目次

略語一覧 3
2.7 臨床概要 4
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 タレトレクチニブの物理的及び化学的性質 5
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティ試験 5
2.7.1.1.3 生体試料分析法 5
2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中タレトレクチニブの定量 7
2.7.1.1.3.2 ヒト血漿中タレトレクチニブの定量 7
2.7.1.1.3.3 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のパーシャルバリデーション 7
2.7.1.1.3.4 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のクロスバリデーション 7
2.7.1.1.3.5 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度の測定 8
2.7.1.1.3.6 ヒト血漿中ジゴキシン濃度の測定 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 食事の影響試験 8
2.7.1.2.1.1 DS6051-A-U101（FIH 試験：食事の影響の予備試験） 9
2.7.1.2.1.2 AB-106-U113（食事の影響試験） 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.3.1 In vitro 溶出試験 13
2.7.1.3.2 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ 16
2.7.1.3.3 In vitro/in vivo の相関 16
2.7.1.3.4 食事の影響試験 16
2.7.1.3.5 食事に関連するタレトレクチニブの投与に関する推奨事項 17
2.7.1.4 付録 18

表

表 2.7.1-1 タレトレクチニブの臨床試験で用いた生体試料分析法 6
表 2.7.1-2 タレトレクチニブの食事の影響試験の要約 9
表 2.7.1-3 食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの AUC_{24} 及び C_{max} の統計解析結果の要約 11
表 2.7.1-4 健康被験者におけるタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計解析の要約 12
表 2.7.1-5 重要な臨床試験用ロットの本剤の in vitro 溶出試験の結果 14
表 2.7.1-6 他の重要な臨床試験用ロットの本剤の in vitro 溶出試験の結果 15
表 2.7.1-7 臨床試験に用いたタレトレクチニブのロット 18
表 2.7.1-8 生体試料分析法バリデーション 19
表 2.7.1-9 臨床試験の生体試料分析法の情報 20

表 2.7.1-10 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約 21
表 2.7.1-11 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約 22
表 2.7.1-12 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約 24
表 2.7.1-13 クロスバリデーション分析法の要約 25
表 2.7.1-14 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約 26
表 2.7.1-15 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約 27
表 2.7.1-16 ヒト血漿中ジゴキシン濃度分析法バリデーションの要約 28
表 2.7.1-17 食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの PK パラメータの要約（DS6051-A-U101 試験） 30
表 2.7.1-18 食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの PK パラメータの要約（AB-106-U113 試験） 31

図

図 2.7.1-1 空腹時又は食後に400 mgを単回経口投与したときのタレトレクチニブの平均(+SD)血漿中濃度推移（左：均等目盛り、右：片対数目盛り） 10
図 2.7.1-2 空腹時及び食後に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの平均（+/-SD）血漿中濃度推移（均等目盛り及び片対数目盛り） 12
図 2.7.1-3 本剤の各ロットでの溶出挙動 16

略語一覧

略語	英名	和名
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the concentration-time curve from time 0 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_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time	投与直後から最終観測時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 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
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CV	coefficient of variation	変動係数
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NA	not applicable	該当なし
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	－
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
QD	quaque die	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal-phase half-life	終末相の半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{lag}	lag time	ラグ時間
t_{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7 臨床概要

本項ではタレトレクチニブカプセル 200mg を「本剤」、有効成分を「タレトレクチニブ」と表記する。進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）は依然として致死的な不治の疾患であり、5 年生存率は 10%未満と推定される（American Cancer Society. 2024）。NSCLC 患者の約 1～2%に *ROS1* 融合遺伝子が認められ、特に進行又は転移が認められる状況では、脳への転移の頻度が高く、予後不良である（Bergethon et al. 2012、Yuan et al. 2022）。*ROS1* 融合遺伝子を標的とした薬剤は上市されているが、耐性化変異が報告されており、野生型及び変異型の両方に高い効力を示し、かつ脳転移に対する強い活性を有し、良好な安全性プロファイルを持つ次世代 ROS1 TKI の開発に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

タレトレクチニブは、野生型及び変異型の ROS1 融合タンパク質の両方に選択的に活性を示す CNS 移行性の次世代 ROS1 TKI である。非臨床の効力を裏付ける試験において、タレトレクチニブは ROS1 阻害活性に加えて TRK（*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* でそれぞれコードされる TRKA、TRKB 及び TRKC）も阻害した。ただし、ROS1 に対する選択性は TRKB と比較して約 11～20 倍であった（Nagasaka et al. 2024）。また、*ROS1* 融合遺伝子、並びに *ROS1* 融合遺伝子の変異型である $ROS1^{L1951R}$、$ROS1^{L2026M}$、$ROS1^{G2032R}$、及び $ROS1^{D2033N}$ により誘導される細胞の増殖も抑制した。さらに、タレトレクチニブは、ヒト NSCLC 患者由来 LU-01-0414 細胞の頭蓋内異種移植モデルにおいて生存期間の中央値を有意に延長したことから、脳転移を有する患者の治療に有効である可能性が示された。

タレトレクチニブは、これまでに臨床試験 10 試験で 400 名以上の被験者を対象に検討している。試験として、薬物相互作用、マスバランス、食事の影響を検討する健康被験者を対象とした第 1 相試験 5 試験、局所進行又は転移性癌を有する被験者を対象とした完了済みの第 1 相試験 2 試験、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の成人患者及び *NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍被験者の成人患者を対象とした第 2 相試験 3 試験が含まれる。第 2 相試験では、タレトレクチニブは、ROS1 TKI による治療歴のない NSCLC の被験者及び ROS1 TKI による治療歴のある NSCLC の被験者の両方で頑健な有効性アウトカムを示し、400 名以上の被験者で望ましい安全性プロファイルを示した。

ROS1 融合タンパク質及び主な ROS1 標的治療抵抗性変異に対する高い阻害能並びに脳転移のコントロールを考慮すると、タレトレクチニブは *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の治療選択肢となる可能性が示された。

本モジュールでは、以下について記載する。

- 本剤の in vitro 溶出プロファイル
- タレトレクチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響
- 生体試料中のタレトレクチニブ濃度の測定に用いる分析法

タレトレクチニブの物理的及び化学的性質並びに製剤設計に関する詳細な情報を 2.3.S.1.3 及び 2.3.P.1 に示す。タレトレクチニブの臨床薬物動態パラメータに関するその他情報を 2.7.2 に示す。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 タレトレクチニブの物理的及び化学的性質

タレトレクチニブアジピン酸塩の分子式は $C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$、分子量は 551.61 であり、化学名は、3-{4-[(2*R*)-2-aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monoadipate である。

タレトレクチニブアジピン酸塩は、白色～帯黄色の非吸湿性又はわずかに吸湿性の粉末で、水、エタノール（99.5）、2-プロパノール、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けず、メタノールにやや溶けにくく、*N*-メチルピロリドンに溶けにくい。タレトレクチニブアジピン酸塩の水溶性は pH に依存し、pH の上昇に伴い低下する。

本剤は、経口投与用の即放性ヒプロメロースカプセルとして製剤化され、タレトレクチニブアジピン酸塩として 272.1 mg（タレトレクチニブとして 200 mg）を含有するカプセル製剤である。

2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティ試験

タレトレクチニブの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験は実施していない。食事の影響について、予備試験 1 試験及び重要試験 1 試験を実施し、2.7.1.2.1 に記載した。

2.7.1.1.3 生体試料分析法

ヒト血漿及び尿中のタレトレクチニブ濃度を測定するために LC-MS/MS 法でバリデーションを実施した。実施機関には、[redacted]（[redacted], NY USA）、[redacted]（[redacted], China）及び[redacted]（[redacted], USA）が含まれる。血漿中ジゴキシン濃度分析法のバリデーションは、[redacted]（[redacted], China）で実施した。

タレトレクチニブの臨床試験で用いた生体試料分析法の概要を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 タレトレクチニブの臨床試験で用いた生体試料分析法

Analyte	Sample Type (Platform)	LLOQ	Validation Report[a]	Related Clinical Studies	Methods and Performance
Taletrectinib	Plasma (LC-MS/MS)	1.00 ng/mL	[redacted]0125VRM_DEN_R2	DS6051-A-U101 DS6051-A-J102	表 2.7.1-10
Taletrectinib	Plasma (LC-MS/MS)	1.00 ng/mL	8420-241	AB-106-G208 AB-106-C203 AB-106-C205 AB-106-C110 AB-106-C114	表 2.7.1-11
		1.00 ng/mL	8480277	AB-106-U113 AB-106-U112	表 2.7.1-12
		1.00 ng/mL	8480279		表 2.7.1-13
Taletrectinib	Urine (LC-MS/MS)	20.0 ng/mL	8477-661	AB-106-U112	表 2.7.1-14
		20.0 ng/mL	8480283	AB-106-U112	表 2.7.1-15
Digoxin	Plasma (LC-MS/MS)	50.0 pg/mL	SH-[redacted]-R3507R1	AB-106-C111	表 2.7.1-16

Abbreviations: LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation.
Taletrectinib = DS-6051a = free base form of AB-106; AB-106 = DS-6051b = adipate salt form of taletrectinib.
a: For the method validation study report, see 5.3.1.4.

ヒト血漿中のタレトレクチニブ濃度分析法の概要を2.7.1.1.3.1 及び 2.7.1.1.3.2 に、ヒト血漿中のタレトレクチニブ濃度分析法のパーシャルバリデーション及びクロスバリデーションの概要を 2.7.1.1.3.3 及び 2.7.1.1.3.4 に示す。ヒト尿中のタレトレクチニブ濃度測定は 2.7.1.1.3.5 に、ヒト血漿中ジゴキシン濃度測定は2.7.1.1.3.6 に示す。

臨床試験で使用した分析法のバリデーションパラメータを2.7.1.4（付録）に示す。

- 生体試料分析法バリデーション（表 2.7.1-8）
- 臨床試験の生体試料分析法の情報（表 2.7.1-9）
- ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-10）
- ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-11）
- ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-12）
- クロスバリデーション分析法の要約（表 2.7.1-13）
- ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-14）
- ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-15）
- ヒト血漿中ジゴキシン濃度分析法バリデーションの要約（表 2.7.1-16）

2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中タレトレクチニブの定量

（報告書番号：[redacted]0125VRM_DEN_R2）

[redacted]（[redacted], NY USA）では、ヒト血漿の除タンパク法によりタレトレクチニブを抽出した。抽出及び再溶解後、LC-MS/MS で測定した。LLOQ は 1.00 ng/mL であり、20 µL を用いた場合、500 ng/mL（ULOQ）までの直線性が確認された。ピーク面積比算出後、重み付け（$1/x^2$）線形最小二乗回帰法を用いて検量線を作成し、バリデーションを実施した（表 2.7.1-10）。

2.7.1.1.3.2 ヒト血漿中タレトレクチニブの定量

（報告書番号：8420-241）

[redacted]（[redacted], China）では、ヒト血漿の除タンパク法によりタレトレクチニブを抽出した。抽出及び再溶解後、LC-MS/MS で測定した。LLOQ は 1.00 ng/mL であり、50.0 µL を用いた場合、1000 ng/mL（ULOQ）までの直線性が確認された。ピーク面積比算出後、重み付け（$1/x^2$）線形最小二乗回帰法を用いて検量線を作成し、バリデーションを実施した（表 2.7.1-11）。

2.7.1.1.3.3 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のパーシャルバリデーション

（報告書番号：8480277）

ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度の定量法を[redacted]（[redacted], China）から[redacted]（[redacted], WI, USA）に移管し、パーシャルバリデーションを実施した（表 2.7.1-12）。

2.7.1.1.3.4 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法のクロスバリデーション

（報告書番号：8480279）

ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度の定量法について[redacted]の 2 施設間でクロスバリデーションを実施した（表 2.7.1-13）。[redacted]（[redacted], WI, USA）及び[redacted]（[redacted], China）の試験施設における検量線は 1.00～1000 ng/mL であった。

2.7.1.1.3.5 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度の測定

（報告書番号：8477-661 及び 8480283）

[redacted]（[redacted], China）では、ヒト尿の除タンパク法によりタレトレクチニブを抽出した。抽出及び再溶解後、LC-MS/MS で測定した。LLOQ は 20.0 ng/mL であり、50.0 µL を用いた場合、20000 ng/mL（ULOQ）までの直線性が確認された。ピーク面積比算出後、重み付け（$1/x^2$）線形最小二乗回帰法を用いて検量線を作成し、バリデーションを実施した（表 2.7.1-14：8477-661）。この方法を[redacted] [redacted], USA）に技術移転し、バリデーションを実施した（表 2.7.1-15：8480283）。

2.7.1.1.3.6 ヒト血漿中ジゴキシン濃度の測定

（報告書番号：SH-[redacted]-R3507R1）

[redacted]（[redacted], China）では、ヒト血漿の除タンパク法によりジゴキシンを抽出した。抽出及び再溶解後、LC-MS/MS により測定した。LLOQ は 50 pg/mL であり、100 µL を用いた場合、5000 pg/mL（ULOQ）までの直線性が確認された。ピーク面積比算出後、重み付け（$1/x^2$）線形最小二乗回帰法を用いて検量線を作成し、バリデーションを実施した（表 2.7.1-16）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 食事の影響試験

食事の影響について、予備試験（DS6051-A-U101 試験）及び重要試験（AB-106-U113）を実施し、以下に要約した。

表 2.7.1-2 タレトレクチニブの食事の影響試験の要約

Study ID	Location of Study Report	Study Objectives	Study Design	Treatment Arms	No. of Participants Dosed
DS6051-A-U101 (USA Study)	5.3.1.2	Preliminary food effect substudy to determine the effect of food (standard meal) on taletrectinib PK following a single oral dose of taletrectinib. To evaluate the safety and tolerability of taletrectinib under fed and fasted conditions. See 2.7.2 for dose escalation phase details.	Phase 1/1b, multicenter, non-randomized, open label, multiple-dose, first-in-human study of taletrectinib, an oral ROS1 and NTRK inhibitor, in subjects with metastatic and/or unresectable solid tumors. Preliminary food effect substudy only: open-label, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the PK and safety of taletrectinib following oral administration with or without food in patients with cancer.	Food effect substudy only: Taletrectinib 400 mg PO on Day -1 and Day -7 as food effect substudy. After completing the food effect substudy, patients then received 800 mg QD, PO from Day 1 in 21-day cycles as a follow-up treatment.	46 (11 in food effect sub-study)
AB-106-U113 (USA Study)	5.3.1.2	To determine the effect of food on the PK of taletrectinib following a single oral dose of taletrectinib with or without food (high-fat, high-calorie meal). To evaluate the safety and tolerability of taletrectinib under fed and fasted conditions.	Phase 1, open-label randomized, single-dose, crossover study to evaluate the PK and safety of taletrectinib following oral administration with or without food in healthy adult subjects.	Single dose of 400 mg PO (2 × 200 mg capsules) under fasted and fed conditions	32

Abbreviations: NTRK, neurotrophic tyrosine kinase receptor; PK, pharmacokinetics; PO, orally; ROS1, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase.

2.7.1.2.1.1 DS6051-A-U101（FIH 試験：食事の影響の予備試験）

試験デザイン

DS6051-A-U101 は、全身転移及び／又は切除不能な固形癌を有する成人被験者を対象に、タレトレクチニブの安全性、忍容性、PK の特性を評価する米国の第 1/1b 相、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、ヒト初回投与試験であった。第 1 相試験では用量漸増期及び食事の影響の予備試験から構成され、第 1b 相試験では用量拡大期から構成された。食事の影響の予備試験を以下に示す（用量漸増及び拡大試験の詳細は、それぞれ 2.7.2 及び 2.7.4 参照）。

用量漸増期の完了及び最大耐量（800 mg 1 日 1 回）の決定後に、食事の影響試験を開始した。食事摂取により曝露量が増加した場合の毒性リスクを回避するため、DS6051-A-U101 試験の用量漸増の試験で収集した安全性及び PK データの全体的評価に基づき、用量として 400 mg を選択し、被験者に食後（340 キロカロリーの標準食、脂肪由来の約 80 キロカロリーを含む）及び空腹時に単回経口投与した。サイクル 1 の Day -7（C1D-7）に計 11 名の被験者を登録し、投与法はいずれか（AB 又は BA、A：空腹時投与、B：食後投与）に無作為に割り付けた。被験者に対し、C1D-7 及びサイクル 1 の Day -1（C1D-1）に、食後又は空腹時にタレトレクチニブ 400 mg を単回経口投

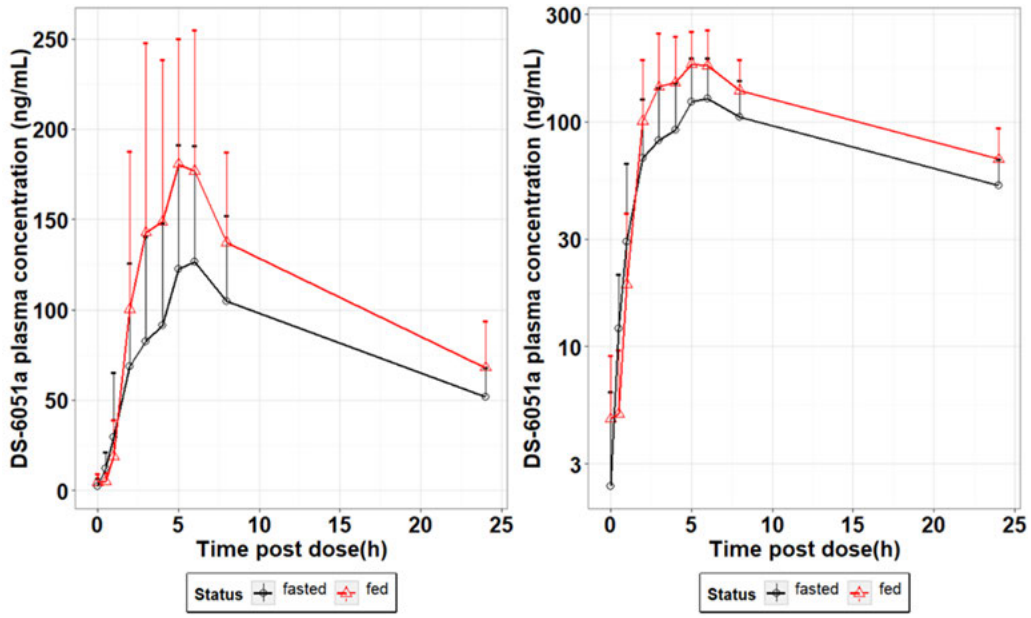
与した。

C1D-1 の投与 24 時間後に試料採取後（予備的な食事の影響試験の完了）、被験者はサイクル 1 の Day 1 から 21 日間のサイクルでタレトレクチニブ 800 mg QD の継続投与を受ける追跡調査治療期間に移行した。

結果

食後及び空腹時にタレトレクチニブ 400 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移では、食後投与の方が空腹時投与よりも高かった（図 2.7.1-1）。

図 2.7.1-1 空腹時又は食後に 400 mg を単回経口投与したときのタレトレクチニブの平均（+SD）血漿中濃度推移（左：均等目盛り、右：片対数目盛り）



Abbreviations: SD, standard deviation.
The free base form is taletrectinib, DS-6051a.
Source: 5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 CSR Figure 11

PK パラメータの要約を添付資料（表 2.7.1-17）に示す。食後投与のタレトレクチニブの平均曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は、空腹時投与と比較して増大した。t_{max} の中央値は、食後投与（5.00 時間）と空腹時投与（5.92 時間）で同程度であった。曝露量の個体間変動（CV%）は、食後投与と空腹時投与で同程度であった（C_{max}：45.8%及び 50.8%、AUC_{24}：33.1%及び 37.3%）。

表 2.7.1-3 にタレトレクチニブの AUC_{24} 及び C_{max} に対する食事の影響に関する統計解析の要約を示す。タレトレクチニブ 400 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）の GMR（90% CI）は、それぞれ 145.2%（120.4, 175.1）及び 123.5%（104.4, 145.9）であった。したがって、食後投与時の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、空腹時投与時と比較してそれぞれ 45.2%及び 23.5%増大した。

表 2.7.1-3 食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの AUC_{24} 及び C_{max} の統計解析結果の要約

PK Parameter	Fasted		Fed		Geo LS Mean Ratio (%) (Fed/Fasted)	90% CI of Geo LS mean ratio (%)[a]	Intra-subject CV (%)
	N	Geo LS Mean	N	Geo LS Mean			
AUC_{24} (ng×hr/mL)	11	1810.3	10	2234.9	123.5	(104.4, 145.9)	20.0
C_{max} (ng/mL)	11	123.2	11	178.9	145.2	(120.4, 175.1)	23.3

Abbreviations: AUC_{24}, area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; C_{max}, maximum plasma concentration; Geo, geometric; LS, least squares; N, number of participants; PK, pharmacokinetics.
Note: The analysis of variance for log-transformed values used the PROC MIXED procedure with food status (fed or fasted), treatment sequence, and period as fixed effects and subject nested within the sequence as a random effect.
a: The 90% CI of Geo LS mean ratio used the same scale as the raw data, i.e., after the log-transformed CI was obtained, it was exponentiated.
Source: 5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 CSR Table 30

Hodges-Lehmann 法に基づくと、食後と空腹時条件間の t_{max} の差の中央値（90% CI）は-0.53（-1.66, 0.65）であったことから、食事は t_{max} に大きな影響を及ぼさなかった。

結論

食事（標準食）により C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 45.2%及び 23.5%増大したが、AUC_{24} の増大は臨床的に意味のあるものではなかった。

2.7.1.2.1.2 AB-106-U113（食事の影響試験）

試験デザイン

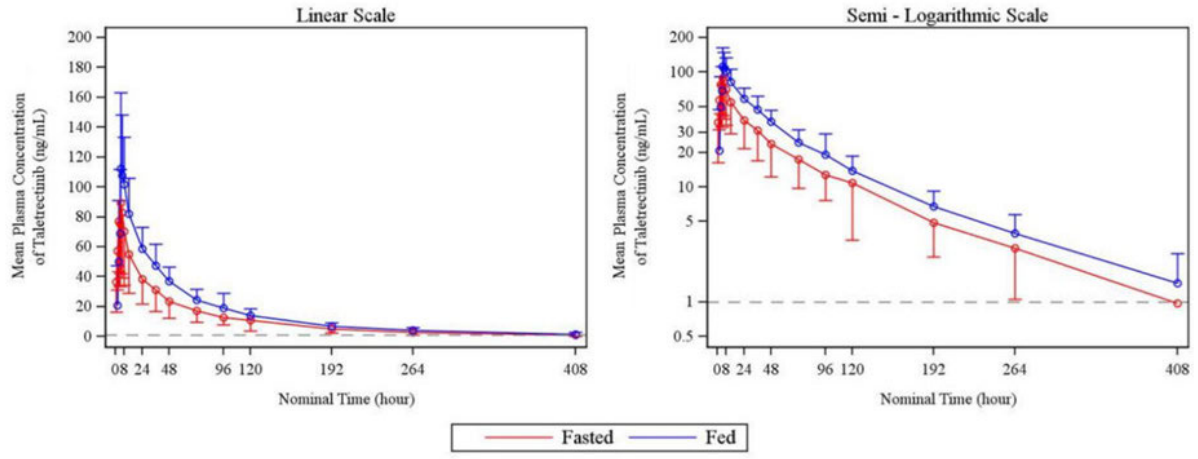
タレトレクチニブ 400 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、タレトレクチニブの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪高カロリー食：総カロリー800～1000 キロカロリー、カロリーの約 50%が脂肪由来）の影響を評価する非盲検、無作為化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。

タレトレクチニブの PK 解析用の血液試料は、第 1 期及び第 2 期の単回投与の投与前（投与前 30 分以内）、並びに投与 1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、192、264 及び 408 時間後に採取した（Day 1 及び Day 18 の投与に対する時点）（5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 CSR Table 5）。

結果

空腹時及び食後に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの平均（±SD）血漿中濃度推移を図 2.7.1-2 に示す。空腹時及び食後のタレトレクチニブの血漿中濃度は投与後約 5 時間で C_{max} に達した後、同様の推移で消失を示した。

図 2.7.1-2 空腹時及び食後に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの平均（+/-SD）血漿中濃度推移（均等目盛り及び片対数目盛り）



Abbreviations: SD, standard deviation.
Source: 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 CSR Figure 2

PK パラメータの要約を添付資料（表 2.7.1-18）に示す。食後投与のタレトレクチニブの平均曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は、空腹時投与と比較して増大した。空腹時及び食後の t_{max} の中央値は約 5 時間で、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 87.6 時間及び 85.3 時間であった。曝露量の個体間変動（CV%）は、食後投与の方が空腹時投与より小さかった（C_{max}：28.7%及び 47.4%、AUC_{inf}：26.0%及び 41.6%）。

タレトレクチニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計解析結果を表 2.7.1-4 に要約する。投与期を完了した全被験者を主要 PK パラメータ解析の対象とした（空腹時投与 32 名、食後投与 31 名）。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR 値（90% CI）は、それぞれ 153.81%（134.82, 175.47）、149.22%（132.93, 167.51）及び 147.25%（124.76, 173.79）であったことから、食事によりタレトレクチニブの曝露量が約 50%増大したことが示された。

表 2.7.1-4 健康被験者におけるタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータに対する食事の影響の統計解析の要約

PK Parameter	Treatment	N	Geo LS Mean	Geo LS Mean Ratio (%) (Fed/Fasted)	90% CI of Geo LS Mean Ratio (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Fasted (N=32)	32	3733	153.81	134.82, 175.47	31.4
	Fed (N=31)	31	5741			
AUC_{inf} (ng*h/mL)	Fasted (N=32)	30	4054	149.22	132.93, 167.51	26.2
	Fed (N=31)	30	6049			
C_{max} (ng/mL)	Fasted (N=32)	32	84.82	147.25	124.76, 173.79	40.1
	Fed (N=31)	31	124.9			

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; Geo, geometric; LS, least squares; N, number of participants; PK, pharmacokinetic.
Source: 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 CSR Table 14（改変）

タレトレクチニブの t_{max} 及び t_{lag} の差（食後−空腹時）の中央値（90% CI）は、それぞれ 2.00 時

間（1.49, 2.50）及び 0.875 時間（0.500, 1.00）であったことから、高脂肪・高カロリー食はタレトレクチニブの吸収を遅らせ、t_{max} 及び t_{lag} を延長させた。

結論

健康成人に高脂肪食後に投与したとき、空腹時投与と比較してタレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 50%増大した。t_{max} 及び t_{lag} の差（食後−空腹時）の中央値は、それぞれ 2.00 時間及び 0.875 時間であった。これらの結果から、高脂肪食はタレトレクチニブの曝露量を増大させ、その吸収を遅らせることが示された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 In vitro 溶出試験

[redacted] を試験液とし、[redacted] で[redacted]を使用して [redacted] で溶出試験を行った。溶出試験法及び分析法バリデーションの詳細は、それぞれ 3.2.P.5.2 及び 3.2.P.5.3 に示す。申請に使用した製剤のロット分析結果を 3.2.P.5.4 に示す。

重要な臨床試験用ロットの本剤の in vitro 溶出試験の結果を表 2.7.1-5 に、他の重要な臨床試験用ロットの結果を表 2.7.1-6 に、溶出挙動を図 2.7.1-3 に示す。その結果、本剤は試験液中で速やかに溶解したため、試料の各ロットの溶出プロファイルは類似した。

表 2.7.1-5 重要な臨床試験用ロットの本剤の in vitro 溶出試験の結果

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]			[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: NA, not applicable; RSD, relative standard deviation.

Source: 3.2.P.2.2

表 2.7.1-6 他の重要な臨床試験用ロットの本剤の in vitro 溶出試験の結果

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: NA, not applicable; RSD, relative standard deviation.
Source: 3.2.P.2.2

図 2.7.1-3　本剤の各ロットでの溶出挙動



Source: 3.2.P.2.2

2.7.1.3.2　絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2.7.1.3.3　In vitro/in vivo の相関

該当資料なし

2.7.1.3.4　食事の影響試験

健康成人被験者 32 名を対象に、空腹時及び食後にタレトレクチニブ 400 mg を単回投与し、高脂肪、高カロリーの食事がタレトレクチニブの PK パラメータに及ぼす影響を評価した（AB-106-U113 試験）。その結果、空腹時と比較して高脂肪食摂取時は AUC_{last} が 53.81%、AUC_{inf} が 49.22%及び C_{max} が 47.25%増大し、t_{max} は 2.00 時間遅れ、t_{lag} は 0.875 時間延長し、$t_{1/2}$ は影響を受けなかった（詳細は 2.7.1.2.1.2 参照）。曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）の被験者間の変動（CV%）は、空腹時投与に比べて食後投与で小さかった。

固形腫瘍被験者 11 名を対象に、空腹時及び食後にタレトレクチニブ 400 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して標準食摂取時（340 キロカロリー、うち 80 キロカロリーは脂肪由来）（DS6051-A-U101 試験）の C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 45.2%及び 23.5%増大した。食事は C_{max} に大きな影響を及ぼしたが、AUC_{24} に対する食事の影響は臨床的に意味がなかった。t_{max} は食事の有無にかかわらず同程度であった。曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）の個体間変動（CV%）は、食後投与と空腹時投与で同程度であった。タレトレクチニブは $t_{1/2}$ が約 85 時間と比較的長く、AB-106-U113 試験の最終採血時間である 408 時間と比べて、本試験（DS6051-A-U101）の最終採血時間は 24 時間と短かったため、AUC に対する食事の影響の評価に影響が生じている可能性がある。

以上の結果から、食事は空腹時投与と比較して曝露量を増大させる可能性があるが、タレトレクチニブの吸収速度にはほとんど影響せず、消失半減期に影響を及ぼさないと考えられた。

PK パラメータに対する食事の影響の違いは、被験者（健康被験者対固形腫瘍被験者）、食事の

内容（低脂肪・低カロリー標準食対高脂肪・高カロリー食）、最終採血時間（24 時間（DS6051-A-U101 試験）対 408 時間（AB-106-U113 試験））等の 2 試験間の違いに関連している可能性がある。

2.7.1.3.5 食事に関連するタレトレクチニブの投与に関する推奨事項

上述の要因により試験間の比較が複雑になっている可能性があるが、食事の影響はそのカロリー及び脂肪含有量に依存し、観察された AUC の増大は脂肪及びカロリー含有量の増加と相関していると考えられる。食物により、胃内滞留時間を延長させ、吸収を高めると予想される。しかし、高脂肪食に認められた吸収の増大は、吸収速度の低下（t_{max} の遅れ）により部分的に相殺され、その結果として高脂肪食と標準食で C_{max} が同程度に上昇したと考えられた。タレトレクチニブが軽度の補正 QT 間隔（QTc）延長作用と関連していることから（2.7.2）、食後投与による C_{max} の上昇は、臨床的に意義があると考えられる。さらに、食事内容の違いにより AUC が変動するため、食後にタレトレクチニブを服用したとき、曝露量の変動が大きくなる可能性がある。したがって、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者には、空腹時にタレトレクチニブを服用することを推奨する（食事摂取前後 2 時間以内は避ける）。第 2 相試験 2 試験（AB-106-C203 及び AB-106-G208）から、この投与条件で安全性及び有効性は良好であった（2.7.3 及び 2.7.4）。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-7 臨床試験に用いたタレトレクチニブのロット

Batch Number	Strength	Production Date	Use
[redacted]	50 mg	[redacted]	Phase 1 (DS6051-A-U101)
[redacted]	200 mg	[redacted]	
[redacted]*	200 mg	[redacted]	
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 1 (DS6051-A-J102)
[redacted]	200 mg	[redacted]	
[redacted]	200 mg	[redacted]	
[redacted]	200 mg	[redacted]	
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-C205) and stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 2 (AB-106-C203) and stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-C205, AB-106-G208), Phase 1 (AB-106-C110, AB-106-C111), and stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-C205, AB-106-G208), Phase 1 (AB-106-C114, AB-106-U113), and stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	Registration/PPQ, Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-C205, AB-106-G208), registration stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	Registration/PPQ, Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-G208), registration stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	
[redacted]	200 mg	[redacted]	Phase 2 (AB-106-C203, AB-106-G208), stability
[redacted]	200 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]	200 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]	200 mg	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: PPQ, process performance qualification.
*: [redacted] is the bulk lot number of primary packaged lot [redacted].
**: Expiration date.

表 2.7.1-8 生体試料分析法バリデーション

Validation report	[redacted]0125VRM_DEN_R2	8420-241	8480277	8480279	8477-661	8480283	SH-[redacted]-R3507R1
Analyte	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Digoxin
Validation type	Full validation	Full validation	Partial validation	Cross validation	Full validation	Partial validation	Full validation
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Urine	Urine	Plasma
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Calibration range from LLOQ to ULOQ	1.00-500 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	20.0-20000 ng/mL	20.0-20000 ng/mL	50-5000 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Links to reports and applicable amendments	[redacted]0125VRM_DEN_R2	8420-241	8480277	8480279	8477-661	8480283	SH-[redacted]-R3507R1

Abbreviations: eCTD, electronic common technical document; LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = DS-6051a = free base form of AB-106; AB-106 = DS-6051b = adipate salt form of taletrectinib

表 2.7.1-9 臨床試験の生体試料分析法の情報

Clinical Study	DS6051-A-U101	DS6051-A-J102	AB-106-C203	AB-106-C205	AB-106-G208
Analyte	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number for reports	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Calibration range from LLOQ to ULOQ	1.00-500 ng/mL	1.00-500 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL
Matrix study population	Diseased (advanced solid tumors)	Diseased (advanced solid malignant tumors with ROS1 or NTRK fusion gene mutations)	Diseased (ROS1- positive Locally Advanced and Metastatic NSCLC)	Diseased (solid bone marrow with NTRK fusion gene block progression or systemic metastasis)	Diseased (advanced or metastatic ROS1-positive NSCLC and other solid tumors)
Links to reports and applicable amendments	[redacted]1007ARM_DEN	[redacted]1837ARM_DTJ	8420-242	8459-021	8472-629

Clinical Study	AB-106-C110	AB-106-C111	AB-106-U112	AB-106-U112	AB-106-U113	AB-106-C114
Analyte	Taletrectinib	Digoxin	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib	Taletrectinib
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number for reports	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Urine	Plasma	Plasma
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Calibration range from LLOQ to ULOQ	1.00-1000 ng/mL	50-5000 pg/mL	1.00-1000 ng/mL	20.0-20000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL	1.00-1000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Links to reports and applicable amendments	8472-548	SH-B19-R3669	8480280	8480282	8487957	8492-433

Abbreviations: eCTD, electronic common technical document; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; NSCLC, non-small cell lung cancer; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase receptor; ROS1, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = DS-6051a = free base form of AB-106; AB-106 = DS-6051b = adipate salt form of taletrectinib.

表 2.7.1-10 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Validation for the Quantitation of DS-6051a in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS Final report: [redacted]0125VRM_DEN_R2		
Method description	A validated LC/MS/MS method for the determination of taletrectinib in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Taletrectinib in human K_2EDTA plasma at 1.00, 2.50, 5.00, 25.0, 50.0, 100, 200, 400, and 500 ng/mL		
Validated assay range	1.00 ng/mL to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Taletrectinib in human K_2EDTA plasma at 1.00, 3.00, 27.0, 250, and 375 ng/mL. Dilution QC at 10000 ng/mL		
Regression model and weighting	Linear with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	14	Table 3 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.6% to 1.3%	Table 3 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.7%	Table 3 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	5.6% to 8.3%	Table 4 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
	Inter-batch %CV in 5 QCs	≤10.9%	Table 4 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Hemolysis effect	1 lot, bias 17.0% (1.00 ng/mL) and -3.0% (500 ng/mL)		Table 11 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Dilution linearity & hook effect	10000 ng/mL 25-fold dilution, bias 6.0%		Table 5 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Benchtop/process stability	Benchtop 24 hours at room temperature, bias 2.3% (3.00 ng/mL), 0.0% (375 ng/mL), and -1.6% (10000 ng/mL) Processed 27 hours at room temperature, bias -1.2% to 4.7% in 4 QCs		Table 18 of [redacted]0125VRM_DEN_R2 Table 17 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Freeze-Thaw stability	5 cycles (-20°C), bias 2.3% (3.00 ng/mL), -0.3% (375 ng/mL), and -1.9% (10000 ng/mL) 5 cycles (-70°C), bias 0.0% (3.00 ng/mL), 0.3% (375 ng/mL), and 2.0% (10000 ng/mL)		Table 19 of [redacted]0125VRM_DEN_R2 Table 20 of [redacted]0125VRM_DEN_R2
Long-term storage	385 days in plasma at -20°C, bias 2.0% (3.00 ng/mL), 3.2% (375 ng/mL), and -2.3% (10000 ng/mL) 429 days in plasma at -70°C, bias 4.0% (3.00 ng/mL), 10.1% (375 ng/mL), and -3.3% (10000 ng/mL)		Table A-6, Addendum A of [redacted]0125VRM_DEN_R2 Table A-7, Addendum A of [redacted]0125VRM_DEN_R2

Abbreviations: CV, coefficient of variation; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC/MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = DS-6051a; DS-6051b = adipate salt form of taletrectinib.

表 2.7.1-11 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Method for the Determination of AB-106 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Final Report: 8420-241		
Method description	A validated LC-MS/MS method for the determination of taletrectinib in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Taletrectinib in human K_2EDTA plasma at 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 100, 500, 900, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 ng/mL to 1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Taletrectinib in human K_2EDTA plasma at 1.00, 3.00, 40.0, 400, and 800 ng/mL Dilution QC at 8000 ng/mL		
Regression model and weighting	Linear with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	3	Table 7.2 of 8420-241
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.9% to 2.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.1%	
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	4	Table 7.3 of 8420-241
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.5% to 2.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.3%	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	4	Table 8.2 Addendum No.1 of 8420-241
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 3.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.6%	
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	2	Table 8.2 Addendum No.2 of 8420-241
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.8% to 1.4%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.6%	
Performance QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-0.5% to 10.0%	Table 7.6 of 8420-241
	Inter-batch %CV in 5 QCs	≤5.6%	
	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-3.3% to 0.3%	Table 8.4 Addendum No.1 of 8420-241
	Inter-batch %CV in 5 QCs	≤6.7%	
	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	0.1% to 6.3%	Table 8.4 Addendum No.2 of 8420-241
	Inter-batch %CV in 4 QCs	≤4.0%	

表 2.7.1-11 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Hemolysis effect	1 lot, bias -11.0% to -1.0% (3.00 ng/mL) and -1.6% to 4.6% (800 ng/mL)	Table 7.14 of 8420-241
Lipemic effect	1 lot, bias -5.0% to 11.3% (3.00 ng/mL) and 4.0% to 12.6% (800 ng/mL)	Table 7.15 of 8420-241
Dilution linearity & hook effect	8000 ng/mL 20-fold dilution, bias -1.1% to 2.9%	Table 7.9 of 8420-241
Bench-top/process stability	Benchtop 71 hours at room temperature, bias -7.3% to 1.7% (3.00 ng/mL) and -6.9% to 5.1% (800 ng/mL) Processed 191 hours at 2°C to 8°C bias 3.7% to 13.3% (3.00 ng/mL) and 0.8% to 6.9% (800 ng/mL)	Table 8.5 Addendum No.1 of 8420-241 Table 7.23 of 8420-241
Freeze-thaw stability	5 cycles (-10°C to -30°C), bias 1.3% to 14.3% (3.00 ng/mL) and 3.0% to 6.0% (800 ng/mL) 5 cycles (-60°C to -80°C), bias 6.7% to 13.0% (3.00 ng/mL) and 4.1% to 7.8% (800 ng/mL)	Table 7.21 of 8420-241
Long-term storage	502 days in plasma at -10°C to -30°C, bias -4.3% to 6.3% (3.00 ng/mL) and -0.1% to 2.3% (800 ng/mL) 991 days in plasma at -60°C to -80°C, bias -4.7% to 3.3% (3.00 ng/mL) and -5.4% to -1.5% (800 ng/mL) 296 days in plasma spiked with itraconazole at -60°C to -80°C, bias 2.7% to 17.7% (3.00 ng/mL) and -5.8% to 4.4% (800 ng/mL) 296 days in plasma spiked with rifampin at -60°C to - 80°C, bias 4.7% to 7.3% (3.00 ng/mL) and -3.1% to 4.0% (800 ng/mL) 133 days in plasma spiked with omeprazole at -60°C to -80°C, bias -1.0% to 5.7% (3.00 ng/mL) and -6.4% to -0.4% (800 ng/mL)	Table 8.6 Addendum No.1 of 8420-241 Table 8.6 Addendum No.2 of 8420-241 Table 8.7 to Table 8.8 Addendum No.2 of 8420-241 Table 8.10 Addendum No.2 of 8420-241

Abbreviations: CV, coefficient of variation; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = free base form of AB-106; AB-106 = adipate salt form of taletrectinib; AB-106 concentrations involved in 8420-241 are all reported as the free base.

表 2.7.1-12 ヒト血漿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Transfer of a Method for the Determination of AB-106 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Final report: 8480277		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Accuracy and Precision Analytical Batch Standard Curve	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	2	Table 7.2 of 8480277
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.8% to 2.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤11.1%	
Performance QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-0.5% to 9.0%	Table 7.4 of 8480277

Abbreviations: CV, coefficient of variation; HPLC, high performance liquid chromatography; LLOQ, lower limit of quantitation; MS/MS, tandem mass spectrometry; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = free base form of AB-106; AB-106 = adipate salt form of taletrectinib; AB-106 concentrations involved in 8480277 are all reported as the free base.

