2.6.5.3-6 及び Table 2.6.5.4-5）

雌雄カニクイザル（3 例／性／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 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。

10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 4～8 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 4～6 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、曝露量に顕著な性差は認められず、Day 1 に対する Day 28 の $AUC_{0\text{-}24}$ の累積比は 100 mg/kg/日投与群の雌でのみ 2 を超え、2.3 であった。

#### 2.6.4.3.7　カニクイザルを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験

（報告書番号：2021010：2.6.5 Table 2.6.5.3-7 及び Table 2.6.5.4-6）

雌雄カニクイザル（5 例／性／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 10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で 85 日間反復経口投与し、血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。60 mg/kg/日の高用量群で死亡が認められたため、雄では Day 11 から、雌では Day 10 から 48 mg/kg/日に減量した。曝露量に顕著な性差は認められなかったため、TK パラメータは雌雄合算で評価した。

10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、$T_{max}$ は一部の個体でばらつき、中央値は投与後 2～8 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、CL は 30 及び 60/48 mg/kg/日で顕著な差は認められなかったが、10 mg/kg/日と比較すると減少した。$V_z$ は用量に関係なく高値を示し、組織に広範に分布することが示された。$t_{1/2}$ は 6.00～10.94 時間であった。

10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、$T_{max}$ の中央値は投与後 3～4 時間であった。曝露量は用量の増加とともに増加し、CL は 30 及び 60/48 mg/kg/日で顕著な差は認められなかったが、10 mg/kg/日と比較すると減少した。$V_z$ は用量に関係なく高値を示し、組織に広範に分布することが示された。$t_{1/2}$ は 17.69～43.89 時間であった。10 及び 30 mg/kg/日 投与群の曝露量に顕著な累積は認められなかった。

### 2.6.4.4　分布

#### 2.6.4.4.1　雄性アルビノラットの定量的全身及び脳切片オートラジオグラフィー

（報告書番号：B140170：2.6.5 Table 2.6.5.5-1）

雄性 Sprague Dawley アルビノラットに[$^{14}$C]タレトレクチニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 1、4、8、24、72 及び 168 時間後の組織内放射能濃度を QWBA で測定した。また、投与 4、8 及び 24 時間後の脳内放射能濃度は、脳切片のオートラジオグラフィーで測定した。

放射能は組織に広範に分布し、ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 4～8 時間に最高濃度に達した。消化管内容物を除くと、放射能濃度は膀胱尿で最も高く、組織／血液中放射能濃度比は 52.45 であり、比が 20 以上の組織は小腸（27.88）、肺（27.30）、副腎（26.89）、脾臓（26.68）、下垂体（26.14）及び甲状腺（20.91）であった。その後、放射能濃度はほとんどの組織で血液中濃度と並行して低下し、投与後 168 時間に放射能濃度が認められた組織は下垂体、ハーダー腺及び肝臓であった。大脳及び小脳内放射能濃度は全ての時点で BLQ であったが、脳内を詳細に評価すると放射能濃度

は下垂体、脈絡叢及び松果体で認められ、[$^{14}$C]タレトレクチニブ由来物質は脳内に移行した。さらに、タレトレクチニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき（AB165761）、血漿中濃度に対する脳内濃度の比は、タレトレクチニブ投与後 4、10 及び 24 時間でそれぞれ 0.40、0.90 及び 3.11 であったことから、タレトレクチニブは脳内に移行することが認められた。

#### 2.6.4.4.2　雄性有色ラットの定量的全身オートラジオグラフィー及び放射能濃度

（報告書番号：B140171：2.6.5 Table 2.6.5.5-2）

雄性 Long-Evans 有色ラットに[$^{14}$C]タレトレクチニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 1、4、8、24、72 及び 168 時間後の組織内放射能濃度を QWBA で測定した。また、投与 1、4、8、24、72、168、336、504 及び 672 時間後に眼球中の放射能を組織摘出法で測定した。

放射能は組織に広範に分布し、ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 4～8 時間に最高濃度に達した。放射能濃度は消化管内容物を除くと下垂体で最も高く、組織／血液中放射能濃度比は 36.73 であり、比が 20 以上の組織は脾臓（31.91）、副腎（29.88）、肺（22.04）及び肝臓（20.23）であった。有色皮膚中放射能濃度は白色皮膚と比べて投与後 168 時間まで検出されたこと、及び眼球内放射能濃度は投与 72 時間後に最高濃度に達し、投与後 168～672 時間まで高く維持されたことから、[$^{14}$C]タレトレクチニブ由来物質のメラニンへの結合が示唆された。眼球以外に、投与 168 時間後も放射能濃度が測定可能であった組織は、下垂体、有色皮膚及び精巣であり、下垂体についてはアルビノラットのような投与 168 時間後に高値を示す傾向は認められず、投与後 8 時間以降経時的に低下した。有色ラットにおける放射能の分布は、メラニン含有組織（眼球及び有色皮膚）を除き白色ラットとほぼ同様の傾向を示した（2.6.4.4.1）。

#### 2.6.4.4.3　In vitro 血漿たん白結合率

（報告書番号：VPT1218/2013：2.6.5 Table 2.6.5.6-1）

超遠心分離法を用い、CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、カニクイザル及びヒトの血漿中におけるタレトレクチニブ（100、1000 及び 10000 ng/mL）の in vitro たん白結合率を測定した。

マウス、ラット、サル及びヒトにおけるタレトレクチニブの血漿たん白結合率はいずれも高く、それぞれ 93.9～94.3%、95.9～97.2%、90.7～95.1%及び 92.6～96.5%であった。

#### 2.6.4.4.4　ヒト血液中での in vitro 血球移行

（報告書番号：423090-20[redacted]-BPR：2.6.5 Table 2.6.5.6-2）

タレトレクチニブアジピン酸塩（タレトレクチニブとして 100、300 及び 1000 ng/mL）をヒト血液試料とともに 37°C で 60 分間インキュベーション後、血漿を分離した。対照化合物として、ジクロフェナク（低 $K_{B/P}$）及びクロロキン（高 $K_{B/P}$）を使用した。

タレトレクチニブ（100、300 及び 1000 ng/mL）の平均 $K_{B/P}$ 値は、それぞれ 1.30、1.29 及び 1.44 であり、赤血球/血漿比はそれぞれ 1.61、1.59 及び 1.90 であった。タレトレクチニブのヒト赤血球への分布は濃度に依存せず、中等度であった。

#### 2.6.4.4.5　ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（報告書番号：02049-20003：2.6.5 Table 2.6.5.7-1）

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（9 例／性／群（予備として 1 例／性／

群を含む)）の一環として、タレトレクチニブの TK 試験を実施した。雄性 Sprague-Dawley ラット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 4、25 又は 60 mg/kg/日の用量で、雌性 Sprague-Dawley ラットに 4、25 又は 100 mg/kg/日の用量でそれぞれ反復経口投与した。試験を交配前期間（Day 1～Day 70）、交配期間（Day 71～Day 83）、剖検期間（Day 84 又は Day 85）に分けた。雄は Day 1～Day 83 まで連日投与し、雌には、交尾前（Day 57～Day 70）、交尾期間中（Day 71～Day 83）及び妊娠期間中（GD0～GD6）に 21～34 日間連続して投与した。初回投与日及び最終投与日（雄では Day 1 及び Day 83、雌では Day 57 及び GD6）の投与後 24 時間までの血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。

初回及び最終投与後の $T_{max}$ はそれぞれ 3.500～6.000 及び 1.571～6.750 時間で、曝露量は雌雄ともに用量の増加とともに増加した。雄に 4 mg/kg/日の用量で 83 日間反復経口投与したとき、累積が認められたが、25 mg/kg/日以上の用量及び雌の全ての投与群では顕著な累積は認められなかった。

#### 2.6.4.4.6　ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験

（報告書番号：02049-20004：2.6.5 Table 2.6.5.7-2）

ラット胚及び胎児発生に関する試験の一環として、タレトレクチニブの TK 試験を実施した。妊娠 Sprague-Dawley ラット（5 例+予備 3 例／群）に 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量でタレトレクチニブアジピン酸塩（遊離体としてそれぞれ 7.35、22.1 又は 73.5 mg/kg/日）を GD 6 から GD 17 まで 12 日間反復経口投与した。初回及び最終投与日（GD6 及び GD17）の投与後 24 時間までの血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。

初回及び最終投与後の $T_{max}$ はそれぞれ 4.000～5.600 時間及び 3.200～4.400 時間で、曝露量は用量の増加とともに増加した。7.35 mg/kg/日の用量で 12 日間反復経口投与したとき、累積比は 2 を超えた。

#### 2.6.4.4.7　ウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験及び TK 試験

（報告書番号：T2102034：2.6.5 Table 2.6.5.7-3）

ウサギ胚及び胎児発生に関する試験の一環としてタレトレクチニブの TK 試験を実施した。New Zealand White ウサギの交配に成功し、妊娠が確認された 3 又は 4 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 15、30 又は 90 mg/kg/日の用量で 14 日間（GD 6～19）反復経口投与した。初回及び最終投与日（GD 6 及び GD 19）の投与後 24 時間までの血漿中タレトレクチニブ濃度を測定した。

初回及び最終投与後の $T_{max}$ はそれぞれ 1.00～3.25 時間及び 0.88～1.67 時間で、曝露量は用量の増加とともに増加した。14 日間反復経口投与したとき、いずれの用量においても累積比は 2.000 未満であった。

### 2.6.4.5　代謝（動物間の比較）

#### 2.6.4.5.1　ラット、カニクイザル及びヒトの凍結肝細胞における [$^{14}$C]タレトレクチニブの in vitro 代謝物プロファイル

（報告書番号：[redacted]1406/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.9-1）

プールした雄性 Sprague-Dawley ラットの凍結肝細胞、プールした雄性カニクイザルの凍結肝細

胞及びプールした（ドナー10 例）男女混合ヒト凍結肝細胞における[$^{14}$C]タレトレクチニブ（10 µmol/L）の代謝率及び代謝物組成分率を算出した。

150 分間インキュベーション後、ラット、サル及びヒトの肝細胞における[$^{14}$C]タレトレクチニブの代謝率は、総放射能のそれぞれ 39.5%、53.7%及び 7.7%であった。

ヒト肝細胞における主要な代謝経路は酸化であり、M10 が総代謝物の 52.4%を占めた。他の代謝経路はアセチル化及び *N*-脱アルキル化であり、これらの経路により生成された代謝物 M20（A216-2378）及び M1（A216-7041）はそれぞれ総代謝物の 17.2%及び 9.2%を占めた。

サル肝細胞における主要な代謝経路は未変化体から代謝物 M6 に生成されるグルクロン酸抱合であり、総代謝物の 48.9%を占めた。他の主要な代謝経路は M10 を生成する酸化で総代謝物の 24.6%を占めた。また、M1 は総代謝物の 4.9%を占めた。

ラット肝細胞で認められた代謝物は、M20 が総代謝物（代謝全体）の 17.2%と多く占めており、次いで M1、M12 と共溶出した M10 及び M11 の順に、それぞれ 15.8%及び 13.4%を占めた。

ヒト肝細胞で認められた代謝物は、非臨床動物種の両方又は少なくとも一方で認められ（M1 及び M10：ラット及びサル、M20：ラット）、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

#### 2.6.4.5.2 遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた[$^{14}$C]タレトレクチニブの in vitro CYP450 の同定試験

（報告書番号：[redacted]1407/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.9-2）

終濃度 100 pmol/mL（たん白濃度として 1.4 mg/mL）の昆虫細胞由来の遺伝子組換えヒト CYP 酵素（Supersomes™; CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5）に、終濃度 10 µmol/L の[$^{14}$C]タレトレクチニブを添加し、インキュベーションした。ネガティブコントロールとして、ヒト還元酵素及びヒトチトクロム b5 を発現させたバキュロウイルス-昆虫細胞を用いた。

ネガティブコントロールにおける[$^{14}$C]タレトレクチニブの安定性は 99.9%であり、この系において[$^{14}$C]タレトレクチニブは安定であることが示された。

CYP3A4 及び CYP3A5 が、[$^{14}$C]タレトレクチニブの主要な代謝酵素と考えられた。

#### 2.6.4.5.3 ヒト肝ミクロソームを用いたタレトレクチニブの CYP 同定試験

（報告書番号：423090-20[redacted]-PNT：2.6.5 Table 2.6.5.9-3）

HLM（0.500 mg/mL）におけるタレトレクチニブアジピン酸塩（0.100 µmol/L）の代謝反応を、CYP 選択的阻害薬の存在下及び非存在下で評価した。

タレトレクチニブの代謝反応は、CYP3A 選択的阻害薬ケトコナゾール（2.00 µmol/L）により 94.7%阻害、CYP2C8 選択的阻害薬モンテルカスト（20.0 µmol/L）により 37.1%阻害、及び CYP2C9 選択的阻害薬スルファフェナゾール（10.0 µmol/L）により 20.1%阻害されたが、他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6）の選択的阻害薬により 9.5%以下で阻害された。

CYP3A、CYP2C8 及び CYP2C9 の阻害率（%）で算出したタレトレクチニブの代謝率は、それぞれ 53.6%、21.0%及び 11.4%であったことから、CYP3A が主要な代謝酵素であることが示された。CYP2C8 はタレトレクチニブの代謝にわずかに関与し、CYP2C9 の関与はさらに小さかった。

