ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 4
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 4
2.7.1.1.1.1.1　T1 錠 6
2.7.1.1.1.1.2　T2 錠 7
2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠 7
2.7.1.1.3　分析法の概観 8
2.7.1.1.4　*In vitro* 及び *in vivo* での製剤特性の概観 8
2.7.1.1.4.1　*In vitro* での製剤特性 8
2.7.1.1.4.2　In vivo での製剤特性 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　LOXO-BTK-20007 試験 14
2.7.1.2.1.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-20007 試験） 14
2.7.1.2.1.2　PK の結果（LOXO-BTK-20007 試験、パート 1） 14
2.7.1.2.1.2.1　血漿中のピルトブルチニブ並びに血漿中及び全血中の総放射能の PK 14
2.7.1.2.1.2.2　マスバランス及び排泄 14
2.7.1.2.1.2.3　代謝物のプロファイル及び特性 15
2.7.1.2.1.2.3.1　血漿中代謝物 15
2.7.1.2.1.2.3.2　尿中及び糞便中の代謝物 15
2.7.1.2.1.3　PK の結果（LOXO-BTK-20007 試験、パート 2） 17
2.7.1.2.1.3.1　血漿中のピルトブルチニブ、^{14}C-ピルトブルチニブ、及び総放射能の PK 17
2.7.1.2.1.3.2　マスバランス及び排泄（^{14}C-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中及び糞便中排泄） 17
2.7.1.2.2　LOXO-BTK-20014 試験 18
2.7.1.2.2.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-20014 試験） 18
2.7.1.2.2.2　PK の結果（LOXO-BTK-20014 試験） 19
2.7.1.2.3　LOXO-BTK-20009 試験 25
2.7.1.2.3.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-20009 試験） 25
2.7.1.2.3.2　PK の結果（LOXO-BTK-20009 試験） 25
2.7.1.2.4　LOXO-BTK-20017 試験 30
2.7.1.2.4.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-20017 試験） 30
2.7.1.2.4.2　PK の結果（LOXO-BTK-20017 試験） 30
2.7.1.2.5　LOXO-BTK-21050 試験 33
2.7.1.2.5.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-21050 試験） 33
2.7.1.2.5.2　PK の結果（LOXO-BTK-21050 試験） 33
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.1.3.1　In vitro 溶出及び in vivo 吸収に及ぼす製剤の影響 36
2.7.1.3.2　ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事及び胃酸分泌抑制薬（オメプラゾール）の影響 37
2.7.1.3.3　用量比例性 37

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
AUC_{0-8}	0 時間から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 8 h）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 24 h）
AUC_{0-inf}	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity）
AUC_{0-t}	0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent clearance）
CLL/SLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）及び小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
HPLC	高速液体クロマトグラフ（high performance liquid chromatography）
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフータンデム型質量分析（high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MS/MS	タンデム型質量分析（tandem mass spectrometry）
MTT	平均通過時間（mean transit time）
NHL	非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
QD	1 日 1 回（投与）（once daily）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）

試験名一覧

略号	試験名	
18001	LOXO-BTK-18001	J2N-OX-JZNA
LOXO-BTK-20006	LOXO-BTK-20006	J2N-OX-JZNC
LOXO-BTK-20007	LOXO-BTK-20007	J2N-OX-JZNB
LOXO-BTK-20008	LOXO-BTK-20008	J2N-OX-JZND
LOXO-BTK-20009	LOXO-BTK-20009	J2N-MC-JZNK
LOXO-BTK-20010	LOXO-BTK-20010	J2N-OX-JZNE
LOXO-BTK-20011	LOXO-BTK-20011	J2N-OX-JZNI
LOXO-BTK-20012	LOXO-BTK-20012	J2N-OX-JZNF
LOXO-BTK-20013	LOXO-BTK-20013	J2N-OX-JZNG
LOXO-BTK-20014	LOXO-BTK-20014	J2N-OX-JZNH
LOXO-BTK-20016	LOXO-BTK-20016	J2N-OX-JZNL
LOXO-BTK-20017	LOXO-BTK-20017	J2N-OX-JZNS
J2N-MC-JZNW	J2N-MC-JZNW	
LOXO-BTK-20021	LOXO-BTK-20021	J2N-OX-JZNT
LOXO-BTK-21050	LOXO-BTK-21050	J2N-OX-JZNV

2.7.1.1 背景及び概観

ピルトブルチニブ（LOXO-305、別名：LY3527727）の生物薬剤学プログラムの目的は、前治療歴のある NHL 又は CLL/SLL 患者を対象とした第 1/2 相試験である 18001 試験で用いた製剤と市販用製剤の曝露量が同程度となることを確認することである。

ピルトブルチニブ原薬は生理学的 pH での溶解性が低い。ピルトブルチニブ原薬の溶解性を向上させるため、錠剤の製造過程に噴霧乾燥分散法を組み入れ、in vivo での溶解性を向上させた（第 3.2.P.2 項）。18001 試験の第 1 相パートで使用した初期の錠剤（T1 錠）はピルトブルチニブを噴霧乾燥させた製剤である。T1 錠には、ピルトブルチニブの含量が 25 及び 100 mg の 2 つの製剤があり、これらの製剤の処方は異なる。

臨床試験用製剤の製造のスケールアップのため、及び市販用製剤として処方を最適化するために、T1 錠から T2 錠への変更を行った。ピルトブルチニブの T2 錠は、噴霧乾燥分散体及び医薬品添加物で構成される（第 3.2.P.1 項）。臨床試験用及び市販用の製剤として T2 錠を開発し、ピルトブルチニブの含量が 25、50、又は 100 mg の 3 つの製剤を共通の処方で用意した。

実臨床下で推奨用量を投与する場合に必要な錠剤数を最小にするため、臨床試験の一部で使用した 25 mg の T2 錠は市販用製剤とせず、50 及び 100 mg の T2 錠のみを市販用製剤とすることにした。なお、ピルトブルチニブの含量が異なる各製剤の組成比は同一であり、in vitro の溶出プロファイルは製剤間で同等であった（第 3.2.P.2 項）。

ピルトブルチニブの PK に対する錠剤の種類（T1 錠又は T2 錠）の違いの影響を評価するため、母集団 PK 解析を実施した（LOXO-305-DMPK-081）。母集団 PK 解析には、18001 試験で T1 錠を投与した被験者 210 例及び 18001 試験で T2 錠を投与した被験者 385 例が含まれた。この母集団 PK 解析の結果、錠剤の種類（T1 錠又は T2 錠）の違いはピルトブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

一方、市販用製剤製造施設の製造プロセスを最適化する過程で、臨床試験用製剤と市販用製剤との間で、溶出プロファイルが異なるものが確認された。そのため、臨床試験用製剤の T2 錠と市販用製剤の T2 錠の PK を比較するための、健康被験者を対象とした LOXO-BTK-21050 試験を実施した。その結果、臨床試験用製剤又は市販用製剤でピルトブルチニブ 200 mg をそれぞれ投与したとき、両製剤のピルトブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に統計学的に有意な差は認められなかった。本試験で検討した市販用製剤の T2 錠は、ピルトブルチニブの溶出が遅かったが、ピルトブルチニブの吸収速度には影響を及ぼさず、ピルトブルチニブの t_{max} の中央値は臨床試験用製剤の T2 錠と同程度であった。

また、ピルトブルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する試験（T1 錠を使用した LOXO-BTK-20014 試験、T2 錠を使用した LOXO-BTK-20009 試験）、及び胃内 pH 上昇の影響を検討する試験（T1 錠を使用した LOXO-BTK-20014 試験）を実施した。その結果、食事及び胃内 pH 上昇は、ピルトブルチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

生物薬剤学プログラムの主な知見を以下に要約する。特に記載のない場合は、T2 錠（市販用製剤）を使用した結果である。

- T1 錠及び T2 錠の溶出プロファイルは同等であると考えられた（第 2.3.P.2 項）。

- 18001 試験の母集団 PK 解析の結果、18001 試験の造血器腫瘍患者で T1 錠と T2 錠の in vivo 特性が同様であることが示された。
- 市販用製剤の T2 錠の in vitro での溶出プロファイルが異なるものでも、in vivo での吸収速度を含むピルトブルチニブの PK は、臨床試験用製剤の T2 錠と同様であった。
- 18001 試験の造血器腫瘍患者にピルトブルチニブを 25～300 mg の用量範囲で QD 反復投与したとき、ピルトブルチニブの PK は用量比例性を示した。
- 健康被験者にピルトブルチニブを単回投与したとき、300～900 mg の用量範囲でピルトブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}24}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は用量に比例して増加した。C_{max} は 300～800 mg の用量範囲では用量に比例して増加したが、より高用量の 300～900 mg の用量範囲では用量比を下回った。
- ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与時のバイオアベイラビリティの幾何平均値（最小値～最大値）は 85.5%（75.9%～90.9%）であった。
- ピルトブルチニブ 200 mg（T1 錠又は T2 錠）を経口投与する前に、それぞれ標準食又は高脂肪高カロリー食を摂取したとき、ピルトブルチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールをピルトブルチニブ 200 mg（T1 錠）と併用投与したとき、ピルトブルチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

ピルトブルチニブ製剤及びその製造工程は、製品及びその製造工程の特性を理解した上で開発された（第 3.2.P.2 項）。この製剤開発により、提案する有効期間を通して一貫した製剤特性が維持され、生物学的性質も安定した製剤を確立した。

2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

第 1 相及び第 1/2 相試験では、25 又は 100 mg のピルトブルチニブを含有する錠剤を用いた。50 mg 錠は、第 1 相及び第 1/2 相試験では使用しておらず、現在実施中の第 3 相試験のみで使用している。25 mg 錠及び 100 mg 錠は円形で表面が青色のコーティング錠であり、50 mg 錠は丸みを帯びた三角形で表面が青色のコーティング錠であった。ピルトブルチニブは、噴霧乾燥分散体として錠剤に含まれる。噴霧乾燥分散体の 50%（w/w）がピルトブルチニブである。

各臨床試験で使用したピルトブルチニブ製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したピルトブルチニブ製剤

Clinical Study	Drug Product Batch Number	Packaging Batch Number	Date of Manufacture	Drug Product Formulation
LOXO-BTK-18001[a,b] (J2N-OX-JZNA) (Phase 1/2 Study in Pretreated CLL/SLL or NHL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T1
			[redacted]20[redacted]	T1
			[redacted]20[redacted]	T1
			[redacted]20[redacted]	T1
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T1
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20006 (J2N-OX-JZNC) (CYP3A Inhibitor [Itraconazole] and Inducer [Rifampin] DDI Study)			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20007[c] (J2N-OX-JZNB) (Human AME Study)			[redacted]20[redacted]	T2
			[redacted]20[redacted]	[^{14}C]-LY3527727 Oral Solution
			[redacted]20[redacted]	[^{14}C]-LY3527727 IV Solution
LOXO-BTK-20008 (J2N-OX-JZND) (CYP3A Substrate [Midazolam] DDI Study)			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20009 (J2N-MC-JZNK) (Pivotal Food Effect Study)			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20010 (J2N-OX-JZNE) (CYP Substrate Cocktail DDI Study)			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20011 (J2N-OX-JZNI) (QTc Study)			[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20012 (J2N-OX-JZNF) (Hepatic Impairment Study)			[redacted]20[redacted]	T2

Clinical Study	Drug Product Batch Number	Packaging Batch Number	Date of Manufacture	Drug Product Formulation
LOXO-BTK-20013 (J2N-OX-JZNG) (Renal Impairment Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20014 (J2N-OX-JZNH) (Gastric Acid Reducing Agent [Omeprazole] and Pilot Food Effect Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T1
LOXO-BTK-20016 (J2N-OX-JZNL) (CYP2C8 Substrate [Repaglinide] DDI Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2
LOXO-BTK-20017 (J2N-OX-JZNS) (Single-Ascending Dose Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2
J2N-MC-JZNW (Rosuvastatin DDI Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2
	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	
LOXO-BTK-20021 (J2N-OX-JZNT) (P-gp Substrate [Digoxin] DDI Study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2
	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	
LOXO-BTK-21050 (J2N-OX-JZNV) (Tablet PK Comparison)	[redacted]	[redacted]	[redacted]20[redacted]	T2

a: The majority of Phase 1 used the T1 tablet formulation and the majority of Phase 2 used the T2 tablet formulation. However, both T1 and T2 tablet formulations were used in both phases of Study 18001.

b: Ongoing study.

c: Drug substance Lot Nos. [redacted] and [redacted] were formulated to Lot Nos. [redacted] and [redacted], respectively, for administration to participants.

Abbreviations: AME = absorption, metabolism, and excretion; BTK = Bruton's Tyrosine Kinase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; MCL = mantle cell lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; PK = pharmacokinetics; QTc = corrected QT interval; SLL = small lymphocytic lymphoma.

臨床試験で使用した T1 錠及び T2 錠について、以下の項に記述する。申請するピルトブルチニブの市販用製剤の詳細な説明及び組成を第 3.2.P.1 項に、製剤開発の詳細を第 3.2.P.2.2 項に示す。

2.7.1.1.1.1.1 T1 錠

初期の錠剤である T1 錠は、ピルトブルチニブを噴霧乾燥した製剤であり、医薬品添加物を含む（第 3.2.P.1 項）。T1 錠には、ピルトブルチニブを 25 又は 100 mg 含有する 2 つの製剤があり、これらの製剤の処方は異なる。

T1 錠は、18001 試験の第 1 相パートの大部分、及び食事の影響を評価した LOXO-BTK-20014 試験で使用した。

2.7.1.1.1.1.2 T2 錠

T2 錠は噴霧乾燥分散体（ピルトブルチニブ及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル）及び医薬品添加物で構成される（第 3.2.P.1 項）。ラージスケールでの製剤製造工程の頑健性を高めるため、素錠の処方を T1 錠から変更した。臨床試験用及び市販用製剤として、25、50、及び 100 mg のピルトブルチニブを含有する T2 錠が、共通の処方で開発された。異なる含量のピルトブルチニブ錠（25、50、及び 100 mg 錠）で一貫したコーティング成分となるように、T2 錠ではコーティング剤も T1 錠から変更した。なお、ピルトブルチニブの含量が異なる各製剤の組成比は同一であり、in vitro の溶出プロファイルは製剤間で同等であった（第 3.2.P.2 項）。

T2 錠は、LOXO-BTK-20014 試験を除くすべての臨床薬理試験及び 18001 試験の第 2 相パートの大部分で使用した。

2.7.1.1.2 生物製剤学試験の方法と根拠

18001 試験の初期に得たヒト血漿中ピルトブルチニブ濃度の測定には、TM18-483 分析法（LOXO-305-DMPK-026）を用いた。その後、臨床試験の血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲を考慮して、TM19-569 分析法（LOXO-305-DMPK-042）を開発し、18001 試験の残りの検体及びすべての臨床薬理試験で採取された検体のヒト血漿中ピルトブルチニブ濃度の測定に使用した。これらの分析法は、[redacted]で開発されバリデートされた。分析法の定量範囲は、TM18-483 分析法では 1.00～1000 ng/mL であったのに対し、TM19-569 分析法では 20.0～20000 ng/mL に変更された。いずれの分析法でも、ピルトブルチニブの測定には HPLC/MS/MS を用い、関連するガイドラインに従ってバリデートされた。

臨床試験で採取した検体の長期凍結保存を可能とするために、血漿中ピルトブルチニブの長期安定性を検討する、以下の 3 つのバリデーション試験（[redacted]）を実施した。

LOXO-305-DMPK-045	LOXO-305-DMPK-080	LOXO-305-DMPK-085

選択された併用薬剤、その代謝物、又はその両方の存在下での血漿中ピルトブルチニブ分析法の特異性を評価するため、並びに、ピルトブルチニブの存在下での他の薬剤の測定に使用する生体試料中分析法の特異性を評価するために、以下の追加のバリデーション試験（[redacted]）を実施した。

LOXO-305-DMPK-043	LOXO-305-DMPK-044	LOXO-305-DMPK-050
LOXO-305-DMPK-051	LOXO-305-DMPK-053	LOXO-305-DMPK-054
LOXO-305-DMPK-055	LOXO-305-DMPK-057	LOXO-305-DMPK-058
LOXO-305-DMPK-059	LOXO-305-DMPK-066	LOXO-305-DMPK-068
LOXO-305-DMPK-069	LOXO-305-DMPK-070	LOXO-305-DMPK-071
LOXO-305-DMPK-073	LOXO-305-DMPK-074	LOXO-305-DMPK-075
LOXO-305-DMPK-076	LOXO-305-DMPK-077	LOXO-305-DMPK-084

18001 試験及び LOXO-BTK-20021 試験で得られたヒト血漿中のピルトブルチニブの代謝物 M1（LSN3828720）の測定には、TM21-667 分析法（LOXO-305-DMPK-067 [redacted]）

を用いた。この分析法は、ピルトブルチニブの代謝物 M1 の測定に HPLC/MS/MS を用い、関連するガイドラインに従ってバリデートされた。

臨床薬理試験、生物薬剤学試験、及び後期臨床試験で採取した検体のピルトブルチニブを適切に評価するため、TM18-483 分析法と TM19-569 分析法のクロスバリデーション（LOXO-305-DMPK-087）を [redacted] で実施した。ヒト K_2EDTA 血漿中のピルトブルチニブ濃度の測定には、アセトニトリル沈殿法及び HPLC/MS/MS を用いた。TM18-483 分析法と TM19-569 分析法のクロスバリデーション試験の結果は判定基準を満たした（表 2.7.1.4-14）。

バリデーション結果を含むすべての分析法の詳細な生物製剤学試験報告書を第 5.3.1.4 項に添付する。

2.7.1.1.3 分析法の概観

TM18-483 分析法では、内部標準物質として $^{13}C,D_3$ ピルトブルチニブを血漿検体と混合し、アセトニトリルで抽出した。HPLC による分離は、グラジエント溶出法並びに 1%ギ酸溶液と 1%ギ酸溶液／アセトニトリルからなる移動相を用いて、50°C の条件で行った。MS/MS 分析は、陽イオンモードでのエレクトロスプレーイオン化法で行った。ピルトブルチニブ濃度が 3.00、50.0、及び 800 ng/mL の品質管理試料を分析し、各回の分析法の性能を確認した。定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。本分析法の詳細を、表 2.7.1.4-1 に示した。

TM19-569 分析法では、内部標準物質として $^{13}C,D_3$ ピルトブルチニブを血漿検体と混合し、アセトニトリルで抽出した。HPLC による分離は、グラジエント溶出法並びに 1%ギ酸溶液と 1%ギ酸溶液／アセトニトリルからなる移動相を用いて、50°C の条件で行った。MS/MS 質量分析は、陽イオンモードでのエレクトロスプレーイオン化法で行った。60.0、600、及び 16000 ng/mL のピルトブルチニブ濃度の品質管理試料を分析し、各回の分析法の性能を確認した。定量範囲は 20.0～20000 ng/mL であった。本分析法の詳細を、表 2.7.1.4-2 に示した。

代謝物 M1（LSN3828720）（表 2.7.1.4-3）、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール（表 2.7.1.4-4）、ミダゾラム及びαヒドロキシミダゾラム（表 2.7.1.4-5）、コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III（表 2.7.1.4-6）、オメプラゾール（表 2.7.1.4-7）、S-ワルファリン（表 2.7.1.4-8）、カフェイン及びパラキサンチン（表 2.7.1.4-9）、モキシフロキサシン（表 2.7.1.4-10）、レパグリニド（表 2.7.1.4-11）、ジゴキシン（表 2.7.1.4-12、表 2.7.1.4-13）、並びにロスバスタチン（表 2.7.1.4-15）の存在下での、血漿中ピルトブルチニブの定量及び安定性に対する影響の評価のため、追加の選択性及びマトリックス安定性試験を実施した。これらの試験はロスバスタチン（[redacted]）を除き、[redacted] で実施された。

分析法の改良及びクロスバリデーション試験の結果の要約を表 2.7.1.4-14 に示した。

2.7.1.1.4 *In vitro* 及び *in vivo* での製剤特性の概観

2.7.1.1.4.1 *In vitro* での製剤特性

In vitro での製剤特性は第 3.2.P.2 項に示す。

2.7.1.1.4.2 In vivo での製剤特性

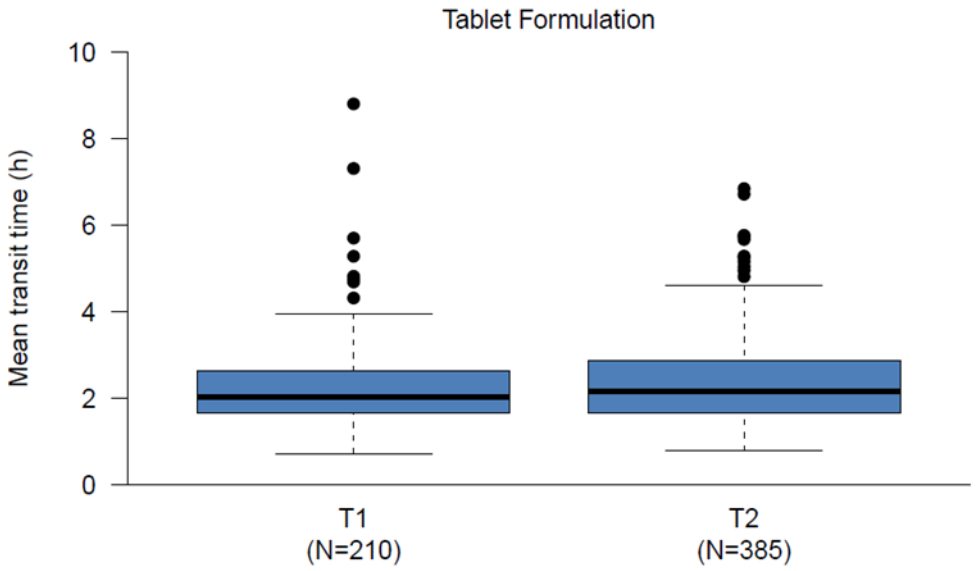
ピルトブルチニブの PK を臨床薬理プログラムで評価し、第 2.7.2 項に要約した。18001 試験の造血器腫瘍患者及び健康被験者に投与したピルトブルチニブの用法及び用量を以下に示す。

- 健康被験者を対象に 200～900 mg を単回投与
- 健康被験者を対象に 200 mg を QD 反復投与
- 造血器腫瘍患者を対象に 25～300 mg を QD 反復投与

ピルトブルチニブは中程度の速度で吸収され、投与後 15 分以内に血漿中に認められ、約 2 時間後に最高濃度に達した。ピルトブルチニブは 25～300 mg QD の用量範囲で線形性の PK を示した。吸収トランジットコンパートメントを伴う母集団 PK モデルより吸収速度の指標として算出した MTT 及び CL/F は用量に依存しなかった。また、MTT 及び CL/F は経時的な変化を示さず、ピルトブルチニブの PK は QD 反復投与で線形性であることが示された。

ピルトブルチニブの曝露量は、造血器腫瘍患者を対象に 25～300 mg を QD 反復投与したとき用量に比例して増加した。健康被験者を対象に 300～900 mg を単回投与したとき、AUC は用量に比例して増加した。C_{max} は、300～800 mg の用量範囲では用量に比例して増加したが、より高用量の 300～900 mg の用量範囲では用量比を下回った。MTT 及び CL/F の個体間変動は中程度であった。

T1 錠又は T2 錠を投与した造血器腫瘍患者を対象とした 18001 試験の母集団 PK 解析で、両製剤間の MTT（吸収速度の指標）及びバイオアベイラビリティ（吸収量の指標）は同程度であった（図 2.7.1.1-1）。したがって、ピルトブルチニブの PK は、T1 錠から T2 錠の処方変更による影響を受けないと考えた。



Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.1.1-1　18001 試験の造血器腫瘍患者を対象とした母集団 PK 解析に基づく MTT の推定値（T1 錠又は T2 錠により層別）（LOXO-305-DMPK-081）

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

健康被験者を対象としたピルトブルチニブの生物薬剤学的特性を明らかにするために、溶出試験、並びに表 2.7.1.2-1 に示す 5 つの臨床試験を実施した。これらの試験デザイン概要及び結果の要約を表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-1　臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧

Study Number	**Study Title**	**CSR**	**試験デザイン及び結果の要約**
LOXO-BTK-20007	A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [^{14}C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects	第 5.3.1.1.1 項	第 2.7.6.2 項
LOXO-BTK-20014	A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	第 5.3.1.1.2 項	第 2.7.6.3 項
LOXO-BTK-20009	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of LOXO-305 in Healthy Subjects	第 5.3.1.1.3 項	第 2.7.6.4 項
LOXO-BTK-20017	A Phase 1, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	第 5.3.3.1.1 項	第 2.7.6.6 項
LOXO-BTK-21050	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets	第 5.3.1.2.1 項	第 2.7.6.5 項

表 2.7.1.2-2　臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID][a]	Participants / Type (# Male / # Female) (Age Range)	Pirtobrutinib Geometric Mean (%GCV)			
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
LOXO-BTK-20007	Metabolism	Single-Dose	200 mg pirtobrutinib (Solution [^{14}C-pirtobrutinib containing approximately 200 µCi], Oral, Fasted) [[redacted], [redacted] (^{14}C)]	4 Healthy Participants (4 Males) (35 to 43 years)	*Plasma Pirtobrutinib*			
					3530 (8.8)	1.80[b] (1.50, 3.00)	75300 (14.8)	17.8 (2.26)
					Plasma Total Radioactivity			
					4280 (7.7)	1.80[b] (1.50, 4.00)	111000 (15.8)	25.3 (4.76)
	Absolute Bioavailability	Simultaneous	200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, Fasted) [[redacted]]	5 Healthy Participants (5 Males) (19 to 32 years)	4490 (19.2)	5.00[b] (2.03, 5.00)	105000 (28.1)	18.7 (1.68)
			20 µg pirtobrutinib (Solution [^{14}C-pirtobrutinib containing approximately 1 µCi], IV, Fasted) [[redacted]]		994[b] (31.6)	0.167[b] (0.0333, 12.0)	13700[c] (29.0)	17.6[c] (1.24)
LOXO-BTK-20014	Proton Pump Inhibitor/Food Effect	Crossover	200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, Fasted) [[redacted]]	10 Healthy Participants (7 Males / 3 Females) (27 to 55 years)	5450 (31.7)	2.50[b] (1.50-4.00)	90200 (17.6)	20.2 (4.24)
			200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, Fed) [[redacted]]		4340 (16.6)	3.00[b] (1.00-4.00)	86100 (18.9)	21.5 (5.75)
			Multiple dose omeprazole + 200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, Fasted) [[redacted]]		5490 (16.7)	2.25[b] (1.50-3.00)	101000 (16.8)	19.7 (2.87)
LOXO-BTK-20009	Food Effect	Crossover	200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, Fasted) [[redacted]]	20 Healthy Participants (16 Males / 4 Females) (24 to 49 years)	4200 (18.6)	3.00[b] (1.50-4.05)	85100 (25.0)	18.4 (22.2)
			200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, High-Fat Meal) [[redacted]]		3250 (35.9)	4.00[b] (2.50-8.00)	79000 (48.3)	19.2 (25.4)
LOXO-BTK-20017	Safety and PK	Single-Dose	300 mg pirtobrutinib (12 × 25 mg tablets, Oral) [[redacted]]	6 Healthy Participants (2 Males / 4 Females) (24 to 55 years)	6600 (28.7)	3.25[b] (1.50-7.00)	144000 (30.1)	19.0 (28.4)
			600 mg pirtobrutinib (24 × 25 mg tablets, Oral) [[redacted]]	6 Healthy Participants (4 Males / 2 Females) (26 to 47 years)	9050 (65.9)	2.75[b] (2.00-4.00)	260000 (100)	20.2 (7.71)
			800 mg pirtobrutinib (32 × 25 mg tablets, Oral) [[redacted]]	6 Healthy Participants (6 Males) (21 to 53 years)	13700 (32.8)	3.00[b] (2.50-7.00)	382000 (16.9)	21.9 (16.3)
			900 mg pirtobrutinib (36 × 25 mg tablets, Oral) [[redacted]]	6 Healthy Participants (4 Males / 2 Females) (25 to 40 years)	13000 (27.1)	4.01[b] (2.50-9.00)	492000 (26.9)	20.7 (11.2)

LOXO-BTK-21050	Relative Bioavailability	Crossover	200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, test) [redacted]	28 Healthy Participants (25 Males / 3 Females) (22 to 55 years)	3980 (24.2)	2.50[b] (0.750-6.00)	84700 (24.4)	19.0 (20.3)
			200 mg pirtobrutinib (2 × 100 mg tablets, Oral, reference) [redacted]		3960 (23.3)	2.50[b] (0.500-6.00)	82000 (35.5)	18.9 (21.2)

a All studies used the T2 tablet formulation except for LOXO-BTK-20014.

b median (range)

c ^{14}C-pirtobrutinib; units for [^{14}C]-pirtobrutinib $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} are pg*h/mL and pg/mL, respectively.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; BTK = Bruton's Tyrosine Kinase; C_{max} = maximum observed drug concentration; GCV = geometric coefficient of variation; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma.

2.7.1.2.1　LOXO-BTK-20007 試験

2.7.1.2.1.1　試験デザインの概観（LOXO-BTK-20007 試験）

試験タイトル
健康男性被験者を対象に、^{14}C-ピルトブルチニブの吸収、代謝、排泄、及び絶対的バイオアベイラビリティを検討した、非盲検、2 パートの第 1 相試験
試験計画概観
LOXO-BTK-20007 試験は健康男性被験者を対象に、^{14}C-ピルトブルチニブの吸収、代謝、排泄、及び絶対的バイオアベイラビリティを検討するための、マイクロトレーサーデザインを用いた、非盲検、非無作為化、2 パートの試験であった。 ● パート 1：約 200 µCi を含有する ^{14}C-ピルトブルチニブ 200 mg の経口溶液を単回経口投与したときの、ピルトブルチニブの吸収、代謝、及び排泄を評価、並びにピルトブルチニブの代謝物を同定及び特性を評価することを目的としてデザインした。 ● パート 2：ピルトブルチニブ錠 200 mg を単回経口投与した 2 時間後に、約 1 µCi の放射性マイクロトレーサーを含有する ^{14}C-ピルトブルチニブ 100 µg 未満を単回静脈内投与したときの、ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ、血漿中総放射能濃度、^{14}C-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中排泄量、並びに ^{14}C-ピルトブルチニブ及び総放射能の糞便中排泄量を評価することを目的としてデザインした。 パート 1 及びパート 2 のいずれでも、一晩絶食後、Day 1 に治験薬を投与した。パート 1 の参加者はパート 2 に参加せず、パート 2 の参加者はパート 1 に参加しなかった。 血液、血漿、尿、及び糞便検体を、パート 1 では Day 12 まで、パート 2 では Day 9 まで採取した。

2.7.1.2.1.2　PK の結果（LOXO-BTK-20007 試験、パート 1）

2.7.1.2.1.2.1　血漿中のピルトブルチニブ並びに血漿中及び全血中の総放射能の PK

約 200 µCi を含有する ^{14}C-ピルトブルチニブ 200 mg の単回経口投与後、ピルトブルチニブは速やかに吸収され、総放射能は速やかに血漿中及び全血中に認められた。血漿中のピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 17.7 時間であり、血漿中及び全血中の総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 25.0 及び 21.6 時間であった。血漿中に存在する主な形はピルトブルチニブであり、血漿中総放射能の約 70%がピルトブルチニブであった。赤血球と放射能の関連性は低かった。

2.7.1.2.1.2.2　マスバランス及び排泄

最終収集時点までに回収された放射能の割合（n=4）の平均値は、尿中で 57.0%であり、糞便中で 37.3%であった。回収された放射能の大部分（90.8%）は、投与後 120 時間以内に排泄された。投与後 360 時間以内に尿中及び糞便中から回収された総放射能の平均値は 94.3%であった。

2.7.1.2.1.2.3 代謝物のプロファイル及び特性

2.7.1.2.1.2.3.1 血漿中代謝物

未変化体ピルトブルチニブは 0～96 時間に採取した血漿検体をプールして評価したときの血漿中の主要な投与放射能関連成分であり、循環血中の総放射能の 86.7%（平均値）を占めた。未変化体ピルトブルチニブの他に、3 種類の微量代謝物（M1：酸化的ピラゾール開環代謝物、M2：直接 N-グルクロニド代謝物、M4：モノ-オキシグルクロニド代謝物）が血漿中に認められ、それぞれ循環血中の総放射能の 7.8%、3.3%、及び 2.3%（いずれも平均値）を占めた。

探索的に評価した血漿中の未変化体ピルトブルチニブ及び代謝物の PK プロファイルから、M1 の $t_{1/2}$ は未変化体ピルトブルチニブより長く、グルクロニド代謝物である M2 及び M4 の $t_{1/2}$ は未変化体ピルトブルチニブと同程度であることが確認された。

2.7.1.2.1.2.3.2 尿中及び糞便中の代謝物

尿中及び糞便中から回収された未変化体ピルトブルチニブはそれぞれ投与量の 10%及び 18.2%であり、ピルトブルチニブの大部分が代謝により消失したことが示された。尿中に最も多く認められた薬物関連代謝物は M2 であり、投与後 0～96 時間に投与量の 20.3%～24.1%が認められた。カルボン酸代謝物である M16 及びベンジルアミン代謝物である M18 は、それぞれ投与量の 6.3%～6.6%及び 4.6%～5.9%であった。残りの代謝物は、オキシグルクロニド代謝物である M3、モノ-オキシグルクロニド代謝物である M4、デスメチルグルクロニド代謝物である M12、オキシ硫酸代謝物である M15、カルボン酸グルクロニド代謝物である M17、及びオキシピルトブルチニブ代謝物である M19 であり、それぞれ投与量の 5%未満であった。

経口投与後のピルトブルチニブの主要な代謝経路は、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合であった。ピルトブルチニブの推定代謝経路を図 2.7.1.2-1 に示す。

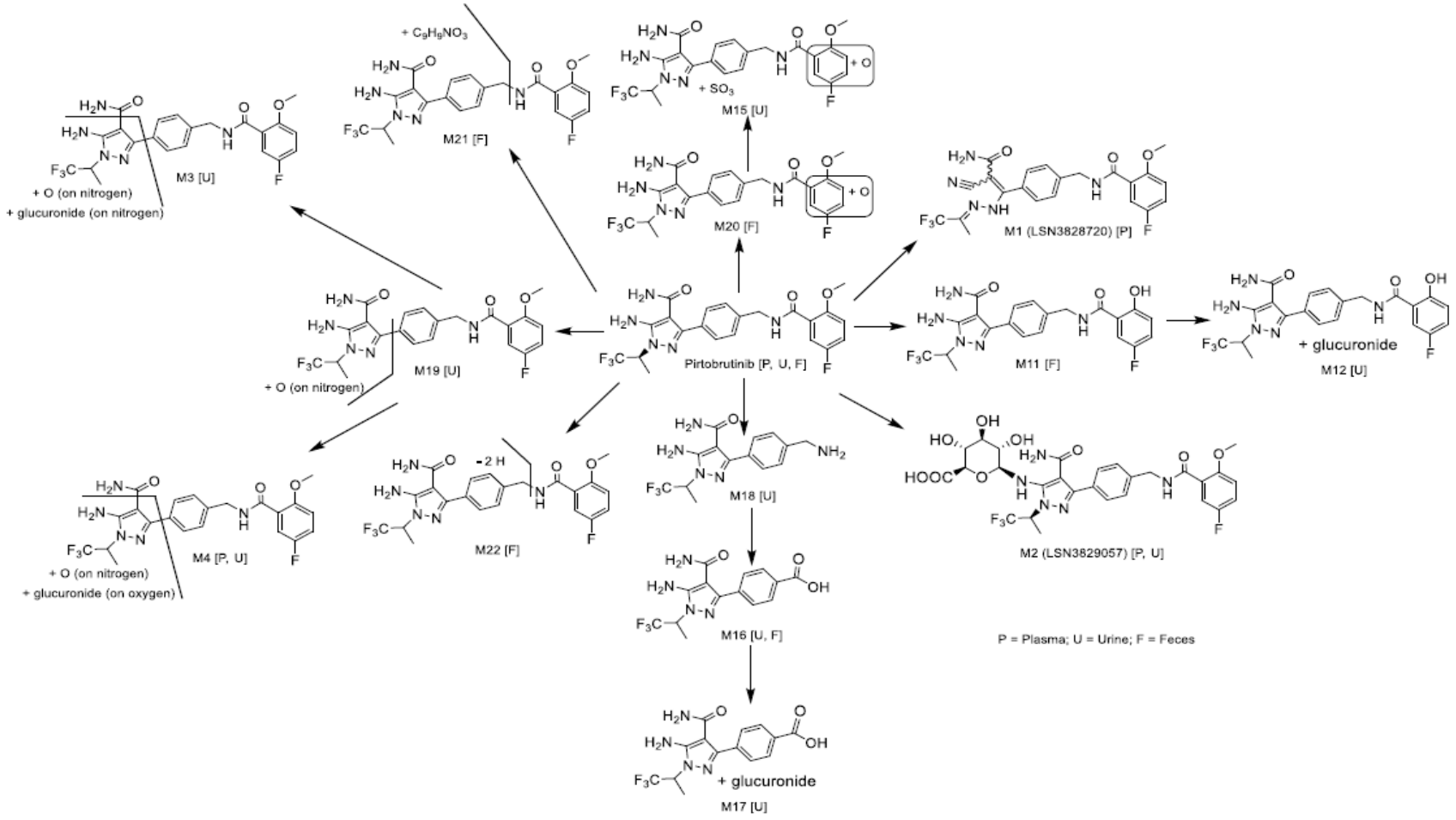


図 2.7.1.2-1　ピルトブルチニブの推定代謝経路

2.7.1.2.1.3 PK の結果（LOXO-BTK-20007 試験、パート 2）

2.7.1.2.1.3.1 血漿中のピルトブルチニブ、^{14}C-ピルトブルチニブ、及び総放射能の PK

パート 2 では、ピルトブルチニブの経口投与と、^{14}C-ピルトブルチニブの静脈内投与を行った。

ピルトブルチニブ 200 mg を 100 mg 錠 2 錠として単回経口投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は投与後 5 時間（2.03～5.00 時間）であった。この t_{max} は、パート 1 でピルトブルチニブを経口液剤として投与したときの t_{max} の中央値である 1.8 時間よりも遅かった。C_{max} に達した後、ピルトブルチニブは血漿中から $t_{1/2}$（幾何平均値［最小値～最大値］）18.6 時間（16.8～20.3 時間）で消失した。この $t_{1/2}$ は、パート 1 でピルトブルチニブを経口液剤として投与したときのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値である 17.7 時間と同程度であった。

約 1 μCi の放射能を含有する ^{14}C-ピルトブルチニブ 100 μg 未満を静脈内投与（実際の ^{14}C-ピルトブルチニブの静脈内投与量は 22.07～22.59 μg）をしたとき、^{14}C-ピルトブルチニブの C_{max} は静脈内投与終了約 10 分後に認められた。12 時間まで観察したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は、0.167 時間（0.0333～12.0 時間）であった。C_{max} に達した後、^{14}C-ピルトブルチニブは $t_{1/2}$（幾何平均値［最小値～最大値］）17.6 時間（15.9～18.8 時間）で血漿中から消失した。この ^{14}C-ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ は、ピルトブルチニブを経口投与したときのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ と同程度であった。

^{14}C-ピルトブルチニブを静脈内投与後、血漿中の放射能は ^{14}C-ピルトブルチニブと同時期に最高濃度に達し、血漿中総放射能の t_{max} 中央値（最小値～最大値）は 0.167 時間（0.0333～0.167 時間）であった。血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）は 36.5 時間（28.3～54.0 時間）であり、血漿中の ^{14}C-ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ より長かった。血漿中の総放射能は、5 例全例で投与 192 時間後まで定量可能であった。

静脈内投与後に対する経口投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比に基づくピルトブルチニブの F の幾何平均値は 85.5%であり、各被験者の F の範囲は 75.9%～90.9%であった。

2.7.1.2.1.3.2 マスバランス及び排泄（^{14}C-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中及び糞便中排泄）

約 1 μCi の放射能を含有する ^{14}C-ピルトブルチニブ 100 μg 未満を静脈内投与したとき、^{14}C-ピルトブルチニブの累積排泄率の幾何平均値は尿中で 7.12%、糞便中で 13.5%であり、主要排泄経路は糞便中であった。

192 時間までに尿中及び糞便中に排泄された総放射能の回収率の幾何平均値（n=5）は 86.6%であった。総放射能の主要排泄経路は尿であり、尿中及び糞便中に排泄された総放射能の幾何平均値はそれぞれ 63.1%及び 22.3%であった。

要約すると、ピルトブルチニブの F の幾何平均値は 85.5%であった。ピルトブルチニブ経口投与後の代謝経路には、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合が関与していた。尿中及び糞便中のピルトブルチニブの回収率はそれぞれ 10%及び 18.2%であった。M2 は尿中に最も多く認められた投与放射能関連成分であり、0～96 時間に投与量の 20.3%～24.1%が尿中に認められた。^{14}C-ピルトブルチニブの累積排泄率は、尿中で約 7.1%、糞便中で 13.5%であった。

2.7.1.2.2 LOXO-BTK-20014 試験

2.7.1.2.2.1 試験デザインの概観（LOXO-BTK-20014 試験）

試験タイトル

健康成人被験者を対象に、ピルトブルチニブの PK に対する食事及びプロトンポンプ阻害薬の影響を評価するための、非盲検、無作為化、2 群 3 期クロスオーバー、第 1 相試験

試験計画概観

LOXO-BTK-20014 試験は、非盲検、無作為化、2 群 3 期クロスオーバー、第 1 相試験であった。本試験の PK に関する目的を以下に示す。

- 健康成人被験者を対象に、空腹時及び標準食の食後にピルトブルチニブを投与したときの、ピルトブルチニブの PK に対する食事の影響を評価すること
- 健康成人被験者を対象に、プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）反復投与後にピルトブルチニブを投与したときの、ピルトブルチニブの PK に対する胃内 pH 変化の影響を評価すること

本試験は、健康成人被験者でのピルトブルチニブの PK プロファイルに影響を及ぼす可能性のある投与条件を評価することを目的とした。食後（標準食［炭水化物：約 50%、脂肪：約 30%、及びタンパク質：約 20%］）に T1 錠を投与したときの、ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事の影響を、空腹時投与の PK と比較して評価した。この標準食は日常的に摂取する通常の食事と同等のものと考えた。ピルトブルチニブの T2 錠を用いた空腹時に対する高脂肪食の影響は別の LOXO-BTK-20009 試験で評価した。

試験製剤は 200 mg ピルトブルチニブ錠（T1 錠、100 mg 錠を 2 錠）及び 40 mg オメプラゾール徐放性カプセルであった。

以下の 3 投与の処置を 2 つの投与順（ABC 又は BAC）で実施した。

投与 A	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時*1 に単回経口投与した。
投与 B	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg を標準食朝食の食後*2 約 30 分後に単回経口投与した。
投与 C	Day 15、Day 16、及び Day 17 に、8 時間以上の絶食下で、オメプラゾール 40 mg を QD 反復経口投与（オメプラゾールを投与した約 1 時間後に標準食朝食を摂取）した。Day 18 にオメプラゾール 40 mg の経口投与と併用してピルトブルチニブ 200 mg を絶食下で単回経口投与した。

*1 空腹時：被験者は Day 1 のピルトブルチニブ投与の 10 時間以上前から一晩絶食し、投与 4 時間後まで絶食を継続した
*2 食後：被験者は標準朝食を 30 分以内にすべて摂取することとした

血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定するため、各投与期のピルトブルチニブ投与直前から投与後 168 時間まで、PK 評価用血液検体を経時的に採取した。

PK の比較には自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）を用いた。

ピルトブルチニブを単回投与したときの PK に対する食事の影響を、投与 B（test）と投与 A

（reference）のピルトブルチニブの PK を比較して評価した。
ピルトブルチニブを単回投与したときの PK に対するオメプラゾール反復投与の影響を、投与 C（test）に対する投与 A（reference）のピルトブルチニブの PK を比較して評価した。

2.7.1.2.2.2　PK の結果（LOXO-BTK-20014 試験）

ピルトブルチニブを空腹時又は食後に単独投与、並びに空腹時にオメプラゾールの経口投与と併用投与したときの算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度-時間プロファイルを図 2.7.1.2-2（投与後 168 時間まで）及び図 2.7.1.2-3（投与後 0～24 時間）に示す。ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールの影響を統計学的に評価した結果を、それぞれ表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に示す。

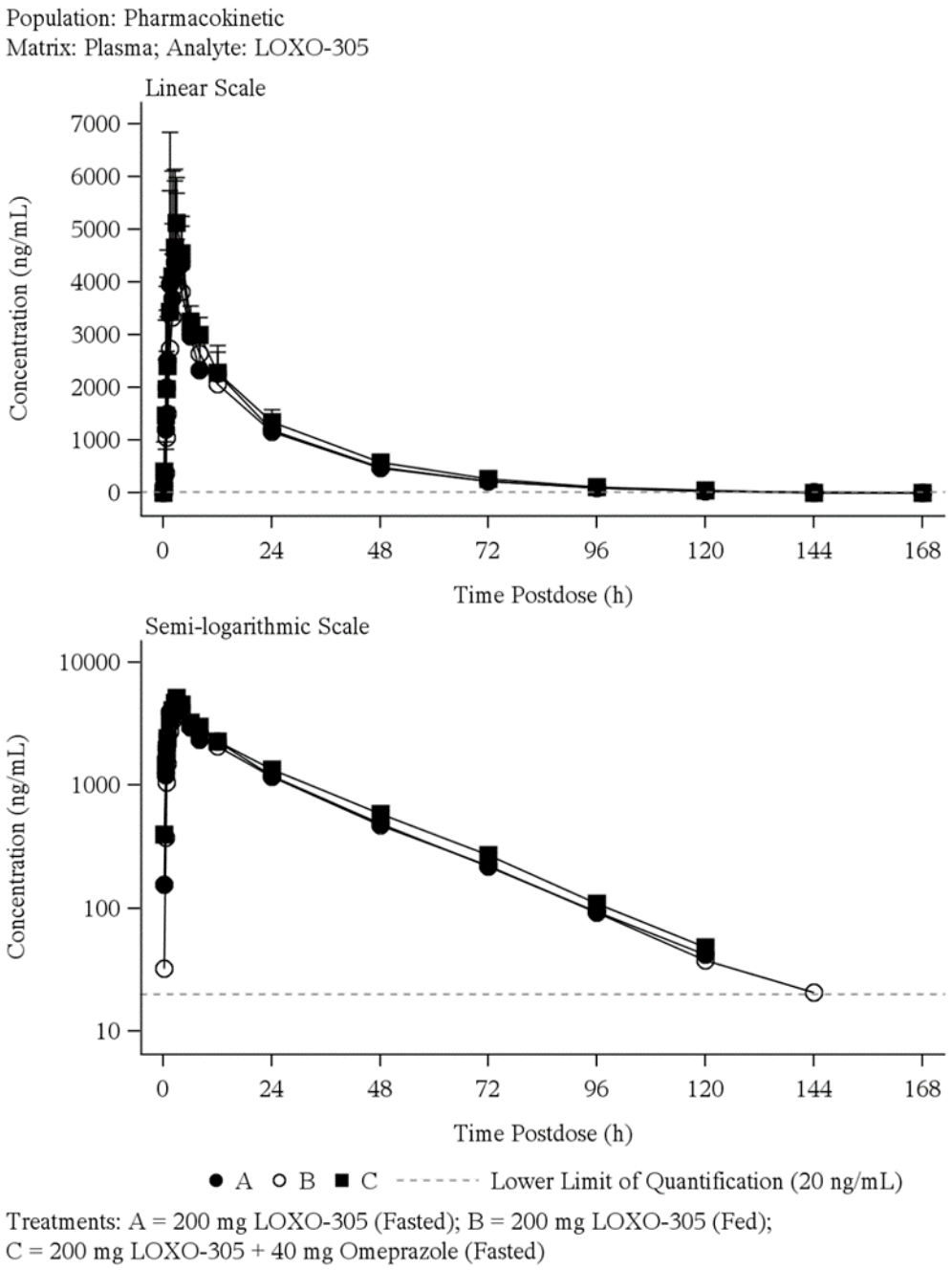


図 2.7.1.2-2　ピルトブルチニブを単回経口投与したときの投与後 168 時間までの血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20014 試験）

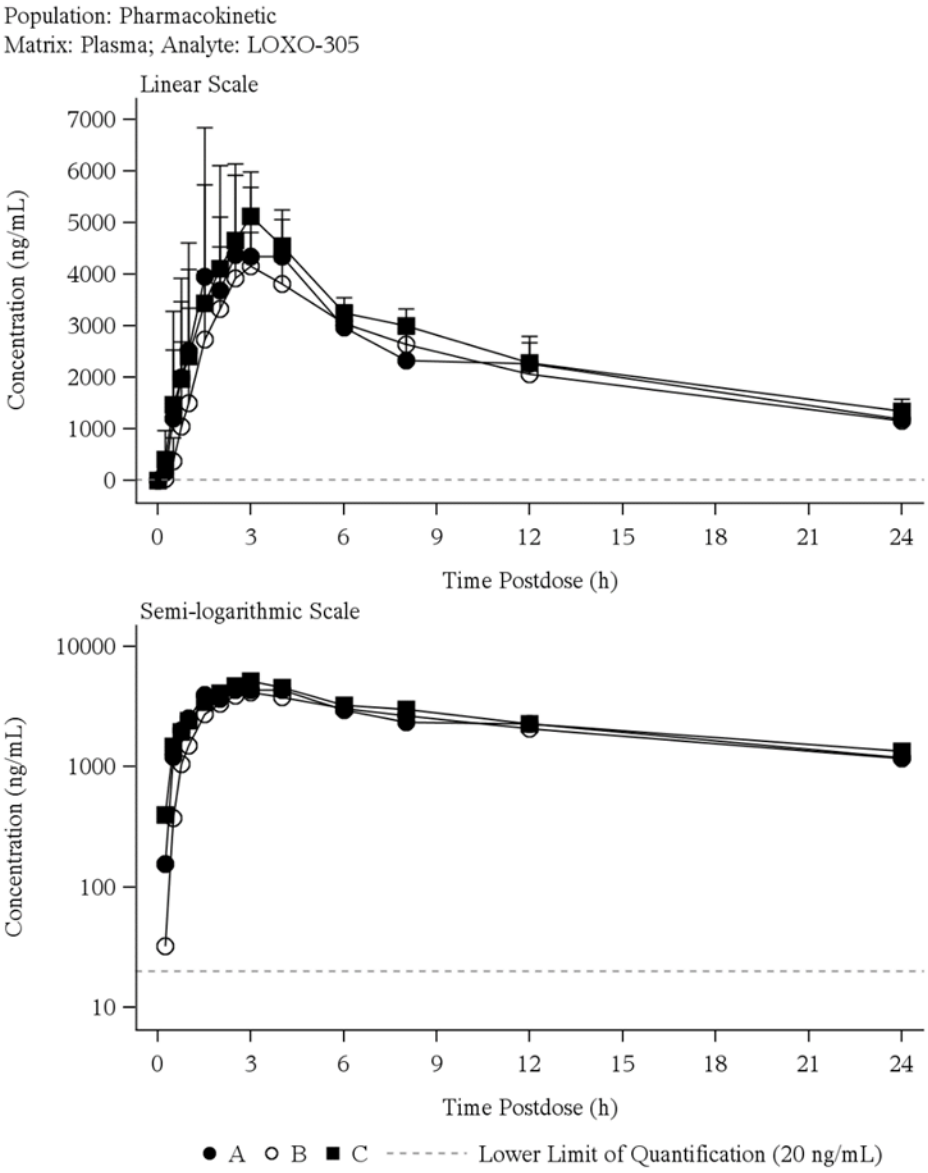


図 2.7.1.2-3　ピルトブルチニブを単回経口投与したときの 0～24 時間の血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20014 試験）

表 2.7.1.2-3　ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時又は食後（標準食朝食）に単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20014 試験）

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Comparison: B (Test) vs A (Reference)

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	55100		
	B (Test)	10	51900	0.943 (0.879, 1.01)	9.00
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	89400		
	B (Test)	10	85100	0.952 (0.871, 1.04)	11.5
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	90200		
	B (Test)	10	86100	0.954 (0.874, 1.04)	11.3
C_{max} (ng/mL)	A (Reference)	10	5450		
	B (Test)	10	4340	0.796 (0.678, 0.935)	20.9

Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); B = 200 mg LOXO-305 (Fed)

Model: ln (parameter) = treatment sequence + treatment + subject(treatment sequence) + random error, with subject (treatment sequence) fitted as a random effect

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratios; n = number of subjects with valid observations.

表 2.7.1.2-4　ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単剤又はオメプラゾール反復投与の併用下で単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20014 試験）

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Comparison: C (Test) vs A (Reference)

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	55100		
	C (Test)	10	59900	1.09 (1.01, 1.16)	9.00
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	89400		
	C (Test)	10	99600	1.11 (1.02, 1.22)	11.5
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	A (Reference)	10	90200		
	C (Test)	10	101000	1.11 (1.02, 1.22)	11.3
C_{max} (ng/mL)	A (Reference)	10	5450		
	C (Test)	10	5490	1.01 (0.858, 1.18)	20.9

Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); C = 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted)

Model: ln (parameter) = treatment sequence + treatment + subject (treatment sequence) + random error, with subject (treatment sequence) fitted as a random effect

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratios; n = number of subjects with valid observations.