表 2.7.1-13 クロスバリデーション分析法の要約

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Cross Validation of a Method for the Determination of AB-106 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Final Report: 8480279		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.5% to 9.0%	Table 7.2 of 8480279
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs	-3.3% to 3.8%	Table 7.4 of 8480279
Cross-validation	6 replicates at concentrations near the Low QC, Low-medium QC, Medium QC, and High QC sample concentrations. Precision (%CV) are 1.2% to 5.8% and %bias are -0.6% to 5.0%		Table 7.5 of 8480279
	6 replicates of thirty pooled incurred samples, %bias are -7.5% to 14.3%		Table 7.6 of 8480279

Abbreviations: CV, coefficient of variation; HPLC, high performance liquid chromatography; LLOQ, lower limit of quantitation; MS/MS, tandem mass spectrometry; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = free base form of AB-106; AB-106 = adipate salt form of taletrectinib; AB-106 concentrations involved in 8480279 are all reported as the free base.

表 2.7.1-14 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Method for the Determination of AB-106 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Final report: 8477-661		
Method description	A validated LC/MS/MS method for the determination of taletrectinib in human urine		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Taletrectinib in treated human urine at 20.0, 40.0, 200, 500, 2000, 6000, 18000, and 20000 ng/mL		
Validated assay range	20.0 to 20000 ng/mL		
Materials used for quality controls (QC) and concentration	Taletrectinib in treated human urine at 20.0, 60.0, 700, 8000, and 16000 ng/mL, Dilution QC at 160000 ng/mL		
Regression model and weighting	Linear with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	4	Table 7.2 of 8477-661
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.5% to 4.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.2%	
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	5	Table 7.3 of 8477-661
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0% to 3.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.5%	
Accuracy and precision (QCs)	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-5.0% to 0.9%	Table 7.6 of 8477-661
	Inter-batch %CV in 5 QCs	≤15.8%	
Benchtop/process stability	Benchtop 26 hours at room temperature, bias -12.3% to -6.8% (60.0 ng/mL) and -8.1% to 0.6% (16000 ng/mL) Processed 287 hours at 2 to 8°C bias -13.3% to -6.2% (60.0 ng/mL) and -9.4% to -1.9% (16000 ng/mL)		Table 7.17 of 8477-661 Table 7.22 of 8477-661
Freeze-thaw stability	5 cycles (-10°C to -30°C), bias -12.2% to -2.0% (60.0 ng/mL) and -4.4% to 1.9% (16000 ng/mL) 5 cycles (-60°C to -80°C), bias -11.3% to -2.5% (60.0 ng/mL) and -5.0% to 2.5% (16000 ng/mL)		Table 7.18 of 8477-661
Long-term storage	369 days in treated urine at -10°C to -30°C, bias -2.8% to 5.2% (60.0 ng/mL) and 0.0% to 6.9% (16000 ng/mL) 369 days in treated urine at -60°C to - 80°C, bias -2.7% to 6.2% (60.0 ng/mL) and 2.5% to 6.3% (16000 ng/mL)		Table 7.21 of 8477-661

Abbreviations: CV, coefficient of variation; LC/MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = the free base form of AB-106; AB-106 = the adipate salt form of taletrectinib; concentrations of AB-106 referred to in 8477-661 are reported as the free base form.

表 2.7.1-15 ヒト尿中タレトレクチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Transfer of a Method for the Determination of AB-106 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Final report: 8480283		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision run	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	1	Table 7.2 of 8480283
	Accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.5% to 4.2%	
Accuracy and Precision (QCs)	Accuracy (%bias) in 6 QCs	-4.0% to 5.3%	Table 7.4 of 8480283
	Intra-batch %CV in 6 QCs	≤5.3%	

Abbreviations: CV, coefficient of variation; HPLC, high performance liquid chromatography; LLOQ, lower limit of quantitation; MS/MS, tandem mass spectrometry; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.
Taletrectinib = the free base form of AB-106; AB-106 = the adipate salt form of taletrectinib; concentrations of AB-106 referred to in 8480283 are reported as the free base form.

表 2.7.1-16 ヒト血漿中ジゴキシン濃度分析法バリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of Digoxin in Human K_2EDTA Plasma Sample by LC/MS/MS Final Report: SH-[redacted]-R3507R1		
Method description	A validated LC/MS/MS method for the determination of digoxin in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Digoxin in human K_2EDTA plasma at 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 4500, and 5000 pg/mL		
Validated range of analysis	50 pg/mL to 5000 pg/mL		
Quality control sample (QC) concentration and preparation	Digoxin in human K_2EDTA plasma at 50, 150, 750, 1500, and 4000 pg/mL Dilution QC at 40000 pg/mL		
Regression model and weighting	Linear with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision run	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	12	Table 7 of SH-[redacted]-R3507R1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.1% to 2.3%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤8.8%	
Accuracy and precision (QCs)	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-7.0% to 0.9%	Table 8A of SH-[redacted]-R3507R1
	Inter-batch %CV in 5 QCs	≤15.9%	
Selectivity & matrix effect	6 lots tested, all passed Mean %CV of normalized matrix factor ≤6.9%		Table 4A of SH-[redacted]-R3507R1 Table 5A of SH-[redacted]-R3507R1
Interference & specificity	<20.0% LLOQ analyte response and <5% lowest IS response Blank human Plasma in the presence of AB-106 has <20.0% LLOQ analyte response and <5% lowest IS response		Table 25 to Table 26 of SH-[redacted]-R3507R1 Table 11B of SH-[redacted]-R3507R1

表 2.7.1-16 ヒト血漿中ジゴキシン濃度分析法バリデーションの要約（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Hemolysis effect	1 lot, bias -13.2 to 4.8% (150 pg/mL) and -4.2 to 6.2% (4000 pg/mL)	Table 24 of SH-[redacted]-R3507R1
Dilution linearity & hook effect	40000 pg/mL 10-fold dilution, bias -6.1 to 2.1%	Table 12 of SH-[redacted]-R3507R1
Bench-top/process stability	Benchtop 24 hours at room temperature, bias -8.8 to 6.1% (150 pg/mL) and -5.5 to 3.8% (4000 pg/mL) Processed 96 hours 5°C, bias -8.8 to 2.9% (150 pg/mL) and -6.5 to 3.0% (4000 pg/mL)	Table 19 of SH-[redacted]-R3507R1 Table 20 of SH-[redacted]-R3507R1
Freeze-Thaw stability	5 cycles (-70°C), bias -9.8 to 7.3% (150 pg/mL) and -5.5 to 1.0% (4000 pg/mL)	Table 18 of SH-[redacted]-R3507R1
Long-term storage	176 days in plasma at -20°C bias -14.3 to 3.4% (150 pg/mL) and -5.7 to 1.2% (4000 pg/mL) 176 days in plasma at -70°C, bias -5.2 to 8.2% (150 pg/mL) and -3.5 to 0.9% (4000 pg/mL) 103 days in plasma presence of the AB-106 at -20°C, bias -5.3 to 7.8% (150 pg/mL) and -2.6 to 6.3% (4000 pg/mL) 103 days in plasma presence of the AB-106 at -70°C, bias -5.7 to 7.8% (150 pg/mL) and -6.5 to 4.5% (4000 pg/mL)	Table 21A of SH-[redacted]-R3507R1 Table 21B of SH-[redacted]-R3507R1
Carryover	Carryover <20.0% LLOQ analyte response and <5% lowest IS response	Table 3 of SH-[redacted]-R3507R1

Abbreviations: CV, coefficient of variation; IS, internal standard; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC/MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control sample; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 2.7.1-17　食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの PK パラメータの要約（DS6051-A-U101 試験）

PK Parameter	Mean ± SD (CV%)		Geo Mean (CV%)	
	Fasted (N=11)	Fed (N=11)	Fasted (N=11)	Fed (N=11)
t_{max} (hr)	5.92 (2.00, 6.12)	5.00 (2.15, 6.00)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	138 ± 70.1 (50.8%)	216 ± 98.7 (45.8%)	122 (57.7%)	194 (53.2%)
AUC_{24} (ng･hr/mL)	1880 ± 701 (37.3%)	2420 ± 802[a] (33.1%)	1740 (46.1%)	2300 (35.3 %)
AUC_{last} (ng･hr/mL)	1880 ± 701 (37.3%)	2420 ± 802[a] (33.1%)	1740 (46.1%)	2300 (35.3%)

Abbreviations: AUC_{24}, area under the drug concentration-time curve from 0 to 24 hr post-dose; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max}, peak plasma drug concentration; N, number of subjects; NA, not available; t_{max}, time to peak plasma drug concentration

Note: PK parameters are provided as mean ± standard deviation (CV%) and geometric (Geo) mean (CV%)

t_{max} (hr) is presented as median (min, max).

a: The last time point of plasma concentrations after dosing in the fed state in one subject was <7.80 hours, so AUC_{24} could not be calculated and was not included in descriptive analysis. The N was 10 for AUC_{24} and AUC_{last}.

Source: 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 CSR Table 14.4.1.4（改変）

表 2.7.1-18　食後及び空腹時に 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの PK パラメータの要約（AB-106-U113 試験）

	Mean ± SD (CV%)		Geo Mean (CV%)	
PK Parameter	Fasted (N=32)	Fed (N=31)	Fasted (N=32)	Fed (N=31)
t_{max} (hr)	NC	NC	5.000 (1.00, 8.00)	5.033 (3.07, 12.02)
C_{max} (ng/mL)	97.54 ± 46.224 (47.4%)	129.2 ± 37.134 (28.7%)	84.82 (65.2%)	124.0 (30.4%)
AUC_{last} (ng･hr/mL)	4212 ± 1830.8 (43.5%)	5893 ± 1535.5 (26.1%)	3733 (59.3%)	5690 (28.1%)
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	4483 ± 1863.4 (41.6%)[a]	6199 ± 1612.4 (26.0%)[a]	4042 (53.5%)[a]	5987 (28.0%)[a]
λz (1/hr)	0.0084 ± 0.002 (24.3%)[a]	0.0085 ± 0.002 (20.4%)[a]	0.008172 (25.8%)[a]	0.008304 (21.1%)[a]
$t_{1/2}$ (hr)	87.57 ± 23.329 (26.6%)[a]	85.28 ± 18.285 (21.4%)[a]	84.82 (25.8%)[a]	83.47 (21.1%)[a]
t_{lag} (hr)	NC	NC	0 (0, 1.00)	0.750 (0, 4.00)
CL/F (L/hr)	114.5 ± 79.829 (69.7%)[a]	69.39 ± 20.442 (29.5%)[a]	98.97 (53.5%)[a]	66.82 (28.0%)[a]
V_z/F (L)	13670 ± 8426.2 (61.7%)[a]	8227 ± 1775.2 (21.6%)[a]	12110 (48.4%)[a]	8046 (21.8%)[a]

Abbreviations: AUC_{extrp}%, percentage of the area extrapolated for calculation of area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; C_{max}, maximum plasma concentration; λ_z, terminal phase rate constant; N, number of subjects; NC, not calculated; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, terminal half-life; t_{max}, time for C_{max}; t_{lag}, lag time; V_z/F, apparent volume of distribution.
t_{max} (hr) or t_{lag}(hr) was presented by median (min, max).
a: n=30, when AUC_{extrp}% >20% or the goodness-of-fit statistic for the regression (adjusted r^2) <0.8, λ_z and other PK parameters based on λ_z (such as AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F) were only listed and noted and were not included in statistical summary.
Source: 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 CSR Table 13（改変）

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 10
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 10
2.7.2.1.2 臨床試験の概要 12
2.7.2.1.3 一般的な試験デザイン 13
2.7.2.1.4 本剤の臨床薬理学的プロファイル 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 16
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合 17
2.7.2.2.1.2 透過性試験と薬物トランスポーターとの相互作用 17
2.7.2.2.1.3 in vitro の代謝 17
2.7.2.2.2 臨床試験 18
2.7.2.2.3 健康被験者を対象としたマスバランスと吸収・分布・代謝・排泄の評価 22
2.7.2.2.3.1 AB-106-U112（マスバランス、薬物動態及び代謝プロファイル） 22
2.7.2.2.4 食事の影響試験 25
2.7.2.2.4.1 DS6051-A-U101（First-In-Human 試験で食事の影響の予備検討） 25
2.7.2.2.4.2 AB-106-U113（食事の影響） 26
2.7.2.2.5 薬物相互作用試験 27
2.7.2.2.5.1 本剤に対する他の薬剤の影響 27
2.7.2.2.5.1.1 AB-106-C110（タレトレクチニブの薬物動態に対する強力な CYP3A 阻害剤／誘導剤の影響） 27
2.7.2.2.5.1.2 AB-106-C114（タレトレクチニブの薬物動態に対するプロトンポンプ阻害剤の影響） 32
2.7.2.2.5.2 他の薬剤に対する本剤の影響 34
2.7.2.2.5.2.1 AB-106-C111（ジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響） 34
2.7.2.2.6 固形腫瘍被験者を対象とした反復投与試験 37
2.7.2.2.6.1 DS6051-A-U101（用量漸増期及び探索的拡大期の安全性、忍容性及び薬物動態） 37
2.7.2.2.6.2 DS6051-A-J102（本剤の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増試験） 42
2.7.2.2.6.3 AB-106-G208（ROS1+ NSCLC を対象とした第 II 相有効性及び安全性試験） 46
2.7.2.2.6.4 AB-106-C203（ROS1+ NSCLC を対象とした第 II 相有効性及び安全性試験） 51
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.2.3.1 薬物動態 56
2.7.2.3.1.1 健康被験者及び固形腫瘍被験者の単回及び反復投与時のタレトレクチニブの薬物動態 56
2.7.2.3.1.2 累積 57
2.7.2.3.1.3 用量比例性と時間依存性 57
2.7.2.3.1.4 健康被験者及び固形腫瘍被験者の薬物動態の変動 59

2.7.2.3.2 吸収、分布、代謝、消失 60
2.7.2.3.2.1 吸収 60
2.7.2.3.2.2 分布 61
2.7.2.3.2.3 代謝 62
2.7.2.3.2.4 消失 63
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 64
2.7.2.3.3.1 目的 64
2.7.2.3.3.2 データセット 64
2.7.2.3.3.3 方法 65
2.7.2.3.3.4 主な結果 65
2.7.2.3.3.5 タレトレクチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（母集団薬物動態解析） 66
2.7.2.3.3.5.1 年齢 68
2.7.2.3.3.5.2 性別 69
2.7.2.3.3.5.3 体重 70
2.7.2.3.3.5.4 人種 71
2.7.2.3.3.5.5 腎機能障害 73
2.7.2.3.3.5.6 肝機能障害 74
2.7.2.3.3.5.7 固形腫瘍被験者又は健康被験者 75
2.7.2.3.4 薬物相互作用 75
2.7.2.3.4.1 本剤に対する併用薬の影響 75
2.7.2.3.4.2 他の薬物に対する本剤の影響 76
2.7.2.3.4.3 生理学的薬物速度論解析に基づく薬物相互作用 76
2.7.2.3.4.3.1 目的 76
2.7.2.3.4.3.2 方法 76
2.7.2.3.4.3.3 結果 78
2.7.2.3.5 薬力学 82
2.7.2.3.5.1 QT 間隔の評価 82
2.7.2.3.6 曝露－反応解析 83
2.7.2.3.6.1 目的 83
2.7.2.3.6.2 データセット 83
2.7.2.3.6.3 方法 84
2.7.2.3.6.4 主な結果 84
2.7.2.3.7 用量選択の根拠 86
2.7.2.4 特別な試験 87
2.7.2.5 付録 87

表

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧 11
表 2.7.2-2 臨床薬理を評価した臨床試験一覧 12
表 2.7.2-3 タレトレクチニブのトランスポーター阻害能に関する Basic 法での薬物相互作用 リスク評価 17
表 2.7.2-4 タレトレクチニブのチトクローム P450 阻害活性に関する Basic 法での薬物相互作用 リスク評価 18
表 2.7.2-5 臨床薬理を評価した臨床試験の要約 19
表 2.7.2-6 血漿中タレトレクチニブ及び血漿・全血中総放射能の薬物動態パラメータ ／薬物動態解析対象集団（U112 試験） 23
表 2.7.2-7 AUC_{inf}：血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比 及び血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの比／薬物動態解析対象集団 （U112 試験） 23
表 2.7.2-8 血漿、尿及び糞便中に同定されたタレトレクチニブの代謝物／薬物動態解析対象集団（U112 試験） 24
表 2.7.2-9 本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの 薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験） 29
表 2.7.2-10 本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの 薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験） 29
表 2.7.2-11 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するイトラコナゾール併用の影響 ／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験） 30
表 2.7.2-12 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するリファンピン併用の影響 ／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験） 31
表 2.7.2-13 本剤単独投与時及びオメプラゾールと併用投与時のタレトレクチニブの 薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C114 試験） 33
表 2.7.2-14 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するオメプラゾール併用の影響 ／薬物動態パラメータ解析対象集団（C114 試験） 34
表 2.7.2-15 ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの 要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C111 試験） 35
表 2.7.2-16 ジゴキシンの薬物動態パラメータに対する本剤の影響 ／薬物動態パラメータ解析対象集団（C111 試験） 36
表 2.7.2-17 サイクル 1 Day 1 及び Day 8／Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態解析対象集団（U101 試験） 40
表 2.7.2-18 本剤経口投与後のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態解析対象集団（J102 試験） 45
表 2.7.2-19 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回） ／頻回 PK 採血集団（G208 試験） 48
表 2.7.2-20 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回） ／頻回 PK 採血集団（G208 試験） 48

表 2.7.2-21 アジア人と欧米人のタレトレクチニブの薬物動態の比較 （600 mg 1 日 1 回定常状態）／薬物動態解析対象集団（G208 試験） 49
表 2.7.2-22 日本人被験者のサイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験） 49
表 2.7.2-23 日本人被験者のサイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験） 50
表 2.7.2-24 日本人と日本人以外のタレトレクチニブの薬物動態の比較 （600 mg 1 日 1 回定常状態）／薬物動態解析対象集団（G208 試験） 50
表 2.7.2-25 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／頻回 PK 採血集団（C203 試験） 54
表 2.7.2-26 健康被験者及び非小細胞肺癌被験者の単回又は 1 日 1 回反復投与時の 主なタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約 56
表 2.7.2-27 各試験の投与群別のタレトレクチニブの累積パラメータ 57
表 2.7.2-28 パワーモデルを用いた薬物動態の用量比例性解析（U101 試験） 58
表 2.7.2-29 健康被験者及び固形腫瘍被験者の C_{max} 及び AUC の個体内変動（CV%）の要約....59
表 2.7.2-30 健康被験者及び固形腫瘍被験者の C_{max} 及び AUC の幾何個体間変動（CV%）の要約 60
表 2.7.2-31 本剤の臨床試験の t_{max} の要約 60
表 2.7.2-32 健康被験者を対象とした臨床試験のタレトレクチニブの V_z/F の要約 62
表 2.7.2-33 健康被験者及び固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験のタレトレクチニブの CL/F 及び $t_{1/2}$ の要約 64
表 2.7.2-34 CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の非存在下及び存在下で欧米の健康被験者に本剤 600 mg の単回経口投与後のタレトレクチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比の予測値の要約 79
表 2.7.2-35 欧米の健康被験者に本剤 600 mg 1 日 1 回反復経口投与を非併用下又は併用下で予測したプローブ基質の AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比の 要約 81
表 2.7.2-36 健康被験者のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約 88
表 2.7.2-37 固形腫瘍被験者のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約 89
表 2.7.2-38 固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験から得られたタレトレクチニブの C_{trough} の要約 92

図

図 2.7.2-1 本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの 血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C110 試験） 28
図 2.7.2-2 本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの 血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C110 試験） 28

図 2.7.2-3 本剤単独投与時又はオメプラゾール併用投与時のタレトレクチニブの 血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C114 試験） 33
図 2.7.2-4 ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの血漿中濃度推移 （平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C111 試験） 35
図 2.7.2-5 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差） （線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（U101 試験） 38
図 2.7.2-6 サイクル 1 Day 8／Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（U101 試験） 38
図 2.7.2-7 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差） （線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（J102 試験） 42
図 2.7.2-8 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差） （線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（J102 試験） 43
図 2.7.2-9 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール） ／頻回 PK 採血集団（G208 試験） 47
図 2.7.2-10 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／頻回 PK 採血集団（C203 試験） 52
図 2.7.2-11 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／頻回 PK 採血集団（C203 試験） 52
図 2.7.2-12 タレトレクチニブの用量標準化 C_{max} 及び AUC_{τ} の箱ひげ図／頻回 PK 採血集団（C203 試験） 55
図 2.7.2-13 薬物動態パラメータの用量比例性－単回経口投与（サイクル 1 Day 1）（U101 試験） 58
図 2.7.2-14 タレトレクチニブの推定代謝経路 63
図 2.7.2-15 Prediction-Corrected Visual Predictive Check：固形腫瘍被験者の投与後時間と濃度の関係 66
図 2.7.2-16 不確実性を含む母集団パラメータに基づく $C_{avg,ss}$（600 mg 1 日 1 回） に対する共変量の影響 67
図 2.7.2-17 経験ベイズ推定値に基づく $C_{avg,ss}$（600 mg 1 日 1 回）に対する共変量の影響 68
図 2.7.2-18 年齢グループ別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ 予測値のプロット （固形腫瘍被験者） 69
図 2.7.2-19 性別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ 予測値のプロット（固形腫瘍被験者） 70
図 2.7.2-20 四分位体重別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット （固形腫瘍被験者） 71
図 2.7.2-21 人種別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット（固形腫瘍被験者） ..72
図 2.7.2-22 日本人を含む人種別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット （固形腫瘍被験者） 73
図 2.7.2-23 腎機能の程度別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット （固形腫瘍被験者） 74

図 2.7.2-24 肝機能の程度別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット （固形腫瘍被験者） 75
図 2.7.2-25 主要な生理学的薬物速度論モデル構築ステップ並びに構築及び検証に用いられた 各臨床試験の構成の概略図 77
図 2.7.2-26 タレトレクチニブの血漿中濃度に対する QTcF のベースラインからの変化量の散布図及び 90%信頼区間 DS6051-A-U101 及び DS6051-A-J102 試験の統合したデータ／濃度－QTc 解析対象集団 83

略語一覧

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_8	area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours	投与直後から 8 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the concentration-time curve from time 0 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 concentration-time curve from time 0 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
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time	投与直後からの最終観測時間までの濃度－時間曲線下面積
AUCR	ratio estimated by the ICH M12 equation	相互作用薬の存在下及び非存在下における基質（被相互作用薬）の AUC 比
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve over the dosing interval	反復投与時の 1 投与間隔の濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	twice daily	1 日 2 回
$C_{avg,ss}$	average concentration at steady state	定常状態における平均濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定された客観的奏効割合
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス
c-QTc	concentration-corrected QT interval	濃度－補正 QT
CSR	clinical study report	試験総括報告書
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数

略語	英名	和名
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E-R	exposure-response	曝露ー反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	first-in-human	ー
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
I_{gut}	intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL	推定消化管内濃度（投与量／250 mL）
Ind_{max}	maximum fold induction	最大誘導率
IRC	independent review committee	独立評価委員会
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
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
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	H^+/有機カチオン逆輸送体
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine kinase, receptor	ー
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
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間

略語	英名	和名
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PS	performance status	全身状態
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
r	correlation coefficient	相関係数
R	ratio of inhibitor concentration to inhibition constant	阻害定数に対する阻害薬濃度の比
R_{ac} ($R_{AUC\tau}$)	observed accumulation ratio of AUC_{τ}	AUC_{τ} の累積比
R_{Cmax}	accumulation ratio of C_{max}	C_{max} の累積比
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{lag}	lag time	ラグ時間
t_{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTF	time to treatment failure	治療成功期間
TTR	time to response	奏効までの期間
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメント分布容積
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメント分布容積
V_{ss}	volume of distribution	分布容積
V_{ss}/F	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	見かけの終末相の分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

局所進行又は転移性 NSCLC は依然として予後不良の疾患であり、5 年生存率は 10%未満と推定されている（American Cancer Society 2024, NATIONAL CANCER INSTITUTE 2024）。NSCLC 患者の約 1～2%に *ROS1* 再構成が認められ、特に進行した状況では、脳へ高頻度に転移し、予後不良となる（Bergethon et al. 2012, Yuan et al. 2022）。現行の *ROS1* 融合遺伝子陽性標的療法があるにもかかわらず、良好な安全性プロファイルを維持しつつ、野生型 ROS1 融合タンパク質及び *ROS1* オンターゲット耐性変異の両方に対して高い効力を有し、脳転移に対して高い活性を有する次世代 ROS1 TKI の開発に対する顕著なアンメットメディカルニーズがある。

タレトレクチニブ（AB-106 又は DS-6051b）は、野生型 *ROS1* 融合及び *ROS1* 耐性変異の両方に対して活性を有する選択的 CNS 移行性次世代 ROS1 TKI である。本項では臨床で用いられた製剤を「本剤」、有効成分を「タレトレクチニブ」と区別して表記する。

主要薬理試験で、タレトレクチニブは ROS1 活性及び TRK 活性を阻害した。一方、他の ROS1 TKI とは異なり、タレトレクチニブは TRKB に比べて ROS1 への選択性が約 11～20 倍高かった（Nagasaka et al. 2024, Katayama et al. 2019）。TRKB は神経学的 AE に関連する標的と報告されている（Liu et al. 2020）。また、タレトレクチニブは、クリゾチニブ耐性 *ROS1* 変異株を含む *L1951R*、*L2026M*、*G2032R* 及び *D2033N* の変異を持つ *ROS1* 融合遺伝子によって引き起こされる細胞の増殖を阻害した。さらに、タレトレクチニブは BALB/c ヌードマウスの LU-01-0414 頭蓋内異種移植モデルで生存期間の中央値を有意に延長させ、CNS 転移患者に対する治療としての可能性を示した。

これまでに 400 名以上の被験者を対象とした臨床試験 10 試験で本剤を評価した。これには、DDI、マスバランス及び食事の影響を検討するための健康被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験、局所進行又は転移性固形腫瘍被験者を対象とした完了した第 I 相試験 2 試験及び *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人被験者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相試験 3 試験が含まれる。第 II 相試験で、ROS1 TKI 未治療被験者及び ROS1 TKI 既治療被験者のいずれでも、本剤は頑健な有効性を示し、400 名を超える被験者で、良好な安全性プロファイルを示した。

ROS1 融合タンパク質及び主要な *ROS1* オンターゲット耐性突然変異に対する高い阻害活性、並びに脳転移の制御を考慮すると、本剤は *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療選択肢となる可能性が実証された。

本項では、経口投与後のタレトレクチニブの PK 及び臨床薬理に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の解析を含め、本剤の臨床薬理について記載した。臨床薬理プログラムでは、さらに、c-QTc 解析、母集団 PK 解析、PBPK 解析及び E-R 解析により、目標適応症の推奨用法・用量ガイドラインの根拠とした。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

本項に記載するヒト生体試料を用いたタレトレクチニブの PK に関連する in vitro 試験には、血漿タンパク結合率の評価、代謝の評価及び DDI の可能性の評価を含めた。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2-1 に、個々の試験の要約を 2.7.2.2.1 に、in vitro 試験の詳細な結果を 2.6.4 に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験番号	試験概要	主な結果
分布		
VPT1218/2013	超遠心分離法を用いたタレトレクチニブの in vitro 血漿タンパク結合の評価	タレトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率は高く、92.6～96.5%であった。
423090-20[redacted]-BPR	タレトレクチニブの in vitro ヒト赤血球への分布の検討	タレトレクチニブはヒト赤血球に中程度の移行を示した。意味のある濃度依存的な移行は認められなかった。
代謝		
[redacted]1406/20[redacted]	ラット、カニクイザル及びヒト凍結肝細胞を用いた[^{14}C]-タレトレクチニブの in vitro 代謝プロファイル	ヒト肝細胞で認められた代謝物は、非臨床動物種でも認められた。ヒト特異的代謝物は認められなかった。
[redacted]1407/20[redacted]	遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた[^{14}C]-タレトレクチニブの CYP 分子種の in vitro 同定試験	タレトレクチニブの代謝に関与する主な分子種は CYP3A4 及び CYP3A5 であった。
423090-20[redacted]-PNT	ヒト肝ミクロソームを用いたタレトレクチニブの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の in vitro 同定試験	CYP3A がタレトレクチニブの代謝に関与する主な代謝酵素であった。CYP2C8 の関与はわずかであり、CYP2C9 の関与はさらに程度が低かった。
[redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01	DS6051-A-U101 試験のヒト血漿中代謝物の構造解析	タレトレクチニブ及び 9 種類の代謝物の構造を同定又は推定した。
[redacted]1184/20[redacted]	ヒト肝ミクロソームを用いたタレトレクチニブによる in vitro CYP 阻害作用試験（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4［CYP3A4 基質はミダゾラム、ニフェジピン、テストステロンを使用］）	タレトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4（CYP3A4 基質はミダゾラム、ニフェジピン、テストステロンを使用）を阻害し、IC_{50} 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。 CYP2A6 及び CYP2E1 に対するタレトレクチニブの IC_{50} 値は、33 μmol/L 超であった。
423090-20210624-HI	ヒト凍結肝細胞を用いたタレトレクチニブによる CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の誘導試験	酵素活性と遺伝子発現データより、タレトレクチニブは CYP2B6 及び CYP3A4 に対してそれぞれ 3.3 及び 1.0 μmol/L まで誘導作用を示さなかった。CYP1A2 については、遺伝子発現データに基づくと 0.33 μmol/L まで、酵素活性に基づくと 1.0 μmol/L まで誘導作用を示さなかった。
薬物動態学的 DDI		
[redacted]13-[redacted]0053-[redacted]01	Caco-2 細胞単層膜を用いた[^{14}C]-タレトレクチニブの P-gp 及び BCRP を介する経細胞輸送の評価	タレトレクチニブは P-gp の基質であるが BCRP の基質ではないことが示された。

試験番号	試験概要	主な結果
423090-20[redacted]-TU	タレトレクチニブが OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの基質である可能性の in vitro 評価	タレトレクチニブは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示された。
423090-20[redacted]-BCRPI	Caco-2 細胞を用いた BCRP トラスポーター活性に対するタレトレクチニブによる阻害作用試験	検討した試験条件下で、タレトレクチニブはエストロン 3-硫酸の BCRP を介した排出を阻害し、IC_{50} 値は 4.34 µmol/L であった。
423090-20[redacted]-MDPGPI	MDR1-MDCK II 細胞を用いた P-gp 活性に対するタレトレクチニブによる阻害作用試験	タレトレクチニブはジゴキシンの P-gp を介した排出を阻害し、IC_{50} 値は 2.29 µmol/L であった。
423090-20[redacted]-TI	OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターに対するタレトレクチニブの阻害作用の in vitro 評価	タレトレクチニブは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 4.71、17.6、15.4、61.1、18.0、0.162 及び 0.154 µmol/L であった。

略語：BCRP：乳癌耐性タンパク質、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、IC_{50}：50%阻害濃度、MATE：H^+/有機カチオン逆輸送体、OAT：有機アニオントランスポーター、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT：有機カチオントランスポーター、P-gp：P-糖タンパク質

2.7.2.1.2 臨床試験の概要

本剤の臨床薬理パッケージには、表 2.7.2-2 に示した健康被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験及び固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相又は第 II 相試験 5 試験を含めた。DDI、母集団 PK 解析、E-R 解析、c-QTc 解析及び用量最適化に関する統合解析は、関連する試験のデータを用いて実施した。

表 2.7.2-2 臨床薬理を評価した臨床試験一覧

試験番号	臨床薬理の目的	本剤の用量（mg）[a]
健康被験者を対象とした臨床薬理試験		
AB-106-C110	DDI – タレトレクチニブの PK に及ぼす CYP3A4／P-gp 阻害剤（イトラコナゾール）の影響 DDI – タレトレクチニブの PK に及ぼす CYP3A4／P-gp 誘導剤（リファンピン）の影響	SD: 200
AB-106-C111	DDI – P-gp の基質（ジゴキシン）の PK に対するタレトレクチニブの影響	SD: 600
AB-106-C114	DDI – タレトレクチニブの吸収に対するプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）の影響	SD: 400
AB-106-U112	マスバランスと吸収・代謝・排泄	SD: 200
AB-106-U113	タレトレクチニブの PK に対する食事の影響	SD: 400

試験番号	臨床薬理の目的	本剤の用量（mg）[a]
固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験		
DS6051-A-U101	タレトレクチニブの PK 及び食事の影響の予備的検討	QD: 50, 100, 200, 400, 800, and 1200 BID: 400 SD: 400 (food effect part)
DS6051-A-J102	タレトレクチニブの PK	QD: 400, 600, 800
AB-106-G208	タレトレクチニブの PK	QD: 600
AB-106-C203	タレトレクチニブの PK	QD: 400, 600
AB-106-C205	タレトレクチニブの PK	QD: 600

略語：BID：1 日 2 回、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、P-gp：P-糖タンパク質、PK：薬物動態、QD：1 日 1 回、SD：単回投与
a: 経口投与

また、肝機能障害被験者を対象としてタレトレクチニブの PK に対する肝機能障害の影響を評価する AB-106-U117 試験を計画中である。2025 年初めに得られる遺伝毒性試験の結果を確認後、当該試験の試験デザイン及び対象集団を決定する予定である。

臨床薬理試験の詳細を表 2.7.2-5 に示した。

全ての臨床試験から得られた本剤の単回及び反復投与時の PK パラメータの要約を、表 2.7.2-36（健康被験者）及び表 2.7.2-37（固形腫瘍被験者）に示した。

2.7.2.1.3 一般的な試験デザイン

健康被験者を対象に DDI、吸収、代謝及び消失・排泄、並びに PK に対する食事の影響を評価した。年齢、性別、体格、疾患の状態などの内因性要因の影響は、主に母集団 PK 解析を用いて評価した。

反復投与時の PK は、成人固形腫瘍被験者を対象に 50～1200 mg の用量範囲で実施された第 I／Ib 相及び第 II 相試験で評価した。健康被験者及び固形腫瘍被験者のタレトレクチニブの PK プロファイルは類似していることが示されたため、健康被験者から得られた PK 関連の所見を NSCLC 被験者に適用可能と考えた。

本剤の RP2D 及び推奨治療用量は 600 mg であるため、ジゴキシンとの DDI の評価には当該用量を用いた（AB-106-C111 試験、以下 C111 試験）。本剤の単回投与は、主に消化管での DDI を評価する際に採用された。消化管内濃度と比較して循環血中濃度はかなり低いため、消化管での DDI がなければ、全身での DDI の可能性はさらに低いと考えられる。C111 試験では、600 mg の単回投与により、健康被験者に消化器系 TEAE が発現した。イトラコナゾール、リファンピン及びオメプラゾールを用いたその後の DDI 試験 2 試験（AB-106-C110 試験及び AB-106-C114 試験、以下 C110 試験及び C114 試験）では、消化器系 TEAE 及び DDI による曝露量の増加の可能性を考慮し、本剤の用量を 200 及び 400 mg とした。タレトレクチニブの PK は 50～1200 mg QD の用量範囲で用量比例性を示したことから、200 及び 400 mg で認められたタレトレクチニブの PK に対する DDI（併用薬の影響）は 600 mg に適用可能である。ヒトでのマスバランス（吸収、分布、代謝、排泄）試験及び食事の影響試験の用量は、同じ根拠に基づき、それぞれ 200 及び 400 mg を選択した。

タレトレクチニブは、薬力学的 DDI を示唆する機序が知られていないことから、薬物動態学的 DDI を評価した。本剤の臨床での DDI リスクに対処する開発戦略は、ヒト生体試料を用いた in

vitro 試験及びヒトでのマスバランス試験の結果に基づいて選択した。臨床 DDI 試験は、タレトレクチニブの PK に対する併用薬の影響、又は併用薬の PK に対するタレトレクチニブの影響を評価するためにデザインした。in vitro 試験の結果から、臨床的に現実的な濃度範囲でタレトレクチニブは、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C8 を阻害し、CYP1A2 及び CYP3A を誘導し、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K を阻害する可能性が示された。臨床 DDI 試験は、CYP3A の強力な阻害剤／誘導剤及び P-gp 基質を用いて、臨床的に重要な DDI を評価するために実施した。CYP3A の中程度及び弱い阻害剤又は誘導剤と、CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4、BCRP、MATE1、MATE2-K の基質との DDI は、PBPK 解析を用いてリスクを評価した。

マスバランス試験で、タレトレクチニブの主な排泄経路として糞便／胆汁中排泄（総投与量の約 75%が糞便中排泄）が確認されたことから、肝機能障害被験者を対象とした試験を計画中である。タレトレクチニブ未変化体の腎排泄は総投与量の 5%未満であり、尿中に認められたタレトレクチニブ関連物質は総投与量の 11%に過ぎなかった。腎機能障害に関する臨床試験は実施せず、タレトレクチニブの PK に対する腎機能障害（軽度及び中等度）の影響の可能性は、母集団 PK 解析を用いて評価した。重度の腎機能障害患者のタレトレクチニブの PK は不明であるが、タレトレクチニブの PK に対する腎排泄の関与が小さいことから、重度の腎機能障害を評価するための臨床試験は計画しなかった。

PK 試料を用いた検討の結果、タレトレクチニブは未変化体が活性体であり、主に代謝によって消失する。同定された 2 つの循環血中の主要代謝物は、いずれも抱合体であり、薬理学的作用は有していないと予想されることから、臨床試験ではマスバランス試験を除き、タレトレクチニブのみを測定した。ほとんどの臨床試験では血漿中の総タレトレクチニブ濃度を測定したが、計画中の肝機能障害被験者を対象とした臨床試験では、血漿中の血漿タンパク非結合型タレトレクチニブ濃度も測定する予定である。

健康被験者（n=110）及び固形腫瘍被験者（n=405）を対象とした試験から得られたタレトレクチニブの PK データを統合し、母集団 PK 解析の共変量として性別、人種、体重及び年齢の影響を評価した。母集団 PK 解析に組み入れた計 515 名のうち、女性は 45%であり、白人、アフリカ系アメリカ人、アジア人（日本人以外）及び日本人はそれぞれ 19、5.4、60 及び 10%であった。65 歳以上の被験者は、母集団 PK 解析に組み入れた被験者の 21%であった。

心室再分極に対するタレトレクチニブの影響は、2 つの第 I 相用量漸増試験（DS6051-A-U101 試験及び DS6051-A-J102 試験、以下 U101 試験及び J102 試験）を統合し、測定時点を一致させた PK データと高品質な ECG データを用いた c-QTc 解析により評価した。タレトレクチニブの thorough QTc 試験を実施することが不可能であると考えられたため、本評価方法を選択した。

用量、曝露量と有効性及び安全性の関連性は、第 Ib／II 相試験で評価した。これらの結果を用いて、非臨床薬理試験で確立された有効濃度（例えば、IC_{50}、IC_{90}）と比較し、本剤の RP2D を 600 mg QD と設定した根拠とした。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に推奨される本剤の用量を支持し、追加の根拠とするため、第 I 相及び第 II 相試験のデータを統合した母集団 PK 解析及び E-R 解析を実施した。

2.7.2.1.4 本剤の臨床薬理学的プロファイル

臨床薬理学的プロファイルの主な結果及び実施された臨床試験全体での結論を以下に示した。

(1) 臨床薬物動態

- タレトレクチニブの曝露量は、50～1200 mg QD の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。
- タレトレクチニブは、反復投与約 7 日後（Day 8）に定常状態に達し、その後の PK は時間依存性を示さず、600 mg QD 投与後の $R_{AUC\tau}$ は、約 3.3～4.5 であった。
- カプセル剤を経口投与後、50～1200 mg QD の用量範囲で、タレトレクチニブは t_{max} が 2～7 時間、$t_{1/2}$ は約 80～100 時間、有効 $t_{1/2}$ は約 66 時間であった。タレトレクチニブの PK は、3-コンパートメントモデルにより記述され、線形に消失した。母集団 PK モデルに基づく CL/F 及び V_{ss}/F の推定値は、それぞれ約 94 L/h 及び 9820 L であった。
- タレトレクチニブの血漿タンパク結合率は高く、濃度依存的であった。ヒト血漿中タンパク結合率の推定値は 92.6%（10000 ng/mL）～96.5%（100 ng/mL）であった。
- in vitro でのヒト赤血球へのタレトレクチニブの移行は中程度であり、全血／血漿中濃度比は検討した濃度範囲（100～1000 ng/mL）で 1.29～1.44 であった。
- タレトレクチニブは主に肝代謝により消失し、タレトレクチニブ未変化体の腎排泄は総投与量の 5%未満とごくわずかであった。タレトレクチニブの総放射能回収率の平均値は 86.2%（糞便中排泄 75.1%、尿中排泄 11.1%）であった。主要な代謝経路は CYP3A4 による水酸化であり、他の主な代謝経路は硫酸化、脱アルキル化、*N*-アセチル化であった。循環血中の主要な代謝物は硫酸抱合体であった。
- タレトレクチニブの PK は、健康被験者と NSCLC 被験者で類似していた。健康被験者でタレトレクチニブの PK の個体間変動及び個体内変動は低～中程度であり、固形腫瘍被験者と健康被験者で個体間変動及び個体内変動は同程度であった。2 つの主要な臨床試験の結果、固形腫瘍被験者の臨床用量 600 mg QD での定常状態の AUC、C_{max} 及び C_{trough} の個体間変動は 15～40%と推定された。