### 2.6.4.5.4 DS6051-A-U101 試験におけるヒト血漿中代謝物の構造解明

（報告書番号：[redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01：2.6.5 Table 2.6.5.10-1）

進行固形癌被験者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 800 mg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中代謝物の構造を解析した（DS6051-A-U101 試験）。

血漿試料中に、10 種のピークが検出され（HM1～HM10）、HM7 は未変化体、並びに HM1 及び HM10 はそれぞれ A216-7041（*N*-脱アルキル体）及び A216-2378（*N*-アセチル体）として同定された。HM2 及び HM3 はそれぞれ A216-7041 の *O*-脱アルキル化体の *O*-硫酸塩及びその *N*-アセチル化体、HM4 及び HM9 はいずれもタレトレクチニブの酸化物のグルクロン酸抱合体、HM5 はタレトレクチニブの *N*-グルクロン酸抱合体、並びに HM6 は A216-7041 のジ-*N*-アセチル化体と推定された。HM8 はタレトレクチニブのフェニルイミダゾピリダジナミン部分の酸化体と推定された。

### 2.6.4.5.5 ヒト肝ミクロソームにおけるタレトレクチニブによる CYP 阻害

（報告書番号：[redacted]1184/20[redacted]：2.6.5 Table 2.6.5.12-1）

HLM において、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対するタレトレクチニブ（0.033、0.1、0.33、1、3.3、10 及び 33 µmol/L）の直接的阻害作用及び mechanism based inhibition を評価し、$IC_{50}$、$K_i$、$K_I$ 及び $k_{inact}$ を算出した。

Mechanism based inhibition については、CYP 特異的基質添加による反応開始前に、タレトレクチニブ及び HLM を NADPH とともに 30 分間プレインキュベーションした。対照のプレインキュベーションとして、NADPH 非存在下でタレトレクチニブと HLM を 30 分間プレインキュベーションした。反応時間が 5 分間であった CYP2A6、CYP2C9 及び CYP3A4（ミダゾラム）を除く全ての試験で 10 分後に反応を終了させた。陽性対照インキュベーション混合液及び阻害薬なしの対照（溶媒のみ）も実施した。また、NADPH 非存在下での代謝物の生成の可能性を考慮し、33 µmol/L のタレトレクチニブ又は陽性対照の最高濃度について、NADPH 非存在下でインキュベーションした。

タレトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4（CYP3A4 特異的基質：ミダゾラム、ニフェジピン及びテストステロン）を阻害し、$IC_{50}$ 値はそれぞれ 7.6、16、1.9、2.6、7.1、2.3、0.46、0.38 及び 0.45 µmol/L であったが、CYP2A6 及び CYP2E1 の $IC_{50}$ 値は 33 µmol/L 以上であった。

CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）に対するタレトレクチニブの阻害能は、それぞれ 0.98、21、0.52、2.3 及び 0.46 µmol/L の $K_i$ 値から確認した。

タレトレクチニブは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 並びに CYP3A4（ミダゾラム、ニフェジピン及びテストステロン）に対して、mechanism based inhibition を示さなかった。一方、CYP2E1 に対して、NADPH 存在下でプレインキュベーション後の 2 倍超（5.8 倍）の $IC_{50}$ 値により mechanism based inhibition を示したが、$K_I$ 及び $k_{inact}$ の不活性化定数を基に、阻害する可能性は低いと考えられた。

#### 2.6.4.5.6 ヒト凍結肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対するタレトレクチニブの誘導能

（報告書番号：423090-20210624-HI：2.6.5 Table 2.6.5.12-2）

3 例のドナーから採取したヒト肝細胞における各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 及び酵素活性に対するタレトレクチニブアジピン酸塩（0.100、0.330、1.00、3.30 及び 10.0 µmol/L）の誘導能を評価した。

10.0 µmol/L では、ドナー1 で細胞傷害性を示さなかったが、ドナー2 及びドナー3 で細胞傷害性を示したため、誘導作用は正確に評価できなかった。

酵素活性データから、0.100、0.330 及び 1.00 µmol/L において、タレトレクチニブは 3 例のドナー全てで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。3.30 µmol/L では、ドナー1 で CYP1A2 を誘導したが、3 例全てで CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。ドナー1 では、10.0 µmol/L で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。

遺伝子発現データから、ドナー1 では、タレトレクチニブは 0.100 及び 0.330 µmol/L で CYP1A2 を、0.100～10.0 µmol/L で CYP2B6 を、0.100～1.00 µmol/L で CYP3A4 をそれぞれ誘導しないと考えられた。一方、1.00～10.0 µmol/L で CYP1A2 を、3.30～10.0 µmol/L で CYP3A4 をそれぞれ誘導すると考えられた。ドナー2 では、タレトレクチニブは 0.100～1.00 µmol/L で CYP1A2 及び CYP3A4 を、0.100～3.30 µmol/L で CYP2B6 を誘導しないと考えられた。一方、3.30 µmol/L で CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導すると考えられた。ドナー3 では、タレトレクチニブは 0.100～3.30 µmol/L で、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。

代謝安定性データから、ヒト肝細胞と 24 時間インキュベーション後のタレトレクチニブ（0.100、0.330、1.00、3.30 及び 10.0 µmol/L）の残留率は、ドナー1 でそれぞれ 8.8、10.6、14.8、23.2 及び 26.1%、ドナー2 で 14.0、20.2、21.9、21.2 及び 92.5%、ドナー3 で 17.6、9.3、12.1、14.6 及び 16.5% であった。

酵素活性及び遺伝子発現の結果に基づき、タレトレクチニブは CYP2B6 に対して 3.30 µmol/L まで、CYP3A4 に対して 1.0 µmol/L まで誘導しないと考えられた。また、遺伝子発現の結果に基づき、タレトレクチニブは CYP1A2 に対して 0.330 µmol/L まで誘導せず、酵素活性の結果に基づき 1.00 µmol/L まで誘導しなかった。

### 2.6.4.6 排泄

該当資料なし

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

#### 2.6.4.7.1 Caco-2 細胞におけるタレトレクチニブの輸送

（報告書番号：423090-20[redacted]-Caco2：2.6.5 Table 2.6.5.15-1）

Caco-2 細胞において、タレトレクチニブの頂側膜側から側底膜側（A to B）及び側底膜側から頂側膜側（B to A）への細胞膜透過性を、P-gp 及び BCRP の強力な阻害薬であるエラクリダー（GF120918：10.0 µmol/L）の存在下又は非存在下で評価した。

阻害薬非存在下で、タレトレクチニブアジピン酸塩（2.00、10.0 及び 30.0 µmol/L）の A to B の $P_{app}$ 値はそれぞれ ＜0.237、2.56 及び 4.47 × $10^{-6}$ cm/秒、並びに B to A の $P_{app}$ 値はそれぞれ 9.77、3.20 及び 3.98 × $10^{-6}$ cm/秒であった。Efflux ratio はそれぞれ ＞41.2、1.25 及び 0.892 であった。タ

レトレクチニブは 2.00 µmol/L で Caco-2 細胞での膜透過性は低く、排出トランスポーターの基質と考えられた。

阻害薬存在下で、A to B の $P_{app}$ 値はそれぞれ 3.20、4.40 及び 4.86 × $10^{-6}$ cm/秒、並びに B to A の $P_{app}$ 値はそれぞれ 1.06、1.87 及び 2.95 × $10^{-6}$ cm/秒であった。Efflux ratio はそれぞれ 0.322、0.425 及び 0.607 に低下し、タレトレクチニブは低濃度では P-gp 及び BCRP の基質となる可能性が考えられた。

#### 2.6.4.7.2 Caco-2 細胞における[$^{14}$C]タレトレクチニブの輸送

（報告書番号：[redacted]13-[redacted]0053-[redacted]01：2.6.5 Table 2.6.5.15-2）

Caco-2 細胞において、[$^{14}$C]タレトレクチニブ（0.2 µmol/L）が P-gp 及び BCRP 基質となるかについて、阻害薬の存在下又は非存在下で評価した。P-gp の特異的基質として[$^{3}$H]ジゴキシンを、BCRP の特異的基質として[$^{3}$H] 硫酸エストロンを用いた。

阻害薬非存在下での[$^{14}$C]タレトレクチニブの efflux ratio（$P_{app}$ ratio）は 6.30 で、P-gp/BCRP 阻害薬エラクリダー及び P-gp 阻害薬キニジンによりそれぞれ 0.842 及び 1.15 に低下した。一方、BCRP 阻害薬 Ko143 及びノボビオシンにより efflux ratio はそれぞれ 9.54 及び 9.47 であったことから、タレトレクチニブは P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないと考えられた。

#### 2.6.4.7.3 Caco-2 細胞におけるタレトレクチニブの BCRP 阻害能

（報告書番号：423090-20[redacted]-BCRPI：2.6.5 Table 2.6.5.15-3）

Caco-2 細胞におけるタレトレクチニブの BCRP 阻害能について、タレトレクチニブアジピン酸塩（0.0137、0.0412、0.123、0.370、1.11、3.33、10.0 及び 30.0 µmol/L）の存在下又は非存在下で 120 分間インキュベーション後、BCRP 基質であるエストロン 3-硫酸塩（5.00 µmol/L）の双方向（A to B 及び B to A）の膜透過性及び efflux ratio を評価及び算出後、$IC_{50}$ を算出した。

タレトレクチニブは、4.34 µmol/L の $IC_{50}$ 値で BCRP を介したエストロン 3-硫酸の排出を阻害した。

#### 2.6.4.7.4 MDR1-MDCK II 細胞におけるタレトレクチニブの P-gp 阻害能

（報告書番号：423090-20[redacted]-MDPGPI：2.6.5 Table 2.6.5.15-4）

MDR1-MDCK II 細胞におけるタレトレクチニブの P-gp 阻害能について、タレトレクチニブアジピン酸塩（0.0457、0.137、0.412、1.23、3.70、11.1、33.3 及び 100 µmol/L）の存在下又は非存在下で 150 分間インキュベーション後、P-gp 基質であるジゴキシン（10 µmol/L）の双方向（A to B 及び B to A）の膜透過性及び efflux ratio を評価及び算出後、$IC_{50}$ を算出した。

タレトレクチニブは、2.29 µmol/L の $IC_{50}$ 値で P-gp を介したジゴキシンの排出を阻害した。

#### 2.6.4.7.5 HEK293 細胞におけるタレトレクチニブの輸送

（報告書番号：423090-20[redacted]-TU：2.6.5 Table 2.6.5.15-5）

タレトレクチニブアジピン酸塩（0.100、1.00 及び 10.0 µmol/L）が OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質となるかについて、各トランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用い、各トランスポーター特異的阻害薬の存在下又は非存在下で評価した。タレトレクチニブの取り込み倍率（トランスポーターを発現させた HEK293 細胞と HEK293-MOCK

細胞の輸送活性比）及び Rs/Ri を算出し、いずれも 2.00 を超えた場合、各トランスポーターの基質とした。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の取り込み倍率及び Rs/Ri は全て 2.00 未満であったことから、タレトレクチニブはこれらトランスポーターの基質ではないと考えられた。

#### 2.6.4.7.6 HEK293 細胞におけるタレトレクチニブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害能

（報告書番号：423090-20[redacted]-TI：2.6.5 Table 2.6.5.15-6）

HEK293 細胞におけるタレトレクチニブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害能について、タレトレクチニブアジピン酸塩（0.0457、0.137、0.412、1.23、3.70、11.1、33.3 及び 100 µmol/L）の存在下及び非存在下で評価し、$IC_{50}$ を算出した。

タレトレクチニブは、4.71、17.6、15.4、61.1、18.0、0.162 及び 0.154 µmol/L の $IC_{50}$ 値で OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した。

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料なし

### 2.6.4.9 考察及び結論

タレトレクチニブの非臨床薬物動態試験を in vitro 及び in vivo 試験系で実施し、吸収、分布、代謝及び薬物相互作用の可能性を評価した。

ラット及びサルを用いた 14 日間反復投与用量設定試験並びに 28 及び 85 日間の反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、タレトレクチニブの TK 試験を実施した。タレトレクチニブの $T_{max}$ は単回及び反復投与ともに投与後 0.5～24 時間であり、曝露量は用量の増加とともに増加し、顕著な性差は認められなかった。初回投与に対する最終投与の曝露量比は、用量の増加及び投与期間が長くなるにつれて高くなる傾向にあった。

ラットに[$^{14}$C]タレトレクチニブを単回経口投与した QWBA 試験において、放射能濃度は組織に広範に分布し、消化管内容物を除くと膀胱尿で最も高く、[$^{14}$C]タレトレクチニブ由来物質の腎への排泄が示された。その後、放射能濃度はほとんどの組織で血液中濃度と並行して低下し、投与後 168 時間の放射能濃度から一部の組織を除いて[$^{14}$C]タレトレクチニブ由来物質の残留は低いと考えられた。脳内について、放射能濃度は大脳及び小脳では BLQ であったが、脳内を詳細に評価すると下垂体、脈絡叢及び松果体で検出された。さらに、タレトレクチニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 4、10 及び 24 時間後の血漿中濃度に対する脳内濃度の比はそれぞれ 0.40、0.90 及び 3.11 であったことから（AB165761）、タレトレクチニブの脳内移行が認められた。有色ラットにおける放射能の分布は、メラニン含有組織（有色皮膚及び眼球）を除き白色ラットとほぼ同様の傾向を示し、有色皮膚中及び眼球内の放射能濃度から[$^{14}$C]タレトレクチニブ由来物質のメラニンへの結合が示唆された。しかし，Leblanc らはメラニン結合と眼毒性の発現について多くの薬物で検討し、薬物のメラニン結合と眼毒性の発現は無関係であると結論づけている（Leblanc et al. 1998）。