自然対数変換した PK パラメータを用いた統計学的な比較結果を示す。

- ピルトブルチニブの空腹時投与（reference）と標準食摂取後のピルトブルチニブ投与（test）を比較した結果、ピルトブルチニブ投与前の標準食摂取によるピルトブルチニブの AUC に対する影響はなかった。標準食の食後投与（test）では、空腹時投与（reference）よりも、ピルトブルチニブの C_{max} が約 20%低下し（表 2.7.1.2-3）、t_{max} の中央値が 0.5 時間遅延した。
- オメプラゾール 40 mg の QD 投与（test）による胃内 pH の上昇は、ピルトブルチニブ単独投与（reference）よりも、ピルトブルチニブの吸収に影響を及ぼさなかった。AUC の平均値は約 9%～11%の若干の増加が認められたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えた（表 2.7.1.2-4）。

要約すると、空腹時及び食後いずれでも、ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与したときの AUC に及ぼす影響は認められなかった。また、ピルトブルチニブの空腹時での曝露量は、プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールの投与による臨床的に意味のある影響を受けなかった。これらの結果から、ピルトブルチニブは、食事摂取の有無及び胃酸分泌抑制薬併用の有無に関わらず、用法及び用量を調節せずに投与できると考えた。

2.7.1.2.3 LOXO-BTK-20009 試験

2.7.1.2.3.1 試験デザインの概観（LOXO-BTK-20009 試験）

試験タイトル

健康被験者を対象に、ピルトブルチニブを単回経口投与したときの PK に対する食事の影響を評価するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、第 1 相試験

試験計画概観

LOXO-BTK-20009 試験は、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、第 1 相試験であった。本試験の主要目的は、健康成人被験者を対象に、ピルトブルチニブを空腹時及び食後に単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK に及ぼす高脂肪朝食の影響を評価することであった。本試験では、規制ガイドラインに準じて、市販用製剤の T2 錠を用いた。

試験製剤はピルトブルチニブ 100 mg 錠（T2 錠）であった。ピルトブルチニブ 100 mg 錠 2 錠を用い合計 200 mg を投与した。

以下の 2 投与を 2 つの投与順（AB 又は BA）で実施する。

投与 A	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を空腹時*1 に単回経口投与。
投与 B	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を高脂肪朝食の食後*2 約 30 分後に単回経口投与。

*1 空腹時：被験者は Day 1 のピルトブルチニブ投与の 10 時間以上前から一晩絶食し、投与 4 時間後まで絶食を継続した

*2 食後：被験者は高脂肪朝食を 30 分以内にすべて摂取することとした。高脂肪朝食は、バタートースト 2 切れ、バターで揚げた卵 2 個、ベーコン 2 切れ、ハッシュブラウンポテト 4 オンス、牛乳 240 mL で構成され、総カロリー約 800～1000 kcal、タンパク質約 150 kcal、炭水化物約 250 kcal、脂質約 500～600 kcal であった。

血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定するため、投与 A 及び投与 B のピルトブルチニブ投与直前から投与後 168 時間まで、PK 評価用血液検体を経時的に採取した。

PK の比較には自然対数変換した PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max}）を用いた。

ピルトブルチニブを単回投与したときの PK に対する高脂肪食の影響を、投与 A（reference）に対する投与 B（test）のピルトブルチニブの PK を比較して評価した。

2.7.1.2.3.2 PK の結果（LOXO-BTK-20009 試験）

ピルトブルチニブを空腹時又は食後に単独投与したときの算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度-時間プロファイルを図 2.7.1.2-4（投与後 168 時間まで）及び図 2.7.1.2-5（投与後 0～24 時間）に示す。ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事の影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.1.2-5 に示す。ピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK パラメータを表 2.7.1.2-6 に要約する。

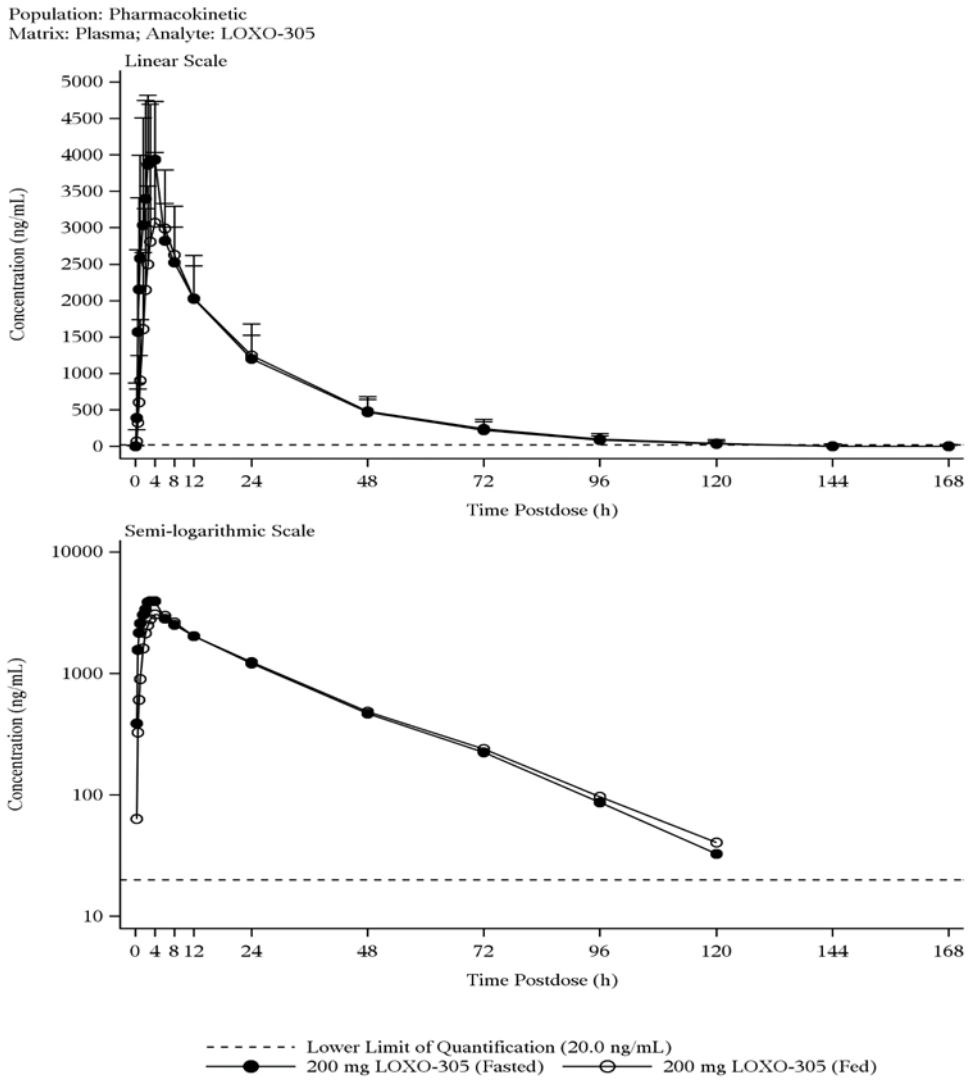


図 2.7.1.2-4　ピルトブルチニブを空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20009 試験）

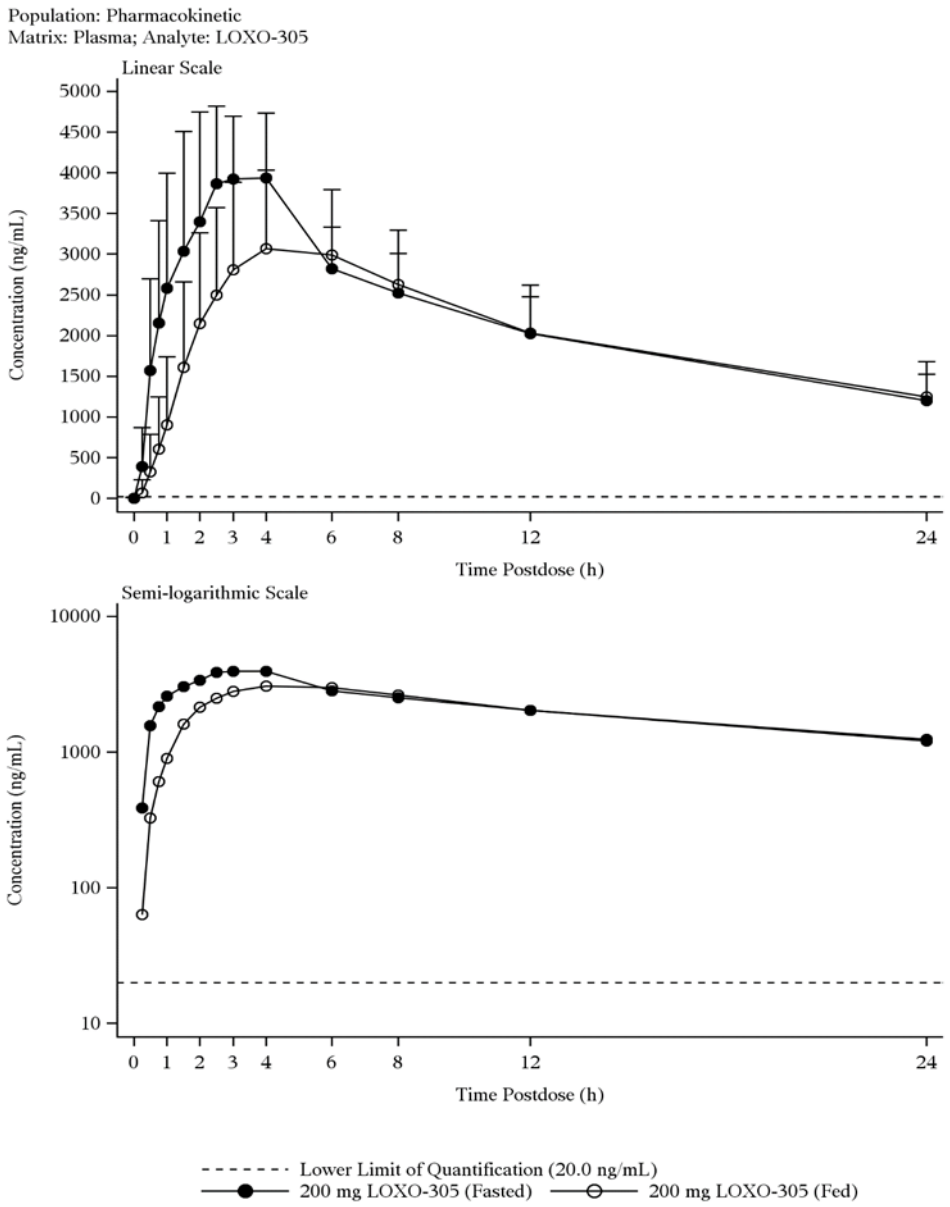


図 2.7.1.2-5　ピルトブルチニブを空腹時又は食後に単回経口投与したときの 0～24 時間の血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）
（LOXO-BTK-20009 試験）

表 2.7.1.2-5　ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20009 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	83900	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	77800	0.927 (0.800, 1.07)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	85100	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	79000	0.929 (0.805, 1.07)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 (Fasted) (Reference)	20	4200	
	200 mg LOXO-305 (Fed) (Test)	20	3250	0.775 (0.672, 0.893)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations.

Model: ln (parameter) = treatment sequence + period + treatment + participant (treatment sequence) + random error, with participant (treatment sequence) fitted as a random effect.

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

表 2.7.1.2-6　ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20009 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 (Fasted) (N = 20)	200 mg LOXO-305 (Fed) (N = 20)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	83900 (25.1) [20]	77800 (48.9) [20]
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	51700 (18.7) [20]	45500 (42.0) [20]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	85100 (25.0) [20]	79000 (48.3) [20]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.21 (43.7) [20]	1.25 (65.1) [20]
C_{max} (ng/mL)	4200 (18.6) [20]	3250 (35.9) [20]
t_{max} (h)	3.00 (1.50-4.05) [20]	4.00 (2.50-8.00) [20]
$t_{1/2}$ (h)	18.4 (22.2) [20]	19.2 (25.4) [20]
CL/F (L/h)	2.35 (25.0) [20]	2.53 (48.3) [20]
V_z/F (L)	62.5 (21.2) [20]	70.1 (43.4) [20]
MRT_{inf} (h)	24.4 (20.3) [20]	26.4 (22.3) [20]

Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for AUC_{0-inf}; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination halflife; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

自然対数変換した PK パラメータを用いた統計学的な比較結果（表 2.7.1.2-5）から、以下の結果を得た。

- ピルトブルチニブの AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、ピルトブルチニブを空腹時（reference）及び高脂肪食摂取後（test）に投与したときで、それぞれ同様であった。幾何平均値の比（test／reference）は約 0.93 であり、その 90% CI は 1 を含んだ。
- ピルトブルチニブの C_{max} は、ピルトブルチニブを高脂肪食摂取後に投与したとき（test）に、ピルトブルチニブを空腹時に投与したとき（reference）よりも約 22.5%低下した。幾何平均値の比の 90% CI は 1 を下回った（CI；0.672, 0.893）。
- t_{max} の中央値は、ピルトブルチニブを高脂肪食摂取後に投与したとき（test）（4.00 時間、最小値～最大値：2.50～8.00 時間）に、ピルトブルチニブを空腹時に投与したとき（reference）（3.00 時間、最小値～最大値：1.50～4.05 時間）よりも 1 時間遅延した。各被験者の t_{max} の分布は両投与期の間で重なった（表 2.7.1.2-6）。

健康被験者に 800～1000 kcal の高脂肪食摂取後にピルトブルチニブを経口投与したときと空腹時投与では、AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある影響は認められなかった。これらの結果から、ピルトブルチニブ経口投与前に高脂肪食を摂取しても、ピルトブルチニブの全身曝露量に影響を及ぼさず、ピルトブルチニブは食事摂取の有無に関わらず、用法及び用量を調節せずに投与できると考えた。

2.7.1.2.4 LOXO-BTK-20017 試験

2.7.1.2.4.1 試験デザインの概観（LOXO-BTK-20017 試験）

試験タイトル

健康成人被験者を対象とした、ピルトブルチニブの安全性、忍容性、及び PK を評価するための単回漸増投与、第 1 相試験

試験計画概観

LOXO-BTK-20017 試験は、非盲検、単回漸増投与、第 1 相試験であった。本試験の PK に関する目的は、健康成人被験者にピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を評価することであった。

試験製剤はピルトブルチニブ 25 mg 錠（T2 錠）であった。

各投与のピルトブルチニブの用量を以下に示す。

コホート 1	300 mg	25 mg 錠を 12 錠	4 錠ずつカプセルにまとめて 3 カプセルで投与
コホート 2	600 mg	25 mg 錠を 24 錠	4 錠ずつカプセルにまとめて 6 カプセルで投与
コホート 3	800 mg	25 mg 錠を 32 錠	4 錠ずつカプセルにまとめて 8 カプセルで投与
コホート 4	900 mg	25 mg 錠を 36 錠	4 錠ずつカプセルにまとめて 9 カプセルで投与

10 時間以上前から一晩絶食した翌朝に、各用量のピルトブルチニブを投与し、投与 4 時間後まで絶食を継続した。ピルトブルチニブは約 240 mL の水とともに内服した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定するため、各用量のピルトブルチニブ投与後 168 時間まで、PK 評価用血液検体を経時的に採取した。

自然対数変換したピルトブルチニブの PK パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）及び自然対数変換した用量を用いて、用量比例性を評価した。用量依存性評価に用いるすべてのパラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の推定値の傾きの 90% CI が 1 を含む場合、統計学的な線形関係が示され、用量に比例すると判断した。

2.7.1.2.4.2 PK の結果（LOXO-BTK-20017 試験）

ピルトブルチニブ 300、600、800、及び 900 mg を単回経口投与したときの算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度-時間プロファイル（線形及び片対数）を図 2.7.1.2-6 に示した。ピルトブルチニブ（300～900 mg）の用量比例性を統計学的に評価した結果を表 2.7.1.2-7 に示した。ピルトブルチニブ（300～800 mg）の用量比例性を統計学的に評価した結果を表 2.7.1.2-8 に示した。

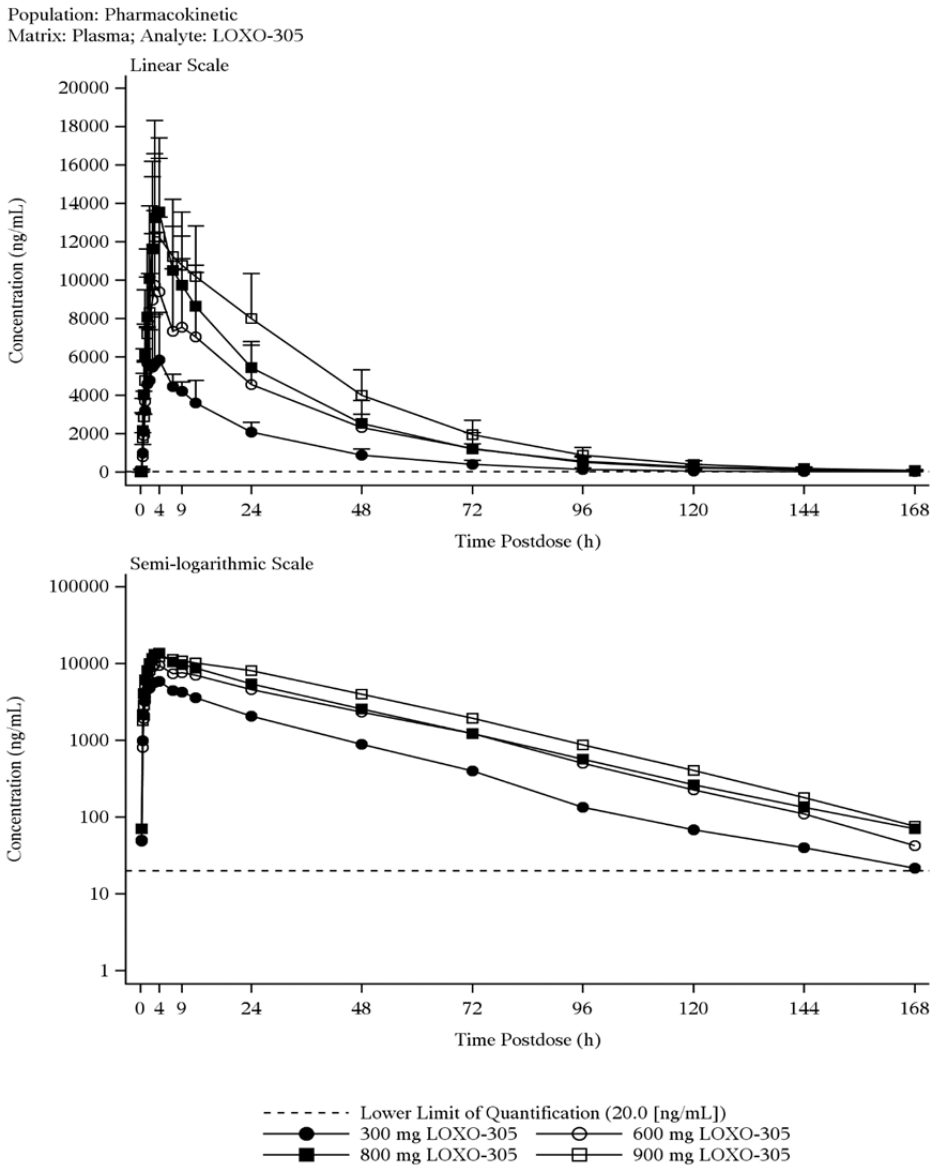


図 2.7.1.2-6　ピルトブルチニブを単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20017 試験）

ピルトブルチニブを単回経口投与したとき、血漿中ピルトブルチニブの t_{max}（中央値）の範囲は 600 mg 投与時の 2.75 時間～900 mg 投与時の 4.01 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 19.0～21.9 時間であり、いずれの用量でも概ね同様の値であった。C_{max} の傾きの推定値は 0.668 であり、1 を下回った（90% CI：0.353, 0.983）。

健康被験者にピルトブルチニブを 300～900 mg の用量範囲で単回投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}24}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は用量に比例して増加した。C_{max} は、より高用量の 300～900 mg の範囲では用量比を下回り、300～800 mg の用量範囲では用量に比例して増加した（表 2.7.1.2-7 及び表 2.7.1.2-8）。

表 2.7.1.2-7　ピルトブルチニブを単回漸増経口投与したときのピルトブルチニブの用量比例性（300～900 mg）（LOXO-BTK-20017 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Dose Range	n	Slope (90% CI)	Lack of Fit P-value
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	1.07 (0.696, 1.44)	0.8919
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	0.891 (0.562, 1.22)	0.9093
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	1.07 (0.699, 1.45)	0.8931
C_{max} (ng/mL)	300 to 900 mg	24	0.668 (0.353, 0.983)	0.8013

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time interval t; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time interval 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; n = number of subjects with valid observations

Model: ln (parameter) = intercept + slope x ln(dose) + random error

表 2.7.1.2-8　ピルトブルチニブを単回漸増経口投与したときのピルトブルチニブの用量比例性（300～800 mg）（LOXO-BTK-20017 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Dose Range	n	Slope (90% CI)	Between-subject Geometric CV	Lack of Fit P-value
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	300 to 800 mg	18	0.968 (0.462, 1.47)	55.8	0.7207
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	300 to 800 mg	18	0.845 (0.395, 1.30)	48.5	0.5592
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	300 to 800 mg	18	0.971 (0.464, 1.48)	55.9	0.7252
C_{max} (ng/mL)	300 to 800 mg	18	0.693 (0.270, 1.12)	44.5	0.3694

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation(%); n = number of subjects with valid observations.

Model: ln(parameter) = intercept + slope × ln(dose) + random error

2.7.1.2.5 LOXO-BTK-21050 試験

2.7.1.2.5.1 試験デザインの概観（LOXO-BTK-21050 試験）

試験タイトル

ピルトブルチニブ錠の PK を比較するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、第 1 相試験

試験計画概観

LOXO-BTK-21050 試験は、健康成人被験者を対象として、異なる 2 つのロットのピルトブルチニブ T2 錠を単回経口投与したときの PK を比較するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、第 1 相試験であった。本試験の主な目的は、健康成人被験者を対象に、臨床試験用のピルトブルチニブ錠（以下、Reference 錠とする）に対する市販用製剤の溶出速度が遅いロットのピルトブルチニブ錠（以下、Test 錠とする）の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

試験製剤は、100 mg ピルトブルチニブ錠（T2 錠、Test 錠［ロット番号：[redacted]］又は Reference 錠［ロット番号：[redacted]］）であった。

以下の 2 投与を 2 つの投与順（TR 又は RT）で実施した。

投与 T	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Test 錠として空腹時に単回経口投与。
投与 R	Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Reference 錠として空腹時に単回経口投与。

両製剤の PK の比較には自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）を用いた。

ピルトブルチニブ 200 mg を Reference 錠として投与したとき（投与 R）に対するピルトブルチニブ 200 mg を Test 錠として投与したとき（投与 T）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.1.2.5.2 PK の結果（LOXO-BTK-21050 試験）

ピルトブルチニブを Test 錠及び投与 Reference 錠を経口投与したときの算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度-時間プロファイルを図 2.7.1.2-7 に示した。ピルトブルチニブの PK に及ぼす製剤の影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.1.2-9 に示した。ピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK パラメータを表 2.7.1.2-10 に要約した。

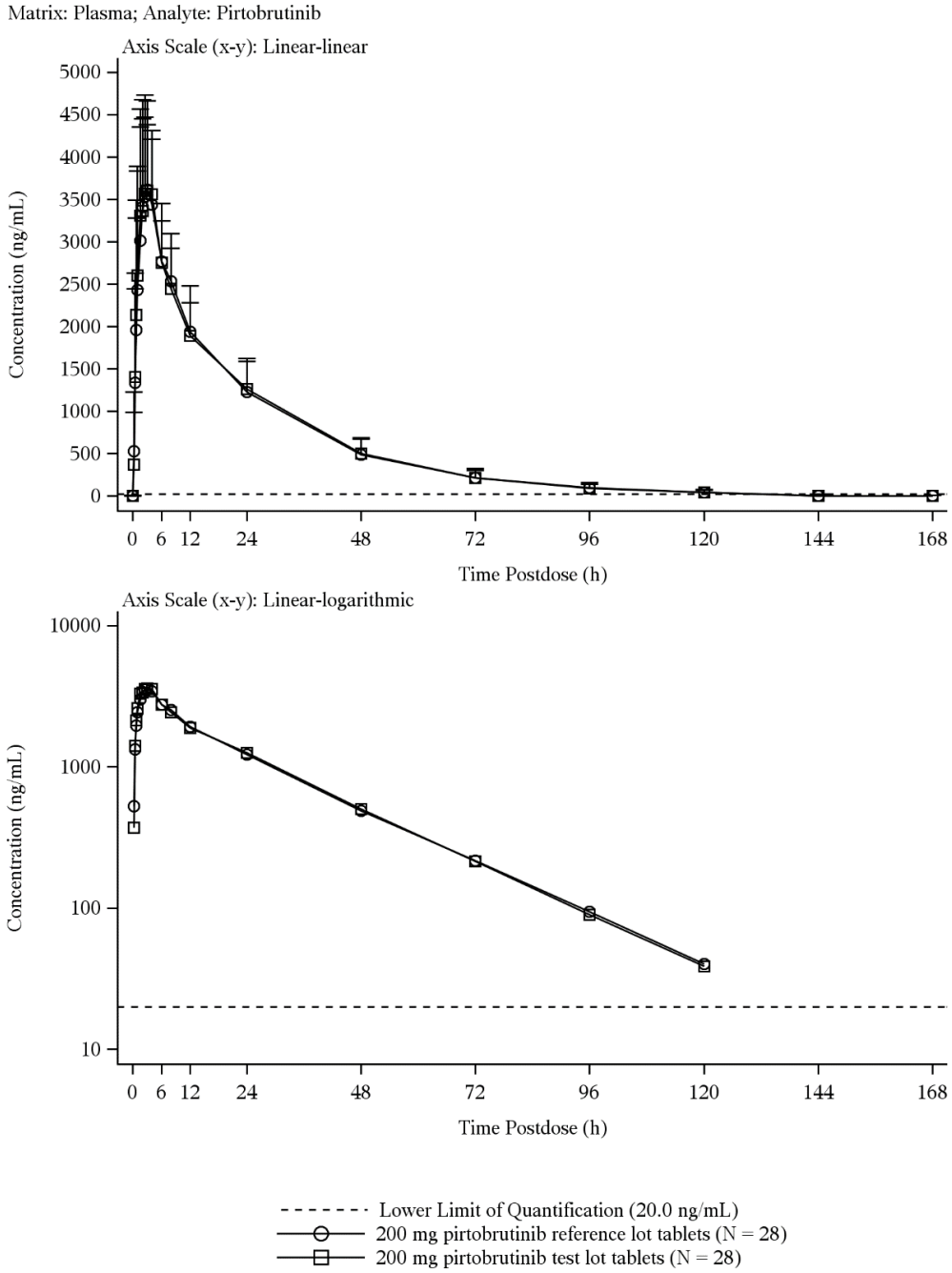


図 2.7.1.2-7　ピルトブルチニブを単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-21050 試験）

表 2.7.1.2-9 ピルトブルチニブを Test 錠又は Reference 錠として単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-21050 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Pirtobrutinib

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	GMR (90% CI)	Within-subject CV%
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	200 mg pirtobrutinib reference lot tablets (Reference)	28	81100		
	200 mg pirtobrutinib test lot tablets (Test)	28	83600	1.03 (0.963, 1.10)	15.1
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg pirtobrutinib reference lot tablets (Reference)	28	82000		
	200 mg pirtobrutinib test lot tablets (Test)	28	84700	1.03 (0.965, 1.10)	14.9
C_{max} (ng/mL)	200 mg pirtobrutinib reference lot tablets (Reference)	28	3960		
	200 mg pirtobrutinib test lot tablets (Test)	28	3980	1.01 (0.928, 1.09)	17.8

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration time curve from hour 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations.

Model: ln(parameter) = treatment sequence + period + treatment + subject(treatment sequence) + random error, with subject within treatment sequence fitted as a random effect.

The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the least square means (LSMs), differences in LSMs, and corresponding CIs on the natural log (ln) scale.

表 2.7.1.2-10 ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK パラメータの要約（LOXO-BTK-21050 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Pirtobrutinib

Parameter	200 mg pirtobrutinib reference lot tablets (N = 28)	200 mg pirtobrutinib test lot tablets (N = 28)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	81100 (36.0) [28]	83600 (24.7) [28]
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	48800 (29.1) [28]	49700 (20.6) [28]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	82000 (35.5) [28]	84700 (24.4) [28]
C_{max} (ng/mL)	3960 (23.3) [28]	3980 (24.2) [28]
t_{max} (h)	2.50 (0.500-6.00) [28]	2.50 (0.750-6.00) [28]
$t_{1/2}$ (h)	18.9 (21.2) [28]	19.0 (20.3) [28]
CL/F (L/h)	2.44 (35.5) [28]	2.36 (24.4) [28]
MRT_{inf} (h)	25.1 (18.8) [28]	25.4 (16.2) [28]
V_z/F (L)	66.6 (36.7) [28]	64.9 (28.4) [28]

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (minimum-maximum) [n] statistics presented.

自然対数変換した PK パラメータを用いた統計学的な比較結果（表 2.7.1.2-9）及び PK パラメータ（表 2.7.1.2-10）から、以下の結果を得た。

- ピルトブルチニブを Reference 錠として投与したときに対する Test 錠として投与したときの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の幾何平均値の比は 1 付近で、その 90% CI は事前に規定した 80.00%～125.00%の範囲に完全に含まれており、両製剤の PK パラメータに違いは認められなかった。
- 同様に、ピルトブルチニブを Reference 錠として投与したときと Test 錠として投与したときのピルトブルチニブの t_{max}（2.50 時間）及び $t_{1/2}$（約 19 時間）は類似していた。
- ピルトブルチニブを Reference 錠及び Test 錠として投与したときの AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の個体間変動は、それぞれ約 36%及び約 25%であった。C_{max} の個体間変動は Reference 錠及び Test 錠で類似していた（約 23%～24%）。AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、及び C_{max} の個体内変動はそれぞれ、14.9%、15.1%、及び 17.8%であった。

要約すると、臨床試験用のピルトブルチニブ T2 錠（Reference 錠）を 200 mg 投与したときと、本試験で検討した市販用製剤のピルトブルチニブ T2 錠（Test 錠）を 200 mg 投与したときで、ピルトブルチニブの曝露量（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）に統計学的に有意な違いは認められなかった。臨床試験用のピルトブルチニブ T2 錠（Reference 錠）を投与したときと、市販用製剤の溶出速度の遅いピルトブルチニブ T2 錠（Test 錠）で t_{max} の中央値は類似しており、これらの錠剤の違いはピルトブルチニブの吸収速度に影響を及ぼさなかった。

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 溶出及び in vivo 吸収に及ぼす製剤の影響

第 1/2 相試験（18001 試験）の第 1 相パートの大部分及び臨床薬理試験 1 試験（LOXO-BTK-20014 試験）で T1 錠を使用した。その他のすべての臨床薬理試験及び 18001 試験の第 2 相パートの大部分で T2 錠を使用した。T2 錠は市販用製剤と同じである。

溶出試験の結果、複数の溶媒で T1 錠及び T2 錠の製剤性能の同等性が示されたことから（第 3.2.P.2 項）、2 つの製剤の臨床試験結果は溶出の観点からは比較可能であると考えた。臨床試験で使用した T2 錠と市販用製剤の T2 錠の製造方法に違いはない。製造工程開発の詳細な記述は第 3.2.P.2 項に示した。

母集団 PK 解析の結果、錠剤の種類（T1 錠又は T2 錠）の違いはピルトブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.1.1-1、LOXO-305-DMPK-081）。溶出試験に基づく製剤間の同等性が認められたこと、T2 錠が開発早期から使用されたこと、並びに 18001 試験の第 2 相パートに組み入れられた患者の大多数で T2 錠が投与されたことから、正式な生物学的同等性試験を実施しなかった。

T2 錠は市販用製剤としても使用予定であったが、市販用製剤製造施設の製造プロセスを最適化する過程で、臨床試験用製剤と市販用製剤との間で、溶出プロファイルが異なるものが確認された。そのため、臨床試験用の T2 錠と市販用製剤の T2 錠の PK を比較するための追加の試験として、健康被験者を対象とした LOXO-BTK-21050 試験を実施した。その結果、臨床試験用製

剤及び市販用製剤のピルトブルチニブ 200 mg をそれぞれ投与したとき、両製剤のピルトブルチニブの吸収速度を含めた PK は同様であった。

すべての臨床薬理試験及び第 1/2 相 18001 試験で 25 mg 錠及び 100 mg 錠を使用した。なお、50 mg 錠を用いた臨床試験の PK データは本申請時には含めていないが、ピルトブルチニブの含量が異なる各製剤の組成比は同一であり、in vitro の溶出プロファイルは製剤間で同等であった（第 3.2.P.2 項）。

第 1/2 相試験（18001 試験）の第 2 相パートの大部分で使用した製剤は市販用製剤と同じであり、臨床試験に使用したピルトブルチニブ錠の生物薬剤学的プロファイルは、全体として、市販用製剤の生物薬剤学的プロファイルと同等の特性を示していると考える。

2.7.1.3.2　ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事及び胃酸分泌抑制薬（オメプラゾール）の影響

T1 錠を使用した LOXO-BTK-20014 試験及び T2 錠を使用した LOXO-BTK-20009 試験のいずれの試験でも、ピルトブルチニブを食後に投与したときのピルトブルチニブの C_{max} は空腹時に投与したときよりも低かったが、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は同様であった。

標準食又は高脂肪食摂取後にピルトブルチニブを投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、空腹時に投与したときよりもそれぞれ 20.4%又は 22.5%低かった。ピルトブルチニブを高脂肪食摂取後に投与したときの個体間変動は、空腹時に投与したときよりも大きく、AUC（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）の幾何 CV%は、食後投与で 42.0%～48.9%であり、空腹時投与で 18.7%～25.1%であった。

空腹時にオメプラゾールで胃内 pH を変化させた状態でピルトブルチニブを併用投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、ピルトブルチニブを単独で投与したときよりも、約 10%高かった。C_{max} 及び t_{max} に基づく吸収プロファイルは、ピルトブルチニブをオメプラゾールと併用投与したときと単独で投与したときで同様であった。

これらの結果から、食事又は胃酸分泌抑制薬は、ピルトブルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えた。すなわち、食事摂取及び胃酸分泌抑制薬の併用に関わらず、ピルトブルチニブの用法及び用量を調節せずに投与することができると考える。

2.7.1.3.3　用量比例性

ピルトブルチニブの用量比例性を、T1 錠及び T2 錠を使用した 18001 試験、並びに T2 錠を使用した LOXO-BTK-20017 試験で評価した。

18001 試験では、組み入れられたパートごとに PK 評価用検体採取スケジュールが異なるため、PK データを 2 つに分けて、ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析に用いた。

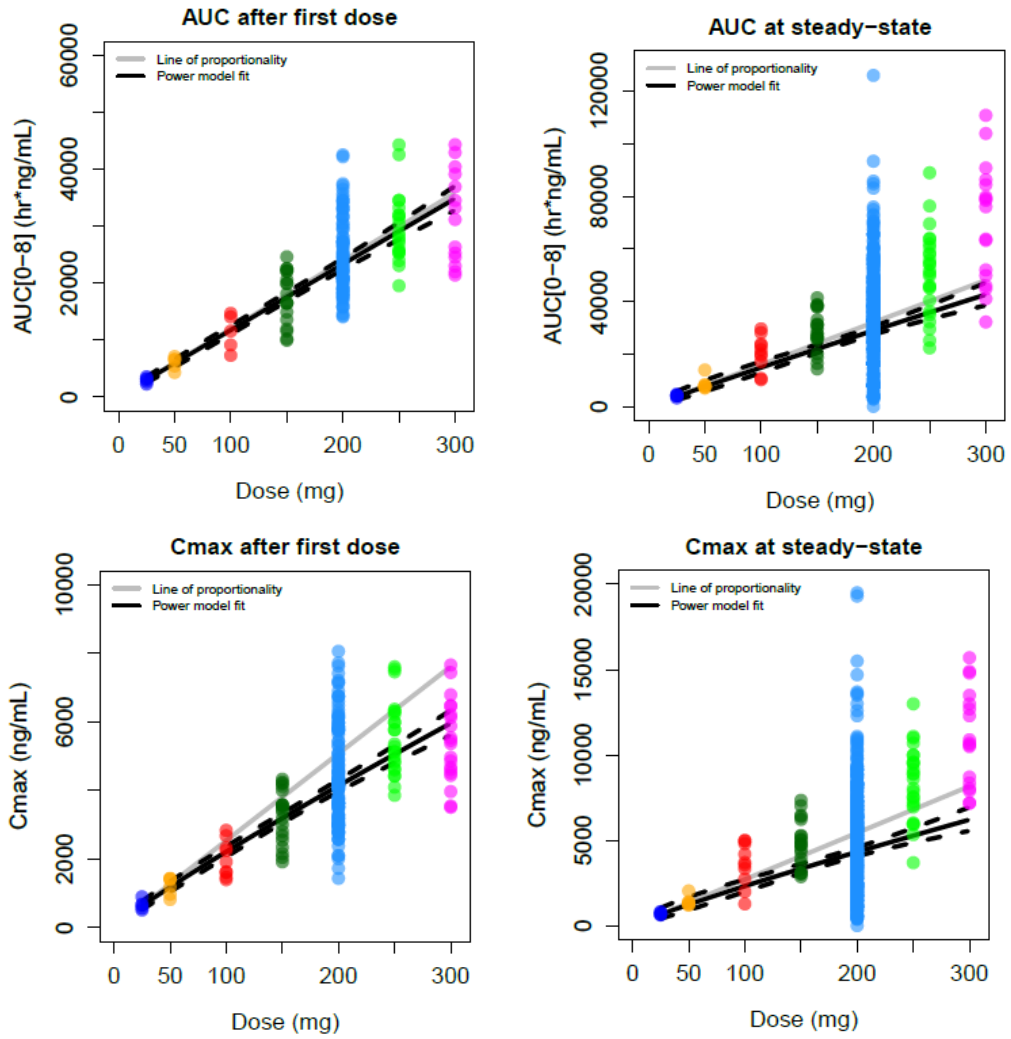
18001 試験では、ピルトブルチニブを単回又は QD 反復投与したとき、ノンコンパートメント解析で算出した AUC 及び C_{max} は、ピルトブルチニブの 25～300 mg の用量範囲で用量の増加に伴って増加した（図 2.7.1.3-1 及び表 2.7.1.3-1）。ピルトブルチニブを単回投与したとき、$AUC_{0\text{-}8}$ は用量に比例して増加したが、C_{max} は用量比を下回った。ピルトブルチニブを QD 反復

投与したとき、AUC_{0-8} 及び C_{max} のいずれも、25～300 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。

母集団 PK モデル解析（図 2.7.1.1-1、LOXO-305-DMPK-081）では、吸収及びクリアランスに関して線形プロセスのみが同定された。そのため、投与量は吸収の速度及び量に影響を及ぼさず、ピルトブルチニブ濃度は分布又はクリアランスに影響を及ぼさないと考えられた。

また、ピルトブルチニブの用量比例性を、健康成人を対象とした単回漸増 LOXO-BTK-20017 試験で評価した（第 2.7.1.2.4 項）。健康被験者にピルトブルチニブを 300～900 mg の用量範囲で単回投与したときの曝露量（AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}、及び AUC_{0-t}）は用量に比例して増加した。C_{max} は、300～800 mg の用量範囲では用量に比例して増加したが、より高用量の 300～900 mg の範囲では用量比を下回った（表 2.7.1.2-7 及び表 2.7.1.2-8）。

したがって、ピルトブルチニブの PK は、臨床使用を想定する用量範囲（25～300 mg）の QD 投与レジメンでは、用量比例性を示すと考えられた。



Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 8 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration.

図 2.7.1.3-1　単回投与又は 1 日 1 回反復投与したときのピルトブルチニブの用量比例性の評価（ノンコンパートメント解析、18001 試験）

表 2.7.1.3-1　単回投与（Cycle 1 Day 1）又は 1 日 1 回反復投与（Cycle 1 Day 8）したときのピルトブルチニブの用量比例性の評価（ノンコンパートメント解析、18001 試験）

Parameter	Dose Ratio (to 25 mg)	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 8	
		Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI	Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2	0.992	(0.945 - 1.04)	0.967	(0.864 - 1.08)
	4	0.985	(0.892 - 1.09)	0.935	(0.747 - 1.17)
	6	0.980	(0.863 - 1.11)	0.917	(0.686 - 1.23)
	8	0.977	(0.843 - 1.13)	0.905	(0.646 - 1.27)
	10	0.974	(0.828 - 1.15)	0.895	(0.616 - 1.30)
	12	0.972	(0.815 - 1.16)	0.887	(0.593 - 1.33)
C_{max} (ng/mL)	2	0.934	(0.886 - 0.985)	0.927	(0.819 - 1.05)
	4	0.872	(0.785 - 0.970)	0.859	(0.670 - 1.10)
	6	0.838	(0.731 - 0.961)	0.821	(0.596 - 1.13)
	8	0.815	(0.695 - 0.955)	0.796	(0.549 - 1.15)
	10	0.797	(0.668 - 0.951)	0.776	(0.515 - 1.17)
	12	0.783	(0.647 - 0.947)	0.761	(0.488 - 1.19)

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 8 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 7
2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの目的 7
2.7.2.1.2　臨床薬理プログラムの主な結果 7
2.7.2.1.2.1　健康被験者及び造血器腫瘍患者を対象としたピルトブルチニブ及びその代謝物の PK の特性 7
2.7.2.1.2.2　ピルトブルチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討 9
2.7.2.1.2.3　ピルトブルチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討 10
2.7.2.1.2.4　その他の併用薬剤の薬物動態にピルトブルチニブが及ぼす影響 10
2.7.2.1.2.5　曝露量-反応解析 11
2.7.2.1.2.5.1　有効性の曝露量-反応解析 11
2.7.2.1.2.5.2　安全性の曝露量-反応解析 12
2.7.2.1.2.5.3　ピルトブルチニブの補正 QTc 間隔に対する影響 12
2.7.2.1.2.6　推奨用法及び用量 12
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1　In Vitro 試験 13
2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合試験 15
2.7.2.2.1.1.1　血漿中及び細胞培養液中でのピルトブルチニブのタンパク結合（LOXO-305-DMPK-016 試験） 15
2.7.2.2.1.1.2　ピルトブルチニブの新鮮全血中の血球／血漿比（LOXO-305-DMPK-009 試験） 15
2.7.2.2.1.1.3　ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでのピルトブルチニブの in vitro タンパク結合（LOXO-305-DMPK-060 試験） 15
2.7.2.2.1.1.4　ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでの M1 の in vitro タンパク結合（LOXO-305-DMPK-072 試験） 16
2.7.2.2.1.2　薬物代謝酵素によるピルトブルチニブの代謝試験 17
2.7.2.2.1.2.1　ラット、イヌ、サル、及びヒトの培養肝細胞での CYP450 阻害薬添加又は非添加条件でのピルトブルチニブの in vitro 代謝と代謝物の評価（LOXO-305-DMPK-037 試験） 17
2.7.2.2.1.2.2　ピルトブルチニブを代謝するヒトシトクロム P450 酵素の特定（LOXO-305-DMPK-040 試験） 18
2.7.2.2.1.2.3　ピルトブルチニブのグルクロン酸抱合に関連する酵素及びヒト組織の特定（LOXO-305-DMPK-065 試験） 18
2.7.2.2.1.3　ピルトブルチニブの CYP450 誘導 19
2.7.2.2.1.3.1　ヒト培養肝細胞でのピルトブルチニブの CYP450 誘導作用についての評価（LOXO-305-DMPK-034 試験） 19
2.7.2.2.1.4　ピルトブルチニブの薬物代謝酵素阻害 20
2.7.2.2.1.4.1　ヒト肝ミクロソームを用いた CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、又は CYP3A に対するピルトブルチニブの in vitro での相互作用についての評価（LOXO 305-DMPK-038 試験） 20
2.7.2.2.1.4.2　ピルトブルチニブの時間依存的 CYP3A 阻害についての評価（LOXO-305-DMPK-036 試験） 22
2.7.2.2.1.4.3　ピルトブルチニブの UGT の触媒活性阻害についての評価（LOXO-305-DMPK-082 試験） 22
2.7.2.2.1.5　ピルトブルチニブの薬物トランスポーター阻害 22

2.7.2.2.1.5.1 トランスポーター（ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP）に対するトランスポーター阻害薬としてのピルトブルチニブの in vitro 評価（LOXO-305-DMPK-031 試験） 22
2.7.2.2.1.5.2 ピルトブルチニブの P-gp 阻害能の In Vitro 評価（LOXO-305-DMPK-041 試験） 23
2.7.2.2.1.5.3 ピルトブルチニブのトランスフェクト HEK293 細胞での SLC トランスポーターOATP2B1 に対する阻害能の in vitro 評価（LOXO-305-DMPK-086 試験） 24
2.7.2.2.1.6 薬物トランスポーターによるピルトブルチニブの輸送 24
2.7.2.2.1.6.1 ヒト OCT1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、及び BSEP の基質としてのピルトブルチニブの評価（LOXO-305-DMPK-032 試験） 24
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 25
2.7.2.2.2.1 ピルトブルチニブの薬物動態 30
2.7.2.2.2.1.1 ヒト血漿中ピルトブルチニブ代謝物の定性的プロファイリング（LOXO-305-DMPK-039 試験） 30
2.7.2.2.2.1.1.1 試験デザイン（LOXO-305-DMPK-039 試験） 30
2.7.2.2.2.1.1.2 結果及び結論（LOXO-305-DMPK-039 試験） 30
2.7.2.2.2.1.2 [14C]-ピルトブルチニブの動態（LOXO-BTK-20007 試験） 30
2.7.2.2.2.1.2.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20007 試験） 30
2.7.2.2.2.1.2.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20007 試験） 31
2.7.2.2.2.1.3 単回経口投与時の薬物動態（LOXO-BTK-20017 試験） 33
2.7.2.2.2.1.3.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20017 試験） 33
2.7.2.2.2.1.3.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20017 試験） 33
2.7.2.2.2.2 造血器腫瘍患者及び健康被験者を対象にした薬物動態及び薬力学 34
2.7.2.2.2.2.1 前治療歴のある NHL（MCL を含む）及び CLL/SLL を対象にした、用量漸増、安全性、有効性、及び薬物動態の評価（18001 試験、全体集団） 34
2.7.2.2.2.2.1.1 試験デザイン（18001 試験） 34
2.7.2.2.2.2.1.2 結果及び結論（18001 試験） 35
2.7.2.2.2.2.2 ピルトブルチニブの QTc への影響（LOXO BTK-20011 試験） 43
2.7.2.2.2.2.2.1 試験デザイン（LOXO BTK-20011 試験） 43
2.7.2.2.2.2.2.2 結果及び結論（LOXO BTK-20011 試験） 44
2.7.2.2.2.2.2.2.1 薬物動態 44
2.7.2.2.2.2.2.2.2 心臓力学解析 46
2.7.2.2.2.3 ピルトブルチニブの薬物動態への内因子の影響 50
2.7.2.2.2.3.1 肝機能障害の影響（LOXO-BTK-20012 試験） 50
2.7.2.2.2.3.1.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20012 試験） 50
2.7.2.2.2.3.1.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20012 試験） 50
2.7.2.2.2.3.2 腎機能障害による影響（LOXO-BTK-20013 試験） 57
2.7.2.2.2.3.2.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20013 試験） 57
2.7.2.2.2.3.2.2 結果及び結論 58
2.7.2.2.2.3.3 造血器腫瘍患者の有効性及び安全性に関する母集団薬物動態及び曝露量-反応解析（LOXO-305-DMPK-081 解析） 63
2.7.2.2.2.3.3.1 試験デザインの概要（LOXO-305-DMPK-081 解析） 63
2.7.2.2.2.3.3.2 結果及び結論（LOXO-305-DMPK-081 試験） 64
2.7.2.2.2.3.3.2.1 母集団薬物動態 64
2.7.2.2.2.3.3.2.2 BTK 阻害効果のシミュレーション予測 65
2.7.2.2.2.3.3.2.3 有効性に関する曝露量-反応解析 66
2.7.2.2.2.3.3.2.4 安全性の曝露量-反応解析 67
2.7.2.2.2.4 ピルトブルチニブの薬物動態への外因性要因の影響 69

2.7.2.2.2.4.1 イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の阻害薬）及び
リファンピシン（CYP3A4 の誘導薬）のピルトブルチニブの
薬物動態に及ぼす影響 （LOXO-BTK-20006 試験） 69
2.7.2.2.2.4.1.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20006 試験） 69
2.7.2.2.2.4.1.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20006 試験） 70
2.7.2.2.2.4.1.2.1 イトラコナゾール反復投与時の PK 及び薬物相互作用 70
2.7.2.2.2.4.1.2.2 リファンピシン反復投与及び単回投与時の PK 及び
薬物相互作用 72
2.7.2.2.2.4.1.2.3 薬物相互作用の結果のまとめ 75
2.7.2.2.2.4.2 食事及びオメプラゾール（胃酸分泌抑制薬）のピルトブルチニブの
薬物動態に及ぼす影響（LOXO-BTK-20009 試験及び
LOXO-BTK-20014 試験） 76
2.7.2.2.2.4.2.1 試験デザイン
（LOXO-BTK-20009 試験及び LOXO-BTK-20014 試験） 76
2.7.2.2.2.4.2.2 結果及び結論
（LOXO-BTK-20009 試験及び LOXO-BTK-20014 試験） 76
2.7.2.2.2.4.3 PBPK モデルシミュレーションによる CYP3A 阻害及び誘導の
影響（LOXO-305-DMPK-064 解析） 77
2.7.2.2.2.4.3.1 試験デザイン（LOXO-305-DMPK-064 解析） 77
2.7.2.2.2.4.3.2 結果及び結論 77
2.7.2.2.2.5 ピルトブルチニブが他の併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響 78
2.7.2.2.2.5.1 ミダゾラム（CYP3A4 基質）の薬物動態及び Coproporphyrin-1
（OATP1B の内因性基質）の濃度に対するピルトブルチニブの影響
（LOXO-BTK-20008 試験） 78
2.7.2.2.2.5.1.1 試験デザインの概要（LOXO-BTK-20008 試験） 78
2.7.2.2.2.5.1.2 結果及び結論 80
2.7.2.2.2.5.1.2.1 ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態 80
2.7.2.2.2.5.1.2.2 ピルトブルチニブ反復経口投与時の薬物動態 87
2.7.2.2.2.5.1.2.3 Coproporphyrin-1 の濃度推移 90
2.7.2.2.2.5.2 カフェイン（CYP1A2 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、
及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の薬物動態に対する
ピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20010 試験） 92
2.7.2.2.2.5.2.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20010 試験） 92
2.7.2.2.2.5.2.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20010 試験） 92
2.7.2.2.2.5.2.2.1 カフェイン及びパラキサンチンの薬物動態 92
2.7.2.2.2.5.2.2.2 S-ワルファリンの薬物動態 96
2.7.2.2.2.5.2.2.3 オメプラゾールの薬物動態 98
2.7.2.2.2.5.3 レパグリニド（CYP2C8 基質）の薬物動態に対する
ピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20016 試験） 100
2.7.2.2.2.5.3.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20016 試験） 100
2.7.2.2.2.5.3.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20016 試験） 101
2.7.2.2.2.5.4 ジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態に対する
ピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20021 試験） 105
2.7.2.2.2.5.4.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20021 試験） 105
2.7.2.2.2.5.4.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20021 試験） 105
2.7.2.2.2.5.4.2.1 ジゴキシンの薬物動態 105
2.7.2.2.2.5.4.2.2 ピルトブルチニブ及び M1 代謝物の薬物動態 110
2.7.2.2.2.5.5 ロスバスタチン（BCRP 基質）の薬物動態に対する
ピルトブルチニブの影響（J2N-MC-JZNW 試験）） 114
2.7.2.2.2.5.5.1 試験デザイン（J2N-MC-JZNW 試験） 114
2.7.2.2.2.5.5.2 結論及び結果（J2N-MC-JZNW 試験） 114
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 119

2.7.2.3.1 薬物動態プロファイル 119
2.7.2.3.1.1 健康被験者と造血器腫瘍患者の薬物動態の比較 119
2.7.2.3.1.2 吸収 120
2.7.2.3.1.3 分布 120
2.7.2.3.1.4 代謝 121
2.7.2.3.1.5 排泄 122
2.7.2.3.1.6 用量比例性 122
2.7.2.3.2 内因性要因の影響 122
2.7.2.3.2.1 体重 122
2.7.2.3.2.2 年齢 123
2.7.2.3.2.3 性別、人種、及び民族 123
2.7.2.3.2.3.1 日本人被験者 125
2.7.2.3.2.4 肝機能障害 128
2.7.2.3.2.5 腎機能障害 129
2.7.2.3.3 外因性要因の影響 131
2.7.2.3.3.1 ピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす他剤の影響 131
2.7.2.3.3.1.1 代謝酵素の基質としてのピルトブルチニブとの相互作用 131
2.7.2.3.3.1.1.1 ピルトブルチニブに対する CYP3A 阻害薬による影響 132
2.7.2.3.3.1.1.2 ピルトブルチニブに対する CYP3A 誘導薬による影響 132
2.7.2.3.3.1.2 トランスポーターの基質としてのピルトブルチニブとの相互作用 ... 133
2.7.2.3.3.1.2.1 ピルトブルチニブに対する P-gp 阻害薬による影響 133
2.7.2.3.3.1.3 ピルトブルチニブに対する胃酸分泌抑制薬による影響 133
2.7.2.3.3.2 他の薬剤の薬物動態に及ぼすピルトブルチニブの影響 133
2.7.2.3.3.2.1 CYP 分子種に対するピルトブルチニブによる影響 133
2.7.2.3.3.2.1.1 CYP の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響 ... 134
2.7.2.3.3.2.2 トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性 135
2.7.2.3.3.2.2.1 P-gp の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響 136
2.7.2.3.3.2.2.2 BCRP の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響 137
2.7.2.3.3.2.2.3 OATP1B の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響 137
2.7.2.3.3.2.2.4 MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響 137
2.7.2.3.4 曝露量-反応解析 138
2.7.2.3.4.1 造血器腫瘍患者（全体集団）での安全性及び有効性の曝露量-反応解析 138
2.7.2.3.4.2 造血器腫瘍患者（日本人）での安全性及び有効性の曝露量-反応解析 139
2.7.2.3.4.3 QTc 間隔の濃度-反応解析 139
2.7.2.3.5 推奨用法及び用量 139
2.7.2.3.5.1 推奨用法及び用量とそれを裏付ける主な薬物動態プロファイル 139
2.7.2.3.5.2 忍容性、内因性要因、及び外因性要因による推奨用法及び用量の調節の必要性 140
2.7.2.3.5.3 ピルトブルチニブと併用する他の薬剤による推奨用法及び用量の調節 141
2.7.2.4 特別な試験 141
2.7.2.5 参考文献 141

2.7.2　臨床薬理試験

略語一覧

略語	定義
Δ	ベースラインからの変化（change from baseline）
ΔΔ	プラセボと比較したベースラインからの変化（placebo-corrected change from baseline）
λ_z	消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant）
AME	吸収、代謝、排泄（Absorption, Metabolism, Excretion）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate transaminase）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{0-8}	0時間から8時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 to 8 hours postdose）
AUC_{0-24}	0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose）
$AUC_{0-24,ss}$	定常状態における0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state）
AUC_{0-96}	0時間から96時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 to 96 hours postdose）
AUC_{0-inf}	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity）
$AUC_{0-inf,u}$	0時間から無限時間まで外挿した非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積（unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity）
AUC_{0-t}	0時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration）
$AUC_{0-t,u}$	0時間から最終定量可能時点までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積（unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration）
AUC_{tau}	投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve during one dosing interval）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（Breast Cancer Resistance Protein）
BID	1日2回（twice daily）
BOR	最良総合効果（best overall response）
BSEP	胆汁酸排出トランスポーター（bile salt export pump）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state）
$C_{max,u}$	非結合型最高血漿中濃度（unbound maximum observed plasma concentration）
$C_{min,ss}$	定常状態における最低血漿中濃度（minimum observed drug concentration during a dosing interval at steady state）

略語	定義
cDNA	相補的DNA（complementary DNA）
CI	信頼区間（confidence interval）
CITCO	a constitutive androstane receptor (the constitutively active receptor) activator and CYP2B6 inducer: (*E*)-1-[6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl]-*N*-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]methanimine
CL	全身クリアランス（total clearance）
CL/F	みかけのクリアランス（apparent systemic clearance）
CL/F_u	非結合型全身クリアランス（unbound apparent systemic clearance）
CL_{inact}	酵素不活性化最大クリアランス（maximal clearance of enzyme inactivation）
CL_{int}	固有クリアランス（intrinsic clearance）
$CL_{int,u}$	非結合型固有クリアランス（unbound intrinsic clearance）
CL_{ss}/F	みかけの全身クリアランス（定常状態）［apparent systemic clearance (steady state)］
CL_R	腎クリアランス（renal clearance）
CLL/SLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）及び小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
CKD-EPI	慢性腎臓病疫学（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）
CNS	中枢神経系（central nervous system）
CR	完全奏効（complete response）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interaction）
DMSO	ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）
ECG	心電図（electrocardiogram）
eGFR	推定糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate）
F	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
F_e	投与間隔あたりの尿中排泄される用量の割合（percentage of dose excreted in urine per sampling interval）
Geo mean	幾何平均値（geometrical mean）
GLSM	幾何最小二乗平均値（geometric least squares mean）
GMR	幾何平均値の比（geometric mean ratio）
G-PAS	global primary analysis set
HEK	ヒト胎児腎細胞（human embryonic kidney）
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene）
HIM	ヒト小腸ミクロソーム（human intestinal microsomes）
HKM	ヒト腎ミクロソーム（human kidney microsomes）
HLM	ヒト肝ミクロソーム（human liver microsomes）
HR	心拍数（heart rate）

略語	定義
HSA	ヒト血清アルブミン（human serum albumin）
IC_{50}	50%阻害濃度（drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect）
IC_{90}	90%阻害濃度（drug concentration that produces 90% of maximum inhibitory effect）
ID	識別（Identification）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Commitee）
K_i	可逆的阻害剤の酵素への親和性を定義する可逆的阻害定数（阻害剤濃度の単位）（reversible inhibition constant (in units of inhibitor concentration) that defines the affinity of a reversible inhibitor for an enzyme）
K_I	みかけの不活性化定数（apparent inactivation constant）
k_{inact}	最大の不活性化速度定数（maximal inactivation rate constant）
$K_{i,u}$	非結合可逆的阻害定数（Unbound reversible inhibition constant）
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフータンデム型質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
$LC\text{-}MS^n$	液体クロマトグラフー多段式質量分析法（liquid chromatography with multi-stage mass spectrometry）
ln	自然対数（natural log）
LS	最小二乗（least squares）
LSM	最小二乗平均値（least-squares means）
m/z	質量分析の質量電化比（mass-to-charge ratio in mass spectral analysis）
MATE1	多剤及び毒素排出トランスポーター1（multidrug and toxin extrusion transporter 1）
MATE2-K	多剤及び毒素排出トランスポーター2-K（multidrug and toxin extrusion transporter 2-K）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞（Madin-Darby Canine Kidney）
MDR1	多剤耐性遺伝子（multi-drug resistance-1 gene）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
MR_{AUC}	未変化体に対する代謝物のAUCの比（metabolite to parent AUC ratio）
$MR_{AUC0\text{-}24}$	投与後24時間までの未変化体に対する代謝物のAUCの比（metabolite to parent $AUC_{0\text{-}24}$ ratio）
$MR_{AUC0\text{-}t}$	最終観察時点までの未変化体に対する代謝物のAUCの比（metabolite to parent $AUC_{0\text{-}t}$ ratio）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MRT	平均滞留時間（mean residence time）
MRT_{inf}	無限大時間までの平均滞留時間（$AUC_{0\text{-}inf}$に基づく）［mean residence time (based on $AUC_{0\text{-}inf}$)］
MS/MS	タンデム型質量分析（tandem mass spectrometry）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）

略語	定義
MTT	平均通過時間（mean transit time）
NA	該当なし（not applicable）
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form）
NCI	米国国立がん研究所（National Cancer Institute）
NHL	非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma）
NONMEM	非線形混合効果モデル（nonlinear mixed effects modeling software）
OAT1	有機アニオントランスポーター1（organic anion transporter 1）
OAT3	有機アニオントランスポーター3（organic anion transporter 3）
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OATP1B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド1B1（organic anion transporting polypeptide 1B1）
OATP1B3	有機アニオントランスポーターポリペプチド1B3（organic anion transporting polypeptide 1B3）
OATP2B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド2B1（organic anion transporting polypeptide 2B1）
OCT1	有機カチオントランスポーター1（organic cation transporter 1）
OCT2	有機カチオントランスポーター2（organic cation transporter 2）
OMTSAS	単剤療法安全性解析対象集団全体（Overall Monotherapy Safety Analysis Set）
ORR	奏効率（overall response rate）
P-gp	P糖タンパク質（P-glycoprotein）
PBPK	生物学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamic）
PK	薬物動態（pharmacokinetic）
PR	心電図のPR間隔（PR interval of the ECG）
Q	コンパートメント間クリアランス（intercompartmental clearance）
QD	1日1回（投与）（once daily）
Q/F	みかけのコンパートメント間クリアランス（intercompartmental apparent clearance）
QRS	心電図のQRS間隔（QRS interval of the ECG）
QTc	心拍数で補正したQT間隔（QT interval corrected for heart rate）
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔（QT interval using Fridericia’s correction）
ΔΔQTcF	プラセボで補正したベースラインからのQTcFの変化量（placebo corrected change-from-baseline QTcF）
R_{AUC}	累積率（accumulation ratio based on AUC）
rCYPs	組み換えヒトシトクロムP450（recombinant human cytochrome P450s）
RP2D	第2相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SD	標準偏差（standard deviation）
SE	標準誤差（standard error）

略語	定義
SEE	推定標準誤差（standard error of the estimate）
SLC	溶質キャリア（solute carrier）
sMIPI	簡略化したマントル細胞リンパ腫国際予後指標（simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index）
SRC	安全性評価委員会（Safety Review Committee）
$t_{1/2}$	消失半減期（terminal elimination half-life ）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to maximum observed plasma concentration）
TBI	総ビリルビン（total bilirubin）
TTBR	最良効果までの期間（time to best response）
UGT	UDPグルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase）
UGT1A8	UDPグルクロン酸転移酵素1A8（uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A8）
UGT1A9	UDPグルクロン酸転移酵素1A9（uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
V_c	中心分布容積（central volume of distribution）
V_c/F	みかけの中心分布容積（apparent oral central volume of distribution）
V_{max}	平均最大代謝速度（mean maximal velocity of reactions）
V_p	末梢分布容積（peripheral volume of distribution）
V_p/F	みかけの末梢分布容積（apparent oral peripheral volume of distribution）
V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
V_z	静脈内投与後の終末相での分布容積（volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration）
V_z/F	終末相でのみかけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration）
$V_z/F_{,u}$	終末相に基づく非結合型みかけの分布容積（unbound apparent volume of distribution at the terminal phase）
WT	体重（body weight）
1-ABT	1-アミノベンゾトリアゾール（1-aminobenzotriazole）

試験名一覧

略号	試験名	
18001	LOXO-BTK-18001	J2N-OX-JZNA
LOXO-BTK-20006	LOXO-BTK-20006	J2N-OX-JZNC
LOXO-BTK-20007	LOXO-BTK-20007	J2N-OX-JZNB
LOXO-BTK-20008	LOXO-BTK-20008	J2N-OX-JZND
LOXO-BTK-20009	LOXO-BTK-20009	J2N-MC-JZNK
LOXO-BTK-20010	LOXO-BTK-20010	J2N-OX-JZNE
LOXO-BTK-20011	LOXO-BTK-20011	J2N-OX-JZNI
LOXO-BTK-20012	LOXO-BTK-20012	J2N-OX-JZNF
LOXO-BTK-20013	LOXO-BTK-20013	J2N-OX-JZNG
LOXO-BTK-20014	LOXO-BTK-20014	J2N-OX-JZNH
LOXO-BTK-20016	LOXO-BTK-20016	J2N-OX-JZNL
LOXO-BTK-20017	LOXO-BTK-20017	J2N-OX-JZNS
LOXO-BTK-20021	LOXO-BTK-20021	J2N-OX-JZNT
J2N-MC-JZNW	J2N-MC-JZNW	

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的

臨床薬理プログラムでは、ピルトブルチニブ（LOXO-305、別名：LY3527727）の MCL への適切で安全な用法及び用量を確認した。

臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。

- ピルトブルチニブを健康被験者及び造血器腫瘍患者*に単回投与及び反復投与したときの PK 特性の評価
- ピルトブルチニブの PK（又は曝露量-反応解析）に影響を及ぼし、用法及び用量の調節を必要とする可能性のある内因性要因（年齢、体重、肝機能障害、及び腎機能障害を含む）の検討
- ピルトブルチニブの PK に影響を及ぼし、用量及び用量の調節を必要とする可能性のある外因性要因（ピルトブルチニブと併用する可能性のある薬剤及び食事を含む）の検討
- ピルトブルチニブが他の併用薬剤の PK に及ぼす影響の検討
- 造血器腫瘍患者を対象とした主要な安全性評価項目の曝露量-反応解析、及び MCL を対象とした有効性評価項目の曝露量-反応解析の評価
- ピルトブルチニブが QTc に及ぼす影響の検討
- 推奨用法及び用量を裏付けるための臨床薬理データの収集

これらの検討には以下のデータを用いた。

- ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（表 2.7.2.2-1）
- 健康被験者、肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象に単回投与及び反復投与した臨床薬理試験（表 2.7.2.2-6）
- ピルトブルチニブと CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬との併用による薬物相互作用を評価する PBPK モデルシミュレーション（第 2.7.2.2.2.4.3 項）
- 造血器腫瘍患者を対象とした、母集団 PK 解析及び安全性の曝露量-反応解析（第 2.7.2.2.2.3.3 項及び第 2.7.2.3.4 項）
- 前治療歴のある MCL を対象とした、有効性の曝露量-反応解析（第 2.7.2.2.2.3.3 項及び第 2.7.2.3.4 項）

2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの主な結果

2.7.2.1.2.1 健康被験者及び造血器腫瘍患者を対象としたピルトブルチニブ及びその代謝物の PK の特性

ピルトブルチニブを、造血器腫瘍患者に対して 25～300 mg QD で反復投与、並びに健康被験者に対して 200～900 mg で単回投与及び 200 mg QD で反復投与した。ピルトブルチニブは、経口投与後約 2 時間で C_{max} に達した。ピルトブルチニブの $t_{1/2}$（平均値）は 18.8 時間と推定され、QD 投与約 5 日後に定常状態に達した。ピルトブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、造血

* 18001 試験の組み入れ基準による。本項では以下同様。

器腫瘍患者に QD 投与したとき、25～300 mg の範囲で用量に比例して増加し、健康被験者に単回投与したとき 300～800 mg の範囲で用量に比例して増加した（第 2.7.2.2.2.1.3 項）。

造血器腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験である 18001 試験の第 1 相用量漸増パートでは、25～300 mg QD の範囲の 7 用量で PK を評価した。第 1 相用量拡大パート及び第 2 相パートでは、RP2D である 200 mg QD が開始用量として投与された。母集団 PK モデルで、RP2D である 200 mg QD を投与された被験者の $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0-24,ss}$ の平均値（CV）は、それぞれ 6460 ng/mL（26%）、2260 ng/mL（65%）、及び 91300 ng・h/mL（41%）と推定された（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

ピルトブルチニブの PK は、健康被験者及び造血器腫瘍患者の間で同様であった。また、ピルトブルチニブの PK は、日本人被験者及び外国人被験者の間でも同様であった（第 2.7.2.3.2.3.1 項）。

主要なピルトブルチニブの PK 特性を以下に示す。

吸収

- ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 85.5%であった。
- ピルトブルチニブは、投与後 2 時間で C_{max} に達した。
- ピルトブルチニブの PK に、臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。

分布

- 健康被験者にピルトブルチニブを静脈内投与したときの分布容積の平均値は 36.3 L であった。
- 造血器腫瘍患者にピルトブルチニブを経口投与したときのみかけの分布容積の平均値は 52.3 L であった。
- ピルトブルチニブは血漿タンパク質及び血清アルブミンと中程度のタンパク結合を示し、タンパク結合率の平均値はそれぞれ約 95%及び約 98%であった。

代謝

- ピルトブルチニブの代謝に関与する主要なクリアランス経路は、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合である。
- 未変化体ピルトブルチニブはヒト血漿中のピルトブルチニブ関連物質の大部分（73%）を占め、3 種類の微量代謝物（M1：酸化的ピラゾール開環代謝物、M2：直接 N-グルクロニド代謝物、及び M4：モノ-オキシグルクロニド代謝物）が認められた。健康被験者に 200 mg を単回投与したときの上記 3 種類の微量代謝物は、それぞれ 7.8%、3.3%、及び 2.3%であった。
- 健康被験者にピルトブルチニブ 200 mg QD を反復経口投与したとき、M1 は未変化体ピルトブルチニブより $t_{1/2}$ が長く、投与後 24 時間の総ピルトブルチニブ関連物質（未変化体ピルトブルチニブ+M1）の 10.4%を占めた。

- 臨床用量で得られる濃度では、in vitro で M1 は BTK 阻害活性を有しない。

排泄

- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg の単回経口投与後、投与放射能の 37.3%が糞便中に、57.0%が尿中に排泄された。投与放射能の 18.2%が未変化体として糞便中に、約 10%が未変化体として尿中から回収された。
- 健康被験者にピルトブルチニブを静脈内投与したとき、全身クリアランスの平均値は 1.63 L/h、$t_{1/2}$ の平均値は 17.6 時間であった。
- 造血器腫瘍患者にピルトブルチニブを経口投与したときの CL/F の平均値は 2.02 L/h、$t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定された。

2.7.2.1.2.2　ピルトブルチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

内因性要因として得られた結果の概観を以下に示す（第 2.7.2.3.2 項）。

- 造血器腫瘍（595 例）を対象とした母集団 PK 解析により、ピルトブルチニブの PK は以下の内因性要因の影響を受けないことが示された。
  - 年齢（最小値～最大値：27～95 歳）
  - 性別（男性：394 例［66%］、女性：201 例［34%］）
  - 人種（白人：509 例［86%］、黒人：17 例［3%］、アジア人 39 例［7%］［アジア人のうち日本人は 21 例］、その他：30 例［5%］）
  - 民族（ヒスパニック系：23 例［4%］、ヒスパニック系以外：548 例［92%］）
  - NCI 分類基準による軽度の肝機能障害（正常：474 例［80%］、軽度：106 例［18%］）
    - なお、母集団 PK 解析では、中等度又は重度の肝機能障害がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響の明確な結論を得るためには、肝機能障害を有する被験者数が少なかった（中等度：13 例［2%］、重度：1 例［1%未満］）。肝機能障害がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響は後述の LOXO-BTK-20012 試験で確認した。
- 母集団 PK 解析により、ピルトブルチニブの PK は、以下の要因による統計学的に有意な影響を受けることが示された。
  - 体重（最小値～最大値：35.7～152.5 kg）
  - 腎機能障害（正常：121 例［20%］、軽度 304 例［51%］、中等度 166 例［28%］、重度 4 例［1%］）
  - 血清アルブミン（最小値～最大値：19.0～56.5 g/L）

  ただし、18001 試験で得られた体重、腎機能、及び血清アルブミンの範囲内での PK に及ぼす影響は、ピルトブルチニブの典型的な PK のばらつきの範囲内であり（経口投与時の CL/F の個体間変動=39.5%）、臨床的に意味がある影響ではないと考えた。
- 臨床薬理試験である LOXO-BTK-20013 試験で、重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）は、ピルトブルチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 臨床薬理試験である LOXO-BTK-20012 試験で、Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度、及び重度の肝機能障害は、ピルトブルチニブの PK へ臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

したがって、年齢、性別、体重、人種、血清アルブミン、腎機能障害、又は肝機能障害に基づくピルトブルチニブの用法及び用量調節は必要ないと考えた。

2.7.2.1.2.3 ピルトブルチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討

外因性要因として得られた結果の概観を以下に示す（第 2.7.2.3.3.1 項）。

- In vitro 試験の結果、ピルトブルチニブは CYP3A4、UGT1A8、及び UGT1A9 で代謝されることが分かった。また、ピルトブルチニブは P-gp 及び BCRP の基質でもあった。臨床試験では、ピルトブルチニブは CYP3A4 及び UGT によって代謝された。ピルトブルチニブは複数の経路で消失するため、薬物相互作用によるピルトブルチニブの PK に及ぼす影響は小さいと考えた。
- 臨床薬理試験である LOXO-BTK-20006 試験では、CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）によりピルトブルチニブの曝露量が 49%増加し、CYP3A の強い誘導薬（リファンピシン）によりピルトブルチニブの曝露量が 71%減少した。安全かつ有効なピルトブルチニブの濃度範囲が広いことを考慮すると、これらの薬剤によるピルトブルチニブの曝露量の変化は、臨床的に意味がある変化ではないと考えた。
- P-gp 阻害薬（イトラコナゾール反復投与、又はリファンピシン単回投与）は、ピルトブルチニブの PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。
- プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールは、ピルトブルチニブの全身曝露量に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。

これらの結果から、ピルトブルチニブは CYP3A 阻害薬、CYP3A 誘導薬、P-gp 阻害薬、及び胃内 pH 調整薬（例：プロトンポンプ阻害薬、H2 拮抗薬）と併用可能であると考えた。

2.7.2.1.2.4 その他の併用薬剤の薬物動態にピルトブルチニブが及ぼす影響

ピルトブルチニブがその他の併用薬剤の代謝を阻害する可能性を、in vitro 試験及び臨床試験で検討した（第 2.7.2.3.3.2 項）。

- In vitro 試験で、ピルトブルチニブは CYP2C8、CYP2C9、及び CYP3A4 の活性を阻害したが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、又は CYP2D6 の活性を阻害しなかった。ピルトブルチニブは P-gp、及び BCRP の活性を阻害したが、臨床用量で得られる濃度では OAT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1、又は MATE2-K の活性を阻害しなかった。
- ピルトブルチニブはレパグリニド（CYP2C8 基質）の AUC 及び C_{max} をそれぞれ約 130%及び 98%増加し、ピルトブルチニブの CYP2C8 阻害作用が示された。相互作用を受けや

すい CYP2C8 の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。

- ピルトブルチニブは、ジゴキシン（P-gp 基質）の AUC_{tau} 及び C_{max} をそれぞれ 35%及び 55%増加させ、ジゴキシンの腎クリアランスを 12%低下させた。この結果は、ピルトブルチニブが腸及び腎近位尿細管の P-gp を阻害していると考えられ、特に腎近位尿細管での阻害作用が大きいと考えられた。相互作用を受けやすい P-gp の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
- ピルトブルチニブはロスバスタチン（BCRP 基質）の AUC 及び C_{max} をそれぞれ 140%及び 146%増加させた。この結果は、ピルトブルチニブが BCRP の中程度の阻害薬であることを示す。相互作用を受けやすい BCRP の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
- 臨床薬理試験 2 試験（LOXO-BTK-20008 試験及び LOXO-BTK-20010 試験）で、ミダゾラム（CYP3A4 基質）、カフェイン（CYP1A2 基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）、又はオメプラゾール（CYP2C19 基質）の PK に対するピルトブルチニブの臨床的に意味がある影響は認められなかった。したがって、ピルトブルチニブは CYP3A、CYP1A2、CYP2C9、及び CYP2C19 の基質となる薬剤との併用投与が可能と考えた。
- 造血器腫瘍の被験者で、MATE1 基質である血清クレアチニンに対するピルトブルチニブの臨床的に意味がある影響は認められなかった。

2.7.2.1.2.5　曝露量-反応解析

2.7.2.1.2.5.1　有効性の曝露量-反応解析

MCL でのピルトブルチニブの曝露量（平均濃度）と有効性評価項目との関係を、18001 試験で検討した用量範囲でのデータを用いて評価した（第 2.7.2.2.2.3.2 項及び第 2.7.2.3.4 項）。本解析の結果、以下が示された。

- 検討した用量（25～300 mg QD）で得られた曝露量の範囲では、ピルトブルチニブの曝露量と有効性（ORR）の間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。
- 有効性の曝露量-反応解析では、統計学的に有意な共変量である被験者因子（sMIPI、年齢、性別、及び体重を含む）は認められなかった。

ピルトブルチニブの各投与量のシミュレートした母集団 PK 解析プロファイルを、in vitro での BTK に対するタンパク結合率で調整した IC_{90} と比較した結果を以下に示す。

- 100 mg QD 以上の投与量では、79%以上の被験者で投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 90%超となるピルトブルチニブ濃度に達すると予測された。
- 推奨用量の 200 mg QD では、96%の被験者が BTK 阻害率 90%を超え、63%の被験者が投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 96%超となる濃度を維持すると予測された。

2.7.2.1.2.5.2　　安全性の曝露量-反応解析

ピルトブルチニブ単独投与時の曝露量（平均濃度）と安全性評価項目の関係を、第 1/2 相試験である 18001 試験で検討した用量範囲でのデータを用いて評価した（第 2.7.2.2.2.3.2 項及び第 2.7.2.3.4 項）。本解析の結果、以下が示された。

- ピルトブルチニブの曝露量と安全性主要評価項目（グレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードによらない高血圧）の間に、25～300 mg QD の開始用量で得られた曝露量の範囲内で明らかな関連性は認められなかった。
- 年齢、性別、及び体重は、グレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードによらない高血圧のリスク上昇の予測因子ではなかった。

2.7.2.1.2.5.3　　ピルトブルチニブの補正 QTc 間隔に対する影響

臨床薬理試験（LOXO-BTK-20011 試験）で、ピルトブルチニブ（900 mg 単回投与）は QTcF 間隔に臨床的に意味がある影響を与えず、ピルトブルチニブの曝露量と QTc 間隔の変化の間には関連性は認められなかった。検討した投与量で得られたピルトブルチニブ濃度は、推奨用量である 200 mg QD で得られる定常状態下の濃度の約 2 倍に相当した（第 2.7.2.3.4.3 項）。

2.7.2.1.2.6　　推奨用法及び用量

ピルトブルチニブの推奨開始用量である 200 mg QD は、MCL を含む造血器腫瘍患者を対象とした 18001 試験の母集団 PK 解析並びに安全性及び有効性の曝露量-反応解析で得られた結果により裏付けられた（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

MCL を対象とした用量設定試験（18001 試験）の有効性の曝露量-反応解析に基づき、忍容性を考慮して推奨開始用量である 200 mg から 100 mg へ、さらに 100 mg から 50 mg へ減量して治療を継続させることが可能であり、ベネフィットが十分に維持されると予測した。

年齢、性別、体重、及び人種はピルトブルチニブの PK 又は曝露量-反応解析に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかったことから、これらの要因により用量を調節する必要はないと考えられた。

生物薬剤学的試験及び臨床薬理試験の結果によって裏付けられた、忍容性、内因性要因、及び外因性要因を考慮した推奨用法及び用量を第 2.7.2.3.5.2 項に示す。

CYP 酵素あるいは腸管、肝臓、又は腎臓のトランスポーターの基質となる薬剤をピルトブルチニブと併用するときの、臨床薬理データパッケージに裏付けられる推奨用法及び用量を第 2.7.2.3.5.3 項に示す。

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

本項では、ピルトブルチニブの臨床薬理を評価するために行った、以下に示す臨床薬理に関わる非臨床試験及び臨床試験の結果を、試験ごとに要約した。

臨床薬理に関わる非臨床試験		LOXO-305-DMPK-016、LOXO-305-DMPK-009、LOXO-305-DMPK-060、LOXO-305-DMPK-072、LOXO-305-DMPK-037、LOXO-305-DMPK-034、LOXO-305-DMPK-038、LOXO-305-DMPK-036、LOXO-305-DMPK-082、LOXO-305-DMPK-040、LOXO-305-DMPK-065、LOXO-305-DMPK-031、LOXO-305-DMPK-041、LOXO-305-DMPK-086、LOXO-305-DMPK-032
臨床試験	健康被験者を対象とした試験	LOXO-BTK-20007、LOXO-BTK-20017、LOXO BTK-20011、LOXO-BTK-20012（肝機能障害を有する被験者を含む）、LOXO-BTK-20013（腎機能障害を有する被験者を含む）、LOXO-BTK-20006、LOXO-BTK-20009、LOXO-BTK-20014、LOXO-305-DMPK-064*、LOXO-BTK-20008、LOXO-BTK-20010、LOXO-BTK-20016、LOXO-BTK-20021、LOXO-BTK-JZNW
	造血器腫瘍患者を対象とした試験データに基づく解析報告書	LOXO-305-DMPK-039*、18001、LOXO-305-DMPK-081*

*: 第 2.7.6.項に試験概要をまとめていない報告書

臨床薬理の評価に使用したすべての試験の報告書を第 5 部に示した。また、個々の臨床試験のまとめを第 2.7.6 項に示した。ただし、「LOXO-305-DMPK-064」は PBPK モデルシミュレーション報告書であり、「LOXO-305-DMPK-039」は 18001 試験で得た PK 検体を用いた代謝物分析報告書であり、「LOXO-305-DMPK-081」は母集団 PK 解析及び曝露量-反応解析報告書であり、第 2.7.6 項の個々の試験のまとめは作成していない。

2.7.2.2.1.1　In Vitro 試験

ピルトブルチニブの 15 の in vitro 試験を実施した（表 2.7.2.2-1）。これらの in vitro 試験では以下の項目を評価した。

- 血漿タンパク結合
- CYP 酵素による代謝
- 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの阻害能又は誘導能
- 薬物トランスポーターによる輸送

これらの試験結果を、本申請に含めた臨床薬理試験のデザイン設定に用いた。

表 2.7.2.2-1　ピルトブルチニブのヒト生体試料を用いた In Vitro 試験一覧

試験概要	試験番号
血漿タンパク結合試験	
血漿中及び細胞培養液中でのピルトブルチニブのタンパク結合	LOXO-305-DMPK-016
ピルトブルチニブの新鮮全血を用いた赤血球／血漿の比	LOXO-305-DMPK-009
ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでのピルトブルチニブのタンパク結合	LOXO-305-DMPK-060
ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでの M1（ピルトブルチニブ代謝物の一つ）のタンパク結合	LOXO-305-DMPK-072
ピルトブルチニブの代謝試験	
ピルトブルチニブのラット、イヌ、サル、及びヒト培養肝細胞での 1-ABT 添加又は非添加での in vitro 代謝の評価	LOXO-305-DMPK-037
ピルトブルチニブの代謝に関する因子との相互作用を評価する試験	
ヒト培養肝細胞でのピルトブルチニブの CYP 誘導作用の評価	LOXO-305-DMPK-034
ヒト肝ミクロソームを用いたピルトブルチニブの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A に対するピルトブルチニブの in vitro 相互作用の評価	LOXO-305-DMPK-038
ピルトブルチニブの時間依存的 CYP3A 阻害の評価	LOXO-305-DMPK-036
ピルトブルチニブの UGT の触媒活性阻害についての評価	LOXO-305-DMPK-082
ピルトブルチニブを代謝するヒトシトクロム P450 酵素の特定	LOXO-305-DMPK-040
ピルトブルチニブのグルクロン酸抱合に関連する酵素及びヒト組織の特定	LOXO-305-DMPK-065
ピルトブルチニブの薬物トランスポーターとの相互作用を評価する試験	
ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP に対するトランスポーター阻害薬としてのピルトブルチニブの in vitro 評価	LOXO-305-DMPK-031
ピルトブルチニブの P-gp 阻害能の in vitro 評価	LOXO-305-DMPK-041
ピルトブルチニブのトランスフェクト HEK293 細胞での SLC トランスポーター（OATP2B1）に対する阻害評価	LOXO-305-DMPK-086
ヒト OCT1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、及び BSEP を用いたトランスポーターの基質となる薬剤としてのピルトブルチニブの評価	LOXO-305-DMPK-032

略語：BCRP = 乳癌耐性タンパク、BSEP = 胆汁酸排出トランスポーター、CYP = シトクロム P450、HEK = ヒト胎児腎細胞、HSA = ヒト血清アルブミン、MATE1 = 多剤及び毒素排出トランスポーター、MATE2-K = 多剤及び毒素排出トランスポーター2-K、OAT1 = 有機アニオントランスポーター1、OAT3 = 有機アニオントランスポーター3、OATP1B1 = 有機アニオントランスポーターポロペプチド B1、OATP1B3 = 有機アニオントランスポーターポロペプチド B3、OATP2B1 = 有機アニオントランスポーターポロペプチド 2B1、OCT1 = 有機カチオントランスポーター1、OCT2 = 有機カチオントランスポーター2、P-gp = P 糖タンパク質、SLC = 溶質キャリア、UGT = UDP グルクロン酸転移酵素、1-ABT = 1-アミノベンゾトリアゾール

2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合試験

2.7.2.2.1.1.1　血漿中及び細胞培養液中でのピルトブルチニブのタンパク結合（LOXO-305-DMPK-016 試験）

LOXO-305-DMPK-016（第 5.3.2.1.2 項）は予備試験であり、ヒト血漿中でのピルトブルチニブの in vitro でのタンパク結合を平衡透析法で評価した。健康被験者 8 例から得たヒト血漿中にピルトブルチニブを添加して、ピルトブルチニブ濃度が 50、500、又は 5000 ng/mL になるように調製し、測定に用いた。

評価の結果、ヒト血漿中でのピルトブルチニブのタンパク結合率はいずれの濃度でも約 95%であり、タンパク結合率は濃度に依存しなかった。

2.7.2.2.1.1.2　ピルトブルチニブの新鮮全血中の血球／血漿比（LOXO-305-DMPK-009 試験）

LOXO-305-DMPK-009 試験（第 5.3.2.1.1 項）では、ヒトの新鮮血を用いてピルトブルチニブの血漿からの血球移行性を評価した。ピルトブルチニブ 1 μM（約 479.44 ng/mL）を新鮮血及び対照血漿中で 60 分間インキュベートした（N=2）。検体の分析には LC-MS/MS を用いた。

評価の結果、ヒトでのピルトブルチニブの血漿から血球に移行する割合の平均値は 0.79 であった。

2.7.2.2.1.1.3　ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでのピルトブルチニブの in vitro タンパク結合（LOXO-305-DMPK-060 試験）

LOXO-305-DMPK-060 試験（第 5.3.2.1.3 項）では、ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームとの、ピルトブルチニブのタンパク結合を平衡透析法で評価した。検体の分析には LC-MS/MS を用いた。ピルトブルチニブと以下のタンパク質との in vitro での結合を、0.5、5、及び 50 μM（それぞれ約 240、2397、及び 23972 ng/mL）の濃度のピルトブルチニブで評価した。

- ヒト血漿（男性 3 例及び女性 3 例から採取した合計 6 サンプル）
- HSA（40 mg/mL）
- ヒト α1-酸性糖タンパク質（0.5 及び 2 mg/mL）
- ヒト肝ミクロソーム（ミクロソームタンパク質濃度 0.5 mg/mL）（例外的に 1 μM［約 479.44 ng/mL］ピルトブルチニブの 1 濃度のみで評価）

検討した濃度範囲のピルトブルチニブを、ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームと混ぜて、37℃で 6 時間インキュベートした。ピルトブルチニブのデバイス回収率は、すべてのマトリックス及びすべての濃度で許容基準を満たしていた。

評価の結果、ヒト血漿、HSA、及びヒト α1-酸性糖タンパク質でのピルトブルチニブのタンパク結合率は、ピルトブルチニブの濃度に依存しないことが示唆された。ピルトブルチニブのタンパク結合率の結果の概要を以下に示す。

- ヒト男性血漿中では 95.34%～96.21%、ヒト女性血漿中では 95.19%～96.61%のピルトブルチニブがタンパク結合をし、タンパク結合率の平均値はピルトブルチニブ濃度及び性別に関わらず類似していた。
- 生理的濃度（40 mg/mL）の HSA では、97.78%～98.04%のピルトブルチニブがタンパク結合をした。
- 0.5 mg/mL ヒト α1-酸性糖タンパク質では 21.02%～31.04%、2 mg/mL ヒト α1-酸性糖タンパク質では 47.05%～55.32%のピルトブルチニブがタンパク結合をした。
- 0.5 mg/mL ヒト肝ミクロソーム（1 μM ピルトブルチニブとインキュベート）では、平均で 15.17%のピルトブルチニブがタンパク結合をした。

2.7.2.2.1.1.4　ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでの M1 の in vitro タンパク結合（LOXO-305-DMPK-072 試験）

LOXO-305-DMPK-072 試験（第 5.3.2.1.4 項）では、ヒト血漿中、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームとの、ピルトブルチニブの酸化代謝物である M1 のタンパク結合を平衡透析法で評価した。検体の分析には LC-MS/MS を用いた。M1 と以下のタンパク質との in vitro での結合を、0.5、5、及び 50 μM の濃度の M1 で評価した。

- ヒト血漿（男性 3 例及び女性 3 例から採取した合計 6 サンプル）
- HSA（40 mg/mL）
- ヒト α1-酸性糖タンパク質（0.5 及び 2 mg/mL）
- ヒト肝ミクロソーム（ミクロソームタンパク濃度 0.5 mg/mL）（例外的に 1 μM の M1 の 1 濃度のみで評価）

検討した濃度範囲の M1 を、ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームと混ぜて、37℃で 6 時間インキュベートした。M1 のデバイス回収率は、0.5 mg/mL のヒト α1-酸性糖タンパク質中の M1 0.5、5、及び 50 μM（各 12.44%、57.89%、及び 67.88%）の組合せ、並びに 2 mg/mL のヒト α1-酸性糖タンパク質中の M1 0.5 及び 5 μM（28.86%及び 60.46%）の組合せを除いて、すべてのタンパク質液及びすべての M1 濃度の組合せで許容基準を満たした。許容基準を満たさなかった組合せでは、非特異的結合が起きたため、デバイス回収率が 70%未満を下回ったと考えられた。ただし、デバイス回収率の低さは、タンパク結合の測定に影響を与えないことが報告されている（Di et al. 2012）ことから、この平衡透析法を用いた評価方法は、ヒト血漿、HSA、ヒト α1-酸性糖タンパク質、及びヒト肝ミクロソームでの M1 のタンパク結合を測定する手段として適切であったと考えた。

評価の結果、ヒト血漿及び HSA と M1 のタンパク結合率は、M1 の濃度に依存しなかった。ヒト α1-酸性糖タンパク質は M1 との結合率が低く、M1 はヒト α1-酸性糖タンパク質に対して濃度依存的なタンパク結合をする可能性があると考えた。

M1 のタンパク結合率の結果の概要を以下に示す。

- ヒト男性血漿中では 99.869%～99.906%、ヒト女性血漿中では 99.834%～99.900%の M1 がタンパク結合をした。

- 生理的濃度（40 mg/mL）の HSA では、99.719%～99.782%の M1 がタンパク結合をした。
- 2 mg/mL ヒト α1-酸性糖タンパク質では 73.08%～91.93%、0.5 mg/mL ヒト α1-酸性糖タンパク質濃度では 30.69%～59.54%の M1 がタンパク結合をした。
- 0.5 mg/mL ヒト肝ミクロソーム（1 μM の M1 とインキュベート）では、平均で 56.62%の M1 がタンパク結合をした。

2.7.2.2.1.2　薬物代謝酵素によるピルトブルチニブの代謝試験

2.7.2.2.1.2.1　ラット、イヌ、サル、及びヒトの培養肝細胞での CYP450 阻害薬添加又は非添加条件でのピルトブルチニブの in vitro 代謝と代謝物の評価（LOXO-305-DMPK-037 試験）

LOXO-305-DMPK-037 試験（第 5.3.2.2.5 項）は、培養肝細胞でのピルトブルチニブの in vitro 代謝を、高分解能 LC-MS 及び LC-MS/MS を用いて評価した。ピルトブルチニブを 2 μM（約 959 ng/mL）でヒト培養肝細胞の培養液に添加し、24 時間又は 168 時間培養した。この培養は CYP450 阻害薬である ABT の添加あり又は添加なしの条件で実施した。

評価の結果、ヒト培養肝細胞でのピルトブルチニブの in vitro 代謝には、水酸化（代謝物 E 及び H）、N グルクロン酸化（代謝物 A）、O 脱メチル化及びグルクロン酸化（代謝物 C）、並びに水酸化及びグルクロン酸化（代謝物 B）の代謝経路があることが示された（表 2.7.2.2-2）。ABT を添加した場合、代謝物 B、C、E、及び H の発現量が有意に減少したため、ピルトブルチニブの代謝は CYP450 を介することが示唆された。ラット、イヌ、及びサル培養肝細胞を用いた試験の結果は第 2.6.4.5.1 項に示す。

表 2.7.2.2-2　ピルトブルチニブのヒト培養肝細胞での In Vitro 代謝
（LOXO-305-DMPK-037 試験）

Peak ID[a]	Metabolite ID	m/z	Human	Stromal Cells
Pirtobrutinib	Parent	480/518[b]	X	X
A	P + glucuronide	656	X	Not detected
B	P + O + glucuronide	672	X	Not detected
C	O-desmethyl + glucuronide	642	X	Not detected
E	P + O	496	X	Not detected
H	P + O	496/534[b]	X	Not detected

Abbreviations: ID = identification; m/z = mass-to-charge ratio of the metabolite in the mass spectral analysis, X = detected.
a: The nomenclature used in vitro for metabolites (e.g., A, B, C) is not the same as in vivo (e.g., M1, M2). Structures were not confirmed for the in vitro metabolites.
b: Potassium adduct.
<Data source> 第 5.3.2.2.5 項 LOXO-305-DMPK-037 Report, Table 1

2.7.2.2.1.2.2 ピルトブルチニブを代謝するヒトシトクロム P450 酵素の特定（LOXO-305-DMPK-040 試験）

LOXO-305-DMPK-040 試験（第 5.3.2.2.8 項）では、rCYP を用いた基質の減少量を確認する方法でピルトブルチニブの代謝に関連する CYP を特定し、ピルトブルチニブの代謝に対する CYP を介した肝クリアランスの寄与の程度を評価した。ヒト rCYPs（rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2、rCYP3A4、及び rCYP3A5）とヒト肝ミクロソームを、30 又は 60 nM のピルトブルチニブとともにインキュベートし（0、1、3、15、30、60、及び 120 分）、ピルトブルチニブの量を測定した。分析には LC-MS/MS を用いた。

ヒト肝ミクロソーム（Cl_{int}：7.04 μL・min^{-1}・mg^{-1}）及び rCYP3A4（Cl_{int}：0.295 μL・min^{-1}・pmol CYP^{-1}）とインキュベートした結果、定量的なピルトブルチニブの減少を認めた。rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2、及び rCYP3A5 では定量的なピルトブルチニブの減少は認められなかった。これらの結果から、ピルトブルチニブの CYP を介した肝クリアランスには、rCYP3A4 のみが関連していることが示唆された。なお、本試験ではピルトブルチニブ代謝に対する CYP 以外の代謝経路の寄与については評価しなかった。

これらの結果に基づき、イトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）及びリファンピシン（CYP3A4 の強い誘導薬）がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する LOXO-305-DMPK-064 試験を実施し、CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬のピルトブルチニブの PK に及ぼす影響を評価するための PBPK モデルを構築した（第 2.7.2.2.2.4.3 項）。

2.7.2.2.1.2.3 ピルトブルチニブのグルクロン酸抱合に関連する酵素及びヒト組織の特定（LOXO-305-DMPK-065 試験）

LOXO-305-DMPK-065 試験（第 5.3.2.2.12 項）では、ピルトブルチニブ（50 μM、約 23972 ng/mL）からのピルトブルチニブの代謝物である M2（N-グルクロン酸抱合体）の生成をモニタリングし、M2 生成に関わる UGT 酵素及び組織を特定した。M2 の生成に関わる UGT 酵素及び組織の特定には、12 種類の rUGT パネル（Supersomes™：UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15、及び UGT2B17）、並びにヒトの腸管、肝臓、及び腎臓のミクロソームを用いた。また、ピルトブルチニブ（0.78～100 μM、約 374～47944 ng/mL）から M2 が生成する際の動態パラメータを、アルブミン（2%）存在下及び非存在下の条件で、UGT1A8、UGT1A9、及び組織ミクロソーム（ヒト腸、肝臓、及び腎臓）を用いて測定した。データは、Michaelis Menten モデル又は基質阻害モデルのいずれかを適用して解析した。M2 濃度の測定には LC-MS/MS を用いた。

評価の結果、アルブミン存在下及び非存在下でタンパク質 1 mg 当たりの $CL_{int,u}$（非結合型固有クリアランス）は、UGT1A8 及び UGT1A9 で最も高かった（表 2.7.2.2-3）。UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、及び UGT1A10 を発現する酵素を含む培養液中にもグルクロン酸抱合体である M2 の生成が確認されたが、活性はわずかであった。UGT1A6、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15、及び UGT2B17 では、M2 の生成は認められなかった。組織ミクロソーム中では腎臓の $CL_{int,u}$ が最も高く、次いで肝臓、腸管の順であった。

表 2.7.2.2-3 アルブミン非存在下（-）及び存在下（+）でのピルトブルチニブのグルクロン酸抱合（M2 生成）に関する酵素及びミクロソームの動態パラメータ（LOXO-305-DMPK-065 試験）

Enzyme or microsomal matrix	Albumin	V_{max} (pmol*min^{-1}*mg protein^{-1})	K_m (μM)	K_i (μM)	$CL_{int,u}$ (μL*min^{-1}*mg protein^{-1})
UGT1A8	(-)	10.4 ± 2.08	55.5 ± 14.5	79.8 ± 28.3	195
	(+)	7.45 ± 0.93	20.9 ± 4.0	70.1 ± 16.8	973
UGT1A9	(-)	10.3 ± 0.19	14.8 ± 0.19	NA	723
	(+)	9.66 ± 0.21	23.9 ± 1.4	NA	1081
HIM	(-)	1.26 ± 0.19	91.3 ± 23.6	NA	14.6
	(+)	0.88 ± 0.02	24.7 ± 1.78	NA	90.7
HKM	(-)	17.3 ± 0.40	16.9 ± 1.3	NA	1051.6
	(+)	20.8 ± 2.5	128 ± 24.2	NA	446.5
HLM	(-)	5.58 ± 0.14	22.6 ± 1.52	NA	303.2
	(+)	4.74 ± 0.67	149 ± 31.3	NA	103.9

Abbreviations: $CL_{int,u}$ = mean unbound intrinsic clearance for each enzyme or microsomal matrix contributing toward the glucuronidation of pirtobrutinib (adjusted for matrix-specific unbound fraction); HIM = human intestinal microsomes; HKM = human kidney microsomes; HLM = human liver microsomes; K_i = dissociation constant, binding affinity to the enzyme; K_m = mean concentration of substrate corresponding to half-maximal velocity +/- standard error (values are unadjusted for unbound fraction); UGT1A8 = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A8; UGT1A9 = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9; V_{max} = mean maximal velocity of reactions adjusted for milligram of protein in Supersomes™ or milligram of protein in microsomes +/- standard error of the rates of formation.
<Data source> 第 5.3.2.2.12 項 LOXO-305-DMPK-065 Report, Table 2.1

2.7.2.2.1.3 ピルトブルチニブの CYP450 誘導

2.7.2.2.1.3.1 ヒト培養肝細胞でのピルトブルチニブの CYP450 誘導作用についての評価（LOXO-305-DMPK-034 試験）

LOXO-305-DMPK-034 試験（第 5.3.2.2.3 項）では、凍結保存したヒト初代培養肝細胞を用いて、ピルトブルチニブの CYP 酵素誘導能を評価した。

3 つのヒト培養肝細胞を以下のいずれかを含む培地を用いて 2 日間培養した。

- DMSO（0.1%v/v、vehicle 対照）
- フルマゼニル（陰性対照）
- 8 種類の濃度のピルトブルチニブ（0.1～75 μM）（約 48～35958 ng/mL に相当）のうちの 1 濃度（約 48～35958 ng/mL に相当）
- 6 種類の既知のヒト CYP 誘導薬（オメプラゾール、CITCO、フェノバルビタル、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、及びリファンピシン）のうちの 1 剤（陽性対照）

培地は同じ種類のもので毎日取り替えた。一次酵素の CYP2B6、CYP1A2、及び CYP3A4、並びに二次酵素の CYP2C19 及び CYP3A5 は、酵素の mRNA 量及び活性を評価した。二次酵素の CYP2C8、CYP2C9、及び CYP2D6 は mRNA 量を評価した。

評価の結果、以下の知見が得られた。

- CYP2B6 及び CYP2C19：ピルトブルチニブは、mRNA の発現及び活性を誘導した。
- CYP1A2、CYP3A4、及び CYP3A5：ピルトブルチニブは mRNA の発現を抑制した。また、ピルトブルチニブはこれらの酵素の活性を誘導しなかった。
- CYP2C8、CYP2C9、及び CYP2D6：ピルトブルチニブは mRNA の発現を誘導しなかった。

これらの結果に基づき、CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に対するピルトブルチニブ反復投与の影響を評価する臨床試験を実施した（第 2.7.2.2.2.5 項）。

2.7.2.2.1.4 ピルトブルチニブの薬物代謝酵素阻害

2.7.2.2.1.4.1 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、又は CYP3A に対するピルトブルチニブの in vitro での相互作用についての評価（LOXO 305-DMPK-038 試験）

LOXO-305-DMPK-038 試験（第 5.3.2.2.6 項）では、ヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A に対するピルトブルチニブの阻害能を 0.06～60 μM（約 29～28740 ng/mL に相当）のピルトブルチニブ濃度で検討した。また、ピルトブルチニブの時間依存的（NADPH 非依存的）に、又は時間及び NADPH 依存的に CYP を阻害する性質についても検討した。

評価の結果を表 2.7.2.2-4 に示した。ピルトブルチニブは、60 μM までの濃度では CYP1A2 を阻害しなかった。ピルトブルチニブは CYP2C8 及び CYP2C9 の直接阻害薬であった。ピルトブルチニブは CYP2B6、CYP2C19、及び CYP2D6 を阻害したが、検討したピルトブルチニブ最高濃度の 60 μM での阻害率が 50%未満であったため、IC_{50} を算出することができなかった。ピルトブルチニブは、テストステロン及びミダゾラムの CYP3A 代謝を直接阻害し、また時間及び NADPH 依存的にも阻害した。CYP 阻害に関する各規制当局のガイダンスに準じた静的モデル評価は、第 2.7.2.3.3.2.1 項に示す。

これらの結果に基づき、ミダゾラム及び CYP 基質カクテル（カフェイン 200 mg、ワルファリン 10 mg、及びオメプラゾール 40 mg）に対するピルトブルチニブの影響を評価する臨床試験を実施した（第 2.7.2.2.2.5.1 項及び第 2.7.2.2.2.5.2 項）。

表 2.7.2.2-4　ピルトブルチニブの CYP450 阻害（LOXO-305-DMPK-038 試験）

Enzyme	Substrate	Direct inhibition					Time-dependent (NADPH-independent) inhibition		Time-plus NADPH-dependent inhibition		Inhibition potential conclusion
		Zero-min preincubation					30-min preincubation without NADPH		30-min preincubation with NADPH		
		IC_{50} (µM) ± SE	**Maximum inhibition observed (%)**	**K_i (µM) ± SE**	**Alpha**	**Type of inhibition**	**IC_{50} (µM) ± SE**	**Maximum inhibition observed (%)**	**IC_{50} (µM) ± SE**	**Maximum inhibition observed (%)**	
CYP1A2	Phenacetin	>60	18	ND	ND	ND	>60	12	>60	22	None
CYP2B6	Efavirenz	>60	30	ND	ND	ND	>60	36	>60	43	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP2C8	Amodiaquine	12 ± 3	76	11.7 ± 1.2	8.87	Mixed	19 ± 5	72	13 ± 2	77	Direct
CYP2C9	Diclofenac	27 ± 3	73	22.8 ± 3.1	11.6	Mixed	30 ± 2	70	27 ± 2	71	Direct
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	>60 (~ 60.2; extrapolated IC_{50} value)	51	ND	ND	ND	>60	50	>60	46	Direct; IC_{50} not quantifiable,
CYP2D6	Dextromethorphan	>60	22	ND	ND	ND	>60	18	>60	18	Direct; IC_{50} not quantifiable
CYP3A	Testosterone	38 ± 6	62	ND	ND	ND	>60	41	8.0 ± 0.7	87	Direct, time-plus NADPH-dependent
CYP3A	Midazolam	59 ± 9	55	25.2 ± 4.0	12.2	Mixed	>60	48	9.7 ± 1.1	84	Direct, time-plus NADPH-dependent

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect; K_i = intrinsic inhibition constant; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ND = not determined; SE = standard error.

<Data source> 第 5.3.2.2.6 項 LOXO-305-DMPK-038 Report

2.7.2.2.1.4.2 ピルトブルチニブの時間依存的 CYP3A 阻害についての評価（LOXO-305-DMPK-036 試験）

LOXO-305-DMPK-036 試験（第 5.3.2.2.4 項）では、ヒト肝ミクロソーム（0.5 mg/mL）を用いて、ピルトブルチニブ（0、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、及び 100 μM）（約 0～47944 ng/mL）による、CYP3A を介した代謝に対する時間依存的阻害（0、2.5、5、10、及び 30 分）を評価した。ヒト肝ミクロソームでのピルトブルチニブによる CYP3A の時間依存的阻害を規定する速度定数（k_{inact} 及び K_I）を決定した。In vitro の時間依存的阻害とは、NADPH 存在下で被験物質（ピルトブルチニブ）とヒト肝ミクロソームのプレインキュベーション後の、被験物質濃度依存的かつ時間依存的な残存酵素活性の低下と定義した。

評価の結果、ピルトブルチニブは、NADPH 存在下で濃度依存的かつ時間依存的に酵素活性を低下させた。ピルトブルチニブの Ki は 4.70 μM（約 2253 ng/mL）、k_{inact} は 2.44 hr^{-1}、Cl_{inact} は 8.64 min^{-1} mM^{-1} であり、時間依存的に CYP3A を介した代謝を阻害することが確認された。これらの結果に基づき、ミダゾラムの PK に対するピルトブルチニブの影響を評価する臨床試験を実施した（第 2.7.2.2.2.5 項）。

2.7.2.2.1.4.3 ピルトブルチニブの UGT の触媒活性阻害についての評価（LOXO-305-DMPK-082 試験）

LOXO-305-DMPK-082 試験（第 5.3.2.2.13 項）では、cDNA 発現酵素（UGT1A8）又はヒト肝ミクロソーム（UGT1A1、UGT1A9、及び UGT2B7）を用いて、in vitro でのピルトブルチニブのヒト UGT 触媒活性阻害能を評価した。プローブ基質として、UGT1A1 では 17B エストラジオール、UGT1A8 及び UGT1A9 ではプロポフォール、並びに UGT2B7 ではジドブジンを用いた。プローブ基質の代謝物を LC-MS/MS 分析法で定性的に評価した。ピルトブルチニブ（0、0.1、1、10、30、60、120、及び 180 μM）（約 0～86299 ng/mL）による阻害を溶媒対照と比較し、IC_{50} 値を算出した。

評価の結果、ピルトブルチニブは UGT1A1、UGT1A9、及び UGT2B7 の活性をそれぞれ 18、57、及び 170 μM（それぞれ約 8630、27328、及び 81504 ng/mL）の IC_{50} 値で阻害し、検討した最高濃度（180 μM、約 86299 ng/mL）ではそれぞれ 86%、78%、及び 51%阻害した。検討した濃度範囲で、ピルトブルチニブは UGT1A8 を阻害しなかった。なお、10 μM（約 4794 ng/mL）以上のピルトブルチニブ濃度では、最大 2.6 倍の UGT1A8 活性の増加がみられた。

2.7.2.2.1.5 ピルトブルチニブの薬物トランスポーター阻害

2.7.2.2.1.5.1 トランスポーター（ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP）に対するトランスポーター阻害薬としてのピルトブルチニブの in vitro 評価（LOXO-305-DMPK-031 試験）

LOXO-305-DMPK-031 試験（第 5.3.2.2.1 項）では、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP に対する、ピルトブルチニブによる活性阻害作用を評価した。最初のスクリーニングでピルトブルチニブ（30 μM、約

14383 ng/mL）が阻害したすべてのトランスポーターについて、ピルトブルチニブ（0.3～100 µM、約 144～47944 ng/mL）の IC_{50} 値を算出した。OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K では、トランスメンブラン上で培養した MDCK-II 細胞単層膜を用いた取り込みシステムで評価した。ABC トランスポーターである BCRP は、トランスメンブラン上で培養した MDCK-II 細胞単層膜を用いたシステムで評価した。P-gp は、トランスメンブラン上で培養した MDCK-MDR1 遺伝子細胞単層膜を用いたシステムで評価した。BSEP では、ヒト BSEP を発現する Sf9 膜小胞を用いたシステムで評価した。

各トランスポーターに対するピルトブルチニブの阻害作用の結果を表 2.7.2.2-5 に示した。

表 2.7.2.2-5 ピルトブルチニブによるトランスポーター阻害（LOXO-305-DMPK-031 試験）

Transporter	**Inhibition at 30 µM (%)**	**IC_{50} value (µM)**
OAT1	NI	ND
OAT3	74.7% (± 6.53%, p=0.0004)	11.8
OCT1	16.2% (± 2.62%, p=0.0304)	ND
OCT2	59.3% (± 2.01%, p=0.0005)	26.1
OATP1B1	57.9% (± 4.99%, p=0.0281)	21.0
OATP1B3	52.1% (± 5.18%, p=0.0022)	18.5
MATE1	79.2% (± 0.825%, p=0.0001)	11.8
MATE2-K	59.7% (± 11.1%, p=0.0038)	22.7
BCRP	82.7% (± 1.58%, p<0.0001)	18.1
BSEP	61.9% (± 3.38%, p<0.0001)	19.6
P-gp	NI	ND

Abbreviations: BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; BSEP = bile salt export pump; IC_{50} = drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion transporter 2-K; ND = not determined; NI = not inhibited; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT 1 = organic cation transporter 1; OCT 2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein.

<Data source> 第 5.3.2.2.1 項 LOXO-305-DMPK-031 Report, Tables 1 through 3, Figures 4 through 11

30 µM（約 14383 ng/mL）のピルトブルチニブでは、P-gp を介する輸送に統計学的に有意な阻害は認められなかった。本試験で検討したピルトブルチニブ濃度（30 µM）は、経口投与後のピルトブルチニブの腸内濃度を検討対象にしたものではなかったため、ピルトブルチニブ濃度をより高濃度である 200 µM に設定した追加の P-gp 阻害試験を実施した（LOXO-305-DMPK-041 試験、第 2.7.2.2.1.5.2 項）。

OAT1 では、ピルトブルチニブによる輸送阻害は認められなかったが、わずかな輸送の活性化（42.8%の増加）が認められた。しかし、この活性化は in vitro でのアーティファクトと推測され、臨床的に意味はないと考えた。

2.7.2.2.1.5.2 ピルトブルチニブの P-gp 阻害能の In Vitro 評価（LOXO-305-DMPK-041 試験）

LOXO-305-DMPK-041 試験（第 5.3.2.2.9 項）では、トランスフェクションを行い P-gp を過剰発現させた HEK 細胞から調製した膜小胞系を用いて、ピルトブルチニブの P-gp 阻害作用を in

vitro で検討した。異なる濃度のピルトブルチニブ（0.274～200 μM、約 131～95888 ng/mL）の存在下で、P-gp を介した[3H]ビンブラスチン（0.1 μM）の蓄積を評価した。

評価の結果、ピルトブルチニブは濃度依存的な P-gp 阻害を示した。2 回実施した測定の IC_{50} 値はそれぞれ 7.57 ± 1.14 μM 及び 4.44 ± 1.34 μM であり、その平均値は 6.01 μM（約 2881 ng/mL）であった。これらのデータより、ピルトブルチニブが P-gp を阻害することが示された。

一方で、前述のとおり、MDCK 単層膜を用いた試験（LOXO-305-DMPK-031 試験、第 2.7.2.2.1.5.1 項）では、ピルトブルチニブは P-gp を阻害しなかった。単層膜の試験に比べて膜小胞系を用いた LOXO-305-DMPK-041 試験で感度が良い理由は不明であった。

2.7.2.2.1.5.3 ピルトブルチニブのトランスフェクト HEK293 細胞での SLC トランスポーターOATP2B1 に対する阻害能の in vitro 評価（LOXO-305-DMPK-086 試験）

LOXO-305-DMPK-086 試験（第 5.3.2.2.14 項）では、ヒト OATP2B1 を過剰発現させた HEK 細胞を用いて、ヒト OATP2B1 を介したロスバスタチンの輸送を評価することにより、ピルトブルチニブの OATP2B1 に対する阻害を検討した。異なる濃度のピルトブルチニブ（0.005～100 μM）存在下で、OATP2B1 を介したロスバスタチン（10 μM）の蓄積を評価した。

評価の結果、ピルトブルチニブは濃度依存的な OARP2B1 阻害を示し、IC_{50} 値（2 回の試験の平均値）は 2.73 μM であった（各試験の IC_{50} 値： 2.96 及び 2.50 μM）。これらのデータより、ピルトブルチニブが OATP2B1 を阻害することが示された。

2.7.2.2.1.6 薬物トランスポーターによるピルトブルチニブの輸送

2.7.2.2.1.6.1 ヒト OCT1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、及び BSEP の基質としてのピルトブルチニブの評価（LOXO-305-DMPK-032 試験）

LOXO-305-DMPK-032 試験（第 5.3.2.2.2 項）では、ピルトブルチニブがヒト OCT1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、及び BSEP の基質であるかを検討した。OCT1、OATP1B1、OATP1B3、及び BCRP は MDCK-II 細胞を用い、P-gp は MDCK-MDR1 細胞を用い、BSEP は Sf9 膜小胞を用いて評価を行った。1、3、及び 10 μM の濃度のピルトブルチニブを用いて、これらのトランスポーターによるピルトブルチニブの輸送を評価した。また、各トランスポーターの阻害薬存在下で、3 μM のピルトブルチニブを用いて、ピルトブルチニブの輸送の評価も行った。

1、3、及び 10 μM のピルトブルチニブでは、OCT1、OATP1B1、又は OATP1B3（トランスポーター）を発現させた細胞へのピルトブルチニブの取り込みが、対照細胞と比較していずれも 2 倍未満であった。3 μM のピルトブルチニブで、OCT1、OATP1B1、及び OATP1B3 の各阻害薬存在下にしても、ピルトブルチニブの取り込み量に変化は認められなかった。これらの結果から、本試験条件下では、ピルトブルチニブはヒト OCT1、OATP1B1、又は OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

また、BCRP 及び P-gp については、1、3、及び 10 μM のいずれの濃度のピルトブルチニブでも、net flux ratio が 2.0 超であったことから（BCRP ではそれぞれ約 12、9、及び 4、P-gp ではそれぞれ 27、24、及び 13）、ピルトブルチニブは BCRP 及び P-gp の基質であることが示唆された。3 μM のピルトブルチニブで、BCRP 及び P-gp それぞれの代表的な阻害薬存在下にすると、net

flux ratio が 2.0 未満に減少した。したがって、ピルトブルチニブは、本試験の条件下で、ヒト BCRP 及び P-gp の基質であると考えられた。

BSEP 小胞へのピルトブルチニブ 1、3、及び 10 μM の取り込み量を、アデノシン一リン酸を添加したときと ATP を添加したときで比較すると、その差は 2 倍未満であった。3 μM のピルトブルチニブで、BSEP の代表な阻害薬存在下にしても、ピルトブルチニブの取り込み量に変化は認められなかった。したがって、本試験の条件下では、ピルトブルチニブはヒト BSEP の基質ではないと考えられた。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

臨床薬理試験は、上述の in vitro 試験の結果、並びにピルトブルチニブが影響を与えると想定される内因性要因及び外因性要因に基づき実施された。以下の臨床試験及びモデル解析を実施し、臨床薬理学的評価を行った（表 2.7.2.2-6）。

- PK 及び PD 臨床薬理試験（14 試験）
- 造血器腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験（18001 試験）（1 試験）
- PBPK モデルシミュレーション（1 件）
- 造血器腫瘍患者を対象とした母集団 PK 解析及び安全性の曝露量-反応解析、並びに治療歴のある MCL を対象にした曝露量-反応解析（1 件）

特に記載されていない限り、ピルトブルチニブは空腹時に投与した。

各臨床試験で使用したピルトブルチニブ製剤の詳細を第 2.7.1 項に示した。臨床薬理試験の被験者背景の要約を表 2.7.2.6-1 に示し、臨床薬理試験に組み入れられた高齢被験者の例数を表 2.7.2.6-2 に示した。薬物相互作用を検討した臨床試験での PK パラメータの要約を表 2.7.2.6-3 及び表 2.7.2.6-4 に示した。

これらの試験の安全性データは第 2.7.4 項に示し、18001 試験の有効性データを第 2.7.3 項に示した。また、すべての試験の CSR を第 5 部に添付した。

表 2.7.2.2-6　臨床薬理学的評価を裏付けるための臨床試験及びモデル解析

試験概要	試験番号	対象集団	ピルトブルチニブの用法及び用量
PK 及び体内動態			
ヒト血漿中ピルトブルチニブ代謝物の定性的プロファイリング	LOXO-305-DMPK-039	治療歴のある NHL（MCL を含む）及び CLL/SLL（18001 試験の一部の被験者）	第 1 相：ピルトブルチニブ 150 mg QD 経口投与
[^{14}C]-ピルトブルチニブの PK	LOXO-BTK-20007	健康被験者	パート 1：[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi を含む）単回投与 パート 2：ピルトブルチニブ 200 mg 単回投与後、[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi を含む）を単回静脈内投与
単回経口投与したときの PK	LOXO-BTK-20017	健康被験者	ピルトブルチニブ 300、600、800、又は 900 mg 単回経口投与
相対的バイオアベイラビリティ	LOXO-BTK-21050	健康被験者	ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与
造血器腫瘍患者及び健康被験者を対象にした PK 及び薬力学試験			
用量漸増、安全性、有効性、及び PK[a]	LOXO-BTK-18001	治療歴のある NHL（MCL を含む）及び CLL/SLL	第 1 相：ピルトブルチニブ 25～300 mg QD 経口投与 第 1b 相：ピルトブルチニブ 200 mg QD をベネトクラクスと併用又はベネトクラックス及びリツキシマブと併用投与 第 2 相：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与
ピルトブルチニブの QTc 間隔に及ぼす影響	LOXO-BTK-20011	健康被験者	ピルトブルチニブ 900 mg、プラセボ、又はモキシフロサキシン 400 mg（陽性対照）単回経口投与
ピルトブルチニブの PK への内因性因子の影響			
肝機能障害の影響	LOXO-BTK-20012	肝機能が正常の被験者、並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者	ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与
腎機能障害の影響	LOXO-BTK-20013	腎機能が正常の被験者、並びに重度の腎機能障害を有する被験者	ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与

試験概要	試験番号	対象集団	ピルトブルチニブの用法及び用量
造血器腫瘍患者を対象にした安全性及び有効性の母集団 PK 及び曝露量-反応解析	LOXO-305-DMPK-081	治療歴のある NHL（MCL を含む）及び CLL/SLL（18001 試験の一部の被験者）	第 1 相：ピルトブルチニブ 25～300 mg QD 経口投与 第 2 相：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与
ピルトブルチニブの PK への外因性因子の影響			
イトラコナゾール及びリファンピシンの影響	LOXO-BTK-20006	健康被験者	パート 1 ： Day 1：ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与 Day 8：イトラコナゾール 200 mg BID 経口投与 Day 9～18：イトラコナゾール 200 mg QD 経口投与 Day 12：イトラコナゾール 200 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与 パート 2： Day 1：ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与 Day 8～23：リファンピシン 600 mg QD 経口投与 Day 8 及び Day 17：リファンピシン 600 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与

試験概要	試験番号	対象集団	ピルトブルチニブの用法及び用量
食事（高脂肪食）及び胃酸分泌抑制薬（オメプラゾール）の影響	LOXO-BTK-20009	健康被験者	ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与
食事（標準食）及び胃酸分泌抑制薬（オメプラゾール）の影響	LOXO-BTK-20014	健康被験者	投与 A：ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与（空腹時） 投与 B：ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与（食後） 投与 C：オメプラゾール 40 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与（空腹時）
PBPK モデルシミュレーションによる CYP3A 阻害及び誘導の影響	LOXO-305-DMPK-064	シミュレーション	CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の、併用又は併用しない条件下でピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与及び反復経口投与
ピルトブルチニブが他薬剤の PK に及ぼす影響			
CYP3A4 基質及び OATP1B の内因性基質の PK に及ぼすピルトブルチニブの影響	LOXO-BTK-20008	健康被験者	1 期目 Day 1：ミダゾラム 250 µg 単回静脈内投与 Day 3：ミダゾラム 500 µg 単回経口投与 2 期目 Day 5～17：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与 Day 15：ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与の 2 時間後にミダゾラム 250 µg 単回静脈内投与 Day 17：ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与の直後にミダゾラム 500 µg 単回経口投与
CYP1A2、CYP2C9、及び CYP2C19 の基質の PK に及ぼすピルトブルチニブの影響	LOXO-BTK-20010	健康被験者	1 期目 Day 1：プローブ薬カクテル単回経口投与 2 期目 Day 6～19：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与 Day 15：ピルトブルチニブ 200 mg とともにプローブ薬カクテルを単回経口投与

試験概要	試験番号	対象集団	ピルトブルチニブの用法及び用量
CYP2C8 基質の PK に及ぼすピルトブルチニブの影響	LOXO-BTK-20016	健康被験者	Day 1：レパグリニド 0.5 mg 単回経口投与 Day 2～11：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与 Day 12：ピルトブルチニブ 200 mg とともにレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与
P-gp 基質の PK に及ぼすピルトブルチニブの影響	LOXO-BTK-20021	健康被験者	Day 1：ジゴキシン 0.25 mg BID 経口投与 Day 2～16：ジゴキシン 0.25 mg QD 経口投与 Day 8～16：ジゴキシン 0.25 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg を経口投与
BCRP トランスポーター基質へのピルトブルチニブの影響			
BCRP 基質の PK に及ぼすピルトブルチニブの影響	J2N-MC-JZNW	健康被験者	Day 1：ロスバスタチン 20 mg 単回経口投与 Day 6：ピルトブルチニブ 200 mg とともにロスバスタチン 20 mg を単回経口投与 Day 7～12：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与 Day 13：ピルトブルチニブ 200 mg とともにロスバスタチン 20 mg を単回経口投与 Day 14～17：ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与

注：生物薬剤学試験（LOXO-BTK-21050 試験）の指標は、第 2.7.1 項に示した。

略語：BCRP = 乳癌耐性タンパク、BID = 1 日 2 回、CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma、CYP = シトクロム P450、DDI = 薬物相互作用、IV =静脈内投与、MCL = マントル細胞リンパ腫、NHL = 非ホジキンリンパ腫、OATP1B = 有機アニオントランスポーターポロペプチド B、PBPK = 生理学的 PK、P-gp = P-糖タンパク、PK = 薬物動態、QD = 1 日 1 回、QTc = 補正 QT 時間

a: 継続中の試験

2.7.2.2.2.1　ピルトブルチニブの薬物動態

2.7.2.2.2.1.1　ヒト血漿中ピルトブルチニブ代謝物の定性的プロファイリング（LOXO-305-DMPK-039 試験）

2.7.2.2.2.1.1.1　試験デザイン（LOXO-305-DMPK-039 試験）

LOXO-305-DMPK-039 試験（第 5.3.2.2.7 項）では、第 1/2 相臨床試験 18001 試験で採取したヒト血漿を用いて、血漿中のピルトブルチニブ、代謝物、及び不純物の同定、並びに定性的プロファイリングを実施した。18001 試験の第 1 相の一部で、ピルトブルチニブ 150 mg QD を 28 日間経口投与した。その投与を受けた 3 例の造血器腫瘍患者から、サイクル[1]1 の Day 1 及び 8 の経口投与後 0～8 時間の期間で血液を採取し、その血漿検体をプールした。また、同じ 3 例の被験者から、サイクル 2 の Day 1（サイクル 1 の初回投与の 29 日後）の経口投与後 0～8 時間及び経口投与後 0～24 時間のそれぞれの期間で血液を採取し、3 例分の血漿検体を採血タイミングごとにプールした。代謝物のプロファイリングは、accurate mass LC-MS 及び LC-MS^n を用いて実施した。

2.7.2.2.2.1.1.2　結果及び結論（LOXO-305-DMPK-039 試験）

ピルトブルチニブを投与したヒト血漿中の主な成分として、ピルトブルチニブ、2 つの主要代謝物（M1 及び M2）、1 つの微量代謝物（M4）、及び 1 つの製造過程で生じる不純物（Impurity Z）が確認された。不純物である Impurity Z が製造過程で生じる原因となった試薬を、ピルトブルチニブ市販用製剤の製造工程から取り除いたため、Impurity Z はピルトブルチニブ市販用製剤には含まれなかった（第 3.2.S.2.6 項）。

2.7.2.2.2.1.2　[^{14}C]-ピルトブルチニブの動態（LOXO-BTK-20007 試験）

2.7.2.2.2.1.2.1　試験デザイン（LOXO-BTK-20007 試験）

LOXO-BTK-20007 試験（第 5.3.1.1.1 項、第 2.7.6.2 項、及び第 2.7.1.2.1 項）は、健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-ピルトブルチニブの吸収、代謝、排泄、及び絶対的バイオアベイラビリティを評価するための、マイクロトレーサーデザインを用いた非盲検、非無作為化、2 パートの試験であった。

- パート 1：約 200 µCi を含有する[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg の経口溶液を単回経口投与したときの、ピルトブルチニブの吸収、代謝、及び排泄を評価、並びにピルトブルチニブの代謝物を同定して特性の評価をすることを目的とした。
- パート 2：ピルトブルチニブ錠 200 mg を単回経口投与した 2 時間後に、約 1 µCi の放射性マイクロトレーサーを含有する[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満を単回静脈投与したときの、ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ、血漿中投与放射能濃度、[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び全投与放射能の尿中排泄量、並びに[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び全投与放射能の便中排泄量を評価することを目的とした。

[1] 第 1 相パート及び第 2 相パートで、1 サイクルは 28 日間とした。

血液、血漿、尿、及び糞便の検体を、パート 1 では Day 12 まで、パート 2 では Day 9 まで採取した。

2.7.2.2.2.1.2.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20007 試験）

ピルトブルチニブの代謝に関与する主なクリアランス経路は、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合であった（図 2.7.2.2-1）。

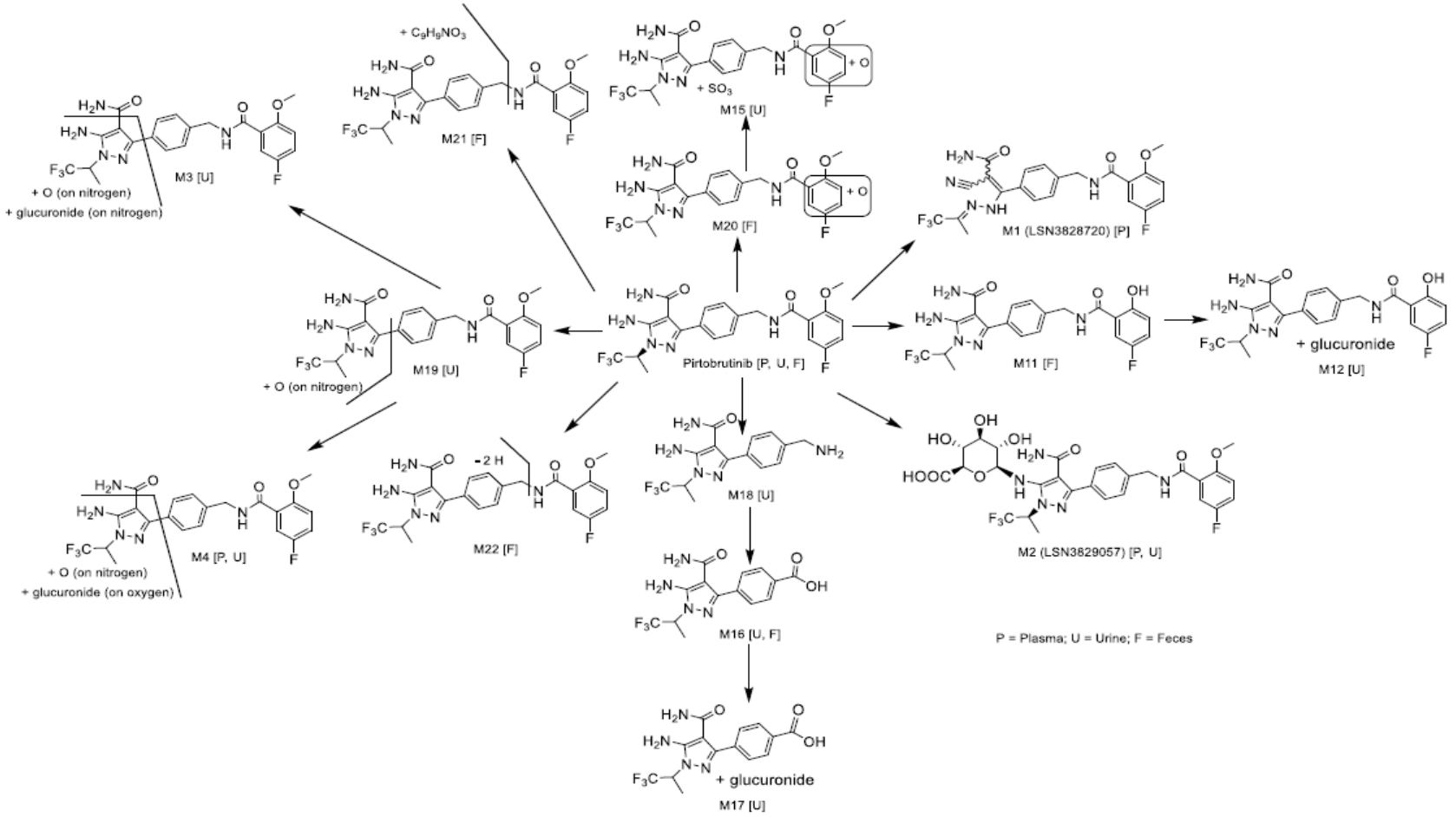
パート 1 で、健康被験者に放射性物質で標識したピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した結果、投与量の 37.3%（未変化体 18.2%を含む）が糞便中に排出され、57.0%（未変化体 10%を含む）が尿中に排出された。糞便中及び尿中からの放射性物質の回収率の平均値は 94.3%であった。

ピルトブルチニブは経口投与後 0～96 時間に採取した検体をプールして評価したときの血漿中の主要な薬物関連成分であり、循環血中の投与放射能の 86.7%（平均値）を占めた。ピルトブルチニブの他に、3 つの微量代謝物である M1、M2、及び M4 が血漿中に認められ、それぞれ循環血中の投与放射能の 7.8%、3.3%、及び 2.3%（いずれも平均値）であった。

ピルトブルチニブ経口投与後に尿中に最も多く認められた薬物関連代謝物は M2 であり、投与後 0～96 時間に投与量の 20.3%～24.1%が尿中に認められた。M1 は酸化的ピラゾール開環代謝物、M2 はピラゾール環上の主要アミノ基の直接グルクロン酸抱合体代謝物、M4 はピラゾール環の窒素の酸化に続くグルクロン酸抱合によるモノ-オキシグルクロン酸抱合体代謝物である。M2 及び M4 はピルトブルチニブに比べて速やかに血漿中から排出された（図 2.7.2.2-2）。

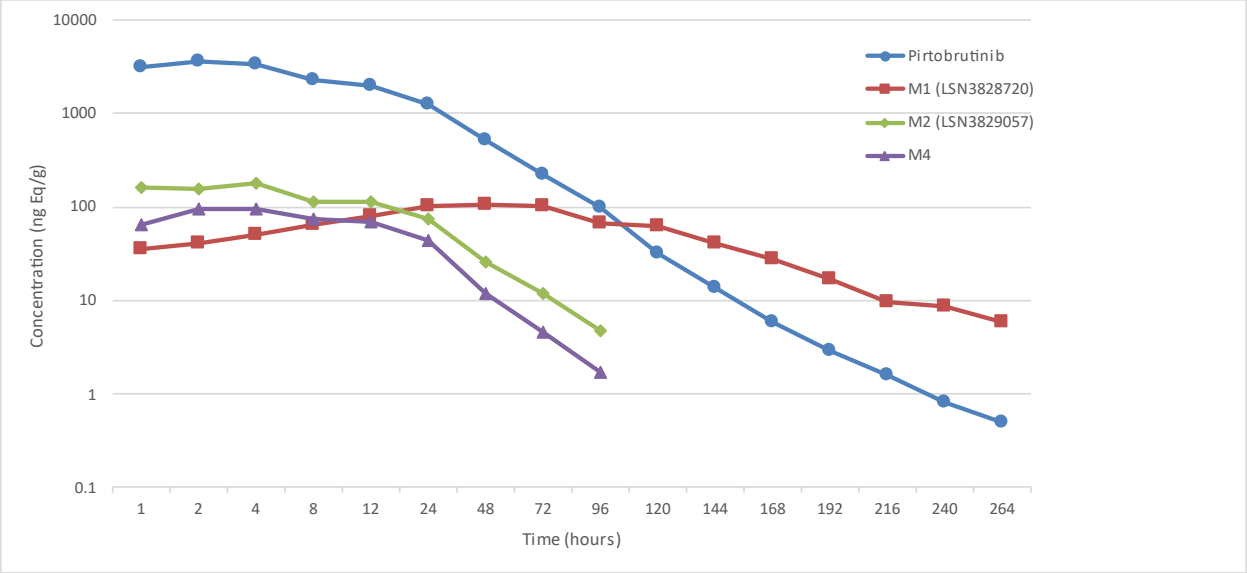
一方、M1 はピルトブルチニブに比べて血漿中から緩徐に排泄されたため、健康被験者及び造血器腫瘍患者をそれぞれ対象とした試験（第 2.7.2.2.2.5.4 項 LOXO-BTK-20021 試験、及び第 2.7.2.2.2.2.1 項 18001 試験）でも、定常状態下で M1 を評価した。

パート 2 で、放射性物質非標識のピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与し、その後約 1 μCi の[^{14}C]-ピルトブルチニブを静脈内投与したときの、ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 85.5%であった。ピルトブルチニブを経口投与したときの、ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ は 18.6 時間であり、t_{max} の中央値は 5 時間であった。静脈内投与したときのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ は 17.6 時間、血漿 CL の幾何平均値は 1.63 L/h、血漿中の Vz 及び Vss の幾何平均値はそれぞれ 41.2 及び 36.3 L であった。



<Data source> 第 5.3.1.1.1 項 LOXO-BTK-20007 CSR Figure 3

図 2.7.2.2-1　ピルトブルチニブの推定生体内代謝経路（LOXO-BTK-20007 試験）



	Pirtobrutinib	M1	M2	M4
t_{max} (hours)	2 hours	48 hours	4 hours	4 hours
C_{max} (ng EQ/g)	3590	107	178	96.5

Abbreviations: C_{max} = maximum observed drug concentration; t_{max} = time to maximum plasma concentration.

図 2.7.2.2-2　ピルトブルチニブ単回経口投与時の
血漿中ピルトブルチニブ及び代謝物の濃度推移（時点ごとにプールした検体の測定値）
（LOXO-BTK-20007 試験）

2.7.2.2.2.1.3　単回経口投与時の薬物動態（LOXO-BTK-20017 試験）

2.7.2.2.2.1.3.1　試験デザイン（LOXO-BTK-20017 試験）

LOXO-BTK-20017 試験（第 5.3.3.1.1 項、第 2.7.6.6 項、及び第 2.7.1.2.4 項）は、第 1 相、非盲検、単回投与、用量漸増試験であった。本試験の目的は、健康成人被験者を対象として、ピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を評価することであった。血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定するため、各用量のピルトブルチニブを投与後 168 時間まで、PK 評価用血液検体を採取した。

2.7.2.2.2.1.3.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20017 試験）

ピルトブルチニブ 300、600、800、及び 900 mg を単回経口投与したときの、ピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 6600、9050、13700、及び 13000 ng/mL であった。なお、900 mg 単回経口投与時の曝露量が、200 mg QD 経口投与時の定常状態での曝露量の概ね 2 倍となることから、ピルトブルチニブの QTc への影響を評価する LOXO-BTK-20011 試験での 900 mg の用量の選択が支持された。

300～900 mg の用量範囲では、AUC の幾何平均値は用量に比例して増加した。ただし、この用量範囲で、C_{max} の幾何平均値は用量比を下回り、用量が 3 倍に増加したときの C_{max} の増加は 1.97 倍であった。一方で、300～800 mg の用量範囲では、C_{max} の傾きの推定値の 90%CI は 1 を含んだ。

$t_{1/2}$ 及び CL/F の幾何平均値は用量に依存しなかった。

2.7.2.2.2.2　造血器腫瘍患者及び健康被験者を対象にした薬物動態及び薬力学

2.7.2.2.2.2.1　前治療歴のある NHL（MCL を含む）及び CLL/SLL を対象にした、用量漸増、安全性、有効性、及び薬物動態の評価（18001 試験、全体集団）

2.7.2.2.2.2.1.1　試験デザイン（18001 試験）

18001 試験（第 5.3.5.2.1 項及び第 2.7.6.16 項）は、標準治療の BTK 阻害薬に抵抗性又は不耐容の、MCL を含む NHL 及び CLL/SLL を対象とした、ピルトブルチニブの安全性及び有効性を評価するための非盲検、多施設共同第 1/2 相試験である。

第 1 相パートの用量漸増試験では、25～300 mg QD の範囲の 7 用量を投与した。RP2D を 200 mg QD に決定した後、被験者は腫瘍組織、腫瘍遺伝子型、及び前治療歴に応じて第 2 相パートの 7 つの用量拡大コホートのいずれかへ分類された。

第 1 相パートでは、各用量の安全性が確認された後に、同一被験者での投与量の増量を実施した。また、第 1 相パート及び第 2 相パートで、安全性及び忍容性の観点から、有害事象の発現状況に応じて初回投与量から投与 1 回ごとに 1 用量ずつ漸減することを認めた。

本試験の主要目的を以下に示す。

- 本試験の第 1 相パートでは、前治療歴のある B 細胞性 NHL（MCL を含む）又は CLL/SLL を対象として、ピルトブルチニブを経口投与したときの MTD/RP2D を特定する。
- 本試験の第 2 相パートでは、IRC 評価による ORR に基づき、ピルトブルチニブの抗腫瘍活性を評価する。

第 1 相の用量漸増パートでは、PK 評価用検体の採取を、サイクル 1 の Day 1 及び Day 8、サイクル 2 の Day 1、並びにサイクル 4 の Day 1 の計 4 回に行った。18001 試験の第 1 相の用量拡張パート及び第 2 相パートでは、PK 評価用のスパース検体の採取を、サイクル 1 の Day 8 及びサイクル 4 の Day 1 に予定した。用量漸増した被験者では、PK 評価用検体採取スケジュールに従い、新用量のサイクル 1 の Day 8 に追加の PK 評価用検体を採取した。また、治験責任医師又は治験依頼者が必要と判断した場合にも、追加の PK 評価用検体を採取した。ピルトブルチニブ代謝物の M1 の PK も評価するために、一部の被験者ではサイクル 4 の Day 1 にも PK 評価用の検体を採取した。

PK 解析対象データのカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。以下の 2 つの方法で PK データを解析した。

- PK 評価用検体を経時的に採取した被験者のピルトブルチニブ（559 例）及び M1（12 例）のデータを用いたノンコンパートメント解析

- OMTSAS（第 2.7.4.1.1.2.2 項）725 例のうち、評価可能なピルトブルチニブ投与後の PK 検体及び投与情報を 1 つ以上有するすべての被験者（595 例）のデータを用いた母集団 PK モデル解析

本試験のノンコンパートメント解析の結果の概要を以下に示し、母集団 PK モデル解析の結果は、第 2.7.2.2.2.3.3.2.1 項に示した。有効性（G-PAS）及び安全性（OMTSAS）の曝露量-反応解析に関しては、それぞれ第 2.7.2.2.2.3.3.2.3 項及び第 2.7.2.2.2.3.3.2.4 項に示した。

2.7.2.2.2.2.1.2 結果及び結論（18001 試験）

第 1 相の用量漸増パートでは、被験者はピルトブルチニブの開始用量として 25～300 mg QD を投与された。本試験の第 1 相パートに組み入れられた被験者の有効性、PK、及び安全性のデータを、用量漸増パート終了時に SRC が評価し、RP2D を 200 mg QD に設定した。ピルトブルチニブはすべての用量範囲（最小値～最大値：25～300 mg QD）で安全で、忍容性が良好と考えられ、MTD を決定できなかった。

第 1 相の用量拡大パート及び第 2 相パートでは、RP2D 開始用量である 200 mg QD が投与されたため、大半の被験者が 200 mg QD を投与された。RP2D 決定後、ピルトブルチニブの既知の PK に基づき、用量漸減方法を 50%ずつの減量（200 mg QD→100 mg QD→50 mg QD）に変更した。結果的には 18001 試験では減量をしたケースは少なく、1 回以上減量した被験者は OMTSAS で約 6.5%であった。

ピルトブルチニブの PK データは、サイクル 1 の Day 1（図 2.7.2.2-3）及び Day 8（図 2.7.2.2-4）で PK 評価用検体を経時的に採取した被験者（559 例）を対象として、ノンコンパートメント法で解析された。

造血器腫瘍患者にピルトブルチニブ 25～300 mg を単回経口投与したとき、以下の結果が得られた（表 2.7.2.2-7 サイクル 1 の Day 1）。

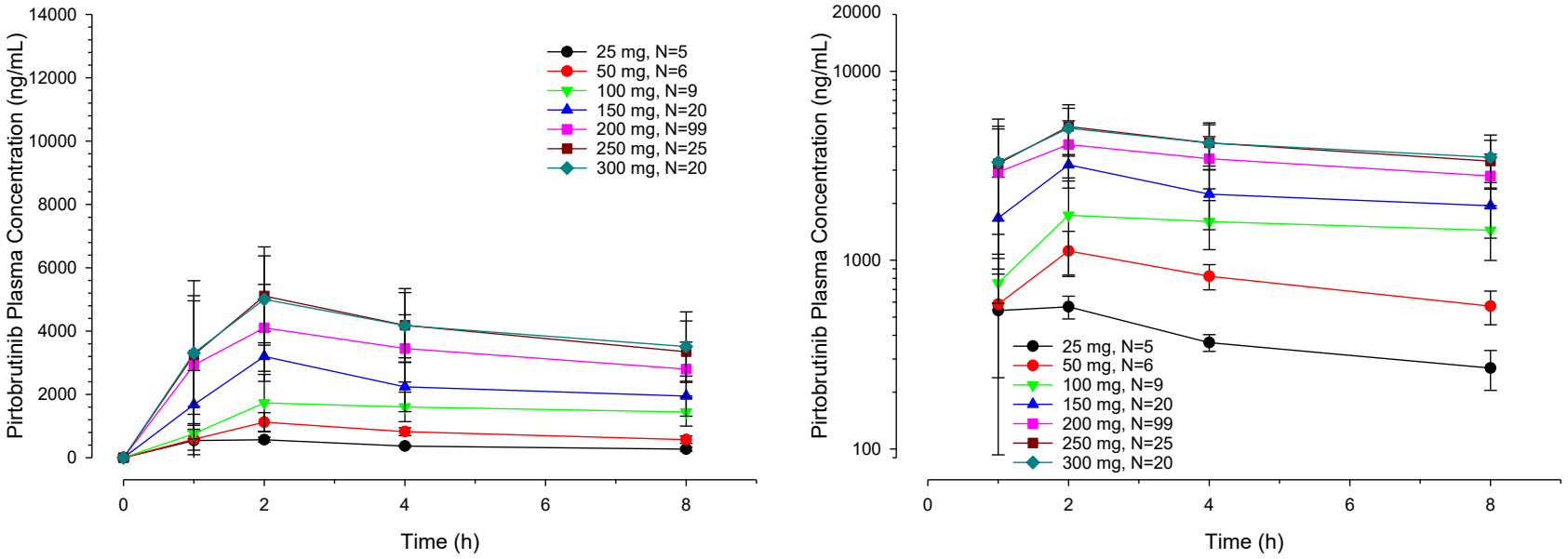
- 投与後約 2 時間で C_{max} に達した。
- C_{max} の平均値は 655～5450 ng/mL の範囲であった。
- AUC_{0-8} の平均値は 2930～30800 hr·ng/mL の範囲であった。

造血器腫瘍患者にピルトブルチニブ 25～300 mg を QD で反復経口投与後したとき、以下の結果が得られた（表 2.7.2.2-7 サイクル 1 の Day 8）。

- 投与後約 2 時間で C_{max} に達した。
- C_{max} の平均値は 734～10700 ng/mL の範囲であった。
- $AUC_{0-8,ss}$ の平均値は 4240～65800 hr·ng/mL の範囲であった。
- $AUC_{0-24,ss}$ の平均値は 9330～158000 hr·ng/mL の範囲であった。

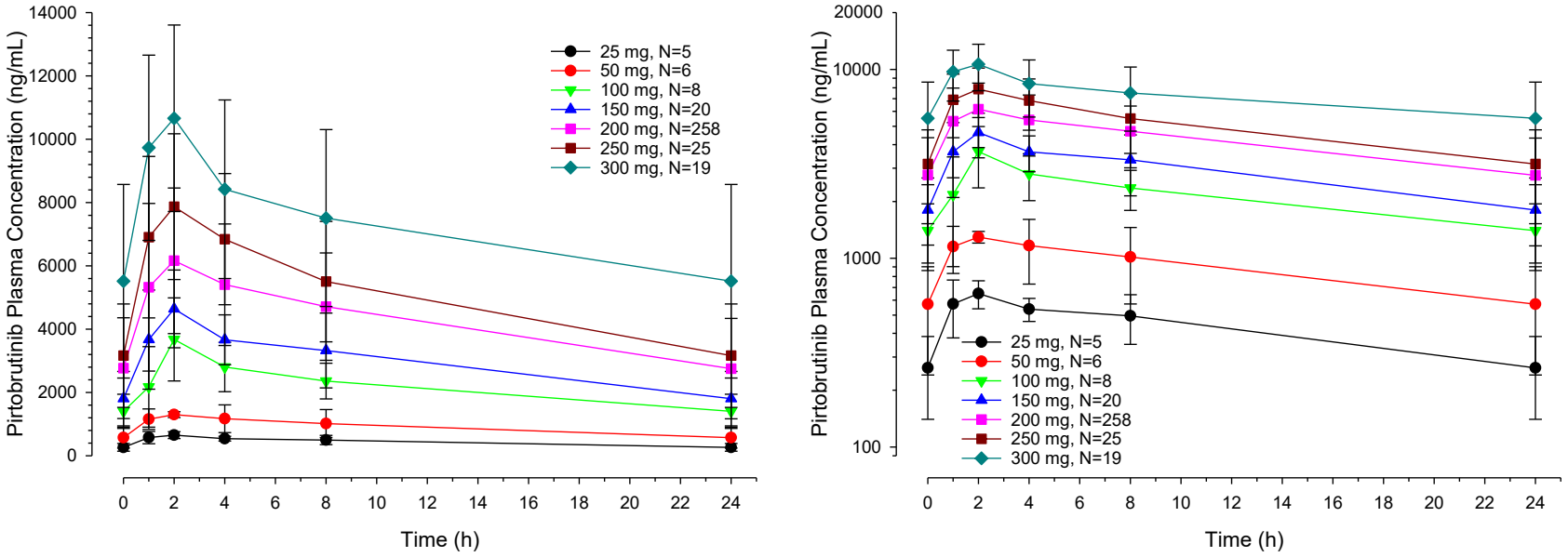
造血器腫瘍患者にピルトブルチニブを QD 投与したとき、AUC_{0-8} 及び C_{max} は、検討した用量範囲（最小値～最大値：25～300 mg QD）で用量に比例して増加した（図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-8）。

代謝物 M1 の PK は、ピルトブルチニブ 200 mg を投与された 12 例の部分集団で、サイクル 4 の Day 1 に評価した（図 2.7.2.2-6）。ピルトブルチニブ及び M1 は半減期が長く、評価可能な消失相のデータがなかったため、全 12 例の被験者の AUC_{0-8} 又は AUC_{0-24} の推定は限定的であった。この 12 例のうちの 3 例の被験者の AUC_{0-24} の比較に基づき、M1 はピルトブルチニブに関する総曝露量（ピルトブルチニブ＋M1）の約 14%を占めることが明らかになった（図 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-9）。



Abbreviations: N = number of participants; SD = standard deviation.
Linear scale (left) and semi-logarithmic scale (right).
Formulation: T1 and T2 data are presented in the figure.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Figure 18

図 2.7.2.2-3　算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度（+/-SD）推移（サイクル 1 Day 1、18001 試験）



Abbreviations: N = number of participants; SD = standard deviation.
Linear scale (left) and semi-logarithmic scale (right).
Formulation: T1 and T2 data are presented in the figure.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Figure 19

図 2.7.2.2-4　平均血漿中ピルトブルチニブ濃度（+/-SD）推移（サイクル 1 Day 8、18001 試験）

表 2.7.2.2-7　ピルトブルチニブの PK パラメータの要約（18001 試験）

	Formulation: T1							Formulation: T2
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	**150 mg QD**	**200 mg QD**	**250 mg QD**	**300 mg QD**	**200 mg QD**
Cycle 1, Day 1	N = 5	N = 6	N = 9	N = 20	N= 89	N = 24	N = 20	N = 12
	Geometric mean (CV%)							
C_{max} (ng/mL)	655 (21.3)	1180 (23.7)	1950 (26.8)	3140 (25.8)	4240 (34.5)	5450 (18.9)	5300 (22.9)	4440 (23.7)
t_{max}[a] (hr)	1.05 (1.00- 2.07)	1.93 (1.15 – 4.10)	2.17 (1.02 – 7.65)	2.02 (0.950 – 7.50)	2.05 (0.817 – 7.67)	2.04 (0.817 – 7.53)	2.06 (0.933 – 7.62)	2.00 (0.833 – 4.15)
AUC_{0-8} (ng･h/mL)	2930 (17.1)	5910[c] (20.3)	11000[c] (30.1)	16800[d] (29.4)	24300[e] (27.2)	29200[f] (20.1)	30800[g] (26.3)	25000[h] (27.0)
Cycle 1, Day 8	N = 5	N = 6	N = 8	N = 20	N = 100	N = 25	N = 17	N = 373
	Geometric mean (CV%)							
C_{max} (ng/mL)	734 (11.0)	1420 (19.2)	3700 (33.3)	4680 (29.1)	5940 (48.4)	8100 (28.1)	10700 (26.6)	3670 (89.5)
t_{max}[a] (hr)	1.97 (1.00 – 7.52)	1.48 (0.883 – 4.02)	1.99 (1.08– 4.08)	2.01 (0.783 – 8.00)	2.04 (0.00- 7.82)	2.00 (0.800 – 5.77)	1.98 (0.750 – 3.83)	0.00 (0.00- 8.17)
AUC_{0-8} (ng･h/mL)	4240 (12.4)	8650 (24.8)	20500 (32.4)	28000 (29.8)	37900[j] (41.2)	48500 (34.8)	65800 (36.3)	25400 (80.7)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	9330 (26.9)	20000 (35.1)	48400 (34.9)	62200[i] (38.6)	98700[k] (39.1)	111000 (38.7)	158000 (50.0)	81800[m] (66.6)
CL/F (L/hr)	NC	NC	NC	2.84[c] (65.9)	2.31[l] (36.5)	3.09[o] (35.2)	2.65, 5.70	2.56[n] (32.5)
Half-Life[b] (hr)	NC	NC	NC	9.76[c] (6.89 – 11.9)	11.1 (5.74 – 13.5)	9.55[o] (6.67 - 12.1)	5.54, 12.6	11.0[n] (6.47 – 13.8)

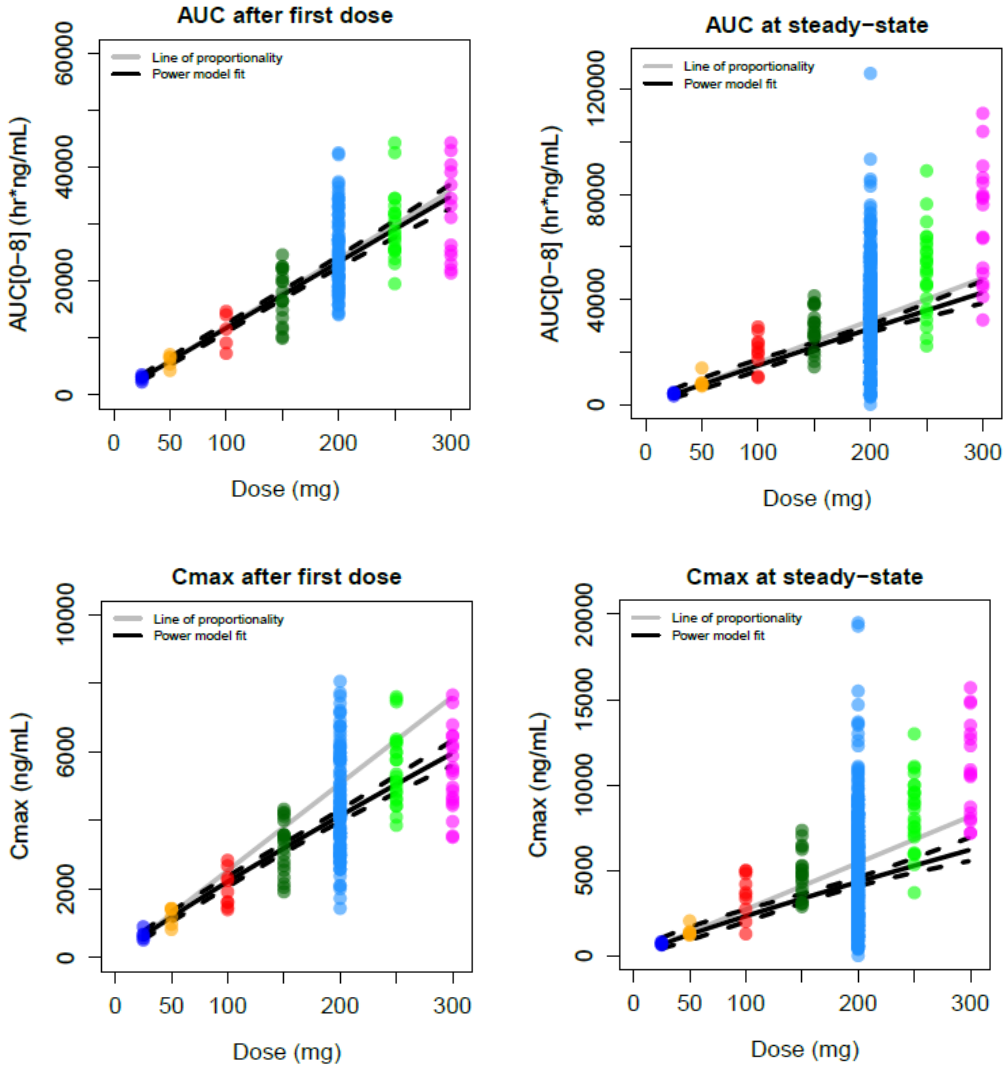
	Formulation: T1							Formulation: T2
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	**150 mg QD**	**200 mg QD**	**250 mg QD**	**300 mg QD**	**200 mg QD**
R_{AUC0-8}	1.45 (22.8)	1.52[c] (30.0)	1.58[o] (34.3)	1.68[d] (18.9)	1.63[p] (26.7)	1.63[f] (26.7)	2.10[q] (20.2)	1.48[h] (30.9)
C_{trough} (ng/mL)	241 (50.1)	510 (53.3)	1310 (50.6)	1550 (69.4)	2550 (61.0)	2700 (69.3)	4430 (98.0)	2270[r] (75.7)

Note: PK paramters from participants obtained limited PK samples were included in the summary.

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent oral clearance of drug; C_{trough} = last observed concentration prior to next dose; Geo mean = geometrical mean; N = number of participants; QD = once daily; R_{AUC0-8} = accumulation ratio based on area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; t_{max} = time to maximum plasma concentration.

a: Median and range; b: Geomean and range; c: N = 5; d: N = 18; e: N = 63; f: N = 20; g: N = 14; h: N = 8; i: N = 19; j: N = 98; k: N = 74; l: N = 17; m: N = 180; n: N = 37; o: N = 4; p: N = 50; q: N = 13; r: N = 372

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Table 23



Abbreviations: AUC = area under the concentration curve; AUC[0-8] = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration.

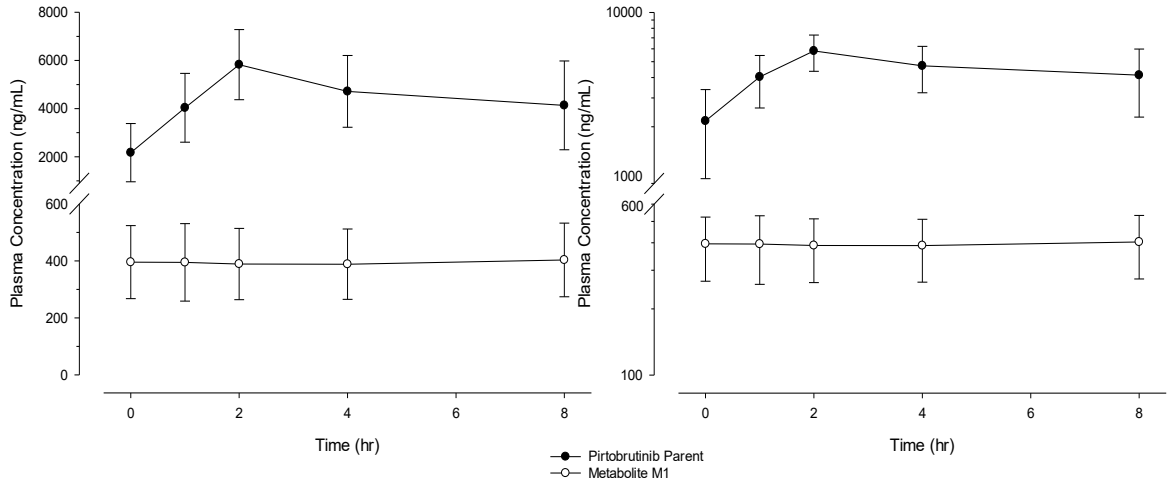
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Figure 20

図 2.7.2.2-5　ピルトブルチニブ単回経口投与時又は反復経口投与時の用量比例性評価（18001 試験）

表 2.7.2.2-8　ピルトブルチニブ単回経口投与後（サイクル 1 Day 1）又は反復経口投与後（サイクル 1 Day 8）の用量比例性評価（18001 試験）

		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 8	
Parameter	**Dose Ratio (to 25 mg)**	**Ratio Estimate**	**Ratio Estimate 90% CI**	**Ratio Estimate**	**Ratio Estimate 90% CI**
AUC_{0-8} (ng･h/mL)	2	0.992	(0.945 - 1.04)	0.967	(0.864 - 1.08)
	4	0.985	(0.892 - 1.09)	0.935	(0.747 - 1.17)
	6	0.980	(0.863 - 1.11)	0.917	(0.686 - 1.23)
	8	0.977	(0.843 - 1.13)	0.905	(0.646 - 1.27)
	10	0.974	(0.828 - 1.15)	0.895	(0.616 - 1.30)
	12	0.972	(0.815 - 1.16)	0.887	(0.593 - 1.33)
C_{max} (ng/mL)	2	0.934	(0.886 - 0.985)	0.927	(0.819 - 1.05)
	4	0.872	(0.785 - 0.970)	0.859	(0.670 - 1.10)
	6	0.838	(0.731 - 0.961)	0.821	(0.596 - 1.13)
	8	0.815	(0.695 - 0.955)	0.796	(0.549 - 1.15)
	10	0.797	(0.668 - 0.951)	0.776	(0.515 - 1.17)

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Table 24



Abbreviations: SD = standard deviation.
Linear scale (left) and semi-logarithmic scale (right).
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Figure 21

図 2.7.2.2-6　ピルトブルチニブ反復経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ及び M1 濃度（+/-SD）推移（サイクル 4 Day 1、18001 試験）

表 2.7.2.2-9 ピルトブルチニブ反復経口投与時の
ピルトブルチニブ及び M1 の PK パラメータの要約（サイクル 4 Day 1、18001 試験）

Parameter	Formulation: T2, 200 mg QD	
	Parent N=12	M1 N=12
C_{max} (ng/mL)	5700 (27.4)	396 (42.9)
t_{max}[a] (hr)	2.13 (1.85-7.53)	5.63 (0.00 – 7.55)
AUC_{0-8} (ng･h/mL)	30300[b] (31.0)	5910[c] (27.0)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	57900[b] (54.7)	9290[c] (26.9)
C_{trough} (ng/mL)	3700 (56.9)	561[d] (19.9)
AUC_{0-8} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	8.92[e]	
AUC_{0-24} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	13.9[e]	

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; C_{trough} = last observed concentration prior to next dose; N = number of participants; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; QD = once-daily.

a: Median and range; b: N = 9; c: N = 5; d: N = 6; e: N = 3

<Data source>第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR, Table 25

2.7.2.2.2.2.2 ピルトブルチニブの QTc への影響（LOXO BTK-20011 試験）

2.7.2.2.2.2.2.1 試験デザイン（LOXO BTK-20011 試験）

GLP 基準で行った hERG 試験でのピルトブルチニブの IC_{50} 値は 32 μM であり、この濃度はピルトブルチニブを 200 mg QD で投与したときに予想される非結合型ピルトブルチニブの最高濃度の約 56 倍であった（第 2.6.2 項）。In vivo でピルトブルチニブが QTc を延長する可能性について、LOXO-BTK-20011 試験（第 5.3.4.1.1 項）で評価した。本試験は、単回投与、無作為化、部分的二重盲検（ピルトブルチニブは盲検、モキシフロキサシンは非盲検）、プラセボ対照、3 剤クロスオーバー試験であった。

主要目的は、健康被験者を対象に、臨床用量より高用量のピルトブルチニブの単回投与が心拍数で補正した QT（QTc）間隔に及ぼす影響をプラセボと比較して評価することであった。

主な副次目的を以下に示す。

- 健康被験者を対象として、臨床用量より高用量のピルトブルチニブの単回投与が他の心電図パラメータ（HR、PR、及び QRS 間隔）及び T 波の形態に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- 健康被験者を対象として、モキシフロサキシン 400 mg（陽性対照）を用いて、QTc 間隔に及ぼすわずかな影響を検出できる分析感度を評価すること。
- 健康被験者を対象として、臨床用量より高用量のピルトブルチニブを単回投与したときの PK を評価すること。

無作為化した被験者に、各期の Day 1 に以下の投与法で治験薬を投与した。

- 投与 A：ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与（25 mg 錠剤を 36 錠、4 錠ずつカプセルにまとめて 9 カプセルで投与）
- 投与 B：ピルトブルチニブ 900 mg に対応したプラセボ（9 カプセル）を単回経口投与
- 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与

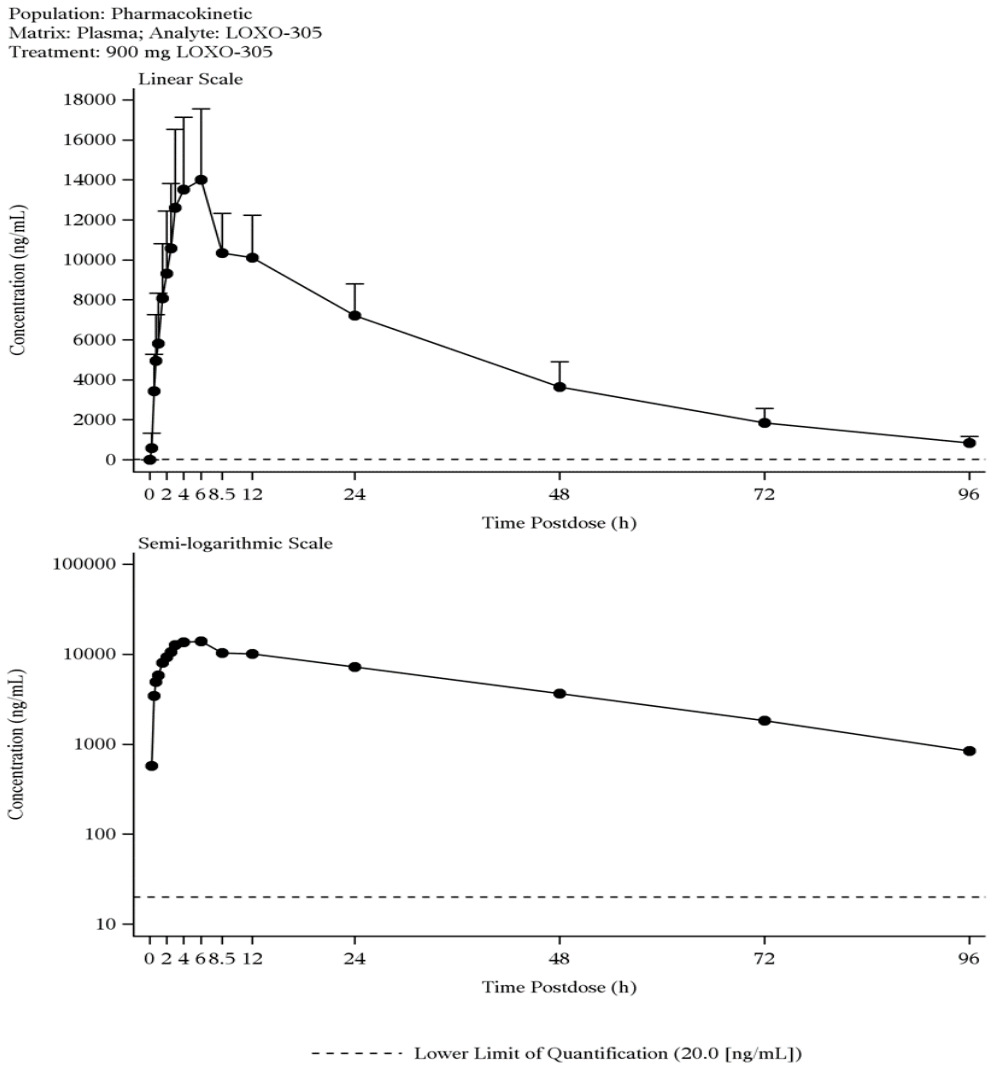
ピルトブルチニブの臨床用量より高用量の 900 mg を投与 A の投与量として設定した。ピルトブルチニブ 900 mg を投与した時の C_{max} は、造血器腫瘍患者に対するピルトブルチニブの RP2D（200 mg QD）の定常状態の C_{max} の約 2 倍となる想定であった（第 2.7.2.2.2.1.3 項）。

ピルトブルチニブの PK 評価用血液検体を、投与 A 又は投与 B の経口投与後 96 時間、並びに投与 C の経口投与後 24 時間に採取した。ホルター心電図モニタリングでは、投与約 1.5 時間前から投与後少なくとも 24 時間までの約 25.5 時間、連続して 12 誘導心電図データを収集した。最大で 10 回の連続した 12 誘導心電図波形を抽出した。

2.7.2.2.2.2.2　結果及び結論（LOXO BTK-20011 試験）

2.7.2.2.2.2.2.1　薬物動態

ピルトブルチニブを単回経口投与したときの算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、ピルトブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。



Abbreviation: SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 2

図 2.7.2.2-7 ピルトブルチニブ単回経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO BTK-20011 試験）

表 2.7.2.2-10 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータの要約
（LOXO BTK-20011 試験）

Parameter	900 mg LOXO-305 (N = 30)
AUC_{0-24} (ng・h/mL)	229000 (17.5) [30]
AUC_{0-t} (ng・h/mL)	452000 (20.7) [30]
AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	480000 (21.4) [30]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	5.41 (42.0) [30]
C_{max} (ng/mL)	14300 (23.1) [30]
t_{max} (h)	4.01 (3.00-24.0) [30]
$t_{1/2}$ (h)	23.0 (14.5) [30]
CL/F (L/h)	1.88 (21.4) [30]
V_z/F (L)	62.1 (22.5) [30]
MRT_{inf} (h)	33.6 (14.6) [30]

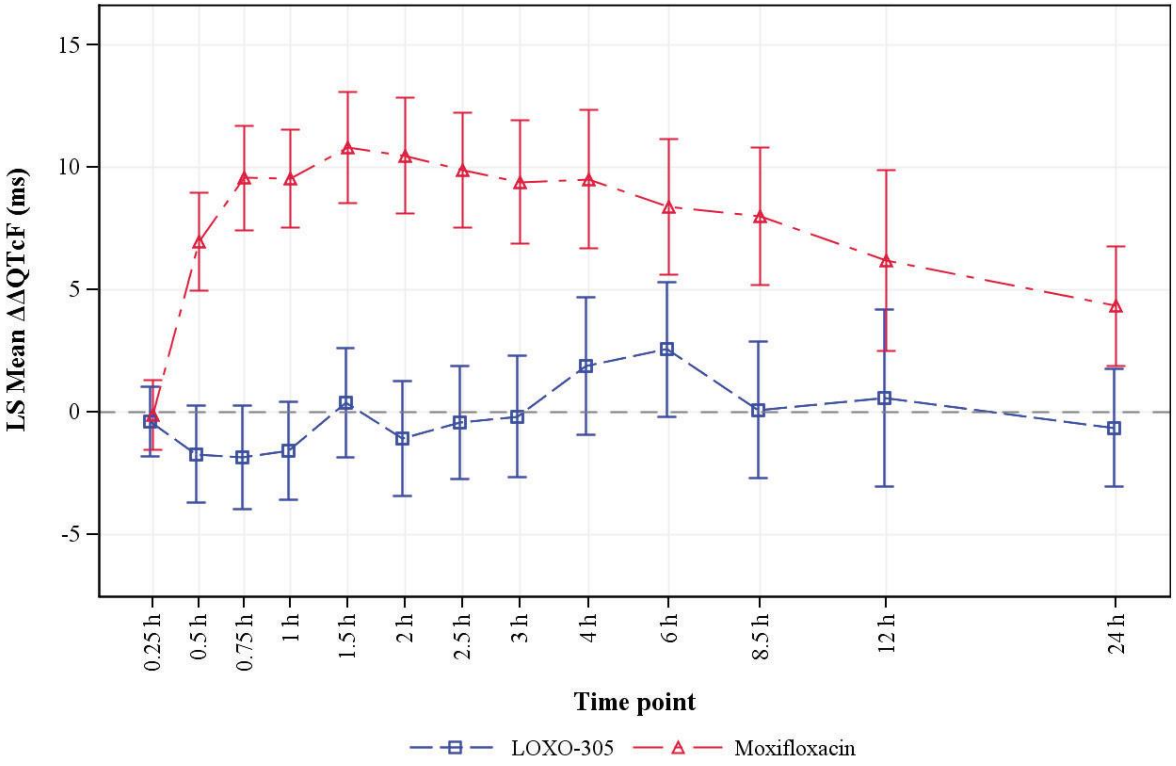
Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for AUC_{0-inf}; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CL/F = apparent systematic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
<Data source> 第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 CSR, Table 9

ピルトブルチニブは、空腹時に単回経口投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 4.01 時間であった。C_{max} に達した後、血漿中ピルトブルチニブは平均 23.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。平均血漿中ピルトブルチニブ濃度は投与 6 時間後に最も高かった。

2.7.2.2.2.2.2.2 心臓力学解析

ピルトブルチニブ 900 mg の単回経口投与は、HR 及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった。なお、本試験の主要評価項目の ΔΔQTc 間隔を算出するときの QT 間隔の心拍数での補正には Fridericia 法を用いた。

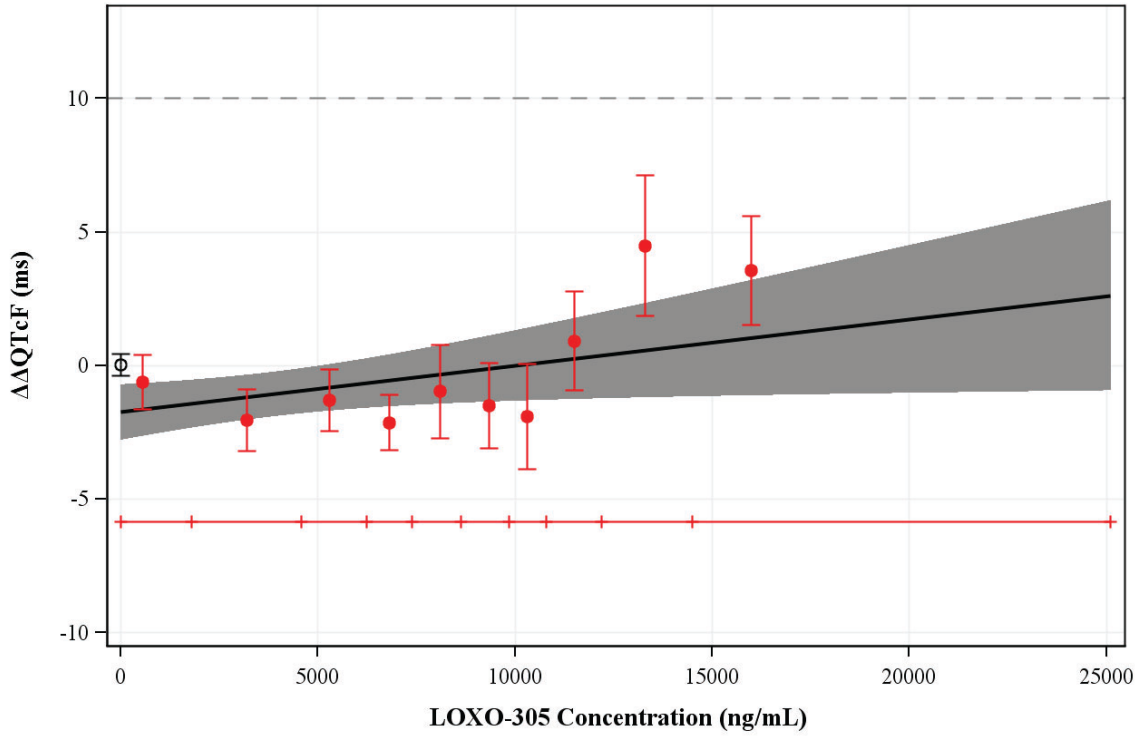
ピルトブルチニブ及びプラセボ投与後の ΔQTc の最小二乗平均値は同様のパターンで推移した。ピルトブルチニブ投与後の ΔΔQTcF の最小二乗平均値は-1.9 msec（投与後 0.75 時間）から 2.6 msec（投与後 6 時間）の狭い範囲で変動し、推定効果の 90% CI の上限はすべての時点で 5.3 msec 未満であった（図 2.7.2.2-8）。



Abbreviations: ΔQTcF = change-from-baseline QTcF; ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline QTcF; CI = confidence interval; LS = least squares; QTc = corrected QT interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF = Time + Treatment + Time × Treatment + Baseline QTcF. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within participant).
<Data source> 第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 10

図 2.7.2.2-8　プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）（QT/QTc 集団、LOXO BTK-20011 試験）

濃度-QTc 解析では、治療効果に依存した切片を仮定する線形モデルを用いて血漿中ピルトブルチニブ濃度-ΔΔQTc 間隔（QTc）関係を解析した。このモデルシミュレーションでは、データが少なかったため高濃度での効果を過小評価する可能性があった。濃度-QTc の相関関係では血漿中ピルトブルチニブ濃度の傾き（推定値）は非常に緩く（0.00017 msec ng/mL［90%CI：0.000013～0.000336；p=0.0764］）、治療効果の切片は-1.76 msec（90%CI：2.797～-0.715；p=0.0056）であった（図 2.7.2.2-9）。ピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF への効果は、0.73 msec（90%CI：-1.17～2.64）と予測された。濃度-QTc 解析に基づき、25100 ng/mL までの血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲で、QTcF 効果（ΔΔQTcF）の 90% CI の上限は 10 msec を超えなかった（図 2.7.2.2-10）。また、投与後のいずれの時点でも ΔΔQTcF は 10 msec を超えないことが示された。



Abbreviations: ΔQTcF = change-from-baseline QTcF; ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline QTcF; CI = confidence interval; QTc = corrected QT interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.

The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF (ms) = −1.76 (ms) + 0.00017 (ms per ng/mL) × pirtobrutinib plasma concentration (ng/mL).

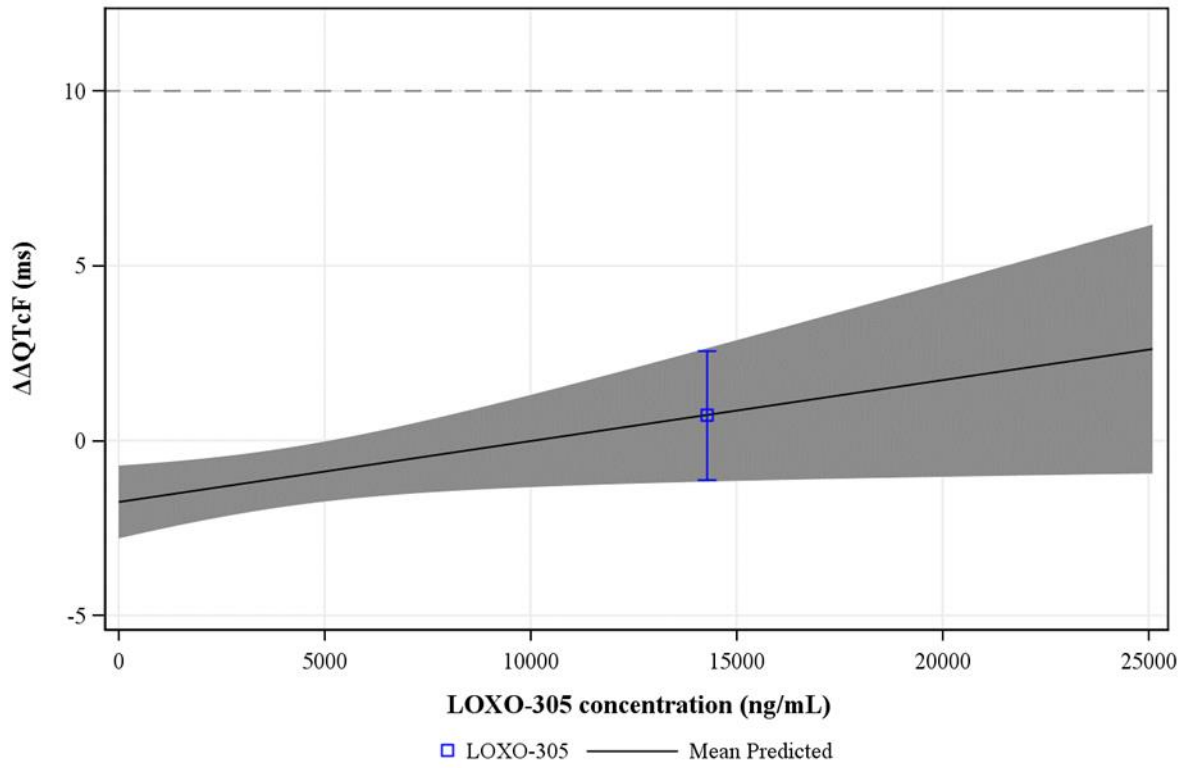
The red filled circles with vertical bars denote the estimated mean placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) with 90% CI displayed at the associated median plasma concentration within each decile for pirtobrutinib, among which the individually estimated placebo-adjusted ΔQTcFi,k (ΔΔQTcFi,k) equals the individual ΔQTcFi,k for subject i administered with pirtobrutinib at time point k minus the estimation of time effect at time point k.

The black circle with vertical bars denotes the mean placebo-adjusted ΔQTcF with 90% CI for placebo at a concentration of 0.

The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for pirtobrutinib. The area between each decile represents the point at which 10% of the data are present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10% to 20% of the data, and so on.

<Data source> 第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 7

図 2.7.2.2-9　血漿中ピルトブルチニブ濃度の 10 分位数でのモデル推定 ΔΔQTcF（平均値及び 90% CI）並びにモデル推定 ΔΔQTcF（平均値及び 90% CI）（PK 又は QTc 集団、LOXO BTK-20011 試験）



Abbreviations: ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline QTcF; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.

* Geometric mean peak concentration is the steady state C_{max} at the 200 mg QD and model predicted ΔΔQTc interval at geometric mean concentration.

The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF (msec)= −1.76 (msec) + 0.00017 (msec per ng/mL) × pirtobrutinib plasma concentration (ng/mL).

The non-gray shaded areas denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with plotted points at the geometric mean (90% CI) C_{max} of pirtobrutinib.

<Data source> 第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 8

図 2.7.2.2-10　ピルトブルチニブのピーク濃度*の幾何平均値でのモデル予測 ΔΔQTcF（LOXO BTK-20011 試験）

モキシフロキサシンの分析法感度解析には、濃度-QTc 解析と同様の主要モデルを用いた。モキシフロキサシンの濃度-QTc の傾きは正の関係を示し、統計学的に有意であった（0.0061 msec/ng/m［90% CI：0.00509～0.00716；p<0.0001］）。モキシフロキサシン濃度のピーク時の幾何平均値（1786.5 ng/mL）で、QTcF に対する予測効果（12.07 msec［90% CI：10.74～13.41］；p=0.0805）の 90% CI の下限は 5 msec 超であり、分析法の感度が適切であることが確認された（第 5.3.4.1.1 項 LOXO-BTK-20011 試験 CSR Table 14.1.12.2 及び Figure 14.2.11.2）。

以上より、ピルトブルチニブ 900 mg の単回経口投与は、評価した心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づき、25100 ng/mL までの血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲で、ΔΔQTcF は 10 msec を超えなかったため、ピルトブルチニブは QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.2.3　ピルトブルチニブの薬物動態への内因子の影響

2.7.2.2.2.3.1　肝機能障害の影響（LOXO-BTK-20012 試験）

2.7.2.2.2.3.1.1　試験デザイン（LOXO-BTK-20012 試験）

LOXO-BTK-20012 試験（第 5.3.3.3.1 項及び第 2.7.6.7 項）は非盲検、非無作為化、多施設、単回投与、並行群間試験である。本試験の主要目的は、肝機能が低下した被験者でのピルトブルチニブの PK プロファイルを健康被験者と比較することであった。

本試験では、Child-Pugh 分類による軽度、中等度、及び重度の各肝機能障害を有する被験者、並びに肝機能が正常な被験者がそれぞれ 6 例以上試験を完了するようにデザインし、各肝機能障害を有する被験者を最大 24 例、肝機能が正常な被験者を 8～24 例登録することにした。スクリーニング時及び試験開始時（Day 1）に肝機能障害の診断を行い、軽度肝機能障害を有する被験者を最大 8 例、中等度肝機能障害を有する被験者を最大 8 例、重度肝機能障害を有する被験者を最大 8 例とした。

被験者は Child-Pugh スコアに基づき、以下の Group に組み入れられた。

- Group 1：肝機能が正常な被験者
- Group 2：軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh クラス A、スコア 5 又は 6）
- Group 3：中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh クラス B、スコア 7～9）
- Group 4：重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh クラス C、スコア 10～15）

Group 2（軽度肝機能障害）、Group 3（中等度肝機能障害）、及び Group 1（対照被験者）の最初の 2 例が追跡調査を含むすべての治験関連の評価を完了した後に中間レビューを行う、肝機能障害群に関する並行群間デザインとした。

肝機能が正常な被験者（Group 1）は、年齢（± 10 歳）、BMI（± 20%）、及び性別について、試験を完了した肝機能障害を有する被験者それぞれと人口統計学的特性で対応する被験者を組み入れた。

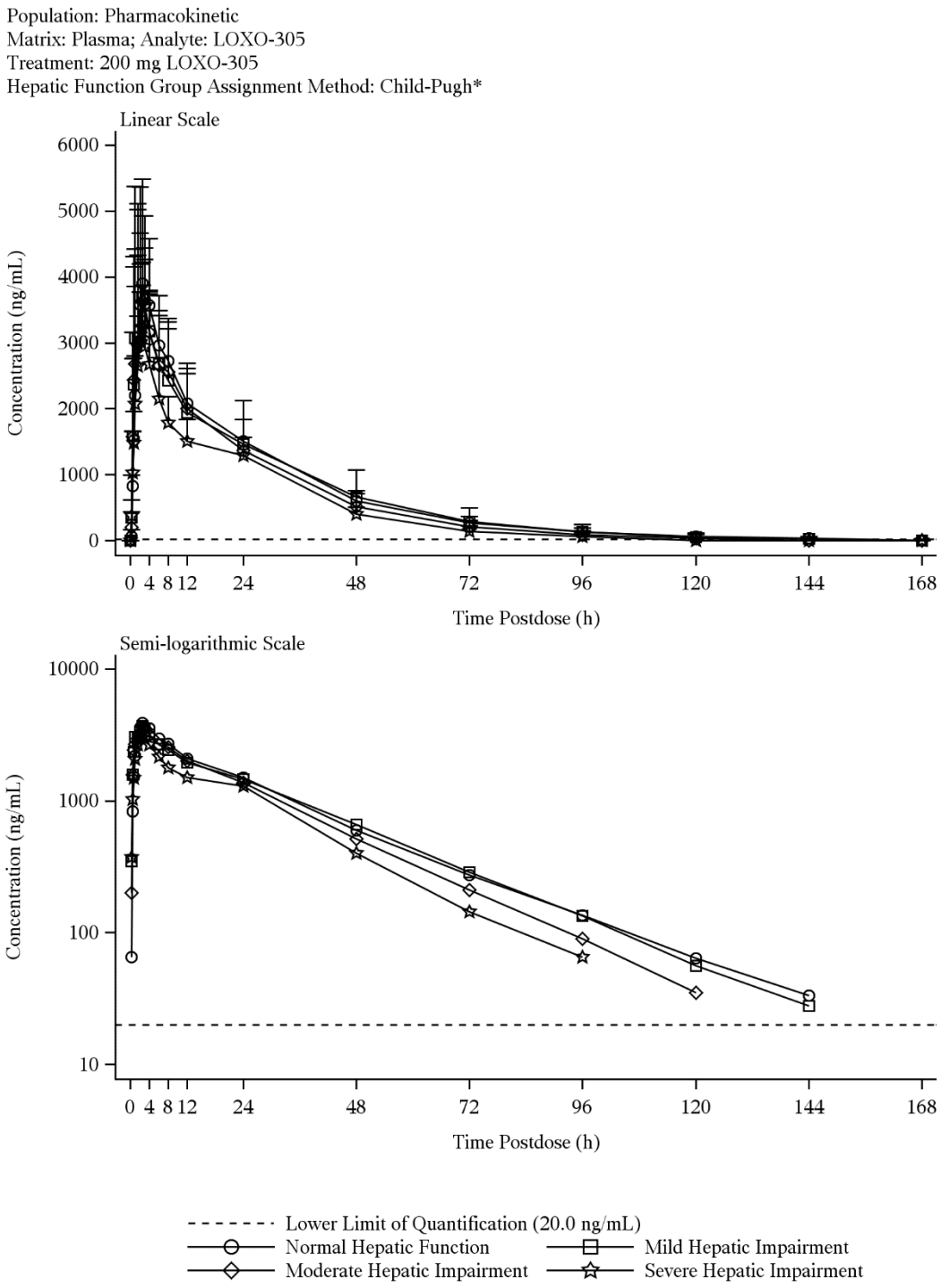
Day 1 の午前中にピルトブルチニブ 100 mg 錠 2 錠（総投与量 200 mg）を単回経口投与し、血漿中ピルトブルチニブ濃度測定のために、治験薬投与前から投与後 168 時間まで、PK 評価用血液検体を経時的に採取した。治験薬投与前に血漿中非結合型ピルトブルチニブを評価するための検体を採取した。

既知濃度のピルトブルチニブ（4000 ng/mL）を投与前の血漿検体に添加し、平衡透析法により、ピルトブルチニブ濃度及び非結合型ピルトブルチニブ濃度を ex vivo で測定した。総ピルトブルチニブ濃度及び非結合型ピルトブルチニブ濃度の測定には LC-MS/MS を用いた。

2.7.2.2.2.3.1.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20012 試験）

Child-Pugh に基づく分類で、軽度肝機能障害を有する被験者 8 例、中等度肝機能障害を有する被験者 8 例、及び重度肝機能障害を有する被験者 6 例、並びに肝機能が正常な被験者 14 例に治験薬を投与した。平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示した。ピルトブルチニブ及び非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に示した。肝機能が正常な

被験者と肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブ及び非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータを統計学的に比較した結果を、それぞれ表 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-13 に示した。



*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.

Abbreviation: SD = standard deviation.

<Data source> 第 5.3.3.3.1 項 LOXO-BTK-20012 CSR, Figure 2

図 2.7.2.2-11　ピルトブルチニブ単回経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（Child-Pugh 分類、LOXO-BTK-20012 試験）

表 2.7.2.2-11　ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータの要約（Child-Pugh 分類、LOXO-BTK-20012 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (N = 8)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Severe Impairment matched (N = 6)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	96800 (21.2) [14]	89900 (15.0) [8]	89900 (43.0) [8]	99200 (25.2) [8]	84600 (31.7) [8]	90700 (18.2) [6]	71500 (14.8) [6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･h/mL)	98000 (20.7) [14]	90900 (15.0) [8]	90900 (42.7) [8]	100000 (24.9) [8]	85700 (31.1) [8]	91300 (18.1) [6]	72200 (14.6) [6]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.978 (67.3) [14]	0.991 (36.8) [8]	1.13 (34.4) [8]	0.896 (52.5) [8]	1.14 (54.7) [8]	0.761 (10.7) [6]	0.921 (50.4) [6]
C_{max} (ng/mL)	4240 (32.4) [14]	3680 (30.1) [8]	4410 (22.7) [8]	4170 (39.8) [8]	4140 (20.8) [8]	4320 (21.0) [6]	3270 (22.8) [6]
t_{max} (h)	2.50 (1.00, 8.00) [14]	2.35 (1.00, 8.00) [8]	2.25 (1.00, 6.00) [8]	2.50 (1.00, 4.00) [8]	2.25 (1.00, 3.00) [8]	2.50 (1.50, 4.00) [6]	2.78 (2.00, 4.00) [6]
t_{last} (h)	144 (96.0, 168) [14]	144 (96.0, 168) [8]	132 (96.0, 169) [8]	156 (120, 168) [8]	120 (72.0, 144) [8]	132 (120, 168) [6]	96.5 (96.0, 144) [6]
$t_{1/2}$ (h)	21.2 (20.9) [14]	20.7 (25.7) [8]	19.8 (27.7) [8]	21.9 (20.1) [8]	18.0 (16.3) [8]	19.6 (17.5) [6]	15.5 (26.6) [6]
CL/F (L/h)	2.04 (20.7) [14]	2.20 (15.0) [8]	2.20 (42.7) [8]	2.00 (24.9) [8]	2.33 (31.1) [8]	2.19 (18.1) [6]	2.77 (14.6) [6]
V_z/F (L)	62.4 (29.5) [14]	65.9 (32.6) [8]	62.9 (45.1) [8]	63.0 (30.0) [8]	60.6 (30.1) [8]	61.8 (19.7) [6]	61.8 (30.5) [6]
MRT_{inf} (h)	28.8 (17.6) [14]	28.8 (22.3) [8]	27.7 (26.3) [8]	30.1 (18.7) [8]	25.0 (14.0) [8]	26.9 (14.0) [6]	24.0 (26.2) [6]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	107 (31.2) [14]	95.4 (30.0) [8]	133 (16.3) [8]	106 (40.0) [8]	118 (26.5) [8]	110 (27.3) [6]	111 (27.5) [6]
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng･h/mL)	2440 (22.8) [14]	2330 (22.7) [8]	2710 (32.3) [8]	2530 (29.0) [8]	2410 (39.6) [8]	2310 (19.9) [6]	2410 (28.5) [6]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng･h/mL)	2470 (22.6) [14]	2360 (22.7) [8]	2740 (32.1) [8]	2550 (28.8) [8]	2440 (39.1) [8]	2330 (19.8) [6]	2440 (28.5) [6]
$CL/F_{,u}$ (L/h)	80.9 (22.6) [14]	84.8 (22.7) [8]	73.0 (32.1) [8]	78.3 (28.8) [8]	81.9 (39.1) [8]	85.9 (19.8) [6]	82.0 (28.5) [6]
$V_z/F_{,u}$ (L)	2470 (26.0) [14]	2540 (29.3) [8]	2090 (34.0) [8]	2470 (33.2) [8]	2130 (33.1) [8]	2420 (23.6) [6]	1830 (36.3) [6]
$f_{,u}$	0.0252 (17.5) [14]	0.0259 (21.1) [8]	0.0302 (23.1) [8]	0.0255 (19.4) [8]	0.0285 (18.8) [8]	0.0255 (12.5) [6]	0.0338 (21.3) [6]

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (N = 8)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Severe Impairment matched (N = 6)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)

Abbreviations: %AUC_{extrap} = percentage extrapolation for $AUC_{0\text{-}inf}$; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent systematic clearance; $CL/F_{,u}$ = unbound apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; $f_{,u}$ = unbound fraction; MRT_{inf} = mean residence time (based on $AUC_{0\text{-}inf}$); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = Time of the last measurable concentration; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase: $V_z/F_{,u}$ = unbound apparent volume of distribution at the terminal phase.

*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last}, median (min, max) [n] statistics presented.

<Data source> 第 5.3.3.3.1 項 LOXO-BTK-20012 CSR, Table 9

表 2.7.2.2-12　ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータの統計解析（Child-Pugh 分類、LOXO-BTK-20012 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Hepatic Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	89900	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	89900	0.999 (0.781, 1.28)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	99200	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	84600	0.853 (0.745, 0.976)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	90700	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	71500	0.789 (0.654, 0.951)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	90900	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	90900	1.00 (0.783, 1.28)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	100000	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	85700	0.855 (0.749, 0.976)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	91300	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	72200	0.791 (0.657, 0.952)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	3680	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	4410	1.20 (0.993, 1.45)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	4170	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	4140	0.992 (0.803, 1.23)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	4320	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	3270	0.758 (0.567, 1.01)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations.

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.3.1 項 LOXO-BTK-20012 CSR, Table 10

表 2.7.2.2-13 ピルトブルチニブ単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析（Child-Pugh 分類、LOXO-BTK-20012 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305
Hepatic Function Group Assignment Method: Child-Pugh*

Parameter	Hepatic Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng･h/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2330	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2710	1.16 (0.856, 1.57)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2530	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2410	0.953 (0.723, 1.26)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	2310	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2410	1.04 (0.791, 1.38)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng･h/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2360	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2740	1.16 (0.857, 1.58)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2550	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2440	0.956 (0.725, 1.26)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	2330	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2440	1.05 (0.793, 1.38)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	95.4	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	133	1.39 (1.10, 1.77)
	Normal Hepatic Function (Reference)	8	106	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	118	1.11 (0.831, 1.48)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	110	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	111	1.00 (0.747, 1.35)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log ; n = number of participants with valid observations for paired matched subjects only.

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of subjects.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.3.1 項 LOXO-BTK-20012 CSR, Table 11

対応のある t 検定（単変量解析）に基づく評価の結果、肝機能が正常な被験者に対する軽度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR は約 1 であり、その GMR の 90% CI は 1 を含んでおり、両被験者のピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は同様であることが示された。肝機能が正常な被験者に対する軽度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値は 20%高かったが、C_{max} の GMR の 90% CI は 1 を含んだ。

対応のある t 検定（単変量解析）に基づく評価の結果、肝機能が正常な被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値はいずれも約 15%（それぞれの GMR の 90% CI：0.745、0.976 及び 0.749、0.976）低かった。肝機能が正常な被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの C_{max} の GMR は約 1 であり、その GMR の 90% CI は 1 を含んでおり、両被験者のピルトブルチニブの C_{max} は同様であることが示された。

対応のある t 検定（単変量解析）に基づく評価の結果、肝機能が正常な被験者に対する重度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値はいずれも約

21%（それぞれの GMR の 90% CI：0.654、0.951 及び 0.657、0.952）低かった。肝機能が正常な被験者に対する重度肝機能障害を有する被験者のピルトブルチニブの C_{max} は 24%（GMR の 90% CI：0.567、1.01）低く、C_{max} の GMR の 90% CI はかろうじて 1 を含むかわずかに 1 を下回った。

ピルトブルチニブの f_u は肝機能障害の重症度に伴い増加した。ピルトブルチニブの曝露量パラメータを f_u で補正したとき、肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有する被験者の非結合型ピルトブルチニブの曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$、及び $C_{max,u}$）に明らかな差異は認められなかった。GMR はすべて 1 前後で、90% CI は 1 を含んだ。対応のある t 検定（単変量解析）を用いた評価の結果、肝機能が正常な被験者に対する軽度肝機能障害を有する被験者の $C_{max,u}$ は 39%（GMR の 90% CI：1.10、1.77）高かったが、その他の曝露量パラメータの GMR は約 1 であり、その 90% CI は 1 を含んだ。

t_{max} の中央値は、肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の間で類似していた。$t_{1/2}$ の幾何平均値は肝機能障害の重症度に伴ってわずかに短縮し、肝機能が正常な被験者（pooled）よりも肝機能障害を有する被験者でピルトブルチニブの CL/F がわずかに高かったことと一貫した。

肝機能障害がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3.5.2 項に示す。

2.7.2.2.2.3.2 腎機能障害による影響（LOXO-BTK-20013 試験）

2.7.2.2.2.3.2.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20013 試験）

LOXO-BTK-20013 試験（第 5.3.3.3.2 項及び第 2.7.6.8 項）は、非盲検、無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験である。本試験の主要目的は、腎機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの PK プロファイルを健康被験者と比較することであった。

初めに、重度の腎機能障害を有する被験者（Group 4）及び対応させた腎機能が正常な被験者（Group 1）を本試験に組み入れた。腎機能が正常な被験者は、年齢（± 10 歳）、BMI（± 20%）、及び性別について、試験を完了した腎機能障害を有する被験者それぞれと人口統計学的特性で対応する被験者を組み入れた。この方法は、ピルトブルチニブの腎クリアランスが最小限（ピルトブルチニブの 10%が未変化体としてヒト尿中へ排出させる［第 2.7.2.2.2.1.2 項］）であることから選択された。重度の腎機能障害を有する被験者（Group 4）でピルトブルチニブの PK に有意な変化が認められた場合、軽度の腎機能障害を有する被験者（Group 2）、中等度の腎機能障害を有する被験者（Group 3）、又は両方を登録することとした。

腎機能は、スクリーニング時及び入院時（Day 1）に CKD-EPI 式で算出した eGFR 値に基づいて確認した。

- Group 1：腎機能が正常の条件を対応させた健康被験者（eGFR：≥ 90 mL/min/1.73 m^2）
- Group 4：重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR：< 30 mL/min/1.73 m^2）

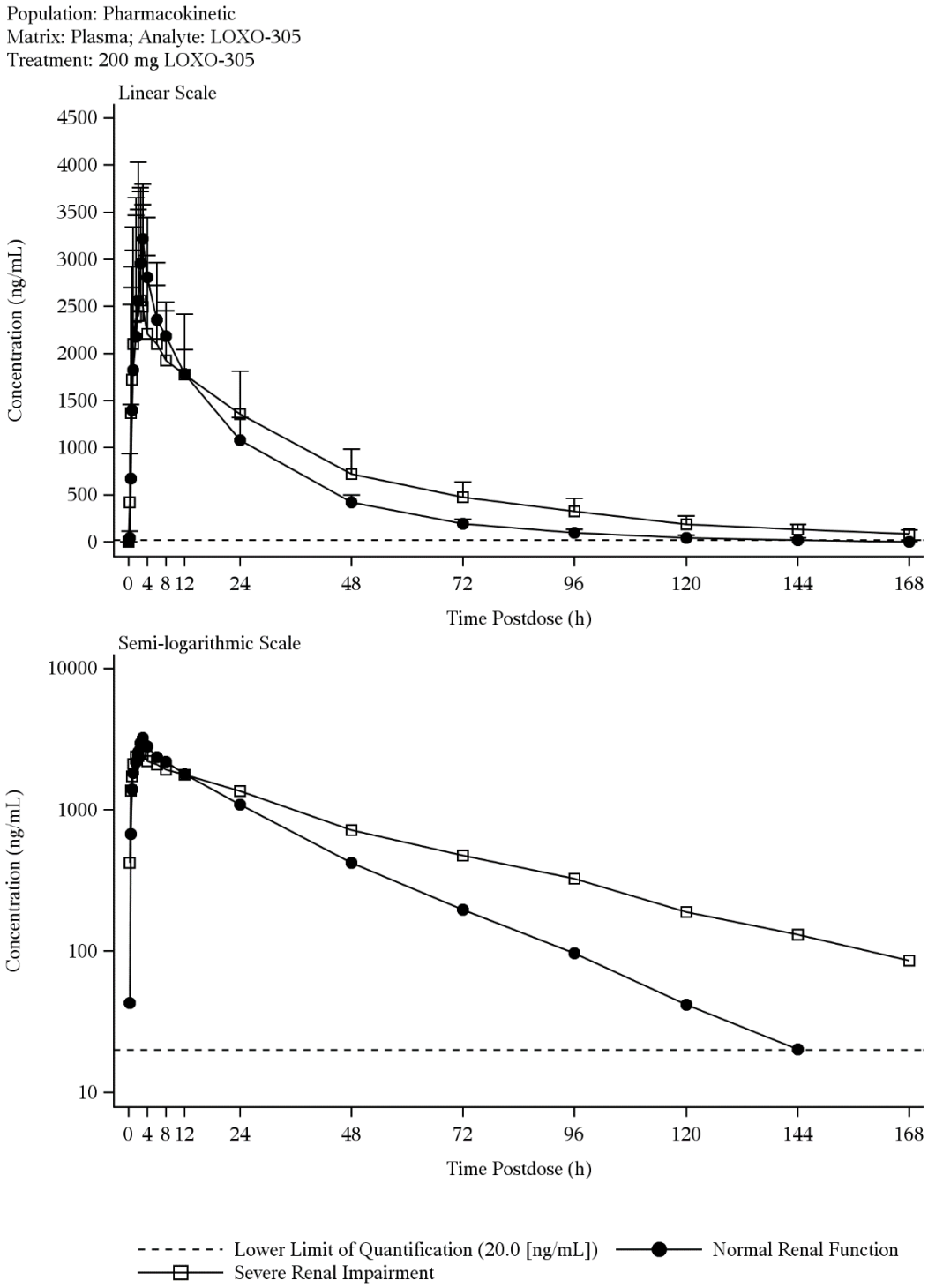
Day 1 の午前中にピルトブルチニブ 100 mg 錠 2 錠（総投与量 200 mg）を単回経口投与し、血漿中ピルトブルチニブ濃度測定のために、治験薬投与前から投与後 168 時間まで、PK 評価用血

液検体を経時的に採取した。治験薬投与前に血漿中非結合型ピルトブルチニブを評価するための検体を採取した。

既知濃度のピルトブルチニブ（4000 ng/mL）を投与前の血漿検体に添加し、平衡透析法により、ピルトブルチニブ濃度及び非結合型ピルトブルチニブ濃度を ex vivo で測定した。総ピルトブルチニブ濃度及び非結合型ピルトブルチニブ濃度の検出には LC-MS/MS を用いた。

2.7.2.2.2.3.2.2　結果及び結論

腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者各 8 例に治験薬を投与し、すべての被験者が本試験を終了した。平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-12 に示した。ピルトブルチニブ及び非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-14 に示した。腎機能が正常な被験者と重度の腎機能障害を有する被験者のピルトブルチニブ及び非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータを統計学的に比較した結果を、それぞれ表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16 に示した。



Abbreviation: SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.3.2 項 LOXO-BTK-20013 CSR, Figure 2

図 2.7.2.2-12　ピルトブルチニブ単回経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20013 試験）

表 2.7.2.2-14　ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305
Treatment: 200 mg LOXO-305

Parameter	Normal Renal Function (N = 8)	Severe Renal Impairment (N = 8)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	73800 (18.6) [8]	103000 (34.2) [7]
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng･h/mL)	2800 (24.7) [8]	3870 (36.6) [7]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･h/mL)	75100 (18.3) [8]	107000 (35.3) [7]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng･h/mL)	2850 (24.8) [8]	4040 (37.4) [7]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.55 (46.2) [8]	4.05 (28.3) [7]
C_{max} (ng/mL)	3450 (19.7) [8]	2910 (30.9) [7]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	131 (25.5) [8]	110 (26.6) [7]
t_{max} (h)	3.00 (1.50, 8.00) [8]	2.00 (0.750, 3.00) [7]
$t_{1/2}$ (h)	21.9 (22.6) [8]	37.8 (10.8) [7]
CL/F (L/h)	2.66 (18.3) [8]	1.86 (35.3) [7]
$CL/F_{,u}$ (L/h)	70.2 (24.8) [8]	49.5 (37.4) [7]
V_z/F (L)	84.0 (19.2) [8]	102 (29.4) [7]
$V_z/F_{,u}$ (L)	2210 (16.8) [8]	2700 (35.2) [7]
MRT_{inf} (h)	27.6 (13.3) [8]	48.8 (10.4) [7]

Abbreviations: AE = adverse event; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; $CL/F_{,u}$ = unbound apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time (based on $AUC_{0\text{-}inf}$); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase; $V_z/F_{,u}$ = unbound apparent volume of distribution at the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min, max) [n] statistics presented.

One participant was excluded due to AE of vomiting that affected the PK.

<Data source> 第 5.3.3.3.2 項 LOXO-BTK-20013 CSR, Table 7

表 2.7.2.2-15　ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータの統計解析（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng・h/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	77800	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	103000	1.32 (1.02, 1.72)
AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	79000	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	107000	1.36 (1.04, 1.77)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	3490	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	2910	0.834 (0.610, 1.14)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares means; ln = natural log; n = number of participants with valid observations for paired matched participants only.

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of participants.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.3.2 項 LOXO-BTK-20013 CSR, Table 8

表 2.7.2.2-16 ピルトブルチニブ単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの PK パラメータの統計解析（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng･h/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	2960	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	3870	1.31 (0.998, 1.71)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng･h/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	3010	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	4040	1.34 (1.02, 1.77)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	7	133	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	110	0.825 (0.635, 1.07)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; LSM = least-squares means; n = number of participants with valid observations for paired matched participants only.

Data were analyzed using paired t-test with respect to 1:1 matching of participants.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

<Data source>第 5.3.3.3.2 項 LOXO-BTK-20013 CSR, Table 9

腎機能が正常な被験者に比べて重度の腎機能障害を有する被験者では、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 32%～36%高かった。また、重度の腎機能障害を有する被験者での $t_{1/2}$ は 37.8 時間であり、腎機能が正常な被験者（21.9 時間）に比べて長かった。ピルトブルチニブの C_{max} には、重度の腎機能障害による影響は認められなかった。非結合型ピルトブルチニブでも同様の結果が認められた。

腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者の血漿タンパク結合率は約 96%で同様であり、fu の幾何平均値はそれぞれ 0.0380（CV=14.5%）及び 0.0399（CV=25.1%）であった。

重度の腎機能障害がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響が軽微であったため、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の登録を実施しなかった。

腎機能障害がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3.5.2 項に示す。

2.7.2.2.2.3.3　造血器腫瘍患者の有効性及び安全性に関する母集団薬物動態及び曝露量-反応解析（LOXO-305-DMPK-081 解析）

2.7.2.2.2.3.3.1　試験デザインの概要（LOXO-305-DMPK-081 解析）

LOXO-305-DMPK-081 解析（第 5.3.3.5.1 項）では、母集団 PK モデル及び曝露量-反応解析モデルを用いて、ピルトブルチニブの PK に及ぼす被験者要因の影響を評価し、造血器腫瘍患者での安全かつ有効なピルトブルチニブ濃度の範囲を確認した。

これらの解析の目的を以下に示す。

- 造血器腫瘍患者でのピルトブルチニブの PK 特性の評価
- 造血器腫瘍患者でのピルトブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある被験者要因、臨床検査項目、及び疾患特性の特定
- MCL でのピルトブルチニブの全身曝露量と有効性評価項目との関係の評価、並びにこれらの関係に影響を及ぼす共変量の特定
- 造血器腫瘍患者でのピルトブルチニブの全身曝露量と安全性評価項目との関係の評価、並びにこれらの関係に影響を及ぼす共変量の特定
- これらの解析結果が被験者集団及び部分集団の推奨用法及び用量に与える臨床的影響の検討

解析対象データは、MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL を対象とした第 1/2 相臨床試験 18001 試験の中間カットオフデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）より入手した。PK 評価用検体の採取スケジュールは、第 2.7.2.2.2.2.1.1 項に示した。

母集団 PK 解析及び曝露量-反応解析に含まれる解析対象集団を以下に示す。

G-PAS	18001 試験に組み入れられた、以下の基準を満たす最初の 90 例の MCL。 ● 組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍が MCL と診断され、CNS への転移が確認されていない者 ● BTK 阻害薬を含む前治療経験を有する者 ● コンピュータ断層撮影によるリンパ節最長径が 1.5 cm 以上又はリンパ節外径が 1.0 cm 以上と定義される、治験責任医師による X 線撮影で評価可能な疾患が少なくとも 1 部位存在する者で、ピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた者
OMTSAS	18001 試験に組み入れられ、開始用量にかかわらずピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けたすべての被験者（MCL、CLL/SLL、及びその他の NHL）（N=725）
母集団 PK 解析対象集団	OMTSAS のうち、1 つ以上の評価可能な PK 検体及び十分な投与履歴を有するすべての被験者（N=595）
有効性の曝露量-反応解析集団	G-PAS のうち、母集団 PK 解析集団への組み入れが可能な全被験者（N=73）
安全性の曝露量-反応解析集団	OMTSAS のうち、安全性情報がすべて得られ、母集団 PK 解析集団への組み入れが可能な全被験者（N＝595）

PK データの解析は、NONMEM（第 7.4.2 版、Icon Development Systems、Gaithersburg、MD、USA）を用いた母集団 PK 法で実施した。統計学的に有意な共変量を同定するために、共変量を検討した。

有効性の曝露量-反応解析の解析には、ロジスティック回帰モデルを用いた。解析に含まれる有効性評価項目は、PR 又は CR の BOR を示した被験者数で算出する ORR であった。曝露量の指標は、母集団 PK モデルから取得した、投与開始から有害事象発現までの平均ピルトブルチニブ濃度とした。

安全性の曝露量-反応解析の解析には、ロジスティック回帰モデルを用いた。解析に含める安全性評価項目は、頻度、重症度、及び共有結合型 BTK 阻害薬治療の一般的な安全性プロファイルの組み合わせに基づき選択した。具体的には、グレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードによらない高血圧について解析を行った。曝露量の評価には、母集団 PK モデルより得られた以下の 2 つの指標を用いた。

- 投与開始から事象発現までのピルトブルチニブの平均濃度
- 投与開始から事象発現までのピルトブルチニブの最高濃度

有害事象の報告がなかった被験者は、試験期間全体での平均濃度又は最高濃度を用いた。

2.7.2.2.2.3.3.2 結果及び結論（LOXO-305-DMPK-081 試験）

2.7.2.2.2.3.3.2.1 母集団薬物動態

18001 試験でのピルトブルチニブの PK データは、4 つの吸収トランジットコンパートメントを伴う、CL/F、Vc/F、Vp/F、及び Q/F で記述する 2 コンパートメントの構造モデルで最もよく記述された。開発中の初期の母集団 PK 解析に基づき、クリアランス（CL/F 及び Q/F）並びに分布容積（Vc/F 及び Vp/F）に対してそれぞれ体重によるアロメトリックスケーリングを基本モデルに組み込んだ。基本モデルに組み込んだ体重に加え、CL/F 及び Vc/F に対する血清アルブミン、並びに CL/F に対する eGFR が、PK モデルの統計学的に有意な共変量として同定された。ピルトブルチニブの PK は、製剤（T1 錠及び T2 錠）、がん種（MCL、CLL/SLL、及びその他の NHL）、年齢、性別、人種、又は軽度の肝機能障害（NCI 分類基準）の影響を受けなかった。基本モデル及び最終モデルのパラメータの推定値及びにブートストラップ法に基づく 95% CI の結果を表 2.7.2.2-17 に示した。これらの共変量が及ぼす影響を第 2.7.2.3.2 項に記述した。

母集団 PK モデルのパラメータに基づき、造血器腫瘍患者でのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定された。第 2 相パートに組み入れられた被験者にピルトブルチニブ 200 mg QD を投与したときのピルトブルチニブの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0-24,ss}$ の平均値（CV）は、それぞれ 6460 ng･h/mL（26%）、2260 ng･h/mL（65%）、及び 91300 ng･h/mL（41%）であった。

表 2.7.2.2-17 母集団 PK モデルによるピルトブルチニブ PK パラメータ及び共変量パラメータ（LOXO-305-DMPK-081 解析）

Parameter	Parameter Estimates (%SEE)		Final Model Bootstrap
	Base model	Final model	95% CI
Mean transit time (MTT, h, Θ2)	1.08 (2.89)	1.08 (2.97)	(1.02, 1.14)
Clearance (CL/F, L/h, Θ3)	2.07 (1.93)	2.02 (1.66)	(1.96, 2.10)
Intercompartmental clearance (Q/F, L/h, Θ5)	8.65 (10.3)	8.38 (10.5)	(6.60, 10.7)
Central volume of distribution (Vc/F, L, Θ4)	33.2 (3.49)	32.8 (3.60)	(30.0, 35.4)
Peripheral volume of distribution (Vp/F, L, Θ6)	19.8 (5.40)	19.5 (5.49)	(17.4, 22.2)
Covariate Effects			
Allometry on CL/F and Q/F			
Body Weight (kg; Θ9)[a]	0.444 (17.7)	0.524 (11.5)	(0.386, 0.653)
Allometry on Vc/F and Vp/F			
Body Weight (kg; Θ10)[b]	0.760 (6.95)	0.785 (6.31)	(0.685, 0.881)
Covariate effects on CL/F			
eGFR (mL/min/1.73 m^2; Θ12)[c]	NA	0.00329 (31.0)	(0.00118, 0.00525)
Albumin (g/L; Θ11) [d]	NA	-0.677 (16.7)	(-0.915, -0.457)
Covariate effect on Vc/F			
Albumin (g/L; Θ13) [e]	NA	-0.513 (22.0)	(-0.759, -0.259)
Interindividual variability CV%			
MTT (Ω2)	25.1% (29.6)	25.0% (30.7)	(17.4, 33.1%)
CL/F (Ω3)	39.5% (7.10)	37.9% (7.61)	(34.8, 41.0%)
Interoccasion variability CV%			
MTT	45.9% (13.4)	45.9% (13.4)	(39.1, 52.7%)
Residual variability			
Proportional	0.208 (2.46)	0.205 (2.37)	(0.195, 0.214)

Abbreviations: ALB = serum albumin; CI = confidence interval; CL = clearance; CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; F = relative bioavailability; MTT = mean transit time; NA = not applicable; Q = intercompartmental clearance; %SEE = percent standard error of the estimate; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution; WT = body weight at entry.

a: CL/F = Population estimate of CL*([WT/70]**Θ9); Q/F = Population estimate of Q*(WT/70)** Θ9)

b: Vc/F = Population estimate of Vc*([WT/70]**Θ10); Vp/F = Population estimate of Vp*(WT/70)**Θ10)

c: CL/F = Population estimate of CL*(exp[Θ12*(eGFR-74.96)]).

d: CL/F = Population estimate of CL*([ALB/41.6]**Θ11).

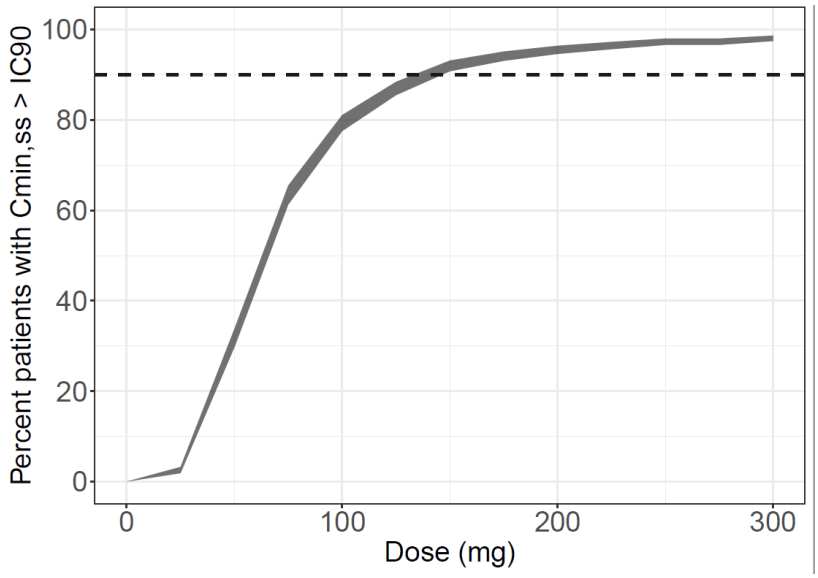
e: Vc/F = Population estimate of Vc* ([ALB/41.6]**Θ13).

<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Table 9.2

2.7.2.2.2.3.3.2.2 BTK 阻害効果のシミュレーション予測

18001 試験の臨床用量範囲（最小値～最大値：25～300 mg QD）での $C_{min,ss}$ が、タンパク結合率で調整した in vitro で BTK を 90%阻害する濃度（IC_{90}）を超える被験者の割合を推定することにより、被験者の BTK 阻害の程度を予測した。

この評価により、用量が 100 mg QD のとき、79%の被験者が、全投与期間にわたり BTK を 90%超阻害するピルトブルチニブ血漿中濃度に達すると予測された。また、推奨開始用量の 200 mg QD では、BTK を 90%超阻害する被験者の割合が 96%にあがるものと予測された。したがって、推奨開始用量として考えている 200 mg QD により、被験者は広範囲かつ持続的に BTK 阻害効果を得られ、治療効果が期待できると考えた。

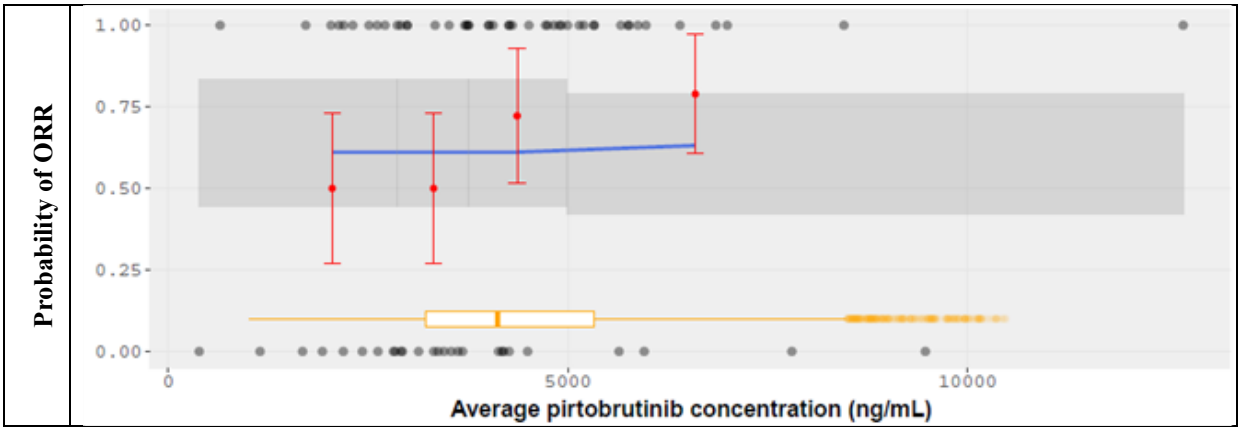


Abbreviations: BTK = Bruton's tyrosine kinase; $C_{min,ss}$ = minimum observed drug concentration during a dosing interval at steady state.
Dotted line represents 90% of patients, and the shaded areas correspond to the 95% confidence intervals.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.1

図 2.7.2.2-13　ピルトブルチニブの最小濃度が 90%超の BTK 阻害を示す濃度を超えた被験者の割合のシミュレーション（18001 試験）

2.7.2.2.2.3.3.2.3　　有効性に関する曝露量-反応解析

G-PAS で予測されるピルトブルチニブの曝露量と ORR との関係を、ロジスティック回帰分析で評価した。18001 試験では治験実施計画書に従い、被験者ごとに投与量を増量及び減量することを許容したため、TTBR までの平均濃度を曝露量の指標として選択した。ピルトブルチニブの曝露量と ORR の関係は、統計学的に有意ではなかった（図 2.7.2.2-14）。有効性の曝露量-反応解析では、統計学的に有意な共変量である被験者要因（sMIPI、年齢、性別、及び体重を含む）は認められなかった。有効性（ORR）の曝露量-反応解析モデルのロジスティック回帰によるパラメータ推定値を表 2.7.2.2-18 に示した。



Abbreviations: CI = confidence interval; ORR = overall response rate;
Solid blue lines and gray shaded areas are the logistic regressions and 95% CIs of the predicted probability of ORR. Black open circles reflect the observed ORR in pirtobrutinib treated patients. The observed response rate (red circles) and 95% CI (red error bars) of each exposure quartile are plotted versus concentration. Yellow box plots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of predicted average pirtobrutinib concentration for a 200 mg dose. Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 9.3

図 2.7.2.2-14　ピルトブルチニブと ORR の曝露量-反応解析（G-PAS、18001 試験）

表 2.7.2.2-18　有効性のロジスティック回帰モデルによるパラメータ推定値（18001 試験）

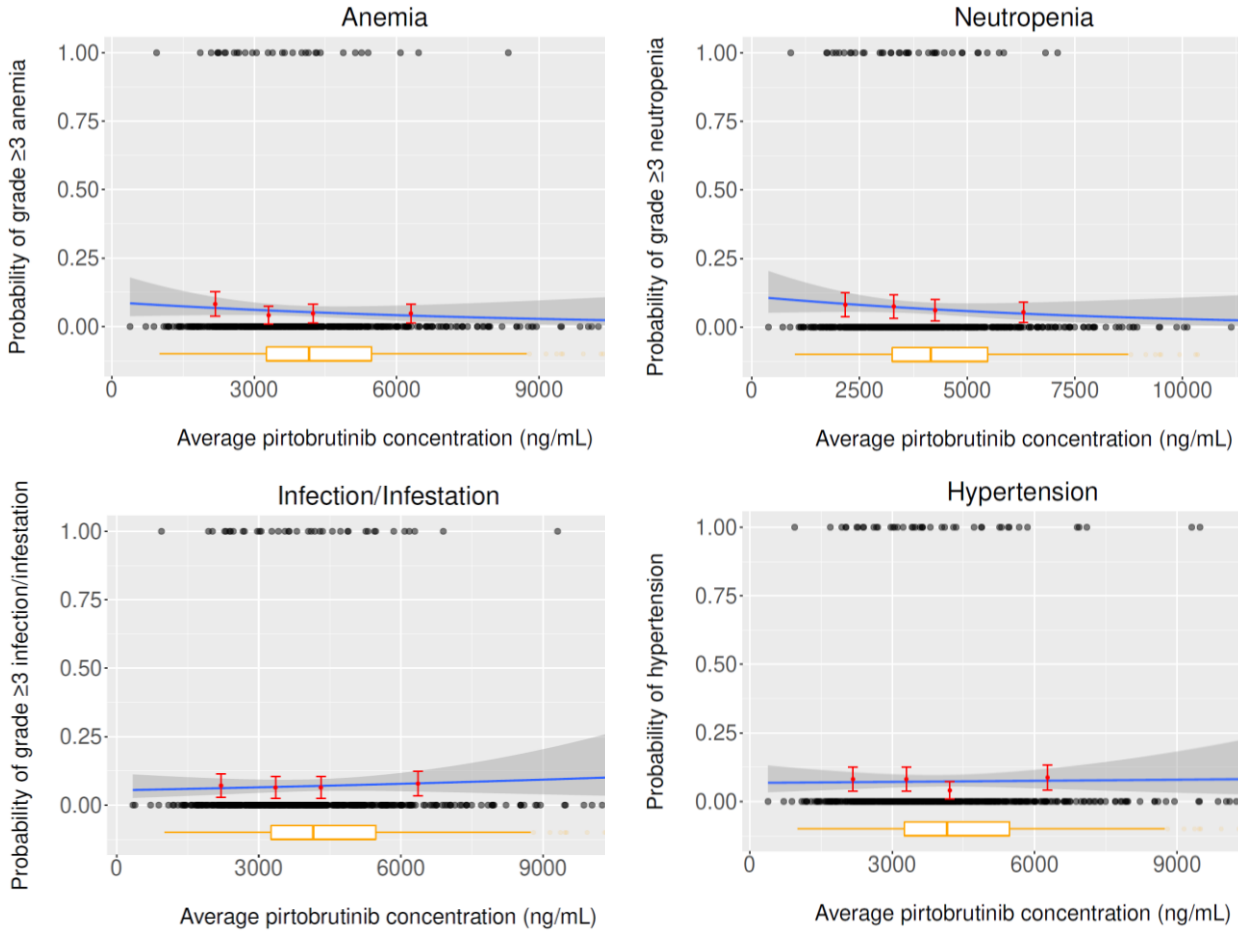
Parameter Description	Estimate (%SEE)	Probability of ORR
Parameter for LOGIT[a]	0.533 (45.4)	0.63

Abbreviations: ORR = overall response rate; SEE = standard error of the estimate.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Table 9.3
Note: L = likelihood (probability) of response.
a: L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT))

2.7.2.2.2.3.3.2.4　安全性の曝露量-反応解析

OMTSAS で予測されるピルトブルチニブの曝露量と選択した安全性評価項目との関係を、ロジスティック回帰分析で評価した。

選択した有害事象の発現割合と有害事象発現までの平均ピルトブルチニブ濃度との間に、統計学的に有意な関係は認められなかった。これらの関係を図 2.7.2.2-15 に示した。年齢、性別、及び体重は、グレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードによらない高血圧のリスク増加の予測要因ではなかった。がん種とグレードによらない高血圧の発現割合との間に統計的に有意な関係が認められたが、これは曝露量と反応の関係に影響しなかった。最終的なロジスティック回帰モデルからのパラメータ推定値を表 2.7.2.2-19 に示した。



Abbreviations: CI = confidence interval;OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.

Solid blue lines and gray shaded areas are the logistic regressions and 95% CIs of the predicted probability of TEAE. Black open circles reflect the observed TEAEs in pirtobrutinib treated patients. The observed response rate (red circles) and 95% CI (red error bars) of each exposure quartile are plotted versus concentration. Yellow box plots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of predicted average pirtobrutinib concentration for a 200 mg dose. Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.

<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 9.4

図 2.7.2.2-15　ピルトブルチニブと有害事象発現割合の曝露量-反応解析
（OMTSAS、18001 試験）

表 2.7.2.2-19 安全性のロジスティック回帰モデルによるパラメータ推定値（18001 試験）

Parameter Description	Estimate (%SEE)	Probability of AE Incidence
Anemia Model		
Parameter for LOGIT[a]	-2.85 (6.39)	0.05
Neutropenia Model		
Parameter for LOGIT[a]	-1.50 (7.13)	0.18
Infection/Infestation Model		
Parameter for LOGIT[a]	-1.93 (6.58)	0.13
Hypertension Model		
Parameter for LOGIT[b]	-2.80 (8.43)	0.16[c]
Effect of CLL/SLL cancer type	1.12 (26.0)	

Abbreviations: AE = adverse event; CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; NHL = Non-Hodgkin's lymphoma.
Note: I1 = binary indicator for cancer type (0 = MCL or NHL, 1 = CLL/SLL); L = the likelihood (probability) of Grade ≥ 3 anemia, Grade ≥ 3 neutropenia or Grade ≥ 3 infection/infestation, or any grade hypertension;
a: L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT))
b: LOGIT = -2.80 + I1*1.12
L = EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT))
c: Calculation based on CLL/SLL cancer type
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Table 9.4

有効性及び安全性に関する母集団 PK 解析及び曝露量-反応解析の結果、並びにそれらを踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.4 ピルトブルチニブの薬物動態への外因性要因の影響

2.7.2.2.2.4.1 イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の阻害薬）及びリファンピシン（CYP3A4 の誘導薬）のピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響 （LOXO-BTK-20006 試験）

2.7.2.2.2.4.1.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20006 試験）

LOXO-BTK-20006 試験（第 5.3.3.4.1 項及び第 2.7.6.9 項）は 2 つのパートで構成され、各パートは健康成人被験者を対象とした非盲検、二期間、固定順序試験であった。本試験の PK 評価の目的を以下に示す。

- 健康成人被験者を対象として、ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブの PK に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強い阻害薬）反復経口投与の影響を評価すること。
- 健康成人被験者を対象として、ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブの PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A4 の強い誘導薬）反復経口投与の影響を評価すること。

- 健康成人被験者を対象として、ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブの PK に及ぼすリファンピシン単回経口投与の影響を評価すること。

各期の投与方法を以下に示す。

パート 1	
第 1 期	ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Day 1 に投与
第 2 期	イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセルを 2 カプセル）を Day 8 に BID 投与し、Day 9 から Day 18 までの 10 日間 QD 投与。ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Day 12（イトラコナゾール投与開始 5 日目）に併用投与
パート 2	
第 1 期	ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Day 1、8、及び 17 に投与
第 2 期	リファンピシン 600 mg（300 mg カプセルを 2 カプセル）を 16 日間（Day 8～23）QD 投与し、リファンピシン投与開始後 1 日目及び 10 日目（Day 8、17）にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を併用投与

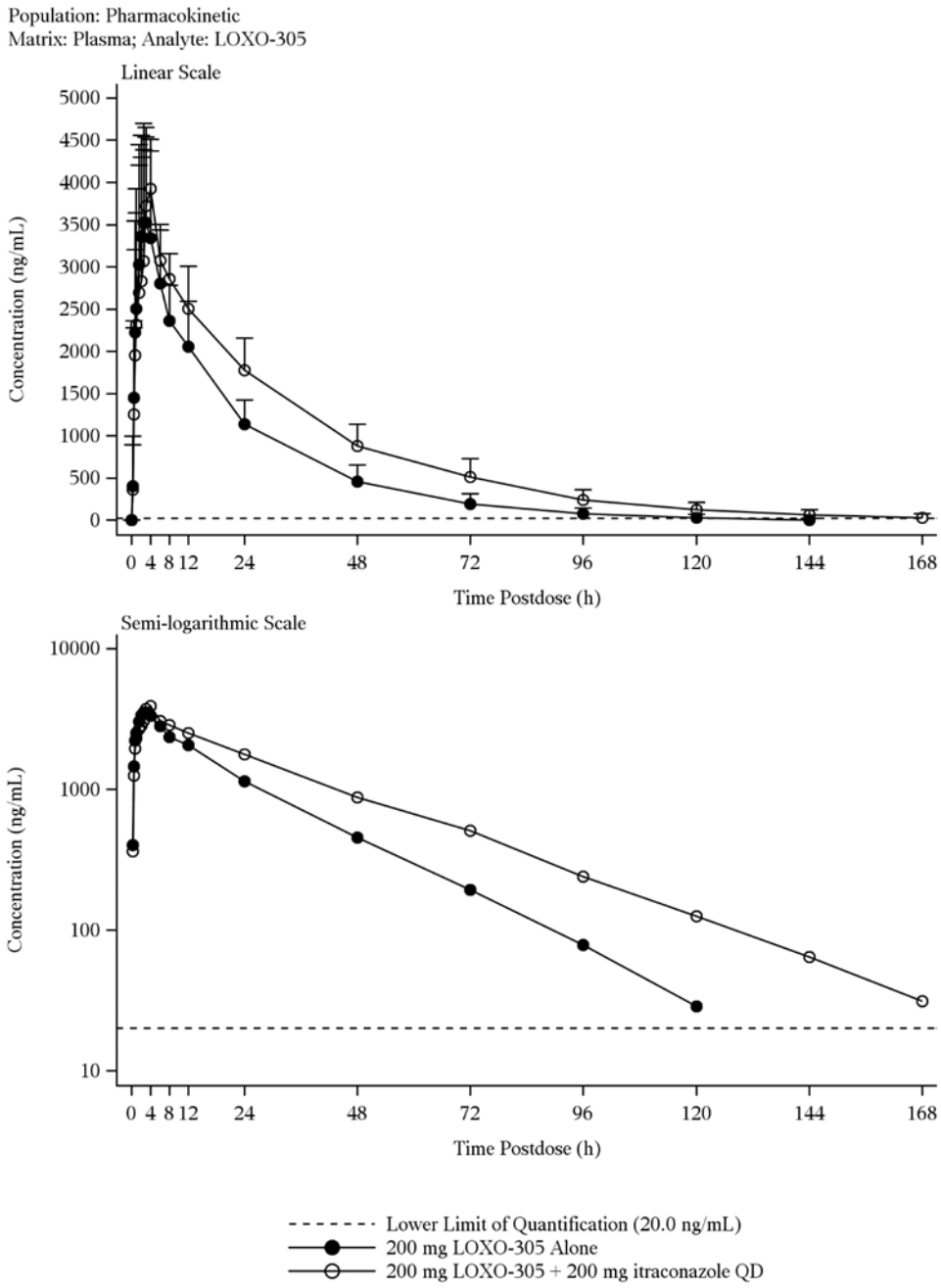
パート 1 では、ピルトブルチニブを単独投与した Day 1（第 1 期）及びイトラコナゾールと併用投与した Day 12（第 2 期）に、投与開始直前から投与後 168 時間までピルトブルチニブの PK 評価用血液検体を採取した。

パート 2 では、ピルトブルチニブを単独投与した Day 1（第 1 期）及びリファンピシンと併用投与した Day 17（第 2 期）の投与開始直前から投与後 168 時間まで、並びにピルトブルチニブとリファンピシンとを併用投与した Day 8（第 2 期）の投与後 24 時間まで、ピルトブルチニブの PK 評価用血液検体を採取した。

2.7.2.2.2.4.1.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20006 試験）

2.7.2.2.2.4.1.2.1　イトラコナゾール反復投与時の PK 及び薬物相互作用

パート 1 での投与開始直前から投与後 168 時間までのピルトブルチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-16 に示した。ピルトブルチニブの PK に対するイトラコナゾール反復投与の影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.2.2-20 に示した。



Abbreviations: QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.1 項 LOXO-BTK-20006 CSR, Figure 1

図 2.7.2.2-16　ピルトブルチニブ単回経口投与時、又はイトラコナゾール反復経口投与下でピルトブルチニブ単回経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20006 試験、パート 1）

表 2.7.2.2-20 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータに及ぼすイトラコナゾール反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20006 試験、パート 1）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng・h/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	80000	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	119000	1.48 (1.39, 1.58)
AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	80800	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	120000	1.49 (1.40, 1.58)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	15	4000	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	4150	1.04 (0.951, 1.13)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 1 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1)/LOXO-305 (Day 12) and itraconazole (Day 8 BID Day 9-18 QD).

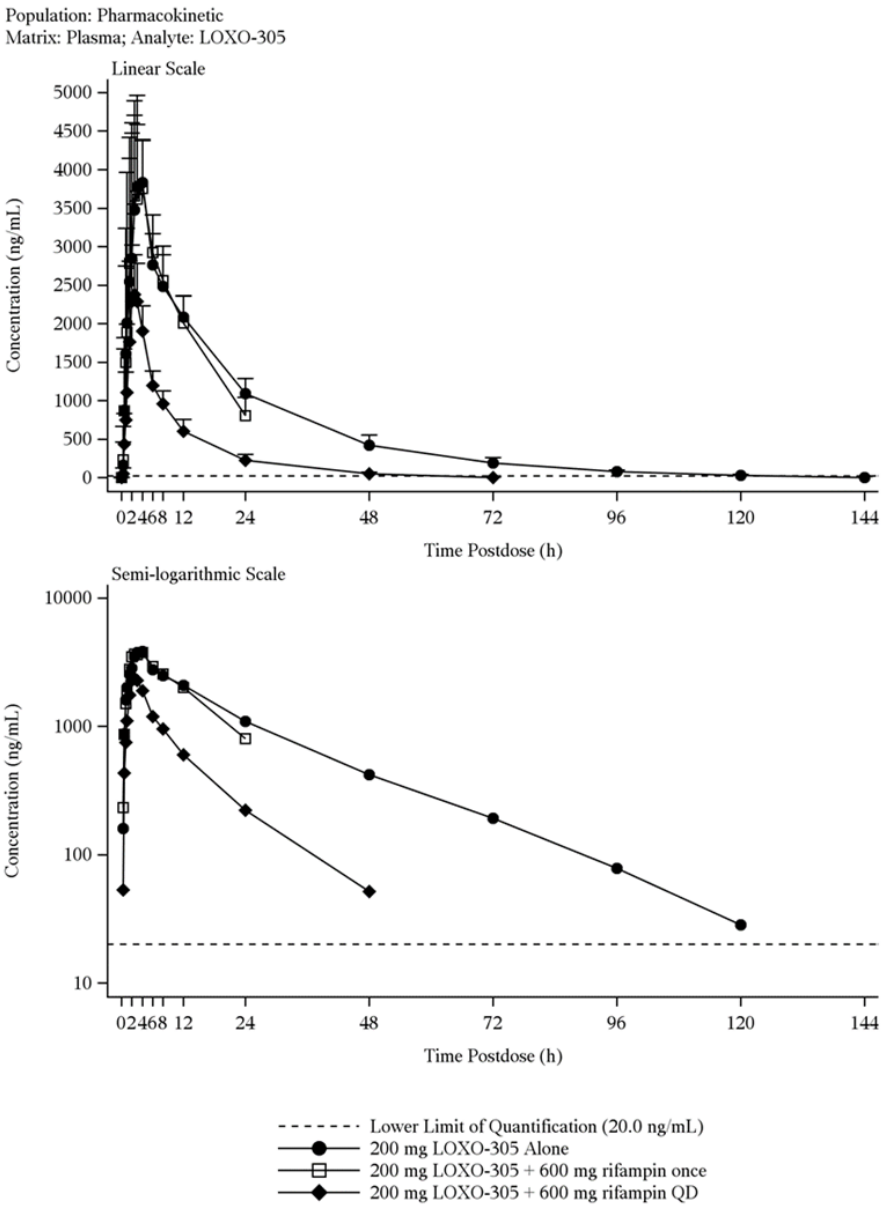
Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.1 項 LOXO-BTK-20006 CSR, Table 9

2.7.2.2.2.4.1.2.2 リファンピシン反復投与及び単回投与時の PK 及び薬物相互作用

パート 2 での投与開始直前から投与後 144 時間までのピルトブルチニブの血漿中濃度を図 2.7.2.2-17 に示した。ピルトブルチニブの PK に対するリファンピシン単回投与及び反復投与の影響についての統計解析結果をそれぞれ表 2.7.2.2-21 及び表 2.7.2.2-22 に示す。



Abbreviations: QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.1 項 LOXO-BTK-20006 CSR, Figure 3

図 2.7.2.2-17　ピルトブルチニブ単回経口投与時、又はリファンピシンを単回もしくは反復で併用経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20006 試験、パート 2）

表 2.7.2.2-21　ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータに及ぼすリファンピシン単回併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20006 試験、パート 2）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	50200	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin once (Test)	12	48600	0.968 (0.935, 1.00)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	4480	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin once (Test)	12	4170	0.929 (0.867, 0.996)

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 2 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1) /LOXO-305 (Day 8) and rifampin once (Day 8) /LOXO-305 (Day 17) and rifampin QD (Day 9-23).

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.1項 LOXO-BTK-20006 CSR, Table 10

表 2.7.2.2-22 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ PK パラメータに及ぼすリファンピシン反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20006 試験、パート 2）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

				Test versus Reference
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	79700	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	23000	0.289 (0.267, 0.312)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	80600	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	23600	0.293 (0.271, 0.316)
C_{max} (ng/mL)	200 mg LOXO-305 Alone (Reference)	12	4480	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	2580	0.576 (0.537, 0.617)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Part 2 treatment sequence: LOXO-305 alone (Day 1) / LOXO-305 (Day 8) and rifampin once (Day 8) / LOXO-305 (Day 17) and rifampin QD (Day 9-23).

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.1項 LOXO-BTK-20006 CSR, Table 11

2.7.2.2.2.4.1.2.3 薬物相互作用の結果のまとめ

自然対数変換した PK パラメータで比較した統計解析結果に基づき、以下の知見を得た。

- イトラコナゾール反復経口投与による CYP3A4 阻害は、ピルトブルチニブ単回経口投与時の全身曝露量（AUC_{0-inf}）を約 49%増加させたが、C_{max} に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2-20）。
- イトラコナゾール反復経口投与による P-gp 阻害は、ピルトブルチニブ経口投与時の吸収に影響を与えなかった（表 2.7.2.2-20）。
- リファンピシン反復経口投与による CYP3A4 誘導は、ピルトブルチニブ単回経口投与時の全身曝露量を約 71%減少させ、C_{max} は約 42%減少した（表 2.7.2.2-22）。
- リファンピシン単回経口投与による P-gp の阻害は、ピルトブルチニブ単回投与時の PK に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2-21）。

イトラコナゾールと併用投与したときのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値（23.2 時間）は、ピルトブルチニブを単独で単回投与したとき（17.5 時間）よりも長かった。リファンピシンの反復投与と併用したときのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値（10.5 時間）は、ピルトブルチニブを単独で単回投与したとき（18.9 時間）よりも短かった。

併用薬による CYP3A 活性変化がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響及びそれを踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3.5 項に示す。

2.7.2.2.2.4.2　食事及びオメプラゾール（胃酸分泌抑制薬）のピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響（LOXO-BTK-20009 試験及び LOXO-BTK-20014 試験）

2.7.2.2.2.4.2.1　試験デザイン（LOXO-BTK-20009 試験及び LOXO-BTK-20014 試験）

LOXO-BTK-20009 試験（第 5.3.1.1.3 項、第 2.7.6.4 項、及び第 2.7.1.2.3 項）は、健康成人被験者を対象としてピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK に及ぼす食事の影響を検討するための、非盲検、無作為化、2 群クロスオーバー、第 1 相試験であった。本試験の主要目的は、健康成人被験者を対象に空腹時又は高脂肪の朝食（800～1000 kcal の高カロリー食であり、タンパク質 約 150 kcal、炭水化物 約 250 kcal、脂質 500～600 kcal を含む）の食後にピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を比較し、高脂肪食の食事の影響を検討することであった。

また、標準食を用いた、ピルトブルチニブの PK に及ぼす食事の影響の評価は、LOXO-BTK-20014 試験（第 5.3.1.1.2 項、第 2.7.6.3 項、及び第 2.7.1.2.2 項）で実施した。LOXO-BTK-20014 試験は、非盲検、無作為化、2 群 3 期クロスオーバー、第 1 相試験であった。本試験の主要目的は、健康成人被験者を対象に、空腹時又は標準食の食後にピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を比較し、標準食の食事の影響を検討すること、並びにプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールを反復経口投与後の胃内 pH 変化のピルトブルチニブの PK に対する影響を評価することであった。

2.7.2.2.2.4.2.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20009 試験及び LOXO-BTK-20014 試験）

いずれの試験でも、食後にピルトブルチニブを投与したときのピルトブルチニブの C_{max} は空腹時よりも低かったが、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ への影響は認められなかった。標準食又は高脂肪食の食後にピルトブルチニブを投与したときのピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値は、空腹時に投与したときよりもそれぞれ 20.1%又は 22.5%低かった。

被験者間変動は、ピルトブルチニブの空腹時投与時に比べ、高脂肪食の食後投与時の方が大きかった。幾何 CV%は、食後の AUC（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）では 42.0%～48.9%、空腹時の AUC（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）では 18.7%～25.1%であった。

空腹時にオメプラゾールで胃内 pH を変化させた状態でピルトブルチニブを投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、ピルトブルチニブを単独で投与したときよりも約 10%高かった。C_{max} 及び t_{max} に基づくピルトブルチニブの吸収プロファイルは、ピルトブルチニブをオメプラゾールと併用投与したときと単独で投与したときとで同様であった。

以上の結果より、ピルトブルチニブは、食事又は胃酸分泌抑制薬の併用に関わらず投与することができると考えた。

2.7.2.2.2.4.3 PBPK モデルシミュレーションによる CYP3A 阻害及び誘導の影響（LOXO-305-DMPK-064 解析）

2.7.2.2.2.4.3.1 試験デザイン（LOXO-305-DMPK-064 解析）

LOXO-305-DMPK-064 解析（第 5.3.2.2.11 項）では、健康被験者にピルトブルチニブ錠 200 mg を単回又は反復経口投与したときのピルトブルチニブの PK を記述するための PBPK モデルを SimCYP®を用いて開発し、中程度及び強い CYP3A4 阻害薬、並びに弱い及び中程度の CYP3A4 誘導薬との相互作用を検討した。PBPK モデルは、生理化学的特性、in vitro 生物学的データ、絶対的バイオアベイラビリティ試験（LOXO-BTK-20007 試験のパート 2）、並びに健康被験者を対象としたイトラコナゾール（LOXO-BTK-20006 試験のパート 1）及びリファンピシン（LOXO-BTK-20006 試験のパート 2）との相互作用を検討した試験のデータを用いて構築した。

この PBPK モデルに、ピルトブルチニブの PK に及ぼすイトラコナゾール及びリファンピシンの作用として臨床的に認められた影響を組み込んだ。イトラコナゾールの反復投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の予測値と実測値の比は、それぞれ 0.96 倍及び 1.05 倍となった。また、リファンピシンの反復投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の予測値と実測値の比は、それぞれ 0.91 及び 1.08 となり、良好な予測結果が得られた。

2.7.2.2.2.4.3.2 結果及び結論

中程度又は強い CYP3A4 阻害薬であるリトナビル、ケトコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、又はベラパミルと、ピルトブルチニブとを反復投与を併用すると、ピルトブルチニブの AUC_{tau} は 1.20 倍～1.51 倍、C_{max} は 1.14 倍～1.35 倍に増加すると予測された。また、中程度の CYP3A4 誘導薬であるボセンタン（125 mg BID）又はモダフィニル（400 mg QD）とピルトブルチニブ反復投与を併用すると、ピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 0.73 倍～0.80 倍及び 0.80 倍～0.86 倍に減少すると予測された。弱い CYP3A4 誘導薬であるモダフィニル（200mg QD）とピルトブルチニブ反復投与を併用すると、ピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 0.86 倍及び 0.90 倍に減少すると予測された（表 2.7.2.2-23）。

表 2.7.2.2-23 CYP3A4 阻害薬及び誘導薬存在下でのピルトブルチニブ反復併用経口投与時の予測されるピルトブルチニブ AUC 及び C_{max} 比率の要約
（LOXO-305-DMPK-064 解析）

Perpetrator	Parameter	Multiple Dose Geometric Mean (90% CI)
Itraconazole (solution)	AUC_{tau} ratio	-
	C_{max} ratio	-
Ritonavir	AUC_{tau} ratio	1.51 (1.47, 1.54)
	C_{max} ratio	1.35 (1.33, 1.37)
Ketoconazole	AUC_{tau} ratio	1.49 (1.45, 1.52)
	C_{max} ratio	1.34 (1.31, 1.36)
Clarithromycin	AUC_{tau} ratio	1.37 (1.34, 1.39)
	C_{max} ratio	1.25 (1.24, 1.27)
Diltiazem	AUC_{tau} ratio	1.20 (1.19, 1.21)
	C_{max} ratio	1.14 (1.13, 1.14)
Fluconazole	AUC_{tau} ratio	1.29 (1.27, 1.30)
	C_{max} ratio	1.20 (1.19, 1.21)
Verapamil	AUC_{tau} ratio	1.30 (1.29, 1.32)
	C_{max} ratio	1.21 (1.20, 1.22)
Bosentana	AUC_{tau} ratio	0.73 (0.72, 0.75)
	C_{max} ratio	0.80 (0.79, 0.81)
Modafinil (400 mg QD)	AUC_{tau} ratio	0.80 (0.79, 0.82)
	C_{max} ratio	0.86 (0.85, 0.87)
Modafinil (200 mg QD)	AUC_{tau} ratio	0.86 (0.85, 0.87)
	C_{max} ratio	0.90 (0.89, 0.91)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve during one dosing interval; CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; QD = once daily.

At 125 mg twice daily, the highest label-recommended dose of bosentan per Tracleer® drug label 2003.

<Data source> 第 5.3.2.2.11 項 LOXO-305-DMPK-064 Report, Table 5.2 and 5.4

CYP3A の調整がピルトブルチニブの PK に及ぼす影響及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3.5 項に示す。

2.7.2.2.2.5　ピルトブルチニブが他の併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.2.5.1　ミダゾラム（CYP3A4 基質）の薬物動態及び Coproporphyrin-1（OATP1B の内因性基質）の濃度に対するピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20008 試験）

2.7.2.2.2.5.1.1　試験デザインの概要（LOXO-BTK-20008 試験）

LOXO-BTK-20008 試験（第 5.3.3.4.2 項及び第 2.7.6.10 項）は、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。本試験は、CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に及ぼすピルトブルチニブの影響を検討するためデザインされた。本試験の PK 評価の目的を以下に示す。

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブ反復経口投与が、ミダゾラムの単回経口投与時のミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブ反復経口投与が、ミダゾラム単回静脈内投与時のミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブを単独又はミダゾラムと併用して単回経口投与又は反復経口投与したときのピルトブルチニブの PK を評価すること。
- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブの単回経口投与及び定常状態のピルトブルチニブの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害の影響を評価すること。OATP1B1 及び OATP1B3 阻害のバイオマーカーである内因性 Coproporphyrin-1 の PK に及ぼす影響で評価する。

各期の投与方法を以下に示す。

第 1 期
● Day 1 の朝にミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）を単回静脈内投与した。 ● Day 3 にミダゾラム 500 µg（2 mg/mL シロップを 0.25 mL）を単回経口投与した。
第 2 期
● Day 5～Day 17 の午前中にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を 13 日間 QD 投与した。 ● Day 15 にミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）を単回静脈内投与した。ミダゾラム投与 2 時間（± 15 分）前にピルトブルチニブ 200 mg を経口投与した。 ● Day 17 にピルトブルチニブ 200 mg を経口投与後 5 分以内に、ミダゾラム 500 µg（2 mg/mL シロップを 0.25 mL）を単回経口投与した。

すべての治験薬は、Day 1 のミダゾラム静脈内投与時刻に合わせて、同時刻の ± 1 時間で投与した。ミダゾラムの単回静脈内投与は約 30 分間かけて注入した。ミダゾラムの静脈内投与（Day 1 及び Day 15）とミダゾラムの経口投与（Day 3 及び Day 17）との間には、2 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

第 1 期では、Day 1、Day 2（投与後 24 時間）、Day 3、及び Day 4（投与後 24 時間）に血漿中ミダゾラム、1-OH ミダゾラム、及び Coproporphyrin-1 の PK 評価用の血液検体を採取した。

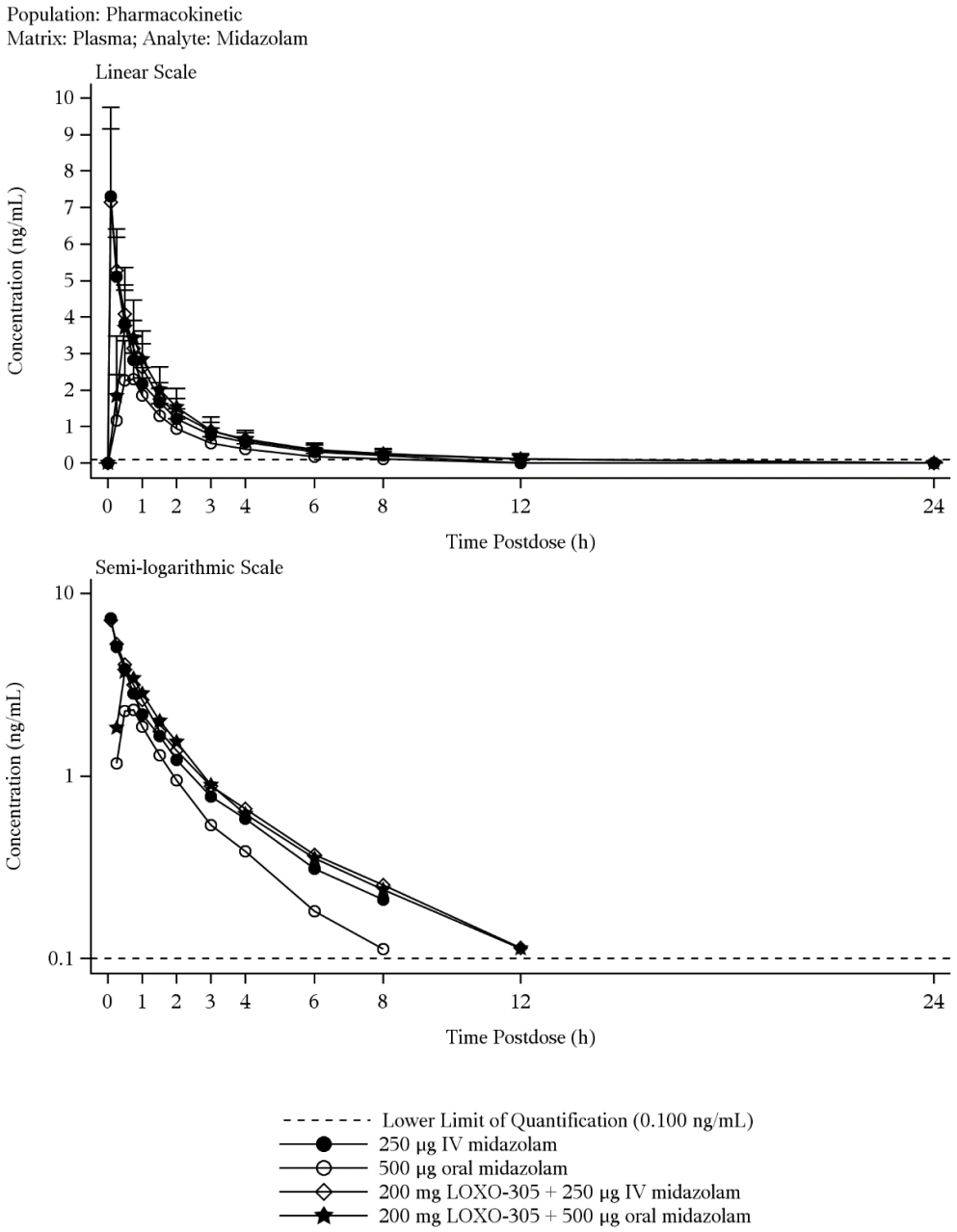
第 2 期では、血漿中ピルトブルチニブ及び Coproporphyrin-1 の PK 評価用の血液検体を、Day 5～Day 16（Day 6、投与 24 時間後検体）に採取した。血漿中ミダゾラム、1-OH-ミダゾラム、及びピルトブルチニブの PK 評価用の血液検体を、Day 15、Day 16（投与 24 時間後検体）、Day 17、

及び Day 18（投与 24 時間後検体）に採取した。また、血漿中ピルトブルチニブ濃度評価のための血液検体を Day 19、Day 20、及び Day 21 に（つまり Day 17 のピルトブルチニブ投与後 100 時間まで）採取した。

2.7.2.2.2.5.1.2　結果及び結論

2.7.2.2.2.5.1.2.1　ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態

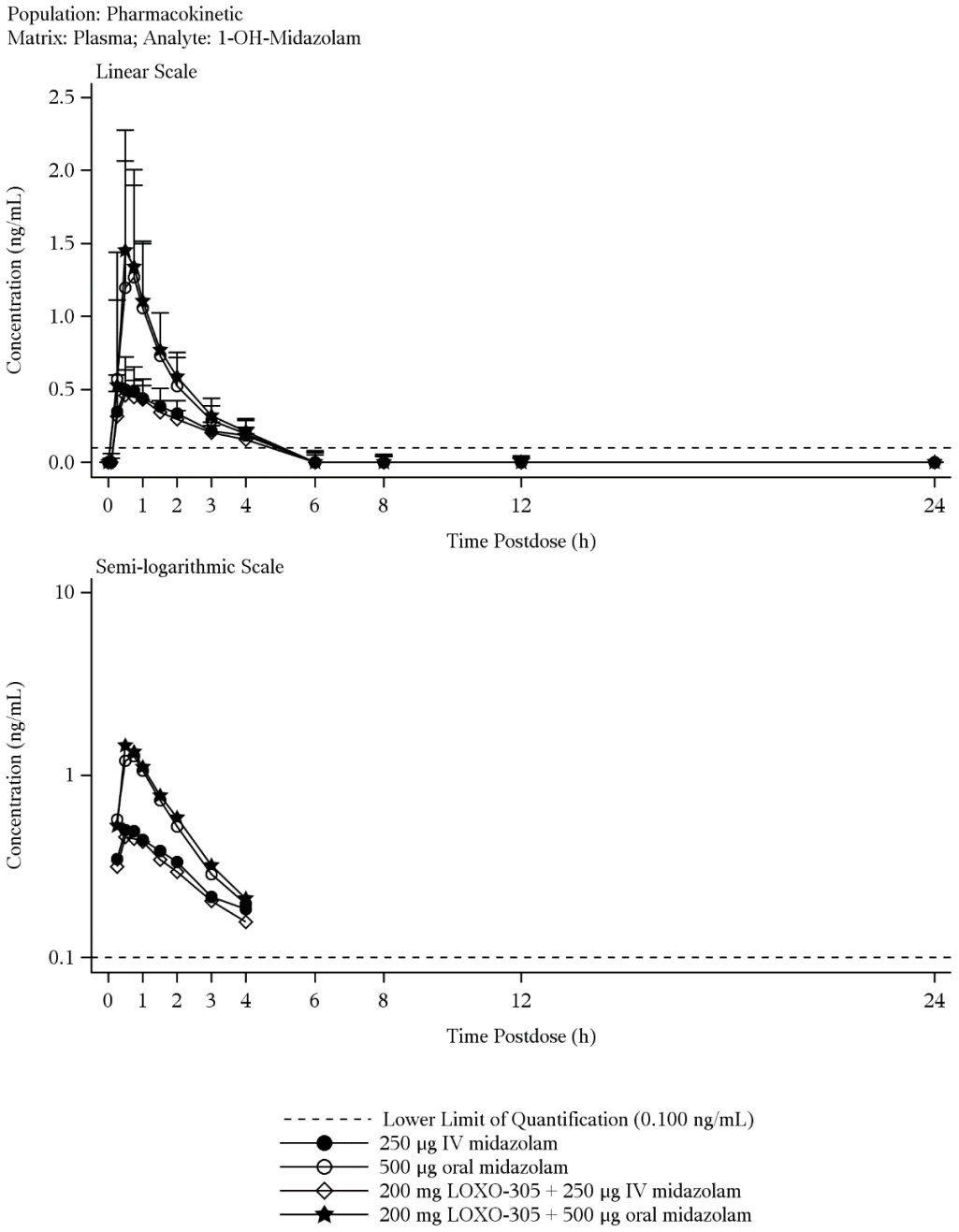
ミダゾラム単独投与時又はピルトブルチニブ反復投与と併用時の、ミダゾラム及びその代謝物である 1-OH ミダゾラムの平均血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19 に示した。ミダゾラム単独投与時又はピルトブルチニブ反復投与と併用時の、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの PK パラメータを統計学的に比較評価した結果を、表 2.7.2.2-24、表 2.7.2.2-25、表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27、及び表 2.7.2.2-28 に示した。



Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Abbreviations: IV = intravenous; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Figure 1

図 2.7.2.2-18　ミダゾラム単独での静脈内もしくは経口単回投与時、
又はピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム静脈内もしくは経口単回投与時の
算術平均血漿中ミダゾラム濃度推移（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）
（LOXO-BTK-20008 試験）



Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Abbreviations: IV = intravenous; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Figure 2

図 2.7.2.2-19　ミダゾラム単独での静脈内もしくは経口単回投与時、
又はピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム静脈内もしくは経口単回投与時の
算術平均血漿中 1-OH ミダゾラム濃度推移（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）
（LOXO-BTK-20008 試験）

表 2.7.2.2-24 ミダゾラム単独での静脈内もしくは経口単回投与時、又はピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム静脈内もしくは経口単回投与時のミダゾラム PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	250 µg IV midazolam (N = 15)	500 µg oral midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (N = 15)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	8.89 (21.6) [15]	4.81 (40.8) [15]	10.1 (25.1) [15]	8.30 (43.2) [15]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	9.62 (21.4) [15]	5.31 (43.1) [15]	10.8 (26.5) [15]	9.01 (44.0) [15]
C_{max} (ng/mL)	6.96 (34.8) [15]	2.33 (36.7) [15]	6.91 (27.8) [15]	3.68 (34.3) [15]
t_{max} (h)	0.0833 (0.0833-0.250) [15]	0.750 (0.500-1.00) [15]	0.0833 (0.0833-0.0833) [15]	0.500 (0.500-0.750) [15]
$t_{1/2}$ (h)	3.02 (37.0) [15]	2.20 (50.7) [15]	3.13 (49.5) [15]	3.05 (50.2) [15]
CL/F (L/h)	NC	94.2 (43.1) [15]	NC	55.5 (44.0) [15]
CL (L/h)	26.0 (21.4) [15]	NC	23.1 (26.5) [15]	NC
V_z/F (L)	NC	298 (29.7) [15]	NC	244 (29.6) [15]
V_z (L)	113 (34.2) [15]	NC	105 (37.8) [15]	NC
V_{ss} (L)	78.2 (29.4) [15]	NC	76.1 (31.0) [15]	NC

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL = total clearance; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; T_{max} = time of the maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

Fixed treatment sequence (Period 1/Period 2): Period 1: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3); Period 2: 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 8

表 2.7.2.2-25　ミダゾラム単回静脈内投与時のミダゾラム PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	8.89	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	10.1	1.13 (1.05, 1.22)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･h/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	9.62	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	10.8	1.12 (1.04, 1.21)
C_{max} (ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	6.96	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	6.91	0.993 (0.834, 1.18)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; ln = natural log; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 10

表 2.7.2.2-26　ミダゾラム単回静脈内投与時の 1-OH ミダゾラム PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: 1-OH Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	1.39	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	1.21	0.867 (0.741, 1.01)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	7	2.13	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	8	1.62	0.763 (0.562, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	250 µg IV midazolam (Reference)	15	0.512	
	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Test)	15	0.475	0.928 (0.840, 1.02)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Participants with percentage extrapolation of AUC_{0-inf} > 30% were excluded from statistics.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 11

表 2.7.2.2-27　ミダゾラム単回経口投与時のミダゾラム PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	4.81	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	8.30	1.73 (1.57, 1.90)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	5.31	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	9.01	1.70 (1.55, 1.86)
C_{max} (ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.33	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	3.68	1.58 (1.40, 1.78)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; ln = natural log; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

<Data source>第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 12

表 2.7.2.2-28 ミダゾラム単回経口投与時の 1-OH ミダゾラム PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: 1-OH Midazolam

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.24	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	2.52	1.12 (0.993, 1.27)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	2.60	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	2.92	1.12 (0.990, 1.27)
C_{max} (ng/mL)	500 µg oral midazolam (Reference)	15	1.25	
	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Test)	15	1.41	1.13 (0.967, 1.32)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; IV = intravenous; n = number of participants with valid observations.

Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 13

自然対数変換した PK パラメータで比較した統計解析結果に基づき、以下の知見を得た。

- ピルトブルチニブの反復経口投与は、静脈内投与時のミダゾラムの PK にほとんど影響を及ぼさなかったが、経口投与時のミダゾラムの AUC 及び C_{max} をそれぞれ約 70%及び約 58%増加させた（表 2.7.2.2-25 及び表 2.7.2.2-27）。このことから、ピルトブルチニブが主に腸管の CYP3A4 活性に対して弱い阻害作用を示したと考えた。
- ピルトブルチニブの反復経口投与は、ミダゾラムを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの 1-OH ミダゾラムの PK に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2-26 及び表 2.7.2.2-28）。

CYP3A 基質に対するピルトブルチニブの影響及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察を第 2.7.2.3.5 項に示す。

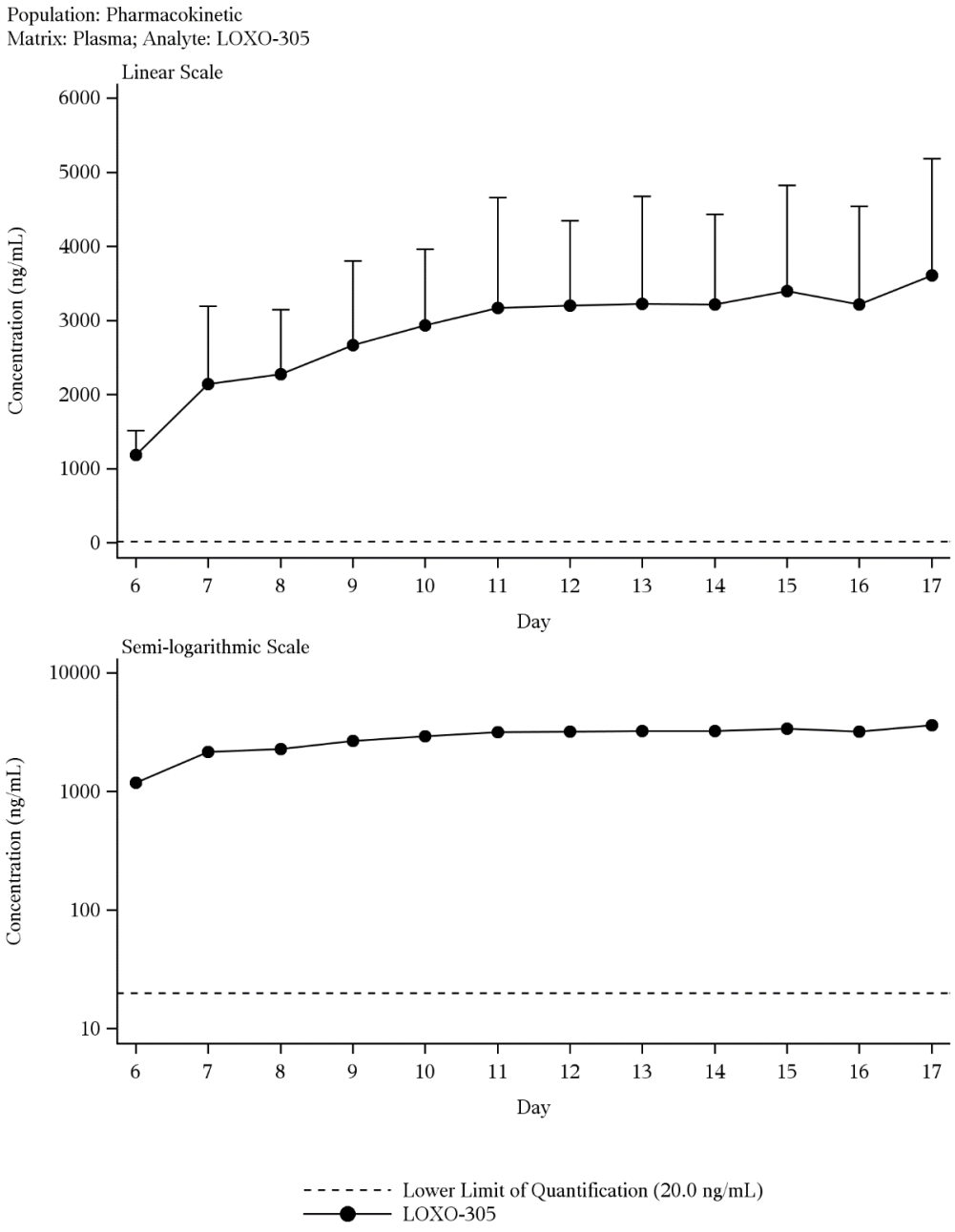
2.7.2.2.2.5.1.2.2 ピルトブルチニブ反復経口投与時の薬物動態

ピルトブルチニブ PK に及ぼすミダゾラムの影響、及びピルトブルチニブ QD 反復投与時の定常状態に達するまでの時間を評価した。ピルトブルチニブ反復投与時の血漿中ピルトブルチニ

ブのトラフ濃度推移を図 2.7.2.2-20 に示した。その他のピルトブルチニブの PK 解析の詳細は、LOXO-BTK-20008 試験 CSR（第 5.3.3.4.2 項）に示した。

ミダゾラムの静脈内及び経口単回投与は、ピルトブルチニブの定常状態下の PK に影響を及ぼさなかった。

Day 6 から Day 13 の血漿中ピルトブルチニブの各トラフ濃度をそれぞれの翌日から Day 14 までの血漿中ピルトブルチニブトラフ濃度の平均値と比較した比は、0.85～0.99 の範囲であった（表 2.7.2.2-29）。そのため、血漿中ピルトブルチニブのトラフ濃度は、ピルトブルチニブ反復経口投与開始の 5 日後（Day 9）にほぼ定常状態に達していると考えた。ピルトブルチニブ反復経口投与時の定常状態の血漿中ピルトブルチニブの濃度は初回投与時の約 2 倍に上昇し、R_{AUC} の幾何平均値は 2.08 であった。



Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)

Abbreviations: IV = intravenous; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Figure 4

図 2.7.2.2-20　ピルトブルチニブ反復経口投与時の算術平均血漿中ピルトブルチニブ トラフ濃度（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20008 試験）

表 2.7.2.2-29 ピルトブルチニブ QD 反復投与時の定常状態に達するまでの時間評価
（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

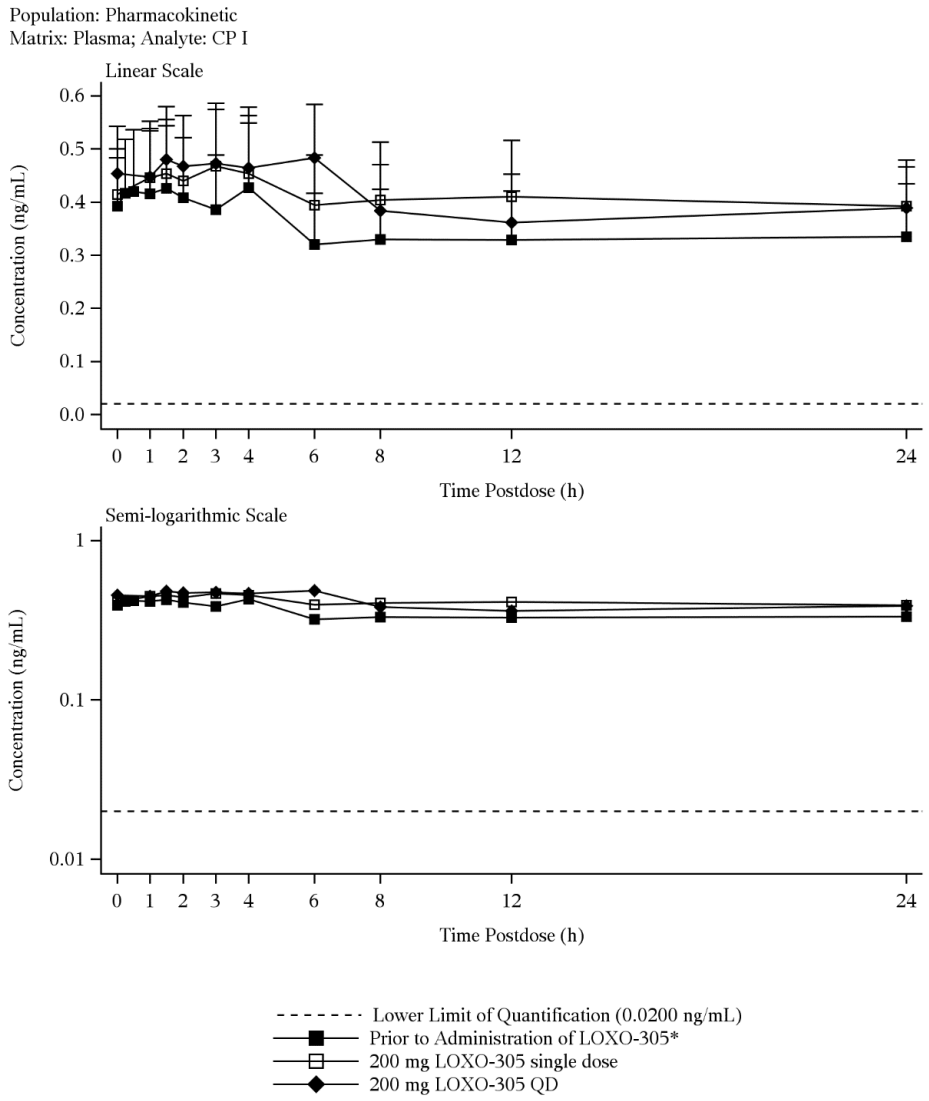
Parameter	Comparison	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
C_{trough} (ng/mL)	Day 6	15	1150	
	Mean Day 7 to Day 14		2660	0.431 (0.373, 0.498)
	Day 7	15	2000	
	Mean Day 8 to Day 14		2780	0.722 (0.623, 0.835)
	Day 8	15	2150	
	Mean Day 9 to Day 14		2900	0.744 (0.642, 0.862)
	Day 9	15	2520	
	Mean Day 10 to Day 14		2980	0.845 (0.728, 0.982)
	Day 10	15	2800	
	Mean Day 11 to Day 14		3020	0.927 (0.795, 1.08)
	Day 11	15	2960	
	Mean Day 12 to Day 14		3050	0.972 (0.830, 1.14)
	Day 12	15	3040	
	Mean Day 13 to Day 14		3050	0.999 (0.845, 1.18)
	Day 13	15	3040	
	Mean Day 14		3060	0.993 (0.819, 1.21)

Abbreviations: C_{trough} = concentration observed at the end of a dosing interval; CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; n = number of subjects with valid observations.
Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)
Model: ln(parameter) = profile day + random error
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Table 15

2.7.2.2.2.5.1.2.3 Coproporphyrin-1 の濃度推移

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 に及ぼすピルトブルチニブの影響を検討するため、Coproporphyrin-1 を測定した。ピルトブルチニブ投与前及びピルトブルチニブの単回投与後及び反復投与をしてピルトブルチニブ定常状態下の血漿中 Coproporphyrin-1 濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示した。

単回投与後及び定常状態下のピルトブルチニブは、血漿中 Coproporphyrin-1 濃度をわずかに上昇させたが、臨床的な関連性は認められず、ピルトブルチニブはヒト OATP1B1 及び OATP1B3 への阻害活性は無いか、あっても極めて弱いものと考えた。



Treatment sequence: 250 µg IV midazolam (Day 1) / 500 µg oral midazolam (Day 3) / 200 mg LOXO-305 (Day 5-Day 14) / 200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (Day 15) / 200 mg LOXO-305 (Day 16) / 200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (Day 17)
*On Day 1 and Day 15 where CP 1 and 3 PK is assessed, subjects were dosed with 250 µg IV midazolam; however, the study treatment has been labelled in relation to the dosing of LOXO-305 as the comparison of interest is CP 1 and 3 in the absence of LOXO-305 versus CP 1 and 3 in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

Abbreviations: CP I = coproporphyrin I; IV = intravenous; QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.2 項 LOXO-BTK-20008 CSR, Figure 5

図 2.7.2.2-21　算術平均血漿中 Coproporphyrin-1 濃度推移
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20008 試験）

2.7.2.2.2.5.2 カフェイン（CYP1A2 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20010 試験）

2.7.2.2.2.5.2.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20010 試験）

LOXO-BTK-20010 試験（第 5.3.3.4.3 項及び第 2.7.6.11 項）は、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。本試験の主要目的は、健康被験者を対象に、カフェイン（CYP1A2 基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）をプローブ薬カクテルとして単回経口投与したときの各薬剤の PK に及ぼす、ピルトブルチニブの反復経口投与の影響を評価することであった。

投与方法を以下に示す。

第 1 期	Day 1 に、カフェイン 200 mg（錠剤），ワルファリン 10 mg（錠剤）、及びオメプラゾール 40 mg（カプセル）をプローブ薬カクテルとして単回経口投与した。ビタミン K 10 mg（5 mg 錠を 2 錠）も投与した。
第 2 期	Day 6 から Day 19 までの 14 日間に、ピルトブルチニブ 200 mg を QD 経口投与した。Day 15 にピルトブルチニブ 200 mg の経口投与とともに、プローブ薬カクテルとしてカフェイン（錠剤）、ワルファリン 10 mg（錠剤）、及び 40 mg オメプラゾール（カプセル）と、ビタミン K 10 mg（錠剤）を単回経口投与した。

第 1 期では、投与直前から Day 1 の投与後 120 時間までの PK 評価用検体を採取した。カフェイン濃度及びパラキサンチン濃度（カフェインの代謝物の 1 つ）は投与直前から投与後 24 時間、S-ワルファリン濃度は投与直前から投与後 120 時間、オメプラゾール濃度は投与直前～投与後 48 時間の検体を用いて解析した。

第 2 期では、Day 6 から Day 14 の投与直前、及び Day 15 の投与直前から投与後 192 時間までの血漿中ピルトブルチニブの PK 評価用検体を採取した。基質（カフェイン及びパラキサンチン、S-ワルファリン、並びにオメプラゾール）の PK 評価用検体は、Day 15 の投与直前から投与後 120 時間まで採取した。カフェイン濃度及びパラキサンチン濃度は投与直前から投与後 24 時間、S-ワルファリン濃度は投与直前から投与後 120 時間、オメプラゾール濃度は投与直前から投与後 48 時間の検体を用いて解析した。

2.7.2.2.2.5.2.2 結果及び結論（LOXO-BTK-20010 試験）

2.7.2.2.2.5.2.2.1 カフェイン及びパラキサンチンの薬物動態

カフェインを単独投与、又はカフェインをピルトブルチニブ反復投与と併用投与したときの、カフェイン及びその代謝物であるパラキサンチンの PK パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2-30 及び表 2.7.2.2-32 に示した。

カフェインを単独投与、又はカフェインをピルトブルチニブ反復投与と併用投与したときの、カフェイン及びパラキサンチンの PK パラメータを統計学的に解析した結果を、それぞれ表 2.7.2.2-31 及び表 2.7.2.2-33 に示した。

カフェイン単回投与後のカフェイン及びパラキサンチンの PK に、ピルトブルチニブの反復投与は影響を及ぼさず、ピルトブルチニブが CYP1A2 活性に影響しないことが示された。

表 2.7.2.2-30 カフェイン単独単回経口投与時、又はピルトブルチニブ反復併用投与下でカフェイン単回経口投与時の、カフェイン PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Caffeine

Parameter	200 mg caffeine (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N = 16)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.8) [16]
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.7) [16]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	42600 (39.7) [16]	40000 (37.5) [16]
C_{max} (ng/mL)	5060 (17.6) [16]	4990 (14.5) [16]
t_{max} (h)	0.500 (0.500-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
λ_z (1/h)	0.116 (37.8) [16]	0.127 (34.6) [16]
$t_{1/2}$ (h)	5.96 (37.8) [16]	5.47 (34.6) [16]
CL/F (L/h)	4.70 (39.7) [16]	5.00 (37.5) [16]
V_z/F (L)	40.4 (16.8) [16]	39.4 (18.1) [16]
MRT_{inf} (h)	8.58 (35.8) [16]	8.03 (30.9) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 6

表 2.7.2.2-31　カフェイン単回経口投与時のカフェイン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: **Caffeine**

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	200 mg caffeine (Reference)	16	39100	
(ng･h/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	37400	0.957 (0.928, 0.986)
AUC_{0-inf}	200 mg caffeine (Reference)	16	42600	
(ng･h/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	40000	0.940 (0.905, 0.976)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	5060	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	4990	0.986 (0.926, 1.05)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 7

表 2.7.2.2-32　カフェイン単独単回経口投与時、又はピルトブルチニブ反復併用投与下でカフェイン単回経口投与時の、パラキサンチン PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	200 mg caffeine (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N = 16)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	20600 (12.1) [16]	18600 (17.7) [4]
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	20600 (12.1) [16]	19400 (14.0) [16]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	23100 (10.1) [4]	20300 (17.4) [4]
C_{max} (ng/mL)	1200 (14.3) [16]	1150 (14.6) [16]
t_{max} (h)	10.0 (6.00-24.0) [16]	8.01 (6.00-12.0) [16]
λ_z (1/h)	0.0966 (24.0) [4]	0.120 (21.8) [4]
$t_{1/2}$ (h)	7.17 (24.0) [4]	5.79 (21.8) [4]
MRT_{inf} (h)	12.8 (18.3) [4]	10.9 (14.8) [4]
$MRAUC_{0-24}$	0.528 (29.1) [16]	0.518 (27.8) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); $MRAUC_{0-24}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0-24} to caffeine AUC_{0-24}; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 8

表 2.7.2.2-33 カフェイン単回経口投与時のパラキサンチン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	20600	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	19400	0.938 (0.900, 0.977)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	200 mg caffeine (Reference)	4	22700	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	4	20500	0.903 (0.802, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	1200	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	1150	0.962 (0.925, 1.00)
$MRAUC_{0-t}$ (h*ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	0.528	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	0.518	0.980 (0.926, 1.04)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR= geometric mean ratio; ln = natural log; $MRAUC_{0-t}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0-t} to caffeine AUC_{0-t}; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 9

2.7.2.2.2.5.2.2.2 S-ワルファリンの薬物動態

ワルファリンを単独投与、又はワルファリンをピルトブルチニブ反復投与と併用投与したときの、S-ワルファリンの PK パラメータ及び統計学的に解析した結果を、それぞれ表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35 に示した。

S-ワルファリンの PK に及ぼすピルトブルチニブ反復投与の影響は小さく（11%増加）、ピルトブルチニブが CYP2C9 活性に臨床的に意味がある影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-34　ワルファリン単独単回経口投与時、又はピルトブルチニブ反復併用経口投与下でワルファリン単回経口投与時の、S-ワルファリン PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	10 mg warfarin[a] (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin[a] (N = 16)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	7320 (19.7) [16]	7880 (18.3) [16]
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	17300 (19.1) [16]	19200 (20.0) [16]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	20100 (21.1) [16]	22400 (21.9) [16]
C_{max} (ng/mL)	585 (26.1) [16]	595 (25.2) [16]
t_{max} (h)	1.50 (0.500-3.00) [16]	1.50 (0.250-3.00) [16]
λ_z (1/h)	0.0160 (17.1) [16]	0.0165 (16.4) [16]
$t_{1/2}$ (h)	43.2 (17.1) [16]	42.0 (16.4) [16]
CL/F (L/h)	0.497 (21.1) [16]	0.447 (21.9) [16]
V_z/F (L)	31.0 (18.4) [16]	27.1 (21.0) [16]
MRT_{inf} (h)	56.8 (18.9) [16]	57.9 (18.7) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

a: Warfarin consists of a mixture of two enantiomers; R and S-forms. Only the S-form was measured for concentration by the bioanalytical laboratory for this study. As the contribution of the R and S-forms in the lots of warfarin administered in this study are unknown, 10 mg of S-form was used as the dose for calculation of apparent clearance and apparent volume of distribution. Therefore, the values for clearance and volume of distribution would be 2-fold lower if the warfarin administered were a 1:1 mixture of the R and S-enantiomers.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 12

表 2.7.2.2-35 ワルファリン単回経口投与時の S-ワルファリン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	17300	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	19200	1.11 (1.08, 1.14)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	20100	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	22400	1.11 (1.08, 1.14)
C_{max} (ng/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	585	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	595	1.02 (0.974, 1.06)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR= geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 13

2.7.2.2.2.5.2.2.3 オメプラゾールの薬物動態

オメプラゾールを単独投与、又はオメプラゾールをピルトブルチニブ反復投与と併用投与したときの、オメプラゾールの PK パラメータ及び統計学的に解析した結果をそれぞれ表 2.7.2.2-36 及び表 2.7.2.2-37 に示した。

オメプラゾール単回投与をピルトブルチニブ反復投与と併用したとき、オメプラゾールの C_{max} は 49%、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は 56%増加し、定常状態下のピルトブルチニブが CYP2C19 活性を阻害することが示された。この知見による影響、及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察は、第 2.7.2.3.5 項で記述する。

表 2.7.2.2-36 オメプラゾール単独単回経口投与、又はピルトブルチニブ反復併用経口投与下でオメプラゾール単回経口投与時の、オメプラゾール PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	40 mg omeprazole (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (N = 16)
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	2000 (100.9) [16]	3120 (61.6) [16]
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	1990 (101.0) [16]	3110 (61.7) [16]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	2000 (101.0) [16]	3120 (61.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	901 (58.0) [16]	1350 (42.3) [16]
t_{max} (h)	2.00 (1.50-4.00) [16]	2.50 (1.50-4.00) [16]
λ_z (1/h)	0.611 (48.4) [16]	0.578 (37.2) [16]
$t_{1/2}$ (h)	1.13 (48.4) [16]	1.20 (37.2) [16]
CL/F (L/h)	20.0 (101.0) [16]	12.8 (61.6) [16]
V_z/F (L)	32.8 (45.7) [16]	22.2 (33.6) [16]
MRT_{inf} (h)	3.22 (32.4) [16]	3.58 (20.1) [16]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); N = number of participants; n = number of participants with valid observations; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.

<Data source>第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 10

表 2.7.2.2-37 オメプラゾール単回経口投与時のオメプラゾール PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	1990	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3110	1.56 (1.35, 1.81)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	2000	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3120	1.56 (1.35, 1.80)
C_{max} (ng/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	901	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	1350	1.49 (1.31, 1.70)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR= geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.3 項 LOXO-BTK-20010 CSR, Table 11

2.7.2.2.2.5.3 レパグリニド（CYP2C8 基質）の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20016 試験）

2.7.2.2.2.5.3.1 試験デザイン（LOXO-BTK-20016 試験）

LOXO-BTK-20016 試験（第 5.3.3.4.4 項及び第 2.7.6.12 項）は、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。本試験の目的は、健康被験者を対象に、ピルトブルチニブの反復経口投与がレパグリニド（CYP2C8 基質）単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価することであった。

投与方法を以下に示す。

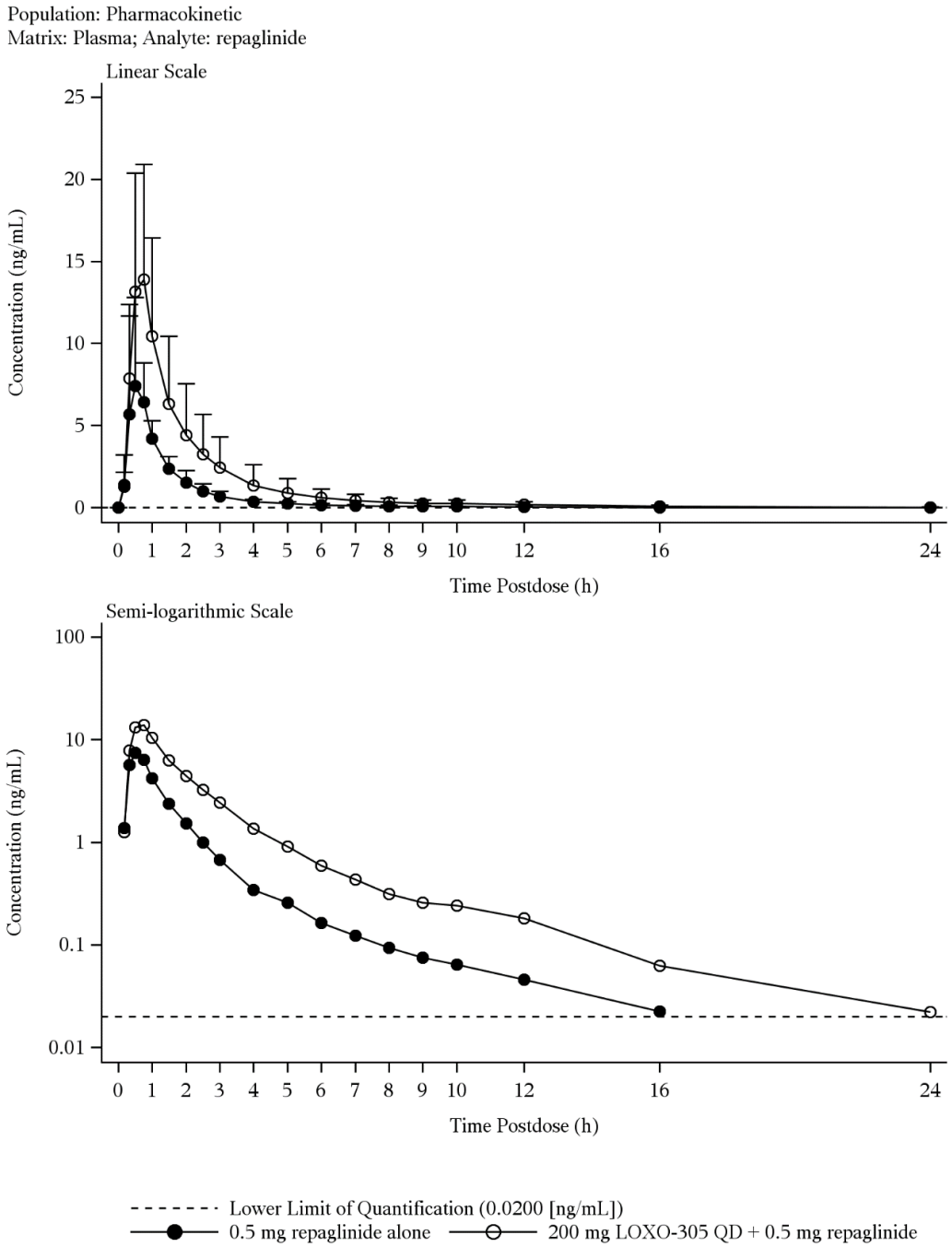
第 1 期	Day 1 にレパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠を 1 錠）を投与した。
第 2 期	Day 2 から Day 11 の期間に、ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を Day 1 のレパグリニド投与と同じ午前中の時刻（± 1 時間）に投与した。Day 12 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）とレパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠を 1 錠）を Day 1 の午前中のレパグリニド投与と同じ時刻（± 1 時間）に併用投与した。

Day 2 から Day 11 では、ピルトブルチニブ投与直前に血漿中ピルトブルチニブの PK 評価用の血液検体を採取した。Day 12 では、レパグリニド及びピルトブルチニブ投与直前及び投与後 24 時間までの PK 評価用の血液検体を採取した。

2.7.2.2.2.5.3.2　　結果及び結論（LOXO-BTK-20016 試験）

レパグリニドを単独投与、又はピルトブルチニブ反復投与と併用で単回投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移を図 2.7.2.2-22 に示した。レパグリニドの PK パラメータを表 2.7.2.2-38 に示した。レパグリニドの PK に対するピルトブルチニブ反復投与の影響を統計学的に解析した結果を表 2.7.2.2-39 に示した。

Day 12 にピルトブルチニブ 200 mg QD 反復投与とレパグリニド単回投与を併用したときのピルトブルチニブの PK の結果は LOXO-BTK-20016 試験 CSR（第 5.3.3.4.4 項）に記述する。



Treatment sequence: 0.5 mg repaglinide alone (Day 1) / 200 mg LOXO-305 QD alone (Day 2 through Day 11) / 200 mg LOXO-305 + 0.5 mg repaglinide (Day 12)

Abbreviations: QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.4 項 LOXO-BTK-20016 CSR, Figure 1

図 2.7.2.2-22　レパグリニド単独単回経口投与、又はピルトブルチニブ反復併用経口投与下でレパグリニド単回経口投与時の、算術平均血漿中レパグリニド濃度推移
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20016 試験）

表 2.7.2.2-38　レパグリニド単独単回経口投与、又はピルトブルチニブ反復併用経口投与したでレパグリニド単回経口投与時の、レパグリニドの PK パラメータの要約（LOXO-BTK-20016 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Repaglinide

Parameter	0.5 mg repaglinide alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (N = 16)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	9.59 (36.9) [16]	22.2 (56.1) [16]
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	9.79 (36.5) [16]	22.5 (55.7) [16]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.94 (41.8) [16]	1.10 (60.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	6.88 (59.3) [16]	13.6 (47.4) [16]
t_{max} (h)	0.625 (0.333-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
$t_{1/2}$ (h)	4.86 (34.6) [16]	4.11 (30.0) [16]
CL/F (L/h)	51.1 (36.5) [16]	22.2 (55.7) [16]
V_z/F (L)	358 (39.3) [16]	131 (66.0) [16]

Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); N = number of participants; n = number of participants with valid observations ; QD = once daily; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for median (min-max) [n] statistics presented.

<Data source> 第 5.3.3.4.4 項 LOXO-BTK-20016 CSR, Table 8

表 2.7.2.2-39 レパグリニド単回経口投与時のレパグリニド PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20016 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Repaglinide

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.59	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.2	2.32 (1.87, 2.87)
AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.79	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.5	2.30 (1.86, 2.84)
C_{max} (ng/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	6.88	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	13.6	1.98 (1.62, 2.43)

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.4 項 LOXO-BTK-20016 CSR, Table 9

レパグリニドの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、レパグリニド単回投与時よりも、ピルトブルチニブの反復投与と併用時に高くなり、GMR はそれぞれ 2.32（90% CI：1.87、2.87）及び 2.30（90% CI：1.86、2.84）で、いずれも 1 を超えた（表 2.7.2.2-39）。ピルトブルチニブ反復投与は、併用するレパグリニドの C_{max} の幾何平均値を増加させ、GMR は 1.98（90% CI：1.62、2.43；表 2.7.2.2-39）であった。

レパグリニドの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、レパグリニドを単独投与時とピルトブルチニブ反復投与と併用時で同様であった。しかし、レパグリニドの CL/F 値及び V_z/F 値は、レパグリニド単独投与時よりもピルトブルチニブ反復投与併用時に低くなった（CL/F 値：51.1 及び 22.2 L/h、V_z/F 値：358 及び 131 L）（表 2.7.2.2-38）。

定常状態下のピルトブルチニブにより、レパグリニドの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 130%及び 98%増加し、ピルトブルチニブの CYP2C8 活性阻害作用が確認された。

CYP2C8 基質に対するピルトブルチニブの影響及び関連を踏まえた推奨用法及び用量の考察を、第 2.7.2.3.5 項に示す。

2.7.2.2.2.5.4　ジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響（LOXO-BTK-20021 試験）

2.7.2.2.2.5.4.1　試験デザイン（LOXO-BTK-20021 試験）

LOXO-BTK-20021 試験（第 5.3.3.4.5 項及び第 2.7.6.13 項）は、非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験であった。本試験の PK の目的を以下に示す。

- 健康被験者を対象にして、ピルトブルチニブ単回投与及び反復投与が、ジゴキシン（P-gp 基質）の反復経口投与時のジゴキシンの PK に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象にして、ジゴキシンの反復経口投与による定常状態下でのピルトブルチニブ反復投与時のピルトブルチニブの PK を評価すること。

投与方法を以下に示す。

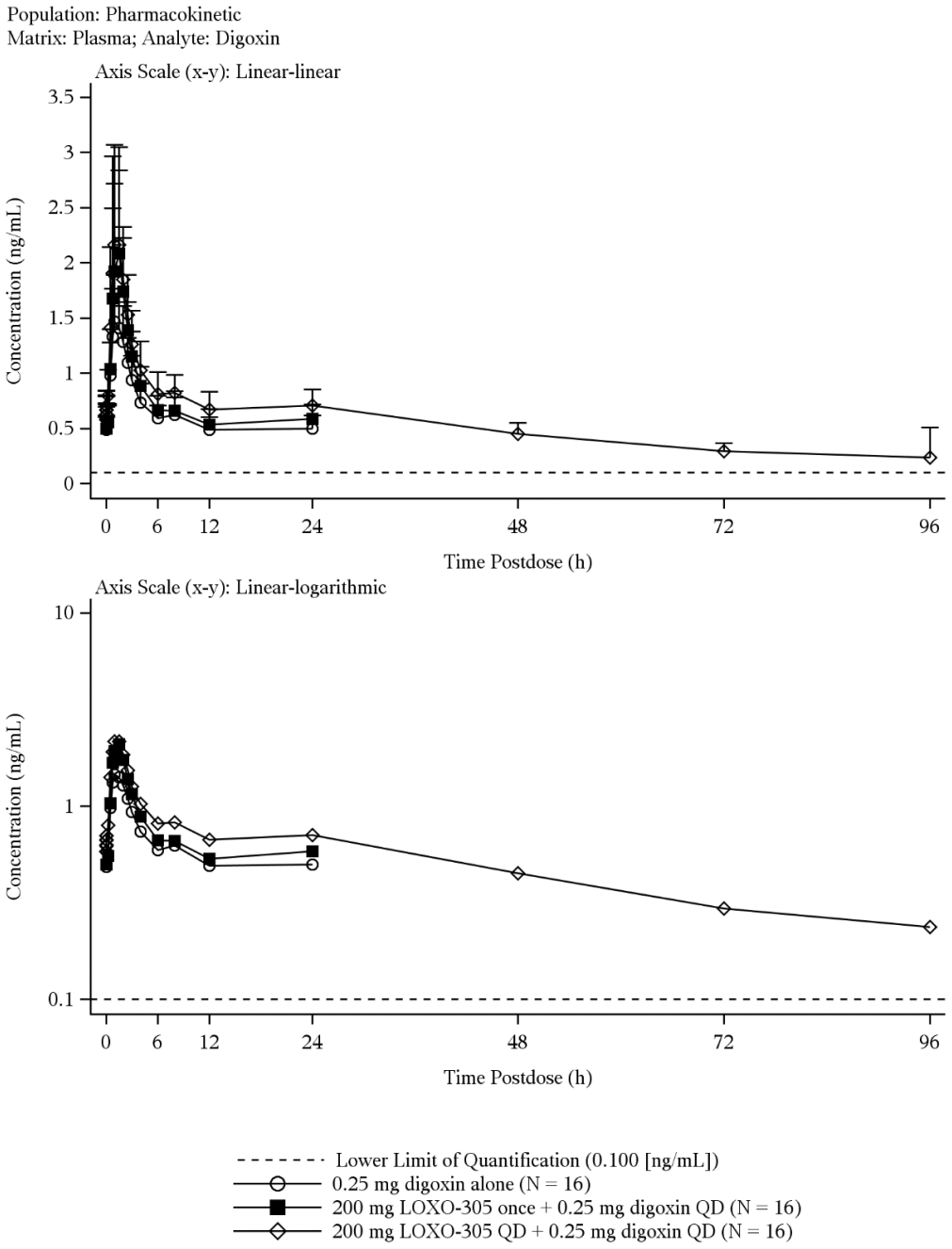
Day 1	ジゴキシン 0.25 mg を BID（負荷用量）で朝夕 1 回ずつ経口投与。
Day 2 から Day 16	ジゴキシン 0.25 mg QD で経口投与し、Day 8 から Day 16 にはジゴキシン 0.25 mg と併用してピルトブルチニブ 200 mg QD を経口投与。

ピルトブルチニブの代謝物である M1 の PK も、健康被験者から採取された PK 評価用検体を用いて追加解析した。

2.7.2.2.2.5.4.2　結果及び結論（LOXO-BTK-20021 試験）

2.7.2.2.2.5.4.2.1　ジゴキシンの薬物動態

ピルトブルチニブ単回投与又は反復投与とジゴキシンとを併用投与をしたときの血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2-23 に示す。ジゴキシン単独投与、並びにピルトブルチニブ単回投与又は反復投与とジゴキシンとを併用投与したときのジゴキシンの PK パラメータを表 2.7.2.2-40 に示した。また、そのときのジゴキシンの PK パラメータを統計学的に解析した結果を表 2.7.2.2-41 及び表 2.7.2.2-42 に示した。



Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Figure 2

図 2.7.2.2-23　ジゴキシン単独反復経口投与時、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でジゴキシン反復経口投与時の、算術平均血漿中ジゴキシン濃度推移
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20021 試験）

表 2.7.2.2-40　ジゴキシン単独反復経口投与、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でジゴキシン反復経口投与時の、ジゴキシン PK パラメータの要約
（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix	Analyte	Parameter	0.25 mg digoxin alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	Digoxin	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	14.6 (21.1) [16]	17.1 (19.6) [16]	48.9 (22.0) [15]
		AUC_{tau} (ng･h/mL)	14.7 (21.1) [16]	17.2 (19.6) [16]	20.4 (23.4) [15]
		C_{max} (ng/mL)	1.57 (26.1) [16]	2.38 (27.7) [16]	2.45 (42.0) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	17.0 (21.1) [16]	14.5 (19.6) [16]	12.2 (23.4) [15]
		t_{max} (h)	1.27 (0.750-3.00) [16]	1.25 (0.750-3.00) [16]	1.00 (0.750-2.50) [15]
		MRT (h)	52.2 (49.1) [16]	65.2 (47.2) [16]	60.4 (52.5) [15]
		CL_R (L/h)	8.35 (15.0) [16]	NC	7.28 (17.0) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	38.9 (30.7) [15]
Urine	Digoxin	A_e (mg)[a]	0.123 (23.3) [16]	NC	0.148 (18.2) [15]
		F_e (%)[a]	49.2 (23.3) [16]	NC	59.4 (18.2) [15]

Abbreviations: A_e = amount excreted in urine; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); CV = coefficient of variation (%); F_e = percentage of dose excreted in urine per sampling interval; max = maximum; min = minimum; MRT = mean residence time; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

Geometric mean (geometric CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

a: Parameter for the maximum cumulative time interval (0 to 24 hours) presented.

<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Table 8

表 2.7.2.2-41 ジゴキシン反復経口投与時のジゴキシン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ単回併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{0-t} (ng・h/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.6		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.1	1.17 (1.11, 1.23)	8.5
AUC_{tau} (ng・h/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.2	1.17 (1.11, 1.23)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	2.38	1.51 (1.32, 1.73)	22.9

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval;
CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Table 9

表 2.7.2.2-42 ジゴキシン反復経口投与時のジゴキシン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**GMR (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{tau} (ng･h/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	19.9	1.35 (1.29, 1.42)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	2.44	1.55 (1.35, 1.78)	22.9
CL_R (L/h)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	8.35		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	7.33	0.878 (0.841, 0.917)	6.7

Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL_R = renal clearance; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; n = number of participants with valid observations; QD = once daily.

Model: ln (parameter) = treatment + participant + random error, with participant fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Table 10

ジゴキシンの AUC_{tau} 及び C_{max} は、ジゴキシンの単独投与時よりも、ピルトブルチニブ反復投与との併用時にそれぞれ 35%及び 55%増加し、AUC_{tau} 及び C_{max} の GMR の 90% CI はいずれも 1 より大きかった（90% CI：AUC_{tau} では 1.29、1.42；C_{max} では 1.35、1.78）。ジゴキシンの C_{max} の増加は、ピルトブルチニブ単回投与との併用時とピルトブルチニブ反復投与との併用時とで同程度（51%～55%の増加）であったが、ジゴキシン AUC_{tau} の増加は、ピルトブルチニブ単回投与との併用時（17%増加）よりもピルトブルチニブの反復投与との併用時（35%増加）の方が大きかった。

ジゴキシンの腎クリアランスは、ジゴキシンを単独投与したときよりもピルトブルチニブの反復投与とジゴキシンを併用投与したときのほうが約 12%低く、GMR の 90% CI は 1 より小さかった（90% CI：0.841、0.917）。ジゴキシンの $CumA_{e0-24}$ は、ジゴキシンを単独投与したときよりもピルトブルチニブ反復投与とジゴキシンを併用投与したときのほうが 19%大きかったが、この結果は、Day 7（ジゴキシン単独）よりも Day 16（ジゴキシン及びピルトブルチニブの反復併用投与）でジゴキシンのバイオアベイラビリティ（経口吸収）が増加することも関与すると考えられ、慎重に解釈する必要があった。

ジゴキシンの t_{max} の中央値は、ジゴキシンを単独投与したとき（1.27 時間）より、ピルトブルチニブ反復投与とジゴキシンを併用したとき（1 時間）のほうが、わずかに短かったが、個々の被験者の値の範囲は両群間で同様であった。

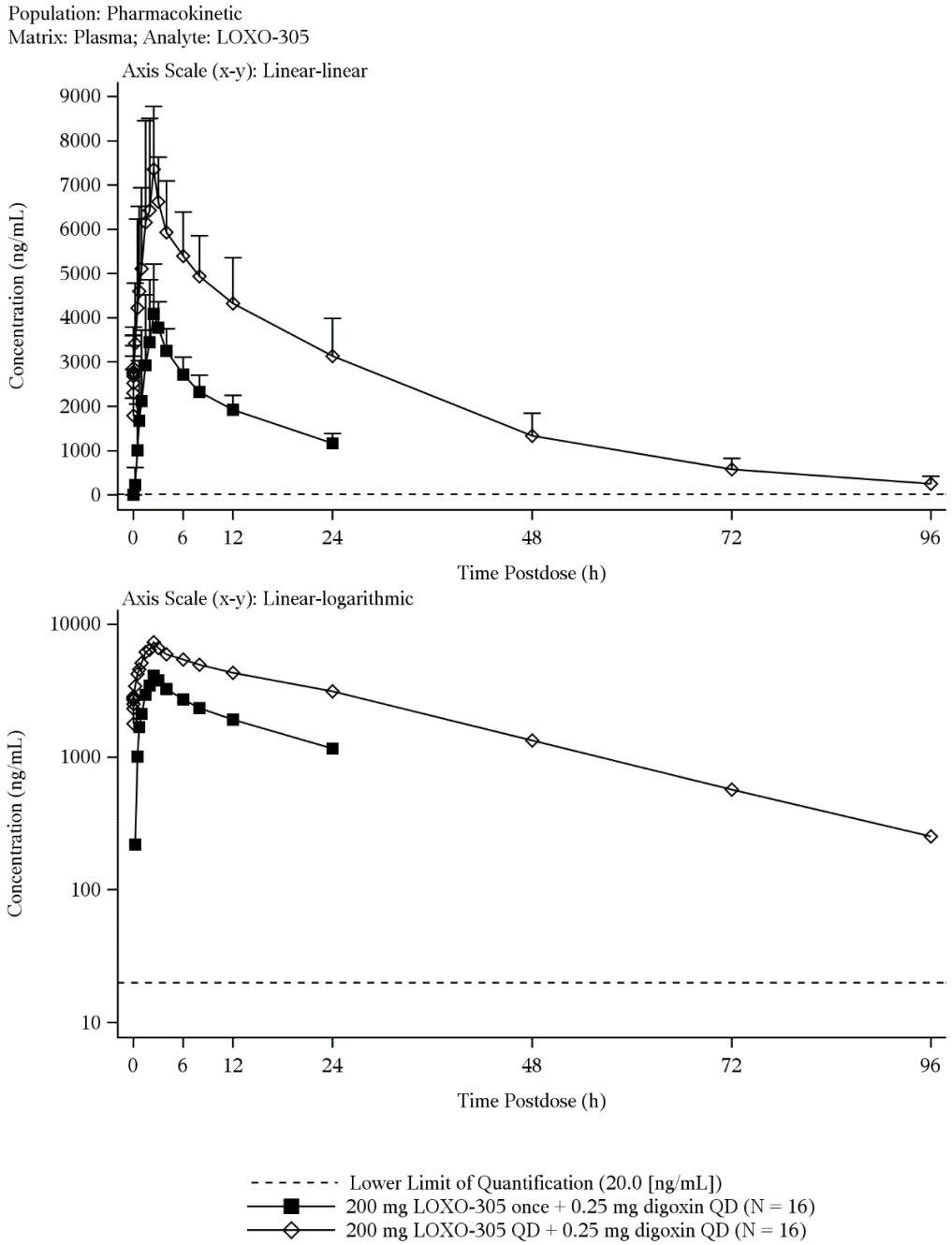
2.7.2.2.2.5.4.2.2　ピルトブルチニブ及び M1 代謝物の薬物動態

ジゴキシンの反復投与とピルトブルチニブ単回投与又は反復投与と併用したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-24 に示した。単回投与又は反復投与後のピルトブルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-43 に示した。

ジゴキシンの反復投与とピルトブルチニブ単回投与又は反復投与とを併用したときの、ピルトブルチニブの t_{max} の中央値はいずれも 2.50 時間であった。ピルトブルチニブは QD 反復投与後に血漿中に蓄積され、R_{AUC} の幾何平均値は 2.19 であった。投与後 96 時間までの長期間の検体を採取した Day 16 では、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 19.3 時間と算出された。

LOXO-BTK-20021 試験で採取した PK 評価用検体を用いてピルトブルチニブ QD 反復投与後の曝露量を評価するため、ピルトブルチニブの不活性代謝物である M1 の濃度を評価する、探索的解析を追加で実施した。ジゴキシンと併用してピルトブルチニブを 9 回 QD 投与したときの Day 16 の血漿中ピルトブルチニブ及び M1 濃度推移を図 2.7.2.2-25 に示した。

Day 16 の AUC_{0-24} 及び AUC_{0-96} に基づくと、M1 代謝物はそれぞれ血漿中の総ピルトブルチニブ関連物質（ピルトブルチニブ＋M1）の 10.4%（幾何平均値、CV 13.3%、N＝15）及び 16.4%（幾何平均値、CV 14.8%、N＝15）を占めた。



Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Figure 3

図 2.7.2.2-24　ジゴキシン反復経口投与時、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でジゴキシン反復経口投与時の、算術平均血漿中ピルトブルチニブ濃度推移
（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（LOXO-BTK-20021 試験）

表 2.7.2.2-43 ジゴキシン反復経口投与時、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でジゴキシン反復経口投与時の、ピルトブルチニブの PK パラメータの要約
（LOXO-BTK-20021 試験）

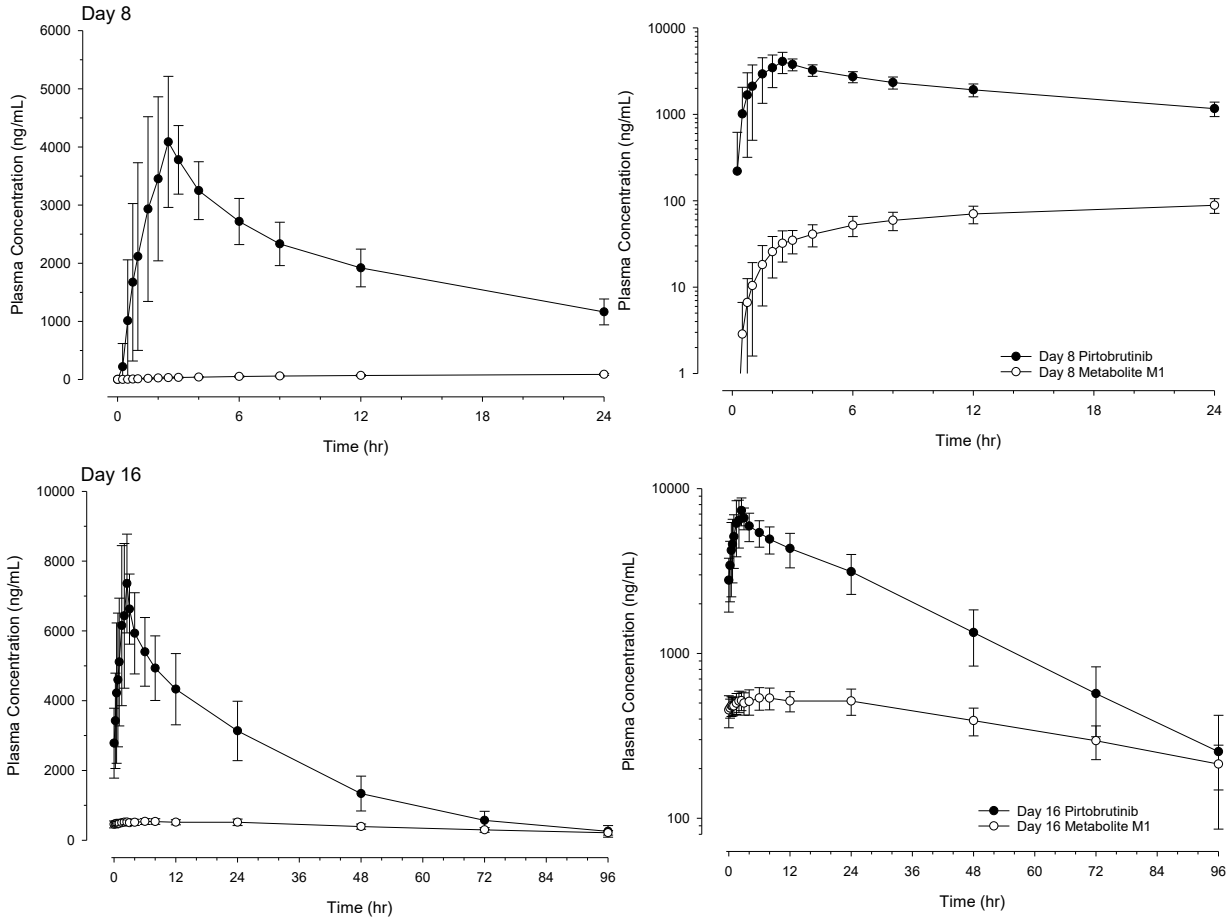
Matrix	Analyte	Parameter	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	LOXO-305	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	48400 (16.3) [16]	189000 (25.8) [15]
		AUC_{tau} (ng･h/mL)	48600 (16.3) [16]	106000 (21.0) [15]
		C_{max} (ng/mL)	4330 (17.1) [16]	7530 (17.9) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	NC	1.89 (21.0) [15]
		t_{max} (h)	2.50 (1.00-3.00) [16]	2.50 (0.500-4.00) [15]
		MRT (h)	22.6 (18.7) [16]	30.5 (17.5) [15]
		AR_{AUC}	NC	2.19 (14.8) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	19.3 (16.9) [15]

Abbreviations: AR_{AUC} = accumulation ratio base on AUC_{tau}; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT = mean residence time; N = number of participants; n = number of participants with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

Geometric mean (geometric CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented.

<Data source> 第 5.3.3.4.5 項 LOXO-BTK-20021 CSR, Table 12



Abbreviations: N = number of participants; QD = once daily.

Upper right and left panels, linear and log-linear pirtobrutinib and metabolite M1 on Day 8 (N = 16); lower right and left panels, linear and log-linear pirtobrutinib and metabolite M1 on Day 16 (N = 15).

図 2.7.2.2-25　ピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与したときの
血漿中ピルトブルチニブ及び M1 の濃度推移（LOXO-BTK-20021 試験）

2.7.2.2.2.5.5　ロスバスタチン（BCRP 基質）の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響（J2N-MC-JZNW 試験））

2.7.2.2.2.5.5.1　試験デザイン（J2N-MC-JZNW 試験）

J2N-MC-JZNW 試験（第 5.3.3.4.6 項及び第 2.7.6.14 項）は非盲検、固定投与順、第 1 相試験であった。

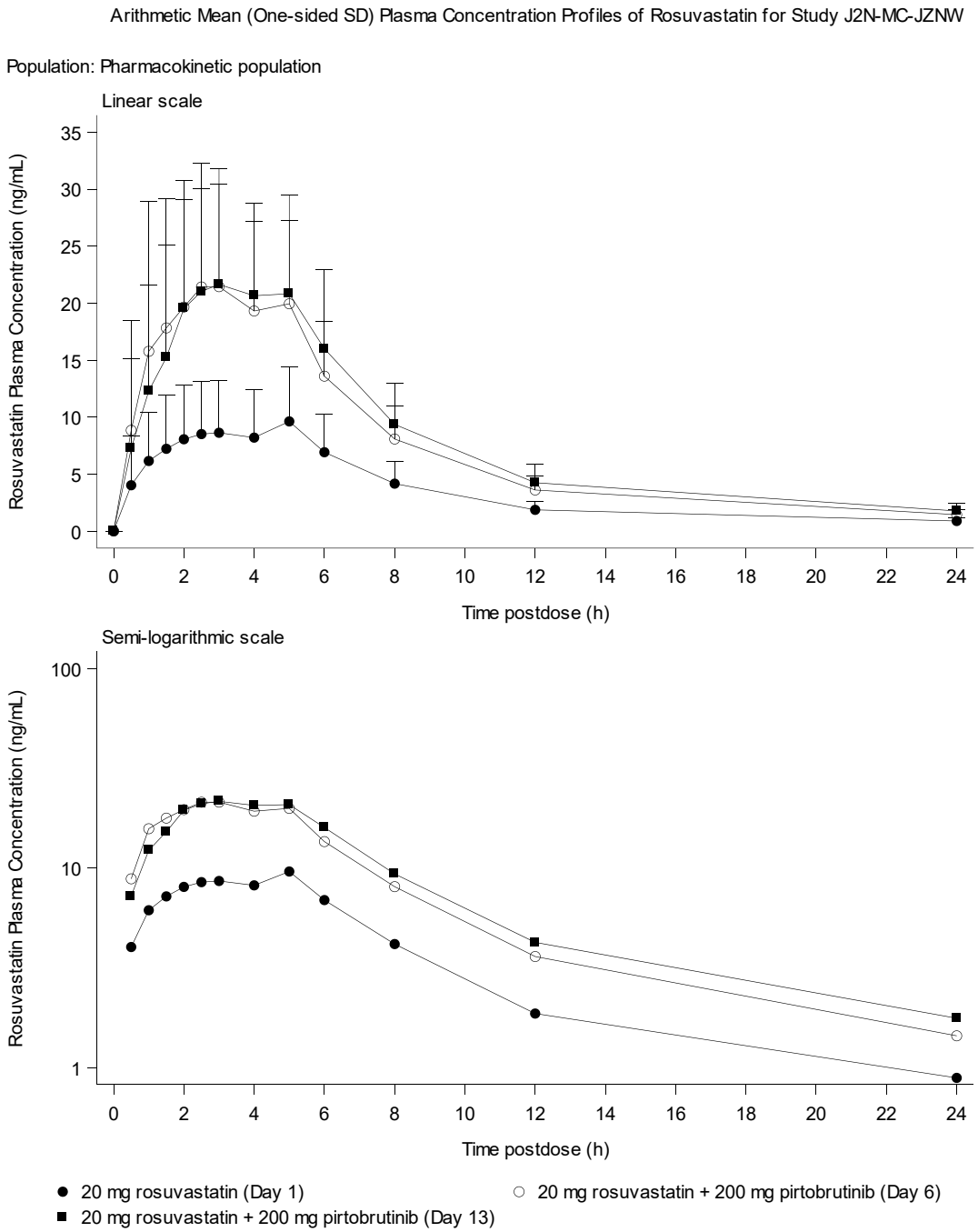
本試験の PK 評価の目的は、健康被験者を対象に、ロスバスタチン（BCRP 基質）の PK に及ぼすピルトブルチニブ単回投与及び反復投与の影響を評価することであった。

投与方法を以下に示す。

Day 1	ロスバスタチン 20 mg を単独投与。
Day 6	ロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg の併用投与。
Day 7～Day 12	ピルトブルチニブ 200 mg QD の単独投与。
Day 13	ロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg の併用投与。
Day 14～Day 17	ピルトブルチニブ 200 mg QD の単独投与。

2.7.2.2.2.5.5.2　結論及び結果（J2N-MC-JZNW 試験）

ロスバスタチン単独投与、並びにピルトブルチニブ単回投与及び反復投与とロスバスタチンとを併用したときの血漿中ロスバスタチン濃度の推移を図 2.7.2.2-26 に示した。ロスバスタチン単独投与又はピルトブルチニブとロスバスタチンとを併用したときのロスバスタチンの PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-44 に示した。また、そのときのロスバスタチンの PK パラメータを統計学的に比較評価した結果を表 2.7.2.2-45 に示した。



Abbreviation: SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.3.4.6 項 J2N-MC-JZNW CSR, Figure JZNW.5.1.

図 2.7.2.2-26　ロスバスタチン単独経口投与時、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でロスバスタチン経口投与時の、算術平均血漿中ロスバスタチン濃度推移（均等目盛：平均値+SD、片対数目盛：平均値）（J2N-MC-JZNW 試験）

表 2.7.2.2-44 ロスバスタチン単独経口投与、又はピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与下でロスバスタチン経口投与時の、ロスバスタチン PK パラメータの要約（J2N-MC-JZNW 試験）

Population: Pharmacokinetic population

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]		
Parameter	**20 mg rosuvastatin (Day 1) (N=32)**	**20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (N=32)**	**20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (N=31)**
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng.h/mL)	76.0 (48%) [31]	176 (42%) [31]	193 (41%) [30]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	88.2 (44%) [30]	189 (41%) [31]	207 (40%) [30]
$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$ (%)	10.7 (44%) [30]	6.03 (47%) [31]	5.96 (46%) [30]
C_{max} (ng/mL)	9.45 (56%) [31]	23.0 (51%) [31]	23.0 (49%) [30]
t_{max} (h)#	5.00 (0.50-6.00) [31]	2.55 (0.98-5.00) [31]	3.00 (0.52-6.00) [30]
$t_{1/2}$ (h)~	8.21 (3.02-39.8) [30]	10.2 (4.96-38.3) [31]	10.7 (6.15-42.7) [30]
CL/F (L/h)	227 (44%) [30]	106 (41%) [31]	96.8 (40%) [30]
V_z/F (L)	2690 (62%) [30]	1560 (49%) [31]	1490 (43%) [30]
V_{ss}/F (L)	2530 (55%) [30]	1190 (48%) [31]	1160 (40%) [30]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$ = percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation;N = number of participants; n = number of observations; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration ; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

Median (minimum-maximum)~ Geometric mean (minimum-maximum)

<Data source> 第5.3.3.4.6項 J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW5.4.

表 2.7.2.2-45 ロスバスタチン経口投与時のロスバスタチン PK パラメータに及ぼすピルトブルチニブ単回もしくは反復併用経口投与の影響評価（J2N-MC-JZNW 試験）

Population: Pharmacokinetic population

Parameter	Treatment	n	GLSM	GMR (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper) [P-value]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	30	86.6		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	189	2.18	(2.00, 2.37) [<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	208	2.40	(2.21, 2.62) [<.0001]
C_{max} (ng/mL)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	9.45		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	23.0	2.43	(2.18, 2.71) [<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	23.2	2.46	(2.20, 2.75) [<.0001]
t_{max} (h)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	5.00		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	2.55	-0.50	(-1.00, 0.00) [0.0306]
	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	30	5.00		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	3.00	-0.48	(-1.97, 0.00) [0.0764]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of observations; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

Model: Log (PK) = Treatment + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect and treatment as a fixed effect. The GLSM is analyzed using the procedure PROC MIXED

tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

<Data source> 第5.3.3.4.6項 J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW5.5.

血漿中ロスバスタチンは、t_{max} に達した後、二相性に低下した。ロスバスタチン単独投与又はピルトブルチニブとロスバスタチンとを併用投与したときのロスバスタチンの $t_{1/2}$ の範囲は、Day 1、6、及び 13 で重複した（最小値～最大値：3.02～42.7 時間）。

ロスバスタチン 20 mg の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、Day 6 及び 13 のいずれでも、ロスバスタチン単独投与したときよりもピルトブルチニブ 200 mg と併用投与したときに統計学的に有意に高く、GMR は約 2.4 であり、その 90% CI は 1 を超えた。

ロスバスタチンを単独投与したとき（Day 1）とロスバスタチンとピルトブルチニブを併用投与したとき（Day 6 及び 13）のロスバスタチンの t_{max} の差の中央値の 90% CI は 0 を含んだ。しかし Day 6 及び 13 のロスバスタチンの t_{max} は Day 1 のロスバスタチン単独投与時に比べると大きく短縮し、その短縮の程度は Day 6 の t_{max} と Day 13 の t_{max} の差よりも大きい傾向が認められた。Wilcoxon 符号付順位検定の結果、Day 6 のロスバスタチンの t_{max} の Day 1 からの短縮は統計学的に有意（p=0.0306）であったのに対し、Day 13 では有意差は認められなかった（p=0.0764）。ロスバスタチンの t_{max} の中央値の Day 1 との差は、Day 6 及び 13 ともに臨床上意味がある変化ではないと判断された。

ピルトブルチニブ併用時のロスバスタチンの t_{max} 中央値、並びに C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は Day 6 及び 13 で同様であり、反復併用投与時と単回併用投与時で、ピルトブルチニブの併用によるロスバスタチン PK への影響に変わりがないことが示された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態プロファイル

健康被験者及び造血器腫瘍患者を対象として、ピルトブルチニブの PK を評価した（第 2.7.2.2.2.2.1 項）。18001 試験で、造血器腫瘍患者にピルトブルチニブ 25～300 mg を QD 反復投与したときの PK 特性を以下に要約する。

- 投与後約 2 時間で C_{max} に達した。
- みかけの経口クリアランスの平均値は 2.0 L/h であった。
- 経口投与後のみかけの分布容積の平均値は 52.3 L であった。
- 消失相 $t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定された。
- QD 反復投与したとき、約 5 日後に定常状態に達した。
- AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加した（図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-8）。

健康被験者を対象としてピルトブルチニブを単回経口投与したとき、ピルトブルチニブの AUC は 300～900 mg の用量範囲で、C_{max} は 300～800 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。このことから、臨床的に意味がある用量及び曝露量の範囲で、ピルトブルチニブの PK は用量比例性を示すと考えられた。

2.7.2.3.1.1 健康被験者と造血器腫瘍患者の薬物動態の比較

ピルトブルチニブを QD 反復投与したときの、健康被験者（2 試験、LOXO-BTK-20010 試験［第 2.7.2.2.2.5.2 項］及び LOXO-BTK-20016 試験［第 2.7.2.2.2.5.3 項］）と造血器腫瘍患者（LOXO-305-DMPK-081 解析［第 2.7.2.2.2.3.3 項］）のピルトブルチニブの PK を比較した（表 2.7.2.3-1）。

PK のばらつきは造血器腫瘍の被験者でより高い傾向が認められたが、AUC_{0-24} の平均値は上記 3 試験間で同様であった。

健康被験者と造血器腫瘍患者のピルトブルチニブの C_{max} の若干の差は、最初の投与後 24 時間の PK 評価用検体の採取時間の違いに起因する可能性がある。各試験の PK 評価用検体の採取時間を以下に示す。

健康被験者	
LOXO-BTK-20010 試験	投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間後
LOXO-BTK-20016 試験	投与 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、及び 24 時間後
造血器腫瘍患者	
LOXO-305-DMPK-081 解析	投与 1、2、4、及び 8 時間後

全体として、健康被験者と造血器腫瘍患者のピルトブルチニブの PK は類似していた。

表 2.7.2.3-1 ピルトブルチニブ 200 mg QD を投与したときの
健康被験者と造血器腫瘍患者のピルトブルチニブの PK の比較

Study Population	Study ID	Dosing Regimen and Duration of Dosing	N	C_{max} (ng/mL) Geo mean (%CV)	AUC_{0-24} (ng･h/mL) Geo mean (%CV)
Patients with Cancer	Study 18001[a]	200 mg QD	398	6460 (26%)	91300 (41%)
Healthy Participants	Study 20010	200 mg QD (Day 14)	16	9430 (24.6%)	119000 (24.4%)
Healthy Participants	Study 20016	200 mg QD (Day 11)	16	7220 (15.0%)	105000 (18.0%)

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; Geo mean = geometrical mean; ID = identification; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; QD = once daily.
a: Study 18001 was analyzed by popPK analysis methods (LOXO-305-DMPK-081).

2.7.2.3.1.2 吸収

ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 85.5%（最小値～最大値：75.9%～90.9%）であった。t_{max} の中央値は約 2 時間であった。

LOXO-BTK-20014 試験（第 2.7.2.2.2.4.2 項）で、健康被験者を対象として標準食（炭水化物：約 50%、脂質：約 30%、タンパク質：約 20%）摂取後にピルトブルチニブを投与したとき、空腹時投与よりもピルトブルチニブの C_{max} が約 20%低下し、t_{max} が 0.5 時間遅延したが、ピルトブルチニブの AUC に影響は認められなかった。

LOXO-BTK-20009 試験（第 2.7.2.2.2.4.2 項）で、健康被験者を対象として高脂肪食摂取後にピルトブルチニブを投与したとき、空腹時投与よりも、ピルトブルチニブの C_{max} が 22.5%低下し、t_{max} が 1 時間遅延した。ピルトブルチニブの AUC に高脂肪食の影響は認められなかった。

これらの結果から、食事の摂取は、ピルトブルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えた。そのため、食事摂取の有無にかかわらず、ピルトブルチニブを投与することができると考えた。

2.7.2.3.1.3 分布

開発初期の in vitro の予備試験（LOXO-305-DMPK-016 試験［第 2.7.2.2.1.1.1 項］）では、ピルトブルチニブのタンパク結合率は約 95%であり、タンパク結合率はピルトブルチニブ濃度（50、500、及び 5000 ng/mL）に依存しなかった。

その後に実施した、より高濃度のピルトブルチニブでのタンパク結合率を評価した in vitro 試験（LOXO-305-DMPK-060 試験［第 2.7.2.2.1.1.3 項］）では、ピルトブルチニブの血漿タンパク結合率はヒト男性血漿中で 95.34%～96.21%、ヒト女性血漿中で 95.19%～96.61%であり、ピルトブルチニブ濃度（0.5、5、及び 50 μM、約 234～23437 ng/mL）に依存しないことが示された。生理的濃度の HSA（40 mg/mL、4%）に対するピルトブルチニブの結合率の平均値は 97.78%～

98.04%であった。0.5 及び 2 mg のヒト α1-酸性糖タンパク質に対するピルトブルチニブの結合率はそれぞれ 21.02%～31.04%及び 47.05%～55.32%であった。

ピルトブルチニブの血漿から血球への移行割合は約 0.79 であった（第 2.7.2.2.1.1.2 項）。健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者から得た血漿でのタンパク結合率は 96%であった（第 2.7.2.2.2.3.2 項）。

LOXO-BTK-20007 試験（第 2.7.2.2.2.1.2 項）で、ピルトブルチニブ錠 200 mg を単回経口投与し、その 2 時間後に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（放射性マイクロトレーサー約 1 µCi を含む）を単回静脈内投与したときの V_{ss} は 36.3 L であった。

18001 試験でピルトブルチニブを経口投与した 595 例を含む母集団 PK 解析（LOXO-305-DMPK-081 解析［第 2.7.2.2.2.3.3 項］）で、ピルトブルチニブの V_c/F は 32.8 L、V_p/F は 19.5 L であった。

2.7.2.3.1.4 代謝

ピルトブルチニブのヒトでの主な代謝経路は、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合であった（第 2.7.2.2.2.1.2 項）。ピルトブルチニブは複数の経路で消失するため、第 2.7.2.3.3.1.1 項で概説するように、代謝に起因する薬物相互作用はピルトブルチニブの曝露量に臨床的に意味がある変化を生じさせないと考えた。

健康被験者に放射性物質で標識したピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、血漿中の未変化体ピルトブルチニブは循環血中の放射性物質の 86.7%であった。経口投与後 0～96 時間に採取した検体をプールして評価したとき、血漿検体中に 3 種類の微量代謝物（M1：酸化的ピラゾール開環代謝物、M2：直接 N-グルクロニド代謝物、及び M4：モノ-オキシグルクロニド代謝物）が観察され、それぞれ循環血中の放射能の 7.8%、3.3%、及び 2.3%（いずれも平均値）であった。ピルトブルチニブの推定生体内代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示した。M4 代謝物（ピラゾール環の窒素の酸化に続くグルクロン酸抱合によるモノ-オキシグルクロン酸抱合体代謝物）は循環血中の微量代謝物であり、主に尿中に排泄される。経口投与後 0～96 時間の M2 代謝物（ピラゾール環上の主要アミノ基の直接グルクロン酸抱合体代謝物）は、尿中に最も多く認められるピルトブルチニブ関連物質であり、その割合は投与放射能の 20.3%～24.1%であった。M1 代謝物（酸化的ピラゾール開環代謝物）の血漿中からの消失は、未変化体ピルトブルチニブ、M2、及び M4 よりも緩徐であった。

健康被験者を対象としてピルトブルチニブ 200 mg を QD で 9 日間反復投与したときの M1 代謝物の PK を評価するため、LOXO-BTK-20021 試験の PK 評価用検体を用いて探索的な解析を実施した（第 2.7.2.2.2.5.4 項）。Day 16 の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ に基づく、血漿中の総ピルトブルチニブ関連物質（未変化体ピルトブルチニブ+M1）の曝露量に対する M1 代謝物の割合の幾何平均値（CV）は、それぞれ 10.4%（13.3%）及び 16.4%（14.8%）であった。また、ピルトブルチニブ 200 mg QD を 3 サイクル以上投与された 18001 試験の造血器腫瘍患者の部分集団では、$AUC_{0\text{-}24}$ に基づくピルトブルチニブ関連物質（未変化体ピルトブルチニブ+M1）の曝露量に対する M1 代謝物の割合は 14%であった（第 2.7.2.2.2.2.1 項）。

ラット毒性試験では、M1 代謝物の十分な曝露量が認められている（第 2.6.4.5.3 項参照）。ヒトにピルトブルチニブを 200 mg QD で投与して Day 29 に採取した血漿中の M1 代謝物の曝露量

に対する、ラットに 1000 mg/kg/day で投与して Day 105 に採取した血漿中の M1 代謝物の相対的曝露量比は、雄ラットで 17.97 倍、雌ラットで 18.79 倍であった。In vitro での BTK に対する IC_{50} は、ピルトブルチニブの 3.15±1.32 nM に対して M1 代謝物では 5 μM 超であり、M1 代謝物は BTK に対して阻害活性を示さなかった（第 2.6.2.2.1.3 項）。

2.7.2.3.1.5 排泄

健康被験者に放射性物質で標識したピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、糞便中から約 37.3%（未変化体 18.2%を含む）、尿中から 57.0%（未変化体 10%を含む）の放射能が回収された。投与放射能の尿及び糞便中からの回収率は全体で平均 94.3%であった（第 2.7.2.2.2.1.2 項）。

ピルトブルチニブの CL/F の平均値は 1.14 L/h であり、$t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定された。

2.7.2.3.1.6 用量比例性

LOXO-BTK-20017 試験及び 18001 試験の 2 つの試験で、ピルトブルチニブの用量比例性を評価した。

健康被験者を対象とした LOXO-BTK-20017 試験（第 2.7.2.2.2.1.3 項）で、ピルトブルチニブを単回経口投与したとき、ピルトブルチニブの PK は 300～800 mg の用量範囲で用量比例性を示した。

- 造血器腫瘍患者を対象とした 18001 試験では、ピルトブルチニブを QD 反復投与したとき、ピルトブルチニブの C_{max} 及び AUC は 25～300 mg の用量範囲で用量比例性を示した（表 2.7.2.2-8）。18001 試験の母集団 PK 解析（第 2.7.2.2.2.3.3 項）では、吸収及びクリアランスはいずれも線形であることが示された。

全体として、ピルトブルチニブの曝露量は用量に比例して増加することが示された。

2.7.2.3.2 内因性要因の影響

ピルトブルチニブの PK に及ぼす内因性要因の影響を以下の方法で評価した。

- 内因性要因の評価を目的とした個々の臨床試験
- 造血器腫瘍患者のピルトブルチニブの PK に及ぼす共変量の影響を検討する母集団 PK 解析（第 2.7.2.2.2.3.3.1 項）

内因性要因の影響の評価結果を以下に要約する。

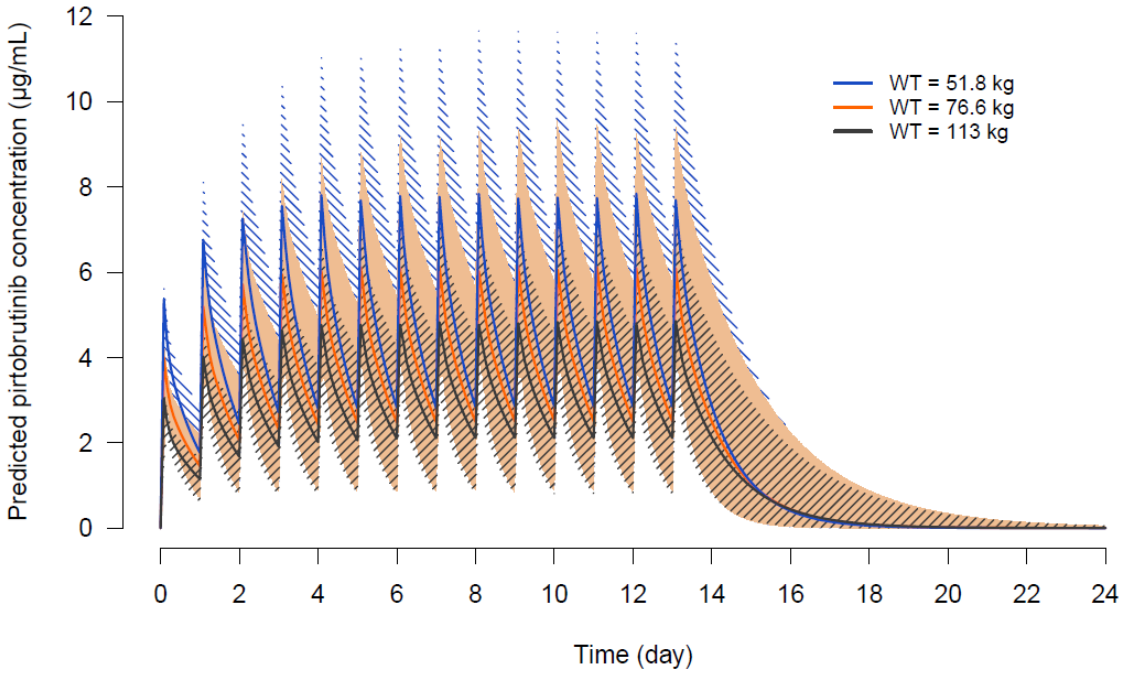
2.7.2.3.2.1 体重

体重はクリアランス及び分布容積に対する共変量として母集団 PK モデルに組み込まれており、体重の増加に伴ってピルトブルチニブの曝露量が減少する傾向が予測された。母集団 PK 解析対象集団の体重の中央値（最小値～最大値）は 76.6 kg（35.7～152.5 kg）であった。

母集団モデルを用いたシミュレーションに基づくと、体重の中央値、5 パーセンタイル、及び 95 パーセンタイルでシミュレートした PK プロファイルは大きく重なっていた（図 2.7.2.3-1）。したがって、体重単独では、ピルトブルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさない

と考えた。また、ピルトブルチニブの曝露量と有効性又は安全性との関連に、体重による統計学的に有意な影響は示されなかった。

これらの結果から、体重に基づくピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた。



Abbreviations: QD = once daily; WT = weight.
Selected body weights are 5th, 50th, and 95th percentiles of observed patient characteristics in Study 18001.
Solid lines represent the median prediction, with shaded areas corresponding to 90th percentile confidence intervals based on interindividual variability.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.2

図 2.7.2.3-1　ピルトブルチニブ 200 mg を QD 経口投与したときの母集団 PK モデルを用いた体重ごとのシミュレーション

2.7.2.3.2.2　年齢

ピルトブルチニブの PK に及ぼすベースラインの年齢の影響を、母集団 PK 解析で評価した。年齢の中央値（最小値～最大値）は 68.0 歳（27～95 歳）であり、65～74 歳が 242 例（41%）、75～84 歳が 119 例（20%）、85 歳以上が 20 例（3%）であった。年齢は、ピルトブルチニブの PK と有効性又は安全性との関連に、統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

これらの結果から、年齢に基づくピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた。

2.7.2.3.2.3　性別、人種、及び民族

母集団 PK 解析対象集団の、性別、人種、及び民族の内訳を以下に示す。

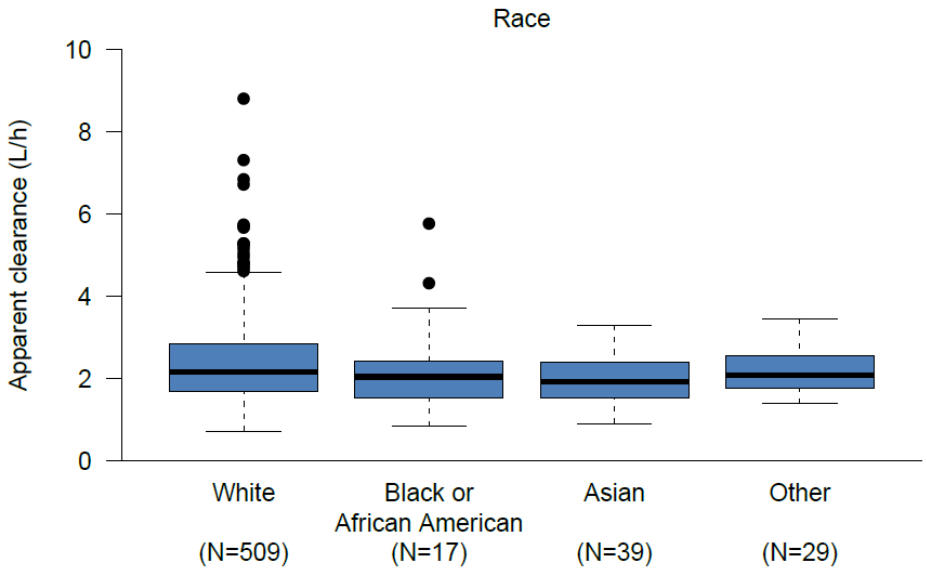
- 男性 394 例（66%）、女性 201 例（34%）
- 白人 509 例（86%）、白人以外の人種 86 例（14%）

- 白人以外の人種の被験者のうち、黒人又はアフリカ系アメリカ人 17 例（3%）、アジア人 39 例（7%）（アジア人のうち日本人は 21 例［4%］）、及びその他の人種（報告なしを含む）30 例（5%）

- ヒスパニック系 23 例（4%）、ヒスパニック系以外 548 例（92%）

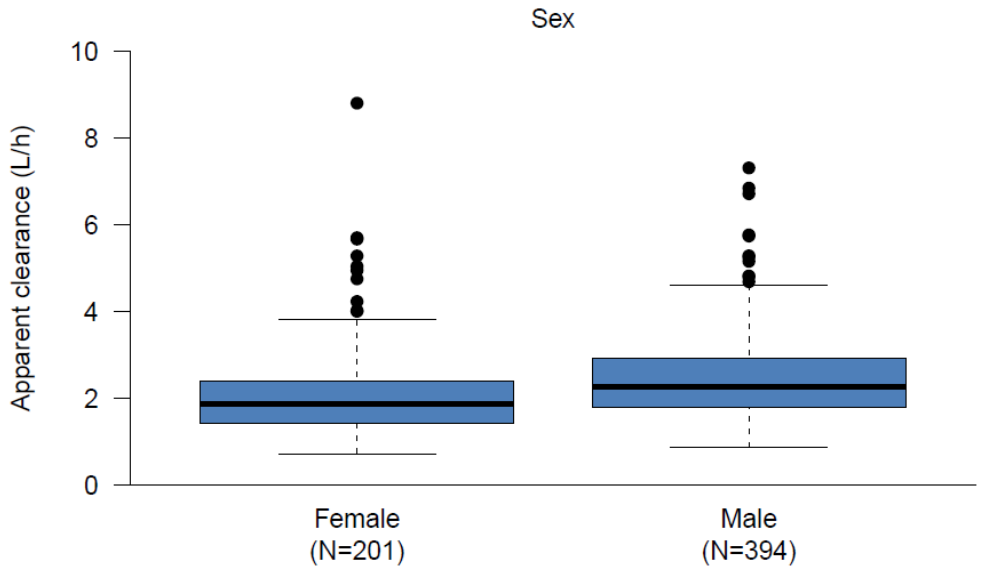
ピルトブルチニブの PK は、男性と女性、白人と白人以外の被験者、ヒスパニック系とヒスパニック系以外の被験者で統計学的に有意な差を示さなかった。ただし、白人以外又はヒスパニック系の被験者数が少なかったため、ピルトブルチニブの PK に及ぼす人種及び民族の影響の評価は、日本人での評価を除き、限定的であった可能性がある。みかけの経口クリアランスと人種及び性別の関係を視覚的に評価した結果、ピルトブルチニブの曝露量に意味のある違いは認められなかった（図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3）。

これらの結果から、性別、人種、及び民族に基づくピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた。



Abbreviation: N = number of participants.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
Other includes Native Hawaiian or other Pacific Islander (N = 2), American Indian or Alaska Native (N = 3), mixed race or multiple races (N = 24), and missing race (N = 1).
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.7

図 2.7.2.3-2　人種ごとの母集団 PK モデルで推定したみかけのクリアランス



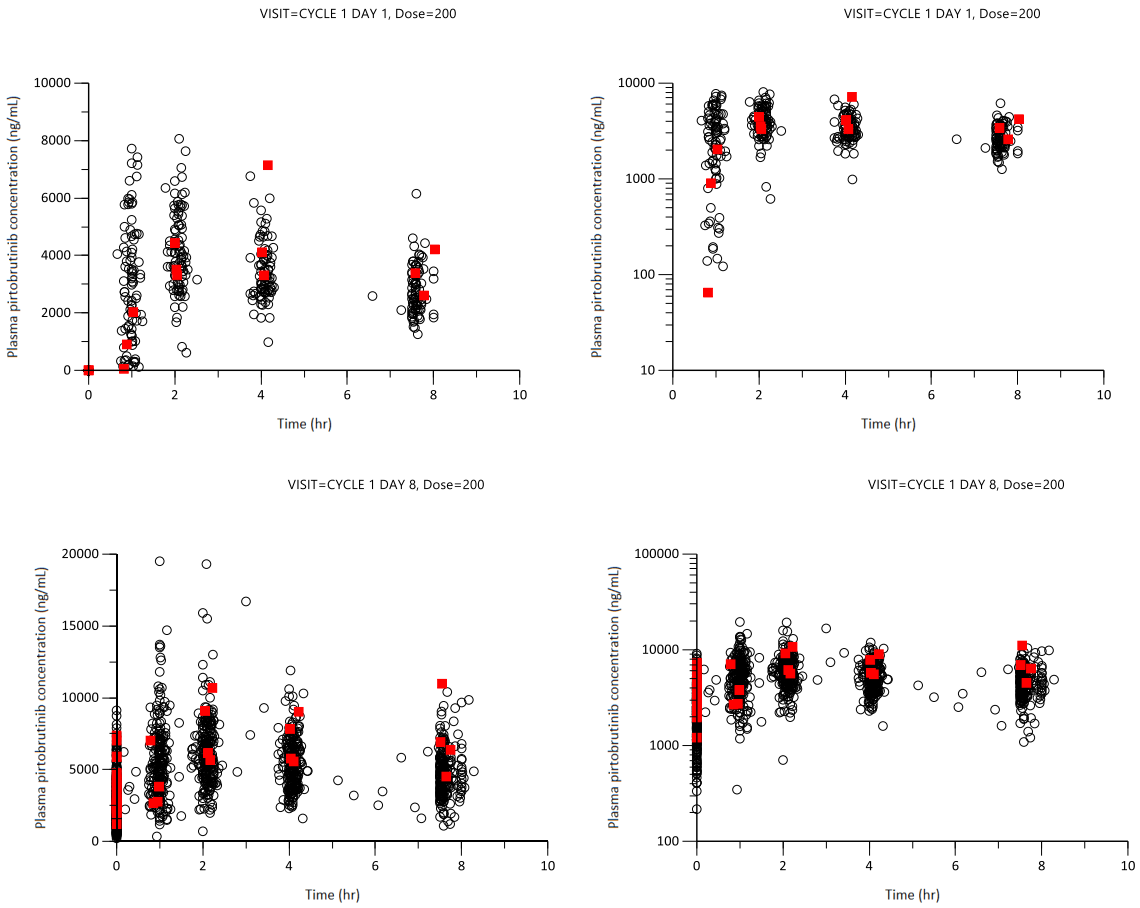
Abbreviation: N = number of participants.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.3

図 2.7.2.3-3　性別ごとの母集団 PK モデルで推定したみかけのクリアランス

2.7.2.3.2.3.1　　日本人被験者

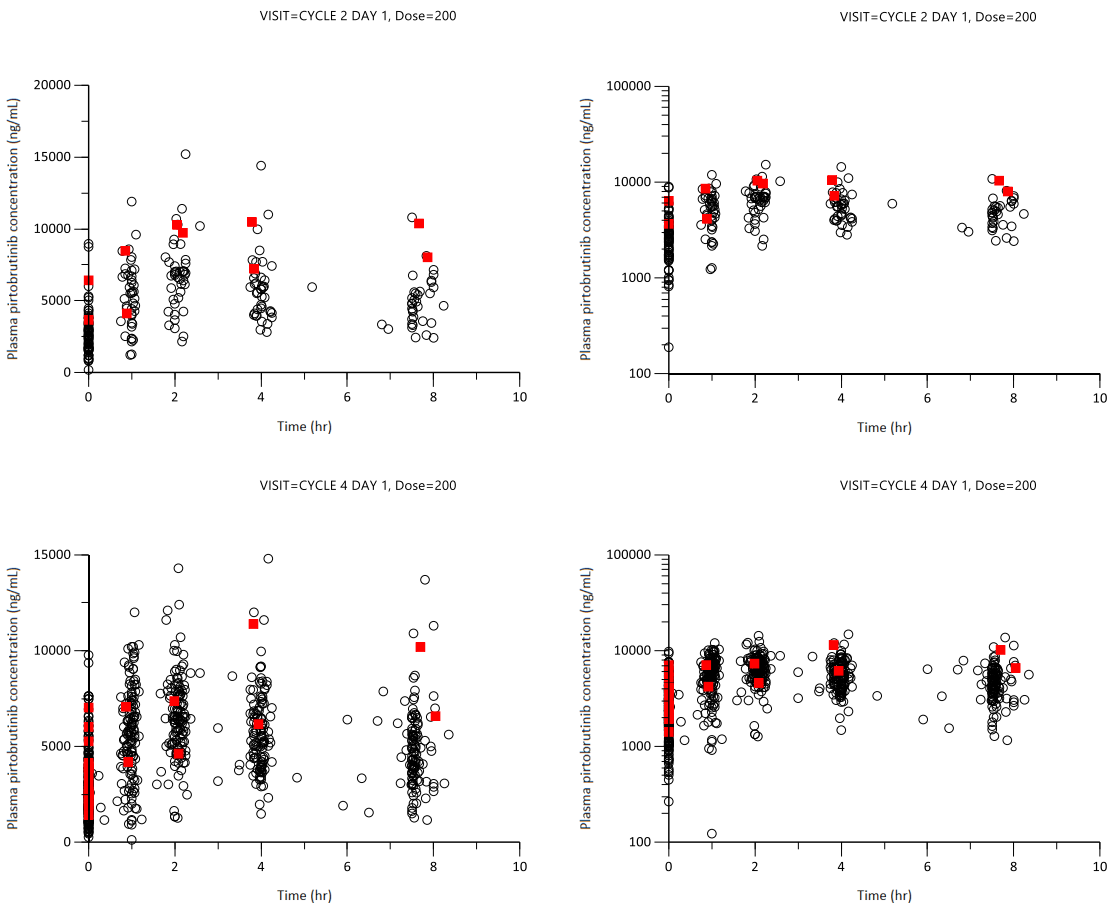
ピルトブルチニブを 200 mg QD の開始用量で投与された日本人被験者 28 例でのピルトブルチニブの血漿中濃度データ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を、外国人被験者 487 例のデータ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、G-PAS 又は OMTSAS と同じデータカットオフ日）と比較した（図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。

その結果、日本人被験者のピルトブルチニブの血漿中濃度データのほとんど（97%）は、外国人被験者での血漿中ピルトブルチニブ濃度の個体間変動の範囲内に収まっていた。



■：日本人被験者、○：外国人被験者
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Figure JZNA.5.4

図 2.7.2.3-4　日本人被験者及び外国人被験者の血漿中ピルトブルチニブ濃度
（左図：均等目盛、右図：片対数目盛）（上段：サイクル 1 Day 1、下段：サイクル 1 Day 8）



■：日本人被験者、○：外国人被験者
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Figure JZNA.5.510

図 2.7.2.3-5　日本人被験者及び外国人被験者の血漿中ピルトブルチニブ濃度
（左図：均等目盛、右図：片対数目盛）（上段：サイクル 2 Day 1、下段：サイクル 4 Day 1）

第 1 相パートでの詳細な薬物動態評価を含めた日本人被験者の濃度データの約 88%（合計 105 の濃度データのうち 92）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータセットに含まれ、当該データセットに基づき、全体集団でのノンコンパートメント解析が実施された。よって、日本人被験者と外国人被験者の薬物動態パラメータの比較は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータに基づき、ピルトブルチニブを単剤で 200 mg QD の開始用量で投与された被験者のサイクル 1 Day 1 及び Day 8 のデータに基づき実施した。

表 2.7.2.3-2 に示したとおり、日本人被験者のサイクル 1 Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は、外国人被験者のそれぞれ約 1.16 倍及び約 1.17 倍であった。また、サイクル 1 Day 8 では、それぞれ約 1.20 倍及び約 1.37 倍であった。一方、日本人被験者の曝露量は外国人被験者での曝露量の個体間変動の範囲内に収まっており、明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.2.3-2 日本人被験者及び外国人被験者でのピルトブルチニブ薬物動態パラメータの比較
（ピルトブルチニブ 200 mg QC 経口投与時）

Visit	Descriptive summary	Japanese			Non-Japanese		
		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[a] (ng*hr/mL)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[a] (ng*hr/mL)
Cycle 1, Day 1	N	3	3	3	81	81	81
	Minimum	2.00	4100	21600	0.817	1730	7180
	Median	4.02	4430	23500	2.08	4230	23000
	Maximum	4.15	7130	36600	7.67	8060	40300
	Geometric Mean	3.22	5060	26500	1.93	4350	22700
	Geometric CV%	43.1	30.6	29.0	52.9	32.9	31.0
Cycle 1, Day 8	N	4	4	4	204	204	204
	Minimum	2.05	5770	92600	0.783	2530	33900
	Median	5.79	7740	128000	2.10	6450	96500
	Maximum	7.75	11000	179000	8.00	19300	222000
	Geometric Mean	4.69	7790	127000	2.02	6480	92900
	Geometric CV%	69.7	30.8	30.2	63.6	33.6	38.9

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.
a: t_{last} was 8 hours post dose for Cycle 1 Day 1, and 24 hours post dose for Cycle 1 Day 8
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR Table 23

2.7.2.3.2.4 肝機能障害

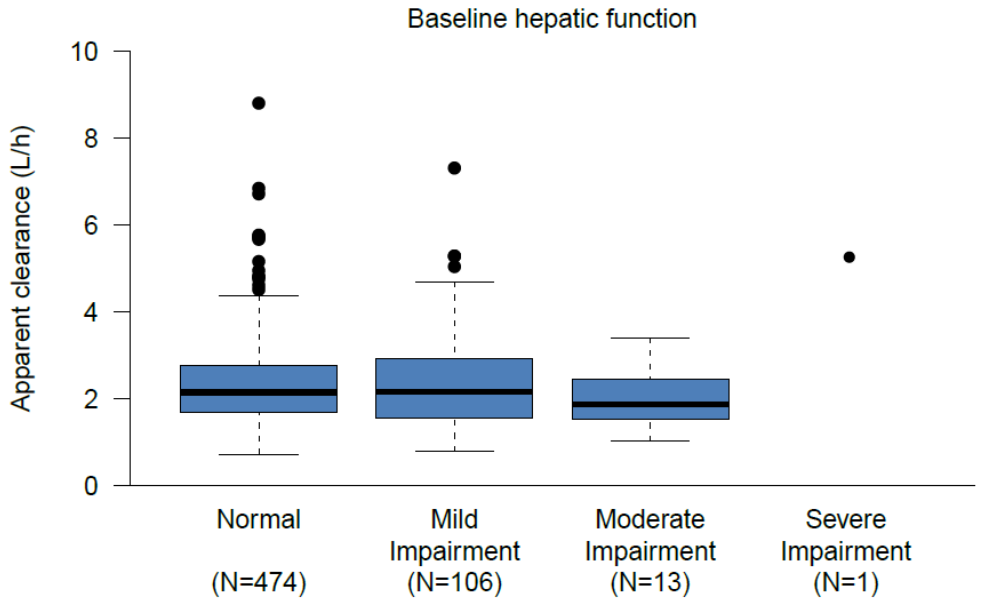
ピルトブルチニブの PK に及ぼすベースラインの肝機能（NCI 分類基準）の影響を母集団 PK 解析で評価した（第 2.7.2.2.2.3.1 項）。本解析には、肝機能が正常な被験者 474 例、軽度の肝機能障害を有する被験者 106 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 13 例、及び重度の肝機能障害を有する被験者 1 例を含んだ。

その結果、軽度の肝機能障害はピルトブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を示さなかった（図 2.7.2.3-4）。ただし、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者数が少なかったため、ピルトブルチニブの CL/F の変化の評価は限定的であった可能性がある。

また、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）、及び重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害の影響を評価するための臨床薬理験（LOXO-BTK-20012 試験）を実施した（第 2.7.2.2.2.3.1 項）。

その結果、軽度肝機能障害は、ピルトブルチニブの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された。ピルトブルチニブの AUC は、肝機能が正常な被験者と比べて、中等度肝機能障害を有する被験者で 14%減少し、重度肝機能障害を有する被験者で 21%減少した。血漿中でのタンパク結合率は肝機能障害の重症度に伴い低下した。しかし、非結合型ピルトブルチニブの曝露量パラメータは、肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間で差がないことから、肝機能障害は非結合型ピルトブルチニブのクリアランスに影響を及ぼさないことが示唆された。非結合型ピルトブルチニブの AUC 及び C_{max} は、すべての肝機能障害レベルで同程度であった。ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与は、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者、並びに肝機能が正常な被験者で、良好な忍容性を示した。

以上の結果より、肝機能障害はピルトブルチニブの曝露量に臨床的に意味がある影響を及ぼさず、軽度、中等度、及び重度肝機能障害を有する被験者へのピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与の安全性に問題は認められないと考えた。したがって、肝機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた。



Abbreviations: AST = aspartate transaminase; N = number of participants; TBI = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
Normal = (TBI ≤ ULN and AST ≤ ULN)
Mild = (TBI ≤1.5 • ULN and AST > ULN) or (ULN < TBI ≤ 1.5 • ULN)
Moderate = (1.5 • ULN < TBI ≤ 3 • ULN)
Severe = (TBI > 3 • ULN)
Hepatic function classification was missing for 1 patient.
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.6

図 2.7.2.3-6　ベースライン時の肝機能ごとの母集団 PK モデルで推定したみかけのクリアランス

2.7.2.3.2.5　　腎機能障害

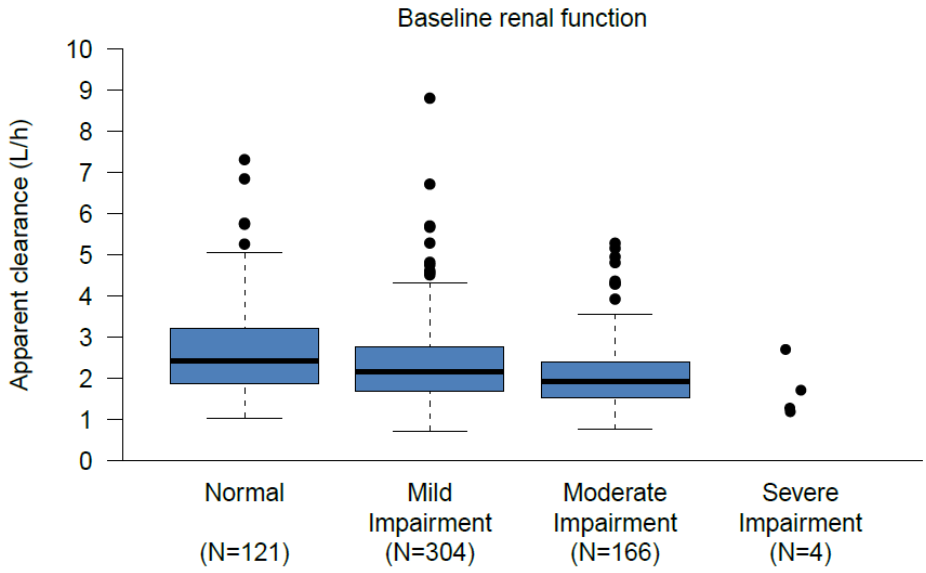
重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）を対象とした臨床試験（LOXO-BTK-20013 試験［第 2.7.2.2.2.3.2 項］）では、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は、腎機能が正常の被験者よりも重度の腎機能障害を有する被験者で 36%増加した。腎機能障害がピルトブルチニブの C_{max} に及ぼす影響は認められなかった。

母集団 PK 解析（第 2.7.2.2.2.3.2.2 項）の結果、ピルトブルチニブのクリアランスに対する eGFR の影響は統計学的に有意であった。本解析には、腎障害の重症度別に以下の被験者を含んだ。

腎機能が正常な被験者	（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）	121 例（20.3%）
軽度の腎機能障害を有する被験者	（60 mL/min/1.73 m^2≤eGFR<90 mL/min/1.73 m^2）	304 例（51.1%）
中等度の腎機能障害を有する被験者	（30 mL/min/1.73 m^2≤eGFR<60 mL/min/1.73 m^2）	166 例（27.9%）
重度の腎機能障害を有する被験者	（15 mL/min/1.73 m^2≤eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）	4 例（0.7%）

図 2.7.2.3-7 に示すとおり、腎機能が正常な被験者と軽度又は中等度腎機能障害被験者の間でみかけのクリアランスに大きな差は認められなかった。中等度の腎機能障害を有する被験者（eGFR=45 mL/min/1.73 m^2）のみかけのクリアランスの母集団平均値は、腎機能が正常な被験者（eGFR=90 mL/min/1.73 m^2）よりも 14%低いと予測された。この結果は、前述の臨床薬理試験 LOXO-BTK-20013 試験の、腎機能が正常な被験者よりも重度の腎機能障害を有する被験者でピルトブルチニブの曝露量が 36%増加した結果と一貫していた。

以上の結果より、臨床薬理試験及び母集団 PK 解析のいずれでも、ピルトブルチニブの PK に対する腎機能障害の影響が確認された。しかし、重度の腎機能障害を有する被験者で最も影響が認められた場合でも、造血器腫瘍の被験者のピルトブルチニブの PK の個体間変動の範囲内に含まれており、臨床的に意味のある影響ではないと考えた。したがって、腎機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた。



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of participants.
Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles.
Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
Normal = eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2
Mild impairment = 60 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2
Moderate impairment = 30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2
Severe impairment = 15 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2
<Data source> 第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report, Figure 10.5

図 2.7.2.3-7　ベースライン時の腎機能ごとの母集団 PK モデルで推定したみかけのクリアランス

2.7.2.3.3　外因性要因の影響

臨床的に重要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの、基質、阻害薬、又は誘導薬としてのピルトブルチニブの特性を明らかにするために、複数の in vitro 試験の結果を用いてピルトブルチニブに及ぼす外因性要因の影響を評価した。また、ピルトブルチニブの薬物相互作用を評価するための臨床薬理試験を実施した。外因性要因の影響の評価結果を以下に要約する。

2.7.2.3.3.1　ピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす他剤の影響

2.7.2.3.3.1.1　代謝酵素の基質としてのピルトブルチニブとの相互作用

In vitro 試験の結果、ピトロブルチニブは CYP3A4、UGT1A8、及び UGT1A9 で代謝されることが分かった（第 2.7.2.2.1.2.3 項）。

ヒト AME 試験である LOXO-BTK-20007 試験の結果から、M1（CYP3A により生成）が主な循環血中の代謝物であった（第 2.7.2.2.2.1.2 項）。そのため、CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール及び CYP3A 誘導薬であるリファンピシンとピルトブルチニブの薬物相互作用を検討する臨床試験を実施した。

グルクロニド代謝物である M2 は主に尿中に存在し（第 2.7.2.2.2.1.2 項）、in vitro 試験では UGT1A8 及び UGT1A9 により生成された（第 2.7.2.1.2.3 項）。UGT を介した薬物相互作用は少なく、この作用によるピルトブルチニブの曝露量の変化はわずかであった。また、ピルトブルチニ

ブは複数の機序で体内から消失することもあり、UGT1A8 又は UGT1A9 を介した薬物相互作用がピルトブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性は少ないと考えた。そのため、UGT1A8 又は UGT1A9 を介した薬物相互作用を検討する臨床試験は実施しない。

2.7.2.3.3.1.1.1 ピルトブルチニブに対する CYP3A 阻害薬による影響

LOXO-BTK-20006 試験では、CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したときの、ピルトブルチニブの PK への影響を評価した（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。その結果、イトラコナゾールとピルトブルチニブの併用で、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 49%増加した。C_{max} に対する影響は認められなかった。

また、ピルトブルチニブの曝露量に対する他の CYP3A 阻害薬の影響を評価するため、PBPK モデルを開発し、シミュレーションを実施した（LOXO-305-DMPK-064［第 2.7.2.2.2.4.3.1 項］）。その結果、CYP 阻害薬と併用時にピルトブルチニブの AUC が増加する傾向が認められた。評価した中で最も変化量が大きかった CYP3A 阻害薬であるリトナビルとピルトブルチニブとの反復併用投与では、ピルトブルチニブの AUC が最大で 51%増加した。

一方で、安全性の曝露量-反応解析の結果、ピルトブルチニブを 200 mg QD の開始用量で投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度より 2 倍の高値になっても、安全性に対する影響がないことが示された（第 2.7.2.2.2.4.3 項）。したがって、CYP3A 阻害薬との併用投与によりピルトブルチニブの曝露量が予測値として最大に増加した場合も、安全性及び忍容性は良好であり、臨床上問題ないと予測された。

これらの結果から、ピルトブルチニブは CYP3A 阻害薬と併用できると考えた。

2.7.2.3.3.1.1.2 ピルトブルチニブに対する CYP3A 誘導薬による影響

LOXO-BTK-20006 試験では、CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したときの、ピルトブルチニブの PK への影響を評価した（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。その結果、リファンピシンとピルトブルチニブの併用で、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 71%減少し、C_{max} は約 42%低下した。

この試験では、ピルトブルチニブ投与 9 日前からピルトブルチニブの PK 評価用検体採取終了までリファンピシンを投与し、CY3A を最大限に誘導した条件で評価を行った。臨床の現場では、リファンピシンは CYP3A の最も強い誘導薬として知られている（Ramsden et al. 2019）。すなわち、他の CYP3A 誘導薬がピルトブルチニブの曝露量に及ぼす影響はリファンピシンより弱いと考えられた。

有効性の曝露量-反応解析の結果、ピルトブルチニブを 200 mg QD の開始用量で投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度より 1/4 倍の低値（50 mg QD 投与時相当の濃度）となっても、有効性に対する影響がないことが示された（第 2.7.2.2.2.3.3.2.3 項）。したがって、CYP3A 誘導薬との併用投与によりピルトブルチニブの曝露量が予測値として最も減少した場合も、臨床上の有効性は維持されると予測した。

これらの結果から、ピルトブルチニブは CYP3A 誘導薬と併用できると考えた。

2.7.2.3.3.1.2 トランスポーターの基質としてのピルトブルチニブとの相互作用

In vitro 試験の結果、ピルトブルチニブは P-gp 及び BCRP で輸送されるが、肝トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、又は OCT1 では輸送されないことが示された（第 2.7.2.2.1.6.1 項）。

ピルトブルチニブは主に肝臓で排泄され、腎臓からの排泄は約 10%のみであったため、ピルトブルチニブの腎トランスポーターによる輸送を評価する試験は実施しなかった。

ピルトブルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるが、バイオアベイラビリティは 85%であり、高い透過性を示す。このような場合、P-gp 又は BCRP 阻害による薬物相互作用は生じる可能性は低いと考えられる。P-gp との薬物相互作用を、臨床試験（LOXO-BTK-20006 試験）で評価した。

2.7.2.3.3.1.2.1 ピルトブルチニブに対する P-gp 阻害薬による影響

LOXO-BTK-20006 試験では、P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール反復投与又は P-gp 阻害薬であるリファンピシン単回投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したときの、ピルトブルチニブの PK への影響を評価した（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。その結果、イトラコナゾールとピルトブルチニブの併用による、ピルトブルチニブの吸収に対する影響は認められなかった。また、リファンピシンとピルトブルチニブの併用による、ピルトブルチニブの PK に対する影響は認められなかった。

これらの結果から、ピルトブルチニブは P-gp 阻害薬と併用できると考えた。

2.7.2.3.3.1.3 ピルトブルチニブに対する胃酸分泌抑制薬による影響

LOXO-BTK-20014 試験では、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール反復投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したときの、ピルトブルチニブの PK への影響を評価した（第 2.7.2.2.2.4.2 項）。その結果、ピルトブルチニブの全身曝露量は約 9%～11%増加したが、これは臨床的に意味がある変化ではないと考えた。オメプラゾール 40 mg QD 投与による胃内 pH の上昇はピルトブルチニブの吸収に影響を及ぼさず、ピルトブルチニブを単独投与したときの PK と同様であった。

これらの結果から、ピルトブルチニブは胃酸分泌抑制薬と併用できると考えた。

2.7.2.3.3.2 他の薬剤の薬物動態に及ぼすピルトブルチニブの影響

2.7.2.3.3.2.1 CYP 分子種に対するピルトブルチニブによる影響

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験（第 2.7.2.2.1.4.1 項）で、ピルトブルチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、及び CYP2D6 をほとんど阻害しなかった（IC_{50} > 60 μM）。一方、ピルトブルチニブは CYP2C8、CYP2C9、及び CYP3A4 を 11.7～25.2 μM の Ki で阻害した。

そこで、基本モデルを用い、FDA ガイダンス（US Department of Health and Human Services 2020）、MHLW ガイドライン（Ministry of Health, Labour and Welfare 2018）、又は EMA ガイダンス（European Medicines Agency 2012）に準じて、ピルトブルチニブの存在下又は非存在下での各 CYP 分子種の基質の AUC 比（R 値）を算出した（表 2.7.2.3-3）。FDA 及び MHLW ガイダンスでは R 値 1.02 以上のときに、EMA ガイダンスでは R 値 0.02 以上のときに、臨床的に意味がある薬物相互作用の可能性があると判断される。この評価の結果、Ki 値が算出されたすべての

CYP 分子種（CYP2C8、CYP2C9、及び CYP3A4）で薬物相互作用が生じる可能性があった。ピルトブルチニブの CYP3A4 阻害については、ミダゾラムを基質として Ki 値（25.2 μM）を、テストステロンを基質として IC_{50} 値（38 μM）を測定した。テストステロンではより保守的な値（Ki = IC_{50}/2 = 19 μM）として、CYP3A4 を介した薬物相互作用のリスクを計算するための Ki として 19 μM を用いた。溶解度が原因で IC_{50} 値又は Ki 値を推定できない CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、及び CYP2D6）については、溶解度の限界に基づき、IC_{50} 値を 60 μM、Ki 値を 30 μM とした。

FDA 及び MHLW ガイダンス（R 値 1.02 以上）又は EMA ガイダンス（R 値 0.02 以上）の基準値に基づくと、ピルトブルチニブは、溶解度の限界で IC_{50} 値又は Ki 値を設定した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、及び CYP2D6）を阻害する可能性があることになった。また、ピルトブルチニブは CYP3A4 を時間依存的に阻害し、K_i 値が 4.70 ± 1.20 μM、K_{inact} 値が 2.44 ± 0.15 h^{-1}、CL_{inact} 値が 8.64 $min^{-1}mM^{-1}$ であった。

また、ピルトブルチニブは CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、及び CYP2C19 の誘導薬でもあった。

表 2.7.2.3-3 ピルトブルチニブの CYP 分子種に対する可逆性の阻害作用の評価

CYP450 Enzyme	IC_{50} (μM)	K_i (μM)	FDA/MHLWR-Value[a]	EMA R-Value[b]	Clinically Relevant DDI Possible
CYP1A2	> 60	> 30	1.02	0.02	Yes
CYP2B6	> 60	> 30	1.02	0.02	Yes
CYP2C8	12	11.7	1.05	0.05	Yes
CYP2C9	27	22.8	1.03	0.03	Yes
CYP2C19	> 60	>30	1.02	0.02	Yes
CYP2D6	> 60	> 30	1.02	0.02	Yes
CYP3A4	38	19[c]	1.03	0.02	Yes

Abbreviations: C_{max} = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; fu,mic = microsomal unbound fraction; fu,plasma = plasma unbound fraction; IC_{50} = drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect; K_i = intrinsic inhibition constant (in units of inhibitor concentration) that defines the affinity of a reversible inhibitor for an enzyme; $K_{i,u}$ = Unbound reversible inhibition constant; MHLW = Ministry of Health, Labour and Welfare; QD = once daily.

C_{max} = 6460 ng/mL for a 200 mg QD dose

$f_{u,plasma}$ = 0.04207

$f_{u,mic}$ = 0.9655 except for CYP2C8 where $f_{u,mic}$ = 0.9955

a: Static model risk indicated by an index ≥1.02, R-Value = $1 + (C_{max,u}/K_{i,u})$

b: Static model risk indicated by an index ≥0.02, R-Value = $C_{max,u}/K_{i,u}$

c: Also a time-dependent inhibitor

2.7.2.3.3.2.1.1 CYP の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響

ピルトブルチニブが CYP 分子種の活性を調整する可能性を検討するため、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、レパグリニド（CYP2C8 の基質）、カフェイン（CYP1A2 の基質）、S-ワ

ルファリン（CYP2C9 の基質）、及びオメプラゾール(CYP2C19 の基質）の PK に対する、ピルトブルチニブ反復投与の影響を評価する臨床試験を複数実施した。

LOXO-BTK-20008 試験（第 2.7.2.2.2.5.1 項）では、ピトブルチニブ 200 mg 経口投与と CYP3A4 の基質であるミダゾラムを静脈内投与又は経口投与で併用した。ミダゾラムを静脈内投与したときのミダゾラムの PK に対するピルトブルチニブの影響は軽微であったが、ミダゾラムを経口投与したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} はピルトブルチニブの併用によりそれぞれ約 70%及び 58%増加した。この結果から、ピルトブルチニブは主に腸管で CYP3A4 活性に対して弱い阻害作用を示すことが確認された。CYP3A に対する阻害作用は弱く、CYP の基質となる薬剤の処方に影響を及ぼすと考えられないため、ピルトブルチニブは CYP3A 基質の PK に対して臨床的に意味がある影響を及ぼさないと考えた。

LOXO-BTK-20010 試験（第 2.7.2.2.2.5.2 項）では、ピルトブルチニブ 200 mg 反復経口投与と、カフェイン（CYP1A2 の基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 の基質）とを併用投与した。カフェイン及び S-ワルファリンの PK には、ピルトブルチニブの併用による臨床的に意味がある影響は認められなかったことから、ピルトブルチニブは CYP1A2 及び CYP2C9 活性に臨床的に意味がある影響を及ぼさないことが示唆された。オメプラゾールはピルトブルチニブの併用により、AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）及び C_{max} がそれぞれ 56%及び 49%増加したことから、ピルトブルチニブは定常状態下で CYP2C19 活性に対する弱い阻害効果を持つことが示唆された。CYP2C19 に対する阻害作用は弱く、CYP の基質となる薬剤の処方に影響を及ぼすと考えられなかった。これらの結果から、ピルトブルチニブは CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、及び CYP2C19 基質の PK に対して臨床的に意味がある影響を及ぼさないと考えた。

LOXO-BTK-20016 試験（第 2.7.2.2.2.5.3 項）では、ピルトブルチニブは、200 mg 反復投与と、レパグリニド（CYP2C8 の基質）とを併用投与した。レパグリニドはピルトブルチニブの併用により、AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 130%及び約 98%増加し、ピルトブルチニブは定常状態下で CYP2C8 活性に阻害作用を示すことが確認された。そのため、相互作用を受けやすい CYP2C8 の基質とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした。

2.7.2.3.3.2.2 トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性

In vitro 試験（第 2.7.2.2.1.6.1 項）で、ピルトブルチニブは、P-gp 及び BCRP を阻害したが、臨床的に意味がある濃度で OAT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1、及び MATE2-K を阻害しなかった（表 2.7.2.3-4）。

P-gp 基質であるジゴキシン、BCRP 基質であるロスバスタチン、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である Coproporphyrin-1、並びに MATE1 基質である血清クレアチニンに対する、ピルトブルチニブ反復投与の影響を評価する臨床試験を複数実施した。

表 2.7.2.3-4 ピルトブルチニブのトランスポーター阻害の評価

Transporter	IC_{50} (μM)	FDA DDI Index	> FDA/MHLW DDI Cut-off	EMA DDI Index	> EMA DDI Cut-off
P-gp (intestinal)	6.0	278[a]	Yes	278[a]	Yes
P-gp (systemic)	6.0	2.24[b]	Yes	0.094[d]	Yes
BCRP (intestinal)	18.1	92.2[a]	Yes	92.2[a]	Yes
BCRP (systemic)	18.1	0.744[b]	Yes	0.031[d]	Yes
OATP1B1	21.0	1.036[c]	No	0.036[e]	No
OATP1B3	18.5	1.040[c]	No	0.040[e]	Yes
OCT1	>30	1.025[c]	No	0.025[e]	No
OCT2	26.1	0.022[d]	No	0.022[d]	Yes
OAT1	>30	0.019[d]	No	0.019[d]	No
OAT3	11.8	0.048[d]	No	0.048[d]	Yes
MATE1	11.8	0.048[d]	No	0.0.48[d]	Yes
MATE-2K	22.7	0.025[d]	No	0.025[d]	Yes

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; DDI = drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IC_{50} = drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE-2K = multidrug and toxin extrusion transporter 2-K; MHLW = Ministry of Health, Labour and Welfare; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT1 = organic cation transporter 1; OCT2 = organic cation transporter 2; P-gp = p-glycoprotein; QD = once daily.

Where: C_{max} = 6460 ng/mL for a 200 mg QD dose at steady state; Dose = 200 mg, f_u = 0.04207, k_a = 0.014 min^{-1}, F_aF_g = 0.8736, Q_h = 1500 ml/min, R_B = 0.79

a: I_2/IC_{50} where I_2 is equal to dose/250 mL

b: C_{max}/IC_{50}

c: $R = 1 + (f_{u,p}*I_{in,max}/IC_{50})$ where $I_{in,max} = C_{max} + (k_a*Dose*F_aF_g/Q_h/R_B)$

d: $C_{max,u}/IC_{50}$

e: $I_{in,max,u}/IC_{50}$

2.7.2.3.3.2.2.1 P-gp の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響

LOXO-BTK-20021 試験（第 2.7.2.2.2.5.4 項）では、ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与と P-gp の基質となる薬剤であるジゴキシンを併用したときの、ジゴキシンの PK への影響を評価した。その結果、ピルトブルチニブとの併用で、ジゴキシンの AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 17%及び 51%～55%増加した。定常状態下のピルトブルチニブにより、ジゴキシンの AUC_{tau} は 35%、C_{max} は 55%増加し、腎クリアランスは 12%低下した。

この結果から、ピルトブルチニブが腎近位尿細管の P-gp を阻害していると考えられ、腸管の P-gp の阻害作用は弱いと考えられた。そのため、相互作用を受けやすい P-gp の基質となる薬剤

とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした。

2.7.2.3.3.2.2.2 BCRP の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響

J2N-MC-JZNW 試験（第 2.7.2.2.2.5.5 項）では、ピルトブルチニブの単回及び反復投与と、BCRP の基質となる薬剤であるロスバスタチンの単独投与を併用したときの、ロスバスタチンの PK への影響を評価した。その結果、ピルトブルチニブとの併用で、ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} の GMR は 2.18～2.46 となり、ロスバスタチンの曝露量は統計学的に有意に増加した。ピルトブルチニブ 200 mg QD の反復投与により、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 140%及び 146%増加した。

この結果から、ピルトブルチニブに BCRP の阻害作用があることが示唆された。そのため、BCRP の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした。

2.7.2.3.3.2.2.3 OATP1B の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響

LOXO-BTK-20008 試験（第 2.7.2.2.2.5 項）では、OATP1B1 及び OATP1B3 の内因性の基質である Coproporphyrin-1 の PK を、ピルトブルチニブ 200 mg 単回投与前後及び定常状態下で評価した。血漿中 Coproporphyrin-1 濃度は、実臨床下で OATP1B1 及び OATP1B3 の活性阻害や遺伝子発現に敏感に反応することが示されている。したがって、Coproporphyrin-1 は、薬剤による OATP 阻害能の臨床的指標となる。ピルトブルチニブは血漿中 Coproporphyrin-1 の PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかったことから、ピルトブルチニブは in vivo で OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しないことが示された。

この結果から、ピルトブルチニブは OATP1B の基質となる薬剤の併用有無にかかわらず投与することができると考えた。

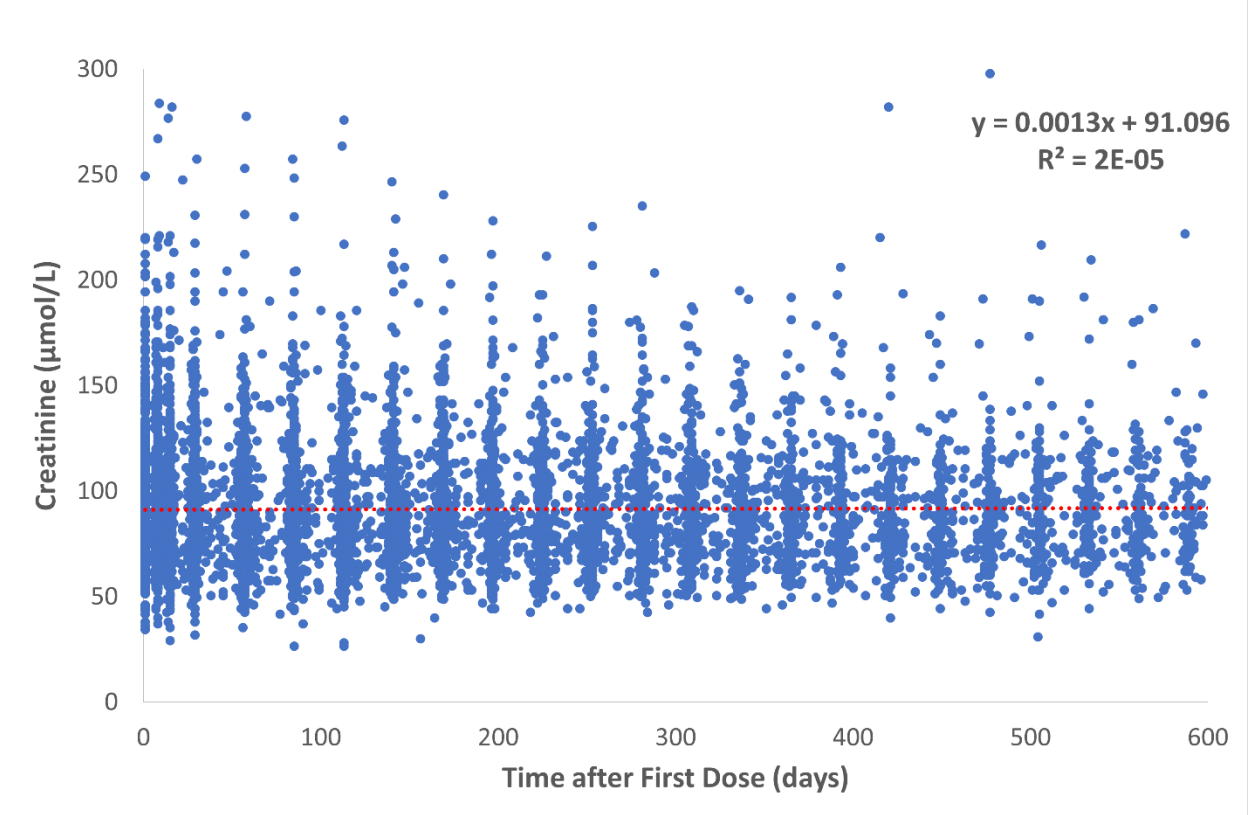
2.7.2.3.3.2.2.4 MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤に対するピルトブルチニブによる影響

18001 試験では、造血器腫瘍患者にピルトブルチニブ 25～300 mg QD を反復投与し、大部分の被験者で RP2D であるピルトブルチニブ 200 mg QD を投与した。18001 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日まで）の全被験者を対象として血清クレアチニン値の経時変化を評価し、ピルトブルチニブが MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性を評価した（図 2.7.2.3-8）。

MATE1 及び MATE2-K は、クレアチニン及びメトホルミンの腎分泌に関与する。In vivo で、メトホルミンのクリアランスに影響する選択的 MATE1 及び MATE2-K 阻害薬を使用したときに、クレアチニンとメトホルミンクリアランスが強い相関のある変化をすることがと報告されている（Lepist et al. 2016）。

18001 試験の被験者を対象とした解析で、ピルトブルチニブの投与では、血清クレアチニン値のベースラインからの変化は認められず、MATE1 又は MATE2-K の基質の PK に対する臨床的に意味がある影響を示さなかった。

この結果から、ピルトブルチニブは MATE の基質となる薬剤の併用有無にかかわらず投与することができると考えた。



Blue circles are individual observed data; red line is linear regression line.
Note: For graphical presentation purposes, the x axis is limited to 600 days and the y axis is limited to 300 µM.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 LOXO-BTK-18001 CSR

図 2.7.2.3-8　個々の被験者の測定時期ごとのクレアチニン濃度との関係（18001 試験）

2.7.2.3.4　曝露量-反応解析

2.7.2.3.4.1　造血器腫瘍患者（全体集団）での安全性及び有効性の曝露量-反応解析

18001 試験の被験者から得た有効性及び安全性のデータを用いて、曝露量-反応解析を行った。これらの解析の目的は、造血器腫瘍患者での安全かつ有効なピルトブルチニブ濃度の範囲を評価することであった。本解析の詳細を LOXO-305-DMPK-081 解析の報告書（第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report）に記述し、第 2.7.2.2.2.3.3 項に要約した。

ピルトブルチニブの推定曝露量と以下の有効性及び安全性の項目との間に、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

有効性	ORR
安全性	特定の有害事象の発現割合 （対象の有害事象：グレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードによらない高血圧）

また、年齢、性別、及び体重は、評価した安全性事象の発現割合及び治療に対する反応への影響が認められなかった。

なお、この曝露量-反応解析は、母集団 PK 解析に含まれる解析対象集団と同じカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の有効性及び安全性のデータを用いた。そのため、曝露量-反応解析の有効性の対象集団は G-PAS（第 2.7.3.1.5.1.2 項）、安全性の対象集団は OMTSAS（第 2.7.4.1.1.2.2.1 項）としている。

2.7.2.3.4.2 造血器腫瘍患者（日本人）での安全性及び有効性の曝露量-反応解析

第 2.7.2.2.2.3.3 項に示した曝露量-反応解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、日本人 21 例のデータ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータセットの 88%）を含めて総合的に評価している。また、第 2.7.2.3.2.3.1 項に示したとおり、日本人被験者のピルトブルチニブの曝露量（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）はほぼ外国人被験者（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での曝露量の個体間変動の範囲内に収まっており、明らかな差異はみられなかった。よって、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータセットを用いた新たな曝露量-反応解析は実施していない。

2.7.2.3.4.3 QTc 間隔の濃度-反応解析

LOXO-BTK-20011 試験（第 2.7.2.2.2.2.2 項）で、高用量ピルトブルチニブ 900 mg を単回経口投与したとき、心電図パラメータに対する臨床的に意味がある影響は認められなかった。濃度-QTc 解析に基づき、血漿中ピルトブルチニブ濃度が 25100 ng/mL までの範囲で、10 msec 超を指標とした ΔΔQTcF に対する影響は認められなかった。

以上より、ピルトブルチニブの曝露は QTc 間隔に影響を及ぼさないと考えた。

2.7.2.3.5 推奨用法及び用量

臨床薬理プログラムの目的の 1 つは、用量又は曝露量-反応解析の解析に基づき、ピルトブルチニブの推奨用法及び用量を裏付けることであり、これにより最適なベネフィット-リスクプロファイルが得られる。推奨用法及び用量を裏付ける PK プロファイル及び曝露量-反応解析データの要約を以下に記述する。

2.7.2.3.5.1 推奨用法及び用量とそれを裏付ける主な薬物動態プロファイル

18001 試験の第 1 相パートの終了時点で得られた PK、安全性、及び有効性のデータに基づき、ピルトブルチニブの RP2D を 200 mg QD と決定した。この用量は、18001 試験の第 2 相パートのすべての被験者の開始用量として選択され、ピルトブルチニブの単剤療法を受けている造血器腫瘍患者の集団で許容可能な安全性プロファイルを有することと、MCL の集団で意味のあるベネフィットを示すことが証明された。そのため、ピルトブルチニブの推奨市販用量を 200 mg QD 投与とした。

母集団 PK モデルでシミュレートした各投与量のピルトブルチニブの PK プロファイルを、in vitro でのタンパク結合率で調整した BTK に対する IC_{90} と比較することにより予測した。ピルトブルチニブ 100 mg QD 以上の投与量では、79%以上の被験者で、投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 90%超となるピルトブルチニブ濃度に達すると予測された。また、RP2D かつ推奨市販開始用量である 200 mg QD の投与では、投与間隔（24 時間）を通して 96%の患者で BTK 阻害率 90%超を超えると予測された。したがって、MCL へ 200 mg QD 投与の推奨開始用量でピルトブルチニブを経口投与することは、広範かつ持続的に BTK が阻害され、治療上のベネフィットが得られる用量であると予測した。

MCL での安全かつ有効な曝露量の範囲を評価するために実施した曝露量-反応解析より、ピルトブルチニブの幅広い治療域が同定された。18001 試験で検討したすべての用量での平均濃度範囲（25 mg QD 投与：平均 Cav,ss=399 ng/mL、300 mg QD 投与：平均 Cav,ss=6370 ng/mL）で、ピルトブルチニブの安全性プロファイルに変化は認められなかった。同様に、多くの MCL で、50～300 mg QD 投与（平均 Cav=848～6370 ng/mL）に相当する平均濃度で治療に対する同等の反応性が示された。第 2 相パートの被験者で、200 mg QD 投与の平均 Cav,ss が 3800 ng/mL であることを考慮すると、有効濃度の範囲は 200 mg QD 投与の推奨開始用量を投与された被験者の平均濃度の約 1/4 倍～2 倍であった。したがって、推奨開始用量である 200 mg QD でのピルトブルチニブの投与は、MCL にとって有効かつ安全な用量であると考えた。

また、広範な内因性及び外因性の要因（例えば、腎機能障害、CYP3A 阻害薬）に対してもピトブルチニブの推奨開始用量を調節する必要はなく、安全性や有効性の変化を伴うことなく柔軟に対応することができると考えた。

2.7.2.3.5.2 忍容性、内因性要因、及び外因性要因による推奨用法及び用量の調節の必要性

18001 試験のデータを用いて評価した曝露量-反応解析では、ピルトブルチニブは広範な曝露量で、忍容性が良好であり、MCL に意味のあるベネフィットをもたらすことを示している。曝露量が 1/4 倍の低値又は 2 倍の高値になっても、安全かつ有効なピルトブルチニブ濃度が維持されると予測した。そのため、有害事象により、推奨開始用量である 200 mg QD 投与から 100 mg QD 投与へ、さらに 100 mg QD 投与から 50 mg QD 投与へ投与量を減量しても、治療継続のベネフィットは十分に維持されると予測した。同様に、開始用量の 200 mg QD 投与でのピルトブルチニブの曝露量を最大 2 倍に増加させる又は最大 1/4 倍に減少させる内因性要因又は外因性要因（下表参照）があっても、ピルトブルチニブは用量を調節せずに使用できると考えた。

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験からなる臨床薬理データパッケージによって裏付けられた推奨用法及び用量を以下に示す。

食事の影響	ピルトブルチニブは食事摂取の有無及び食事内容にかかわらず投与できる
肝機能障害を有する被験者での使用	肝機能障害の重症度にかかわらず、肝機能障害の有無でピルトブルチニブの用量調節の必要はない
腎機能障害を有する被験者での使用	腎機能障害の重症度にかかわらず、腎機能障害の有無でピルトブルチニブの用量調節の必要はない
薬物相互作用をもつ薬剤との併用	● CYP 阻害薬との併用により、ピルトブルチニブの用量を調節する必要はない

	● 腸管、肝、又は腎トランスポーター阻害薬との併用により、ピルトブルチニブの用量を調節する必要はない

2.7.2.3.5.3 ピルトブルチニブと併用する他の薬剤による推奨用法及び用量の調節

CYP 酵素あるいは腸管、肝、又は腎トランスポーターの基質となる薬剤をピルトブルチニブと併用するときの、臨床薬理データパッケージに裏付けられる推奨用法及び用量を以下に示す。

CYP2C8 の基質となる薬剤との併用	ピルトブルチニブは中程度に CYP2C8 を阻害し、CYP2C8 基質の曝露量を増加させる可能性がある。CYP2C8 の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
P-gp の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは P-gp を阻害し、P-gp の基質の曝露量を増加させる可能性がある。相互作用を受けやすい P-gp の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
BCRP の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは BCRP を阻害し、BCRP の基質の曝露量を増加させる可能性がある。BCRP の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A の基質の PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさない。そのため、これらの基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用による用量調節の必要はない。
MATE1、MATE2-K、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは MATE1、MATE2-K、OATP1B1、又は OATP1B1 の内因性の基質の PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさない。そのため、これらのトランスポーターの基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用による用量調節の必要はない。

2.7.2.4 特別な試験

本項目に特別な試験は含まれない。

2.7.2.5 参考文献

European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. June 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. Accessed 09 June 2022.

Di L, Umland JP, Trapa PE, Maurer TS. Impact of recovery on fraction unbound using equilibrium dialysis. *J Pharm Sci.* 2012;101(3):1327–1335. https://doi.org/10.1002/jps.23013. Accessed June 13, 2023.

Lepist EI, Ray AS. Renal Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant?. *J Clin Pharmacol.* 2016;56 Suppl 7:S73-S81. https://doi.org/10.1002/jcph.735. Accessed June 09, 2023.

[MHLW] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 平成 30 年（2018 年）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3525&dataType=1. Accessed 09 June, 2023

US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical drug interaction studies—cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions: guidance for industry. January 2020. https://www.fda.gov/media/134581/download. Accessed 09 June, 2023.

Ramsden D, Fung C, Hariparsad N, et al. Perspectives from the Innovation and Quality Consortium Induction Working Group on Factors Impacting Clinical Drug-Drug Interactions Resulting from Induction: Focus on Cytochrome 3A Substrates. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(10):1206-1221. https://doi.org/10.1124/dmd.119.087270. Accessed June 09, 2023.