(2) 食事の影響

- 高脂肪高カロリー食によって、タレトレクチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} は約 50%増加した。別の予備試験では、標準的な低脂肪低カロリー食によってタレトレクチニブの AUC_{24} 及び C_{max} はそれぞれ約 24 及び 45%増加した。

(3) 薬物相互作用（本剤に対する併用薬の影響）

- 血漿中タレトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、イトラコナゾール併用時にそれぞれ 76 及び 228%増加し、リファンピン併用時にそれぞれ 42 及び 86%減少した。
- 血漿中タレトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、オメプラゾール併用時にそれぞれ 65 及び 40%減少したことから、胃内 pH が上昇するとタレトレクチニブのバイオアベイラビリティが減少することが示唆された。
- PBPK 解析では、被相互作用薬として本剤の DDI をシミュレーションした結果、中程度の CYP3A 阻害薬との併用投与により、タレトレクチニブの AUC は約 2 倍に上昇し、C_{max} は 1.2～1.5 倍に上昇すると予測された。弱い CYP3A 阻害薬と併用投与したときのタレトレクチニブの AUC 及び C_{max} の増加は 20%未満であり、臨床的に意義がないと予測された。中程度及び弱い CYP3A 誘導剤により、タレトレクチニブの AUC はそれぞれ 66 及び 36%減少すると予測された。

(4) 薬物相互作用（併用薬に対する本剤の影響）

・ 本剤とジゴキシンとの間に臨床的に意義のある DDI は認められなかった。

・ タレトレクチニブは、in vitro 試験では CYP2B6 を誘導しなかった。また、Basic 法（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）による DDI リスク評価の結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 に対して臨床的に意義のある阻害を示さなかった。

・ PBPK 解析で、相互作用薬として本剤の DDI をシミュレーションした結果、CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A、OATP1B、OATP1B／BCRP 及び OCT2／MATE の各基質と本剤 600 mg QD 反復投与を併用した場合に、臨床的に意義のある DDI が起こる可能性は低いと考えられた。

(5) 特定の集団（肝及び腎機能障害）

・ 軽度（NCI 分類）の肝機能障害を有する固形腫瘍被験者の PK は、正常な肝機能の固形腫瘍被験者と類似していた。中等度及び重度の肝機能障害患者のデータは得られていない。

・ 軽度から中等度の腎機能障害を有する固形腫瘍被験者の PK は、正常な腎機能の固形腫瘍被験者と類似していた。重度の腎機能障害被験者、末期の腎疾患被験者又は透析被験者では、タレトレクチニブの PK は検討していない。

(6) その他の内因性要因

・ 年齢、体重、性別及び疾患状態は、タレトレクチニブの PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない。アジア人は白人と比較して CL が約 16.5%低く、曝露量は白人と比較してアジア人で約 20%高かった。黒人又はアフリカ系アメリカ人では、白人との差は 5%未満であった。AB-106-G208 試験（以下 G208 試験）での曝露量は、日本人以外と比較して日本人で約 11～19%高かったが、これらの差は日本人以外のばらつきの範囲内であった。全体として、PK に対する人種の影響は臨床的に意義がないと考えられた。

(7) QTc／c-QTc

・ タレトレクチニブは、濃度依存的に QTc 間隔を延長させる。QTcF を用いた c-QTc 解析では、G208 試験での本剤 600 mg QD 投与後の $C_{max,ss}$ から予測した ΔQTcF（QTcF のベースラインからの変化量）の平均値は 12.76 msec、ΔQTcF の 90%CI の上限は 15.43 msec であった。

(8) E-R 関係

・ 2 つの有効性評価項目（客観的奏効及び腫瘍径の縮小）及び 3 つの安全性評価項目（SAE、Grade 3 以上の ALT／AST 上昇の TEAE、及び Grade 2 以上の消化器系 TEAE）については、曝露量との関係は認められなかった。曝露量（$C_{avg,ss}$）と用量変更（減量、休薬及び投与中止）に至った TEAE 並びに Grade 3 以上の TEAE との間に、臨床的に意味のないものの軽微な相関が認められた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験については、2.6.4 を参照。結果の要約を表 2.7.2-1 及び本項に示した。

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合

100、1000、10000 ng/mL の濃度で、タレトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 96.5、93.7、92.6%であった。

2.7.2.2.1.2 透過性試験と薬物トランスポーターとの相互作用

タレトレクチニブは P-gp の基質である。タレトレクチニブは、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の基質ではない。

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。タレトレクチニブのトランスポーター阻害作用による DDI が臨床で生じる可能性について、ICH M12 ガイドラインの Basic 法（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）に基づくリスク評価の結果を表 2.7.2-3 に示した。タレトレクチニブは、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対する R 値がカットオフ値を超えた。

上記の Basic 法で DDI リスクが否定できなかったトランスポーターについては、2.7.2.3.4 に示したように PBPK 解析又は臨床試験を実施して DDI リスクを評価した。

表 2.7.2-3 タレトレクチニブのトランスポーター阻害能に関する Basic 法での薬物相互作用リスク評価

Transporters	**P-gp[a]**	**BCRP[a]**	**OATP1B1[b]**	**OATP1B3[b]**	**OAT1[c]**	**OAT3[c]**	**OCT-2[c]**	**MATE1[c]**	**MATE2-K[c]**
IC_{50} (µmol/L)	2.29	4.34	4.71	17.6	15.4	61.1	18	0.162	0.154
R values[d]	2585	1364	0.097	0.026	0.005	0.001	0.004	0.454	0.477
Cutoff criteria	≥10		≥0.1					≥ 0.02	

Abbreviations: BCRP, breast cancer resistance protein; F_a, the fraction absorbed; F_g, the intestinal availability; $f_{u,p}$, the unbound fraction in plasma; IC_{50}, concentration at which 50% inhibition is achieved; I_{gut}, intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL; $I_{max,u}$, the maximal unbound plasma concentration at steady state; K_a, absorption rate constant; MATE, multidrug and toxin extrusion protein; OAT, organic anion transporter; OCT, organic cation transporter; P-gp, p-glycoprotein; QD, once daily; Q_h, hepatic blood flow rate; R, ratio estimated by the ICH M12 equation; R_B, blood to plasma ratio.
Note: C_{max} is the steady-state maximum plasma concentrations observed in AB-106-G208 with recommended clinical dose of 600 mg QD: 476.3 ng/mL.
Molecular weight: 405.47 (free base).
Taletrectinib showed concentration-dependent plasma protein binding with unbound fraction of 3.5% at 100 ng/mL and 6.28% at 1000 ng/mL. For conservative estimation, the unbound fraction is assumed to be 6.28% at C_{max} concentration.
F_a, F_g is assumed to be equal to 1.
K_a=0.52/h as estimated from population PK model for clinical dosing condition (2 hours before or after meal).
Q_h= 97 L/hr/70 kg as recommended by ICH M12 guideline（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）
R_B= 1.3 as measured from in vitro assay.
a: I_{gut}/IC_{50}
b: $I_{max,inlet,u}/IC_{50}$; $I_{max,inlet,u} = f_{u,p} \times [C_{max} + (k_a \times dose \times F_a \times F_g)/Q_h/R_B]$
c: $I_{max,u}/IC_{50}$（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）
d: R values: [I_{gut}/IC_{50}], [$I_{max,inlet,u}/IC_{50}$] or [$I_{max,u}/IC_{50}$]

2.7.2.2.1.3 in vitro の代謝

ヒト肝細胞でのタレトレクチニブの主要代謝経路は酸化であり、主代謝物 M10 が生成され、総代謝物の 52.4%であった。その他の代謝経路には、アセチル化及び *N*-脱アルキル化があり、それぞれ代謝物 M20 及び M1 が生成され、総代謝物の 17.2 及び 9.2%であった。

in vitro 試験では、CYP3A がタレトレクチニブの代謝に関与する主要な酵素であり、CYP2C8 がわずかに関与した。

in vitro 試験では、タレトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 を阻害し、IC_{50} はそれぞ

れ 7.6、16、7.1 μmol/L と推定された。また、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4（基質：ミダゾラム）、CYP3A4（基質：テストステロン）を阻害し、K_i はそれぞれ 0.98、21、0.52、2.3、0.46 μmol/L と推定された。臨床の DDI の可能性について、CYP 阻害に関する Basic 法（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）に基づくリスク評価の結果を表 2.7.2-4 に示した。K_i を実験的に求めなかった CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 については、阻害様式が明らかではないため、ICH M12 ガイドライン（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）に従って以下の 2 通りの方法で K_i を推定した。

(1) 各反応のプローブ基質濃度は K_m 値とほぼ同程度に設定されていることから（M4.2.2.4-5 [redacted]1184/20[redacted], Yuan et al. 2002）、タレトレクチニブの各 CYP 分子種に対する $IC_{50}/2$ を K_i とした。

(2) タレトレクチニブの各 CYP 分子種に対する IC_{50} を K_i とした。

その結果、タレトレクチニブは、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 に対する R 値がカットオフ値を超えた。これらの CYP 分子種のうち CYP2C19 については、Basic 法で評価した 2 条件のうち $K_i=IC_{50}$ とした場合の R 値はカットオフ値を下回り、$K_i=IC_{50}/2$ とした場合でも R 値はカットオフ値をわずかに超えた程度であったことから、CYP2C19 基質と臨床的に意義のある DDI が起こる可能性は低い。その他の CYP 分子種については、2.7.2.3.4 に示したように PBPK 解析又は臨床試験を実施して DDI リスクを評価した。

タレトレクチニブは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 に対して代謝依存的な阻害を示さなかった。

タレトレクチニブは、CYP2B6、CYP3A4 及び CYP1A2 に対して、それぞれ 3.3、1.0 及び 0.33 μmol/L の濃度で誘導作用を示さなかった。これらの濃度は、600 mg QD 投与後の定常状態での血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの C_{max} のそれぞれ 45、14 及び 4.5 倍に相当した。

表 2.7.2-4 タレトレクチニブのチトクローム P450 阻害活性に関する Basic 法での薬物相互作用リスク評価

CYP	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4			
IC_{50} (μmol/L)	7.6	16	1.9	2.6	7.1	2.3	0.46 (midazolam)		0.45 (testosterone)	
K_i (μmol/L)	NA	NA	0.98	21	NA	0.52	2.3		0.46	
R values[a]	0.0193	0.0092	0.0750	0.0035	0.0207	0.1413	0.0319	2574[c]	0.1597	12868[c]
R values[b]	0.0097	0.0046			0.0103					
Cutoff criteria	≥0.02						≥0.02	≥10	≥0.02	≥10

Abbreviations: CYP, cytochrome P450; IC_{50}, concentration at which 50% inhibition is achieved; K_i, inhibitory constant; NA, not available; QD, once daily; R, ratio estimated by the ICH M12 equation（医薬薬審発 1127 第 2 号. 令和 6 年 11 月 27 日）.
C_{max} is the steady-state maximum plasma concentrations observed in AB-106-G208 with recommended clinical dose of 600 mg QD: 476.3 ng/mL.
Molecular weight: 405.47 (free base).
Taletrectinib showed concentration-dependent plasma protein binding with unbound fraction of 3.5% at 100 ng/mL and 6.28% at 1000 ng/mL. For conservative estimation, the unbound fraction is assumed to be 6.28% at C_{max} concentration.
R values: $I_{max,u}/K_i$
a: $IC_{50}/2$ values are used for calculation only if K_i value is not available.
b: IC_{50} values are used for calculation only if K_i value is not available.
c: R values: dose/250 mL/K_i

2.7.2.2.2 臨床試験

本剤の臨床薬理を評価した臨床試験を表 2.7.2-5 に示した。全ての臨床試験から得られた単回及び反復投与時のタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータの要約を 2.7.2.5（付録）に示した。

試験デザイン及び結果の詳細は、各 CSR に記載する。表 2.7.2-5 で、各試験のモジュール番号を示した。

表 2.7.2-5 臨床薬理を評価した臨床試験の要約

試験番号／実施国／モジュール番号（実施状況）	目的	試験デザイン／対象被験者	用量、投与経路、投与期間	投与被験者数
DDI 試験				
AB-106-C110 中国 5.3.3.1.1 （完了）	タレトレクチニブの PK に対するイトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）及びリファンピン（強力な CYP3A4 誘導剤）の影響の評価 本剤の安全性及び忍容性の評価	中国人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験	コホート 1 第 1 期：本剤 200 mg を空腹時単回投与 第 2 期：イトラコナゾール 200 mg QD 15 日間（Day 4 を除き朝食後 30 分）経口投与、Day 4 にイトラコナゾール 200 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 200 mg を単回経口投与 コホート 2 第 1 期：本剤 200 mg を空腹時単回投与 第 2 期：リファンピン 600 mg QD 19 日間空腹時経口投与、Day 8 にリファンピン 600 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 200 mg を単回経口投与	56（各コホート 28）
AB-106-C111 中国 5.3.3.1.2 （完了）	ジゴキシン（P-gp の基質）の PK に対する本剤の影響の評価 ジゴキシンの安全性及び忍容性の評価	中国人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験	第 1 期：ジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与 第 2 期：本剤 600 mg を空腹時単回経口投与 1 時間後にジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与	16
AB-106-C114 中国 5.3.3.1.3 （完了）	タレトレクチニブの PK に対するオメプラゾールの影響の評価 本剤の安全性及び忍容性の評価	中国人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験	第 1 期：本剤 400 mg を空腹時単回経口投与 第 2 期：オメプラゾール 40 mg を QD 5 日間空腹時経口投与、Day 5 にオメプラゾール 40 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 400 mg を単回経口投与	22

試験番号／実施国／モジュール番号（実施状況）	目的	試験デザイン／対象被験者	用量、投与経路、投与期間	投与被験者数
マスバランス、PK、代謝及び排泄試験				
AB-106-U112 米国 5.3.3.1.4 （完了）	タレトレクチニブのマスバランス並びに尿及び糞便中に排泄された放射能の割合の評価	健康成人男性を対象とした[^{14}C]-タレトレクチニブを経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する、第 I 相、単施設、非盲検、マスバランス試験	[^{14}C]で標識した本剤 200 mg/5 µCi を単回経口投与	8
食事の影響試験				
AB-106-U113 米国 5.3.3.1.5 （完了）	タレトレクチニブの PK に対する食事の影響の検討	健康成人を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	空腹時又は食後に 400 mg を単回経口投与	32
DS6051-A-U101 米国 5.3.5.2.1 （完了）	安全性及び忍容性の評価 タレトレクチニブの PK に対する食事の影響の予備検討	転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、ヒト初回投与、第 I／Ib 相試験	食事の影響：本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	46（食事の影響 11 名を含む）
固形腫瘍被験者を対象とした反復投与試験				
DS6051-A-U101 米国 5.3.5.2.1 （完了）	用量漸増期： 安全性及び忍容性の評価 用量拡大期： 推奨用量での安全性及び忍容性の評価	転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、ヒト初回投与、第 I／Ib 相試験	用量漸増期：本剤 50～1200 mg を QD、21 日サイクルで経口投与 用量拡大期：本剤 400 mg を BID 又は 800 mg を QD、21 日サイクルで経口投与	46
DS6051-A-J102 国内 5.3.5.2.2 （完了）	安全性及び忍容性の評価 MTD 及び第 II 相試験推奨用量の決定 タレトレクチニブの PK の評価	*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相、多施設共同、非無作為化、非盲検試験	本剤 400、600、800 mg を QD、21 日サイクルで経口投与	15

試験番号／実施国／モジュール番号（実施状況）	目的	試験デザイン／対象被験者	用量、投与経路、投与期間	投与被験者数
AB-106-G208 アジア、欧州、北米 5.3.5.2.4 （実施中）	有効性及び安全性の評価	*ROS*1 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、多施設、国際共同試験	コホート 1～4：本剤 600 mg QD、21 日サイクルで経口投与 コホート 5： 本剤 400 又は 600 mg QD 経口投与に 1:1 で無作為化 コホート 6： 用量漸増（コホート 6a） 400 又は 600 mg QD とカルボプラチン + ペメトレキセドを併用 用量拡大（コホート 6b） 第 II 相試験推奨用量から本剤を開始し、カルボプラチン + ペメトレキセドを併用	2024 年 6 月 7 日時点 コホート 1: 55 名を登録し、投与 コホート 2: 50 名を登録し、投与 コホート 3: 35 名を登録し、投与 Cohort 4: 13 名を登録し、投与 Cohort 5: 11 名を登録し、投与（最大 40 名を計画） コホート 6: 最大 30 名（6a+6b）を計画
AB-106-C203 中国 5.3.5.2.5 （実施中）	有効性、安全性及びタレトレクチニブの PK の評価	*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象とした第 II 相、多施設共同、非盲検、単群試験	ステージ 1：本剤 400 又は 600 mg を QD、21 日サイクルで経口投与 ステージ 2：本剤 600 mg を QD。21 日サイクルで経口投与	2024 年 6 月 7 日時点 173
AB-106-C205[a] 中国 5.3.5.2.6 （実施中）	有効性及び安全性の評価	*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相、非盲検、他施設共同、バスケット試験	本剤 600 mg を QD、21 日サイクルで経口投与	2024 年 6 月 7 日時点 14
計画中の試験				
AB-106-U117 米国 （計画中）	PK、安全性及び忍容性の検討	様々な程度の肝機能障害成人被験者を対象とした第 I 相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験	試験デザイン及び対象は遺伝毒性評価後、決定する	検討中

略語：BID：1 日 2 回、CYP：チロクローム P450、DDI：薬物相互作用、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、NTRK：neurotrophic tyrosine kinase, receptor、P-gp：P-糖タンパク質、PK：薬物動態、QD：1 日 1 回、ROS1：ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
a: AB-106-C205 試験では、対象集団は予定適応症ではないことと、PK 採血が限定的であったことを考慮し、本試験の安全性及び PK データは母集団 PK 解析及び曝露 - 安全性解析に含めたが、PK 結果は本資料には記述しないこととした。

2.7.2.2.3 健康被験者を対象としたマスバランスと吸収・分布・代謝・排泄の評価

2.7.2.2.3.1 AB-106-U112（マスバランス、薬物動態及び代謝プロファイル）

(1) 試験デザイン

AB-106-U112 試験（以下、U112 試験）は、米国の健康成人男性 8 名を対象に本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]-タレトレクチニブを含有する溶液）を単回経口投与し、1）放射能の排泄速度、排泄経路並びに尿及び糞便中のマスバランス、2）血漿及び尿中のタレトレクチニブの PK 並びに血漿及び全血中の放射能の PK、3）放射能の全血／血漿中濃度比、4）代謝プロファイル並びに血漿、尿及び糞便中の代謝物の同定を目的とした吸収、代謝及び排泄を検討する第 I 相単施設非盲検試験であった。

ターボイオンスプレーLC-MS/MS 法を用いて、タレトレクチニブの血漿及び尿試料中濃度を測定した（5.3.1.4-6 Report 8480280 及び 5.3.1.4-5 Report 8480282）。試料（血漿、全血、尿、糞便）中の放射能を液体シンチレーション計数により測定した。試料中に検出された放射能が定量下限を超える場合はそのデータを報告し、定量下限未満の場合は加速器質量分析法により再測定した。当該被験者又は試料の定量下限未満となった以降の全試料は、液体シンチレーション計測を実施せずに、加速器質量分析法で測定した（5.3.3.1.4-16 AB-106-U112 試験 Appendix 16.1.13.2: Report 237/002）。総[^{14}C]放射能、代謝プロファイル及び代謝物構造の同定に関する標準化した分析法は、CSR に詳述した（5.3.3.1.4-16 AB-106-U112 試験 Appendixes 16.1.13.2: Report 237/002、16.1.13.3: Report 237/003、16.1.13.4: Report AHT-01）。血漿、全血、尿、糞便の試料は、規定された時点に採取した（5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験 Table 4）。

(2) 結果

1) マスバランスと PK

約 200 mg のタレトレクチニブ（5 μCi の[^{14}C]-タレトレクチニブを含有）を経口投与後、尿及び糞便中からの投与[^{14}C]放射能の総回収率の平均値（標準偏差）は、336 時間までに 75.5（5.98）%、投与後 1704 時間（Day 72）までに 86.2（6.73）%であった。主要排泄経路は糞便中排泄であった。投与[^{14}C]放射能に対する糞便及び尿中の排泄率の平均値（標準偏差）はそれぞれ 75.1（6.32）及び 11.1（0.92）%であった（5.3.3.1.4-3 AB-106-U112 試験 Table 14.2.3.2.2）

タレトレクチニブの血漿中 PK パラメータ、血漿及び全血中総放射能の PK パラメータを表 2.7.2-6 に示した。タレトレクチニブは経口液剤投与後に速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2.00 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 97.9 時間で緩徐に消失した。投与後 696 時間までのタレトレクチニブの尿中排泄量の平均値は 8.26 mg で、投与量の 4.22%であった。腎排泄に基づくタレトレクチニブの CL/F の平均値は 3.95 L/h であった。

血漿中総放射能の t_{max} はタレトレクチニブの t_{max} よりも遅く、血漿中総放射能の $t_{1/2}$ はタレトレクチニブよりも 7 倍以上長かった。これは、時間経過に伴い代謝物が生成されることや、一部の代謝物の消失速度がタレトレクチニブ未変化体に比べて遅いことを反映している。

表 2.7.2-6 血漿中タレトレクチニブ及び血漿・全血中総放射能の薬物動態パラメータ
／薬物動態解析対象集団（U112 試験）

PK Parameter	Taletrectinib Mean ± SD (n) (CV%)	Total Radioactivity Mean ± SD (n) (CV%)	
	Plasma	Plasma	Whole Blood
C_{max} (ng/mL or ngEq/mL)[a]	50.85±21.88 (8) (43.0%)	170.7±85.01 (8) (49.8%)	147.1±43.64 (8) (29.7%)
t_{max} (hr)[a]	2.00 (8, 1.50, 4.02)	6.00 (8, 2.00, 12.00)	6.00 (8, 1.50, 12.00)
AUC_{last} (ng·hr/mL or ngEq·hr/mL)[a]	2042±829 (8) (40.6%)	15380±4535.5 (8) (29.5%)	10370±2095 (8) (20.2%)
AUC_{inf} (ng·hr/mL or ngEq·hr/mL)[a]	2242±900 (8) (40.1%)	20140±3731 (6) (18.5%)	12130±2573 (6) (21.2%)
λ_z (1/hr)	0.0074±0.002 (8) (22.4%)	0.0010±0.00 (6) (21.6%)	0.0052±0.002 (6) (46.7%)
$t_{½}$ (hr)	97.93±20.56 (8) (21.0%)	718.90 ± 141.81 (6) (19.7%)	177.50 ± 115.92 (6) (65.3%)
CL/F (L/hr)	97.96±31.04 (8) (31.7%)	10.07±2.28 (6) (22.6%)	16.88±4.24 (6) (25.1%)
V_z/F (L)	13490±4226 (8) (31.3%)	10190±1686 (6) (16.5%)	4022±2243 (6) (55.8%)

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance at steady state; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; Eq, equivalent; λ_z, terminal phase elimination rate constant; n, number of participants with non-missing values; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, terminal-phase half-life; t_{max}, time to reach the maximum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
a: Units: C_{max}: Plasma taletrectinib=ng/mL; Plasma & whole blood radioactivity=ngEq/mL; t_{max}: median (n, min, max); AUCs: plasma taletrectinib=ng·hr/mL; Plasma & whole blood radioactivity=ngEq·hr/mL
引用元: 5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験 Table 12

血漿中総放射能に対する全血中総放射能の AUC_{inf} の比（全血／血漿）及び血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの AUC_{inf} の比（タレトレクチニブ／総放射能）を表 2.7.2-7 に示した。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の AUC_{inf} の比（全血／血漿）の平均値は 0.614 であり、総放射能の血球への移行は高くなかった。血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの AUC_{inf} の比（タレトレクチニブ／総放射能）の平均値は 0.129 であり、体循環している放射能の大部分は代謝物であった。

表 2.7.2-7 AUC_{inf}：血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比
及び血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの比／薬物動態解析対象集団
（U112 試験）

	Mean ± SD (n) (CV%)
Blood/Plasma AUC_{inf} Ratio (Total Radioactivity) (N=8)	0.614±0.119 (5) (19.4%)
AUC_{inf} Plasma taletrectinib/AUC_{inf} Plasma Total Radioactivity (N=8)	0.1286±0.058 (6) (44.8%)

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of subjects; SD, standard deviation.
引用元: 5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験 Table 13

2) 代謝プロファイル及び代謝物同定

プールした血漿、尿、糞便試料中に同定されたタレトレクチニブの代謝物を表 2.7.2-8 に示した。

血漿中では、総放射能の 5%超を占める成分は、血漿中総放射能の 23.2%を占めるタレトレクチニブ未変化体（P3）と、40.67%を占める P2、16.4%を占める P1 であった。P1 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化タレトレクチニブの硫酸抱合体として同定され、P2 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化タレトレクチニブの *N*-アセチル化硫酸抱合体として同定された。P1 及び P2 は血漿中で認められた主な代謝物であり、薬理活性はないと考えられた（5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験 Table 14）。

尿中では、タレトレクチニブ未変化体が主な放射能成分であり、尿中総放射能の 30.7%（投与総放射能の 2.88%）を占めた。4 種類の未知の成分として、U1、U2、U3 及び U5（それぞれ尿中総放射能の 15.1、5.77、6.37 及び 17.13%、又は投与総放射能の 1.41、0.540、0.597 及び 1.61%）が同定された。

糞便中では、タレトレクチニブ未変化体が糞便中総放射能の 23.6%（投与総放射能の 15.3%）を占めた。ラジオクロマトグラム中の未知成分の F2 が主な糞便中放射能成分であった（糞便中総放射能の 47.4%、投与総放射能の 30.7%）。F2 は水酸化タレトレクチニブと同定された。糞便中のその他の全ての成分は、総放射能の 5%未満であった。

水酸化は、タレトレクチニブの主要代謝経路であった。しかし、該当する代謝物である水酸化タレトレクチニブは主に糞便中に認められ、血漿中ではわずかであった。血漿中の主な代謝物は、*N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化タレトレクチニブの *N*-アセチル化硫酸抱合体であった。

表 2.7.2-8 血漿、尿及び糞便中に同定されたタレトレクチニブの代謝物／薬物動態解析対象集団（U112 試験）

Component	Molecular Weight (Da)[a]	Molecular Formula	Retention Time (min)[b]	Cross-subject Pool[d]		
				Human Plasma $AUC_{0\text{-}336hr}$	Human Feces[d] 0-312hr	Human Urine 0-288hr
M306: Sulfate conjugate of N-dealkylated, O-dealkylated taletrectinib	306	$C_{12}H_{10}N_4O_4S$	9.5	[P1] (16.43%)	NA	NA
M348: N-acetylated sulfate conjugate of N-dealkylated, O-dealkylated taletrectinib	348	$C_{14}H_{12}N_4O_5S$	11.6	[P2] (40.67%)	NA	NA
M405: taletrectinib	405	$C_{23}H_{24}FN_5O$	17.2	[P3] (23.21%)	[F1] (15.30%)	[U6] (2.88%)
M421: Hydroxylated taletrectinib	421	$C_{23}H_{24}FN_5O_2$	18.0[c]	N/A	[F2] (30.70%)	N/A

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}336hr}$, area under the concentration-time curve from 0 hour to 336 hours; NA, not applicable
Note: NA indicates component below threshold required for metabolite identification in matrix and does not correspond to supplied reference standard.
a: Molecular weights quoted are mono-isotopic and refer to unlabeled components of taletrectinib free base.
b: Retention times are taken from the relevant accurate mass extracted ion chromatograms for the “AUC” plasma sample.
c: Retention times are taken from the relevant accurate mass extracted ion chromatograms for the feces sample.
d: Region identifiers (where applicable), % region of interest for plasma, and % of dose recovered for excreta are taken from Table 17 (plasma), Table 18 (urine), or Table 19 (feces) of Pharmaron ABS profiling report (5.3.3.1.4-16 AB-106-U112 試験 Appendix 16.1.13.3.1).
引用元: 5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験 Table 14

(3) 結論

健康成人男性に本剤約 200 mg（5 μCi の[^{14}C]-タレトレクチニブを含有する溶液）を単回経口投与したとき、投与[^{14}C]放射能の総回収率の平均値は 86.2%であり、尿中には 11.1%、糞便中には 75.1%が排泄された。

タレトレクチニブの吸収は速やかで、t_{max} の中央値は 2.00 時間であり、$t_{1/2}$ の平均値は 97.9 時間であった。タレトレクチニブの腎クリアランスの平均値は 3.95 L/h であった。血漿中総放射能の

t_{max} の中央値は 6.00 時間であり、血漿中タレトレクチニブの t_{max} よりも遅かった。血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の平均値（719 時間）は、血漿中タレトレクチニブの約 7.3 倍長かった。血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの AUC_{inf} の比（タレトレクチニブ／総放射能）の平均値は 0.129 であり、体循環している放射能の大部分は代謝物であった。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の AUC_{inf} の比（全血／血漿）の平均値は 0.614 であり、総放射能の血球への移行は高くなかった。

血漿中では、総放射能の 5%超を占める成分は、タレトレクチニブ未変化体（P3）、P2 及び P1 であった（それぞれ、血漿中総放射能の 23.2、40.67 及び 16.4%）。P1 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化タレトレクチニブ硫酸抱合体として、P2 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化タレトレクチニブ *N*-アセチル化硫酸抱合体として同定された。これらが血漿中の主な代謝物であり、薬理学的活性はないと考えられた。尿中では、タレトレクチニブ未変化体が主な放射能成分であった（尿中総放射能の 30.7%、投与総放射能の 2.88%）。糞便中では、タレトレクチニブ未変化体が糞便中総放射能の 23.6%（投与総放射能の 15.3%）を占めた。F2 が主な糞便中放射能成分（糞便中総放射能の 47.4%、投与総放射能の 30.7%）であり、水酸化タレトレクチニブとして同定されたが、血漿中濃度はごくわずかであった。

2.7.2.2.4 食事の影響試験

食事の影響を検討した予備的試験（U101 試験）及び食事の影響の検討を主目的とした臨床試験（AB-106-U113、以下 U113 試験）は 2.7.1 に記載した。以下に要約を示した。

2.7.2.2.4.1 DS6051-A-U101（First-In-Human 試験で食事の影響の予備検討）

U101 試験の試験デザイン及び結果は 2.7.2.2.6.1 に詳述したため、食事の影響の予備検討に関する試験デザイン及び結果の要約を以下に示した。

(1) 試験デザイン

本試験は、単回経口投与後のタレトレクチニブの PK に対する低脂肪低カロリーの標準食（脂肪分 80 キロカロリーを含む計 340 キロカロリー）の影響を評価するための非盲検、無作為化、単回投与、2 投与方法クロスオーバー試験であった。本試験の用量漸増期に収集した安全性データ及び PK の総合評価に基づき、食事により曝露量が増加した場合の毒性リスクを回避するため、本剤 400 mg の用量を選択した。

転移性又は切除不能な固形腫瘍被験者計 11 名を登録し、空腹時／食後コホート又は食後／空腹時コホートに無作為に割り付けた。一晩の絶食後、サイクル 1 の 7 日前及びサイクル 1 の 1 日前に本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回投与し、その後 24 時間 PK 採血を実施した。食事の影響を完了した後、被験者は本剤 800 mg QD の投与を継続した。

(2) 結果

詳細な結果は、2.7.1.2.1.1 に記載し、結果の簡単な要約を以下に示した。

単回経口投与後のタレトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）の平均値は、空腹時投与下と比較して食後投与下で高く、個体間変動は小さかった（5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.4）。タレトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均比（食後／空腹時）は、それぞれ 145.2%（90%CI: 120.4, 175.1）及び 123.5%（90%CI: 104.4, 145.9）であった（5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.5a）。t_{max} の中央値は、食後投与下で 5.00 時間、空腹時投与下で 5.92 時間であっ

た。Hodges-Lehmann 法による、食後投与下と空腹時投与下の t_{max} の差（食後 - 空腹時）の中央値は-0.53 時間（90%CI: -1.66, 0.65）であり、食事は t_{max} に意義のある影響を及ぼさなかった（5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.6）。

(3) 結論

食事（低脂肪低カロリー食）により C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 45.2 及び 23.5%増加した。食事は C_{max} に有意な影響を及ぼしたが、AUC_{24} の増加は臨床的に意義がないと考えられた。

2.7.2.2.4.2 AB-106-U113（食事の影響）

U113 試験の試験デザイン及び結果は 2.7.1 に記載されているため、試験デザイン及び結果の簡単な説明を以下に示した。

(1) 試験デザイン

本試験は、空腹時及び食後投与下で本剤 400 mg を単回投与したときのタレトレクチニブの PK に対する食事（総カロリーの約 50%の脂肪分を含む計 800～1000 キロカロリーの高脂肪高カロリー食。5.3.3.1.5-3 AB-106-U113 試験 Appendix 16.1.1.4 参照）の影響を評価することを目的とした、健康成人を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、2 投与方法クロスオーバー試験であった。400 mg の用量は、主に C111 試験で健康成人被験者に認められた消化器系 TEAE に基づいて選択した。C111 試験では、一晩絶食後に本剤 600 mg を投与すると、嘔吐及び下痢を含む消化器系 TEAE が発現し、PK の評価に影響を及ぼすことが示された。さらに、FIH 試験（U101 試験）で、50～1200 mg の用量範囲でタレトレクチニブの PK は用量比例性を示したことから、本試験では 400 mg 単回投与を選択した。32 名の健康成人被験者を組み入れ、順序 1（空腹時／食後）又は順序 2（食後／空腹時）に無作為に割り付けた。一晩の絶食後、第 1 期及び第 2 期の Day 1 に本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回投与し、投与後 408 時間まで PK 採血を実施した。

(2) 結果

結果は、2.7.1.2.1.2 に詳述し、結果の簡単な要約を以下に示した。32 名の健康成人（男性 26 名、女性 6 名）を登録した。

本剤を単回経口投与したときのタレトレクチニブの曝露量（AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}）の平均値は、空腹時投与下と比較して食後投与下で増加し、個体間変動は小さかった（5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13）。タレトレクチニブの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）は、それぞれ 153.81%（90%CI: 134.82, 175.47）、149.22%（90%CI: 132.93, 167.51）及び 147.25%（90%CI: 124.76, 173.79）であった（5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 14）。

食後投与下及び空腹時投与下でのタレトレクチニブの t_{max} の中央値は約 5.00 時間であったが、Hodges-Lehmann 法による t_{max} 及び t_{lag} の差（食後 - 空腹時）の中央値は、それぞれ 2.00 時間（90%CI: 1.492, 2.500）及び 0.875 時間（90%CI: 0.500, 1.000）であり、高脂肪食がタレトレクチニブの吸収を遅延させることが示唆された。$t_{1/2}$ の平均値は、食後投与下及び空腹時投与下でそれぞれ 87.6 及び 85.3 時間であり、高脂肪高カロリー食はタレトレクチニブの消失に影響しなかったことが示された（5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13）。

(3) 結論

食事（高脂肪高カロリー食）により、タレトレクチニブの曝露量（AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}）は約 50%増加し、タレトレクチニブの吸収は 2.00 時間遅延した。この影響は臨床的に意義があると考えられた。

2.7.2.2.5 薬物相互作用試験

2.7.2.2.5.1 本剤に対する他の薬剤の影響

2.7.2.2.5.1.1 AB-106-C110（タレトレクチニブの薬物動態に対する強力な CYP3A 阻害剤／誘導剤の影響）

(1) 試験デザイン

C110 試験は、中国人健康成人男性を対象に、タレトレクチニブの PK に対するイトラコナゾール及びリファンピン（それぞれ強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤）の影響、並びに本剤単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピン併用投与時の本剤の安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 I 相、単施設、非盲検、固定順序試験であった。コホート 1（イトラコナゾールとの DDI）に 28 名、コホート 2（リファンピンとの DDI）に 28 名、計 56 名の被験者を登録した。

CYP3A4 に対するイトラコナゾールの強い阻害作用に関連する安全性リスクがあり、本剤とイトラコナゾールを併用投与したときにタレトレクチニブの曝露量が有意に増加する可能性があるため、コホート 1 及びコホート 2 で本剤 200 mg を単回投与した。健康被験者を対象とした最初に完了した DDI 試験である C111 試験では、本剤 600 mg の単回投与後に嘔吐及び下痢などの消化器系 TEAE が認められ、タレトレクチニブの PK 及び DDI の評価に影響を及ぼす可能性があった。また、FIH 試験（U101 試験）で検討した 50～1200 mg の用量範囲でタレトレクチニブの PK は用量比例性を示したことから、200 mg の用量で得られた結果を他の高用量に適用することができる。本試験の用量選択は、基質薬物の PK が用量比例性を示す場合、その範囲内で任意の用量を用いることを可能とする ICH M12 ガイドラインとも合致する。

コホート 1：第 1 期では、Day 1 に本剤 200 mg を経口投与し、Day 1 から Day 13 まで PK 採血を実施した。第 2 期では、Day 1～Day 15 にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与し、Day 4 にイトラコナゾール 200 mg 投与 1 時間後に本剤 200 mg を経口投与し、Day 4～Day 16 に PK 採血を実施した。

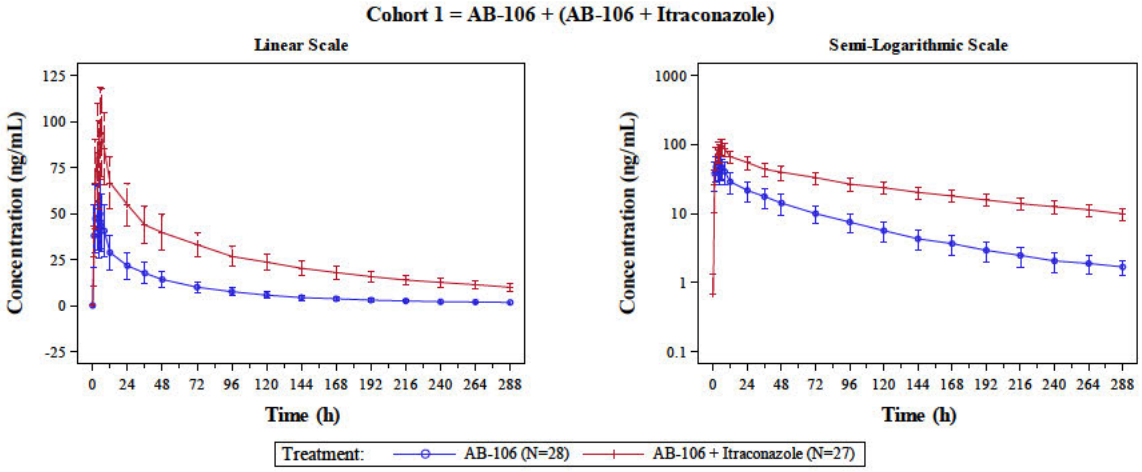
コホート 2：第 1 期では、Day 1 に本剤 200 mg を経口投与し、Day 1～Day 13 に PK 採血を実施した。第 2 期では、Day 1～Day 19 にリファンピン 600 mg を QD 経口投与し、Day 8 にリファンピン 600 mg 投与 1 時間後に本剤 200 mg を経口投与し、Day 8～Day 20 に PK 採血を実施した。

タレトレクチニブの血漿中濃度は、バリデートされた分析法（5.3.1.4-8 8420-241）により測定した。

(2) 結果

コホート 1 の本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 に示した。タレトレクチニブは投与後約 5 時間でピークに達し、本剤単独投与時と比較してイトラコナゾール併用時のタレトレクチニブの血漿中濃度は顕著に高く、終末相の傾きは緩やかであった。

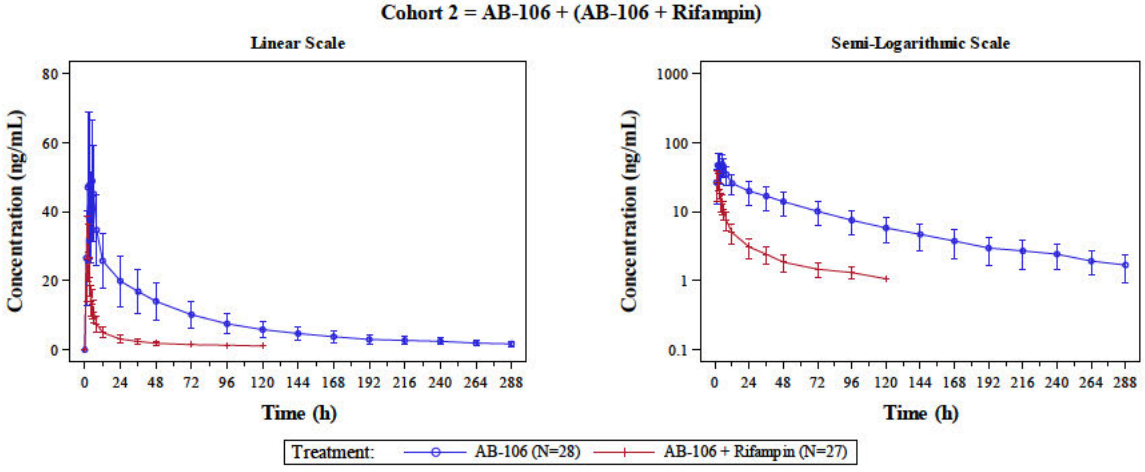
図 2.7.2-1 本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C110 試験）