In vitro 血漿たん白結合試験から、たん白結合率はいずれの動物種においても高かった（90.7～

97.2%)。タレトレクチニブはヒト赤血球中に中等度に分布することが認められた。

In vitro 代謝試験では、タレトレクチニブの主要な代謝経路は酸化で、主代謝物は M10 であり、M20 及び M1 も認められた。ヒト肝細胞で認められた代謝物はいずれも少なくとも 1 種の他の実験動物の肝細胞で検出され、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。遺伝子組換えヒト CYP 酵素及び HLM を用いた検討において、タレトレクチニブの主要な代謝酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であり、CYP2C8 はタレトレクチニブの代謝にわずかに関与することが示された。

In vivo 代謝試験では、進行固形癌被験者にタレトレクチニブを 800 mg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したところ、血漿試料中に未変化体（HM7）及び 9 種の代謝物が認められた。代謝物として、HM1（A216-7041：*N*-脱アルキル体）及び HM10（A216-2378：*N*-アセチル体）が同定され、HM2 及び HM3（それぞれ A216-7041 の O-脱アルキル化体の *O*-硫酸塩及びその *N*-アセチル化体)、HM4 及び HM9（いずれもタレトレクチニブの酸化物のグルクロン酸抱合体)、HM5（タレトレクチニブの *N*-グルクロン酸抱合体)、HM6（A216-7041 のジ-*N*-アセチル化体)、並びに HM8（タレトレクチニブのフェニルイミダゾピリダジナミン部分の酸化体）が推定された。

HLM を用いた検討において、タレトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4（CYP3A4 特異的基質：ミダゾラム、ニフェジピン及びテストステロン）の $IC_{50}$ 値はそれぞれ 7.6、16、1.9、2.6、7.1、2.3、0.46、0.38 及び 0.45 µmol/L で、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）の $K_i$ 値はそれぞれ 0.98、21、0.52、2.3 及び 0.46 µmol/であり、CYP3A4 に対する $IC_{50}$ 及び $K_i$ 値は低かった。評価したいずれの CYP でも mechanism based inhibition は認められなかった。ヒト肝細胞を用いた検討において、遺伝子発現量に基づくとタレトレクチニブは CYP2B6 に対して 3.3 µmol/L まで、CYP3A4 に対して 1.0 µmol/L まで、CYP1A2 に対して 0.33 µmol/L まで誘導しないことが示された。

動物における排泄試験は実施していないが、ヒトにおけるマスバランス試験（AB-106-U112）では、未変化体及び代謝物は尿中よりも糞中に多く排泄された（2.7.2.2.3.1)。

In vitro 試験において、タレトレクチニブは P-gp の基質であったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。また、タレトレクチニブは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、$IC_{50}$ 値はそれぞれ 2.29、4.34、4.71、17.6、15.4、61.1、18.0、0.162 及び 0.154 µmol/L であった。

**参考文献**


- Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 1998;28(2):124-32.

目次


2.6.5 薬物動態試験概要表 ....2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表....2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 ....5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ....7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ....14
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布....20
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たん白結合及び血球移行 ....25
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ....27
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 ....30
2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝....31
2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝 ....34
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路....35
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：*In vitro* 試験....36
2.6.5.13 薬物動態試験：尿・糞・呼気中排泄....39
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 ....39
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用....40
2.6.5.16 薬物動態試験：その他....46

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

### 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

**Table 2.6.5.1-1: Pharmacokinetics Overview**

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Test Facility | Report Number | CTD Location |
|---|---|---|---|---|---|
| **Absorption** | | | | | |
| Pharmacokinetics | Rat (Sprague Dawley) | Oral (single dose) | [redacted] | AB165761 | 4.2.2.2 |
| Toxicokinetics | Rat (Sprague Dawley) | Oral (14-day dosing) | [redacted] | [redacted]1259/20[redacted] | 4.2.3.2 |
| Toxicokinetics | Rat (Sprague Dawley) | Oral (28-day dosing) | [redacted] | VPT1473/2013 | 4.2.3.2 |
| Toxicokinetics | Rat (Sprague Dawley) | Oral (85-day dosing) | [redacted] | 2021009 | 4.2.3.2 |
| Toxicokinetics | Monkey (Cynomolgus) | Oral (14-day dosing) | [redacted] | VPT1215/2013 | 4.2.3.2 |
| Toxicokinetics | Monkey (Cynomolgus) | Oral (28-day dosing) | [redacted] | VPT1578/2013 | 4.2.3.2 |
| Toxicokinetics | Monkey (Cynomolgus) | Oral (85-day dosing) | [redacted] | 2021010 | 4.2.3.2 |
| **Distribution** | | | | | |
| Quantitative whole-body autoradiography | Rat (Sprague Dawley) | Oral (single dose) | [redacted] | B140170 | 4.2.2.3 |
| Quantitative whole-body autoradiography | Rat (Long-Evans) | Oral (single dose) | [redacted] | B140171 | 4.2.2.3 |
| Plasma protein binding | Plasma (CD-1 mouse, Sprague Dawley rat, Cynomolgus monkey, Human) | In vitro | [redacted] | VPT1218/2013 | 4.2.2.3 |
| Blood partitioning | Human blood | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-BPR | 4.2.2.3 |
| Reproduction toxicology | Rat (Sprague Dawley) | Oral (dosed for 83 [males] or 21 to 34 [females] consecutive days) | [redacted] | 02049-20003 | 4.2.3.5 |
| Reproduction toxicology | Rat (Sprague Dawley) | Oral (12-day dosing from GD6 to GD17) | [redacted] | 02049-20004 | 4.2.3.5 |
| Reproduction toxicology | Rabbit (New Zealand White) | Oral (14-day dosing from GD6 to GD19) | [redacted] | T2102034 | 4.2.3.5 |

**Table 2.6.5.1-2: Pharmacokinetics Overview**

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Test Facility | Report Number | CTD Location |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolism** | | | | | |
| Metabolite profiling | Cryopreserved hepatocytes (Sprague Dawley rat, Cynomolgus monkey, Human) | In vitro | [redacted] | [redacted]1406/20[redacted] | 4.2.2.4 |
| Reaction phenotyping | Recombinant human CYP enzymes | In vitro | [redacted] | [redacted]1407/20[redacted] | 4.2.2.4 |
| Reaction phenotyping | Human liver microsomes | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-PNT | 4.2.2.4 |
| Structure elucidation of metabolites in human plasma | Human plasma | Oral | [redacted] | [redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01 | 4.2.2.4 |
| Cytochrome P450 inhibition | Human liver microsomes | In vitro | [redacted] | [redacted]1184/20[redacted] | 4.2.2.4 |
| Induction potential on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 | Human cryopreserved hepatocytes | In vitro | [redacted] | 423090-20210624-HI | 4.2.2.4 |
| **Pharmacokinetic Drug Interactions** | | | | | |
| Permeability across the Caco-2 cell | Caco-2 cell monolayer | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-Caco2 | 4.2.2.6 |
| Transcellular transport via P-gp and BCRP | Caco-2 cell monolayer | In vitro | [redacted] | [redacted]13-[redacted]0053-[redacted]01 | 4.2.2.6 |
| Inhibitory potential on BCRP | Caco-2 cells | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-BCRPI | 4.2.2.6 |
| Inhibitory potential on P-gp | MDR1-MDCK II cells | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-MDPGPI | 4.2.2.6 |
| Substrate potential for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters | HEK293-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporter transfected cells and HEK293-MOCK cells | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-TU | 4.2.2.6 |
| Inhibitory potential on OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, | HEK293-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, | In vitro | [redacted] | 423090-20[redacted]-TI | 4.2.2.6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MATE1 and MATE2-K transporters | OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K cells | | | | |

BCRP = breast cancer resistance protein; CTD = Common Technical Document; CYP = cytochrome P450; GD = Gestational Day; HEK = human embryonic kidney; MATE = multidrug and toxin extrusion; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR = multidrug resistance protein; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein.

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

**Table 2.6.5.2-1: Analytical Methods and Validation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Test Article:** | Taletrectinib adipate | Taletrectinib | Taletrectinib adipate |
| **Species:** | Rat | Rat | Rat |
| **Matrix:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Method:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **Validation Parameters:** | | | |
| **Standard Curve Range:** | 1 to 1000 ng/mL | 2 to 2000 ng/mL | 5 to 1000 ng/mL |
| **Precision:** | | | |
| **Inter-assay:** | ≤ 3.4% | ≤ 6.99 (%RSD) | 2.35% to 11.16% |
| **Accuracy:** | | | |
| **Inter-assay:** | 95.9 to 102.8 (%) | 4.27 to 8.46 (%RE) | -3.26% to 1.98% |
| **Stability:** | | | |
| **Freeze-thaw:** | 3 cycles at -20°C to RT | 3 cycles at -30 to -10°C to RT;<br>5 cycles at -90 to -60°C to RT | NE |
| **Report Number:** | [redacted]1528/20[redacted] | 02049-20002 | 20[redacted]003 |
| **CTD Location** | 4.2.2.1 | 4.2.2.1 | 4.2.2.1 |

CTD = Common Technical Document; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; NE = not evaluated; RE = relative error; RSD = relative standard deviation; RT = room temperature.

| **Table 2.6.5.2-2: Analytical Methods and Validation** | | | |
|---|---|---|---|
| **Test Article:** | Taletrectinib adipate | Taletrectinib adipate | Taletrectinib adipate |
| **Species:** | Rabbit | Monkey | Monkey |
| **Matrix:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Method:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **Validation Parameters:** | | | |
| **Standard Curve Range:** | 1 to 1000 ng/mL | 0.5 to 500 ng/mL | 5 to 1000 ng/mL |
| **Precision:** | | | |
| **Inter-assay:** | 3.34 to 10.71 (%CV) | ≤ 3.2 (%) | 1.85 to 7.29 (%CV) |
| **Accuracy:** | | | |
| **Inter-assay:** | -2.82 to 9.85 (%Bias) | 98.0 to 101.8 (%) | -0.37 to 4.93 (%) |
| **Stability:** | | | |
| **Freeze-thaw:** | 5 cycles at -20±5°C to RT | 3 cycles at -20°C to RT | NE |
| **Report Number:** | M[redacted]02002 | [redacted]1562/20[redacted] | 20[redacted]004 |
| **CTD Location** | 4.2.2.1 | 4.2.2.1 | 4.2.2.1 |

CTD = Common Technical Document; CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; NE = not evaluated; RT = room temperature.

## 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

**Table 2.6.5.3-1: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** | |
| **Species/Strain:** | Rat/Sprague Dawley | | | | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | 9[a]+2[b] males | | | | | |
| **Feeding Condition:** | Fasted (food given after 4 hours post-dose) | | | | | |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | | | | | |
| **Method of Administration:** | Oral | | | | | |
| **Dose:** | 30 mg/kg | | | | | |
| **Analyte:** | DS-6051a | | | | | |
| **Assay:** | LC-MS/MS | | | | | |
| **PK parameters:** | **$T_{max}$ (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | **$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)** | **AUC/Dose (h·kg·ng/mL/mg)** | **$MRT_t$ (h)** |
| | 4.00 | 550 | 4176 | 4213 | 140 | 7.01 |
| **Report Number:** | AB165761 | | | | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; $MRT_t$ = mean residence time from time zero to the final measurement time; PK = pharmacokinetic.

[a] Plasma collection at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hour(s).

[b] Drug-free plasma and tissue collection obtained from blank animals.

**Table 2.6.5.3-2: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS001-U)**

| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 6.00<br>[2.00 – 8.00] | 6.00<br>[4.00 – 8.00] | 24.00<br>[24.00 – 24.00] | 2.00<br>[2.00 – 2.00] | 6.00<br>[2.00 – 24.00] | 24.00<br>[8.00 – 24.00] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 469 ± 33.0<br>[431 – 494] | 546 ± 72.9<br>[483 – 626] | 1030 ± 197<br>[913 – 1260] | 737 ± 38.7<br>[702 – 779] | 541 ± 140<br>[391 – 669] | 918 ± 323<br>[588 – 1230] |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 6720 ± 1020<br>[5760 – 7790] | 9520 ± 813<br>[8610 – 10200] | 17700 ± 2290<br>[15600 – 20100] | 8710 ± 746<br>[7890 – 9340] | 9620 ± 3340<br>[5930 – 12400] | 16400 ± 3590<br>[12700 – 19900] |
| **Report Number:** | [redacted]1259/20[redacted] | | | | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.

Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on Day 1 of a 14-day repeat-dose study.

[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range so that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.

**Table 2.6.5.3-3: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS101)**

| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 100 | 10 | 30 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4.00<br>[4.00 – 6.00] | 4.00<br>[2.00 – 4.00] | 8.00<br>[8.00 – 8.00] | 4.00<br>[2.00 – 4.00] | 2.00<br>[2.00 – 2.00] | 2.00<br>[2.00 – 2.00] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 58.1 ± 10.8<br>[46.4 – 67.7] | 322 ± 38.7<br>[291 – 366] | 634 ± 35.7<br>[594 – 661] | 94.6 ± 30.8<br>[59.8– 119] | 585 ± 21.7<br>[566 – 609] | 770 ± 108<br>[680 – 890] |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 608 ± 172<br>[433 – 776] | 3730 ± 365<br>[3440 – 4140] | 9620 ± 2060<br>[7360 – 11400] | 833 ± 245<br>[581 – 1070] | 5360 ± 256<br>[5160 – 5650] | 12700 ± 2690<br>[11100 – 15800] |
| **Report Number:** | VPT1473/2013 | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC, methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.

Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on Day 1 of a 28-day repeat-dose study.

[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range so that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.

[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 h post dose.

**Table 2.6.5.3-4: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/4; F/4 (combined data) | M/4; F/4 (combined data) | M/4; F/4 (combined data) |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 20 | 65 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4 ± 0 | 3 ± 1 | 6 ± 3 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 159.82 ± 51.85 | 540.89 ± 8.44 | 720.45 ± 7.80 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 1120.06 ± 630.01 | 5630.12 ± 155.81 | 8267.46 ± 847.92 |
| **$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)** | 1645.47 | 5947.65±299.66 | 10483.69 |
| **$V_z$ (mL/kg)** | 93100.29 | 81500.35±9412.64 | 114742.10 |
| **CL (mL/h/kg)** | 12154.62 | 10942.57±551.33 | 9538.63 |
| **Report Number:** | 2021009 | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity; CL = clearance; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration; $V_z$ = volume of distribution during the terminal phase.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Parameters determined on Day 1 of an 85-day repeat-dose study.
[a] The overall $T_{max}$ was taken as the median.

**Table 2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS001-U)**

| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/2 | M/2 | M/2 | M/2 | F/2 | F/2 | F/2 | F/2 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 30 | 100 | 300 | 1000 | 30 | 100 | 300 | 1000 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4.00 – 6.00 | 8.00 – 24.00 | 4.00 – 24.00 | 4.00 – 6.00 | 6.00 – 8.00 | 4.00 – 6.00 | 6.00 – 8.00 | 0.50 – 8.00 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 130 – 352 | 270 – 391 | 260 – 412 | 357 – 663 | 266 – 641 | 489 – 675 | 123 – 443 | 313 – 1430 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 1770 – 4670 | 4290 – 7760 | 3570 – 7340 | 4090 – 9300 | 3370 – 9860 | 6510 – 8030 | 2140 – 6970 | 4710 – 6300* |
| **Report Number:** | VPT1215/2013 | | | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Values presented are range and not mean ± standard deviation as the data are derived from only 2 animals. Parameters determined on day 1 of a 14-day repeat-dose study.
[a] Range in order that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.
[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 hours post dose, except where marked; * indicating 6 hours.

**Table 2.6.5.3-6: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS101)**

| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 100 | 10 | 30 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4.00<br>[4.00 – 6.00] | 6.00<br>[6.00 – 8.00] | 4.00<br>[2.00 – 8.00] | 6.00<br>[4.00 – 6.00] | 8.00<br>[4.00 – 8.00] | 6.00<br>[4.00 – 6.00] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 171 ± 84.8<br>[104 – 266] | 249 ± 92.1<br>[159 – 343] | 485 ± 239<br>[280 – 748] | 123 ± 53.5<br>[62.7– 164] | 455 ± 47.0<br>[401 – 488] | 324 ± 122<br>[206 – 450] |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 1930 ± 570<br>[1320 – 2450] | 3560 ± 1260<br>[2270 – 4790] | 6560 ± 3290<br>[4250 – 10300] | 1560 ± 726<br>[775 – 2210] | 6670 ± 1200<br>[5290 – 7480] | 4260 ± 1240<br>[3140 – 5600] |
| **Report Number:** | VPT1578/2013 | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on Day 1 of a 28-day repeat-dose study.
[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range in order that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.
[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 h post dose.

**Table 2.6.5.3-7: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/5; F/5 (combined data) | M/5; F/5 (combined data) | M/5; F/5 (combined data) |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 48 or 60[a] |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **$T_{max}$ (h)[b]** | 2 ± 1 | 6 ± 6 | 8 ± 8 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 174.95 ± 146.97 | 649.19 ± 469.17 | 935.75 ± 555.40 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 2081.18 ± 1357.48 | 8905.66 ± 4293.54 | 14998.00 ± 6368.60 |
| **$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)** | 2872.30±1672.46 | 21639.08 | 32579.77 |
| **$V_z$ (mL/kg)** | 69651.57±33473.05 | 11992.15 | 26141.03 |
| **CL (mL/h/kg)** | 4556.50±2360.91 | 1386.38 | 1841.63 |
| **$t_{1/2}$ (h)** | 10.94±2.91 | 6.00 | 9.84 |
| **Report Number:** | 2021010 | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity; CL = clearance; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MC = methyl cellulose; M = male; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration; $V_z$ = volume of distribution during the terminal phase.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Parameters determined on Day 1 of an 85-day repeat-dose study.
[a] The high dose was 60 mg/kg/day starting from Day 1 to 10 in males and Day 1 to 9 in females, and then was decreased to 48 mg/kg/day until necropsy due to intolerance seen in the high dose animals.
[b] The overall $T_{max}$ was taken as the median.

## 2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

**Table 2.6.5.4-1: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS001-U)**

| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 2.00<br>[2.00 – 8.00] | - | - | 2.00<br>[1.00 – 2.00] | - | - |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 569 ± 34.0<br>[530 – 590] | - | - | 748 ± 184<br>[579 – 944] | - | - |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 9440 ± 1610<br>[8090 – 11200] | - | - | 9070 ± 2520<br>[6640 – 11700] | - | - |
| **$AUC_{0-48}$ (ng·h/mL)** | 12800± 2690<br>[10700 – 15800] | - | - | 12700± 4110<br>[8360 – 16500] | - | - |
| **Report Number:** | [redacted]1259/20[redacted] | | | | | |

- = Dose group euthanized prior to day 14; $AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{0-48}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 48 hours; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on day 14 of a 14-day repeat-dose study.
[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range so that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.

**Table 2.6.5.4-2: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS101)**

| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 100 | 10 | 30 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4.00<br>[4.00 – 4.00] | 2.00<br>[2.00 – 2.00] | 2.00<br>[2.00 – 4.00] | 4.00<br>[4.00 – 4.00] | 2.00<br>[2.00 – 4.00] | 2.00<br>[2.00 – 2.00] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 116 ± 6.68<br>[108 – 121] | 427 ± 62.7<br>[372 – 495] | 1270 ± 203<br>[1120 – 1500] | 115 ± 50.2<br>[80.9 – 173] | 596 ± 269<br>[422 – 906] | 1390 ± 253<br>[1180 – 1670] |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 1330 ± 216<br>[1080 – 1490] | 4820 ± 1040<br>[3710 – 5780] | 24900 ± 5220<br>[21700 – 31000] | 1110 ± 381<br>[855 – 1550] | 6360 ± 1680<br>[5340 – 8300] | 26900 ± 2570<br>[24000 – 29100] |
| **Report Number:** | VPT1473/2013 | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on Day 28 of a 28-day repeat-dose study.
[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range in order that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.
[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 h post dose.

**Table 2.6.5.4-3: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/4; F/4 (combined data) | M/4; F/4 (combined data) | M/4; F/4 (combined data) |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 20 | 65 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 2 ± 0 | 3 ± 1 | 6 ± 3 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 596.53 ± 54.02 | 1618.99 ± 1.27 | 1855.52 ± 235.88 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 4806.60 ± 645.35 | 25191.81 ± 3002.03 | 34735.81 ± 2702.11 |
| **$AUC_{0-72}$ (ng·h/mL)** | 5709.68 ± 633.21 | 37046.03 ± 1167.63 | 62588.16 ± 2541.89 |
| **$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)** | 5848.29 ± 640.07 | 39278.78 ± 529.59 | 72604.84 ± 5188.79 |
| **$V_z$ (mL/kg)** | 70958.66 ± 13088.93 | 63773.85 ± 15923.62 | 102719.03 ± 16719.93 |
| **CL (mL/h/kg)** | 4198.79 ± 563.75 | 2598.66 ± 309.67 | 2887.61 ± 224.63 |
| **Report Number:** | 2021009 | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{0-72}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 72 hours; $AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity; CL = clearance; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration; $V_z$ = volume of distribution during the terminal phase.
Additional Information: Mean ± standard deviation reported. Parameters determined on Day 85 of an 85-day repeat-dose study.
[a] Median ± standard deviation is reported so that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.

**Table 2.6.5.4-4: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS001-U)**

| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/2 | M/2 | M/2 | M/2 | F/2 | F/2 | F/2 | F/2 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) | Oral (once daily for 14 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 30 | 100 | 300 | 1000 | 30 | 100 | 300 | 1000 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 4.00 – 6.00 | 6.00[b] | 2.00 – 4.00 | -[c] | 4.00[b] | 4.00 – 8.00 | 2.00 – 6.00 | -[c] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 83.2 – 240 | 264 – 272 | 267 – 611 | -[c] | 103 – 414 | 489 – 560 | 152 – 825 | -[c] |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[d]** | 1490 – 5230 | 6160 – 7930 | 7950 – 11300 | -[c] | 1800 – 10100 | 10500 – 16900 | 4140* – 4610 | -[c] |
| **Report Number:** | VPT1215/2013 | | | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Parameters determined on Day 14 of a 14-day repeat-dose study. Values presented are range and not mean ± standard deviation as the data are derived from only 2 animals.
[a] Range reported.
[b] Individual value (range not reported since minimum and maximum values are identical).
[c] 1000 mg/kg/day was originally selected as the high dose, however following the first administration; the dose was not tolerated and was subsequently reduced to 300 mg/kg/day after a washout period of 7 days.
[d] Where t, the last quantifiable time point was 48 hours post dose, except where marked; * indicating 6 hours.

**Table 2.6.5.4-5: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: RS101)**

| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/3 | M/3 | M/3 | F/3 | F/3 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) | Oral (once daily for 28 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 100 | 10 | 30 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)[a]** | 6.00<br>[6.00 – 6.00] | 6.00<br>[6.00 – 6.00] | 4.00<br>[4.00 – 6.00] | 6.00<br>[2.00 – 6.00] | 6.00<br>[6.00 – 8.00] | 6.00<br>[4.00 – 8.00] |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 151 ± 32.4<br>[117 – 182] | 304 ± 125<br>[180 – 430] | 427 ± 247<br>[232 – 705] | 138 ± 70.8<br>[74.0 – 214] | 463 ± 153<br>[374 – 639] | 601 ± 86.1<br>[512 – 684] |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 2130 ± 352<br>[1730 – 2390] | 4220 ± 1200<br>[2890 – 5240] | 6590 ± 3300<br>[4070 – 10300] | 1880 ± 1200<br>[863 – 3200] | 6600 ± 2250<br>[4920 – 9160] | 10000 ± 2010<br>[8690 – 12400] |
| **Report Number:** | VPT1578/2013 | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation and range values reported. Parameters determined on Day 28 of a 28-day repeat-dose study.
[a] Median and range are reported rather than mean ± standard deviation and range so that $T_{max}$ values correspond to actual sampling time points.
[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 h post dose.

**Table 2.6.5.4-6: Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Dose**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Monkey/Cynomolgus** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/5; F/5 (combined data) | M/5; F/5 (combined data) | M/5; F/5 (combined data) |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) | Oral (once daily for 85 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 10 | 30 | 48 or 60[a] |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **$T_{max}$ (h)[b]** | 3 ± 1 | 4 ± 3 | 4 ± 2 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 245.97 ± 71.09 | 813.04 ± 454.36 | 1023.19 ± 229.00 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 3424.25 ± 687.30 | 13941.54 ± 5539.35[c] | 20383.30 ± 5624.45[c] |
| **$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)** | 5586.41±1209.29 | 38221.26±18684.90 | 64084.26±24099.39 |
| **$V_z$ (mL/kg)** | 79233.74±38344.77 | 129530.01±85529.38 | 167767.41±50549.97 |
| **CL (mL/h/kg)** | 3034.68±640.50 | 2415.81±792.47 | 2478.33±531.01 |
| **$t_{1/2}$ (h)** | 17.69±6.27 | 36.08±20.53 | 43.89±13.19 |
| **Report Number:** | 2021010 | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to infinity; CL = clearance; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; TK = toxicokinetics; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration; $V_z$ = volume of distribution during the terminal phase.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Parameters determined on Day 85 of an 85-day repeat-dose study.
[a] The high dose was 60 mg/kg/day starting from Day 1 to 10 in males and Day 1 to 9 in females, and then was decreased to 48 mg/kg/day until necropsy due to intolerance seen in the high dose animals.
[b] The overall $T_{max}$ was taken as the median.
[c] n = 9 in the last TK middle dose group, 1 monkey died; n=7 in the last TK high-dose group, 3 monkeys died.

## 2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

**Table 2.6.5.5-1: Quantitative Whole-body and Brain Section Autoradiography after a Single Oral Administration of [$^{14}$C] DS-6051a to Male Albino Rats**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number: CP-3981), Taletrectinib (Lot Number: A214-6520-06)**
**Report Number: B140170**

| | |
|---|---|
| **Species/Strain:** | Rat/Sprague Dawley |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/1 at each time point |
| **Feeding Condition:** | Fasted |
| **Vehicle:** | 24% HPβ-CD, 1 mol/L HCl, 4.5% mannitol and 200 mM lactate (25:5:60:10 v/v/v/v) |
| **Method of Administration:** | Oral |
| **Dose:** | 30 mg/kg |
| **Radionuclide:** | $^{14}$C |
| **Specific Activity:** | 2.41 MBq/mg |
| **Sampling Time:** | 1, 4, 8, 24, 72 and 168 h post dose |
| **Analyte:** | Radioactivity |
| **Assay:** | QWBA and brain section autoradiography |

| **Concentration (ng eq./g) (Tissue/Blood ratio, $K_b$)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tissues/Organs** | **1 h** | **4 h** | **8 h** | **24 h** | **72 h** | **168 h** |
| **Blood** | BLQ (NC) | 3870 (1.00) | 2410 (1.00) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Cerebrum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Cerebellum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Choroid plexus** | 3410 (NC) | 34600 (8.94) | 20200 (8.38) | 6190 (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Pituitary** | 2850 (NC) | 55100 (14.24) | 63000 (26.14) | 28200 (NC) | 5940 (NC) | 10300 (NC) |
| **Eyeball** | BLQ (NC) | 1660 (0.43) | 1420 (0.59) | BLQ (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Harderian gland** | 674 (NC) | 15100 (3.90) | 21500 (8.92) | 11700 (NC) | 9720 (NC) | 855 (NC) |
| **Submaxillary gland** | 3260 (NC) | 34900 (9.02) | 39900 (16.56) | 3790 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |

| Concentration (ng eq./g) (Tissue/Blood ratio, $K_b$) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tissues/Organs** | **1 h** | **4 h** | **8 h** | **24 h** | **72 h** | **168 h** |
| **Thyroid** | 6090 (NC) | 25500 (6.59) | 50400 (20.91) | 1960 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Thymus** | 759 (NC) | 11600 (3.00) | 14400 (5.98) | 3520 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Heart** | 3310 (NC) | 16400 (4.24) | 12200 (5.06) | 1100 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Lung** | 5400 (NC) | 51700 (13.36) | 65800 (27.30) | 5750 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Liver** | 19700 (NC) | 55700 (14.39) | 36700 (15.23) | 4040 (NC) | 1490 (NC) | 563 (NC) |
| **Kidney** | 6570 (NC) | 33700 (8.71) | 26400 (10.95) | 3130 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Adrenal** | 6300 (NC) | 87800 (22.69) | 64800 (26.89) | 9520 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Spleen** | 7260 (NC) | 63400 (16.38) | 64300 (26.68) | 7080 (NC) | 815 (NC) | BLQ (NC) |
| **Pancreas** | 4600 (NC) | 28300 (7.31) | 18300 (7.59) | 1740 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Prostate** | 680 (NC) | 5420 (1.40) | 15000 (6.22) | 1470 (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Testis** | BLQ (NC) | 1570 (0.41) | 1130 (0.47) | 694 (NC) | 821 (NC) | BLQ (NC) |
| **Epididymis** | BLQ (NC) | 2640 (0.68) | 1180 (0.49) | 1020 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Skin** | 656 (NC) | 5410 (1.40) | 8320 (3.45) | 6880 (NC) | 1310 (NC) | BLQ (NC) |
| **Skeletal muscle** | 1220 (NC) | 11300 (2.92) | 11500 (4.77) | 856 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Bone (femur)** | BLQ (NC) | 1110 (0.29) | 1870 (0.78) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Bone marrow (femur)** | 1770 (NC) | 26400 (6.82) | 32600 (13.53) | 3140 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **White adipose tissue** | BLQ (NC) | 2520 (0.65) | 2900 (1.20) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Brown adipose tissue** | 2000 (NC) | 20100 (5.19) | 19900 (8.26) | 1300 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Bladder** | 587 (NC) | 24200 (6.25) | 8810 (3.66) | 12100 (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Urine in bladder** | 3580 (NC) | 203000 (52.45) | 29200 (12.12) | 4840 (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Stomach** | 9110 (NC) | 28400 (7.34) | 14800 (6.14) | 1790 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Small intestine** | 10700 (NC) | 26900 (6.95) | 67200 (27.88) | 6560 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Large intestine** | 779 (NC) | 13800 (3.57) | 14800 (6.14) | 6340 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |

| Concentration (ng eq./g) (Tissue/Blood ratio, $K_b$) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tissues/Organs** | **1 h** | **4 h** | **8 h** | **24 h** | **72 h** | **168 h** |
| **Contents of stomach** | AUQ (NC) | AUQ (NC) | 4970 (2.06) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Contents of small intestine** | AUQ (NC) | AUQ (NC) | AUQ (NC) | 29700 (NC) | 1000 (NC) | NA (NC) |
| **Contents of large intestine** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | AUQ (NC) | AUQ (NC) | 2370 (NC) | NA (NC) |
| | | | | | | |
| **Brain region** | **4 h** | **8 h** | **24 h** | | | |
| **Blood** | 3160 (1.00) | 3120 (1.00) | BLQ (NC) | | | |
| **Cerebrum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Cerebellum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Midbrain** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Diencephalon** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Medulla oblongata** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Pituitary** | 20100 (6.36) | 73900 (23.69) | 3480 (NC) | | | |
| **Hippocampus** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Striatum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | | | |
| **Choroid plexus**[a] | 13200 (4.18) | 12800 (4.10) | 5420 (NC) | | | |
| **Pineal body** | NA (NC) | 59000 (18.91) | 7080 (NC) | | | |

AUQ = above the upper limit of quantification; BLQ = below the lower limit of quantification; F = female; HCl = hydrochloric acid; HPβ-CD = 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; QWBA = quantitative whole-body autoradiography; v= volume.
Note: Values in parentheses are expressed as the ratio of tissue concentration to blood concentration. AUQ > 273000 ng eq./g. BLQ < 558 ng eq./g.
[a] The radioactivity concentration in the choroid plexus was expressed as the mean value of the lateral ventricle and third ventricle.

**Table 2.6.5.5-2: Quantitative Whole-Body Autoradiography and Radioactivity Concentration After a Single Oral Administration of [$^{14}$C]Taletrectinib to Male Pigmented Rats**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number: CP-3981), Taletrectinib (Lot Number: A214-6520-06)**
**Report Number: B140171**

| | |
|---|---|
| **Species/Strain:** | Rat/Long-Evans |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/1 at each time point |
| **Feeding Condition:** | Fasted |
| **Vehicle:** | 24% HPβ-CD, 1 mol/L HCl, 4.5% mannitol and 200 mM lactate (25:5:60:10 v/v/v/v) |
| **Method of Administration:** | Oral |
| **Dose:** | 30 mg/kg |
| **Radionuclide:** | $^{14}$C |
| **Specific Activity:** | 2.41 MBq/mg |
| **Sampling Time for QWBA:** | 1, 4, 8, 24, 72 and 168 h post dose |
| **Sampling Time for Eye:** | 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336, 504 and 672 h post dose |
| **Analyte:** | Radioactivity |
| **Assay:** | QWBA for tissues, and eyeball by tissue extirpation method |

| **Tissues/Organs** | **Concentration (ng eq./g) (Tissue/Blood ratio, $K_b$)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1 h** | **4 h** | **8 h** | **24 h** | **72 h** | **168 h** |
| **Blood** | 2150 (1.00) | 5200 (1.00) | 1620 (1.00) | BLQ (NC) | NA (NC) | NA (NC) |
| **Cerebrum** | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Choroid plexus** | 11400 (5.30) | 20100 (3.87) | 11000 (6.79) | 6760 (NC) | 1080 (NC) | NA (NC) |
| **Pituitary** | 13600 (6.33) | 41000 (7.88) | 59500 (36.73) | 43400 (NC) | 27700 (NC) | 3790 (NC) |
| **Eyeball** | 3350 (1.56) | 8800 (1.69) | 19200 (11.85) | 24300 (NC) | 34000 (NC) | 31900 (NC) |
| **Heart** | 9910 (4.61) | 15400 (2.96) | 8250 (5.09) | 1340 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Lung** | 24700 (11.49) | 48200 (9.27) | 35700 (22.04) | 5220 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |

| Tissues/Organs | Concentration (ng eq./g) (Tissue/Blood ratio, $K_b$) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h |
| **Liver** | 43500 (20.23) | 51100 (9.83) | 21500 (13.27) | 4180 (NC) | 1260 (NC) | BLQ (NC) |
| **Kidney** | 21100 (9.81) | 27800 (5.35) | 18600 (11.48) | 2630 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Adrenal** | 38700 (18.00) | 50500 (9.71) | 48400 (29.88) | 9230 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |
| **Spleen** | 29800 (13.86) | 51200 (9.85) | 51700 (31.91) | 6820 (NC) | 890 (NC) | BLQ (NC) |
| **Testis** | BLQ (NC) | 1230 (0.24) | 1150 (0.71) | 1120 (NC) | 772 (NC) | 770 (NC) |
| **Skin (non-pigmented)** | 2110 (0.98) | 3690 (0.71) | 5420 (3.35) | 1600 (NC) | BLQ (NC) | BLQ (NC) |
| **Skin (pigmented)** | 1970 (0.92) | 4950 (0.95) | 6230 (3.85) | 2040 (NC) | 2310 (NC) | 839 (NC) |
| **Skeletal muscle** | 6470 (3.01) | 9030 (1.74) | 7400 (4.57) | 851 (NC) | BLQ (NC) | NA (NC) |

BLQ = below the lower limit of quantification; F = female; HCl = hydrochloric acid; HPβ-CD = 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.
Note: Values in parentheses are expressed as the ratio of tissue concentration to blood concentration. BLQ < 558 ng eq./g

## 2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たん白結合及び血球移行

**Table 2.6.5.6-1: In Vitro Plasma Protein Binding of Taletrectinib Using Ultracentrifugation Method**

| | | |
|---|---|---|
| | | **Test Article: Taletrectinib (Lot Number: A214-6520-06)** |
| **Test System:** | Mouse/CD-1; Rat/Sprague Dawley; Monkey/Cynomolgus; Human/Blood Donor Unit | |
| **Test Article Concentration:** | 100, 1000, 10000 ng/mL | |
| **Method:** | Ultracentrifugation | |
| **Species/Strain** | **Concentration Tested (ng/mL)** | **% Plasma Protein Binding (Mean ± Standard Deviation)** |
| **Mouse/CD-1** | 100 | 94.28[a] |
| | 1000 | 93.91[a] |
| | 10000 | 94.04 ± 0.25 |
| **Rat/Sprague Dawley** | 100 | 97.21 ± 0.24 |
| | 1000 | 96.58 ± 0.39 |
| | 10000 | 95.88 ± 0.39 |
| **Monkey/Cynomolgus** | 100 | 95.09 ± 0.48 |
| | 1000 | 93.76 ± 0.42 |
| | 10000 | 90.72 ± 0.43 |
| **Human** | 100 | 96.50 [a] |
| | 1000 | 93.72 ± 0.58 |
| | 10000 | 92.60 [a] |
| **Report Number:** | VPT1218/2013 | |

[a] n < 3 due to protein contamination

**Table 2.6.5.6-2: Determination of the In Vitro Partitioning of Taletrectinib in Human Blood**

**Test Article: Taletrectinib adipate**
**Lot Number: CP0124073-02-05-01-22-01-RS**
**Report Number: 423090-20[redacted]-BPR**

| Compound | Species | Incubation Concentration | Time Point (minutes) | $K_{B/P}$ [a] Mean ± SD[b] | $K_{E/P}$[a] Mean ± SD[b] | Recovery (%) Mean ± SD[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Taletrectinib | Human | 100 ng/mL | 60 | 1.30 ± 0.01 | 1.61 ± 0.03 | 87.34 ± 3.82 |
| | | 300 ng/mL | | 1.29 ± 0.03 | 1.59 ± 0.06 | 90.02 ± 4.23 |
| | | 1000 ng/mL | | 1.44 ± 0.05 | 1.90 ± 0.11 | 99.01 ± 3.62 |
| Diclofenac | Human | 1 µM | 60 | 0.54 ± 0.01 | 0.07 ± 0.03 | 95.29 ± 2.02 |
| Chloroquine | Human | 1 µM | 60 | 4.09 ± 0.23 | 7.26 ± 0.47 | 91.91 ± 3.62 |

Note: Diclofenac was used as a negative control for low affinity to blood cells. Chloroquine was used as a positive control for high affinity to blood cells for Human.
[a] $K_{B/P}$ = blood-to-plasma ratio; $K_{E/P}$ = erythrocyte-to-plasma ratio.
[b] SD = Standard deviation

## 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

**Table 2.6.5.7-1: Toxicity Study on Fertility and Early Embryonic Development Reproductive After Repeated Oral Gavage Administration of Taletrectinib in Sprague Dawley Rats (Seg I)**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)**

| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | M/8 | M/8 | M/8 | F/8 | F/8 | F/8 |
| **Feeding Condition:** | Not stated | Not stated | Not stated | Not stated | Not stated | Not stated |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 83 days) | Oral (once daily for 83 days) | Oral (once daily for 83 days) | Oral (once daily for 21 to 34 days) | Oral (once daily for 21 to 34 days) | Oral (once daily for 21 to 34 days) |
| **Dose (mg/kg):** | 4 | 25 | 60 | 4 | 25 | 100 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | | | | |
| **Sampling Day:** | **First Day of Dosing** | | | | | |
| **$T_{max}$ (h)** | 4.250 ± 0.707 | 3.750 ± 1.982 | 3.500 ± 2.777 | 6.000 ± 1.852 | 4.750 ± 1.832 | 5.714 ± 2.928 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 14.816 ± 1.444 | 317.743 ± 75.327 | 512.501 ± 57.382 | 14.806 ± 2.874 | 343.155 ± 45.918 | 659.189 ± 121.665 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[a]** | 78.848 ± 8.023* | 3019.603 ± 644.912 | 6489.630 ± 1431.305 | 143.468 ± 103.232** | 4506.170 ± 805.970 | 10314.446 ± 1609.956 |
| **Sampling Day** | **Day 83** | **Day 83** | **Day 83** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** |
| **$T_{max}$ (h)** | 4.250 ± 0.707 | 4.000 ± 1.069 | 6.750 ± 1.832 | 4.250 ± 0.707 | 3.250 ± 1.035 | 1.571 ± 0.535 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 24.814 ± 5.909 | 289.328 ± 38.728 | 584.198 ± 160.681 | 16.746 ± 3.413 | 247.450 ± 36.065 | 823.517 ± 145.393 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[a]** | 239.099 ± 118.306*** | 3758.667 ± 526.038 | 9599.867 ± 2514.307 | 107.089 ± 45.548**** | 2745.008 ± 197.555 | 12784.837 ± 2813.169 |
| **Report Number:** | 02049-20003 | | | | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Data from a reproduction toxicology study. Parameters determined on the first and final day of dosing.
[a] Where t, the last quantifiable time point was 24 h post dose, except where marked; * indicating 8 hours, ** indicating 8 hours (5 animals) and 24 hours (3 animals), *** indicating 8 hours (3 animals) and 24 hours (5 animals), **** indicating 8 hours (7 animals) and 24 hours (1 animals).