Abbreviations: N, number of subjects
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Figure 3

コホート 2 の本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-2 に示した。タレトレクチニブは投与後 2～3 時間でピークに達し、本剤単独投与時と比較してリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度は顕著に低く、消失速度は速かった。

図 2.7.2-2 本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C110 試験）



Abbreviations: N, number of subjects
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Figure 5

本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの PK パラメータの要約を表 2.7.2-9 に示した。

表 2.7.2-9 本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験）

PK Parameter	Statistics	Study Drug	
		Taletrectinib (N=28)	Taletrectinib + Itraconazole (N=27)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	N	28	27
	Mean ± SD (CV%)	2326±698.21 (30.0)	7453±1414.8 (19.0)
	Geo mean (CV%)[a]	2209 (35.3)	7315 (20.3)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	N	28	11
	Mean ± SD (CV%)	2520±741.50 (29.4)	9514±1877.5 (19.7)
	Geo mean (CV%)[a]	2399 (34.4)	9335 (21.2)
C_{max} (ng/mL)	N	28	27
	Mean ± SD (CV%)	58.18±17.371 (29.9)	100.0±24.042 (24.0)
	Geo mean (CV%)[a]	54.82 (40.0)	97.02 (26.4)
t_{max} (hr)	N	28	27
	Median	5.000	5.000
	min, max	1.00, 8.00	2.00, 8.00
$t_{1/2}$ (hr)	N	28	11
	Mean ± SD (CV%)	85.35±17.606 (20.6)	119.0±8.129 (6.8)
	Geo mean (CV%)[a]	83.74 (19.8)	118.8 (6.9)
CL/F (L/hr)	N	28	11
	Mean ± SD (CV%)	88.38±33.705 (38.1)	21.89±5.062 (23.1)
	Geo mean (CV%)[a]	83.35 (34.4)	21.43 (21.2)
V_z/F (L)	N	28	11
	Mean ± SD (CV%)	10650±3839.7 (36.0)	3759±959.36 (25.5)
	Geo mean (CV%)[a]	10070 (34.4)	3671 (21.9)

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; Geo mean, geometric mean; λ_z, terminal phase elimination rate constant; max, maximum; min, minimum; N, number of participants; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; t_{max}, time to reach the maximum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
Note: When $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was <0.8, λ_Z and other parameters calculated based on λ_z (AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F) were not considered evaluable, were marked as inaccurate in calculation and not included in the analysis. There were 16 participants whose $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% in combination period.
a: Geo mean is given as between subject coefficient of variation.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13

本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの PK パラメータの要約を表 2.7.2-10 に示した。

表 2.7.2-10 本剤単独投与時又はリファンピン併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験）

PK parameter	Statistics	Study drug	
		Taletrectinib (N=28)	Taletrectinib + Rifampin (N=27)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	N	28	27
	Mean ± SD (CV%)	2266±811.37 (35.8)	290.8±91.818 (31.6)
	Geo mean (CV%)[a]	2130 (38.0)	277.1 (32.6)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	N	28	20
	Mean ± SD (CV%)	2466±900.00 (36.5)	360.7±107.66 (29.9)
	Geo mean (CV%)[a]	2317 (37.9)	345.3 (31.3)
C_{max} (ng/mL)	N	28	27
	Mean ± SD (CV%)	55.73±21.369 (38.3)	31.63±9.638 (30.5)
	Geo mean (CV%)[a]	51.98 (40.6)	30.15 (33.4)

PK parameter	Statistics	Study drug	
		Taletrectinib (N=28)	Taletrectinib + Rifampin (N=27)
t_{max} (hr)	N	28	27
	Median	3.000	2.000
	min, max	1.00, 6.00	1.00, 4.00
$t_{1/2}$ (hr)	N	28	20
	Mean ± SD (CV%)	82.89±20.840 (25.1)	30.17±11.889 (39.4)
	Geo mean (CV%)[a]	80.33 (26.2)	28.04 (41.1)
CL/F (L/hr)	N	28	20
	Mean ± SD (CV%)	92.34±37.202 (40.3)	605.8±190.06 (31.4)
	Geo mean (CV%)[a]	86.31 (37.9)	579.2 (31.3)
V_z/F (L)	N	28	20
	Mean ± SD (CV%)	10580±3755.3 (35.5)	23960±5138.9 (21.4)
	Geo mean (CV%)[a]	10000 (34.7)	23430 (22.3)

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; Geo mean, geometric mean; λ_z, terminal phase elimination rate constant; max, maximum; min, minimum; N, number of participants; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; t_{max}, time to reach the maximum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
Note: When $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was less than 0.8, λ_z and other parameters calculated based on λ_z (AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F) were not considered evaluable and were not included in the statistical analysis.
a: Geo mean is given as between subject coefficient of variation.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 14

タレトレクチニブの PK パラメータに対するイトラコナゾール併用の影響を表 2.7.2-11 に示した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（イトラコナゾール併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 176%（90%CI: 162, 191）、328%（90%CI: 303, 356）及び 328%（90%CI: 297, 363）であり、イトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 76、228 及び 228%増加した。

Wilcoxon 符号付順位検定による t_{max} の差（イトラコナゾール併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値は 1.50 時間（P=0.0033）であり、イトラコナゾール併用により、タレトレクチニブの t_{max} は 1.50 時間遅延した（5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 16）。

表 2.7.2-11 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するイトラコナゾール併用の影響
／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験）

PK Parameter	Treatment	N[a]	Geo LS Mean	Taletrectinib + Itraconazole vs Taletrectinib		
				Ratio (%)	90%CI	Intra - individual (CV%)
C_{max} (ng/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	54.82	175.95	162.05, 191.05	17.92
	Taletrectinib + Itraconazole (N=27)	27	96.46			
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	2209.09	328.17	302.84, 355.62	17.48
	Taletrectinib + Itraconazole (N=27)	27	7249.56			

PK Parameter	Treatment	N[a]	Geo LS Mean	Taletrectinib + Itraconazole vs Taletrectinib		
				Ratio (%)	90%CI	Intra - individual (CV%)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	2399.41	328.44	297.33, 362.80	13.00
	Taletrectinib + Itraconazole (N=27)	11[b]	7880.55			

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; DDI, drug-drug interaction; Geo LS mean, geometric least-squares mean; N, number of participants; PK, pharmacokinetics.
a: Number of participants with available data.
b: When $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was less than 0.8, AUC_{inf} was not included in the DDI analysis.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 15

タレトレクチニブの PK パラメータに対するリファンピン併用の影響を表 2.7.2-12 に示した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（リファンピン併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 58%（90%CI: 50, 67）、13%（90%CI: 12, 14）及び 14%（90%CI: 13, 15）であり、リファンピン併用により、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 42、87 及び 86%低下した。

Wilcoxon 符号付順位検定による t_{max} の差（リファンピン併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値は-1.51 時間（$p<0.0001$）であり、リファンピンとの併用投与によりタレトレクチニブの t_{max} が 1.51 時間短縮した（5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 18）。

表 2.7.2-12 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するリファンピン併用の影響
／薬物動態パラメータ解析対象集団（C110 試験）

PK Parameter	Study drug	N[a]	Geo LS Mean	Taletrectinib + Rifampin vs Taletrectinib		
				Ratio (%)	90%CI	Intra-individual (CV%)
C_{max} (ng/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	51.98	58.07	50.41, 66.90	31.44
	Taletrectinib + Rifampin (N=27)	27	30.19			
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	2129.71	12.97	11.83, 14.22	20.04
	Taletrectinib + Rifampin (N=27)	27	276.19			
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Taletrectinib (N=28)	28	2317.17	13.76	12.54, 15.11	17.39
	Taletrectinib + Rifampin (N=27)	20[b]	318.96			

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; DDI, drug-drug interaction; Geo LS mean, geometric least-squares mean; N, number of participants; PK, pharmacokinetics.
a: Number of participants with available data.
b: When $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was less than 0.8, AUC_{inf} was not included in the DDI analysis
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 17

(3) 結論

本剤 200 mg をイトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）200 mg と併用投与したとき、血漿中タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 76、228 及び 228%増加し、タレトレクチニブの t_{max} は 1.50 時間遅延した。

本剤 200 mg をリファンピン（強力な CYP3A 誘導剤）600 mg と併用投与したとき、血漿中タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 42、87 及び 86%低下し、タレトレクチニブの t_{max} は 1.51 時間短縮した。

2.7.2.2.5.1.2 AB-106-C114（タレトレクチニブの薬物動態に対するプロトンポンプ阻害剤の影響）

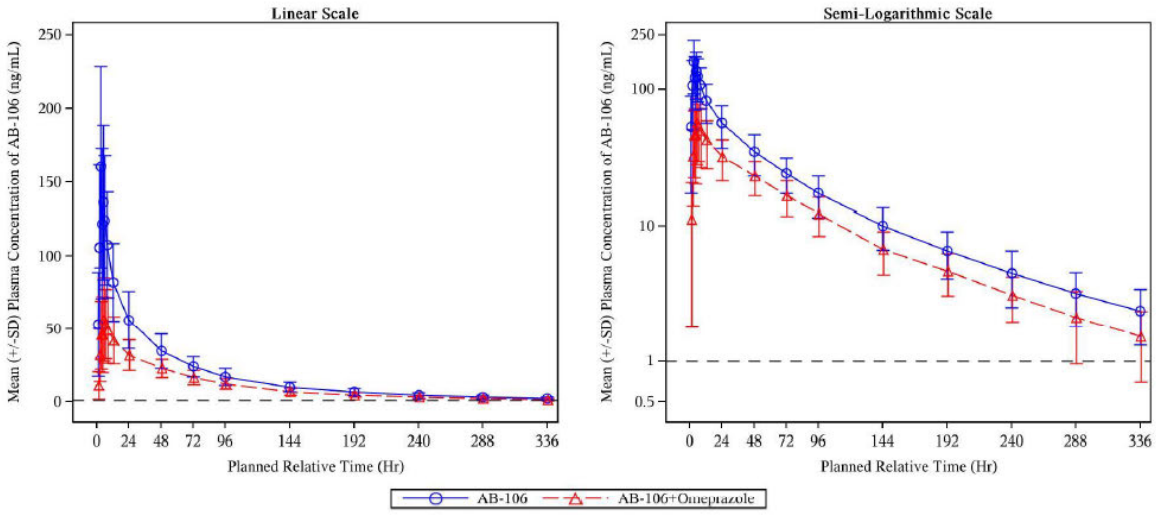
(1) 試験デザイン

C114 試験は、タレトレクチニブの PK に対する PPI であるオメプラゾールの反復投与の影響、並びに本剤単独投与時及びオメプラゾール併用投与時の本剤の安全性及び忍容性を評価するため、中国人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験であった。計 24 名の被験者を登録し、2 名が初回投与前に試験を中止した。2.7.2.2.5.1.1 で記載したように、最初に完了した健康被験者を対象とした DDI 試験である C111 試験では、本剤 600 mg の単回投与後に嘔吐及び下痢などの消化器系 TEAE が認められ、タレトレクチニブの PK 及び DDI の評価に影響を及ぼす可能性があったことから、本試験では、400 mg の低用量がより適切な用量であると考えられた。さらに、FIH 試験で検討した 50～1200 mg の用量範囲でタレトレクチニブの PK は用量比例性を示したことから、400 mg の用量で得られた結果を 600 mg の高用量に適用することができる。第 1 期では、Day 1 に本剤 400 mg を経口投与し、Day 1～Day 15 に PK 採血を実施した。第 2 期では、Day 1 から Day 5 にオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与し、Day 5 のオメプラゾール投与 1 時間後に本剤 400 mg を投与し、Day 5～Day 19 に PK 採血を実施した。

(2) 結果

本剤単独投与時又はオメプラゾール併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-3 に示した。タレトレクチニブは投与後 3～5 時間でピークに達し、オメプラゾール併用投与時の血漿中濃度推移の平均値は本剤単独投与時よりも顕著に低かったが、終末相の傾きは類似しており、オメプラゾール併用投与時及び本剤単独投与時の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 90 及び 92 時間であった。

図 2.7.2-3 本剤単独投与時又はオメプラゾール併用投与時のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C114 試験）



Abbreviations: SD, standard deviation.
引用元: 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Figure 3

本剤単独投与時又はオメプラゾール併用投与時のタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.2-13 に示した。

表 2.7.2-13 本剤単独投与時及びオメプラゾールと併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C114 試験）

PK Parameter	Statistics	Study Drug	
		Taletrectinib (N=22)	Taletrectinib + Omeprazole (N=22)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Mean ±SD (CV%)	5934±1879 (31.7)	3504±1010.5 (28.8)
	Geo mean (CV%)[a]	5684 (30.1)	3360 (30.7)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Mean ± SD (CV%)	6258±1991 (31.8)	3735±1077 (28.8)
	Geo mean (CV%)[a]	5992 (30.3)	3582 (30.7)
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD (CV%)	172±67 (38.9)	61.3±28.4 (46.4)
	Geo mean (CV%)[a]	160 (39.7)	55.6 (47.3)
t_{max} (hr)	Median	3.00	5.00
	Min, Max	3.00, 8.00	2.00, 24.00
$t_{1/2}$ (hr)	Mean ±SD (CV%)	92.3±11.4 (12.3)	89.9±14.9 (16.5)
	Geo mean (CV%)[a]	91.7 (12.1)	88.6 (18.0)
CL/F (L/hr)	Mean ±SD (CV%)	69.5±19.4 (27.9)	116.7±36.1 (31.0)
	Geo mean (CV%)[a]	66.8 (30.2)	111.7 (30.7)
V_z/F (L)	Mean ± SD (CV%)	9248±2723 (29.4)	14790±4055 (27.4)
	Geo mean (CV%)[a]	8835 (32.7)	14280 (27.6)

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; Geo mean, geometric mean; Max, maximum; Min, minimal; N, number of participants; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; t_{max}, Time to reach the maximum (peak) plasma concentration; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
a: Geo mean is given as between subject coefficient of variation.
引用元: 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11

タレトレクチニブの PK パラメータに対するオメプラゾール併用の影響を表 2.7.2-14 に示した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（オメプラゾール併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 35%（90%CI: 29, 42）、59%（90%CI: 53, 66）及び 60%（90%CI: 53, 67）であり、オメプラゾールと併用投与時、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 65、41 及び 40%低下した。

Hodges-Lehmann 法による t_{max} の差（オメプラゾール併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値は 1.50 時間（P=0.0042）であり、オメプラゾール併用投与によりタレトレクチニブの t_{max} が 1.50 時間遅延した（5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 13）。

表 2.7.2-14 タレトレクチニブの薬物動態パラメータに対するオメプラゾール併用の影響／薬物動態パラメータ解析対象集団（C114 試験）

PK Parameter	Study Drug	N	Geo LS Mean	Taletrectinib + Omeprazole vs Taletrectinib			
				Geo LS Mean Ratio (%)	90%CI	Intra-individual (CV%)	Inter-individual (CV%)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Taletrectinib	22	5992	59.79	(53.35, 67.00)	22.2	20.4
	Taletrectinib + Omeprazole	22	3582				
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Taletrectinib	22	5684	59.11	(52.63, 66.40)	22.7	19.7
	Taletrectinib + Omeprazole	22	3360				
C_{max} (ng/mL)	Taletrectinib	22	160.1	34.72	(28.93, 41.67)	36.3	22.8
	Taletrectinib + Omeprazole	22	55.59				

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; Geo LS Mean, geometric least-squares mean; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics.
Note: The log-transformed PK parameters of taletrectinib were analyzed using a mixed-effects model with treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
引用元: 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 12

(3) 結論

本剤 400 mg をオメプラゾール 40 mg と併用投与したとき、血漿中タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 65、41 及び 40%低下したことから、主にオメプラゾールによる胃内 pH の上昇が原因で本剤のバイオアベイラビリティが減少したことが示唆された。

2.7.2.2.5.2 他の薬剤に対する本剤の影響

2.7.2.2.5.2.1 AB-106-C111（ジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響）

(1) 試験デザイン

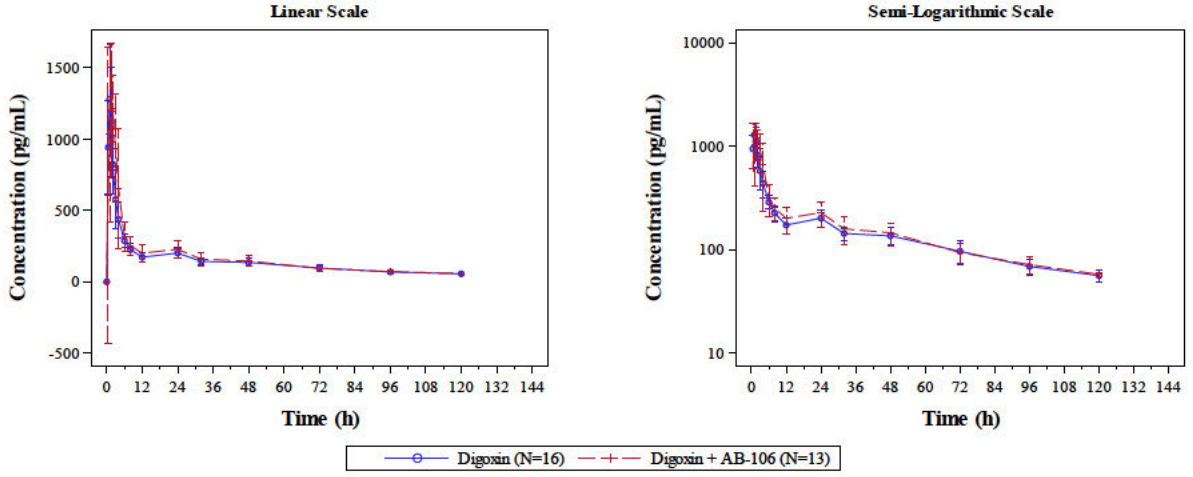
C111 試験は、中国人健康成人男性を対象に、ジゴキシン 0.25 mg の PK に対する本剤 600 mg 併用の影響、並びにジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの安全性及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験であった。in vitro 試験では、タレトレクチニブが P-gp の基質であり、P-gp の阻害剤でもあることが示された。ジゴキシンは典型的な P-gp 基質であり、治療領域は狭い。そこで、ジゴキシンの PK に対する本剤の影響を検討した。計 18 名の被験者を登録し、2 名が初回投与前に試験を中止した。第 1 期では、Day 1 にジゴキシン錠

0.25 mg を経口投与した。第 2 期では、Day 1 に本剤 600 mg を投与し、その 1 時間後にジゴキシン錠 0.25 mg を投与した。いずれの投与期も、Day 1～Day 7 に PK 採血を実施した。血漿中ジゴキシン濃度は、バリデートされた分析法により測定した（5.3.1.4-3 Report SH-B19-R3669）。

(2) 結果

ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの血漿中濃度推移を図 2.7.2-4 示した。ジゴキシンは速やかに吸収され、経口投与後約 1.00～1.50 時間でピークに達した。ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時で、ジゴキシンの血漿中濃度推移の平均値は吸収、分布、消失相で一貫して重なっていた。

図 2.7.2-4 ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態濃度解析対象集団（C111 試験）



Abbreviations: N, number of subjects.
引用元: 5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Figure 3

ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの PK パラメータの要約を表 2.7.2-15 に示した。

表 2.7.2-15 ジゴキシン単独投与時又は本剤併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの要約／薬物動態パラメータ解析対象集団（C111 試験）

PK parameter	Statistics	Study drug	
		Digoxin (N=16)	Taletrectinib + Digoxin (N=13) [b]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	N	16	13[b]
	Mean ± SD (CV%)	15.3±3.2 (21.2%)	17.2±5.0 (29.2%)
	Geo mean (CV%)[b]	14.9 (22.2%)	16.6 (30.3%)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	N	5 [a]	8[c]
	Mean ± SD (CV%)	21.3±2.15 (10.1%)	24.4±3.0 (12.3%)
	Geo mean (CV%)[b]	21.2 (10.0%)	24.3 (11.7%)
C_{max} (ng/mL)	N	16	13[b]
	Mean ± SD (CV%)	1.39±0.39 (28.0%)	1.68±0.71 (41.9%)
	Geo mean (CV%)[b]	1.34 (27.6%)	1.59 (34.3%)
t_{max} (hr)	N	16	13[b]
	Median	1.00	1.50
	min, max	0.50, 3.00	0.50, 4.00

PK parameter	Statistics	Study drug	
		Digoxin (N=16)	Taletrectinib + Digoxin (N=13) [b]
$t_{1/2}$ (hr)	N	5[a]	8[c]
	Mean ± SD (CV%)	41.5±5.4 (13.0%)	44.5±7.4 (16.7%)
	Geo mean (CV%)[b]	41.2 (13.6%)	44.0 (17.1%)
CL/F (L/hr)	N	5[a]	8[c]
	Mean ± SD (CV%)	11.9±1.2 (9.8%)	10.4±1.1 (11.1%)
	Geo mean (CV%)[b]	11.8 (10.0%)	10.3 (11.7%)
V_z/F (L)	N	5[a]	8[c]
	Mean ± SD (CV%)	708±102 (14.4%)	666±138 (20.7%)
	Geo mean (CV%)[b]	702 (14.7%)	653 (22.0%)

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max}, maximum concentration; CL/F, apparent clearance; CV, coefficient of variation; Geo mean, geometric mean; λ_z, terminal phase elimination rate constant; max, maximum; min, minimum; N, number of participants; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; t_{max}, time to reach the maximum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
Note: When $AUC_{extr\%}$ exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was less than 0.8, λ_z and other parameters based on λ_z (AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F parameters) were not considered evaluable and not included in the descriptive statistical analysis.
N=number of participants with the PK parameter.
a: There were 11 participants whose $AUC_{extr\%}$ exceeded 20%, among whom 1 participant had Adj_Rsq^2 less than 0.8.
b: During the combined use of taletrectinib and digoxin, 3 participants experienced vomiting within half an hour after taking digoxin, and the occurrence time was within the time when digoxin reached t_{max}, which may have affected digoxin absorption; therefore, the PK parameters of these 3 participants were not included in the descriptive statistics.
c: There were 7 participants whose $AUC_{extr\%}$ exceeded 20%, among whom 3 participants had Adj_Rsq^2 less than 0.8.
引用元: 5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Table 12

ジゴキシンの PK パラメータに対する本剤の影響を表 2.7.2-16 に示した。ジゴキシンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（本剤併用投与時／ジゴキシン単独投与時）は、それぞれ 118%（90%CI: 98, 143）、111%（90%CI: 94, 130）及び 112%（90%CI: 104, 122）であった。ジゴキシンを本剤と併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値の増加は、それぞれ 18、11 及び 12%とわずかであったことから、曝露量の増加は臨床的に意義がないと考えられた。

ジゴキシン単独投与時と本剤併用投与時、Wilcoxon 順位検定法によるジゴキシンの t_{max} の差（本剤併用投与時 - ジゴキシン単独投与時）の中央値は 0.75 時間であった（P=0.0098）。このことは、本剤併用投与時、ジゴキシンの t_{max} がわずかに遅延することを示唆した（5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Table 14）。

表 2.7.2-16 ジゴキシンの薬物動態パラメータに対する本剤の影響
／薬物動態パラメータ解析対象集団（C111 試験）

PK Parameter	Study drug	N	Adjusted Geo LS Mean	Taletrectinib + Digoxin vs Digoxin Alone		
				Ratio (%)	90%CI	Intra-individual (CV%)
C_{max} (ng/mL)	Taletrectinib + digoxin	13[a]	1.59	118.33	(97.76, 143.21)	30.70
	Digoxin	16	1.34			
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Taletrectinib + digoxin	13[a]	16.56	110.79	(94.11, 130.43)	26.08
	Digoxin	16	14.94			
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Taletrectinib + digoxin	8[a,b]	24.64	112.39	(103.70, 121.81)	3.97
	Digoxin	5[b]	21.93			

Abbreviations: Adj_Rsq^2, adjusted R-squared value; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; DDI, drug-drug interaction; Geo, geometric; LS, least-squares; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; t_{max}, time to reach the maximum concentration.
a: During the combined use of taletrectinib and digoxin, 3 participants experienced vomiting within half an hour after taking digoxin, which occurred within 2 hours after digoxin t_{max}, which may have affected digoxin absorption. PK parameters of these 3 participants in period 2 were not included in the DDI analysis.
b: When the extrapolated drug-time area under the curve ($AUC_{extr\%}$) exceeded 20% or Adj_Rsq^2 was less than 0.8, AUC_{inf} was not included in the DDI analysis.
引用元: 5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Table 13

(3) 結論

ジゴキシン 0.25 mg を本剤 600 mg と併用投与したときの血漿中ジゴキシンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値の増加はそれぞれ 18、11 及び 12%とわずかであったことから、本剤はジゴキシンの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2.6 固形腫瘍被験者を対象とした反復投与試験

2.7.2.2.6.1 DS6051-A-U101（用量漸増期及び探索的拡大期の安全性、忍容性及び薬物動態）

(1) 試験デザイン

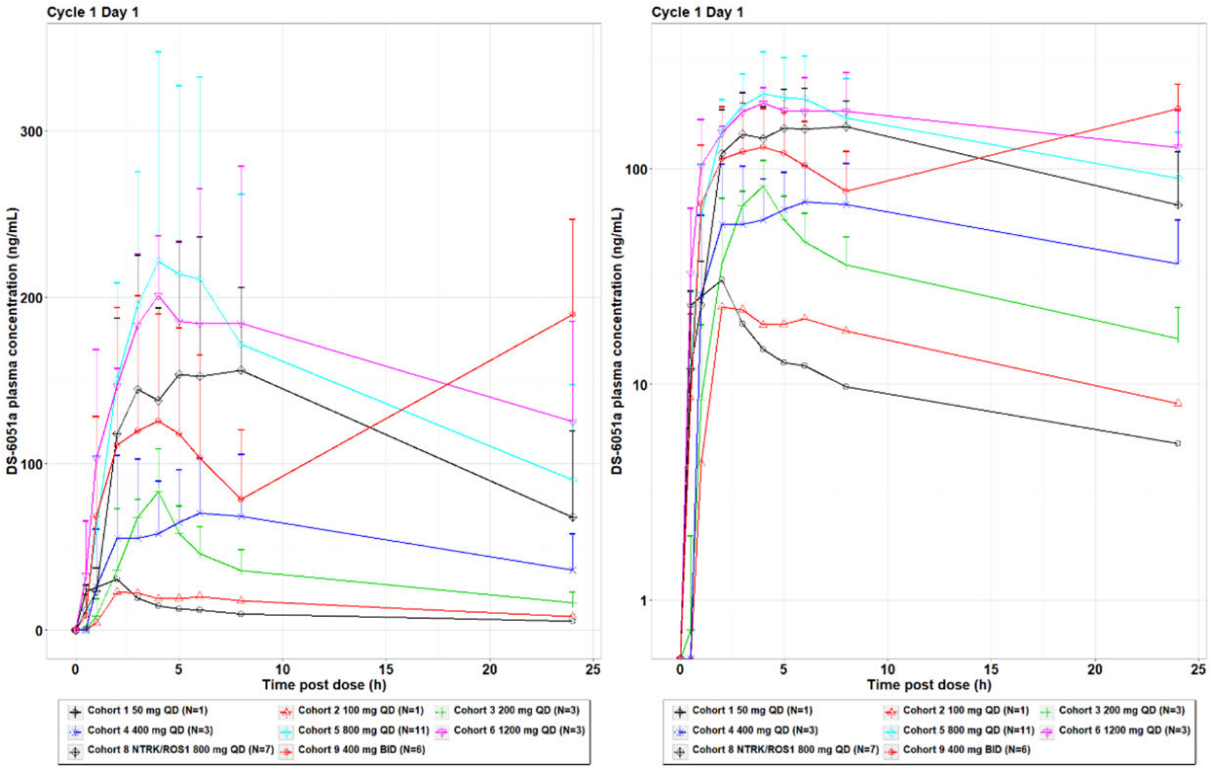
U101 試験は、全身転移又は切除不能な固形腫瘍を有する被験者を対象に、米国で実施した、本剤の安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価するための多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、FIH、第 I／Ib 相試験であった。第 I 相試験部分では、用量漸増期を設け、本剤の安全性及び忍容性を評価し、MTD 及び用量拡大期の推奨用量を決定し、タレトレクチニブの PK を評価した（被験者 22 名）。第 I 相試験部分には、11 名の被験者からなる食事の影響を調べる予備検討も含まれており、これは 2.7.2.2.4.1 及び 2.7.1.2.1.1 に示した。なお、第 Ib 相試験部分では、3 投与群の用量拡大期を設定したが、本試験では第 I 相試験部分のみを実施した。

本試験の用量漸増期では、本剤 50～1200 mg の用量範囲で QD 経口投与で検討した。QD 反復投与、21 日間を治療サイクルとし、DLT の観察期間として設定した。用量漸増期終了後、2 つの探索的増量コホートを追加し、PK プロファイルを評価するために 6 名の被験者を本剤 400 mg BID に登録し、早期の有効性をさらに検討するために 7 名の *NTRK*／*ROS1* 融合遺伝子陽性クリゾニチブ既治療の被験者を本剤 800 mg QD に登録した。本試験には計 46 名の被験者を登録した。

(2) 結果

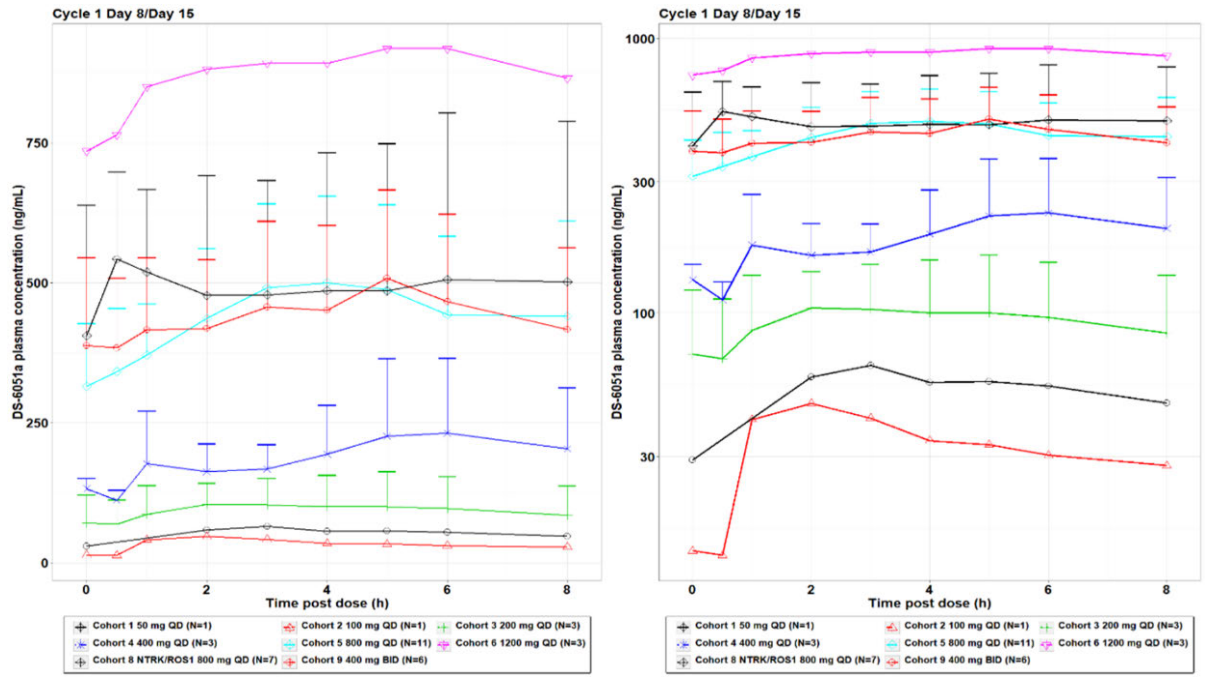
本剤は 1 日用量 50～800 mg QD の用量範囲で、忍容性は良好であり、MTD は 800 mg QD であった。サイクル 1 の Day 1 並びに Day 8（コホート 1 及びコホート 2 のみ：50 及び 100 mg QD 投与）及び Day 15（コホート 1 及びコホート 2 を除く）のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6 に示した。

図 2.7.2-5 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（U101 試験）



Abbreviations: BID, twice daily; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic receptor kinase; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase.
引用元: 5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 6

図 2.7.2-6 サイクル 1 Day 8／Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（U101 試験）



Abbreviations: BID, twice daily; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic receptor kinase; PK, pharmacokinetics; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase.
Note: Cycle 1 Day 8/15: only 50 mg and 100 mg dose groups underwent intensive PK sampling on Cycle 1 Day 8.
引用元: 5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 7

本剤 50～1200 mg を単回及び反復経口投与したときのタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.2-17 に示した。

50～1200 mg の用量範囲で本剤を単回及び QD 反復投与したときの t_{max} の中央値は約 2～5 時間であった。曝露に関する PK パラメータ（C_{max}、AUC）は用量に比例して増加し、これは曝露量の用量比例性の解析（5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2a）でも支持された。50～1200 mg を QD 反復投与したときの C_{max} 及び AUC_8 の累積比の平均値は、それぞれ 1.40～4.21 及び 2.03～5.86 であった。本剤を QD で 7 日間投与後の Day 8 にタレトレクチニブは定常状態に達した（5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 10）。本剤反復投与後、サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移、C_{max} 及び AUC_8 の平均値は、400 mg BID と 800 mg QD のレジメンで同様であった。

表 2.7.2-17 サイクル 1 Day 1 及び Day 8／Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態解析対象集団（U101 試験）

Cycle 1 Day 1							
Cohort	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)**	**AUC_8 (ng·hr/mL)**	**AUC_{24} (ng·hr/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**t_{last} (hr)**
Cohort 1 50 mg QD	1	30.6	2.10	135	253	253	24.20
		30.6		135	253	253	
Cohort 2 100 mg QD	1	22.9	1.95	121	325	325	23.87
		22.9		121	325	325	
Cohort 3 200 mg QD	3	89.1±18.9 (21.3)	4.02 (3.05, 4.08)	337±18.3 (5.44)	738±183 (24.8)	738±183 (24.8)	24.05 (22.28, 24.40)
		87.9 (20.4)		337 (5.50)	722 (26.6)	722 (26.6)	
Cohort 4 400 mg QD	3	98.8±2.03 (2.05)	5.02 (2.02, 7.20)	370±142 (38.3)	1230±476 (38.7)	1230±476 (38.7)	24.33 (24.00, 24.40)
		98.8 (2.05)		351 (42.7)	1150 (48.4)	1150 (48.4)	
Cohort 5 800 mg QD	11	251±118 (47.0)	4.10 (2.03, 7.28)	1260±588 (46.5)	3360±1700 (50.5)	3360±1700 (50.5)	24.00 (22.70, 26.17)
		227 (51.4)		1150 (48.0)	2980 (56.7)	2980 (56.7)	
Cohort 6[a] 1200 mg QD	3	224±66.7 (29.8)	3.92 (2.95, 7.32)	1210±145 (12.0)	4130[a] (2790, 5460)	4130[a] (2790, 5460)	24.86 (24.10, 25.62)
		217 (31.0)		1200 (12.2)	3900 (NC)	3900 (NC)	
Cohort 8[b] 800 mg QD	7	191±76.5 (40.1)	3.25 (2.15, 6.08)	841±386 (45.9)	2600±1710[b] (65.8)	2600±1710[b] (65.8)	24.05 (22.18, 27.28)
		171 (62.9)		737 (68.4)	2060 (107)	2060 (107)	
Cohort 9 400 mg BID	6	137±74.9 (54.6)	3.58 (2.00, 5.05)	729±434 (59.5)	NA[c]	729±434 (59.5)	7.79 (7.23, 8.08)
		118 (72.7)		613 (78.4)	NA[c]	613 (78.4)	
Cohorts 5+8[b] 800 mg QD	18	228±106 (46.5)	4.02 (2.03, 7.28)	1100±549 (49.9)	3160±1680[b] (53.0)	3160±1680[b] (53.0)	24.00 (22.18, 27.28)
		203 (56.4)		968 (60.0)	2700 (69.3)	2700 (69.3)	

Cycle 1 Day 8/15								
Cohort	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)**	**AUC_8 (ng·hr/mL)**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)**	**t_{last} (hr)**	**R_{Cmax}**	**R_{AUC8}**
Cohort 1 50 mg QD	1	64.5	3.12	444	444	8.12	2.11	3.29
		64.5		444	444			
Cohort 2 100 mg QD	1	46.8	2.03	253	253	7.40	2.04	2.09
		46.8		253	253			
Cohort 3 200 mg QD	3	116±52.2 (45.2)	2.02 (1.88, 5.17)	695±386 (55.5)	695±386 (55.5)	7.27 (7.22, 7.47)	1.40±0.784 (56.1)	2.03±1.04 (51.6)
		107 (53.7)		614 (70.7)	614 (70.7)			
Cohort 4 400 mg QD	3	279±111 (39.7)	5.00 (1.03, 6.05)	1390±482 (34.6)	1390±482 (34.6)	7.42 (7.38, 7.47)	2.81±1.08 (38.3)	3.84±0.504 (13.1)
		263 (45.1)		1340 (34.6)	1340 (34.6)			
Cohort 5 800 mg QD	10	526±141 (26.8)	4.01 (3.12, 5.13)	3370±1110 (32.9)	3370±1110 (32.9)	7.68 (6.72, 8.10)	2.57±1.17 (45.7)	3.14±1.34 (42.6)
		512 (23.8)		3240 (28.2)	3240 (28.2)			
Cohort 6 1200 mg QD	1	918	5.12	7090	7090	8.07	4.21	5.86
		918		7090	7090			
Cohort 8 800 mg QD (daily)	5	526±239 (45.3)	3.22 (2.08, 6.02)	3520±1680 (47.6)	3520±1680 (47.6)	7.57 (6.67, 8.10)	3.44±1.12 (32.5)	5.03±1.91 (38.0)
		485 (48.5)		3170 (59.1)	3170 (59.1)			
Cohort 9 400 mg BID	3	522±167 (32.0)	5.02 (5.00, 6.12)	3510±1100 (31.2)	3510±1100 (31.2)	8.00 (7.85, 8.00)	5.39±3.29 (61.1)	7.22±4.58 (63.5)
		501 (37.7)		3380 (35.8)	3380 (35.8)			
Cohorts 5+8 800 mg QD	15	526±170 (32.4)	4.00 (2.08, 6.02)	3420±1260 (37.0)	3420±1260 (37.0)	7.57 (6.67, 8.10)	2.86±1.19 (41.7)	3.77±1.74 (46.2)
		503 (31.9)		3220 (38.0)	3220 (38.0)			

Abbreviations: AUC_8, area under the drug concentration-time curve from 0 to 8 hours post-dose; AUC_{24}, area under the drug concentration-time curve from 0 to 24 hours post-dose; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the drug concentration-time curve from 0 to the last time point with quantifiable concentration after dose; BID, twice daily; CL/F, apparent clearance; C_{max}, peak concentration; CV, coefficient of variation; λ_z, terminal phase elimination rate constant; N, number of participants; NA, not applicable; NTRK, neurotrophic receptor kinase; PK, pharmacokinetic; QD, once daily; R_{AUC8}, accumulation ratio based on AUC_8, i.e., the ratio of AUC_8 after multiple doses to AUC_8 after the first dose; R_{Cmax}, accumulation ratio based on C_{max}, i.e., the ratio of C_{max} after multiple doses to C_{max} after the first dose; ROS1, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; t_{last}, last time point with quantifiable concentration; t_{max}, time to reach peak concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
Note: Intensive PK sampling was performed on Cycle 1/Day 8 in Cohorts 1 and 2, on Cycle 1/Day 15 in Cohorts 3-6 and 8-9.
Note: Since the $AUC_{extr\%}$of all participants in this study was greater than 20%, no descriptive statistics was provided for λ_z and associated parameters (such as AUC_{inf}, $AUC_{extr\%}$, CL/F, V_z/F, $t_{1/2}$, etc.), and thus, these PK parameters were not applicable for this table.
Note: Since both Cohort 5 and Cohort 8 were dosed with 800 mg QD, PK parameters were summarized by descriptive statistics for each cohort and for combined cohorts 5 and 8.
Note: PK parameters are expressed as arithmetic mean ± standard deviation (coefficient of variation %) and geometric mean (CV%), except t_{max} and t_{last}, which are expressed as median (minimum value, maximum value). When the sample size was less than 3, each participant's data were listed.
a: One participant failed to provide AUC_{24} and AUC_{last} results for Cycle 1 Day 1. These parameters are expressed as median (minimum value, maximum value).
b: Three NTRK/ROS1 participants failed to provide AUC_{24} and AUC_{last} results for Cycle 1 Day 1.
c: AUC_{24} could not be calculated for Group 9, 400 mg BID dosing.
引用元: 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2

(3) 結論

単回及び反復投与後約 2～6 時間で、タレトレクチニブの血漿中濃度はピークに達した。タレトレクチニブの曝露量（C_{max}、AUC）の増加は、50～1200 mg QD の用量範囲で用量比例性を示した。QD で 7 日間投与後、Day 8 にほぼ定常状態に達し、定常状態での AUC_8 の累積比の平均値は約 2～6 であった。

反復投与後サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移、C_{max} 及び AUC_8 の平均値は、400 mg BID と 800 mg QD のレジメンで同様であった。

2.7.2.2.6.2 DS6051-A-J102（本剤の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増試験）

(1) 試験デザイン

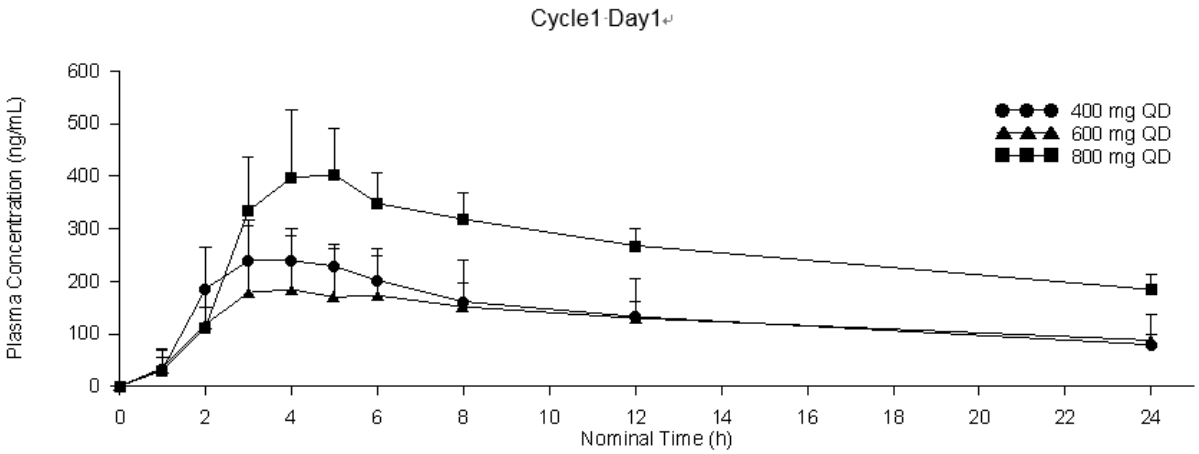
J102 試験は、米国で実施された U101 試験に続き、国内で実施した、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍の日本人被験者を対象に、本剤 400、600 及び 800 mg QD の安全性、忍容性及び PK を評価するための多施設共同、非盲検、第 I 相用量漸増試験であった。治療サイクルは本剤 QD の 21 日間反復投与であった。DLT 評価期間はサイクル 1 であり、DLT の有無を確認した。DLT 評価は、最初 3 名の被験者で実施し、その後、被験者の追加又は用量の増加を決定した。本剤を 3 週間サイクルで投与し、いずれかの中止基準を満たすまで継続した。

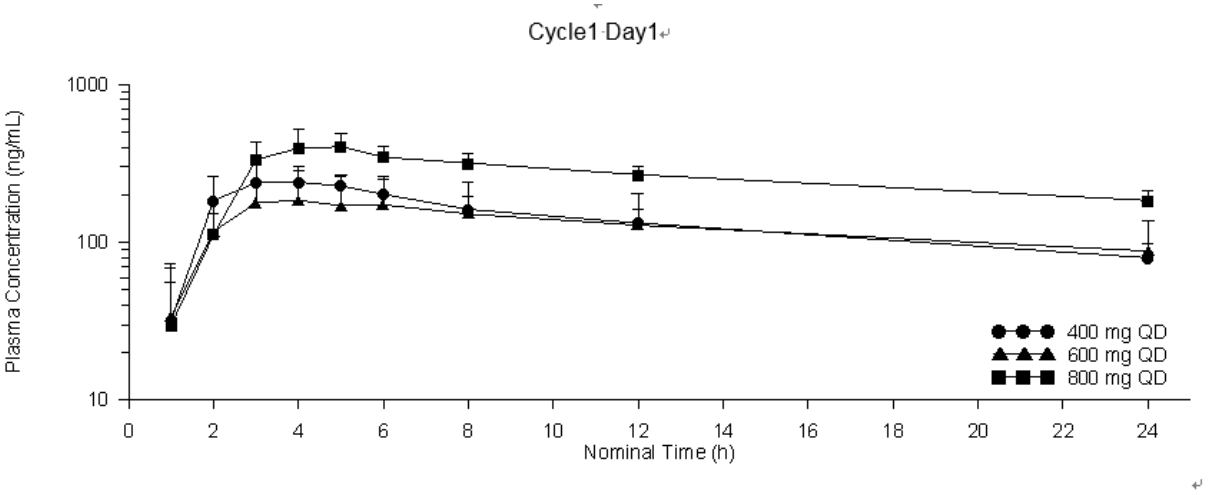
計 15 名の *ROS1* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を登録し、内訳は、400 mg QD 群及び 600 mg QD 群で各 6 名、800 mg QD 群で 3 名であった。

(2) 結果

本剤 400 mg QD 及び 600 mg QD 投与では DLT は認められず、MTD は 600 mg QD と決定した。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-7 及び図 2.7.2-8 に示した。タレトレクチニブの血漿中濃度は、初回投与後及び定常状態で用量に比例して増加した。サイクル 1 Day 15 及びサイクル 2 Day 1 の投与前のタレトレクチニブの C_{trough} の平均値は、各用量で同様であり、サイクル 1 Day 15 に定常状態に達したと考えられた（5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Figure 14.4.2.1）。

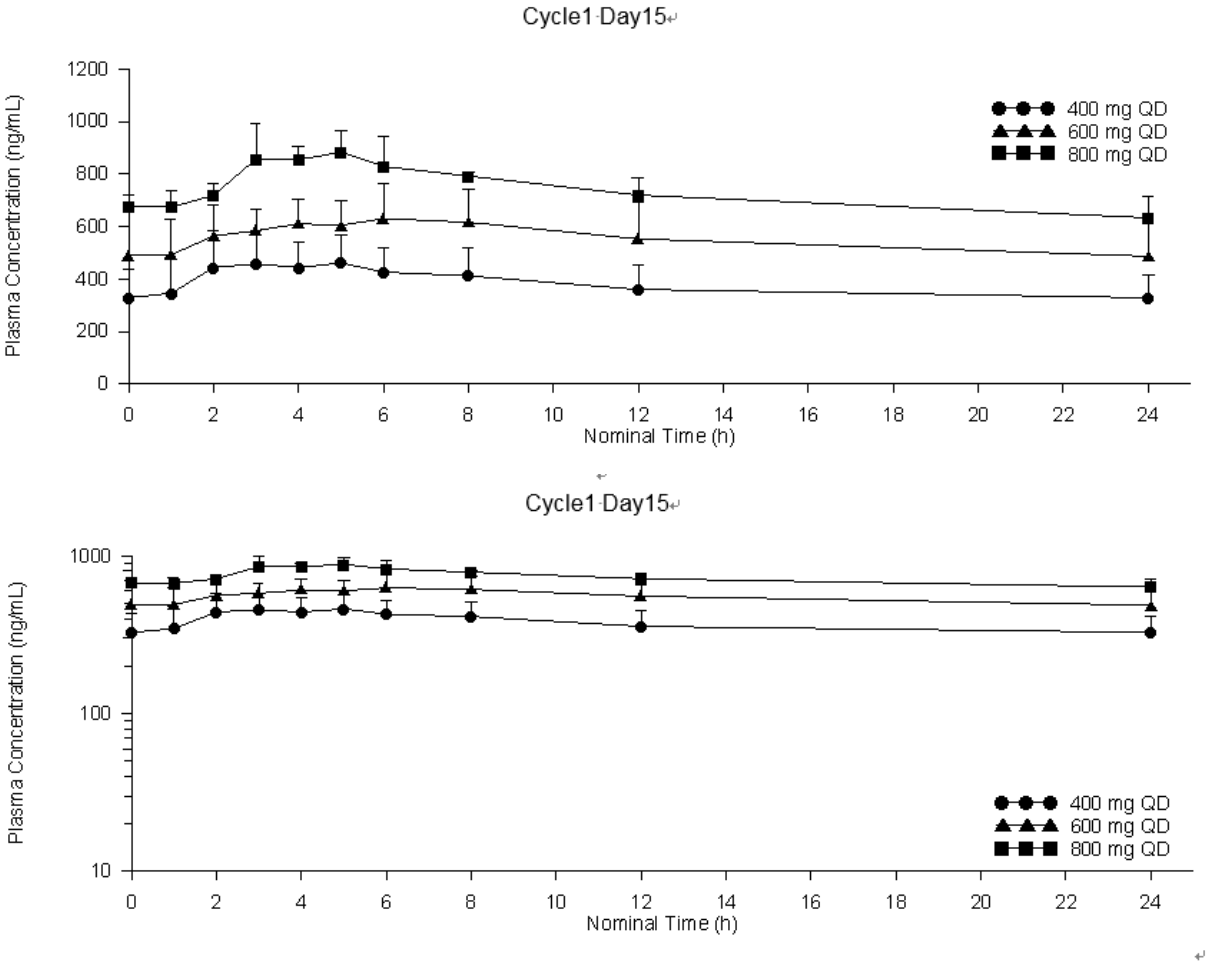
図 2.7.2-7 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（J102 試験）





Abbreviations: QD, once daily.
引用元: 5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Figure 9.1

図 2.7.2-8 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／薬物動態解析対象集団（J102 試験）



Abbreviations: QD, once daily.
引用元: 5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Figure 9.2

本剤 400、600 及び 800 mg を QD 経口投与後のタレトレクチニブの PK パラメータの要約を表

2.7.2-18 に示した。

本剤 400～800 mg を単回及び反復投与後の t_{max} は 3～6 時間であった。$R_{AUC\tau}$ の平均値は 2.85～6.21 であった。本剤反復投与後の CL/F は用量間で同様であり、400～800 mg の用量範囲で、タレトレクチニブの曝露量は用量に比例して増加した。

表 2.7.2-18 本剤経口投与後のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／薬物動態解析対象集団（J102 試験）

Cycle 1, Day 1				
Group	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**
Group 1 400 mg QD	6	274±63.1 (23.0)	3.48 (2.15, 5.05)	3190±600 (18.8)
		268 (24.4)	NA	3140 (21.2)
Group 2 600 mg QD	6	234±114 (48.6)	2.89 (1.93, 8.00)	2900±1390 (47.9)
		205 (69.5)	NA	2540 (67.0)
Group 3 800 mg QD	3	434±88.8 (20.5)	4.87 (3.97, 8.13)	5870±381 (6.5)
		427 (22.2)	NA	5860 (6.5)

Cycle 1, Day 15								
Group	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**	**C_{trough} (ng/mL)**	**C_{avg} (ng/mL)**	**CL_{ss} /F (L/hr)**	**$R_{AUC\tau}$**
Group 1 400 mg QD	6	481±113 (23.5)	3.48 (2.02, 5.00)	9000±2310 (25.6)	327±111 (34.0)	375±96.1 (25.6)	47.3±13.8 (29.2)	2.85±0.61 (21.3)
		469 (24.6)	NA	8740 (27.9)	309 (40.0)	364 (27.9)	45.8 (27.9)	2.79 (24.6)
Group 2 600 mg QD	6	668±105 (15.7)	5.93 (3.88, 8.00)	13100±2870 (21.9)	491±162 (33.1)	547±120 (21.9)	47.7±10.5 (22.0)	6.21±4.93 (79.4)
		661 (16.1)	NA	12900 (22.5)	469 (33.4)	535 (22.5)	46.7 (22.5)	5.06 (74.5)
Group 3 800 mg QD	2[a]	889±91.2 (10.3)	4.07 (2.93, 5.20)	17400±1650 (9.5)	676±47.4 (7.0)	725±68.7 (9.5)	46.2±4.38 (9.5)	3.07±0.453 (14.8)
		886 (10.3)	NA	17400 (9.5)	675 (7.0)	723 (9.5)	46.1 (9.5)	3.06 (14.9)

Abbreviations: $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time 0 to infinity obtained by forward extrapolation from time of the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{τ}, area under the concentration-time curve overdosing interval τ; C_{avg}, average plasma concentration; CL/F, apparent clearance; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady state; C_{max}, maximum concentration; C_{trough}, average plasma concentration; CV, coefficient of variation; λ_z, terminal phase elimination rate constant; N, number of subjects; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; QD, once daily; $R_{AUC\tau}$, observed accumulation ratio of AUC_{τ}; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; t_{last}, last time point with quantifiable concentration; t_{max}, time to reach peak concentration; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.

Note: The $AUC_{extr\%}$ of all participants in this study was greater than 20%, and the λ_z and its related parameters (such as AUC_{inf}, $AUC_{extr\%}$, CL/F, CL_{ss} /F, V_z /F, and $t_{1/2}$, etc.) are not statistically described and have not been added to this table.

PK parameters are expressed as arithmetic mean ± standard deviation, CV%, and geometric mean (CV%), except t_{max} and t_{last}, which are expressed as median (minimum value, maximum value).

a: One participant did not have PK samples collected on Day 15 of the first cycle.

引用元: 5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 9.1

(3) 結論

ROS1 融合遺伝子陽性固形腫瘍を有する日本人被験者で、経口投与後のタレトレクチニブの t_{max} の中央値は約 3～6 時間であった。タレトレクチニブの曝露量は、400～800 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。定常状態での $R_{AUC\tau}$ の平均値は 2.85～6.21 であった。

2.7.2.2.6.3 AB-106-G208（ROS1+ NSCLC を対象とした第 II 相有効性及び安全性試験）

(1) 試験デザイン

G208 試験は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC 被験者及び他の固形腫瘍被験者を対象に、本剤の抗腫瘍効果及び安全性を評価するためにデザインされた単群、非盲検、多施設共同、第 II 相試験であった。コホート 1～4 では被験者に本剤 600 mg QD を投与し、コホート 5 では 400 mg QD 群又は 600 mg QD 群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。主要評価項目は IRC 判定による cORR であり、副次評価項目は DOR、TTR、TTF、PFS、OS、安全性、忍容性及び PK であった。本試験は下記の 6 つのコホートで構成した。

コホート 1：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。全身化学療法未治療もしくは過去に 1 ラインの化学療法で前治療歴を受けている。ただし、ROS1 TKI で治療されていないこと。

コホート 2：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。既承認の ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）での前治療を受け、疾患進行している被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対して化学療法未治療、又は全身 1 ラインの化学療法で前治療を受けていることのいずれも可。

コホート 3：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 に対し活性を有する TKI を過去に 2 剤以上使用し、疾患進行している被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対しての化学療法未治療、又は全身 1 ラインの化学療法で前治療を受けていることのいずれも可。ROS1 耐性変異が既知の被験者が望ましい。

コホート 4: コホート 1～3 に該当しない、その他の *ROS1* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍又は NSCLC 被験者。ROS1 に対し活性を有する TKI 3 剤以下による治療歴を有する。局所進行又は転移性固形腫瘍に対して化学療法未治療、又は 2 ライン以下の全身化学療法で前治療を受けていることのいずれも可。

コホート 5：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、400 mg QD と 600 mg QD の 2 つの用量レベルを評価するための 1:1 の無作為化用量最適化コホート（各群 20 名）。

コホート 6：プラチナ製剤による補助化学療法と併用した本剤の有効性及び安全性を評価する探索的コホート。

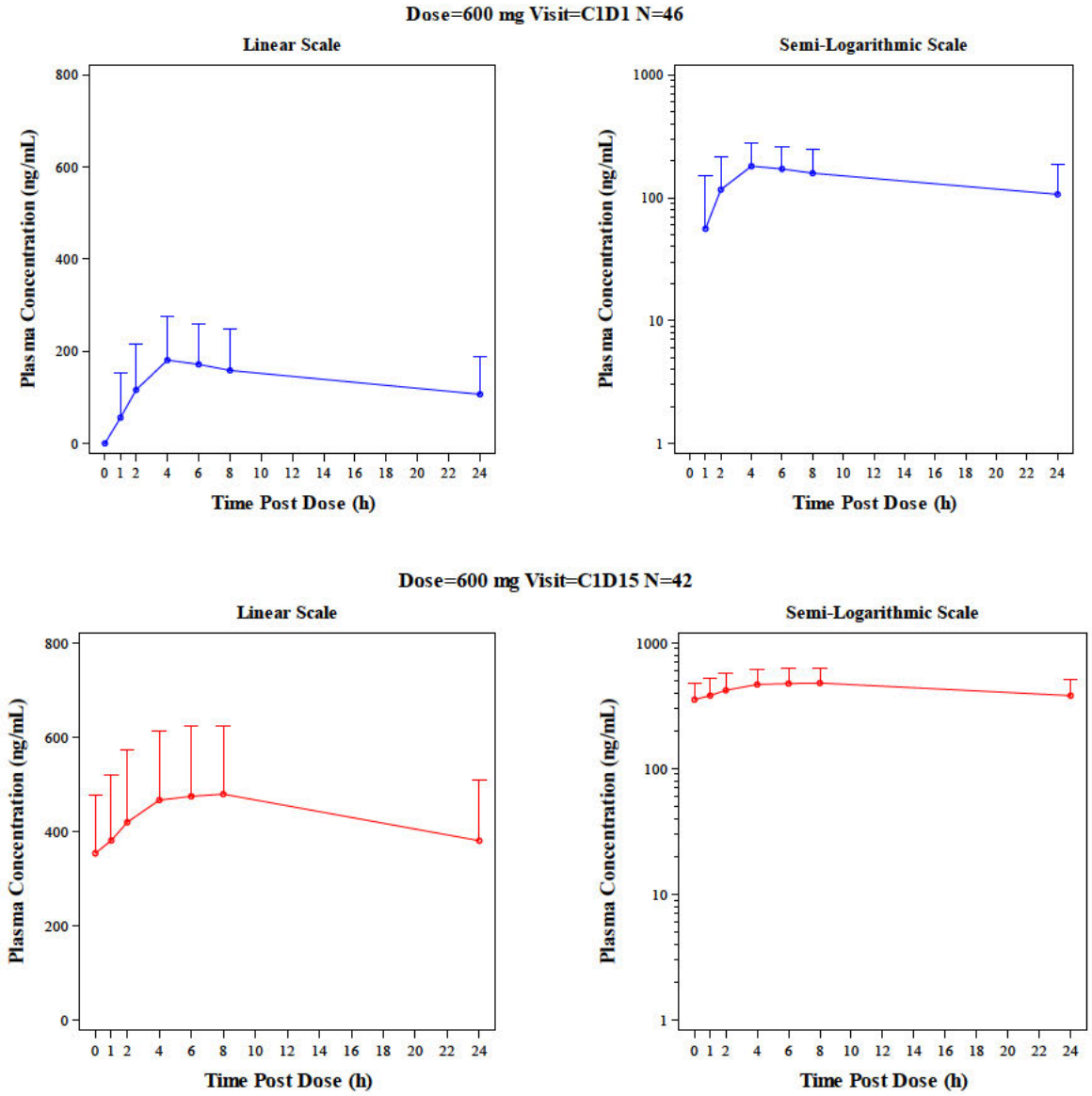
コホート 1 及びコホート 2 は薬事承認申請のための登録コホート、コホート 3 及びコホート 4 は探索的コホートであった。コホート 5 は、用量最適化のための 2 つの用量レベル間の用量比較を主な目的としている。コホート 6 は、本剤がプラチナ製剤による補助化学療法との相乗効果を確認するための探索的コホートであり、未実施である。

各コホートの被験者の一部に、タレトレクチニブの PK プロファイルをさらに評価するため、サイクル 1 Day 1 及び Day 15 に頻回な PK 採血を実施した。残りの被験者では、スパースな PK 採血を実施した。

(2) 結果

頻回 PK 採血集団の 600 mg QD でのサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-9 に示した。400 mg QD では、コホート 5 の被験者のうち、データカットオフ日である 2024 年 6 月 7 日までにサイクル 1 Day 1 の頻回の PK データが得られたのは 1 名のみであった。

図 2.7.2-9 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移
（平均値 + 標準偏差）（線形及び片対数スケール）
／頻回 PK 採血集団（G208 試験）



Abbreviations: C1D1, Cycle 1 Day 1; C1D15, Cycle 1 Day 15; N, number of subjects.
引用元: 5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 14.4.2.2

頻回 PK 採血集団で 600 mg QD を投与したときのサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの PK パラメータを表 2.7.2-19 及び表 2.7.2-20 に示した。600 mg QD を投与したときのサイ

クル 1 Day 1 及び Day 15 の t_{max} の中央値は、それぞれ 4.17 及び 5.40 時間であった。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 174 ng/mL（67.5%）及び 476 ng/mL（36.5%）であり、顕著な累積を示した。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の AUC_{τ} 幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2573 ng·hr/mL（66.7%）及び 9469 ng·hr/mL（35.8%）であり、R_{ac} の平均値は 4.5 であった。QD 投与後、トラフ濃度は Day 1 から上昇し続け、7 日間の連続経口投与後、Day 8 にほぼ定常状態に達した。

表 2.7.2-19 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験）

Cycle 1 Day 1			
Statistics	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max}[a] (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**
N	46	46	42
n	45	45	41
Arithmetic Mean	203.3	NA	3024
Standard Deviation	107.81	NA	1793
Arithmetic CV%	53	NA	59.3
Geometric Mean	173.7	NA	2573
Geometric CV%	67.5	NA	66.7
Median	213	4.167	2982
Minimum	30.6	1	611
Maximum	613	22.7	11300

Abbreviations: $AUC_{last,}$ area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 hr); $C_{max,}$ maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, the number of participants for this parameter; n, the number of data included in the statistical description; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; t_{last},time of last concentration; t_{max}, time to reach maximum concentration.
Note: If t_{last} falls within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} will be substituted by $AUC_{last.}$
a: Only median, min, max are reported for t_{max}.
引用元: 5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.1

表 2.7.2-20 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験）

Statistics	**Cycle 1 Day 15**						
	C_{max} (ng/mL)	**t_{max}[a] (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**	**C_{trough} (ng/mL)**	**C_{avg} (ng/mL)**	**CL_{ss}/F (L/hr)**	**R_{ac}**
N	42	42	40	42	42	40	35
n	41	41	39	41	41	39	34
Arithmetic Mean	504	NA	9998	354.4	407	67.55	4.483
Standard Deviation	161.93	NA	3182	125.5	162.63	27.456	2.7954
Arithmetic CV%	32.1	NA	31.8	35.4	40	40.6	62.4
Geometric Mean	476.3	NA	9469	333.9	405.4	63.37	3.934
Geometric CV%	36.5	NA	35.8	36.2	35.6	35.8	52.9
Median	525	5.433	9758	349	419.6	61.49	3.996
Minimum	182	0	3440	153	0	33.4	1.33
Maximum	816	8.42	18000	734	765	174	17.1

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 h); C_{avg}, average concentration during the dosing interval; C_{max}, maximum plasma concentration; C_{trough}, trough concentration; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady state; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, the number of participants for this parameter; n, the number of data included in the statistical description; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; R_{ac}, accumulation ratio calculated by AUC; t_{last}, time of last concentration; t_{max}, time to reach maximum concentration.
Note: If t_{last} falls within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} will be substituted by AUC_{last}.
a: Only median, min, max are reported for t_{max}.
引用元: 5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.4

欧米人とアジア人の定常状態のタレトレクチニブの PK の比較を表 2.7.2-21 に示した。欧米人はアジア人と比較して曝露量のばらつきが大きく、曝露量が約 20～30%低かった。しかし、これらの差は、欧米人の曝露量のばらつきの範囲内であり、臨床的に意義はないと考えられた。さらに、母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.5、図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17）でも示すように、これらの差は、体重の変動が原因の 1 つである可能性がある。

表 2.7.2-21 アジア人と欧米人のタレトレクチニブの薬物動態の比較
（600 mg 1 日 1 回定常状態）／薬物動態解析対象集団（G208 試験）

Geometric mean (CV%)	**C_{max} on C1D15 (ng/mL)**	**AUC_{τ} on C1D15 (ng·hr/mL)**
Asian Participants (n=15)	564.9 (24.0%)	10960 (20.9%)
Western Participants (n=26)	431.7 (39.0 %)	8643 (40.4%)

Abbreviations: AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 h); C_{max}, maximum plasma concentration; C1D15: Cycle 1 Day 15; CV, coefficient of variation; n, the number of data included in the statistical description.
引用元: 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.5, Table 14.3.3.6

頻回 PK 採血集団の日本人被験者で 600 mg QD 投与したときのサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの PK パラメータを表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に示した。日本人被験者に 600 mg QD を投与したとき、サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の t_{max} の中央値は、それぞれ 5.400 及び 5.417 時間であった。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 240.7 ng/mL（26.4%）及び 547.7 ng/mL（21.5%）であり、顕著な累積を示した。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の AUC_{τ} 幾何平均値（CV%）は、それぞれ 3451 ng· hr/mL（22.9%）及び 10260 ng· hr/mL（18.3%）であり、R_{ac} の平均値は 3.198 であった。

表 2.7.2-22 日本人被験者のサイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ
（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験）

Cycle 1 Day 1			
Statistics	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max}[a] (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**
N	12	12	12
n	11	11	11
Arithmetic Mean	248.2	NA	3529
Standard Deviation	64.998	NA	759.56
Arithmetic CV%	26.2	NA	21.5
Geometric Mean	240.7	NA	3451
Geometric CV%	26.4	NA	22.9
Median	233.0	5.400	3419
Minimum	157	3.73	2170
Maximum	353	8.17	4860

Abbreviations: AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 hr); C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, the number of participants for this parameter; n, the number of data included in the statistical description; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; t_{last}, time of last concentration; t_{max}, time to reach maximum concentration.
Note: If t_{last} falls within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} will be substituted by AUC_{last}.
a: Only median, min, max are reported for t_{max}.
引用元: 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.1，5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc t_14_4_3_1_pp_c1d1j

表 2.7.2-23 日本人被験者のサイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（600 mg 1 日 1 回）／頻回 PK 採血集団（G208 試験）

Statistics	Cycle 1 Day 15						
	C_{max} (ng/mL)	**t_{max}[a] (hr)**	**AUC_{τ} (ng·hr/mL)**	**C_{trough} (ng/mL)**	**C_{avg} (ng/mL)**	**CL_{ss}/F (L/hr)**	**R_{ac}**
N	9	9	9	9	9	9	9
n	8	8	8	8	8	8	8
Arithmetic Mean	558.9	NA	10410	353.8	449.0	59.31	3.198
Standard Deviation	122.70	NA	1909.7	71.274	89.498	10.579	0.80132
Arithmetic CV%	22.0	NA	18.3	20.1	19.9	17.8	25.1
Geometric Mean	547.7	NA	10260	347.2	441.6	58.47	3.120
Geometric CV%	21.5	NA	18.3	21.1	19.5	18.3	23.6
Median	571.5	5.417	10010	359.5	435.8	60.00	2.955
Minimum	416	1.00	8010	254	346	44.0	2.34
Maximum	795	7.98	13600	447	618	74.9	4.80

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 h); C_{avg}, average concentration during the dosing interval; C_{max}, maximum plasma concentration; C_{trough}, trough concentration; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady state; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, the number of participants for this parameter; n, the number of data included in the statistical description; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; R_{ac}, accumulation ratio calculated by AUC; t_{last}, time of last concentration; t_{max}, time to reach maximum concentration.
Note: If t_{last} falls within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} will be substituted by AUC_{last}.
a: Only median, min, max are reported for t_{max}.
引用元: 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.4，5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc t_14_4_3_4_t_pp_c1d15j

日本人と日本人以外の定常状態のタレトレクチニブの PK の比較を表 2.7.2-24 に示した。日本人は日本人以外と比較して曝露量のばらつきが小さく、曝露量が約 11～19%高かった。しかし、これらの差は、日本人以外の曝露量のばらつきの範囲内であり、臨床的に意義はないと考えられた。さらに、母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.5、図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17）でも示すように、これらの差は、体重の変動が原因の 1 つである可能性がある。

表 2.7.2-24 日本人と日本人以外のタレトレクチニブの薬物動態の比較（600 mg 1 日 1 回定常状態）／薬物動態解析対象集団（G208 試験）

Geometric mean (CV%)	C_{max} on C1D15 (ng/mL)	AUC_{τ} on C1D15 (ng·hr/mL)
Japanese Participants (n=8)	547.7 (21.5%)	10260 (18.3%)
Non-Japanese Participants (n=33)	460.5 (38.9 %)	9274 (39.2%)

Abbreviations: AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 h); C_{max}, maximum plasma concentration; C1D15: Cycle 1 Day 15; CV, coefficient of variation; n, the number of data included in the statistical description.
引用元: 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.5，Table 14.3.3.6，5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc t_14_4_3_8_pp_region_c1d15j

(3) 結論

- 頻回 PK 採血集団では、7 日間の反復経口投与後、タレトレクチニブの血漿中濃度は Day 8 に定常状態にほぼ到達し、全般的な曝露量（すなわち AUC）に基づく累積比は約 4.5 であった。
- 頻回 PK 採血集団で、定常状態でのタレトレクチニブの PK のばらつきは中程度であった。
- 日本人では、曝露量（すなわち AUC）に基づく累積比は約 3.2 であった。日本人では、日本人以外と比較して曝露量のばらつきが小さく、曝露量が約 11～19%高かった。しかし、これらの差は、日本人以外の曝露量のばらつきの範囲内であり、臨床的に意義はないと考えられた。

2.7.2.2.6.4 AB-106-C203（ROS1+ NSCLC を対象とした第 II 相有効性及び安全性試験）

(1) 試験デザイン

AB-106-C203 試験（以下 C203 試験）は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 中国人被験者を対象に、本剤単剤療法の有効性、安全性及び PK を評価することを目的とした第 II 相多施設共同、単群、非盲検試験であった。

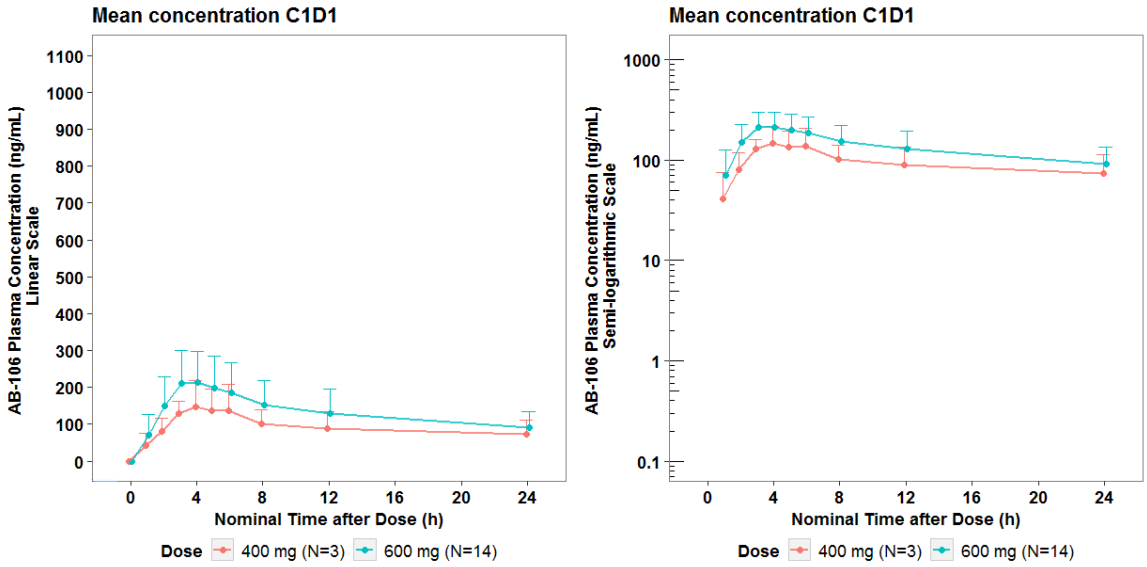
本試験は 2 つのステージで構成した。ステージ 1 では 2 段階の用量（400 mg QD 3 名、600 mg QD 3 名）を実施して単剤療法としての本剤の臨床至適用量を決定し、本剤単剤療法の安全性、忍容性及び PK プロファイルも評価した。ステージ 2 では、主に臨床至適用量での本剤の有効性及び安全性を評価した。本試験は、スクリーニング期間、治療期間、安全性追跡調査期間及び長期追跡調査期間で構成した。

計 17 名の被験者では、タレトレクチニブの PK プロファイルを詳細に評価するために頻回な PK 採血を実施し、残りの被験者では、血漿中薬物濃度を測定するためにスパースな PK 採血を実施した。

(2) 結果

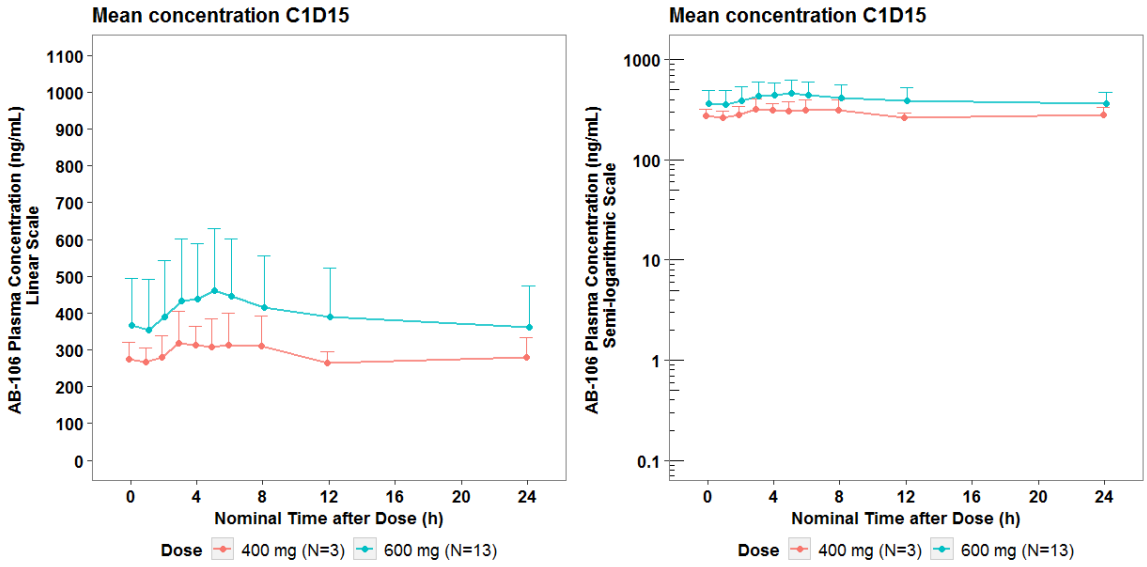
頻回 PK 採血集団のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-11 に示した。タレトレクチニブの血漿中濃度は、初回投与後 4 時間までは徐々に上昇し、その後徐々に低下した。反復投与後の経時的な濃度変化は、初回投与時と一致しており、600 mg 群の曝露量は 400 mg 群よりも著明に高かった。

図 2.7.2-10 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／頻回 PK 採血集団（C203 試験）



Abbreviations: C1D1, Cycle 1 Day 1; N, number of subjects; PK, pharmacokinetic.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 14

図 2.7.2-11 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差）（線形及び片対数スケール）／頻回 PK 採血集団（C203 試験）



Abbreviations: C1D15, Cycle 1 Day 15; N, number of subjects; PK, pharmacokinetic.
Note: One participant on Day 15, treatment Cycle 1 (600 mg group) was not included in the analysis due to an expired specimen container. Another participant (600 mg group) had received chemotherapy before enrollment and continued to vomit while taking the study drug. The PK concentration data of these participants were not included in the analysis.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 14

反復投与後、サイクル 1 Day 8、Day 15、サイクル 2 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の投与前のタレトレクチニブのトラフ濃度は同程度であり、QD で 7 日間投与後、Day 8 にほぼ定常状態に達したことを示した。

頻回 PK 採血集団のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの PK パラメータを表

2.7.2-25 に示した。単回経口投与後の t_{max} の中央値は、400 mg 群と 600 mg 群のいずれも約 3 時間であった。反復経口投与後の t_{max} の中央値は、400 mg 群で 4.07 時間、600 mg 群で 4.98 時間であった。C_{max} 及び AUC_{τ} は用量の増加に伴って増加し、反復投与後に個体間変動は減少した。

定常状態では、投与間隔である 24 時間後までの 400 及び 600 mg QD の平均血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 268 ng/mL（16.5%）及び 362 ng/mL（36.3%）であった。400 mg 群及び 600 mg 群の $R_{AUC\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 3.24 及び 3.32 であり、定常状態に達したときタレトレクチニブは顕著に累積（約 3 倍）することが示された。

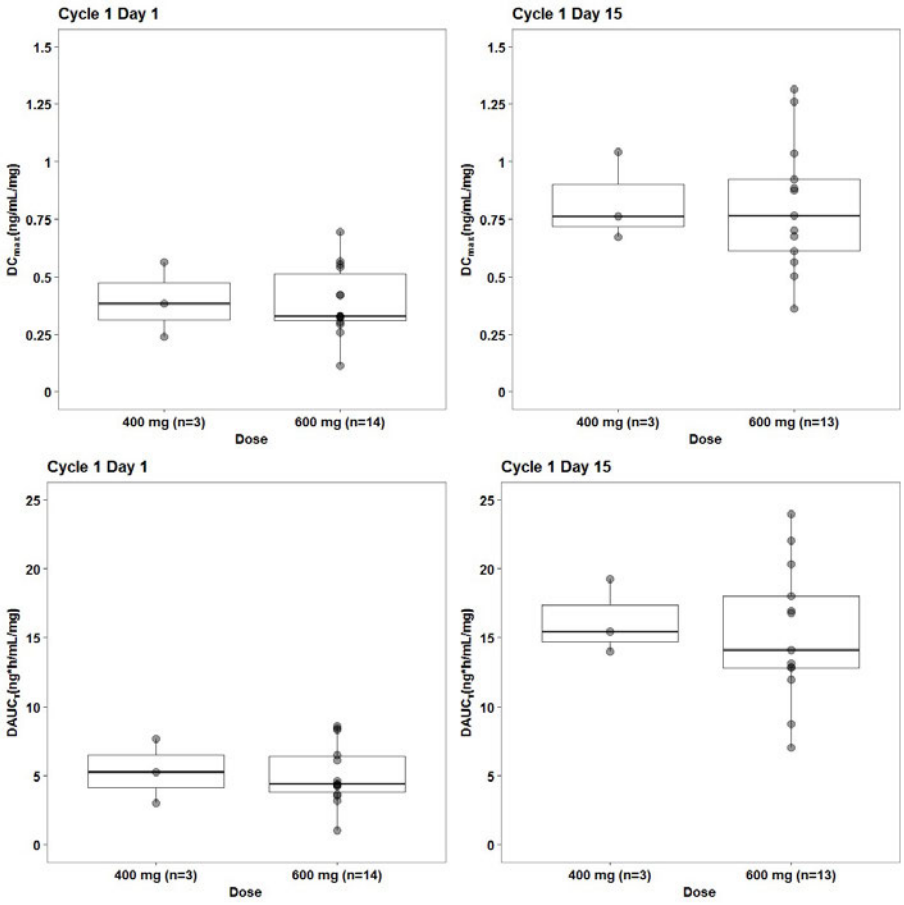
表 2.7.2-25 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約／頻回 PK 採血集団（C203 試験）

Group	Parameter	Cycle 1 Day 1			Cycle 1 Day 15				
		C_{max} （ng/mL）	**t_{max} (hr)**	**AUC_{τ} （ng·hr/mL）**	**C_{max} （ng/mL）**	**t_{max} (hr)**	**AUC_{τ} （ng·hr/mL）**	**C_{avg} （ng/mL）**	**$R_{AUC\,\tau}$**
400 mg (N=3)	N[a]	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean ± SD (CV%)	158.5±65.4 (41.2)	NA	2131±929.9 (43.6)	330.3±77.2 (23.4)	NA	6491±1092.5 (16.8)	270.5±45.5 (16.8)	3.42±1.46 (42.8)
	Geo mean (CV%)	149.2 (45.2)	NA	1987 (49.6)	324.6 (22.9)	NA	6432 (16.5)	268.0 (16.5)	3.237 (41.2)
	Median (min, max)	NA	3.183 (3.00, 4.02)	NA	NA	4.067 (3.08, 4.08)	NA	NA	NA
600 mg (Cycle 1, Day 1: N=14 Cycle 1, Day 15: N=13)	N[a]	14	14	14	13	13	13	13	13
	Mean± SD (CV%)	235.0±91.4 (38.9)	NA	3060±1327.7 (43.4)	483.7±169.9 (35.1)	NA	9174±2987.9 (32.6)	382.3±124.5 (32.6)	3.52±1.29 (36.6)
	Geo mean (CV%)	216.8 (46.6)	NA	2739 (58.0)	455.6 (38.0)	NA	8695 (36.3)	362.3 (36.3)	3.324 (35.4)
	Median (min, max)	NA	3.075 (2.08, 5.00)	NA	NA	4.983 (0.00, 22.70)	NA	NA	NA

Abbreviations: AUC_{τ}, area under the concentration-time curve overdosing interval τ; C_{avg}, average plasma concentration; C_{max}, maximum plasma drug concentration; CV, coefficient of variation; Geo Mean, geometric mean; max, maximum; min, minimum; N, number of subjects; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; $R_{AUC\tau}$, accumulation ratio of AUC_{τ}; SD, standard deviation; $t_{max,}$ time to reach peak concentration.
Note: PK parameters are expressed as Geo Mean and CV%, except t_{max}, which is expressed as median (minimum value, maximum value).
a: Amount of data included in descriptive statistics.
引用元: 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.4, Table 14.4.2.5

本剤単回及び反復投与後の用量で標準化した PK パラメータを図 2.7.2-12 に示した。400 mg 群と 600 mg 群の用量で標準化した曝露に関する PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の中央値は、同様であり、範囲が重複していることから、本剤単回及び反復投与後のタレトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は用量に比例して増加することが示された。

図 2.7.2-12 タレトレクチニブの用量標準化 C_{max} 及び AUC_{τ} の箱ひげ図／頻回 PK 採血集団（C203 試験）



Abbreviations: AUC_{τ}, area under the concentration-time curve over dosing interval τ; C1D15, Cycle 1 Day 15; C_{max}, maximum plasma concentration; $DAUC_{\tau}$, dose normalized area under the concentration-time curve over dosing interval τ; DC_{max}, dose normalized maximum plasma concentration; n, number of samples; PK, pharmacokinetic.
Note: Only the participants with intensive PK sampling in Stage I and Stage II were included. The samples from 1 participant in the 600 mg group on C1D15 were not assayed because the specimen containers were expired. Additionally, 1 participant in the 600 mg group had received chemotherapy before enrollment and experienced continuous vomiting during taletrectinib treatment, and the participant's PK parameters were excluded from the descriptive statistics.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 17

(3) 結論

- *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者では、タレトレクチニブの曝露量（C_{max}、AUC_{τ}）の増加は用量比例性を示した。
- タレトレクチニブの血漿中濃度は、7 日間の連続経口投与後、Day 8 にほぼ定常状態に達し、総曝露量（すなわち AUC_{τ}）に基づく累積比は約 3 であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理プログラムの主な目的は、成人集団で本剤の PK 及び PD プロファイルを明らかにし、本剤の PK 及び PD プロファイルに影響を及ぼす内因性及び外因性要因を評価することであった。固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験で、標的患者集団の安全性及び有効性のエンドポイントと PK 及び PD の関係を評価した。また、人種間の PK の類似性を評価した。本項では、各臨床試験間の比較と分析を記載する。

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 健康被験者及び固形腫瘍被験者の単回及び反復投与時のタレトレクチニブの薬物動態

健康被験者を対象として、200 mg の用量で C110 試験及び U112 試験、400 mg の用量で C114 及び U113 試験の単回投与試験を実施した。また、固形腫瘍被験者を対象として、50～1200 mg の用量範囲で U101、J102、C203 及び G208 試験の反復投与試験を実施した。

全ての臨床試験から得られた単回及び反復投与時のタレトレクチニブの PK パラメータの要約を付録の表 2.7.2-36（健康被験者）及び表 2.7.2-37（固形腫瘍被験者）に示した。

健康被験者の単回投与時の CL/F と固形腫瘍被験者の定常状態での CL/F を比較すると健康被験者と固形腫瘍被験者の PK プロファイルは、類似していることが示された（表 2.7.2-26）。わずかに一致していない項目は、一晩絶食時と空腹時などのような特定の条件下でバイオアベイラビリティが異なった可能性が考えられた。経口投与後、タレトレクチニブの t_{max} の中央値は 2～6 時間以内であった。健康被験者に本剤を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 82～98 時間であった（表 2.7.2-33）。固形腫瘍被験者の臨床試験では、PK 採血期間が短いため、$t_{1/2}$ を正確に算出することができなかった。

表 2.7.2-26 健康被験者及び非小細胞肺癌被験者の単回又は 1 日 1 回反復投与時の主なタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約

Populations	**Studies**	**Dose (mg)**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**CL/F (L/hr)**
Healthy Volunteers	AB-106-C110	Cohort 1: 200 SD	2399	83.35
		Cohort 2: 200 SD	2317	86.31
	AB-106-C114	400 SD	5992	66.78
	AB-106-U112	200 SD	2107	92.92
	AB-106-U113	400 SD	4042	98.97
Participants With Cancer		**Dose (mg)**	**$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)**	**CL/F (L/hr)**
	AB-106-C203	400 QD	6432	62.19
		600 QD	8695	69.00
	AB-106-G208	600 QD	9469	63.37

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration-time curve over the dosing interval at steady state; CL/F, apparent clearance; QD, once daily; SD, single dose.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, 5.3.3.1.3-2, AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.4-3 AB-106-U112 試験 Table 14.2.1.2, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 14.2.2.3, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.5, 5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 28

固形腫瘍被験者の反復投与試験（U101、J102、C203、G208 試験）で PK パラメータを推定したところ、反復投与後の t_{max} の中央値は 2～6 時間の範囲内であった。約 7 日間の QD 反復投与後、Day 8 に定常状態に達した（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Figure14.4.2.11）。

2.7.2.3.1.2 累積

U101、J102、C203 及び G208 試験で、初回投与後に推定した曝露に関する PK パラメータ（C_{max}、AUC）と反復投与時の曝露に関する PK パラメータを比較し、固形腫瘍被験者の血漿中タレトレクチニブの累積を評価した。累積比の要約を表 2.7.2-27 に示した。

U101 試験では、50～1200 mg の用量範囲で、QD 投与後にタレトレクチニブの累積が認められた。QD 投与の AUC_8 に基づく累積比の平均値は 2.03～5.86 であった。J102 試験では、本剤 400、600 及び 800 mg を QD 投与したときの $R_{AUC\tau}$ の平均値は 2.85～6.21 であった。C203 試験では、400 及び 600 mg 群の反復投与時の $R_{AUC\tau}$ は、それぞれ 3.24 及び 3.32 であった。G208 試験では、反復投与後の $R_{AUC\tau}$ は約 4.5 であった。累積比は各試験間で類似しており、定常状態に達すると、QD 投与によりタレトレクチニブは約 3～5 倍累積することが示された。

表 2.7.2-27 各試験の投与群別のタレトレクチニブの累積パラメータ

Study DS6051-A-U101			
Dose group	**N**	**R_{Cmax}**	**R_{AUC8}**
Group 1 (50 mg QD)	1	2.11	3.29
Group 2 (100 mg QD)	1	2.04	2.09
Group 3 (200 mg QD)	3	1.40±0.784 (56.1%)	2.03±1.04 (51.6%)
Group 4 (400 mg QD)	3	2.81±1.08 (38.3%)	3.84±0.504 (13.1%)
Group 5 (800 mg QD)	10	2.57±1.17 (45.7%)	3.14±1.34 (42.6%)
Group 6 (1200 mg QD)	1	4.21	5.86
Group 8 (800 mg QD)	5	3.44±1.12 (32.5%)	5.03±1.91 (38.0%)
Group 9 (400 mg BID)	3	5.39±3.29 (61.1%)	7.22±4.58 (63.5%)
Group 5+8 (800 mg QD)	15	2.86±1.19 (41.7%)	3.77±1.74 (46.2%)
Study DS6051-A-J102			
Dose group	**N**	**R_{Cmax}**	**$R_{AUC\tau}$**
Group 1 (400 mg QD)	6	NC	2.85±0.61 (21.3%)
Group 2 (600 mg QD)	6	NC	6.21±4.93 (79.4%)
Group 3 (800 mg QD)	2	NC	3.07±0.45 (14.8%)
Study AB-106-C203			
Dose group	**N**	**$R_{AUC\tau}$**	
400 mg QD	3	3.237 (41.2%)	
600 mg QD	13	3.324 (35.4%)	
Study AB-106-G208			
600 mg QD	34	4.483±2.795 (62.4)	

Abbreviations: AUC_8, area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; AUC_τ, area under the concentration-time curve over the dosing interval; BID, twice daily; N, number of subjects; NC, not calculated; QD, once daily; R_{AUC8}; accumulation ratio of AUC_8; $R_{AUC\tau}$, accumulation ratio of AUCτ; R_{Cmax}, accumulation ratio of C_{max}.
Note: DS6051-A-U101, DS6051-A-J102, and AB-106-G208 accumulation factors are expressed as arithmetic mean ± standard deviation (coefficient of variation %); when the number of participants is 1, individual values are listed.
AB-106-C203 accumulation factor is expressed as geometric mean (coefficient of variation %).
引用元: 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2, 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 29, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.4

2.7.2.3.1.3 用量比例性と時間依存性

U101 試験では、曝露量の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した。結果を表 2.7.2-28 及び図 2.7.2-13 に示した。本剤 50～1200 mg の用量範囲で QD 単回経口投与（初回投与）及び反復経口投与したときの AUC は、いずれも用量に比例して増加した。対数変換した投与量に対して対数変換した AUC_{last} をプロットした直線の傾きは、サイクル 1 Day 1 では 0.92、定常状態では 1.01 であった。C_{max} は定常状態では用量比例性を維持したが、サイクル 1 Day 1 では用量比例性をわずか

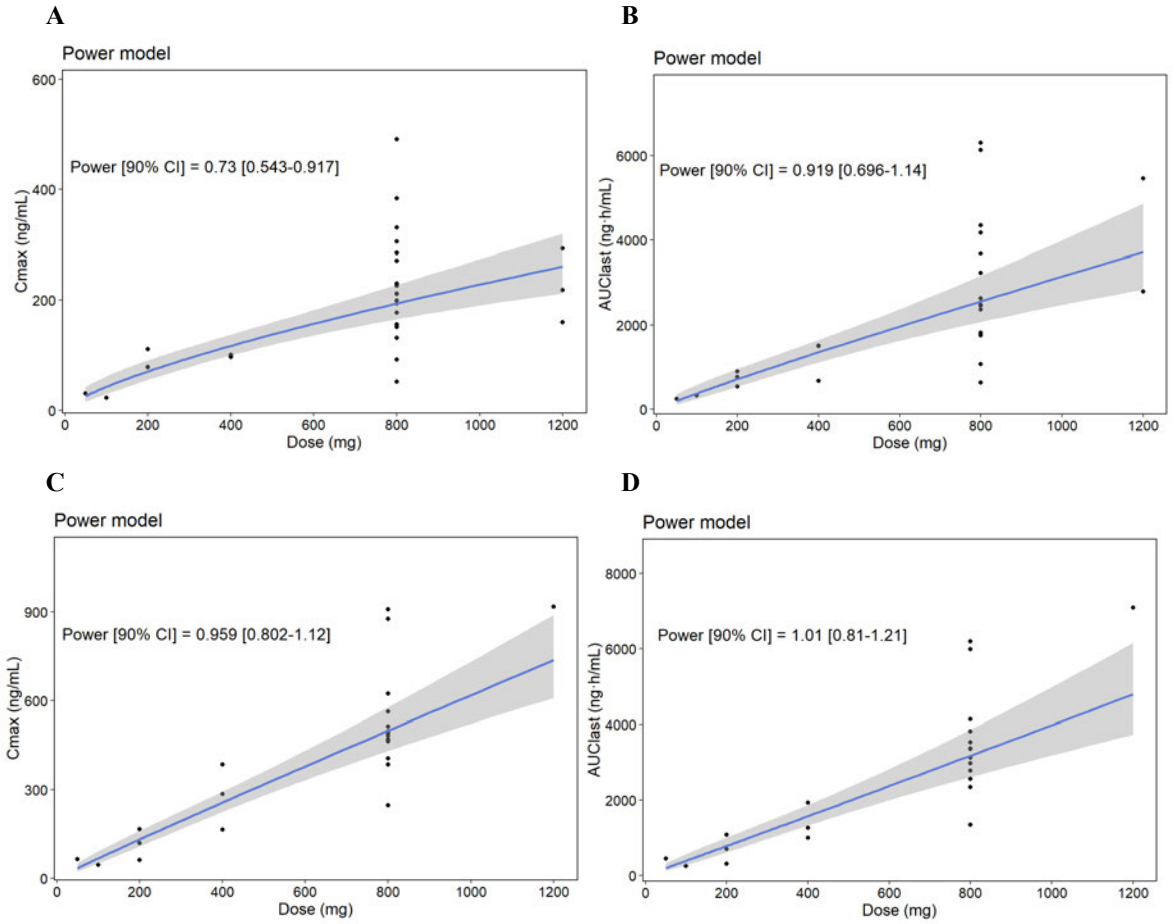
に下回った。全体として、タレトレクチニブの PK は検討した用量範囲で線形であると考えられた。

表 2.7.2-28 パワーモデルを用いた薬物動態の用量比例性解析（U101 試験）

				Power Model	
Days	**Parameters**	**Dose range (mg)**	**n**	**Slope**	**90%CI**
C1D1	C_{max} (ng/mL)	50 - 1200	29	0.73	0.543, 0.917
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	50 - 1200	24	0.919	0.696, 1.14
Steady State	C_{max} (ng/mL)	50 - 1200	24	0.959	0.802, 1.12
	AUC_{last} (ng·hr /mL)[a]	50 - 1200	22	1.01	0.81, 1.21

Abbreviations: AUC_8, area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C1D1, Cycle 1, Day 1; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; n, number of participants evaluated; PK, pharmacokinetcs.
a: AUC_{last} is equivalent to AUC_8 as PK sampling only went up to 8 hours
引用元: 5.3.5.2.1-51 Taletrectinib Dose Proportionality Analysis Report, Table 2

図 2.7.2-13 薬物動態パラメータの用量比例性－単回経口投与（サイクル 1 Day 1）（U101 試験）



A: C_{max} vs dose and B: AUC_{last} vs dose over the 50 to 1200 mg single oral dose range (Cycle 1, Day 1); C: C_{max} vs dose and D: AUC_{last} vs dose over the 50 to 1200 mg repeated oral dose range (steady state) in participants with advanced cancer. The shaded area is the 90%CI of the slope.
AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; CI, confidence interval.
引用元: 5.3.5.2.1-51 Taletrectinib Dose Proportionality Analysis Report, Figure 1-4

J102 試験では、用量は 400、600 及び 800 mg であった。単回及び反復投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} を用量で標準化して比較した。本剤反復投与後の CL/F は全ての投与群で類似しており、曝露量は

用量に比例して増加することが示された（表 2.7.2-18）。

C203 試験では、本剤 400 及び 600 mg の単回及び反復投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} を用量で標準化した。用量で標準化した曝露に関する PK パラメータの中央値は類似しており、その範囲は重複していたことから、タレトレクチニブの曝露量は単回及び反復投与時ともに用量に比例して増加したことが示された（図 2.7.2-12）。

G208 試験（データカットオフ日 2024 年 6 月 7 日）では、400 mg の PK データはサイクル 1 Day 1 の被験者のうち 1 名のみで得られ、サイクル 1 Day 15 の PK データは得られなかったため、異なる用量間の PK データを比較することは適切ではなかった。

3 試験を通して、C_{max} 及び AUC の曝露量は概して検討した用量範囲で用量に比例して増加し、タレトレクチニブはおおむね線形な PK を示した。

母集団 PK モデルには、CL に時間依存な要因を含まず、モデル予測に影響する系統的バイアスはなかったことから、タレトレクチニブの PK には時間依存性がないことが示唆される。

2.7.2.3.1.4 健康被験者及び固形腫瘍被験者の薬物動態の変動

健康被験者及び固形腫瘍被験者の C_{max} 及び AUC の個体内変動（CV%）の要約を表 2.7.2-29 に示した。健康被験者を対象とした第 I 相試験で、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の個体内変動（CV%）は、各試験でそれぞれ 17.9～40.1、17.5～31.4 及び 13.0～26.2%の範囲であった。固形腫瘍被験者のタレトレクチニブの個体内変動（CV%）は、C_{max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 23.3 及び 20.0%であり、これは健康被験者で認められた変動と同様であった。

表 2.7.2-29 健康被験者及び固形腫瘍被験者の C_{max} 及び AUC の個体内変動（CV%）の要約

Study	Treatment	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
Healthy Participants				
AB-106-C110	Taletrectinib 200 mg SD (Cohort 1) (n=28)	17.92	17.48	13.00
AB-106-C110	Taletrectinib 200 mg SD (Cohort 2) (n=28)	31.44	20.04	17.39
AB-106-C114	Taletrectinib 400 mg SD (n=22)	36.3	22.7	22.2
AB-106-U113	Taletrectinib 400 mg SD (n=32)	40.1	31.4	26.2
Participants With Cancer				
DS6051-A-U101	Taletrectinib 400 mg SD (n=11)	23.3	20.0[a]	NC

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; AUC_{24}, area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; n, number of participants; NC, not calculated; SD, single dose.
a: AUC_{last} is equivalent to AUC_{24}
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 15, Table 17, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 12, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 14, 5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 30

固形腫瘍被験者では、表 2.7.2-30 に示したように定常状態と比較して初回投与後で PK の個体間変動が大きかった。単回投与後又は初回投与後の PK の個体間変動は、固形腫瘍被験者と健康被験者の間で同様であった。ただし、健康被験者は一晩絶食状態であったのに対し、固形腫瘍被験者の試験では空腹時投与であった。さらに、固形腫瘍被験者では AUC_{24} を示しているが、健康被験者では AUC_{inf} を用いた。推奨治療用量である 600 mg QD で、固形腫瘍被験者の定常状態での

AUC 及び C_{max} の個体間変動は 15～40%と推定された。

表 2.7.2-30 健康被験者及び固形腫瘍被験者の C_{max} 及び AUC の幾何個体間変動（CV%）の要約

Study	Treatment[a]	Geometric CV% (Healthy Participants)	
		C_{max}	AUC_{inf}
AB-106-C110	Cohort 1: 200 mg SD (n=28)	40.0	34.4
	Cohort 2: 200 mg SD (n=28)	40.6	37.9
AB-106-C114	400 mg SD (n=22)	39.7	30.3
AB-106-U112	200 mg SD (n=8)	51.4	37.7
AB-106-U113	400 mg SD fasted (n=32)	65.2	53.5
	400 mg SD fed (n=31)	30.4	28.0
		Geometric CV% (Participants With Cancer)	
		C_{max}	AUC_{τ} or AUC_{24}
DS6051-A-U101	800 mg first dose (n=18)	56.4	69.3
	800 mg steady state (n=15)	31.9	NC
	400 mg single dose fasted (n=11)	57.7	46.1
	400 mg single dose fed (n=11)	53.2	35.3
DS6051-A-J102	400 mg first dose (n=6)	24.4	21.2
	400 mg steady state (n=6)	24.6	27.9
	600 mg first dose (n=6)	69.5	67.0
	600 mg steady state (n=6)	16.1	22.5
AB-106-C203	600 mg first dose (n=14)	46.6	58.0
	600 mg steady state (n=14)	38.0	36.3
AB-106-G208	600 mg first dose (n=48)	67.5	66.7
	600 mg steady state (n=48)	36.5	35.8

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{24}, area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{τ}, area under the curve from time 0 to time τ (24 h); C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; n, number of participants; NC, not calculated; SD, single dose.
a: Only treatments with n ≥6 are included in this summary table.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, Table 14, 5.3.3.1.4-3 AB-106-U112 試験 Table 14.2.1.2, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13, 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.4, 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.5, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.1, Table 14.4.3.4

2.7.2.3.2 吸収、分布、代謝、消失

2.7.2.3.2.1 吸収

各試験の t_{max} を表 2.7.2-31 に示した。本剤経口投与後の t_{max} の中央値は 2～7 時間の範囲内であった。t_{max} の中央値は、健康被験者と固形腫瘍被験者、単回投与と反復投与及び異なる用量間で同様であり、異なる被験者集団、異なる投与回数、異なる用量間で、タレトレクチニブの吸収速度に臨床的に意味のある差はないことが示された。

表 2.7.2-31 本剤の臨床試験の t_{max} の要約

Study	Administration and dose		t_{max}	
			Median (hr)	Range (hr)
AB-106-C110	Taletrectinib 200 mg (itraconazole arm)		5.00	1.00 to 8.00
	Taletrectinib 200 mg (rifampin arm)		3.00	1.00 to 6.00
AB-106-C114	Taletrectinib 400 mg (fasted)		3.00	3.00 to 8.00
AB-106-U113	Taletrectinib 400 mg (fasted)		5.00	1.00 to 8.00
DS6051-A-U101	50 mg to 1200 mg taletrectinib	single dose	1.95 to 5.02[a]	1.95 to 7.32
		multiple doses (QD) (steady state)	2.02 to 5.12[a]	1.03 to 6.05

Study	Administration and dose		t_{max}	
			Median (hr)	Range (hr)
DS6051-A-J102	400 mg to 800 mg taletrectinib	single dose	2.89 to 4.87[a]	1.93 to 8.13
		multiple doses (steady state)	3.48 to 5.93[a]	2.02 to 8.00
AB-106-C203	400 mg to 600 mg taletrectinib	single dose	3.08 to 3.18[a]	2.08 to 5.00
		multiple doses (steady state)	4.07 to 4.98[a]	0.0 to 22.7
AB-106-G208	600 mg taletrectinib	single dose	4.06 to 5.70[a]	1.00 to 22.70
		multiple doses (steady state)	2.03 to 6.6[a]	0.0 to 8.42

Abbreviations: t_{max}, time to reach peak concentration; QD, once daily.
a: Range of median t_{max} in different groups.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13, 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2, 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.4, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.1, Table 14.4.3.4

絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験を実施していないため、吸収の程度に関して比較及び分析するデータはない。マスバランス試験では、未変化体として 15.3%が糞便中から回収されたが、これはおそらく未吸収の薬物と胆汁中排泄された未変化体の組み合わせの結果であると考えられる（表 2.7.2-8）。タレトレクチニブが糞便中で安定していると仮定すると、このことはタレトレクチニブの吸収率が高い（80%以上）ことを示唆している。

・ 食事の影響

健康成人 32 名に本剤 400 mg を空腹時及び食後に単回投与し、タレトレクチニブの PK パラメータに及ぼす高脂肪高カロリー食の影響を評価した（U113 試験）。その結果、空腹時と比較して、高脂肪高カロリー食により、タレトレクチニブの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 53.8、49.2 及び 47.3%増加した。t_{max} は 2.00 時間遅延し、t_{lag} は 0.875 時間延長したが、$t_{1/2}$ は影響を受けなかった（2.7.2.2.4）。

固形腫瘍被験者を対象とした U101 試験では、低脂肪低カロリー食（80 キロカロリーの脂肪を含む 340 キロカロリー）の標準食により、タレトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 45.2 及び 23.5%増加した。食事は C_{max} に有意な影響を及ぼしたが、AUC_{24} に及ぼす食事の影響は臨床的に意義がないと考えられた。また、食後及び空腹時の t_{max} は同様であった。なお、FIH 試験の食事の影響は予備検討であり、比較的 $t_{1/2}$ が長いにも関わらず、PK 採血期間が短かったことが、AUC に対する食事の影響評価の精度に影響した可能性がある。

以上の結果から、空腹時と比較して、食事は曝露量を増加させるが、吸収速度にはほとんど影響せず、タレトレクチニブの $t_{1/2}$ には影響しないと考えられる。

上記の 2 試験間でタレトレクチニブの PK パラメータに対する食事の影響に相違があったことには、被験者の種類（健康被験者又は固形腫瘍被験者）、食事内容（低脂肪低カロリー食又は高脂肪高カロリー食）、及び PK 採血期間（U101 試験では 24 時間、U113 試験では 408 時間）などの条件の相違が関連している可能性がある。

2.7.2.3.2.2 分布

タレトレクチニブの in vitro ヒト血漿タンパク結合試験では、100、1000 及び 10000 ng/mL の濃度で、血漿タンパク結合率はそれぞれ 96.5、93.7 及び 92.6%であった。タレトレクチニブのヒト

血漿タンパク結合率は、100～10000 ng/mL の濃度範囲で高く、濃度依存的であることが示された（2.7.2.2.1.1）。

U112 試験では、健康被験者に本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]-タレトレクチニブを含む）を単回経口投与したとき、タレトレクチニブの V_z/F は 13500 L であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血／血漿）はそれぞれ 0.861 及び 0.614 であり、総放射能の赤血球への移行は高くなかった（2.7.2.2.3 及び 5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験）。健康被験者を対象とした各試験での V_z/F を表 2.7.2-32 に示した。タレトレクチニブはヒトの体内に広く分布することが示された。200 mg 投与時の V_z/F は 400 mg 投与時とほぼ同じであった。

母集団 PK 解析（2.7.2.3.3）では、固形腫瘍被験者の V_{ss}/F の推定値の中央値は 9820 L であった。V_c の個体間変動は比較的小さく（34%）、変動は体重及び被験者の種類（健康被験者又は固形腫瘍被験者）にのみ依存した。

表 2.7.2-32 健康被験者を対象とした臨床試験のタレトレクチニブの V_z/F の要約

Study	Treatment	Mean V_z/F (L)
AB-106-C110	Taletrectinib 200 mg (itraconazole arm)	10650
	Taletrectinib 200 mg (rifampin arm)	10580
AB-106-C114	Taletrectinib 400 mg	9248
AB-106-U113	Taletrectinib 400 mg (fasted)	13670

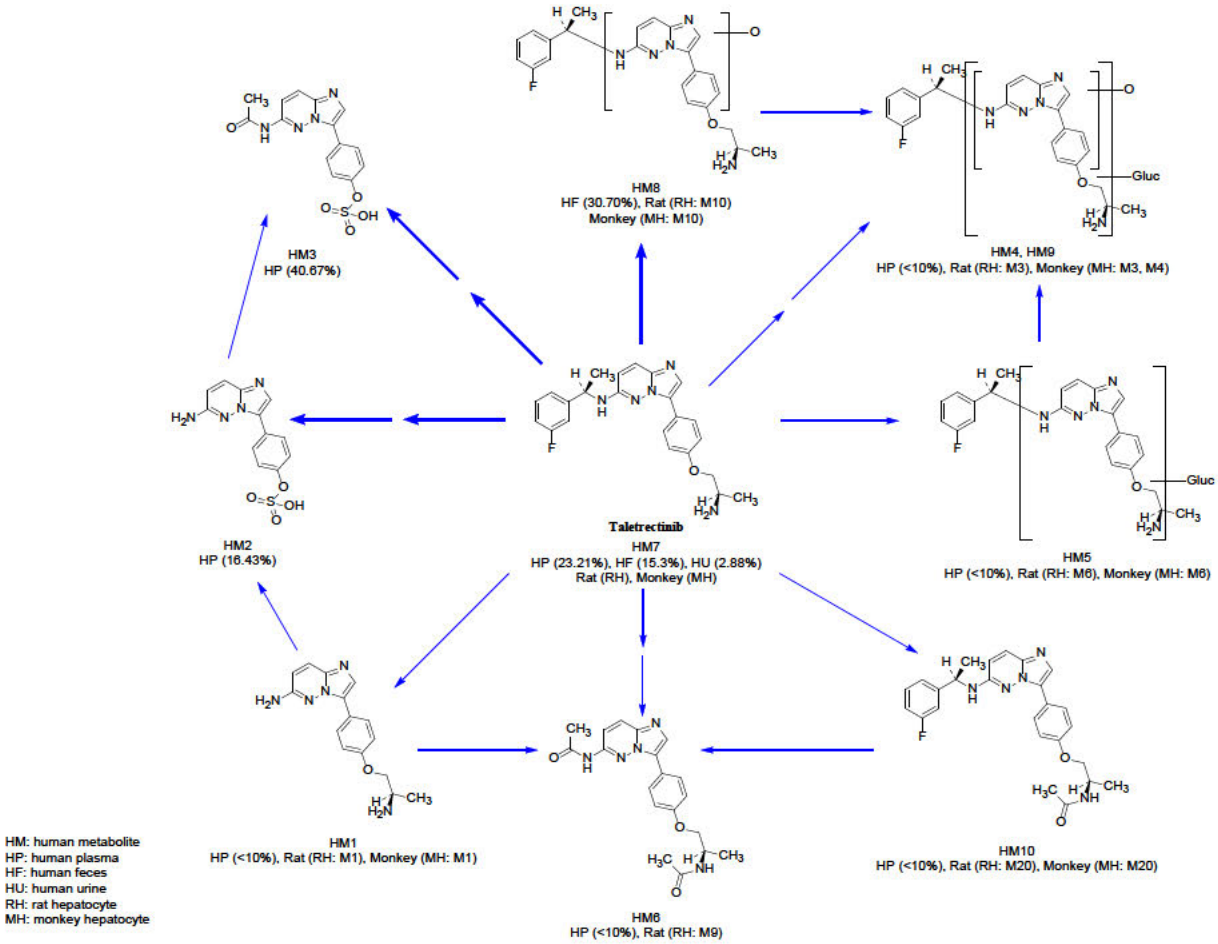
Abbreviations: V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, Table 14, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13

2.7.2.3.2.3 代謝

[^{14}C]-タレトレクチニブの in vitro 代謝試験では、ヒト肝細胞でのタレトレクチニブの主要代謝経路は酸化であり、主代謝物 M10 が生成され、総代謝物の 52.4%を占めた。その他の代謝経路にはアセチル化及び *N*-脱アルキル化があり、代謝物 M20 及び M1 が生成され、それぞれ 17.2 及び 9.2%を占めた。ヒト肝細胞では、ヒト特異的代謝物は認められなかった（2.7.2.2.1.3）。

組換え CYP 酵素と選択的 CYP 阻害剤を用いた in vitro 試験では、CYP3A がタレトレクチニブの代謝に関与する主要な酵素であり、CYP2C8 の寄与はわずかであることが示された。U112 試験では、健康被験者に本剤を経口投与したとき、体循環放射能の大部分が代謝物として存在することが示された。タレトレクチニブ未変化体は血漿中総放射能の 23.2%を占めた。血漿中でタレトレクチニブの関連物質の 5%を超える体循環代謝物は 2 つのみであり、*N*-脱アルキル化及び *O*-脱アルキル化タレトレクチニブ硫酸抱合体と、*N*-脱アルキル化及び *O*-脱アルキル化タレトレクチニブ *N*-アセチル化硫酸抱合体として同定された（2.7.2.2.3.1）。これらの血漿中の 2 つの主要代謝物（HM2 及び HM3）は、いずれも抱合体であり、薬理活性を有しないと考えられる（4.2.2.4-4[redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01 Report AHT-01）。全体として、水酸化はタレトレクチニブの主要な代謝経路である。水酸化代謝物（HM8）は主に糞便中に認められ、投与量の 30.7%であった。糞便中にはタレトレクチニブ未変化体も認められ、投与量の 15.3%であった。尿中放射能は主に未変化体であり、投与量の 2.88%であった。推定代謝経路を図 2.7.2-14 に示した。

図 2.7.2-14 タレトレクチニブの推定代謝経路



HP proportion: the proportion of metabolites in plasma to the total plasma radioactivity; HF proportion: the proportion of metabolites in feces to the administered dose; HU proportion: the proportion of metabolites in urine to the administered dose
引用元: 2.6.5

C110 試験では、CYP3A4 の強力な阻害剤（イトラコナゾール）及び強力な誘導剤（リファンピン）がタレトレクチニブの曝露量及び消失に有意な影響を及ぼし、タレトレクチニブが主に CYP3A4 によって代謝されることを示した。

2.7.2.3.2.4 消失

健康被験者及び固形腫瘍被験者を対象とした様々な臨床試験から得られたタレトレクチニブの CL/F 及び $t_{1/2}$ を表 2.7.2-33 に示した。固形腫瘍被験者では、本剤投与後の PK 採血期間が短く、$t_{1/2}$ を正確に算出できなかった。CL/F は、健康被験者では 200 及び 400 mg の単回投与で同様であり、平均値の範囲は 69.5～115 L/hr であった。固形腫瘍被験者では、定常状態での CL/F は 46～69 L/hr であった。CL/F が固形腫瘍被験者で低い理由として、異なる投与条件下（一晩絶食に対して、食前 2 時間又は食後 2 時間）でバイオアベイラビリティが異なった可能性や、体重などの他の要因の交絡が考えられる。母集団 PK 解析（2.7.2.3.3）でさらに検討した結果、健康被験者と固形腫瘍被験者との間で CL に明らかな差はないことが示された。

$t_{1/2}$ は長く（約 90 時間）、定常状態での累積比（G208 試験で約 4.5）に基づくと、有効 $t_{1/2}$ は約 66 時間と推定された。半減期が長いことから、本剤は QD の用法が推奨される。

表 2.7.2-33 健康被験者及び固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験のタレトレクチニブの CL/F 及び $t_{1/2}$ の要約

Study	Treatment	Geometric Mean CL/F (L/hr)	Mean $t_{1/2}$ (hr)
AB-106-C110	Taletrectinib 200 mg SD	83.35	85.4
	Taletrectinib 200 mg SD	86.31	82.9
AB-106-C114	Taletrectinib 400 mg SD	66.78	92.3
AB-106-U112	Taletrectinib 200 mg (oral solution) SD	92.92	97.9
AB-106-U113	Taletrectinib 400 mg (fasted) SD	98.97	87.6
DS6051-A-J102	Taletrectinib 400 mg QD	45.8[a]	--
	Taletrectinib 600 mg QD	46.7[a]	--
	Taletrectinib 800 mg QD	46.1[a]	--
AB-106-C203	Taletrectinib 400 mg QD	62.2[a]	--
	Taletrectinib 600 mg QD	69.0[a]	--
AB-106-G208	Taletrectinib 600 mg QD	63.4 [a]	--

Abbreviations: C1D15, Cycle 1 Day 15; CL/F, apparent clearance; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady state; QD, once daily; SD, single dose; $t_{1/2}$, terminal phase half-life.
a: CL_{ss}/F estimated from C1D15.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, Table 14, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 14.2.2.3, 5.3.3.1.4-3 AB-106-U112 試験 Table 14.2.1.2, 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.4, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.4

U112 試験では、血漿中総放射能に対する血漿中タレトレクチニブの AUC_{last} 及び AUC_{inf} の比はそれぞれ 0.171 及び 0.129 であったことから、タレトレクチニブは体内で大部分が代謝され、代謝が主要な消失経路であることが示された。タレトレクチニブの腎クリアランスの平均値は 3.95 L/hr であり（2.7.2.2.3.1 及び 5.3.3.1.4-2 AB-106-U112 試験）、タレトレクチニブの CL に対する腎排泄の寄与は小さいことが示された。

U112 試験で総放射能回収率の平均値は 86.2%であり、うち糞便中排泄率は 75.1%、尿中排泄率は 11.1%であった。糞便中では、未変化体は放射能の 23.6%（投与総放射能の 15.3%）を占めた。尿中では、未変化体は総放射能の 30.7%（投与総放射能の 2.88%）を占めた。以上より、タレトレクチニブは、主に代謝された後に糞便中及び尿中に排泄され、少量が未変化体として直接糞便中及び尿中に排泄されることが示された。タレトレクチニブ及びその代謝物の主な排泄経路は糞便であった（2.7.2.2.3.1）。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1 目的

健康被験者並びに *ROS1* 融合遺伝子陽性腫瘍及び他の腫瘍タイプの固形腫瘍被験者のタレトレクチニブの PK プロファイルを検討し、タレトレクチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性のある変動要因（内因性及び外因性要因）を評価するために、母集団 PK モデルを構築した（5.3.3.5-3 PMxR-TAL）。

2.7.2.3.3.2 データセット

母集団 PK 解析は、関連する臨床試験 U101、J102、C110、U113、C114、C203、AB-106-C205（以下 C205）及び G208 試験の計 8 試験から得られた PK データを用いて構成した。これらの試験では、固形腫瘍被験者には本剤 50、100、200、400、600、800 及び 1200 mg を QD 又は 400 mg を

BID、健康被験者には本剤 200 又は 400 mg を単回経口投与した。第 II 相試験の固形腫瘍被験者の大多数では、空腹時（食事摂取前後 2 時間を除く）に 600 mg QD を投与した。計 515 名の被験者を母集団 PK 解析に含めた。

2.7.2.3.3.3 方法

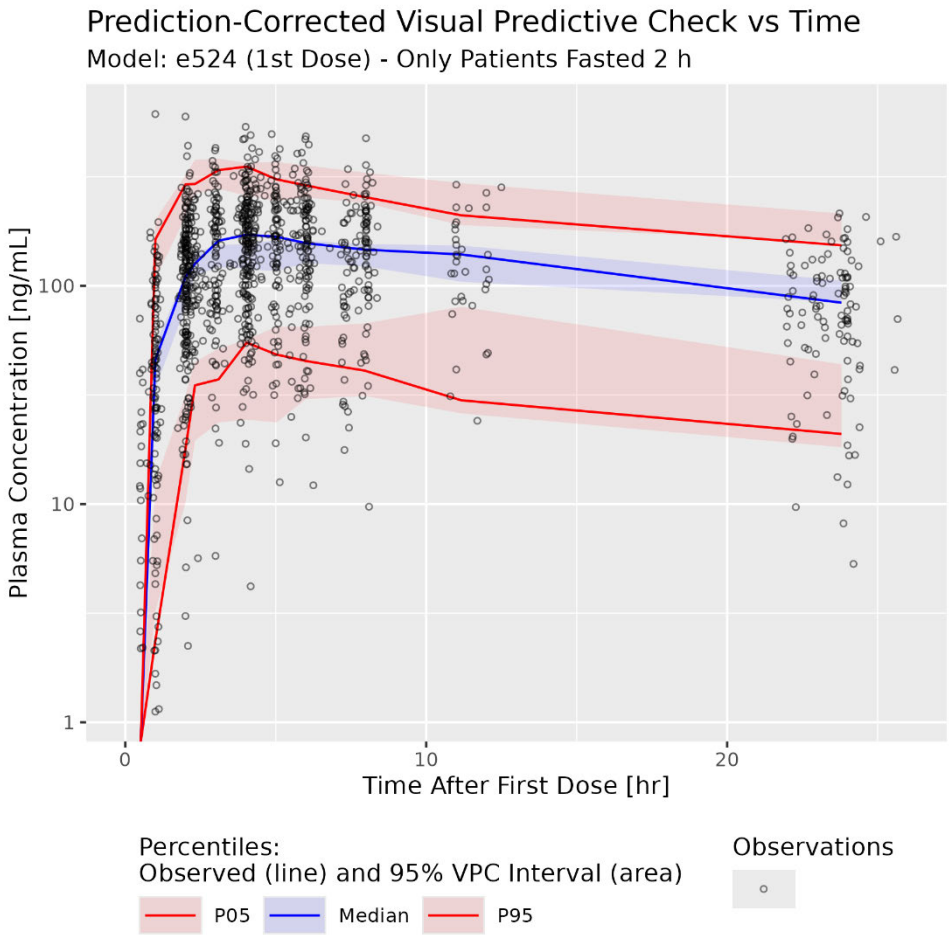
母集団 PK 解析では、非線形混合効果モデリングソフトウェア（NONMEM）による first-order conditional estimation method with interaction（FOCE-I）を用いた。個体間変動は対数正規分布を用いてモデル化した。説明のつかない残差変動は、健康被験者を対象とした第 I 相試験では比例誤差モデルを、患者を対象とした試験では比例誤差モデル及び付加誤差モデルを用いて記述した。共変量モデルの構築では、年齢、性別、人種、ベースライン時の体重、ベースライン時の血清アルブミン、eGFR、肝機能障害、被験者の種類、ベースライン時の ECOG スコア、TKI 治療歴、食事状態などの一連の共変量を評価した。カテゴリカル共変量の影響は指数共変量モデルにより記述したが、連続共変量の影響はべき乗共変量モデルにより記述した。共変量は、単変量のステップワイズ法により評価した。食事はタレトレクチニブの曝露量に顕著な影響を及ぼすことが確認されていることから、基本モデルの構築には食事の影響を含めた。さらに、本剤の開発プログラムで特に関心が高い、人種及び被験者の種類の効果も基本モデルの構築に含めた。モデル構築の詳細は、5.3.3.5-3 PMxR-TAL に記載した。

2.7.2.3.3.4 主な結果

経口投与後のタレトレクチニブの PK は、ラグタイムを伴う一次吸収及び一次消失の線形 3 コンパートメントモデルにより記述された。個体間変動を CL、V_c、K_a 及び相対的バイオアベイラビリティに適用した。一晩絶食時のタレトレクチニブの CL/F 及び V_c/F の推定値は、それぞれ 94 L/hr 及び 3680 L であった。タレトレクチニブの推定 V_{ss}/F（V_c+V3+V4）は 9820 L であった。共変量を考慮した結果、CL 及び V_c の個体間変動はそれぞれ 17 及び 33%と小さかった。

prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）を用いた最終モデルの内部バリデーションにより、本モデルの予測可能性は良好であることが確認された（図 2.7.2-15）。

図 2.7.2-15 Prediction-Corrected Visual Predictive Check：固形腫瘍被験者の投与後時間と濃度の関係



Abbreviations: P05, 5th percentile; P95, 95th percentile; VPC, visual predictive check.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure 5

前述したように、基本モデルには食事と人種が含まれている。結果として、食事条件はタレトレクチニブの吸収に顕著な影響を及ぼした。バイオアベイラビリティは、10 時間絶食下投与時と比較して、食後及び 2 時間絶食下投与時でそれぞれ約 58 及び 55%高かった。これは、食事の影響試験である U113 試験の結果とほぼ一致した。吸収速度は、10 時間絶食下投与時と比較して、食後及び 2 時間絶食下投与時でそれぞれ約 83 及び 77%低かった。

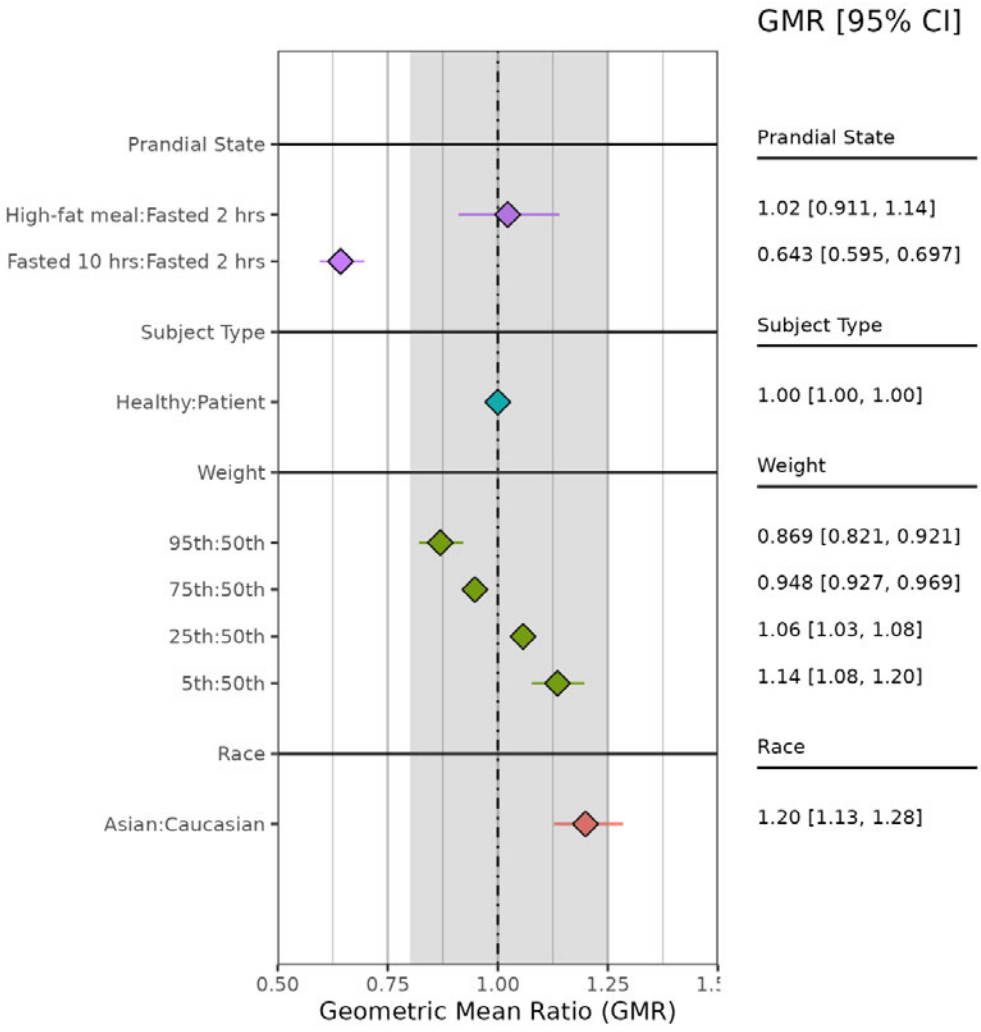
さらに、体重と人種は CL の有意な共変量であった。体重及び被験者の種類（固形腫瘍被験者又は健康被験者）は、V_c の有意な共変量であった。本解析で検討した残りの共変量は、CL 又は V_{ss} に対して統計学的に有意ではなかった。

2.7.2.3.3.5 タレトレクチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（母集団薬物動態解析）

タレトレクチニブの PK に及ぼす内因性要因の影響は、母集団 PK 解析で評価した。タレトレクチニブの PK に及ぼす内因性要因の影響を評価する際には、$C_{avg,ss}$ を PK の指標として選択した。これは、個々のパラメータの推定値について、$C_{max,ss}$ と $C_{avg,ss}$ の相関が、r^2=0.99 と高かったことに基づいて選択した（5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure 6）。

最終的な母集団 PK モデルで含まれた特に注目すべき内因性要因（共変量）を、forest プロットを用いて個別に評価した。これらのプロットは、他の全ての共変量を基準値に固定した状態で各共変量を 1 つずつ変化させて推定した母集団パラメータ（不確実性を含む）を用いたシミュレーションに基づき作成した（図 2.7.2-16）。

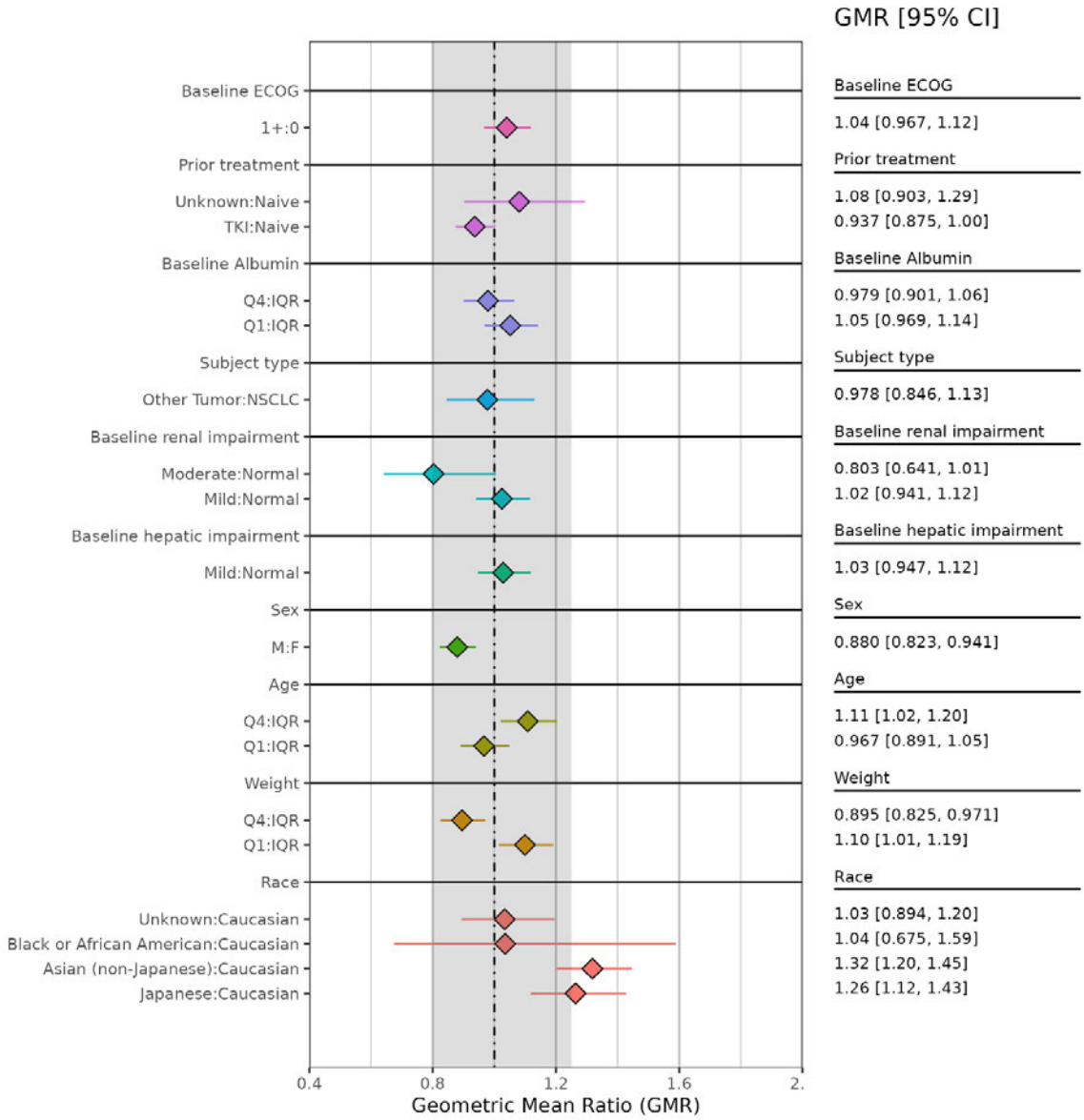
図 2.7.2-16 不確実性を含む母集団パラメータに基づく $C_{avg,ss}$（600 mg 1 日 1 回）に対する共変量の影響



Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; CI, confidence interval; GMR, geometric mean ratio.
Note: Based on population parameter estimates of final model (e524) with uncertainty. Reference subject is a Caucasian cancer patient of the median body weight fasted 2 h.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure 7

さらに、内因性要因別に層別化した個々のパラメータの推定値（経験ベイズ推定値）に基づいた forest プロットも作成した。このアプローチは、特に注目すべき共変量の影響を説明するだけでなく、他の全ての共変量からの相関効果を組み込んでいる（図 2.7.2-17）。

図 2.7.2-17 経験ベイズ推定値に基づく $C_{avg,ss}$（600 mg 1 日 1 回）に対する共変量の影響



Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; F, female; GMR, geometric mean ratio; IQR, interquartile range; M, male; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q1, quartile 1; Q4, quartile 4; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Based on Individual PK Parameters of Final Model: e524*
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure 8

最後に、個々のパラメータの推定値を要約し、箱ひげ図を用いて内因性要因別に層別化した。

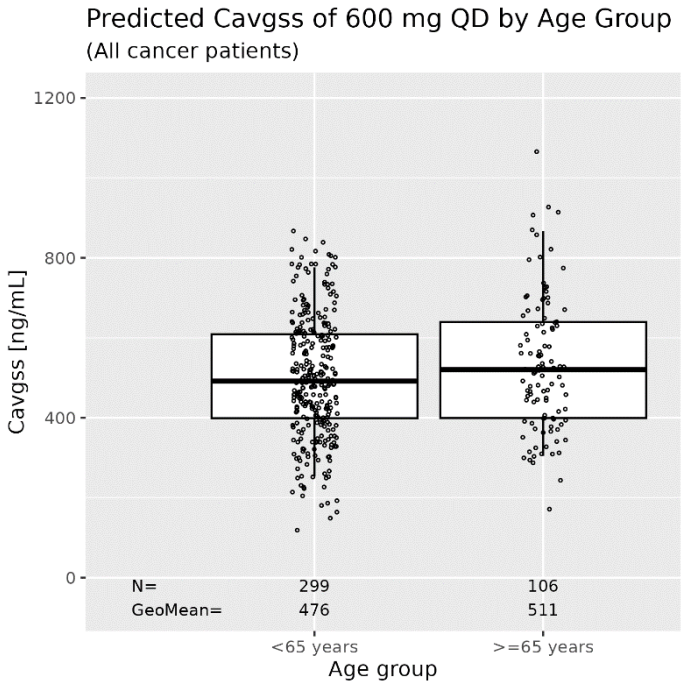
タレトレクチニブの PK に対する特に注目すべき内因性要因の影響とその臨床的意義について、以下に詳細に考察する。

2.7.2.3.3.5.1 年齢

母集団 PK 解析に組み入れられた被験者の 21%は 65 歳以上であった。年齢を連続変数として評価した結果、統計的に有意な共変量ではなかった。個々のパラメータの推定値に基づくと、タレトレクチニブの $C_{avg,ss}$ は、四分位範囲の年齢の被験者と比較して、上位四分位年齢の被験者で 11%高く、下位四分位年齢の被験者で 3%低かった（図 2.7.2-17）。さらに、65 歳以上の被験者は、65

歳未満の被験者と比較して $C_{avg,ss}$ が 7%高かった（図 2.7.2-18）。これらの差は臨床的に意義がないと考えられる。

図 2.7.2-18 年齢グループ別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ 予測値のプロット
（固形腫瘍被験者）

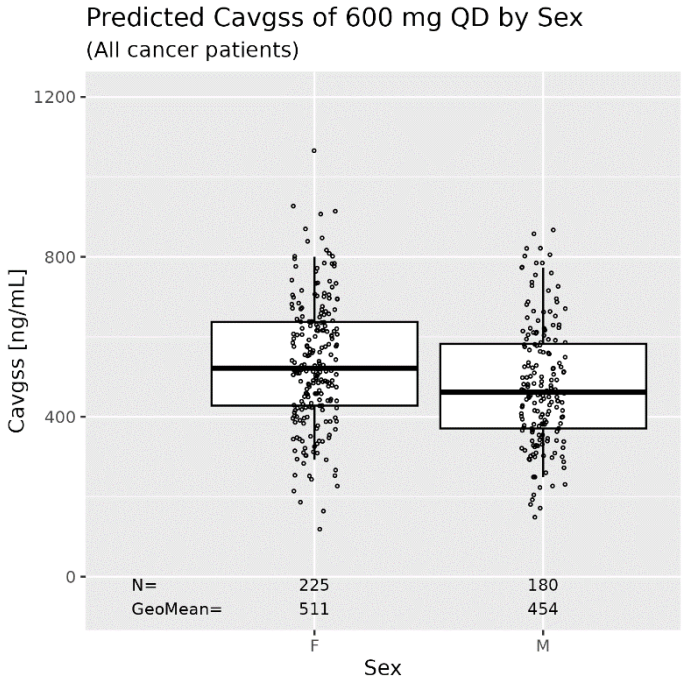


Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.2 性別

母集団 PK 解析に組み入れられた被験者の 55%が男性、45%が女性であった。最終モデルに他の有意な共変量を組み入れた後、タレトレクチニブの CL 及び分布容積と性別に有意な相関は認められなかった。個々のパラメータの推定値に基づくと、男性の曝露量は女性より 12%低かった（図 2.7.2-17）。この差は臨床的に意義がないと考えられる。箱ひげ図は、600 mg QD を投与した固形腫瘍被験者の性別による個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を示した（図 2.7.2-19）。

図 2.7.2-19 性別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ 予測値のプロット（固形腫瘍被験者）

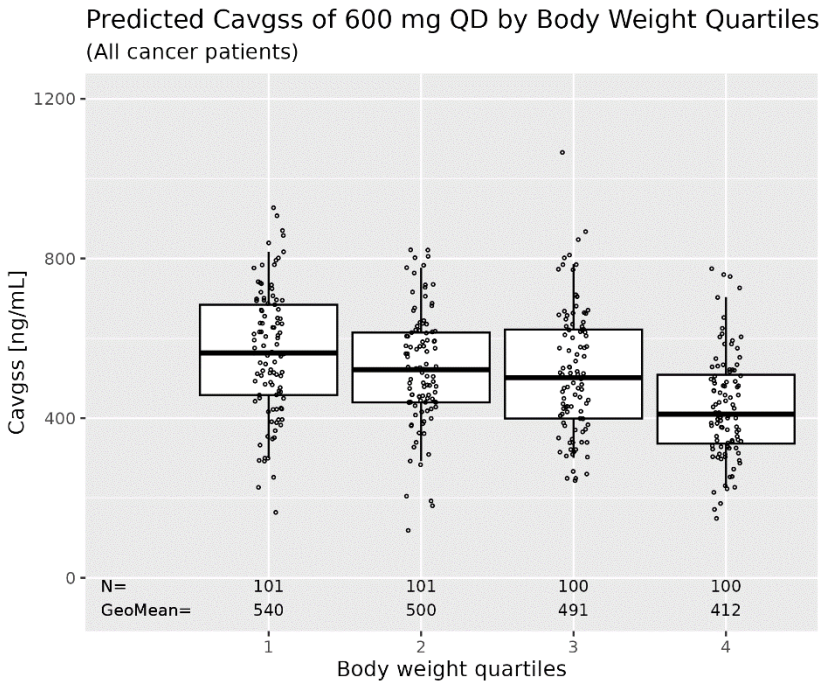


Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; F, female; Geo Mean, geometric mean; M, male; N, number of participants; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.3 体重

母集団 PK 解析に組み入れられた被験者の体重は 38～125 kg であり、体重の中央値は 66 kg であった。ベースラインの体重は、べき乗共変量モデルを用いたモデルに組み入れた。個々のパラメータの推定値に基づくと、タレトレクチニブの $C_{avg,ss}$ は、四分位範囲の体重の被験者と比較して、Q4（quartile 4）の被験者では 11%低く、Q1（quartile 1）の被験者では 10%高かった（図 2.7.2-17）。これらの差は、臨床的に意義がないと考えられる。箱ひげ図は、600 mg QD を投与した固形腫瘍被験者で四分位体重別の個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を示した（図 2.7.2-20）。

図 2.7.2-20 四分位体重別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット
（固形腫瘍被験者）



Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.4 人種

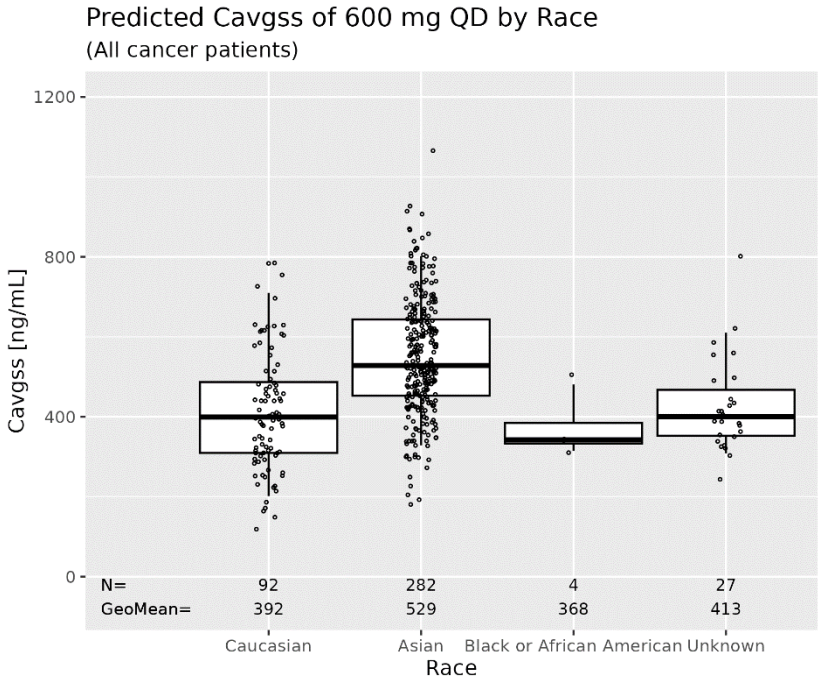
母集団 PK 解析に組み入れられた全被験者のうち、360 名（70%）がアジア人（日本人以外 307 名［60%］、日本人 53 名［10%］）、100 名（19%）が白人、28 名（5.4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、27 名（5.2%）が人種を開示しなかった。

固形腫瘍被験者の個々のパラメータの推定値に基づく曝露量は、白人と比較して、アジア人（日本人以外）、日本人、黒人又はアフリカ系アメリカ人及び人種不明（未開示）でそれぞれ 32、26、4 及び 3%高かった（図 2.7.2-17）。

600 mg QD を投与した固形腫瘍被験者の人種別の個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を図 2.7.2-21 に示した。アジア人の体重が白人よりも低いことを考えると、体重などの他の共変量を考慮に入れていないため、この影響は人種のみに起因するものではない可能性がある。

最終的な母集団 PK モデルでは、まず人種の影響の推定はアジア人と白人の比較に焦点を当てた。他の共変量を考慮後、単変量アプローチに基づいてシミュレーションした forest プロットから、白人に比べてアジア人の $C_{avg,ss}$ は 20%高いと予測された（図 2.7.2-16）。この影響は臨床的に意義がないと考えられる。

図 2.7.2-21 人種別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット（固形腫瘍被験者）

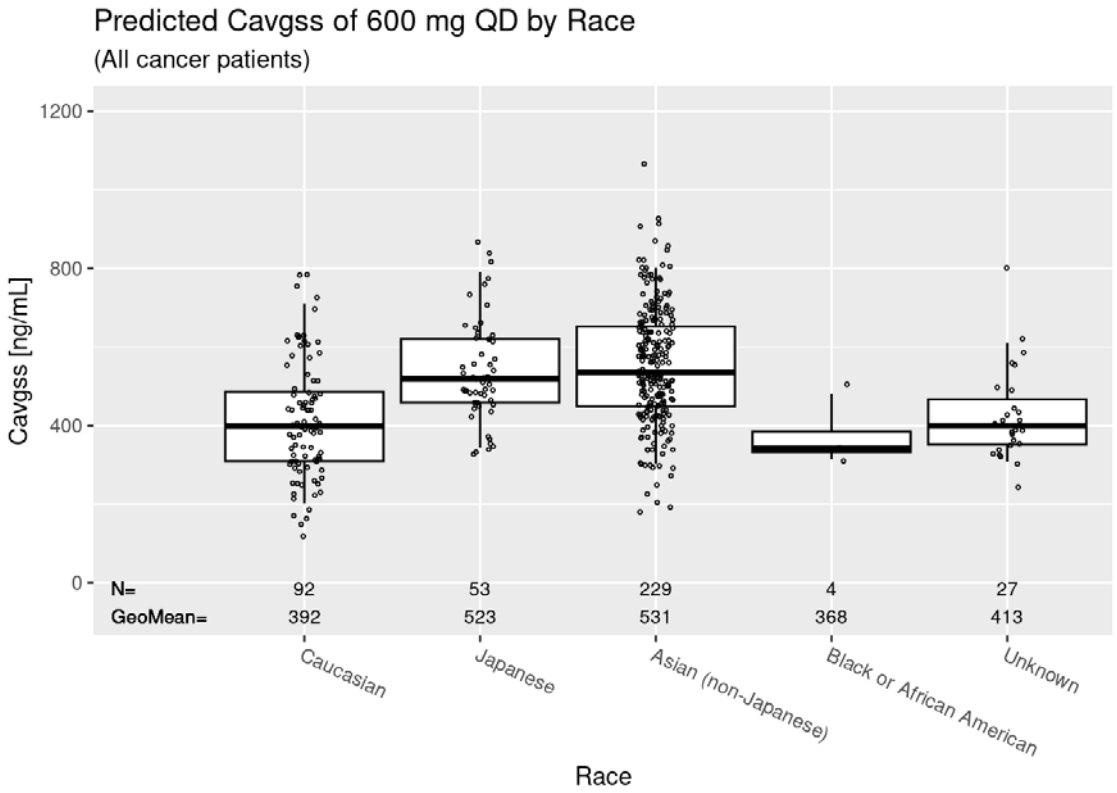


Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

また、アジア人を日本人と日本人以外のグループに分け、600 mg QD 投与した固形腫瘍被験者の人種別の個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を図 2.7.2-22 に示した。日本人の $C_{avg,ss}$ の推定値の幾何平均値は、白人及びアジア人（日本人以外）の個体間変動の範囲内であり、各集団の個体値の分布は重複していた。

以上から、曝露量に対する人種の影響は、臨床的に意義がないと考えられる。

図 2.7.2-22 日本人を含む人種別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット
（固形腫瘍被験者）



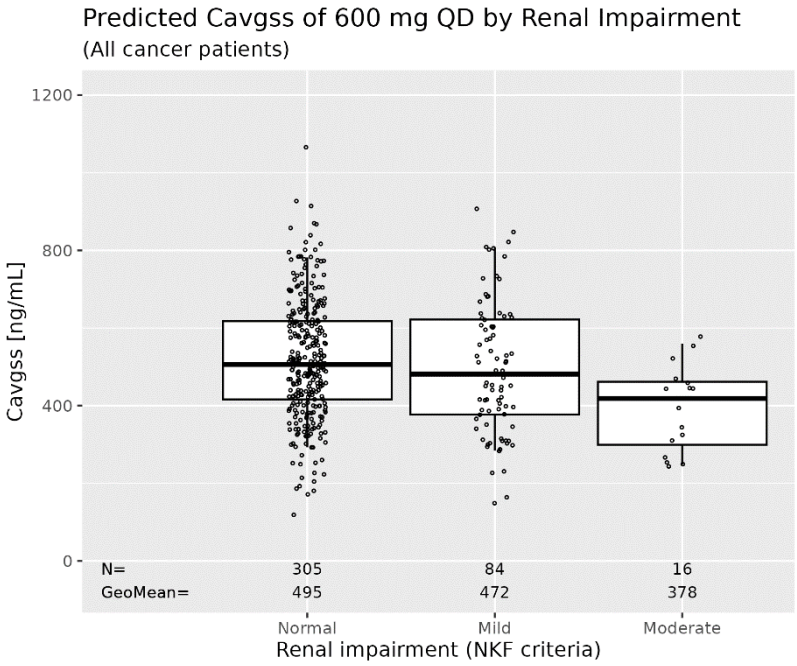
Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.5 腎機能障害

母集団PK解析のデータセットには、FDA分類による軽度及び中等度の腎機能障害の被験者は、それぞれ 97 名（19%）及び 16 名（3.1%）含まれた。重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした本剤の PK の検討は行われていない。母集団 PK モデルの構築では、eGFR を連続共変量として検討したところ、タレトレクチニブの CL に関する統計的に有意な共変量ではなかった。個々のパラメータの推定値に基づくと、正常な腎機能の被験者と比較して、軽度の腎機能障害の被験者の $C_{avg,ss}$ は 2%高く、中等度の腎機能障害の被験者の $C_{avg,ss}$ は 20%低かった（図 2.7.2-17）。予想される腎機能障害の影響（図 2.7.2-17）に反して中等度の腎機能障害でタレトレクチニブの $C_{avg,ss}$ が低下したことは、中等度の腎機能障害に該当する被験者数が比較的少なかったこと（n=16）に起因する可能性がある。図 2.7.2-23 に、600 mg QD を投与した固形腫瘍被験者の様々な腎機能の程度別の個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を示した。注目すべきことに、様々な腎機能の程度別の曝露量範囲は、おおむね重複していた。総じて、タレトレクチニブの曝露量に及ぼす軽度及び中等度の腎機能障害の影響は、臨床的に意義がないと考えられた。

タレトレクチニブ未変化体の腎排泄は投与量の 5%未満であり、尿中に認められたタレトレクチニブ関連物質は投与量の 11%に過ぎなかったことから、タレトレクチニブの CL への腎排泄の寄与はごくわずかであり、タレトレクチニブの曝露量に対して重度の腎機能障害が大きく影響するとは考えにくい。

図 2.7.2-23 腎機能の程度別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット
（固形腫瘍被験者）

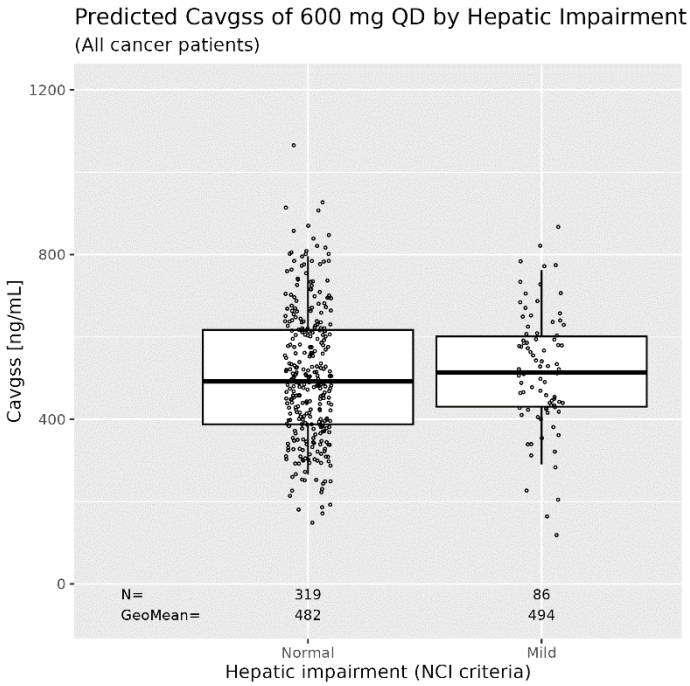


Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants.; NKF, national kidney foundation; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.6 肝機能障害

母集団 PK 解析のデータセットには、NCI 分類による軽度の肝機能障害の被験者が 92 名（18%）含まれた。中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。母集団 PK モデルの構築では、NCI 分類による肝機能をカテゴリカル共変量として検討したところ、タレトレクチニブの CL に関する統計的に有意な共変量ではなかった。個々のパラメータの推定値に基づくと、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者の $C_{avg,ss}$ は 3%高かった（図 2.7.2-17）。この影響は臨床的に意義がないと考えられる。図 2.7.2-24 に、600 mg QD を投与した固形腫瘍被験者で様々な肝機能の程度別の個々の $C_{avg,ss}$ の推定値の比較を示した。

図 2.7.2-24 肝機能の程度別の 600 mg 1 日 1 回投与の $C_{avg,ss}$ の予測値のプロット
（固形腫瘍被験者）



Abbreviations: $C_{avg,ss}$, average concentration at steady state; Geo Mean, geometric mean; N, number of participants; NCI, National Cancer Institute; QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-4

2.7.2.3.3.5.7 固形腫瘍被験者又は健康被験者

母集団 PK 解析のデータセットには、健康被験者 110 名（21%）、NSCLC 被験者 346 名（67%）及びその他の固形腫瘍被験者 59 名（11%）、固形腫瘍被験者としては計 405 名が含まれた。被験者の種類は、タレトレクチニブの V_c の有意な共変量として特定されたが、CL との間に有意な関連性は認められなかった。母集団パラメータ推定値に基づいた forest プロットでは、健康被験者と固形腫瘍被験者の $C_{avg,ss}$ の幾何平均比は 1.0 であった（図 2.7.2-16）。したがって、タレトレクチニブの曝露量である $C_{avg,ss}$ は健康被験者と固形腫瘍被験者で大きな違いはないと考えられる。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1 本剤に対する併用薬の影響

CYP3A4 はタレトレクチニブの主要な代謝酵素である。C110 試験では、タレトレクチニブの PK に対する強力な CYP3A4 阻害剤イトラコナゾール併用の影響を評価した。健康被験者では、本剤 200 mg とイトラコナゾール 200 mg の併用により、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 76、228 及び 228%増加した。また、タレトレクチニブの PK に対する強力な CYP3A4 誘導剤リファンピン併用の影響を評価した。健康被験者では、本剤 200 mg とリファンピン 600 mg の併用により、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 42、87 及び 86%減少した（2.7.2.2.5.1.1）。本剤と強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用は避けることが望ましい。

タレトレクチニブは pH 依存的な溶解性を有する。C114 試験では、健康成人被験者に本剤単回経口投与後の PK パラメータに及ぼすオメプラゾール反復投与の影響を評価した。オメプラゾールの併用によりタレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 65、41 及び 40%減少し、

オメプラゾールの併用によりタレトレクチニブの曝露量が著しく減少することが示唆された。また、t_{max} は若干遅延した（2.7.2.2.5.1.2）。胃内 pH を上昇させる薬物と本剤の併用は避けることが望ましい。併用が避けられない場合は、PPI やヒスタミン H_2 受容体拮抗薬の代わりに短時間作用型制酸薬を選択し、本剤と短時間作用型制酸薬の投与時間を 2 時間以上空けることを推奨する。

2.7.2.3.4.2 他の薬物に対する本剤の影響

in vitro 試験では、タレトレクチニブが P-gp の基質であり、かつ阻害剤であることが示されている。そこで、P-gp 基質であるジゴキシンの PK に対する本剤併用の影響を C111 試験で検討し、本剤とジゴキシンの DDI の可能性を評価した。ジゴキシン単独投与時と比較して、ジゴキシンと本剤併用時に、ジゴキシンの t_{max} はわずかに遅延したが、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 18 及び 11%しか増加しなかったことから、ジゴキシンの曝露量の増加は臨床的に意味がないことが示された（2.7.2.2.5.2.1）。本剤と併用する場合には、P-gp 基質の用量を変更する必要はない。

2.7.2.3.4.3 生理学的薬物速度論解析に基づく薬物相互作用

2.7.2.3.4.3.1 目的

タレトレクチニブは CYP3A を介して一次代謝を受ける。本剤と強力な CYP3A 阻害剤及び誘導剤との DDI を評価するために臨床試験を実施した（C110 試験）。さらに、CYP3A の中程度及び弱い阻害剤や CYP3A 誘導剤と本剤の臨床での DDI リスクを評価するため、Simcyp ソフトウェア Version 23 を用いて PBPK モデル解析を実施した。さらに、in vitro 試験では、タレトレクチニブが CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害し、CYP1A2 及び CYP3A を誘導し、BCRP、MATE1 及び MATE2-K などのトランスポーターに影響を及ぼすことが示されている。これらの CYP 酵素及びトランスポーターを介した DDI をさらに評価するための PBPK 解析も実施した。本解析の詳細は 5.3.3.5-1 ANHE/1/F に記載した。

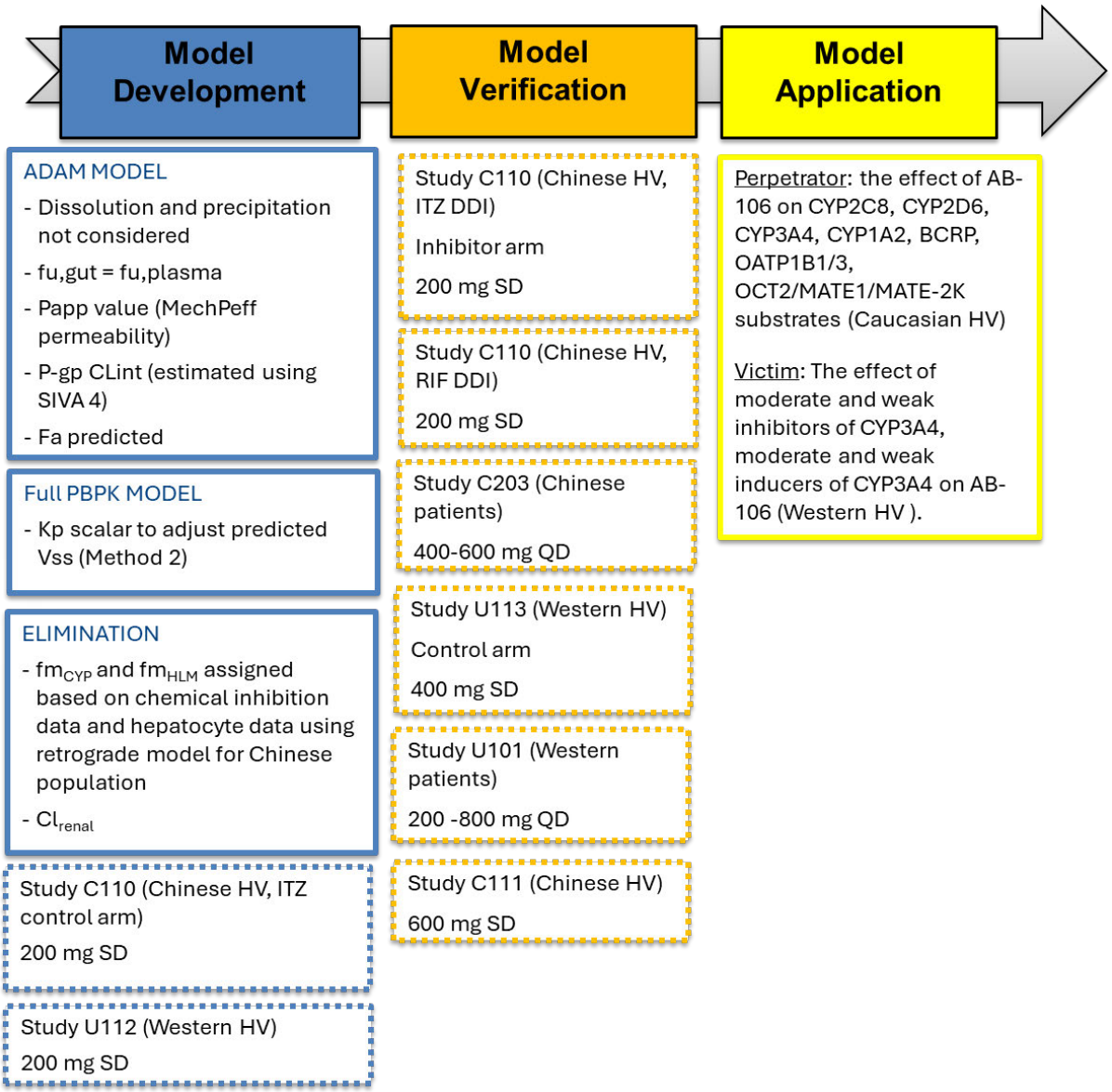
2.7.2.3.4.3.2 方法

本剤の PBPK モデルは、その物理化学的特性、in vitro で求めた代謝クリアランス（CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9）及び P-gp による輸送、CYP3A4、CYP2C8、CYP2D6、BCRP、OATP1B（主にロスバスタチンによる評価）、OCT2、MATE1 及び MATE-2K 阻害作用、CYP3A 及び CYP1A2 誘導作用、並びに 2 つの健康被験者を対象とした臨床試験（C110 試験［イトラコナゾール非併用下でのタレトレクチニブの PK］及び U112 試験［マスバランス試験］）のヒト PK データに基づいて構築した（図 2.7.2-25）。本モデルには、その吸収モデルに Simcyp Advanced Dissolution, Absorption, and Metabolism（ADAM）モデルが組み込まれている。肝臓及び消化管での代謝の寄与を見積もるために minimal PBPK モデルを含む様々な分布モデルを検討した。パラメータ推定モジュールを用いて、V_{ss}、コンパートメント間クリアランス及びタレトレクチニブの PK プロファイルの再現に有用な single-adjustment compartment の容積など、定常状態での重要な PK パラメータを推定した。これらの推定値が得られた後、直接入力の V_{ss} を SimCYP method 2（Rodgers et al. 2005）を用いた予測値に変更した。V_{ss} の予測値を Kp scaler で調整し、臨床での V_{ss} 推定値と整合させた。in vitro 代謝データでは CL が著しく過小に予測されたことから、健康被験者の CL/F（C110 試験［イトラコナゾール非併用下でのタレトレクチニブの PK］）データを活用し、固有クリアランスを最適化し、タレトレクチニブの血漿中曝露量の実測値を再現した。さらに、腎クリアランスはマスバラ

ンス試験（U112 試験）から推定した。

その後、健康被験者及び固形腫瘍被験者に本剤を単回及び反復投与した、利用可能な臨床試験と比較することにより、PBPK モデルを検証した。単回投与には、本剤 200 mg（C110 DDI 試験［イトラコナゾール及びリファンピン併用下でのタレトレクチニブの PK］）、400 mg（U113 食事の影響試験［絶食下でのタレトレクチニブの PK］）、600 mg（C111 DDI 試験［本剤併用下でのジゴキシンの PK］）を経口投与した健康被験者のデータを含めた。反復投与には、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者に 200～800 mg QD（U101 試験）及び 400～600 mg QD（C203 試験）を投与した臨床 PK データを用いてモデルを検証した。

図 2.7.2-25 主要な生理学的薬物速度論モデル構築ステップ並びに構築及び検証に用いられた各臨床試験の構成の概略図



Abbreviations: ADAM, advanced dissolution, absorption, and metabolism; BCRP, breast cancer resistance protein; Cl_{renal}, renal clearance; CYP, cytochrome P450; DDI, drug drug interaction; F_a, fraction absorbed; $f_{u,gut}$, unbound fraction in gut; $f_{u,\ plasma}$, unbound fraction in plasma; fm_{CYP}, fraction of systemic clearance of the substrate mediated by the CYP enzyme; fm_{HLM}, fraction of systemic clearance of the substrate mediated by the human liver microsomes; HV, healthy volunteer; ITZ, itraconazole; Kp, tissue-plasma partition coefficient; MATE, multidrug and toxin extrusion protein; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter; P-gp, p-glycoprotein; QD, once daily; RIF, rifampin; SD, single dose, V_{ss}, volume of distribution.
引用元: 5.3.3.5-1 ANHE/1/F

次に、本モデルを用いて、中程度及び弱い CYP3A4 阻害剤又は誘導剤が被相互作用薬としてのタレトレクチニブの PK に及ぼす潜在的影響をプロスペクティブに評価した。

さらに、PBPK モデルをプロスペクティブに用いて、本剤（600 mg QD 反復経口投与）と種々の酵素及びトランスポーターの典型的基質との間の潜在的 DDI をシミュレーションにより評価した。これらの基質には、レパグリニド（CYP2C8）、カフェイン（CYP1A2）、デシプラミン／デキストロメトルファン（CYP2D6）、ミダゾラム（CYP3A4／5）、プラバスタチン（OATP1B）、ロスバスタチン（OATP1B／BCRP）及びメトホルミン（OCT2／MATE）が含まれた。

in vitro 試験から推定した CYP／トランスポーターに関するパラメータが不正確であるという「worst-case」の可能性と、本剤の非特異的結合の不確実性を考慮し、感度分析を実施した。感度分析は、推定された DDI の程度に対する K_i の影響を評価することを目的とした。具体的には、阻害作用又は誘導作用を増強するために、K_i 又は Ind_{max} 値を最大で 200 倍まで変化させた。

2.7.2.3.4.3.3 結果

PBPK モデルでは、健康被験者を対象とした単回投与試験のタレトレクチニブの PK パラメータを正確に記述し、C_{max} の予測精度が 1.6 倍以内であったリファンピン DDI を除き、予測された DDI の程度は許容可能な精度（0.80～1.25）であった。固形腫瘍被験者を対象とした本剤反復投与時の PK パラメータについては、モデルの精度は C203 試験で 1.25 倍以内、FIH 試験で固形腫瘍被験者全員を対象とした 400～800 mg QD の用量範囲の試験（U101 試験）で 2 倍以内であり、このうち PK パラメータの予測値の 87%は、実測値の 1.5 倍以内であった。総じて、本モデルは 200～800 mg QD の用量範囲でタレトレクチニブの PK を十分に再現した。いずれの集団でも、タレトレクチニブの単回又は反復投与後の個体間変動は、PBPK モデルによって適切に再現された。本モデルは、相互作用薬及び被相互作用薬の DDI のシミュレーションのために利用可能であることが検証された。