**Table 2.6.5.7-2: Effects on Embryo-Fetal Development Reproductive Study With Taletrectinib via Oral Administration in Sprague Dawley Rats (Seg II)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Rat/Sprague Dawley** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | F/5 | F/5 | F/5 |
| **Feeding Condition:** | Fed | Fed | Fed |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 12 days) | Oral (once daily for 12 days) | Oral (once daily for 12 days) |
| **Dose (mg/kg)[a]:** | 7.35 | 22.1 | 73.5 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **Sampling Day** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** |
| **$T_{max}$ (h)** | 4.000 ± 0.000 | 5.600 ± 0.894 | 4.000 ± 1.414 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 27.168 ± 13.632 | 243.338 ± 82.151 | 546.312 ± 153.097 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 230.377 ± 161.207* | 2848.627 ± 666.875 | 7241.032 ± 1942.644 |
| **Sampling Day** | **Gestation Day 17** | **Gestation Day 17** | **Gestation Day 17** |
| **$T_{max}$ (h)** | 4.400 ± 2.191 | 4.400 ± 0.894 | 3.200 ± 1.789 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 96.290 ± 98.612 | 325.596 ± 79.314 | 982.200 ± 228.033 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)[b]** | 568.310 ± 168.296 | 3906.008 ± 895.142 | 12339.190 ± 2607.126 |
| **Accumulation ratio** | 4.473 ± 4.491 | 1.423 ± 0.453 | 1.897 ± 0.930 |
| **Report Number:** | 02049-20004 | | |

$AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Data from a reproduction toxicology study. Parameters determined on the first and final day of dosing.
[a] The dose levels of 10, 30 and 100 mg/kg were calculated as salt form, corresponding to free base form dose of 7.35, 22.1 and 73.5 mg/kg.
[b] Where t, the last quantifiable time point was 24 hours post dose, except where marked; * indicating 8 hours (3 animals) and 24 hours (2 animals).

| **Table 2.6.5.7-3: Embryo-Fetal Development Toxicity and Toxicokinetics Study of Taletrectinib by Oral Gavage in New Zealand Rabbits** | | | |
|---|---|---|---|
| | | | **Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-01-26-01)** |
| **Species/Strain:** | **Rabbit/New Zealand White** | | |
| **Sex (M/F)/Number of Animals:** | F/3 | F/4 | F/3 |
| **Feeding Condition:** | Not stated | Not stated | Not stated |
| **Vehicle/Formulation:** | 0.5% MC | 0.5% MC | 0.5% MC |
| **Method of Administration:** | Oral (once daily for 14 days)[a] | Oral (once daily for 14 days)[a] | Oral (once daily for 14 days )[a] |
| **Dose (mg/kg):** | 15 | 30 | 90 |
| **Sample:** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte:** | DS-6051a | DS-6051a | DS-6051a |
| **Assay:** | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| **PK Parameters:** | | | |
| **Sampling Day** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** | **Gestation Day 6** |
| **$T_{max}$ (h)** | 1.00 ± 0.87 | 3.25 ± 1.50 | 3.17 ± 4.19 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 31.53 ± 19.56 | 59.25 ± 32.10 | 248.43 ± 197.53 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 214.80 ± 154.69 | 507.50 ± 268.02 | 2333.00 ± 1745.58 |
| **Sampling Day** | **Gestation Day 19** | **Gestation Day 19** | **Gestation Day 19** |
| **$T_{max}$ (h)** | 1.00 ± 0.00 | 0.88 ± 0.25 | 1.67 ± 0.58 |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 66.37 ± 34.40 | 163.98 ± 99.33 | 445.67 ± 59.23 |
| **$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)** | 374.67 ± 169.62 | 915.75 ± 563.46 | 4649.33 ± 786.55 |
| **Report Number:** | T2102034 | | |

$AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = male; MC = methyl cellulose; PK = pharmacokinetic; $T_{max}$ = time of maximum plasma concentration.
Additional Information: Mean ± standard deviation values reported. Data from a reproduction toxicology study. Parameters determined on the first and final day of dosing.
[a] single dose was also administered on Gestation Day 28, with sampling at 2 hours to determine placental transfer. Data not presented.

### 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

## 2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

**Table 2.6.5.9-1: In Vitro Metabolite Profiling of [$^{14}$C]Taletrectinib in Rat, Cynomolgus Monkey and Human Cryopreserved Hepatocytes**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number CP-3981), Taletrectinib (Lot Number A214-6520-06)**
**Report Number: [redacted]1406/20[redacted]**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Metabolic profiling of taletrectinib |
| **Test System:** | Pooled rat (Sprague Dawley), monkey (Cynomolgus) and human (10 donors) cryopreserved hepatocytes obtained from male animals and mixed-sex donors |
| **Test Article Concentration:** | 10 µM |
| **Time:** | 0, 90, 150 min |
| **Method:** | Radio-LC analysis |

| **Peak ID** | **Proposed Biotransformation** | **Retention Time (min)** | **% Radioactivity (% Metabolism)[a]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Human** | | **Monkey** | | **Rat** | |
| | | | **t = 90'** | **t = 150'** | **t = 90'** | **t = 150'** | **t = 90'** | **t = 150'** |
| [$^{14}$C] Taletrectinib | Parent | 15.1 | 93.1 | 91.6 | 65.4 | 45.4 | 73.3 | 59.5 |
| A | - | 2.4 | ND | ND | BLQ | 1.2 (2.2) | ND | ND |
| M1 | A216-7041 N-dealkylation | 6.2 | BLQ | 0.7 (9.2) | 1.5 (4.4) | 2.6 (4.9) | 4.9 (19.1) | 6.2 (15.8) |
| M2 | N-dealkylation + acetylation | 8.6 | ND | ND | ND | ND | 1.4 (5.4) | 2.2 (5.5) |
| M3 | Oxidation + glucuronidation | 11.7 | ND | ND | BLQ | 1.0 (1.9) | BLQ | 1.1 (2.7) |
| M4/M5 | Oxidation + glucuronidation/ N-dealkylation + acetylation | 12.3 | BLQ | BLQ | BLQ | 1.4 (2.6) | 1.8[b] (6.8) | 2.7[b] (6.8) |
| M6 | Glucuronidation | 13.3 | ND | ND | 16.3 (48.3) | 26.3 (48.9) | MD | BLQ |
| M7/M8/M9 | Glutathione conjugation/ O-dealkylation + glucuronidation/ N-dealkylation + di-acetylation | 14.6 | BLQ[c] | BLQ[c] | BLQ[d] | BLQ[d] | 1.1 (4.2) | 1.8 (4.6) |
| M10/M11/M12 | Oxidation/ Oxidation/ Acetylation + oxidation + glucuronidation | 16.3 | 3.4[e] (55.9) | 4.0[e] (52.4) | 9.1[e] (26.9) | 13.2 (24.6)[e] | 3.7 (14.5) | 5.3 (13.4) |
| M13/M14 | Acetylation + oxidation + sulfation/ Oxidation + sulfation | 18.4 | MD[f] | MD[f] | BLQ[f] | 1.3[f] (2.5) | BLQ | 1.2 (3.1) |
| M15 | Acetylation + oxidation + glucuronidation | 19.1 | ND | ND | ND | ND | BLQ | 1.2 (2.9) |
| M16/M17/M18/ M19 | Acetylation + oxidation/ Acetylation + glucuronidation/ Unknown glucuronidation/ Acetylation + oxidation + glucuronidation | 19.9 | ND | ND | 1.3[g] (3.7) | 1.8[g] (3.3) | 1.0[h] (3.8) | 2.6[i] (6.5) |
| M20* | A216-2378 Acetylation | 23.3 | 1.1 (17.1) | 1.3 (17.2) | BLQ | BLQ | 5.7 (22.0) | 6.8 (17.2) |
| M21/M22 | Acetylation + oxidation + glucuronidation/ Acetylation + oxidation | 23.9 | BLQ[j] | BLQ[j] | BLQ[j] | BLQ[j] | 1.7[j] (6.6) | 2.0 (5.1) |
| M23 | Acetylation + oxidation + sulfation | 25.7 | ND | ND | ND | ND | BLQ | 1.4 (3.5) |
| % Parent Turnover[k] | | | 6.1 | 7.7 | 33.6 | 53.7 | 25.8 | 39.5 |
| Quantification Limit | | | 0.9 (15.2) | 0.7 (9.1) | 0.9 (2.6) | 0.7 (1.4) | 0.9 (3.3) | 0.7 (1.8) |

BLQ = below the lower limit of quantification; LC = liquid chromatography; MD = metabolite detected by LC-MS only; MS = mass spectrometry; ND = metabolite not detected by both MS and radio-detection; t = length of incubation (minutes).
Additional information: Quantification limit set to 810 cpm/peak and then represented as % total metabolism
* Detected also in the no cell medium incubation only as BLQ
[a] Percent of total metabolism = % of metabolite (as total run area) / % of parent turnover * 100, [b] M5 only, M4 not detected, [c] M8 only, M7 and M9 not detected, [d] M8 and M7 only, M9 not detected, [e] M10 only, M11 and M12 not detected, [f] M14 only, M13 not detected, [g] M17 and M18 only, M16 and M19 not detected, [h] M16 and M17 only, M18 and M19 not detected, [i] M16, M17 and M19 only, M18 not detected, [j] M22 only, M21 not detected, [k] Percent of parent at time (0) - % of unchanged parent at time (t) (as % total run area)

**Table 2.6.5.9-2: In Vitro CYP Identification Study of [$^{14}$C] Taletrectinib in Recombinant Human CYP Enzymes**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number: CP-3981)**
**Report Number: [redacted]1407/20[redacted]**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Reaction phenotyping |
| **Test System:** | Recombinant human CYP enzymes (Supersomes™) containing individually over-expressed human CYP450 enzymes, derived from baculovirus-infected insect cells |
| **Test Article Concentration:** | 10 µM |
| **Method:** | Radio-LC analysis |

| CYP | [$^{14}$C] Taletrectinib (%) | |
|---|---|---|
| | t = 0 min | t = 30 min |
| 1A2 | 97.6 | 93.01 |
| 2A6 | 99.9 | 99.6 |
| 2B6 | 96.3 | 98.8 |
| 2C8 | 99.6 | 99.3 |
| 2C9 | 99.2 | 98.2 |
| 2C19 | 99.2 | 97.6 |
| 2D6 | 98.4 | 97.3 |
| 2E1 | 98.9 | 99.4 |
| 3A4 | 99.5 | 79.2 |
| 3A5 | 99.1 | 87.7 |
| b5 | 99.0 | 99.0 |
| Insect Control | 99.9 | 99.9 |

CYP = cytochrome P450; LC= liquid chromatography; t = time.
Additional Information: CYP3A4 and CYP3A5 produced > 10% metabolism of taletrectinib in this in vitro system. All other enzymes did not metabolize taletrectinib. For the control incubation, Baculovirus-insect cell expressed with cDNA expressed either human reductase or human cytochrome b5 (Gentest), was used.

**Table 2.6.5.9-3: In Vitro CYP Identification Study of AB-106 in Human Liver Microsomes**

**Test Article: Taletrectinib adipate**
**Lot Number: CPo124073-02-05-02-49-01**
**Report Number: 423090-20[redacted]-PNT**

| | |
|---|---|
| **Study Type:** | Reaction phenotyping |
| **Test System:** | Pooled human liver microsomes |
| **Test Article Concentration:** | 0.1 µM |
| **Method:** | Using selective chemical inhibitors |

| Incuba-tion time (min) | CYP Iso-forms | Selective Chemical Inhibitors | Conc. (µM) | Analyte Peak Area/IS Peak Area | | | Mean Ratio | SD | Remaining | $k_e$ | % Inhibition | *Fm* (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Replicate 1 | Replicate 2 | Replicate 3 | | | | | | |
| 60 | 2B6 | Ticlopidine | 10.0 | 0.600 | 0.604 | 0.579 | 0.594 | 0.0137 | 23.9% | 0.0239 | 8.3 | 4.7 |
| 60 | 2C9 | Sulfaphenazole | 10.0 | 0.739 | 0.726 | 0.679 | 0.715 | 0.0317 | 28.7% | 0.0208 | 20.1 | 11.4 |
| 60 | 2C19 | (+)-N-3-benzylnirvanol | 2.00 | 0.625 | 0.624 | 0.568 | 0.606 | 0.0328 | 24.4% | 0.0235 | 9.5 | 5.4 |
| 60 | 2D6 | Quinidine | 2.00 | 0.582 | 0.575 | 0.509 | 0.555 | 0.0405 | 22.3% | 0.0250 | 4.0 | 2.3 |
| 60 | 3A | Ketoconazole | 2.00 | 2.46 | 2.15 | 2.25 | 2.29 | 0.158 | 92.1% | 0.00137 | 94.7 | 53.6 |
| 60 | VC | No inhibitor | 0 | 0.537 | 0.439 | 0.590 | 0.522 | 0.0768 | 21.0% | 0.0260 | / | / |
| 0 | / | No inhibitor | 0 | 2.49 | 2.58 | 2.39 | 2.49 | 0.0985 | 100.0% | / | / | / |
| 60 | 2C8 | Montelukast | 20.0 | 0.770 | 0.819 | 0.864 | 0.818 | 0.0473 | 41.5% | 0.0147 | 37.1 | 21.0 |
| 60 | VC | No inhibitor | 0 | 0.426 | 0.481 | 0.551 | 0.486 | 0.0625 | 24.6% | 0.0233 | / | / |
| 0 | / | No inhibitor | 0 | 1.95 | 1.95 | 2.01 | 1.97 | 0.0337 | 100.0% | / | / | / |
| 60 | 1A2 | α-Naphthoflavone | 3.00 | 0.590 | 0.586 | 0.652 | 0.609 | 0.0370 | 23.9% | 0.0239 | 2.8 | 1.6 |
| 60 | VC | No inhibitor | 0 | 0.587 | 0.644 | 0.523 | 0.585 | 0.0609 | 22.9% | 0.0245 | / | / |
| 0 | / | No inhibitor | 0 | 2.39 | 2.52 | 2.73 | 2.55 | 0.170 | 100.0% | / | / | / |

/ = not applicable; Conc. = concentration; CYP = cytochrome P450; fm = fraction metabolized; IS = internal standard; $k_e$ = elimination constant; SD = standard deviation; VC = vehicle control.

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

**Table 2.6.5.10-1: Structure Elucidation of Metabolites in Human Plasma**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Batch Number: D6051C1H13T01, D6051C1H13T02)**
**Report Number: [redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01**

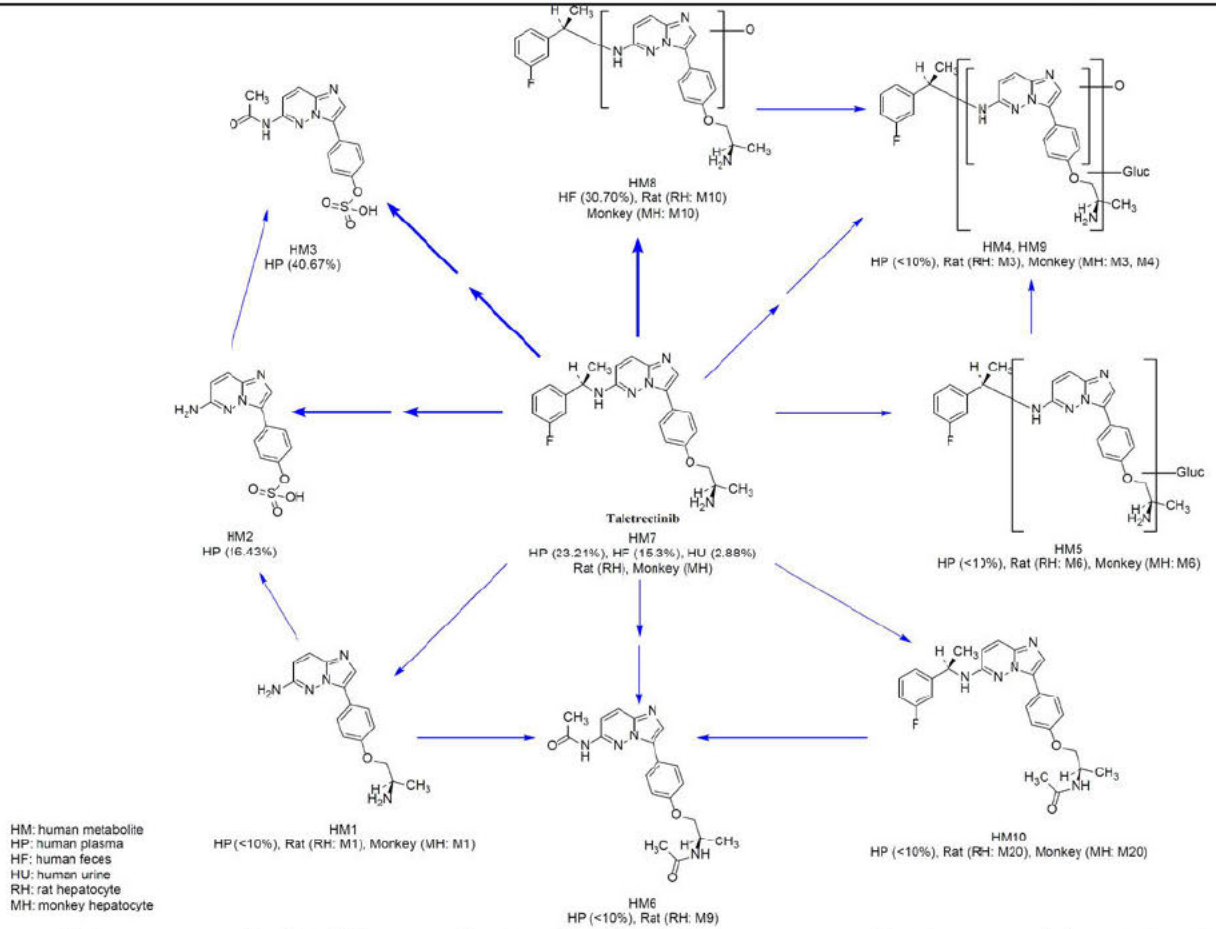
| | |
|---|---|
| **Study Type:** | Metabolites of taletrectinib |
| **Test System:** | Human plasma samples (N=10) |
| **Dose level:** | 800 mg/day |
| **Timepoint:** | 4h after dosing on Day 15 |
| **Method:** | LC-MS and LC-MS/MS |
| **Peak ID** | **Proposed Biotransformation** |
| HM1 | A216-7041 (the N-dealkylated form) |
| HM2 | O-sulfate of the O-dealkylated form of A216-7041 |
| HM3 | N-acetylated form of HM2 |
| HM4/HM9 | glucuronides of oxidized taletrectinib |
| HM5 | N-glucuronide of taletrectinib |
| HM6 | di-N-acetylated form of A216-7041 |
| HM7 | unchanged form of taletrectinib |
| HM8 | oxidized form at the phenylimidazopyridazinamine moiety of taletrectinib |
| HM10 | A216-2378 (an N-acetylated form) |

HM = human metabolite; LC-MS = liquid chromatography/mass spectrometry; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry.

## 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

**Table 2.6.5.11-1: Metabolic Pathways in Rat, Monkey and Humans**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number: CP-3981), Taletrectinib (Lot Number: A214-6520-06), Taletrectinib adipate (Batch Number: D6051C1H13T01, D6051C1H13T02)**
**Data source from Report Numbers: [redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01, [redacted]1406/20[redacted]**




HM4 and HM9 are isomers with the same composition but different retention times. HP, HF and HU percentages were from human mass balance study: AB-106-U112 (also see Module 2.7.2)

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：*In vitro* 試験

**Table 2.6.5.12-1: In Vitro CYP Inhibition by Taletrectinib in Human Liver Microsomes**

**Test Article: Taletrectinib (Lot Number: A214-6520-06)**
**Report Number: [redacted]1184/20[redacted]**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Enzyme inhibition |
| **Test System:** | Human liver microsomes |
| **Test Article Concentration:** | 0.033 to 33 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

**Direct and Metabolism Dependent Inhibition of CYP Enzymes by Taletrectinib**

| CYP | Substrate | Direct Inhibition | | Reference Metabolites | Mechanism Based Inhibition | | | | Fold Change in $IC_{50}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Control pre-inc.[a] | | NADPH pre-inc.[b] | | |
| | | $IC_{50}$ (µM) | R-square | | $IC_{50}$ (µM) | R-square | $IC_{50}$ (µM) | R-square | |
| 1A2 | Phenacetin | 7.6 | 0.96 | Acetaminophen | 7.3 | 0.94 | 16 | 0.97 | < 1 |
| 2A6 | Coumarin | > 33 | NC | 7-Hydroxycoumarin | > 33 | NC | >33 | NC | 1.0 |
| 2B6 | Bupropion | 16 | 0.90 | Hydroxybupropion | 9.3 | 0.95 | 9.6 | 0.97 | < 1 |
| 2C8 | Paclitaxel | 1.9 | 0.98 | 6α-Hydroxypaclitaxel | 1.9 | 0.97 | 1.2 | 0.98 | 1.6 |
| 2C9 | Diclofenac | 2.6 | 0.90 | 4′-Hydroxydiclofenac | 7.6 | 0.94 | 6.3 | 0.97 | 1.2 |
| 2C19 | S-mephenytoin | 7.1 | 0.99 | 4′-Hydroxymephenytoin | 5.1 | 0.98 | 4.1 | 0.98 | 1.2 |
| 2D6 | Bufuralol | 2.3 | 0.99 | Hydroxybufuralol maleate | 1.9 | 1.0 | 2.4 | 0.99 | < 1 |
| 2E1 | Chlorzoxazone | > 33 | NC | 6′-Hydroxychlorzoxazone | > 33 | NC | 5.7 | 0.94 | 5.8 |
| 3A4 | Midazolam | 0.46 | 0.98 | 1′-Hydroxymidazolam | 0.56 | 0.99 | 0.45 | 0.99 | 1.2 |
| 3A4 | Nifedipine | 0.38 | 0.65 | Oxidized nifedipine | 0.40 | 0.79 | 0.75 | 0.99 | 0.53 |
| 3A4 | Testosterone | 0.45 | 0.98 | 6-β-hydroxytestosterone | 0.20 | 1.0 | 0.24 | 0.97 | < 1 |

| Kinetic Constants for CYP2E1 6′-Hydroxychlorzoxazone Activity Inactivation by Taletrectinib and Diethyldithiocarbamate | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Inhibitor** | **CYP** | **$k_{inact}$ ($min^{-1}$)** | **$K_I$ (µM)<br>R-square** | **$k_{inact}/K_I$ (mL/pmol/min)** |
| Taletrectinib | 2E1 | Not calculable | Not calculable | Not available |
| Diethyldithiocarbamate | 2E1 | 0.0393 | 6.4<br>0.89 | 0.0061 |

| $K_i$ Values of CYP Enzymes by Taletrectinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **CYP** | **Substrate** | **$V_{max}$ pmol/min/mg** | **$K_m$ (µM)<br>R-square** | **Taletrectinib $K_i$ (µM)** | **Best Fit Model** |
| 2C8 | Paclitaxel | 346 | 10<br>0.98 | 0.98 | Mixed |
| 2C9 | Diclofenac | 2832 | 6.7<br>0.95 | 21 | Competitive |
| 2D6 | Bufuralol | 158 | 7.1<br>0.99 | 0.52 | Competitive |
| 3A4 | Midazolam | 2429 | 3.9<br>1.0 | 2.3 | Non-competitive |
| 3A4 | Testosterone | 9569 | 38<br>0.95 | 0.46 | Mixed |

CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; $IC_{50}$ = half-maximal inhibitory concentration; $K_i$ = inhibition constant; $K_I$ = inhibitor concentration required to achieve half-maximal rate of inactivation; $k_{inact}$ = maximal rate constant of inactivation; $K_m$ = Michaelis-Menten constant; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = not calculated; Pre-inc = pre-incubation; $V_{max}$ = maximum rate of metabolism.

[a] Human liver microsomes, buffer and inhibitor were pre-incubated for 30 minutes with probe substrate prior to initiation of reaction by addition of NADPH

[b] Human liver microsomes, buffer and inhibitor were pre-incubated for 30 minutes with NADPH prior to initiation of reaction by addition of probe substrate.