表 2.7.2-34 は、中程度の CYP3A4 阻害剤（フルコナゾール、エリスロマイシン及びベラパミル）についてのシミュレーションを示しており、弱～中程度の DDI が予測された（AUC の幾何平均比の予測値は、フルコナゾール併用下の 1.91 からベラパミル併用下の 2.64）。弱い CYP3A4 阻害剤であるシメチジンとのシミュレーションでは、無視できる程度の DDI であった（AUC の幾何平均比 1.25 未満）。さらに、中程度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツとのシミュレーションでは中程度の DDI が予測されたが（AUC が 50～80%減少）、弱い CYP3A4 誘導剤であるデキサメタゾンとのシミュレーションでは弱い DDI が示唆された（AUC 減少は 50%未満）。

表 2.7.2-34 CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の非存在下及び存在下で欧米の健康被験者に本剤 600 mg の単回経口投与後のタレトレクチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比の予測値の要約

Perpetrator	Taletrectinib 600 mg QD			
	AUC_{inf} GMR (90%CI)		C_{max} GMR (90%CI)	
Itraconazole (Strong inhibitor)	3.44	(3.28 – 3.60)	1.55	(1.52 – 1.59)
Fluconazole (moderate inhibitor)	1.91	(1.87 – 1.95)	1.24	(1.23 – 1.26)
Erythromycin (moderate inhibitor)	2.10	(2.00 – 2.20)	1.25	(1.23 – 1.27)
Verapamil (moderate inhibitor)	2.64	(2.50 – 2.79)	1.51	(1.47 – 1.54)
Cimetidine (weak inhibitor)	1.12	(1.11 – 1.12)	1.06	(1.06 – 1.07)
Rifampicin (Strong inducer)	0.12	(0.11-0.12)	0.29	(0.28-0.31)
Efavirenz (moderate inducer)	0.34	(0.32 – 0.36)	0.60	(0.58 – 0.62)
Dexamethasone (weak inducer)	0.64	(0.63 – 0.66)	0.83	(0.82 – 0.84)

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CYP, cytochrome P450; GMR, geometric mean ratio, QD, once daily.
引用元: 5.3.3.5-1 ANHE/1/F Table 1

相互作用薬として本剤の DDI をシミュレーションした結果、レパグリニド（CYP2C8）、カフェイン（CYP1A2）、デシプラミン／デキストロメトルファン（CYP2D6）、ミダゾラム（CYP3A4／5）、プラバスタチン（OATP1B）、ロスバスタチン（OATP1B／BCRP）及びメトホルミン（OCT2／MATE）を含む CYP の典型的な基質及び一般的なトランスポーター基質と本剤 600 mg QD 反復投与を併用した場合に、臨床的に重要な DDI は予測されなかった。各基質の AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比の予測値は、いずれも 1.25 倍以下であった（表 2.7.2-35）。シミュレーション結果に基づくと、本剤が相互作用薬として臨床的に意義のある DDI を引き起こす可能性は比較的低い。

さらに、表 2.7.2-35 に示すように、CYP の in vitro パラメータを調整した場合であっても、CYP2C8、CYP2D6（デシプラミン）及び CYP3A4 の DDI リスクは低い（2 倍未満）と予測された。CYP2D6（デキストロメトルファン）及び CYP1A2 の DDI は中程度（2 倍以上 5 倍未満）と予測された。さらに、in vitro での OATP1B の K_i 値が 10 倍、100 倍又は 200 倍低下した場合でも、プラバスタチンの DDI リスクは低いまま（2 倍未満）と予測された。同様に、in vitro の K_i 値が OATP1B で 10 倍、BCRP で 15 倍に低下した場合でも、ロスバスタチンとの DDI リスクは低い（2 倍未満）と予測した。しかし、OATP1B の K_i 値が 100 及び 200 倍低下した場合には、ロスバスタチンとの DDI は中程度のレベル（2 倍以上 5 倍未満）に増加すると予測した。最後に、OCT2／MATE の K_i 値を 3 又は 33 倍低下させた場合でも、メトホルミンとの DDI リスクは低いまま（2 倍未満）と予測された。感度分析の結果は、臨床での DDI リスクを完全に除外することはできないが、特に CYP2C8 及び CYP3A4 基質については、相互作用薬として本剤が関与する臨床的に意義のある DDI の可能性は低かった。

ICH M12 ガイドラインに基づくと、OATP1B の R 値は閾値よりも低く、臨床での DDI 評価を必要としないことは注目に値する（2.7.2.2.1.2）。PBPK モデルでは、本剤併用によるプラバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比はいずれも 1.01 と予測された。K_i 値が 10 倍低い場合でも、幾何平均比は 1.05 から 1.06 の範囲であり、OATP1B 基質と臨床で DDI を引き起こす可能性が低いことを再確認した。さらに、BCRP の I_{gut}/IC_{50} 値は閾値を超えたが、BCRP 基質との DDI の可能性は低いと考えられた。具体的には、P-gp の IC_{50} は BCRP の約 2 分の 1 であったが、ジゴキシンとの臨床 DDI はごくわずか（20%未満）であった。また、PBPK モデルでは、本剤併用によるロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比はいずれも 1.02～1.08 と予測され、DDI の程度はジゴキシ

ンよりもさらに低いことが示唆された。以上のように、ジゴキシンとの臨床 DDI データ、P-gp 及び BCRP の阻害データ、並びに PBPK の結果を総合すると、BCRP 基質と臨床的に意義のある DDI が起こる可能性は低い。

表 2.7.2-35 欧米の健康被験者に本剤 600 mg 1 日 1 回反復経口投与を非併用下又は併用下で予測したプローブ基質の AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比の要約

Substrate	**CYPs/Transporter**	**K_i input**	**AUC_{inf} GMR (90%CI)**		**C_{max} GMR (90%CI)**	
Repaglinide	CYP2C8/OATP1B1	In vitro	1.02	(1.02 – 1.03)	1.01	(1.01 – 1.01)
		10-fold lower K_i	1.32	(1.29 – 1.35)	1.14	(1.13 – 1.15)
Caffeine[a]	CYP1A2	In vitro	0.86	(0.84 – 0.87)	0.97	(0.97 – 0.97)
		10-fold increased Ind_{max}	0.33	(0.31 – 0.35)	0.74	(0.72 – 0.76)
Desipramine	CYP2D6	In vitro	1.06	(1.05 – 1.06)	1.03	(1.03 – 1.03)
		10-fold lower K_i	1.46	(1.41 – 1.50)	1.18	(1.16 – 1.20)
Dextromethorphan	CYP2D6	In vitro	1.12	(1.11 – 1.13)	1.12	(1.11 – 1.13)
		10-fold lower K_i	2.01	(1.92 – 2.10)	1.86	(1.79 – 1.94)
Midazolam[a]	CYP3A4	In vitro	1.00	(0.99 – 1.00)	1.00	(0.99 – 1.00)
		10-fold lower K_i	1.24	(1.22 – 1.26)	1.14	(1.13 – 1.15)
		10-fold increased Ind_{max}	0.73	(0.71 – 0.75)	0.78	(0.76 – 0.80)
Pravastatin	OATP1B1, OATP1B3	In vitro	1.01	(1.01 – 1.01)	1.01	(1.01 – 1.01)
		10-fold lower OATP1B1/3 K_i	1.06	(1.05 – 1.06)	1.05	(1.05 – 1.06)
		100-fold lower OATP1B1/3 K_i	1.42	(1.40 – 1.45)	1.42	(1.39 – 1.44)
		200-fold lower OATP1B1/3 K_i	1.69	(1.64 – 1.73)	1.67	(1.63 – 1.72)
Rosuvastatin	OATP1B1, OATP1B3, BCRP	In vitro	1.02	(1.02 – 1.02)	1.04	(1.04 – 1.04)
Rosuvastatin[b]	OATP1B1, OATP1B3, BCRP	In vitro	1.05	(1.05 – 1.05)	1.08	(1.08 – 1.08)
		10-fold lower OATP1B1/3, 15-fold lower BCRP K_i[c]	1.66	(1.62 – 1.70)	2.12	(2.05 – 2.19)
		100-fold lower OATP1B1/3, 15-fold lower BCRP K_i[c]	2.20	(2.12 – 2.29)	3.11	(2.97 – 3.25)
		200-fold lower OATP1B1/3, 15-fold lower BCRP K_i[c]	2.61	(2.49 – 2.73)	3.81	(3.63 – 4.01)
Metformin	MATE, OCT2	In vitro	1.08	(1.07 – 1.09)	1.05	(1.05 – 1.05)
		3-fold lower OCT2/MATE K_i	1.23	(1.21 – 1.25)	1.15	(1.14 – 1.16)
		33-fold lower OCT2/MATE K_i	1.84	(1.78 – 1.91)	1.44	(1.41 – 1.47)

Abbreviations: AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; BCRP, breast cancer resistance protein; CI, confidence interval; C_{max}, maximum plasma concentration; CYP, cytochrome P450; GMR, geometric mean ratio; Ind_{max}; the maximum fold induction; K_i: inhibition constant; MATE, multidrug and toxin extrusion protein; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter; PBPK, physiologically based pharmacokinetic.

a: In vitro parameter input for midazolam and caffeine consists of respective CYP K_i and CYP Ind_{max} values.

b: Published PBPK model by (Costales et al. 2021) was used.

c: Sensitivity analyses were applied in simulations that used published PBPK model (Costales et al. 2021).

引用元: 5.3.3.5-1 ANHE/1/F Table 2

2.7.2.3.5 薬力学

2.7.2.3.5.1 QT 間隔の評価

2 つの非盲検、単回及び反復漸増用量試験（U101 及び J102 試験）で ECG を測定し、c-QTc アプローチを用いて QT／QTc 間隔の延長を評価した。2 つの用量漸増試験（U101 及び J102 試験）から収集した ECG データを別々に解析し、c-QTc 解析のために統合した。

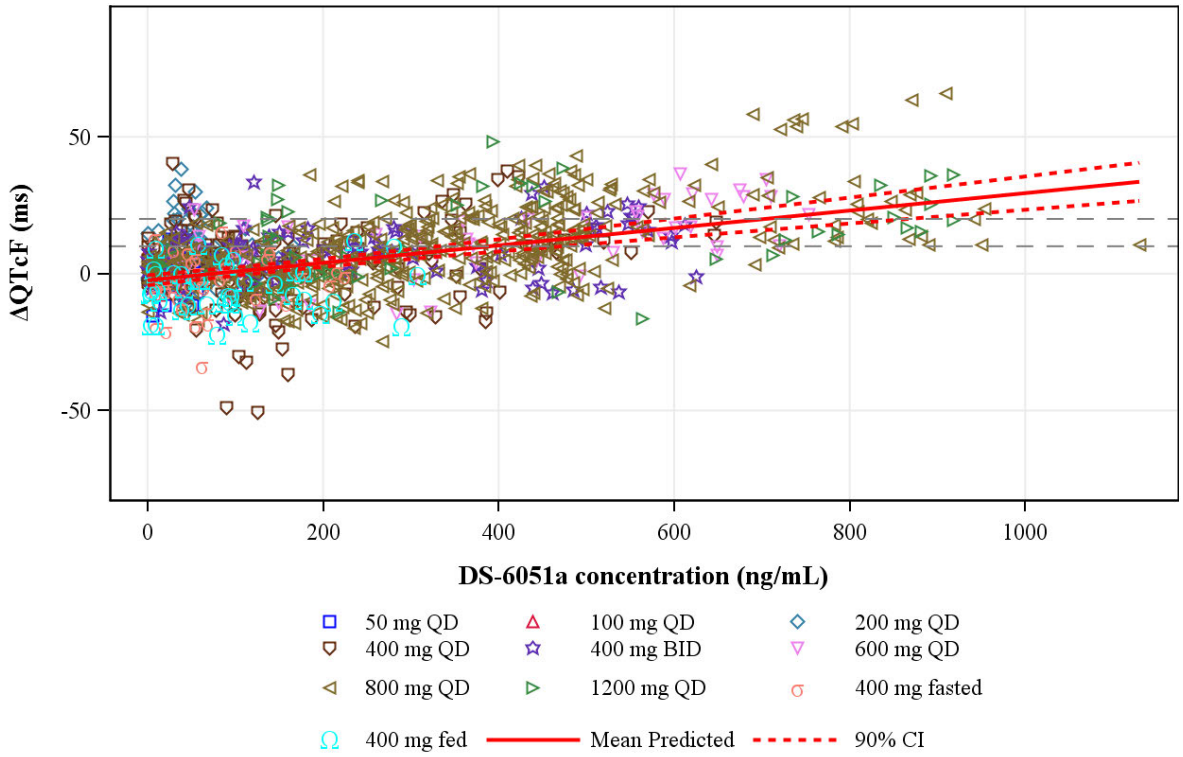
U101 試験では、米国の固形腫瘍被験者 46 名に本剤 50～1200 mg の用量範囲で反復投与した（50 mg QD が 1 名、100 mg QD が 1 名、200 mg QD が 3 名、400 mg QD が 3 名、800 mg QD が 18 名、1200 mg QD が 3 名、400 mg BID が 6 名、7 日間の食事の影響の導入期間に 400 mg を単回投与後に 800 mg QD が 11 名）。ECG の測定時点は PK 採血時点と一致させ、1 時点あたり 3 回の ECG を測定した。これらの ECG データは全て Clario ECG core lab で中央判定した。食事が QT 間隔に影響を及ぼすことが知られているため、本試験の食事の影響パートは c-QTc 解析から除外した。

J102 試験では、日本人 *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者 15 名に本剤を 400～800 mg の用量で QD 反復投与した（400 mg QD が 6 名、600 mg QD が 6 名、800 mg QD が 3 名）。ECG の測定時点は PK 採血時点と一致させ、1 時点あたり 3 回の ECG を測定した。これらの ECG データは全て、ERT（現在の Clario）ECG core lab で中央判定した。

最初にデータを別々に分析した。均質性の分析では、2 試験間に有意差は認められなかったため、2 試験で PK 採血時点と測定時点が一致している 1018 組の血漿中濃度及び ECG データを統合した。主要な解析方法として FDA が推奨する c-QTc モデリングアプローチ（Garnett et al. 2018）を用いた。ΔQTcF とタレトレクチニブの血漿中濃度の関係は、従属変数として ΔQTcF、説明変数としてタレトレクチニブの血漿中濃度、付加共変量として中心ベースライン QTcF（個々の被験者のベースライン QTcF から全被験者のベースライン QTcF の平均値を減じたもの）、固定切片及び被験者ごとの切片と傾きに対するランダム効果を用いてモデル化した。

統合データの解析から、タレトレクチニブの血漿中濃度に依存した QTcF の延長が示唆された（図 2.7.2-26）。この関係は、ΔQTcF(msec) = -2.4(msec) + 0.032(msec per ng/mL) ×タレトレクチニブの血漿中濃度（ng/mL）の式で表すことができる。傾きは 0.032 msec per ng/mL（90%CI: 0.0248, 0.0388）であった。600 mg QD 投与時の定常状態のタレトレクチニブの C_{max} の幾何平均での ΔQTcF の推定値は、G208 試験（n=41）及び C203 試験（n=13）で実測された C_{max} に基づき、それぞれ 12.76 msec（90%CI の上限は 15.43 msec）及び 12.11 msec（90%CI の上限は 14.65 msec）であった。タレトレクチニブは濃度依存的に QT 間隔を延長したが、治療用量で 20 msec を超えるような大きな影響を及ぼす可能性は低い。

図 2.7.2-26 タレトレクチニブの血漿中濃度に対する QTcF のベースラインからの変化量の散布図及び 90%信頼区間
DS6051-A-U101 及び DS6051-A-J102 試験の統合したデータ
／濃度－QTc 解析対象集団



Abbreviations: BID, twice daily; CI, confidence interval; QTc, corrected QT interval; QTcF, QT interval corrected using Fridericia's formula; QD, once daily.
Note: The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90%CI, which is calculated from the equation ΔQTcF (msec)=−2.4 (msec)+0.032 (msec per ng/mL)*taletrectinib plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and ΔQTcF by participant.
Note: The dashed line is a reference line at 10 msec and 20 msec.
引用元: 5.3.3.5-4 Cardiac Safety Report Figure 14.3.8.30.4

2.7.2.3.6 曝露－反応解析

2.7.2.3.6.1 目的

本解析の目的は以下の通りである。

(1) タレトレクチニブの曝露量と有効性評価項目との E-R 関係を明らかにすることであり、これには最良効果及び腫瘍径の変化（腫瘍径の和のベースラインからの最大変化）に基づく客観的奏効も含まれる。

(2) タレトレクチニブの曝露量と特定の安全性評価項目との E-R 関係を明らかにすること。安全性評価項目には SAE、用量変更（減量、休薬及び投与中止）に至った TEAE、Grade 3 以上の TEAE（COVID-19 関連の AE を除く）、Grade 3 以上の ALT／AST 上昇に関連する TEAE、Grade 2 以上の消化器系 TEAE を含む。

2.7.2.3.6.2 データセット

U101、J102、C203、C205 及び G208 試験のデータに基づき、E-R 解析を実施した（E-R Report:

5.3.3.5-3 PMxR-TAL）。有効性のデータセットは、C203 及び G208 試験の *ROS1* 融合遺伝子陽性被験者 312 名で構成され、投与後の血漿中濃度測定を 1 回以上実施し、IRC 判定による腫瘍評価を 1 回以上実施した被験者とした。本剤 400 又は 600 mg を QD 投与した被験者を、有効性の E-R 解析に組み入れた。安全性のデータセットは、固形腫瘍被験者対象とした 5 つの試験から、投与後の血漿中濃度測定を 1 回以上実施した複数の種類の進行固形腫瘍被験者 405 名で構成した。本剤 50、100、200、400、600、800、1200 mg QD 又は 400 mg BID を投与した被験者を、安全性の E-R 解析に組み入れた。

2.7.2.3.6.3 方法

安全性の E-R 解析では、特定の AE の最初の発現までの期間を、$C_{avg,ss}$ に関する Cox 比例ハザードモデルで記述した。2.7.2.3.3.5 で述べたように、$C_{avg,ss}$ は、他の曝露指標と高い相関があったため、E-R 解析の曝露指標として選択した。客観的奏効の E-R 解析では、客観的奏効の達成確率を、$C_{avg,ss}$ に関するロジスティック回帰モデルで記述した。腫瘍径のベースラインからの最大縮小率の E-R 解析では、$C_{avg,ss}$ に関する線形回帰モデルで記述した。

全ての E-R モデルで、共変量の潜在的な交絡作用を調整した E-R 関係の頑健性を確実にするため、全ての共変量予測因子を組み入れたフルモデルで E-R 関係を評価した。フルモデルは、予測因子間で有意な共線性が確認された場合、1 つ以上の予測因子を除去することによって単純化することとした。

2.7.2.3.6.4 主な結果

主要な有効性評価項目である客観的奏効については、ロジスティック回帰モデルで、タレトレクチニブの曝露指標である $C_{avg,ss}$ と客観的奏効の達成との間に関係は認められなかった。ORR の有意な予測因子は、過去の TKI 治療歴のみであった。補足解析として、腫瘍径の最大縮小率とタレトレクチニブの曝露量との関連性について母集団 PK 解析で予測したタレトレクチニブの曝露指標である $C_{avg,ss}$ を共変量とした線形回帰モデルでは、臨床的に重要かつ明確な関連性は示されなかった。同様に、過去の TKI 治療歴は、腫瘍径の変化の有意な予測因子であった。

安全性評価項目については、タレトレクチニブの曝露量と SAE、Grade 3 以上の ALT／AST 上昇、Grade 2 以上の消化器系 TEAE との間に明らかな傾向は認められなかった。タレトレクチニブの曝露量と用量変更に至った TEAE 及び Grade 3 以上の TEAE との間に統計学的に有意な関係が認められたが、その傾向は比較的軽度であった。用量変更に至った TEAE と Grade 3 以上の TEAE のいずれも、HR は 1.0017 と推定され、これは比較的弱い E-R 関係であった。例えば、$C_{avg,ss}$ の 166 ng/mL の低下は、600 mg QD から 400 mg QD への用量の低下に相当し、24.6%（すなわち $(1/1.0017)^{166}$）のリスクの低下と関連し、その結果、HR は 0.754 となる。モデルの結果は、400 mg QD での AE 発現割合を予測するのに利用できる。Cox モデルでは、追跡期間が同じ 2 つの異なる用量の累積 AE 発現割合は、次式を用いて概算することができる：$\text{cumulative rate}_{dose2}=1-(1-\text{cumulative rate}_{dose1})^{HR}$。E-R 解析のデータセットで Grade 3 以上の TEAE 及び用量変更に至った TEAE については、データカットオフ日までの 600 mg QD での累積発現割合はそれぞれ 55.6 及び 42.7%であった。E-R モデルで、400 mg QD での累積発現割合はそれぞれ 46 及び 34%であり、AE 発現割合は 10%弱低下すると予測された。

検討した全ての共変量のうち、ECOG-PS は SAE 発現割合の予測因子であり、ECOG スコアが

高いほど SAE 発現リスクが高かった。ベースライン時のアルブミン濃度は、SAE、Grade 3 以上の TEAE、Grade 2 以上の消化器系 TEAE のリスクと有意に関連していた。アルブミン濃度が低い被験者は、これらの AE を発現するリスクが高いことが示された。さらに、ベースライン時の体重及び性別は、それぞれ Grade 3 以上の TEAE 及び Grade 2 以上の消化器系 TEAE の予測因子であり、体重が軽い被験者は Grade 3 以上の TEAE を発現するリスクが高く、女性は Grade 2 以上の消化器系 TEAE を発現するリスクが高かった。最後に、人種は Grade 3 以上の TEAE 及び用量変更に至った TEAE の有意な予測因子であった。この人種の影響は、2 つの主要な試験間で追跡期間が異なることが原因である可能性が高い。本モデルの visual predictive check プロット（5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure A-6、Figure A-7）に示されているように、解析対象被験者はほとんどの共変量間でバランスが取れていた。しかしながら、アジア人の追跡期間は白人よりも有意に長かったことが、人種の影響の推定バイアスを招いた可能性がある。

2.7.2.3.7 用量選択の根拠

前臨床及び早期の臨床データから、RP2D として、開発計画の初期に 600 mg を選択した。用量漸増試験の U101 試験では、白人被験者の MTD は 800 mg QD であった。その後の用量漸増／用量確認試験である J102 試験では、アジア人被験者の MTD は 600 mg QD であった。*ROS1* 遺伝子変異の全範囲に対して最適な有効性を発揮するために、最終的に 600 mg QD を選択した。本剤 600 mg を QD 投与後の血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの血漿中濃度推移及び定常状態の C_{trough} は、ほとんどが ROS1 及び重要な ROS1 変異（G2032R）のいずれの IC_{90} 値も上回っていた（5.3.3.5-3 PMxR-TAL Figure 9、Table 11）。最大の効果を得る濃度の閾値は確立されていないが、*ROS1* 融合遺伝子陽性腫瘍に対する最適な抗腫瘍活性を達成するためには高い阻害率が必要となる可能性があることを示す、他の ROS1 阻害剤のこれまでの研究に基づき IC_{90} が選択された。低用量（例えば 400 mg）では、30%を超える被験者の定常状態濃度（$C_{trough,ss}$）が、ROS1 の耐性変異（主に ROS1 G2032R 変異体）の IC_{90} を下回ると予想されることから、600 mg 未満の用量では不十分であると考えられた。さらに、薬理学的観点から、脳転移を有する被験者には、タレトレクチニブが血液脳関門を通過するために、より高用量で投与することが重要であると考えられる。

600 mg QD の用法・用量は、2 つの主要試験で良好なベネフィット・リスク比を示した。2.7.3 及び 2.7.4 に詳述したように、C203 及び G208 試験を併合した有効性及び安全性の結果から、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の治療に有効かつ安全な用量として 600 mg QD を選択することが支持された。臨床的有効性の観点から、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人被験者の 600 mg QD 投与による奏効割合は高く、TKI 未治療被験者で 88.8%、TKI 既治療被験者で 55.8%であった。奏効の持続性も良好で、DOR の中央値は TKI 未治療被験者で 44.2 か月、TKI 既治療被験者で 16.6 か月であり、当該用量が有効であることが確認された。また、臨床的安全性の観点から、本剤 600 mg QD 投与は忍容可能な安全性プロファイルを示した（2.7.4.8）。当該用法・用量の忍容性はおおむね良好であり、治験薬の投与中止に至る TEAE の発現割合は低かった。ほとんどの AE は、標準的な支持療法や、休薬又は減量によって管理可能であった。

臨床薬理学的観点から、タレトレクチニブの曝露量と特定の反応との関係を E-R 解析で評価した（2.7.2.3.6 に要約し、詳細は 5.3.3.5-3 PMxR-TAL に記載）。安全性評価項目 3 項目（SAE、Grade 2 以上の消化器系 TEAE、Grade 3 以上の ALT／AST 上昇に関連する TEAE）及び有効性評価項目 2 項目（客観的奏効及び腫瘍径の縮小）では、有意な E-R 関係は確認されなかった。これらの解析から、600 mg QD 投与では有効性を示す範囲の曝露量が得られており、これを超える用量で有効性が改善する可能性は低いことが示された。タレトレクチニブの PK の変動を説明する共変量として、体重及び人種が特定された。600 mg QD 投与で達した曝露量範囲は、多様な被験者集団にわたって適切であると考えられる。この用量は、高い用量を必要とする体重の重い患者を含む、様々な体重の患者に適している。さらに、人種間で PK に大きな差が無いため、人種ごとに用量を調整する必要がない。用量変更に至った TEAE 及び Grade 3 以上の TEAE と曝露との間にわずかな傾向が認められたが、減量を推奨する根拠にはならない。この認められた傾向は十分に小さく、曝露量（$C_{avg,ss}$）が 166 ng/mL 減少（600 mg QD から 400 mg QD への減量に相当）しても、用量変更に至った TEAE 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合が有意に低下しなかった。一方で、低用量にした場合、抵抗性の変異又は脳転移を有する患者の有効性を損なうリスクがある。

全体として、本剤の臨床薬理学的プロファイルは、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者を適応とした 600 mg QD の推奨臨床用量を支持するものと考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施されなかった。

2.7.2.5 付録

C110、U112、U113 及び C114 試験の健康被験者のタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2-36 に、U101、J102、C203 及び G208 試験の固形腫瘍被験者の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2-37 及び表 2.7.2-38（C_{trough} データ）に示した。

表 2.7.2-36 健康被験者のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約

Study Number Location in Module 5	**Treatment (N)**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)[a]**	**AUC_{last} (ng·hr/mL)[b]**	**AUC_{inf} (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/hr)**	**V_z/F (L)**
AB-106-C110 DDI 5.3.3.1	Taletrectinib 200 mg (N=28)	58.18±17.371 (29.9)	5.000 (1.00, 8.00)	2326±698.21 (30.0)	2520±741.50 (29.4)	85.35±17.606 (20.6)	88.38±33.705 (38.1)	10650±3839.7 (36.0)
		54.82 (40.0)		2209 (35.3)	2399 (34.4)	83.74 (19.8)	83.35 (34.4)	10070 (34.4)
	Taletrectinib 200 mg +itraconazole (N=27)	100.0±24.042 (24.0)	5.000 (2.00, 8.00)	7453±1414.8 (19.0)	9514±1877.5 (19.7)	119.0±8.129 (6.8)	21.89±5.062 (23.1)	3759±959.36 (25.5)
		97.02 (26.4)		7315 (20.3)	9335 (21.2)	118.8 (6.9)	21.43 (21.2)	3671 (21.9)
	Taletrectinib 200 mg (N=28)	55.73±21.369 (38.3)	3.000 (1.00, 6.00)	2266±811.37 (35.8)	2466±900.00 (36.5)	82.89±20.840 (25.1)	92.34±37.202 (40.3)	10580±3755.3 (35.5)
		51.98 (40.6)		2130 (38.0)	2317 (37.9)	80.33 (26.2)	86.31 (37.9)	10000 (34.7)
	Taletrectinib 200 mg +rifampin (N=27)	31.63±9.638 (30.5)	2.000 (1.00, 4.00)	290.8±91.818 (31.6)	360.7±107.66 (29.9)	30.17±11.889 (39.4)	605.8±190.06 (31.4)	23960±5138.9 (21.4)
		30.15 (33.4)		277.1 (32.6)	345.3 (31.3)	28.04 (41.1)	579.2 (31.3)	23430 (22.3)
AB-106-C114 DDI 5.3.3.1	Taletrectinib 400 mg (N=22)	171.7±66.853 (38.9)	3.000 (3.00, 8.00)	5934 ±1878.7 (31.7)	6258±1991.2 (31.8)	92.32± 11.397 (12.3)	69.49±19.402 (27.9)	9248±2722.5 (29.4)
		160.1 (39.7)		5684 (30.1)	5992 (30.3)	91.67 (12.1)	66.78 (30.2)	8835 (32.7)
	Taletrectinib 400 mg +omeprazole (N=22)	61.30±28.424 (46.4)	5.000 (2.00, 24.00)	3504±1010.5 (28.8)	3735±1077.3 (28.8)	89.86 ±14.855 (16.5)	116.7±36.118 (31.0)	14790±4054.8 (27.4)
		55.59 (47.3)		3360 (30.7)	3582 (30.7)	88.58 (18.0)	111.7 (30.7)	14280 (27.6)
AB-106-U112 Mass Balance 5.3.3.1	Taletrectinib 200 mg (N=8)	50.85±21.878 (43.0)	2.000 (1.50, 4.02)	2042±828.76 (40.6)	2242±899.94 (40.1)	97.93±20.561 (21.0)	97.96±31.037 (31.7)	13490±4225.9 (31.3)
		46.33 (51.4)		1917 (38.1)	2107 (37.7)	95.99 (21.9)	92.92 (37.7)	12870 (34.7)
AB-106-U113 Food Effect 5.3.3.1	Taletrectinib 400 mg (fasted N=32)	97.54±46.224 (47.4)	5.000 (1.00, 8.00)	4212±1830.8 (43.5)	4483±1863.4 (41.6)	87.57±23.329 (26.6)	114.5±79.829 (69.7)	13670±8426.2 (61.7)
		84.82 (65.2)		3733 (59.3)	4042 (53.5)	84.82 (25.8)	98.97 (53.5)	12110 (48.4)
		129.2±37.134 (28.7)	5.033 (3.07, 12.02)	5893±1535.5 (26.1)	6199±1612.4 (26.0)	85.28±18.285 (21.4)	69.39±20.442 (29.5)	8227±1775.2 (21.6)

Study Number Location in Module 5	Treatment (N)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)[a]	AUC_{last} (ng·hr/mL)[b]	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
	Taletrectinib 400 mg (with meals N=31)	124.0 (30.4)		5690 (28.1)	5987 (28.0)	83.47 (21.1)	66.82 (28.0)	8046 (21.8)

Abbreviations: AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from time 0 to time t; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from 0 hour to infinity; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; DDI, drug-drug interaction; max, maximum; min, minimum; N, number of participants; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; t_{max}, time to reach the maximum (peak) plasma concentration; $t_{1/2}$, terminal phase half-life; V_z/F, apparent volume of distribution at terminal phase.
a: t_{max} is expressed as median (min, max), and other PK parameter statistics are arithmetic mean ± SD (CV%), and geometric mean (geometric CV%).
b: AUC_{last} in AB-106-C114 is AUC_{0-336h}; AUC_{last} in AB-106-C110 is AUC_{0-288h}; AUC_{last} in AB-106-U112 is AUC_{0-216h} – AUC_{0-336h}, and AUC_{last} in AB-106-U113 is AUC_{0-408h}.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 13, Table 14, 5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 11, 5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 13, 5.3.3.1.4-3 AB-106-U112 試験 Table 14.2.1.2

表 2.7.2-37 固形腫瘍被験者のタレトレクチニブの薬物動態パラメータの要約

Study Number/ Location in Module 5	Treatment (N)	Cycle 1 Day 1			Cycle 1, Day 8/Day 15[c]				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}[d] (hr)	AUC_t[b] (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[d] (hr)	AUC_t[b] (ng·hr/mL)	R_{Cmax}	R_{AUC0-t}
DS6051-A-U101 5.3.5.2	Dose Group 1 50 mg QD (N=1)	30.6	2.10	253	64.5	3.12	444	2.11	3.29
		30.6		253	64.5		444	2.11	3.29
	Dose Group 2 100 mg QD (N=1)	22.9	1.95	325	46.8	2.03	253	2.04	2.09
		22.9		325	46.8		253	2.04	2.09
	Dose Group 3 200 mg QD (N=3)	89.1±18.9 (21.3)	4.02 (3.05, 4.08)	738 ± 183 (24.8)	116±52.2 (45.2)	2.02 (1.88, 5.17)	695±386 (55.5)	1.40±0.784 (56.1)	2.03±1.04 (51.6)
		87.9 (20.4)		722 (26.6)	107 (53.7)		614 (70.7)	1.22 (78.9)	1.82 (63.5)
	Dose Group 4 400 mg QD (N=3)	98.8 ±2.03 (2.05)	5.02 (2.02, 7.20)	1230±476 (38.7)	279±111 (39.7)	5.00 (1.03, 6.05)	1390±482 (34.6)	2.81±1.08 (38.3)	3.84±0.504 (13.1)
		98.8 (2.05)		1150 (48.4)	263 (45.1)		1340 (34.6)	2.66 (44.0)	3.82 (13.1)
	Dose Group 5 800 mg QD (N=11)[a]	251±118 (47.0)	4.10 (2.03, 7.28)	3360 ±1700 (50.5)	526±141 (26.8)	4.01 (3.12, 5.13)	3370±1110 (32.9)	2.57±1.17 (45.7)	3.14±1.34 (42.6)
		227 (51.4)		2980 (56.7)	512 (23.8)		3240 (28.2)	2.38 (41.6)	2.94 (38.9)
	Dose Group 6 1200 mg QD (N=3)[a]	224±66.7 (29.8)	3.92 (2.95, 7.32)	4130	918	5.12	7090	4.21	5.86
		217 (31.0)		3900	918		7090	4.21	5.86

Study Number/ Location in Module 5	Treatment (N)	Cycle 1 Day 1			Cycle 1, Day 8/Day 15[c]				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [d] (hr)	AUC_t [b] (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [d] (hr)	AUC_t [b] (ng·hr/mL)	R_{Cmax}	R_{AUC0-t}
DS6051-A-U101 5.3.5.2	Dose Group 8 800 mg QD (N=7)[a]	191±76.5 (40.1)	3.25 (2.15, 6.08)	2600±1710 (65.8)	526±239 (45.3)	3.22 (2.08, 6.02)	3520±1680 (47.6)	3.44±1.12	5.03±1.91
		171 (62.9)		2060 (107)	485 (48.5)		3170 (59.1)	3.29 (35.6)	4.69 (45.4)
	Dose Group 9 400 mg BID (N=6)[a]	137±74.9 (54.6)	3.58 (2.00, 5.05)	729±434 (59.5)	522±167 (32.0)	5.02 (5.00, 6.12)	3510±1100 (31.2)	5.39±3.29	7.22±4.58
		118 (72.7)		613 (78.4)	501 (37.7)		3380 (35.8)	4.68 (75.4)	6.20 (79.3)
	Dose group 5+8 800 mg QD (N=18)[a]	228±106 (46.5)	4.02 (2.03, 7.28)	3160±1680 (53.0)	526±170 (32.4)	4.00 (2.08, 6.02)	3420±1260 (37.0)	2.86±1.19	3.77±1.74
		203 (56.4)		2700 (69.3)	503 (31.9)		3220 (38.0)	2.65 (41.9)	3.43 (46.6)
DS6051-A-J102 5.3.5.2	400 mg QD (N=6)	274±63.1 (23.0)	3.48 (2.15, 5.05)	3190±600 (18.8)	481±113 (23.5)	3.48 (2.02, 5.00)	9000±2310 (25.6)	NC	2.85±0.606 (21.3)
		268 (24.4)		3140 (21.2)	469 (24.6)		8740 (27.9)		2.79 (24.6)
	600 mg QD (N=6)	234±114 (48.6)	2.89 (1.93, 8.00)	2900±1390 (47.9)	668±105 (15.7)	5.93 (3.88, 8.00)	13100±2870 (21.9)	NC	6.21±4.93 (79.4)
		205 (69.5)		2540 (67.0)	661 (16.1)		12900 (22.5)		5.06 (74.5)
	800 mg QD (N=3)[a]	434±88.8 (20.5)	4.87 (3.97, 8.13)	5870±381 (6.5)	889±91.2 (10.3)	4.07 (2.93, 5.20)	17400±1650 (9.5)	NC	3.07±0.453 (14.8)
		427 (22.2)		5860 (6.5)	886 (10.3)		17400 (9.5)		3.06 (14.9)
AB-106-C203 5.3.5.2	400 mg QD (N=3)	158.5±65.37 (41.2)		2131±929.9 (43.6)	330.3±77.18 (23.4)		6491±1092.5 (16.8)		3.42±1.46 (42.8)
		149.2 (45.2)	3.183 (3.00, 4.02)	1987 (49.6)	324.6 (22.9)	4.067 (3.08, 4.08)	6432 (16.5)		3.237 (41.2)
	600 mg QD (N=14)[a]	235±91.4 (38.9)		3060±1327.7 (43.4)	483.7±169.9 (35.1)		9174±2987.9 (32.6)		3.52±1.29 (36.6)
		216.8 (46.6)	3.075 (2.08, 5.00)	2739 (58.0)	455.6 (38.0)	4.983 (0.00, 22.70)	8695 (36.3)		3.324 (35.4)
AB-106-G208 5.3.5.2	600 mg QD (N=47)[a]	203.3±107.8 (53.0)	4.17 (1.00, 22.70)	3024±1793 (59.3)	504 ±161.9 (32.1)	5.433 (0, 8.42)	9998±3182.0 (31.8)		4.483±2.795 (62.4)
		173.7 (67.5)		2573 (66.7)	476.3 (36.5)		9469 (35.8)		3.934 (52.9)

Abbreviations: AUC_{24h}, area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_t, area under the concentration-time curve from time 0 to time t; BID, twice daily; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, number of participants; QD, once a daily; R_{AUC0-t}, observed accumulative ratio of AUC_{0-t}; R_{Cmax}, observed accumulative ratio of C_{max}; SD, standard deviation; t_{max}, time to reach the maximum (peak) plasma concentration.

a: DS6051-A-U101 Cohort 5, Cycle 1 Day 15 (N=10); DS6051-A-U101 dose group 6, Cycle 1 Day 15 (N=1); DS6051-A-U101 dose group 8, Cycle 1 Day 15 (N=5); DS6051-A-U101 Cohort 9, Cycle 1 Day 15 (N=3); DS6051-A-U101 dose group 5+8, Cycle 1 Day 1 and Day 15 (N=18 and 15); DS6051-A-J102 800 mg QD Group Cycle 1 Day 15 (N=2); AB-106-C203 600 mg QD Group, Cycle 1, Day 15 (N=13); AB-106-G208 (N=47).

b: In DS6051-A-U101, AUC_t is AUC_{last}, in DS6051-A-J102, AB-106-C203 and AB-106-G208, AUC_t is AUC_{24h}.

c: DS6051-A-U101 Cohort 1 and 2 are on Day 8 of Cycle 1, and other dose groups of DS6051-A-U101 and DS6051-A-J102, AB-106-C203 and AB-106-G208 are on Day 15 of Cycle 1.

d: The t_{max} data in the table is the median (min, max), and other data in DS6051-A-U101, DS6051-A-J102, AB-106-C203, AB-106-G208, is the arithmetic mean ± SD (CV%), and geometric mean (geometric CV%).

引用元: 5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2, 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.4, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.1, Table 14.4.3.4

表 2.7.2-38 固形腫瘍被験者を対象とした臨床試験から得られたタレトレクチニブの C_{trough} の要約

Study	Treatment	N	n	C_{trough} (ng/mL)		
				Median (min, max)	Mean ± SD (CV%)	Geo Mean (CV%)
DS6051-A-J102	400 mg QD	6	6	339 (165, 451)	327±111 (34.0)	309.0 (40.0)
	600 mg QD	6	6	467 (310, 753)	491±162 (33.1)	469.0 (33.4)
	800 mg QD	3	2	676 (642, 709)	676±47.4 (7.0)	675.0 (7.0)
AB-106-C203	400 mg QD	3	3	258.0 (241, 328)	275.7±46.11 (16.7)	273.2 (16.3)
	600 mg QD	14	13	383.0 (176, 604)	366.8 ± 128.48 (35.0)	344.1 (40.1)
AB-106-G208	600 mg QD	42	41	349.0 (153, 734)	354.4±125.50 (35.4)	333.9 (36.2)

Abbreviations: C_{trough}, trough plasma concentration; CV, coefficient of variation; Geo Mean, geometric mean; max, maximum; min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; QD, once daily; SD, standard deviation.

引用元: 5.3.5.2.2-24 DS6051-A-J102 試験 Table 14.4.2-1, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.4.2.4, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.4.3.4