**Table 2.6.5.12-2: Evaluation of the Induction Potential of AB-106 on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in Human Cryopreserved Hepatocytes**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20210624-HI**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Enzyme induction |
| **Test System:** | Human cryopreserved hepatocytes |
| **Test Article Concentration:** | 0.100 to 10.0 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS; real time polymerase chain reaction |

| Donor | Conc. (µM) | CYP Enzymatic Activity | | | CYP Gene Expression | | | | | | LDH Release | | Taletrectinib Remaining | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | % of PC | | | Fold of VC | | | % of PC | | | % of VC | | % of T0 | |
| | | 1A2 | 2B6 | 3A4 | 1A2 | 2B6 | 3A4 | 1A2 | 2B6 | 3A4 | 24 h | 48 h | 5 h | 24 h |
| [redacted] Donor 1 | 0.100 | 6.7 | 2.3 | -0.4 | 1.57 | 1.30 | 1.22 | 1.5 | 2.5 | 1.0 | 108.7 | 98.6 | 24.0 | 8.8 |
| | 0.330 | 6.6 | 1.0 | -3.3 | 1.58 | 1.42 | 1.18 | 1.5 | 3.5 | 0.8 | 103.8 | 98.0 | 28.0 | 10.6 |
| | 1.00 | 17.6 | -0.9 | -6.5 | 2.27 | 1.44 | 1.35 | 3.3 | 3.6 | 1.6 | 99.8 | 96.3 | 43.6 | 14.8 |
| | 3.30 | 48.0 | -3.1 | -7.8 | 3.36 | 1.27 | 2.44 | 6.1 | 2.2 | 6.6 | 104.5 | 86.7 | 60.2 | 23.2 |
| | 10.0 | 19.5 | -12.1 | -11.9 | 2.45 | 1.04 | 3.37 | 3.8 | 0.3 | 10.8 | 108.2 | 109.5 | 61.6 | 26.1 |
| [redacted] Donor 2 | 0.100 | -1.0 | -2.3 | -2.1 | 0.992 | 0.671 | 0.923 | 0.0 | -2.9 | 0.0 | 87.0 | 92.7 | 26.4 | 14.0 |
| | 0.330 | -0.4 | -2.3 | -3.5 | 1.05 | 0.631 | 0.921 | 0.2 | -3.3 | 0.0 | 85.1 | 92.8 | 34.9 | 20.2 |
| | 1.00 | 4.5 | -3.7 | -6.1 | 1.52 | 0.670 | 1.47 | 1.8 | -2.9 | 0.3 | 86.7 | 94.5 | 41.0 | 21.9 |
| | 3.30 | 13.5 | -6.0 | -14.9 | 2.48 | 0.584 | 3.62 | 5.1 | -3.7 | 1.6 | 89.3 | 93.6 | 48.8 | 21.2 |
| | 10.0 | < -12.0 | < -9.3 | < -38.2 | 0.173 | 0.0301 | 0.116 | -2.8 | -8.6 | -0.5 | 174.1 | 205.3 | 98.4 | 92.5 |
| [redacted] Donor 3 | 0.100 | -0.2 | 0.1 | -1.2 | 0.906 | 0.818 | 0.851 | -0.3 | -1.1 | -0.5 | 99.6 | 94.7 | 23.8 | 17.6 |
| | 0.330 | 0.0 | -0.7 | -1.7 | 0.833 | 0.707 | 0.676 | -0.5 | -1.7 | -1.2 | 96.3 | 90.2 | 22.7 | 9.3 |
| | 1.00 | 3.6 | -1.6 | -2.9 | 1.32 | 0.898 | 1.07 | 0.9 | -0.6 | 0.3 | 95.1 | 92.2 | 29.3 | 12.1 |
| | 3.30 | 9.4 | -5.7 | -4.0 | 1.42 | 0.509 | 1.02 | 1.2 | -2.9 | 0.1 | 94.7 | 88.7 | 41.8 | 14.6 |
| | 10.0 | 14.1 | -12.7 | -5.8 | 1.98 | 0.358 | 2.84 | 2.9 | -3.8 | 6.7 | 97.7 | 133.3 | 45.2 | 16.5 |

Conc.= concentration; CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; LDH = lactate dehydrogenase; PC = positive control; T0 = time zero; VC = vehicle control.

### 2.6.5.13 薬物動態試験：尿・糞・呼気中排泄

該当資料なし

### 2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

**Table 2.6.5.15-1: Assessment of the Permeability of Taletrectinib Across the Caco-2 Cell Monolayer**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20[redacted]-Caco2**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Bi-directional permeability and efflux ratio of taletrectinib |
| **Test System:** | Caco-2 cells |
| **Test Article Concentration:** | 2.00, 10.0, and 30.0 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

| Conc. (µM) | + / - GF120918 | $P_{app}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s) Mean ± standard deviation | | Efflux Ratio | %Solution Recovery Mean ± standard deviation | | %Total Recovery Mean ± standard deviation | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A to B | B to A | | A to B | B to A | A to B | B to A |
| 2.00 | - | < 0.237 | 9.77 ± 1.06 | > 41.2 | < 22.5 | 52.2 ± 4.5 | < 72.2 | 55.6 ± 4.8 |
| | + | 3.20 ± 0.208 | 1.06 ± 0.107 | 0.332 | 14.2 ± 0.2 | 66.5 ± 3.3 | 86.8 ± 6.8 | 72.4 ± 3.7 |
| 10.0 | - | 2.56 ± 0.461 | 3.20 ± 0.244 | 1.25 | 19.4 ± 1.1 | 67.8 ± 2.2 | 74.5 ± 4.1 | 72.6 ± 2.3 |
| | + | 4.40 ± 0.288 | 1.87 ± 0.0901 | 0.425 | 19.7 ± 1.4 | 77.7 ± 5.2 | 79.9 ± 7.6 | 83.5 ± 4.9 |
| 30.0 | - | 4.47 ± 0.305 | 3.98 ± 0.165 | 0.892 | 25.6 ± 0.5 | 79.1 ± 2.9 | 79.2 ± 1.8 | 84.6 ± 2.9 |
| | + | 4.86 ± 0.0683 | 2.95 ± 0.204 | 0.607 | 28.0 ± 2.1 | 78.6 ± 0.9 | 78.6 ± 5.5 | 84.4 ± 0.5 |

A to B = apical to basolateral; B to A = basolateral to apical; Conc.= concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; $P_{app}$ = apparent permeability coefficient.

**Table 2.6.5.15-2: Transcellular Transport Assay of [$^{14}$C]Taletrectinib in Caco-2 Cell Monolayers Via P-gp and BCRP**

**Test Article: [$^{14}$C] Taletrectinib (Lot Number: CP-3981)**
**Report Number: [redacted]13-[redacted]0053-[redacted]01**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Transcellular transport assay of taletrectinib via P-gp and BCRP |
| **Test System:** | Caco-2 cells |
| **Test Article Concentration:** | 0.2 µM |
| **Method:** | Radio-LC analysis |

| Compound | Inhibitor | $P_{app}$ A to B ($\times 10^{-6}$ cm/s) | $P_{app}$ B to A ($\times 10^{-6}$ cm/s) | $P_{app}$ Ratio | Remaining activity (% of control) |
|---|---|---|---|---|---|
| [$^{3}$H] Digoxin | No inhibitor | 1.16 ± 0.22 | 25.2 ± 0.3 | 21.7 ± 4.1 | 100 |
| | Elacridar (10 µM) | 5.58 ± 0.43 | 6.75 ± 0.16 | 1.21 ± 0.10 | 1.01 |
| | Quinidine (30 µM) | 6.18 ± 0.85 | 7.67 ± 0.63 | 1.24 ± 0.20 | 1.17 |
| | Ko143 (3 µM) | 1.19 ± 0.04 | 25.8 ± 0.4 | 21.8 ± 0.9 | 100 |
| | Novobiocin (10 µM) | 1.03 ± 0.03 | 26.6 ± 0.3 | 25.8 ± 0.9 | 120 |
| [$^{3}$H] Estrone sulfate | No inhibitor | 3.18 ± 0.21 | 48.5 ± 0.5 | 15.3 ± 1.0 | 100 |
| | Elacridar (10 µM) | 11.4 ± 1.2 | 9.14 ± 0.79 | 0.804 ± 0.108 | -1.37 |
| | Quinidine (30 µM) | 4.32 ± 1.35 | 52.6 ± 2.5 | 12.2 ± 3.8 | 78.3 |
| | Ko143 (3 µM) | 7.35 ± 0.19 | 9.41 ± 0.55 | 1.28 ± 0.08 | 1.96 |
| | Novobiocin (10 µM) | 12.3 ± 0.3 | 9.85 ± 1.10 | 0.803 ± 0.092 | -1.38 |
| [$^{14}$C] Taletrectinib | No inhibitor | 1.50 ± 0.24 | 9.43 ± 0.78 | 6.30 ± 1.15 | 100 |
| | Elacridar (10 µM) | 2.39 ± 0.64 | 2.02 ± 0.63 | 0.842 ± 0.346 | -2.98 |
| | Quinidine (30 µM) | 4.94 ± 0.44 | 5.68 ± 0.65 | 1.15 ± 0.17 | 2.80 |
| | Ko143 (3 µM) | 0.955 ± 0.215 | 9.12 ± 1.66 | 9.54 ± 2.76 | 161 |
| | Novobiocin (10 µM) | 1.15 ± 0.40 | 10.9 ± 1.9 | 9.47 ± 3.67 | 160 |

A to B = apical to basolateral; B to A = basolateral to apical; BCRP = breast cancer resistance protein; LC = liquid chromatography; $P_{app}$ = apparent permeability coefficient; P-gp = P-glycoprotein.
Note: Data are mean ± standard deviation (n = 3).

**Table 2.6.5.15-3: Determination of the Inhibitory Potential of Taletrectinib on the Activity of BCRP**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20[redacted]-BCRPI**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Inhibition of BCRP (effect on bi-directional permeability and efflux ratios of estrone 3-sulfate) |
| **Test System:** | Caco-2 cells |
| **Test Article Concentration:** | 0.0137 to 30.0 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

| Taletrectinib (µM) | Efflux Ratio |
|---|---|
| 0.0137 | 30.0 |
| 0.0412 | 30.9 |
| 0.123 | 29.3 |
| 0.370 | 31.9 |
| 1.11 | 30.2 |
| 3.33 | 17.3 |
| 10.0 | 5.94 |
| 30.0 | 2.61 |

BCRP = breast cancer resistance protein; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry.

**Table 2.6.5.15-4: Determination of the Inhibitory Potential of Taletrectinib on the Activity of P-gp**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20[redacted]MDPGPI**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Inhibition of P-gp (effect on bi-directional permeability and efflux ratios of digoxin) |
| **Test System:** | MDR1-MDCK II cells |
| **Test Article Concentration:** | 0.0457 to 100 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

| Taletrectinib (µM) | Efflux Ratio |
|---|---|
| 0.0457 | 38.1 |
| 0.137 | 38.8 |
| 0.412 | 44.8 |
| 1.23 | 30.0 |
| 3.70 | 14.3 |
| 11.1 | 4.3 |
| 33.3 | 1.1 |
| 100 | 1.1 |

LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR = multidrug resistance protein; P-gp = P-glycoprotein.

**Table 2.6.5.15-5: Evaluation of Taletrectinib as a Potential Substrate of Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transporters**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CPo124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20[redacted]-TU**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Substrate potential for human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters |
| **Test System:** | HEK293-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporter transfected cells and HEK293-MOCK cells |
| **Test Article Concentration:** | 0.100, 1.00 and 10.0 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

| **Transporter** | **Parameters** | **Taletrectinib** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **0.100 µM** | **1.00 µM** | **10.0 µM** |
| OATP1B1 | Uptake Fold | 0.985 | 0.950 | 0.938 |
| | Rs/Ri | 1.08 | 1.08 | 0.999 |
| OATP1B3 | Uptake Fold | 0.906 | 0.879 | 0.989 |
| | Rs/Ri | 1.26 | 1.09 | 1.15 |
| OAT1 | Uptake Fold | 1.09 | 1.21 | 1.30 |
| | Rs/Ri | 1.01 | 1.01 | 1.16 |
| OAT3 | Uptake Fold | 1.05 | 1.18 | 0.993 |
| | Rs/Ri | 0.932 | 1.07 | 0.985 |
| OCT2 | Uptake Fold | 1.02 | 0.890 | 0.800 |
| | Rs/Ri | 0.760 | 0.777 | 0.651 |
| MATE1 | Uptake Fold | 1.20 | 1.29 | 1.54 |
| | Rs/Ri | 1.03 | 1.11 | 1.07 |
| MATE2-K | Uptake Fold | 0.904 | 0.927 | 0.787 |
| | Rs/Ri | 0.924 | 0.848 | 0.830 |

HEK = human embryonic kidney; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT= organic cation transporter; Rs/Ri = ratio of transport activity in the transporter transfected cells without and with the inhibitor.
Note: Uptake fold is the ratio of transport activity between the transporter transfected cells and HEK293-MOCK cells.

**Table 2.6.5.15-6: Evaluation of the Inhibitory Potential of Taletrectinib on Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transporters**

**Test Article: Taletrectinib adipate (Lot Number: CP0124073-01-04-02-26-01)**
**Report Number: 423090-20[redacted]-TI**

| | |
|---|---|
| **Type of Study:** | Inhibitory potential on human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters |
| **Test System:** | HEK293-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K cells |
| **Test Article Concentration:** | 0.0457 to 100 µM |
| **Method:** | LC-MS/MS |

| Transporter | $IC_{50}$ (µM) |
|---|---|
| OATP1B1 | 4.71 |
| OATP1B3 | 17.6 |
| OAT1 | 15.4 |
| OAT3 | 61.1 |
| OCT2 | 18.0 |
| MATE1 | 0.162 |
| MATE2-K | 0.154 |

HEK = human embryonic kidney; $IC_{50}$ = half-maximal inhibition concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter.

### 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし