ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.2　LOXO-BTK-20007 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 9
2.7.6.2.1　試験概要 9
2.7.6.2.2　試験成績 15
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 15
2.7.6.2.2.1.1　被験者の内訳 15
2.7.6.2.2.1.2　解析対象集団 16
2.7.6.2.2.2　被験者背景 16
2.7.6.2.2.3　曝露状況 16
2.7.6.2.2.4　薬物動態 17
2.7.6.2.2.4.1　パート 1：血漿中ピルトブルチニブ、血漿中及び全血中総放射能の薬物動態 17
2.7.6.2.2.4.2　パート 1：マスバランス及び排泄 18
2.7.6.2.2.4.3　パート 1：代謝物プロファイル及び特性の評価 18
2.7.6.2.2.4.4　パート 2：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薬物動態 19
2.7.6.2.2.4.5　パート 2：マスバランス及び排泄 21
2.7.6.2.2.5　安全性 22
2.7.6.2.2.5.1　有害事象 22
2.7.6.2.2.5.2　死亡 24
2.7.6.2.2.5.3　重篤な有害事象 24
2.7.6.2.2.5.4　有害事象による投与中止 24
2.7.6.2.2.5.5　臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 24
2.7.6.2.3　結論 25
2.7.6.3　LOXO-BTK-20014 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項） 29
2.7.6.3.1　試験概要 29
2.7.6.3.2　試験成績 33
2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 33
2.7.6.3.2.1.1　被験者の内訳 33
2.7.6.3.2.1.2　解析対象集団 33
2.7.6.3.2.2　被験者背景 33
2.7.6.3.2.3　曝露状況 33
2.7.6.3.2.4　薬物動態 34
2.7.6.3.2.4.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事（標準食）の影響 37
2.7.6.3.2.4.2　ピルトブルチニブの薬物動態に対するオメプラゾールの影響 37
2.7.6.3.2.5　安全性 37
2.7.6.3.2.5.1　有害事象 37
2.7.6.3.2.5.2　死亡 38
2.7.6.3.2.5.3　重篤な有害事象 38
2.7.6.3.2.5.4　有害事象による投与中止 38
2.7.6.3.2.5.5　臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 39
2.7.6.3.3　結論 39
2.7.6.4　LOXO-BTK-20009 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.3 項） 42
2.7.6.4.1　試験概要 42
2.7.6.4.2　試験成績 45
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 45
2.7.6.4.2.1.1　被験者の内訳 45
2.7.6.4.2.1.2　解析対象集団 45

2.7.6.4.2.2 被験者背景 45
2.7.6.4.2.3 曝露状況 46
2.7.6.4.2.4 薬物動態 46
2.7.6.4.2.4.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響 48
2.7.6.4.2.5 安全性 48
2.7.6.4.2.5.1 有害事象 48
2.7.6.4.2.5.2 死亡 49
2.7.6.4.2.5.3 重篤な有害事象 49
2.7.6.4.2.5.4 有害事象による投与中止 50
2.7.6.4.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 50
2.7.6.4.3 結論 50
2.7.6.5 LOXO-BTK-21050 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 53
2.7.6.5.1 試験概要 53
2.7.6.5.2 試験成績 56
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 56
2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳 56
2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団 56
2.7.6.5.2.2 被験者背景 56
2.7.6.5.2.3 曝露状況 57
2.7.6.5.2.4 薬物動態 57
2.7.6.5.2.5 安全性 58
2.7.6.5.2.5.1 有害事象 58
2.7.6.5.2.5.2 死亡 59
2.7.6.5.2.5.3 重篤な有害事象 59
2.7.6.5.2.5.4 有害事象による投与中止 59
2.7.6.5.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 59
2.7.6.5.3 結論 60
2.7.6.6 LOXO-BTK-20017 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 63
2.7.6.6.1 試験概要 63
2.7.6.6.2 試験成績 67
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 67
2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳 67
2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団 67
2.7.6.6.2.2 被験者背景 67
2.7.6.6.2.3 曝露状況 67
2.7.6.6.2.4 薬物動態 68
2.7.6.6.2.5 安全性 69
2.7.6.6.2.5.1 有害事象 69
2.7.6.6.2.5.2 死亡 71
2.7.6.6.2.5.3 重篤な有害事象 71
2.7.6.6.2.5.4 有害事象による投与中止 71
2.7.6.6.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見 72
2.7.6.6.3 結論 72
2.7.6.7 LOXO-BTK-20012 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 77
2.7.6.7.1 試験概要 77
2.7.6.7.2 試験成績 81
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 81
2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳 81
2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団 81
2.7.6.7.2.2 被験者背景 81
2.7.6.7.2.3 曝露状況 84
2.7.6.7.2.4 薬物動態 84

2.7.6.7.2.4.1 Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群での薬物動態 84
2.7.6.7.2.5 安全性 91
2.7.6.7.2.5.1 有害事象 91
2.7.6.7.2.5.2 死亡 93
2.7.6.7.2.5.3 重篤な有害事象 93
2.7.6.7.2.5.4 有害事象による投与中止 93
2.7.6.7.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 93
2.7.6.7.3 結論 93
2.7.6.8 LOXO-BTK-20013 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項） 98
2.7.6.8.1 試験概要 98
2.7.6.8.2 試験成績 103
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 103
2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳 103
2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団 103
2.7.6.8.2.2 被験者背景 103
2.7.6.8.2.3 曝露状況 105
2.7.6.8.2.4 薬物動態 105
2.7.6.8.2.5 安全性 109
2.7.6.8.2.5.1 有害事象 109
2.7.6.8.2.5.2 死亡 111
2.7.6.8.2.5.3 重篤な有害事象 111
2.7.6.8.2.5.4 有害事象による投与中止 111
2.7.6.8.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 112
2.7.6.8.3 結論 112
2.7.6.9 LOXO-BTK-20006 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 114
2.7.6.9.1 試験概要 114
2.7.6.9.2 試験成績 119
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 119
2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳 119
2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団 119
2.7.6.9.2.2 被験者背景 120
2.7.6.9.2.3 曝露状況 120
2.7.6.9.2.4 薬物動態 121
2.7.6.9.2.4.1 パート 1：イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬） 121
2.7.6.9.2.4.1.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対するイトラコナゾール反復投与の影響 121
2.7.6.9.2.4.2 パート 2：リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬） 123
2.7.6.9.2.4.2.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対するリファンピシン単回投与の影響 123
2.7.6.9.2.4.2.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響 125
2.7.6.9.2.5 安全性 125
2.7.6.9.2.5.1 有害事象 125
2.7.6.9.2.5.2 死亡 128
2.7.6.9.2.5.3 重篤な有害事象 129
2.7.6.9.2.5.4 有害事象による投与中止 129
2.7.6.9.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 129
2.7.6.9.3 結論 129
2.7.6.10 LOXO-BTK-20008 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 134
2.7.6.10.1 試験概要 134
2.7.6.10.2 試験成績 140

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 140
2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳 140
2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団 140
2.7.6.10.2.2 被験者背景 140
2.7.6.10.2.3 曝露状況 141
2.7.6.10.2.4 薬物動態 141
2.7.6.10.2.4.1 ミダゾラムの薬物動態 141
2.7.6.10.2.4.1.1 ミダゾラムの静脈内投与時の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 143
2.7.6.10.2.4.1.2 ミダゾラムの経口投与時の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 146
2.7.6.10.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態：単回経口投与時及び反復経口投与時 149
2.7.6.10.2.4.3 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態 151
2.7.6.10.2.4.3.1 Coproporphyrin-1 の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 151
2.7.6.10.2.4.3.2 Coproporphyrin-3 の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 154
2.7.6.10.2.5 安全性 157
2.7.6.10.2.5.1 有害事象 157
2.7.6.10.2.5.2 死亡 160
2.7.6.10.2.5.3 重篤な有害事象 160
2.7.6.10.2.5.4 有害事象による投与中止 160
2.7.6.10.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 160
2.7.6.10.3 結論 160
2.7.6.11 LOXO-BTK-20010 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項） 166
2.7.6.11.1 試験概要 166
2.7.6.11.2 試験成績 171
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 171
2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳 171
2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団 171
2.7.6.11.2.2 被験者背景 171
2.7.6.11.2.2.1 人口統計学的特性 171
2.7.6.11.2.2.2 遺伝子型 172
2.7.6.11.2.3 曝露状況 172
2.7.6.11.2.4 薬物動態 172
2.7.6.11.2.4.1 カフェインの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 172
2.7.6.11.2.4.2 パラキサンチンの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 174
2.7.6.11.2.4.3 オメプラゾールの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 176
2.7.6.11.2.4.4 S-ワルファリンの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 177
2.7.6.11.2.4.5 ピルトブルチニブの薬物動態 179
2.7.6.11.2.5 安全性 179
2.7.6.11.2.5.1 有害事象 179
2.7.6.11.2.5.2 死亡 182
2.7.6.11.2.5.3 重篤な有害事象 182
2.7.6.11.2.5.4 有害事象による投与中止 182
2.7.6.11.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 182
2.7.6.11.3 結論 182
2.7.6.12 LOXO-BTK-20016 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項） 187
2.7.6.12.1 試験概要 187
2.7.6.12.2 試験成績 191
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 191
2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳 191
2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団 191

2.7.6.12.2.2 被験者背景 192
2.7.6.12.2.3 曝露状況 192
2.7.6.12.2.4 薬物動態 192
2.7.6.12.2.4.1 レパグリニドの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 192
2.7.6.12.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態 194
2.7.6.12.2.5 安全性 195
2.7.6.12.2.5.1 有害事象 195
2.7.6.12.2.5.2 死亡 197
2.7.6.12.2.5.3 重篤な有害事象 197
2.7.6.12.2.5.4 有害事象による投与中止 197
2.7.6.12.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 198
2.7.6.12.3 結論 198
2.7.6.13 LOXO-BTK-20021 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.5 項） 202
2.7.6.13.1 試験概要 202
2.7.6.13.2 試験成績 207
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 207
2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳 207
2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団 207
2.7.6.13.2.2 被験者背景 207
2.7.6.13.2.3 曝露状況 208
2.7.6.13.2.4 薬物動態 208
2.7.6.13.2.4.1 ジゴキシンの薬物動態 208
2.7.6.13.2.4.1.1 ジゴキシンの薬物動態に対するピルトブルチニブ単回投与の影響 209
2.7.6.13.2.4.1.2 ジゴキシンの薬物動態に対するピルトブルチニブ反復投与の影響 210
2.7.6.13.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態 212
2.7.6.13.2.5 安全性 213
2.7.6.13.2.5.1 有害事象 213
2.7.6.13.2.5.2 死亡 216
2.7.6.13.2.5.3 重篤な有害事象 216
2.7.6.13.2.5.4 有害事象による投与中止 217
2.7.6.13.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 217
2.7.6.13.3 結論 217
2.7.6.14 J2N-MC-JZNW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.6 項） 222
2.7.6.14.1 試験概要 222
2.7.6.14.2 試験成績 226
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 226
2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳 226
2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団 226
2.7.6.14.2.2 被験者背景 226
2.7.6.14.2.3 薬物動態 228
2.7.6.14.2.3.1 ロスバスタチンの薬物動態 228
2.7.6.14.2.3.2 ピルトブルチニブの薬物動態 232
2.7.6.14.2.4 安全性 232
2.7.6.14.2.4.1 有害事象 232
2.7.6.14.2.4.2 死亡 233
2.7.6.14.2.4.3 重篤な有害事象 233
2.7.6.14.2.4.4 有害事象による投与中止 233
2.7.6.14.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見 233
2.7.6.14.3 結論 234
2.7.6.15 LOXO-BTK-20011 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 242

2.7.6.15.1 試験概要 242
2.7.6.15.2 試験成績 246
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 246
2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳 246
2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団 247
2.7.6.15.2.2 被験者背景 247
2.7.6.15.2.3 曝露状況 249
2.7.6.15.2.4 薬物動態 249
2.7.6.15.2.4.1 ピルトブルチニブの薬物動態 249
2.7.6.15.2.4.2 モキシフロキサシンの薬物動態 249
2.7.6.15.2.5 心臓力学解析 250
2.7.6.15.2.5.1 ベースライン時の心電図パラメータ 250
2.7.6.15.2.5.2 ヒステリシス効果の評価 250
2.7.6.15.2.5.3 血漿中ピルトブルチニブ濃度-QTc 関係（主要モデル） 251
2.7.6.15.2.5.4 HR に対する影響 252
2.7.6.15.2.5.5 中心傾向の解析及びカテゴリカル解析 253
2.7.6.15.2.5.6 心臓伝導に対する影響 253
2.7.6.15.2.5.7 分析感度 253
2.7.6.15.2.6 安全性 254
2.7.6.15.2.6.1 有害事象 254
2.7.6.15.2.6.2 死亡 257
2.7.6.15.2.6.3 重篤な有害事象 257
2.7.6.15.2.6.4 有害事象による投与中止 257
2.7.6.15.2.6.5 臨床検査値 257
2.7.6.15.2.6.6 バイタルサイン 257
2.7.6.15.2.6.7 12 誘導心電図 257
2.7.6.15.2.6.8 身体所見 258
2.7.6.15.3 結論 258
2.7.6.16 LOXO-BTK-18001 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項、第 5.3.5.2.2 項、第 5.3.5.2.3 項） 263
2.7.6.16.1 試験概要 263
2.7.6.16.2 試験成績（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 275
2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 275
2.7.6.16.2.1.1 被験者の内訳 275
2.7.6.16.2.1.1.1 OMTSAS 275
2.7.6.16.2.1.1.2 EAS 276
2.7.6.16.2.1.1.2.1 MCL 患者 276
2.7.6.16.2.1.2 解析対象集団 276
2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性 277
2.7.6.16.2.2.1 OMTSAS 277
2.7.6.16.2.2.2 EAS 277
2.7.6.16.2.2.2.1 MCL 患者 278
2.7.6.16.2.3 ベースラインの疾患特性 280
2.7.6.16.2.3.1 OMTSAS 280
2.7.6.16.2.3.2 EAS 281
2.7.6.16.2.3.2.1 MCL 患者 281
2.7.6.16.2.4 有効性 285
2.7.6.16.2.4.1 BOR 及び ORR 285
2.7.6.16.2.4.2 DOR 286
2.7.6.16.2.4.3 TTR 及び最良奏効までの期間（time to best response：TTBR） 288
2.7.6.16.2.4.4 PFS 290
2.7.6.16.2.4.5 OS 292
2.7.6.16.2.5 薬物動態 294

2.7.6.16.2.5.1 ピルトブルチニブの薬物動態 294
2.7.6.16.2.5.2 代謝物 M1 の薬物動態 296
2.7.6.16.2.6 曝露状況 297
2.7.6.16.2.6.1 第 2 相推奨用量の決定 299
2.7.6.16.2.6.2 用量変更 299
2.7.6.16.2.7 安全性 301
2.7.6.16.2.7.1 有害事象 301
2.7.6.16.2.7.1.1 有害事象の内訳 301
2.7.6.16.2.7.1.2 比較的多く認められた有害事象 304
2.7.6.16.2.7.1.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 304
2.7.6.16.2.7.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 307
2.7.6.16.2.7.1.2.3 重症度別の有害事象 307
2.7.6.16.2.7.1.3 死亡 308
2.7.6.16.2.7.1.4 重篤な有害事象 309
2.7.6.16.2.7.1.5 有害事象による投与中止 309
2.7.6.16.2.7.1.6 有害事象による投与変更 309
2.7.6.16.2.7.1.6.1 治験薬の休薬に至った TEAE 309
2.7.6.16.2.7.1.6.2 治験薬の減量に至った TEAE 310
2.7.6.16.2.7.2 注目すべき有害事象 310
2.7.6.16.2.7.2.1 感染症 312
2.7.6.16.2.7.2.2 出血（『表在性挫傷』及び『表在性挫傷を除く出血』を含む） 312
2.7.6.16.2.7.2.3 血球減少症（特に『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』） 312
2.7.6.16.2.7.2.4 心房細動又は心房粗動 313
2.7.6.16.2.7.3 他の重要な有害事象 313
2.7.6.16.2.7.3.1 臨床的に重要と考えられる事象 313
2.7.6.16.2.7.3.2 COVID-19 関連事象 315
2.7.6.16.2.7.4 臨床検査値 315
2.7.6.16.2.7.4.1 血液学的検査 315
2.7.6.16.2.7.4.1.1 好中球数 315
2.7.6.16.2.7.4.1.2 リンパ球数 316
2.7.6.16.2.7.4.1.3 ヘモグロビン 316
2.7.6.16.2.7.4.1.4 血小板数 316
2.7.6.16.2.7.4.2 生化学検査 316
2.7.6.16.2.7.4.2.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） 316
2.7.6.16.2.7.4.2.2 アルカリホスファターゼ（ALP） 317
2.7.6.16.2.7.4.2.3 ビリルビン 317
2.7.6.16.2.7.4.2.4 クレアチニン 317
2.7.6.16.2.7.4.2.5 リパーゼ 317
2.7.6.16.2.7.4.2.6 乳酸脱水素酵素（LDH） 318
2.7.6.16.2.7.5 バイタルサイン 318
2.7.6.16.2.7.6 身体所見及び他の検査項目 318
2.7.6.16.2.7.6.1 ECOG PS 318
2.7.6.16.2.7.6.2 心電図 318
2.7.6.16.2.8 結論 318
2.7.6.16.3 試験成績（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 320
2.7.6.16.3.1 解析対象集団 320
2.7.6.16.3.2 被験者の内訳 320
2.7.6.16.3.3 人口統計学的特性 324
2.7.6.16.3.4 ベースラインの疾患特性 327

2.7.6.16.3.5 有効性 330
2.7.6.16.3.5.1 BOR 及び ORR 330
2.7.6.16.3.5.2 DOR 332
2.7.6.16.3.5.3 TTR 及び TTBR 337
2.7.6.16.3.5.4 PFS 344
2.7.6.16.3.5.5 OS 349
2.7.6.16.3.6 安全性 352
2.7.6.16.3.6.1 曝露状況 352
2.7.6.16.3.6.2 有害事象の内訳 356
2.7.6.16.3.6.3 比較的多く認められた有害事象 356
2.7.6.16.3.6.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 356
2.7.6.16.3.6.3.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 357
2.7.6.16.3.6.4 死亡 357
2.7.6.16.3.6.5 重篤な有害事象 358
2.7.6.16.3.6.6 有害事象による投与中止 358
2.7.6.16.3.6.7 有害事象による投与変更 358
2.7.6.16.3.6.7.1.1 治験薬の休薬に至った TEAE 358
2.7.6.16.3.6.7.1.2 治験薬の減量に至った TEAE 359
2.7.6.16.3.7 結論 359
2.7.6.16.4 試験概要（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 361
2.7.6.16.4.1 解析対象集団 361
2.7.6.16.4.2 被験者の内訳 362
2.7.6.16.4.2.1 J-OMTSAS 362
2.7.6.16.4.2.2 J-MEAS 362
2.7.6.16.4.2.3 J-MSAS 362
2.7.6.16.4.2.4 Japan Dose Confirmation Set 362
2.7.6.16.4.3 人口統計学的特性 366
2.7.6.16.4.3.1 J-OMTSAS 366
2.7.6.16.4.3.2 J-MEAS 366
2.7.6.16.4.3.3 J-MSAS 366
2.7.6.16.4.4 ベースラインの疾患特性 369
2.7.6.16.4.4.1 J-OMTSAS 369
2.7.6.16.4.4.2 J-MEAS 369
2.7.6.16.4.4.3 J-MSAS 369
2.7.6.16.4.5 有効性 372
2.7.6.16.4.6 薬物動態 373
2.7.6.16.4.6.1 血漿中ピルトブルチニブ濃度 373
2.7.6.16.4.6.2 ピルトブルチニブの薬物動態 374
2.7.6.16.4.7 安全性 377
2.7.6.16.4.7.1 曝露状況 377
2.7.6.16.4.7.2 用量変更 378
2.7.6.16.4.7.3 有害事象の内訳 380
2.7.6.16.4.7.4 比較的多く認められた有害事象 383
2.7.6.16.4.7.4.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 383
2.7.6.16.4.7.4.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 385
2.7.6.16.4.7.4.3 重症度別の有害事象 385
2.7.6.16.4.7.5 死亡 388
2.7.6.16.4.7.6 重篤な有害事象 388
2.7.6.16.4.7.7 有害事象による投与中止 388
2.7.6.16.4.7.8 有害事象による投与変更 388
2.7.6.16.4.7.8.1 治験薬の休薬に至った TEAE 388
2.7.6.16.4.7.8.2 治験薬の減量に至った TEAE 389
2.7.6.16.4.7.9 注目すべき有害事象 389

2.7.6.16.4.7.9.1 感染症 390
2.7.6.16.4.7.9.2 出血（『表在性挫傷』及び『表在性挫傷を除く出血』を含む） 391
2.7.6.16.4.7.9.3 血球減少症（特に『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』） 391
2.7.6.16.4.7.9.4 心房細動又は心房粗動 392
2.7.6.16.4.7.10 臨床的に重要と考えられる事象 392
2.7.6.16.4.8 臨床検査値 393
2.7.6.16.4.8.1 生化学検査及び肝機能検査 393
2.7.6.16.4.8.2 血液学的検査 393
2.7.6.16.4.9 結論 393

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6-1.　臨床試験一覧表

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
マスバランス及びバイオアベイラビリティ試験								
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20007	第 5.3.1.1.1 項	パート 1 [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのマスバランス及び消失経路の検討、代謝物の同定及び特性の評価 パート 2 ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与とともに[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）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評価、並びに[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中及び糞中排泄率の評価	非盲検、非無作為化、2 パート試験	パート 1 [^{14}C]-Pirto 200 mg（約 200 µCi）単回経口投与 パート 2 Pirto 200 mg 単回経口投与後、[^{14}C]- Pirto 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）を単回静脈内投与	パート 1 4 例 パート 2 5 例	健康被験者 ・男性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20014	第 5.3.1.1.2 項	ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響の評価 プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）の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薬物動態に対する胃内 pH 変化の影響の評価	非盲検、無作為化、2 群 3 期クロスオーバー試験	Day 1 又は Day 8 Pirto 200 mg 単回経口投与（空腹時又は標準食の食後） Day 15～17 OPZ 40 mg QD 経口投与 Day 18 Pirto 200 mg を OPZ 40 mg 併用下で単回経口投与	10 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20009	第 5.3.1.1.3 項	ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響の評価	非盲検、無作為化、2 群クロスオーバー試験	Day 1 又は Day 8 Pirto 200 mg 単回経口投与（空腹時又は高脂肪食の食後）	20 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-21050	第 5.3.1.2.1 項	ピルトブルチニブ単回経口投与による、臨床試験用の製造ロットのピルトブルチニブ錠剤（R ロット錠、Reference）と市販用製剤の溶出速度の遅い製造ロットのピルトブルチニブ錠剤（T ロット錠、Test）の相対的バイオアベイラビリティの評価	非盲検、無作為化、2 群クロスオーバー試験	Day 1 又は Day 8 Pirto 200 mg 単回経口投与（T ロット錠又は R ロット錠）	28 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.0～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
健康被験者における薬物動態試験								
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20017	第 5.3.3.1.1 項	ピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の評価	非盲検、単回投与、用量漸増試験	コホート 1 Pirto 300 mg 単回経口投与 コホート 2 Pirto 600 mg 単回経口投与 コホート 3 Pirto 800 mg 単回経口投与 コホート 4 Pirto 900 mg 単回経口投与	24 例 （各コホート 6 例）	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
内因性要因を検討した薬物動態試験								
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20012	第 5.3.3.3.1 項	軽度、中等度、又は重度肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常肝機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	Pirto 200 mg 単回経口投与	36 例 ・対照被験者 14 例 ・軽度肝機能障害 8 例 ・中等度肝機能障害 8 例 ・重度肝機能障害 6 例	正常肝機能の被験者、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～75 歳 ・BMI 18.5～40.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20013	第 5.3.3.3.2 項	腎機能障害を有する成人被験者、並びに正常腎機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	Pirto 200 mg 単回経口投与	16 例 ・対照被験者 8 例 ・重度腎機能障害 8 例	正常腎機能の被験者、又は重度の腎機能障害を有する被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～75 歳 ・BMI 18.5～40.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した薬物動態試験								
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20006	第 5.3.3.4.1 項	パート 1 イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）の反復経口投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価 パート 2 リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）の反復投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価	非盲検、2 期、固定投与順の 2 パート試験	パート 1 Day 1： Pirto 200 mg 単回経口投与 Day 8： ITCZ 200 mg BID 経口投与 Day 9～18： ITCZ 200 mg QD 経口投与 Day 12： ITCZ 200 mg とともに Pirto 200 mg 単回経口投与 パート 2 Day 1： Pirto 200 mg 単回経口投与 Day 8～23： RFP 600 mg QD 経口投与 Day 8 及び Day 17： RFP 600 mg とともに Pirto 200 mg 単回経口投与	27 例 ・パート 1：15 例 ・パート 2：12 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20008	第 5.3.3.4.2 項	ピルトブルチニブの反復経口投与がミダゾラムの単回経口投与時及び単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価	非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験	1 期目 Day 1： MDZ 250 µg 単回静脈内投与 Day 3： MDZ 500 µg 単回経口投与 2 期目 Day 5～17： Pirto 200 mg QD 経口投与 Day 15： Pirto 200 mg 経口投与の 2 時間後に MDZ 250 µg 単回静脈内投与 Day 17： Pirto 200 mg 経口投与の直後に MDZ 500 µg 単回経口投与	15 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20010	第 5.3.3.4.3 項	ピルトブルチニブの反復経口投与がプローブ薬剤カクテルを単回経口投与したときのカフェイン（CYP1A2 基質）及び代謝物のパラキサンチン、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の薬物動態に及ぼす影響を評価	非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験	1 期目 Day 1： プローブ薬剤カクテル単回経口投与 2 期目 Day 6～19： Pirto 200 mg QD 経口投与 Day 15： Pirto 200 mg とともにプローブ薬剤カクテルを単回経口投与 ＜プローブ薬剤カクテル＞ カフェイン 200 mg、オメプラゾール 40 mg、及びワルファリン 10 mg	16 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20016	第 5.3.3.4.4 項	ピルトブルチニブの反復経口投与がレパグリニドの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	Day 1： RPG 0.5 mg 単回経口投与 Day 2～11： Pirto 200 mg QD 経口投与 Day 12： Pirto 200 mg とともに RPG 0.5 mg を単回経口投与	16 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20021	第 5.3.3.4.5 項	ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与がジゴキシン（P-gp 基質）の反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	Day 1： DIG 0.25 mg BID 経口投与 Day 2～16： DIG 0.25 mg QD 経口投与 Day 8～16： DIG 0.25 mg とともに Pirto 200 mg を経口投与	15 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書
第 1 相試験（参考資料）	J2N-MC-JZNW	第 5.3.3.4.6 項	ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響の評価	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	Day 1： ROS 20 mg 単回経口投与 Day 6： Pirto 200 mg とともに ROS 20 mg を単回経口投与 Day 7～12： Pirto 200 mg QD 経口投与 Day 13： Pirto 200 mg とともに ROS 20 mg を単回経口投与 Day 14～17： Pirto 200 mg QD 経口投与	32 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2 ・体重 50 kg 以上	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
QT/QTc 間隔に対する影響を評価した試験								
第 1 相試験（参考資料）	LOXO-BTK-20011	第 5.3.4.1.1 項	ピルトブルチニブの臨床用量を上回る用量による QTc 間隔に対する影響の評価	単回投与、無作為化、部分的二重盲検（ピルトブルチニブとプラセボの二重盲検、モキシフロキサシンは非盲検）、プラセボ及び陽性対照、3 期クロスオーバー試験	投与 A Pirto 900 mg 単回経口投与 投与 B PBO 単回経口投与 投与 C MFLX 400 mg 単回経口投与	31 例	健康被験者 ・男性及び女性 ・年齢 18～55 歳 ・BMI 18.5～32.0 kg/m^2	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する非対照試験								
第 1/2 相試験（評価資料）	LOXO-BTK-18001	第 5.3.5.2.1 項 第 5.3.5.2.2 項 第 5.3.5.2.3 項	【単剤療法】 ＜第 1 相パート＞ 用量漸増パート及び拡大パート 前治療歴のある慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫又は B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるピルトブルチニブ経口剤の最大耐量及び RP2D の決定 日本での第 1 相パート 日本国外で決定されたピルトブルチニブの RP2D の安全性プロファイル及び忍容性の日本人患者での確認 ＜第 2 相パート＞ ピルトブルチニブの抗腫瘍活性（IRC による ORR）の予備的な評価 【併用療法】 ＜第 1b 相パート＞ ピルトブルチニブとベネトクラクスの併用、及びピルトブルチニブとベネトクラクス及びリツキシマブの併用の安全性の評価	以下のパートで構成される非盲検、多施設共同試験 【単剤療法】 第 1 相の用量漸増パート及び拡大パート 日本での第 1 相パート 第 2 相パート 【併用療法】 第 1b 相パート	【単剤療法】 第 1 相用量漸増パート及び拡大パート Pirto 25、50、100、150、200、250、及び 300 mg QD 投与 日本での第 1 相パート Pirto 200 mg QD 投与 第 2 相パート Pirto 200 mg QD 投与 【併用療法】 第 1b 相パート Pirto 200 mg QD 投与 A 群：ベネトクラクス併用 B 群：ベネトクラクス+リツキシマブ併用	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ 【単剤療法】 725 例 【併用療法】 25 例 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ 【単剤療法】 618 例 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ 【単剤療法】 29 例（日本人）	【単剤療法】 組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍（CLL/SLL、WM、NHL など）を有し、併用又は連続的に投与を受けた 2 種類以上の標準治療法が無効、又は不耐であった患者、あるいは BTK 阻害剤の初回治療が承認されている場合は、BTK 阻害剤を含む 1 種類の治療法による前治療歴がある患者 【併用療法】 組織学的に確認された再発又は難治性の CLL/SLL を有し、ベネトクラクスが適切なサルベージ療法となる患者、又はベネトクラクスとリツキシマブ併用が適切なサルベージ療法となる患者	継続中 中間報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ） 補遺版報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ） 補遺版報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

略語：CLL=慢性リンパ性白血病; BMI=body mass index; CYP=シトクロム P450; DIG=ジゴキシン; IRC=独立評価委員会; MDZ=ミダゾラム; MFLX=モキシフロキサシン; NHL=非ホジキンリンパ腫; OPZ=オメプラゾール; PBO=プラセボ; Pirto=ピルトブルチニブ; P-gp=P-糖タンパク質; ROS=ロスバスタチン; RP2D=第 2 相推奨用量; RPG=レパグリニド; SLL=小リンパ球性リンパ腫; WM=ワルデンストレームマクログロブリン血症

2.7.6.2　LOXO-BTK-20007 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.2.1　試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

<u>パート 1</u>

- 健康男性被験者に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与したときの[^{14}C]-ピルトブルチニブのマスバランス及び消失経路を検討すること。
- [^{14}C]-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薬物動態を評価すること。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの全血中及び血漿中の総放射能濃度を検討すること。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中回収率を検討すること。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中、尿中、及び糞中でのピルトブルチニブの代謝物を同定し、特性を評価すること。

<u>パート 2</u>

- ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与するとともに[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 μg 未満（約 1 μCi：マイクロトレーサー）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（F）を検討すること。
- ピルトブルチニブを単回経口投与するとともに[^{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及び[^{14}C]-ピルトブルチニブの薬物動態を評価すること。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブを静脈内投与したときの総放射能の血漿中濃度を評価すること。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブを静脈内投与したときの[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中排泄率を評価すること。

- [^{14}C]-ピルトブルチニブを静脈内投与したときの[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の糞中排泄率を評価すること。

＜副次目的＞

パート 1

- 健康男性被験者に[^{14}C]-ピルトブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

パート 2

- 健康男性被験者にピルトブルチニブ及び[^{14}C]-ピルトブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、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、及び排泄、並びに絶対的バイオアベイラビリティを評価する、非盲検、非無作為化、2 パート試験であった。パート 1 の被験者はパート 2 には参加せず、パート 2 の被験者はパート 1 に参加しなかった。パート 1 とパート 2 はそれぞれ独立し、順序立てて実施はしなかった。

パート 1 は、ピルトブルチニブの吸収、代謝、及び排泄を評価すること、ピルトブルチニブの代謝物を同定し、特性を明らかにすること、並びに[^{14}C]-ピルトブルチニブの安全性及び忍容性を評価することを目的として計画された。パート 1 の被験者には、経口溶液として[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）を単回経口投与した。

パート 2 は、ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティを検討すること、総放射能の血漿中濃度を評価すること、[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中排泄率及び糞中排泄率を評価すること、並びにピルトブルチニブ及び[^{14}C]-ピルトブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価することを目的として計画された。パート 2 の被験者には、ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与し、2 時間後に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）を約 2 分間かけて単回静脈内投与した。

パート 1 では放射能及び代謝物、パート 2 ではピルトブルチニブ及び[^{14}C]-ピルトブルチニブの評価用検体採取が完了した被験者を、治験完了とした。

パート 1

スクリーニング期間の後、被験者は適格性の確認及び治験手順の理解のため、Day −1 に実施医療機関に入院した。前日夜からの 10 時間以上の絶食下の Day 1 の朝に、被験者に経口溶液として[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）を単回経口投与した。被験者は入院時（Day −1）から退院時（Day 12 から Day 22 の間）まで実施医療機関に入院した。被験者は、Day 12 から Day 22 までの間に放射能の回収が以下に定めたすべての基準（退院基準）に達した場合、退院手順の完了後、実施医療機関から退院した。

- 連続する 2 時点の検体の血漿中の放射能が定量値下限未満であった。
- 90%以上の投与放射能が回収された。

- 糞検体が採取された連続する 3 日間の排泄物中（尿中及び糞中）に回収された 1 日あたりの放射能が、投与された放射能量の 1%以下であった。

検体採取及び実施医療機関への入院は、治験依頼者と治験担当医師による合意がない限り、退院基準を満たす、又は最長の入院日に達するまで継続した。被験者は退院約 7 日後に電話による追跡調査を受けた。

血漿中ピルトブルチニブ濃度、血漿中、全血中、尿中、及び糞中の総放射能濃度、並びに代謝物プロファイル及び特性の評価用検体は、少なくとも投与後 264 時間（Day 12）まで採取し、必要な場合は投与後 504 時間（Day 22）まで採取した。

パート 2

スクリーニング期間の後、被験者は適格性の確認及び治験手順の理解のため、Day −1 に実施医療機関に入院した。前日夜からの 10 時間以上の絶食下の Day 1 の朝に、被験者にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与し、2 時間後に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）を約 2 分間かけて単回静脈内投与した。被験者は入院時（Day −1）から Day 9 まで実施医療機関に入院し、すべての退院手順の完了後、実施医療機関から退院した。被験者は退院後約 7 日に電話による追跡調査を受けた。

血漿中ピルトブルチニブ濃度、血漿中、尿中、及び糞中の総放射能濃度、並びに[^{14}C]-ピルトブルチニブ濃度の評価用検体は、投与後 192 時間（Day 9）まで採取した。

評価期間

＜パート 1＞

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 23 日（Day −1～Day 22）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 60 日

＜パート 2＞

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：10 日（Day −1～Day 9）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 47 日

被験者数

	パート 1	パート 2
計画例数	6 例まで	6 例まで
投与例数	4 例	5 例
完了例数	4 例	5 例

被験者数設定根拠

本治験は仮説に基づく試験でないため、被験者数について正式な統計学的評価は行わなかった。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性で、body mass index（BMI）が 18.5～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

パート 1

Day 1 に経口溶液として[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与した。

パート 2

Day 1 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与し、2 時間後に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 μg 未満（約 1 μCi：マイクロトレーサー）を約 2 分間かけて単回静脈内投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

パート 1

血漿中ピルトブルチニブ濃度、並びに血漿中及び全血中の総放射能の評価用血液検体は、投与前（30 分以内）、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、及び 264 時間（Day 12）に採取した。Day 12 に被験者が退院基準を満たさない場合、退院日又は早期中止時まで 24 時間間隔で血漿中ピルトブルチニブ濃度、並びに血漿中及び全血中の総放射能の評価用の追加の血液検体を採取した。

代謝物プロファイル及び特性の評価用血液検体は、投与後 1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、及び 264 時間（Day 12）に採取した。Day 12 に被験者が退院基準を満たさない場合、退院日又は早期中止時まで 24 時間間隔で代謝物プロファイル及び特性の評価用の追加の血液検体を採取した。

総放射能、並びに代謝物プロファイル及び特性の評価用尿検体は、投与前 12 時間（−12～0 時間）、投与後 0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間、以降は 264 時間（Day 12）まで 24 時間間隔で採取した。Day 12 に被験者が退院基準を満たさない場合、退院日又は早期中止時まで 24 時間間隔で追加の尿検体を採取した。

可能な場合、Day −1 の入院時から Day 1 の投与直前までの間に 1 回のベースラインの糞検体を採取した。総放射能、並びに代謝物プロファイル及び特性の評価用糞検体は、投与後 0～24 時間、及び Day 2 から投与後 264 時間（Day 12）まで 24 時間間隔で採取した。Day 12 に被験者が退院基準を満たさない場合、退院日又は早期中止時まで 24 時間間隔で追加の糞検体を採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度、並びに全血中及び血漿中の総放射能からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 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（AUC_{0-t}）

- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの全身クリアランス（CL/F、ピルトブルチニブのみ）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F、ピルトブルチニブのみ）
- 血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$に対する血漿中ピルトブルチニブの $AUC_{0-\infty}$の比（血漿中ピルトブルチニブ／総放射能 $AUC_{0-\infty}$）
- 血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$に対する全血中総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比（全血中／血漿中総放射能 $AUC_{0-\infty}$）

尿中及び糞中の総放射能濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 検体採取間隔での尿中排泄量（A_{eu}）
- 累積尿中排泄量（Cum A_{eu}）
- 検体採取間隔での尿中排泄率（f_{eu}）
- 累積尿中排泄率（Cum $\%f_{eu}$）
- 検体採取間隔での糞中排泄量（A_{ef}）
- 累積糞中排泄量（Cum A_{ef}）
- 検体採取間隔での糞中排泄率（f_{ef}）
- 累積糞中排泄率（Cum $\%f_{ef}$）
- 検体採取間隔での尿中及び糞中排泄率（f_e）
- 累積尿中及び糞中排泄率（Cum $\%f_e$）

また、評価が適切と考えられる場合、血漿中、尿中、及び糞中濃度からパート 1 の各被験者のピルトブルチニブの代謝物の薬物動態パラメータを算出することとした。

<u>パート 2</u>

血漿中ピルトブルチニブ濃度の評価用血液検体は、ピルトブルチニブ経口投与の投与前（30 分以内）、投与後 0.5、1、及び 2 時間（[^{14}C]-ピルトブルチニブ静脈内投与直前）に採取した。また、ピルトブルチニブ経口投与の投与後 2 時間（[^{14}C]-ピルトブルチニブ静脈内投与直前）に、総放射能及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ濃度の評価用血液検体を採取した。さらに、血漿中のピルトブルチニブ濃度、 総放射能、及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ濃度の評価用血液検体として、[^{14}C]-ピルトブルチニブ静脈内投与開始後 2 分（[^{14}C]-ピルトブルチニブ静脈内投与終了時）、10、20、30、及び 45 分、並びに 1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168、及び 192 時間（Day 9）に採取した。

尿中の総放射能及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ濃度の評価用尿検体は、ピルトブルチニブ経口投与の投与前 12 時間（−12～0 時間）、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、

以降は 192 時間（Day 9）まで 24 時間間隔で採取した（0 時間はピルトブルチニブ経口投与前、以降は [14C]-ピルトブルチニブ静脈内投与開始時からの時間とした）。

可能な場合、Day −1 の入院時から Day 1 の投与直前までの間に 1 回のベースラインの糞検体を採取した。糞中の総放射能及び[14C]-ピルトブルチニブ濃度の評価用糞検体は、投与後 0～12 時間、12～24 時間、以降は投与後 192 時間（Day 9）まで 24 時間間隔で採取した（0 時間はピルトブルチニブ経口投与前、以降は [14C]-ピルトブルチニブ静脈内投与開始時からの時間とした）。

血漿中のピルトブルチニブ濃度、総放射能、及び[14C]-ピルトブルチニブ濃度から、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 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（AUC_{0-t}）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの全身クリアランス（CL/F、ピルトブルチニブのみ）
- 全身クリアランス（CL、[14C]-ピルトブルチニブのみ）
- 終末相の分布容積（V_z、[14C]-ピルトブルチニブのみ）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F、ピルトブルチニブのみ）
- 定常状態における分布容積（V_{ss}、[14C]-ピルトブルチニブのみ）
- 全体的バイオアベイラビリティ（F）

尿中及び糞中の総放射能及び[14C]-ピルトブルチニブ濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 検体採取間隔での尿中排泄量（A_{eu}）
- 累積尿中排泄量（Cum A_{eu}）
- 検体採取間隔での尿中排泄率（f_{eu}）
- 累積尿中排泄率（Cum $\%f_{eu}$）
- 検体採取間隔での糞中排泄量（A_{ef}）
- 累積糞中排泄量（Cum A_{ef}）
- 検体採取間隔での糞中排泄率（f_{ef}）
- 累積糞中排泄率（Cum $\%f_{ef}$）
- 検体採取間隔での尿中及び糞中排泄率（f_e）
- 累積尿中及び糞中排泄率（Cum $\%f_e$）
- 腎クリアランス（CL_R、[14C]-ピルトブルチニブのみ）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ又は[^{14}C]-ピルトブルチニブの投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。ピルトブルチニブの t_{max}（中央値）の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを本治験のパートごとに要約した。血漿中のピルトブルチニブ、総放射能、及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ、並びに全血中の総放射能の薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV）を算出した。パート 1 では、[redacted]社が排泄パラメータを算出した。

パート 2 では、検体採取間隔ごとの排泄パラメータ及び累積排泄パラメータの要約表を作成した。

＜安全性＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は本治験のパート別に、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、本治験のパート別に、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.2.2.1.1　被験者の内訳

パート 1 では、4 例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

パート 2 では、5 例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

両パートともに治験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.2.2 被験者背景

パート 1 の被験者の平均年齢は 39.5 歳、BMI の平均値は 27.03 kg/m2 であった。4 例中 3 例（75.0%）は白人、1 例（25.0%）は混血（黒人又はアフリカ系アメリカ人と白人）であった。

パート 2 の被験者の平均年齢は 24.0 歳、BMI の平均値は 23.48 kg/m2 であった。5 例中 4 例（80.0%）は白人、1 例（20.0%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20007 試験）

Demographic	Part 1 200 mg [^{14}C] LOXO-305 Oral Solution (N = 4)	Part 2 2x100mg LOXO-305 Tablets + < 100 µg [^{14}C] LOXO-305 IV Solution (N = 5)	Overall (N = 9)
Age (years)	39.5 (3.42)	24.0 (5.15)	30.9 (9.18)
Sex			
Male	4 (100%)	5 (100%)	9 (100%)
Race			
White	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (77.8%)
Black or African American	---	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Multiple	1 (25.0%)	---	1 (11.1%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	4 (100%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
Hispanic or Latino	---	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Height (cm)	177.43 (5.722)	172.78 (5.183)	174.84 (5.631)
Body Weight (kg)	84.83 (3.201)	70.00 (11.421)	76.59 (11.407)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.03 (2.591)	23.48 (3.882)	25.06 (3.680)

IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation

Part 1 The actual oral doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 200 to 205 mg. Part 2 The actual IV doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 22.07 to 22.59 µg.

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.

Multiple = Black or African American, White

Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2

Source: LOXO-BTK-20007 CSR, Table 13.

2.7.6.2.2.3 曝露状況

パート 1 では、4 例全例が経口溶液として[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）の投与を受けた。[^{14}C]-ピルトブルチニブの実投与量は 200～205 mg の範囲であった。

パート 2 では、5 例全例がピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与、並びに 2 時間後の[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）の 2 分間の単回静脈内投与を受けた。[^{14}C]-ピルトブルチニブの実投与量は 22.07～22.59 µg の範囲であった。

2.7.6.2.2.4　薬物動態

2.7.6.2.2.4.1　パート 1：血漿中ピルトブルチニブ、血漿中及び全血中総放射能の薬物動態

[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブ、血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-2 に示す。

経口溶液として[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 μCi）（実投与量：200～205 mg）を単回経口投与したときのピルトブルチニブの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 1.8 時間（1.50～3.00 時間）で、速やかな吸収相を特徴とした血漿中濃度－時間プロファイルを示した。C_{max} 到達後、ピルトブルチニブは $t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）が 17.7 時間（14.6～19.7 時間）で血漿中から消失した。

血漿中及び全血中の総放射能の t_{max} の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 1.8 時間（1.50～4.00 時間）及び 1.8 時間（1.50～3.00 時間）で、ピルトブルチニブと同様であった。血漿中及び全血中の総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）は、それぞれ 25.0 時間（19.9～29.9 時間）及び 21.6 時間（17.9～25.2 時間）で、血漿中ピルトブルチニブの 17.7 時間（14.6～19.7 時間）よりやや長かったものの、概ね同様で、総放射能の血中からの消失を著しく遅延させるような半減期の長い代謝物がないことを示すものであった。4 例中 2 例の全血中の総放射能濃度は、投与後 120 時間時点で定量下限未満となった。投与後 120 時間時点の血漿中の総放射能濃度は、低値であったものの、全例で定量可能であった。投与後 192 時間までに、血漿中及び全血中ともに、全例の総放射能濃度は定量下限未満となった。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値を指標とした総放射能の全身曝露量は、全血中（$AUC_{0-\infty}$：71,200 h*ng Eq/g、C_{max}：3020 h*ng Eq/g）より血漿中（$AUC_{0-\infty}$：111,000 h*ng Eq/g、C_{max}：4280 h*ng Eq/g）の方が高かった。総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比（全血／血漿）は 0.642 で、ピルトブルチニブの赤血球移行は低いことが示された。

血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（111,000 h*ng Eq/g）は、血漿中ピルトブルチニブの $AUC_{0-\infty}$（75,300 h*ng/mL）より高かった。血漿中ピルトブルチニブと総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比（ピルトブルチニブ／総放射能）は 0.680 で、血漿中の総放射能の約 70%はピルトブルチニブ（未変化体）であることが示された。

ピルトブルチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何 CV%は、それぞれ 14.8%及び 8.8%で、被験者間変動は小さかった。血漿中及び全血中の総放射能の $AUC_{0-\infty}$の CV%はそれぞれ 15.8%及び 12.6%、C_{max} の CV%はいずれも 7.7%であり、血漿中及び全血中の総放射能の変動はピルトブルチニブと同様であった。

表 2.7.6.2-2. [^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブ、血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態パラメータの要約：パート 1（LOXO-BTK-20007 試験）

Parameter	Plasma LOXO-305 (N = 4)	Plasma Total Radioactivity (N = 4)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 4)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)[a]	74500 (14.9) [4]	109000 (16.1) [4]	68900 (13.0) [4]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)[a]	75300 (14.8) [4]	111000 (15.8) [4]	71200 (12.6) [4]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.09 (17.0) [4]	1.86 (17.8) [4]	3.08 (23.4) [4]
C_{max} (ng/mL)[a]	3530 (8.8) [4]	4280 (7.7) [4]	3020 (7.7) [4]
t_{max} (h)	1.80 (1.50, 3.00) [4]	1.80 (1.50, 4.00) [4]	1.80 (1.50, 3.00) [4]
t_{last} (h)	120 (96.0, 120) [4]	144 (120, 168) [4]	108 (96.0, 120) [4]
$t_{1/2}$ (h)	17.8 (2.26) [4]	25.3 (4.76) [4]	21.7 (3.08) [4]
CL/F (L/h)	2.69 (15.8) [4]	---	---
V_z/F (L)	68.8 (21.0) [4]	---	---
$AUC_{0\text{-}inf}$ Plasma LOXO-305 Total Radioactivity Ratio[a]	0.680 (1.2) [4]	---	---
$AUC_{0\text{-}inf}$ Whole Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio[a]	---	---	0.642 (3.4) [4]

[a] Units for total radioactivity AUCs and C_{max} are (h*ngEq/g) and (ngEq/g) respectively.

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 the last quantifiable concentration (t_{last}); $AUC_{0\text{-}inf}$ Plasma LOXO-305 Total Radioactivity Ratio = $AUC_{0\text{-}inf}$ of plasma LOXO-305 relative to $AUC_{0\text{-}\infty}$ of plasma total radioactivity; $AUC_{0\text{-}inf}$ Whole Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio = $AUC_{0\text{-}inf}$ of whole blood total radioactivity to $AUC_{0\text{-}\infty}$ of plasma total radioactivity; CL/F = apparent systemic clearance (LOXO-305 only); C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (minimum-maximum) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$ arithmetic mean (arithmetic SD) statistics presented.

Part 1 = 200 mg of [^{14}C] LOXO 305 (containing ~200 μCi) as an oral solution.

The actual oral doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 200 to 205 mg.

Source: LOXO-BTK-20007 CSR, Table 14.

2.7.6.2.2.4.2 パート 1：マスバランス及び排泄

投与した放射能は、最終採取間隔までの間に 57.0%が尿中、37.3%が糞中から回収された。放射能の大部分（90.8%）は、投与後 120 時間までに排泄物中に回収された。投与後 240～264 時間までに、全例の尿中放射能濃度は定量下限未満となった。4 例中 3 例の糞中放射能濃度は、退院時までに定量下限未満となった。尿中及び糞中全体での投与後 360 時間までの放射能回収率の平均値は 94.3%であった。個々の被験者の回収率は 88.9%～96.3%の範囲であった。

2.7.6.2.2.4.3 パート 1：代謝物プロファイル及び特性の評価

ピルトブルチニブは、プール血漿での 0 から 96 時間までの AUC（プール血漿 $AUC_{0\text{-}96}$）の主な薬剤関連成分で、血漿中の総放射能に占めるピルトブルチニブの割合は 86.7%であった。プー

ル血漿 AUC_{0-96} では、3 種類のマイナーな代謝物（M1、M2、及び M4）が認められた。血漿中の総放射能に占める M1、M2、及び M4 の割合は、それぞれ 7.8%、3.3%、及び 2.3%であった。血漿中のピルトブルチニブ及び代謝物の探索的な薬物動態プロファイルとしては、代謝物 M1 の $t_{1/2}$ はピルトブルチニブより長く、グルクロン酸抱合体の代謝物（M2 及び M4）の $t_{1/2}$ はピルトブルチニブと同様であった。

ピルトブルチニブは腎排泄された。ピルトブルチニブの 0～96 時間の尿中への排泄は 10.0%（平均値）であった。尿中では、9 種類の代謝物（M2、M3、M4、M12、M15、M16、M17、M18、及び M19）が認められた。このうち、代謝物 M2 は尿中の主な薬剤関連成分であった。M2 の 0～96 時間の尿中への排泄は 20.3%～24.1%であった。尿中での代謝物 M16 及び M18 の占める割合は、それぞれ投与量の 6.3%～6.6%及び 4.6%～5.9%であった。尿中での他の代謝物（M3、M4、M12、M15、M17、及び M19）の占める割合は、投与量の 5%未満であった。

ピルトブルチニブは、0～168 時間で投与量の 18.2%（平均値）が糞中に未変化体として回収された。また、糞中では 5 種類の代謝物（M11、M16、M20、M21、及び M22）が認められた。糞中での代謝物 M20 が占める割合は、投与量の 6.5%であった。糞中での他の個々の代謝物が占める割合は、投与量の 4%未満であった。

ピルトブルチニブの代謝に関わ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。投与量の 5%を超える代謝クリアランス経路は、ピラゾールの主要なアミンへの直接グルクロン酸抱合（M2、22.8%）、アミド加水分解及び以降のグルクロン酸抱合を伴う、又は伴わないカルボン酸の酸化的脱アミノ化（M18、M16、及び M17：合計 13.5%）、硫酸化を伴う、又は伴わないメトキシフルオロベンゼンのモノ酸化（M20 及び M15：合計 7.3%）、グルクロン酸抱合を伴う、又は伴わない O-脱メチル化（M11 及び M12：合計 5.8%）、並びにグルクロン酸抱合を伴う、又は伴わない窒素原子のモノ酸化（M19、M3、及び M4：合計 5.0%）であった。

2.7.6.2.2.4.4 パート 2：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薬物動態

ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの血漿中のピルトブルチニブ、[^{14}C]-ピルトブルチニブ、及び総放射能の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-3 に示す。

ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 5 時間（2.03～5.00 時間）で、ピルトブルチニブの吸収はパート 1 での経口溶液によるピルトブルチニブ投与時（t_{max} の中央値：1.8 時間）より遅延した。C_{max} に到達後、ピルトブルチニブは、パート 1 での経口溶液としてのピルトブルチニブ投与時（$t_{1/2}$ の幾何平均値：17.7 時間）と同様、$t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）が 18.6 時間（16.8～20.3 時間）で血漿中から消失した。

[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）（実投与量：22.07～22.59 µg）単回静脈内投与では、[^{14}C]-ピルトブルチニブの C_{max} は投与後約 10 分に認められた。C_{max} 到達後、[^{14}C]-ピルトブルチニブは、$t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）が 17.6 時間（15.9～18.8 時間）で血漿中から消失した。$t_{1/2}$ の幾何平均値はピルトブルチニブ経口投与とほぼ同様

であった。CL の幾何平均値は 1.63 L/h であった。V_z 及び V_{ss} の幾何平均値は、それぞれ 41.2 L 及び 36.3 L で、体重 70 kg のヒトの総体液量（42 L）と同様であった。

血漿中の総放射能の最高濃度には、[^{14}C]-ピルトブルチニブと同じ投与後 10 分で到達した。血漿中の総放射能の t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 0.167 時間（0.0333～0.167 時間）であった。血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）は 36.5 時間（28.3～54.0 時間）で、血漿中[^{14}C]-ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ より延長した。血漿中の総放射能濃度は、5 例全例で投与後 192 時間（最終採血時点）まで定量可能であった。

経口投与と静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$の比に基づくピルトブルチニブ経口投与の F の幾何平均値は 0.855（又は 85.5%）で、個々の被験者の F は 75.9%～90.9%の範囲であった。

幾何 CV%で評価した[^{14}C]-ピルトブルチニブ及びピルトブルチニブの被験者間変動は同様で、いずれも中等度であった。[^{14}C]-ピルトブルチニブ及びピルトブルチニブの幾何 CV%は、$AUC_{0-\infty}$が 28.1%～29.0%、C_{max} が 19.2%～31.6%の範囲であった。血漿中の総放射能の被験者間変動は、C_{max}（幾何 CV%：53.1%）では[^{14}C]-ピルトブルチニブより大きかったが、$AUC_{0-\infty}$（幾何 CV%：25.2%）では[^{14}C]-ピルトブルチニブより小さかった。

表 2.7.6.2-3. ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与及び[14C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの血漿中のピルトブルチニブ、[14C]-ピルトブルチニブ、及び総放射能の薬物動態パラメータの要約：パート 2（LOXO-BTK-20007 試験）

Parameter	Plasma LOXO-305 (N = 5)	Plasma [14C]-LOXO-305 (N = 5)	Plasma Total Radioactivity (N = 5)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)[a]	104000 (28.7) [5]	13700 (29.2) [5]	18000 (25.8) [5]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)[a]	105000 (28.1) [5]	13700 (29.0) [5]	18300 (25.2) [5]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.763 (49.4) [5]	0.246 (56.0) [5]	1.29 (55.7) [5]
C_{max} (ng/mL)[a]	4490 (19.2) [5]	994 (31.6) [5]	1110 (53.1) [5]
t_{max} (h)	5.00 (2.03, 5.00) [5]	0.167 (0.0333, 12.0) [5]	0.167 (0.0333, 0.167) [5]
t_{last} (h)	146 (98.0, 146) [5]	144 (120, 168) [5]	192 (192, 192) [5]
$t_{1/2}$ (h)	18.7 (1.68) [5]	17.6 (1.24) [5]	37.4 (9.72) [5]
CL/F (L/h)	1.90 (28.1) [5]	---	---
V_z/F (L)	51.0 (23.6) [5]	---	---
F	0.855 (7.2) [5]	---	---
CL (L/h)	---	1.63 (29.7) [5]	---
V_z (L)	---	41.2 (29.0) [5]	---
V_{ss} (L)	---	36.3 (24.2) [5]	---
CL_R (L/h)	---	0.116 (36.8) [5]	---

[a] Units for [14C]-LOXO-305 AUCs and C_{max} are (h*pg/mL) and (pg/mL) respectively and for total radioactivity AUCs and C_{max} are (h*pg Eq/mL) and (pg Eq/mL) respectively.

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 the last quantifiable concentration (t_{last}); CL/F = apparent systemic clearance (LOXO-305 only); C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); F= absolute bioavailability; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration; CL = total clearance; CL_R = renal clearance; V_z = volume of distribution during the terminal phase ([14C]-LOXO-305 only); V_{ss} = volume of distribution at steady state ([14C]-LOXO-305 only); V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (minimum-maximum) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$ arithmetic mean (arithmetic SD) statistics presented.

The actual IV doses of [14C]-LOXO-305 ranged from 22.07 to 22.59 µg.

Source: LOXO-BTK-20007 CSR, Table 16.

2.7.6.2.2.4.5 パート 2：マスバランス及び排泄

[14C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの尿中、糞中、及び全排泄物中の[14C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の排泄パラメータの要約を表 2.7.6.2-4 に示す。

[14C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）単回静脈内投与後の、[14C]-ピルトブルチニブ（未変化体）の累積排泄率の幾何平均値（最小値～最大値）は、尿中が 7.12%（6.00%～11.7%）、糞中が 13.5%（8.46%～24.2%）で、糞中が主な排泄経路であった。静脈内投与後の[14C]-ピルトブルチニブの CL_R の幾何平均値は 0.116 L/h で、個々の被験者の CL_R は 0.0873～0.184 L/h の範囲であった。

投与後 192 時間までの排泄物全体（尿中及び糞中）での総放射能の回収率の幾何平均値は86.6%で、個々の被験者の回収率は 73.5%～94.7%であった。放射能の累積排泄率の幾何平均値（最小値～最大値）は、尿中が 63.1%（56.0%～71.8%）、糞中が 22.3%（13.3%～33.0%）で、尿中が主な排泄経路であった。

[^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の累積排泄量及び累積排泄率の CV%は 9.99%～40.5%の範囲であり、排泄パラメータの幾何平均値には低度から中等度の被験者間変動が認められた。

表 2.7.6.2-4. [^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの尿中、糞中、及び排泄物全体の [^{14}C]-ピルトブルチニブ及び総放射能の排泄パラメータの要約：パート 2（LOXO-BTK-20007 試験）

Parameter	[^{14}C]-LOXO-305	Total Radioactivity
Cum A_{ef} (µg eq)	3.02 (40.5) [5]	4.97 (38.4) [5]
Cum A_{eu} (µg Eq)	NA	14.1 (11.4) [5]
Cum A_{eu} (µg)	1.59 (28.3) [5]	NA
Cum $\%f_{ef}$ (%)	13.5 (40.5) [5]	22.3 (38.8) [5]
Cum $\%f_{eu}$ (%)	7.12 (28.9) [5]	63.1 (11.2) [5]
Cum $\%f_{e}$ (%))	NA	86.6 (9.99) [5]

Abbreviations: Cum A_{ef} = cumulative amount excreted in feces; Cum A_{eu} = cumulative amount excreted in urine; Cum $\%f_{e}$ =by investigator cumulative percentage of dose excreted in urine and feces; Cum $\%f_{ef}$ = cumulative percentage of dose excreted in feces; Cum $\%f_{eu}$ = cumulative percentage of dose excreted in urine; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations; NA = not applicable.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented.
The actual IV doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 22.07 to 22.59 µg.
Source: LOXO-BTK-20007 CSR, Table 17.

2.7.6.2.2.5 安全性

2.7.6.2.2.5.1 有害事象

パート 1 では 4 例中 3 例（75.0%）に合計 5 件の TEAE が報告された。これらの TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。1 件の TEAE が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。パート 1 で報告された TEAE はすべて治療なしで治験終了時までに消失した。

パート 1 の[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）単回経口投与後に報告された 3 例の TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の鼻出血（因果関係なし、3 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の頭痛（因果関係が否定できない、13 時間持続）、及び 2 件の下痢（因果関係なし、各 1 分持続）が報告された。
- 1 例に丘疹（因果関係なし、4 時間 25 分持続）及び皮膚擦過傷（因果関係なし、1 日 11 時間 35 分持続）の合計 2 件の TEAE が報告された。

パート 2 では 5 例中 4 例（80.0%）に合計 8 件の TEAE が報告された。これらの TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。パート 2 で報告された TEAE はすべて治療なしで治験終了時までに消失したが、処置後挫傷及び処置による疼痛に対して 3 例が氷による冷却処置を必要とした。

パート 2 のピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与、及び 2 時間後の [^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）の単回静脈内投与後に報告された 4 例の TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の処置による疼痛（因果関係なし、2 日 16 時間 55 分持続）及び 1 件の下痢（因果関係なし、3 分持続）の合計 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に 1 件の処置後挫傷（因果関係なし、4 日 5 時間 53 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の処置後挫傷（因果関係なし、5 日 22 時間 39 分持続）及び 1 件の皮膚裂傷（因果関係なし、7 日 25 分持続）の合計 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に 1 件の処置後挫傷（因果関係なし、10 日 9 時間 40 分持続）、心拍数増加（因果関係なし、1 日 23 時間 38 分持続）、及び処置による疼痛（因果関係なし、1 日 40 分持続）の合計 3 件の TEAE が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-5. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20007 試験）

	Part 1 200 mg [^{14}C] LOXO-305 Oral Solution (N = 4) nS (%) [nE]	Part 2 2x100mg LOXO-305 Tablets + < 100 µg [^{14}C] LOXO-305 IV Solution (N = 5) nS (%) [nE]	Overall (N = 9) nS (%) [nE]
TEAEs			
Overall	3 (75.0%) [5]	4 (80.0%) [8]	7 (77.8%) [12]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	3 (75.0%) [5]	4 (80.0%) [8]	7 (77.8%) [12]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

IV = intravenous; nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)

Part 1 The actual oral doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 200 to 205 mg. Part 2 The actual IV doses of [^{14}C]-LOXO-305 ranged from 22.07 to 22.59 µg.

Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event

Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0).

A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose of study medication, or started prior to the first dose of study medication and increased in severity after the first dose of study medication.

Source: LOXO-BTK-20007 CSR, Table 18.

2.7.6.2.2.5.2 死亡

本治験のパート 1 及びパート 2 で死亡の報告はなかった。

2.7.6.2.2.5.3 重篤な有害事象

本治験のパート 1 及びパート 2 で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験のパート 1 及びパート 2 で治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.2.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、口腔温）、12 誘導心電図、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

パート 1

- 経口溶液による[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）単回経口投与後、ピルトブルチニブは速やかに吸収された。ピルトブルチニブの t_{max} の中央値は 1.8 時間であった。ピルトブルチニブは $t_{1/2}$ の幾何平均値（最小値～最大値）が 17.7 時間（14.6～19.7 時間）で血漿中から消失した。
- 総放射能は血漿中及び全血中に速やかに発現した（いずれも t_{max} の中央値 1.8 時間）。総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、血漿中で 25.0 時間、全血中で 21.6 時間であった。
- 放射能の赤血球移行は低かった。
- 血漿中の総放射能の約 70%はピルトブルチニブ（未変化体）であった。
- 排泄物全体（尿中及び糞中）での放射能回収率の平均値は 94.3%で、尿中排泄が 57.0%、糞中排泄が 37.3%であった。
- ピルトブルチニブ（未変化体）の尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ 10.0%及び 18.2%であった。
- 代謝物プロファイル及び特性の評価では、ピルトブルチニブが循環血中の主な薬剤関連成分であった。3 種類のマイナーな代謝物（M1、M2、及び M4）が認められた。血漿中の総放射能に占める M1、M2、及び M4 の割合は、それぞれ 7.8%、3.3%、及び 2.3%であった。
- ピルトブルチニブの代謝に関わ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。
- 健康男性被験者に対する[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200 mg（約 200 µCi）単回経口投与の忍容性は良好であった。1 件の治験薬投与との因果関係が否定できない TEAE が認められたが、本事象の重症度は Grade 1（軽度）であった。本治験中に死亡、高度の TEAE、重篤な有害事象、又は中止に至った TEAE の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

パート 2

- 経口投与と静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$の比に基づくピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）単回経口投与時の F の幾何平均値は 85.5%であった。
- ピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）単回経口投与後、ピルトブルチニブは一定の速さで吸収された。ピルトブルチニブの t_{max} の中央値は 5 時間で、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 18.6 時間であった。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）を単回静脈内投与したときの [^{14}C]-ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 17.6 時間であった。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）単回静脈内投与後の[^{14}C]-ピルトブルチニブ（未変化体）の累積排泄率の幾何平均値は、尿中が 7.12%、糞中が 13.5%で、糞中が主な排泄経路であった。
- [^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi：マイクロトレーサー）単回静脈内投与後の排泄物全体（尿中及び糞中）での総放射能の回収率の幾何平均値は 86.6%で、尿中排泄が 22.3%、糞中排泄が 63.1%であった。

- 健康男性被験者にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]-ピルトブルチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。治験薬投与と因果関係が否定できない TEAE、死亡、高度の TEAE、重篤な有害事象、又は中止に至った有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.3 LOXO-BTK-20014 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項）

2.7.6.3.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 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薬物動態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）の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薬物動態に対する胃内 pH 変化の影響を評価すること。

＜副次目的＞

- 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投与、並びにプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）併用下でピルトブルチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。

試験デザイン

本治験は第 1 相、非盲検、無作為化、2 群 3 期クロスオーバー試験であった。

本治験では、ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与（投与 A）及び食後単回経口投与（投与 B）、並びに Day 15 から Day 18 までのオメプラゾールを 1 日 1 回反復経口投与し、Day 18 にオメプラゾール併用下でピルトブルチニブを空腹時単回経口投与（投与 C）した。投与順序は A/B/C 及び B/A/C の順の 2 通りとした。2 通りの投与順序のいずれかに被験者を無作為割付した。

各投与の投与条件は以下のとおりとした。

- 投与 A：Day 1 又は Day 8 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。投与は 10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。

- 投与 B：Day 1 又は Day 8 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。投与は標準食の朝食の摂取開始から約 30 分後に実施した。
- 投与 C：Day 15、Day 16、及び Day 17 の朝にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。オメプラゾールの投与は 8 時間以上の絶食下で実施し、投与約 1 時間後に標準食の朝食を摂取した。Day 18 の朝にオメプラゾール 40 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。Day 18 のオメプラゾールとピルトブルチニブの投与は、10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。

標準食の朝食は 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測定用の経時的な血液検体は、ピルトブルチニブの各投与の投与前から投与後 168 時間までの定められた時点で採取した。

投与 A と投与 B のピルトブルチニブ投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とし、2 回目のピルトブルチニブ投与（投与 A 又は投与 B）と投与 C のオメプラゾール初回投与の間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

評価期間

スクリーニング期間：28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：合計 26 日（25 泊）

追跡調査（治験終了）：投与終了又は早期中止から 7 日（±2 日）後

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 63 日

被験者数

計画例数：10 例

割付例数：10 例

完了例数：10 例

被験者数設定根拠

第 1 相試験である本治験では、検出力の計算に基づく被験者数の設定は行わず、これまでの同デザインの臨床試験と同様の例数とした。なお、本治験では 8 例の完了例を確保するため、10 例の被験者を組み入れた。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 1 又は Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を空腹時単回経口投与、又は標準食の朝食を摂取後に単回経口投与した。また、Day 18 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg

錠を 2 錠）をオメプラゾール併用下で単回経口投与した。Day 18 のオメプラゾールとピルトブルチニブの投与は、10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。

＜オメプラゾール＞

Day 15 から Day 17 にオメプラゾール 40 mg（40 mg カプセルを 1 カプセル）を 8 時間以上の絶食下で 1 日 1 回経口投与し、投与約 1 時間後に標準食の朝食を摂取した。また、Day 18 にオメプラゾール 40 mg（40 mg カプセルを 1 カプセル）をピルトブルチニブとともに投与した。Day 18 のオメプラゾールとピルトブルチニブの投与は、10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。

本治験で用いた標準食の朝食（例）を表 2.7.6.3-1 に示す。標準食の朝食の総エネルギーに対する各組成の割合は、炭水化物が約 50%、脂質が約 30%、タンパク質が約 20%とした。

表 2.7.6.3-1. 標準食の朝食（例）（LOXO-BTK-20014 試験）

Example Standard Breakfast
Ham, egg, and cheese croissant
1 × cup of grapes
1 × regular yogurt
8 ounces juice (Cran Grape)

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 1、Day 8、及び Day 18 のピルトブルチニブ投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。ピルトブルチニブの t_{max}（中央値）の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。ピルトブルチニブ単回投与時の薬物動態（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に対する食事の影響、及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価するため、以下の投与を比較する統計解析を実施した。

- 投与 B（ピルトブルチニブ 200 mg 食後投与［Test］）と投与 A（ピルトブルチニブ 200 mg 空腹時投与［Reference］）の比較
- 投与 C（ピルトブルチニブ 200 mg＋オメプラゾール 40 mg 空腹時投与［Test］）と投与 A（ピルトブルチニブ 200 mg 空腹時投与［Reference］）の比較

薬物動態パラメータを対数変換し、混合モデルを用いて解析した。モデルには、計画された投与順序及び投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均値、食後投与と空腹時投与、オメプラゾール併用下での空腹時投与と単独での空腹時投与の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出した。これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を示した。

＜安全性＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 22.1 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

すべての TEAE の一覧表を作成した。TEAE は投与条件、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、投与条件、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

本治験で無作為割付された 10 例全例が、治験実施計画書に従い治験薬の投与を受け、治験を完了した。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

10 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。

2.7.6.3.2.2 被験者背景

投与順序 A/B/C の被験者は男性 4 例及び女性 1 例、投与順序 B/A/C の被験者は男性 3 例及び女性 2 例であった。平均年齢は、投与順序 A/B/C の被験者が 43.2 歳、投与順序 B/A/C の被験者が 35.2 歳であった。両投与順序の被験者の性別、人種、民族、及び BMI は同様であった。

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20014 試験）

Demographic	A/B/C (N=5)	B/A/C (N=5)	Overall (N=10)
Age (years)	43.2 (10.66)	35.2 (4.87)	39.2 (8.88)
Sex			
Male	4 (80.0%)	3 (60.0%)	7 (70.0%)
Female	1 (20.0%)	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Race			
White	4 (80.0%)	4 (80.0%)	8 (80.0%)
Black or African American	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (20.0%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	3 (60.0%)	3 (60.0%)	6 (60.0%)
Not Hispanic or Latino	2 (40.0%)	2 (40.0%)	4 (40.0%)
Height (cm)	167.32 (4.376)	167.44 (11.909)	167.38 (8.458)
Body Weight (kg)	75.36 (6.314)	73.40 (10.931)	74.38 (8.479)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.96 (2.606)	26.12 (2.217)	26.54 (2.324)

n=number of subjects with valid observations; N=number of subjects; SD=standard deviation
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Treatment sequence A/B/C: 200 mg LOXO-305 (Fasted) on Day 1 / 200 mg LOXO-305 (Fed) on Day 8 / 40 mg Omeprazole (Fasted) on Days 15 to 17 / 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted) on Day 18; B/A/C: 200 mg LOXO-305 (Fed) on Day 1 / 200 mg LOXO-305 (Fasted) on Day 8 / 40 mg Omeprazole (Fasted) on Days 15 to 17 / 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted) on Day 18
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$
Source: LOXO-BTK-20014 CSR, Table 5.

2.7.6.3.2.3 曝露状況

10 例全例が治験を完了した。全例が 3 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 600 mg）及び 4 回のオメプラゾール 40 mg 投与（総投与量 160 mg）を受けた。

2.7.6.3.2.4 薬物動態

健康成人被験者にピルトブルチニブ 200 mg を各投与条件で単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-3 に示す。

また、ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.3-4 に、ピルトブルチニブ 200 mg を単独及びオメプラゾール併用下で単回経口投与（空腹時）したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.3-3. ピルトブルチニブ 200 mg を各投与条件で単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20014 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	A (N=10)	B (N=10)	C (N=10)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	90200 (17.6) [10]	86100 (18.9) [10]	101000 (16.8) [10]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	89400 (17.8) [10]	85100 (19.3) [10]	99600 (17.1) [10]
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	55100 (17.5) [10]	51900 (12.8) [10]	59900 (15.5) [10]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.911 (27.2) [10]	1.12 (42.6) [10]	0.893 (34.5) [10]
C_{max} (ng/mL)	5450 (31.7) [10]	4340 (16.6) [10]	5490 (16.7) [10]
t_{max} (h)	2.50 (1.50-4.00) [10]	3.00 (1.00-4.00) [10]	2.25 (1.50-3.00) [10]
$t_{1/2}$ (h)	20.2 (4.24) [10]	21.5 (5.75) [10]	19.7 (2.87) [10]
CL/F (L/h)	2.22 (17.6) [10]	2.32 (18.9) [10]	1.99 (16.8) [10]
V_z/F (L)	63.4 (19.3) [10]	69.8 (26.7) [10]	56.0 (18.1) [10]

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; $AUC_{0\text{-}t}$=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; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$=percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity

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

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20014 CSR, Table 6.

表 2.7.6.3-4.　ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時（投与 A）及び食後（投与 B）単回投与経口したときのピルトブルチニブの薬物動態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

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratios; n = number of subjects with valid observations.
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.
Source: LOXO-BTK-20014 CSR, Table 7.

表 2.7.6.3-5.　ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単独で単回投与（投与 A）及びオメプラゾール併用下で単回経口投与（投与 C）したときのピルトブルチニブの薬物動態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%
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	55100		
	C (Test)	10	59900	1.09 (1.01, 1.16)	9.00
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	A (Reference)	10	89400		
	C (Test)	10	99600	1.11 (1.02, 1.22)	11.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratios; n = number of subjects with valid observations.
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.
Source: LOXO-BTK-20014 CSR, Table 8.

2.7.6.3.2.4.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事（標準食）の影響

ピルトブルチニブを食後投与したときのピルトブルチニブの AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、空腹時投与したときと同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。ピルトブルチニブを食後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、空腹時投与時と比較して約 20%低く、幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った（90%信頼区間：0.678, 0.935）。

ピルトブルチニブを食後投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 3.00 時間（1.00～4.00 時間）で、空腹時投与したときの 2.50 時間（1.50～4.00 時間）と比較して、0.5 時間遅延したが、個々の被験者の両投与条件間の t_{max} には重なりがみられた。

ピルトブルチニブを食後投与したときの $t_{1/2}$ の平均値（21.5 時間）は、空腹時投与（20.2 時間）したときと同様であった。

ピルトブルチニブの食後投与及び空腹時投与したときの薬物動態パラメータの被験者間変動は同様で、AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何 CV%は約 13%～19%、C_{max} の幾何 CV%は約 17%～32%であった。被験者内変動（CV%）は AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）が 9.0%～11.5%、C_{max} が 20.9%であった。

2.7.6.3.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対するオメプラゾールの影響

ピルトブルチニブを単独及びオメプラゾール併用下で投与したときのピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。ピルトブルチニブをオメプラゾール併用下で投与したときのピルトブルチニブの AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、ピルトブルチニブを単独で投与したときと比較して約 9%～11%高く、幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限はわずかに 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-24} 1.01, 1.16、AUC_{0-t} 1.02, 1.22、$AUC_{0-\infty}$ 1.02, 1.22）。

ピルトブルチニブをオメプラゾール併用下で投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 2.25 時間（1.50～3.00 時間）で、単独で投与したときの 2.50 時間（1.50～4.00 時間）と同様であった。

ピルトブルチニブをオメプラゾール併用下で投与したときの $t_{1/2}$ の平均値（19.7 時間）は、単独投与時（20.2 時間）と同様であった。

ピルトブルチニブを単独及びオメプラゾール併用下で投与したときの被験者間変動は同様で、AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何 CV%は約 16%～18%、C_{max} の幾何 CV%は約 17%～32%であった。被験者内変動（CV%）は AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）が 9.0%～11.5%、C_{max} が 20.9%であった。

2.7.6.3.2.5 安全性

2.7.6.3.2.5.1 有害事象

10 例中 1 例（10.0%）に 3 件の TEAE が報告された。TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）で、治験担当医師によりピルトブルチニブとの因果関係は否定できないと判断された。3 件のうち 2 件は「胃腸障害」（PT：悪心及び嘔吐）、1 件は「神経系障害」（PT：頭痛）であった。こ

れらの事象はすべて Day 1 に発現し、悪心は 35 分、嘔吐は 5 分、頭痛は 1 日 10 時間 10 分持続した。頭痛に対してパラセタモールの投与が必要であった。他の 2 件の TEAE は処置なく消失した。

本被験者は Day 8 又は Day 18 のピルトブルチニブ投与後には TEAE の発現はなく、治験を完了した。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.3-6 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.3-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-6. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20014 試験）

	A (N=10)	B (N=10)	C (N=10)	OMP Alone (N=10)	Overall (N=10)
TEAEs					
Overall	---	1 (10.0%) [3]	---	---	1 (10.0%) [3]
Serious	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---
Severity					
Grade 1	---	1 (10.0%) [3]	---	---	1 (10.0%) [3]
Grade 2	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects ; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)

Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); B = 200 mg LOXO-305 (Fed); C = 200 mg LOXO-305 + 40 mg Omeprazole (Fasted); OMP Alone = 40 mg Omeprazole (Fasted) alone

Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event

Adverse events were assigned severity grade using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.

Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.

Source: LOXO-BTK-20014 CSR, Table 9.

2.7.6.3.2.5.2 死亡

本治験では死亡の報告はなかった。

2.7.6.3.2.5.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.3.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験では治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.3.2.5.5　　臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）、12 誘導心電図、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.3.3　　結論

- ピルトブルチニブの空腹時投与と比較して、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。標準食の食後投与では、空腹時投与と比較して、ピルトブルチニブの C_{max} が約 20%低下し、t_{max} の中央値が 0.5 時間遅延した。
- ピルトブルチニブ単独投与と比較して、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回併用下の胃内 pH の上昇によるピルトブルチニブの吸収に対する影響はなかった。オメプラゾール併用下で、ピルトブルチニブの AUC は、わずかに増加（約 9～11%増加）したが、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。
- 空腹時及び標準食の食後にピルトブルチニブ 200 mg を単独で単回経口投与、並びにオメプラゾール併用下の投与条件でピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
- 空腹時及び標準食の食後のピルトブルチニブ単独投与、並びにオメプラゾール併用下でのピルトブルチニブ投与では、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見による評価で安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.4 LOXO-BTK-20009 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.3 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 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薬物動態に対する食事の影響を評価すること。

＜副次目的＞

- 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安全性及び忍容性を検討すること。

試験デザイン

本治験は健康成人被験者を対象にピルトブルチニブ単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価するための第 1 相、非盲検、無作為化、2 群クロスオーバー試験であった。

本治験では、ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与（投与 A）及び食後単回経口投与（投与 B）した。投与順序は A/B 及び B/A の順の 2 通りとした。2 通りの投与順序のいずれかに被験者を無作為割り付けした。

各投与の投与条件は以下のとおりとした。

- 投与 A：Day 1 又は Day 8 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。投与は 10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。治験薬投与時の飲水を除き、治験薬投与前後 1 時間は飲水を禁止した。
- 投与 B：Day 1 又は Day 8 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。投与は高脂肪食の朝食の摂取開始から約 30 分後に実施した。治験薬投与時の飲水を除き、治験薬投与前後 1 時間は飲水を禁止した。高脂肪食の朝食は 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測定用の経時的な血液検体は、投与 A 及び投与 B の投与前から投与後 168 時間までの定められた時点で採取した。

投与 A と投与 B のピルトブルチニブ投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 16 日（Day −1～Day 15）

追跡調査：退院から 7 日（±2 日）後

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 53 日

被験者数

計画例数：20 例（男性及び女性を各 3 例以上は組み入れるようにした）

投与例数：20 例

完了例数：20 例

被験者数設定根拠

本治験では、健康成人男性及び女性被験者を 20 例組み入れるように計画した。第 1 相試験である本治験の被験者数は、過去に実施された同デザインの臨床試験と同様の例数とした。20 例の被験者数は、食事の影響の大きさ及び変動について信頼性のある推定を行うために十分な例数であると予想された。LOXO-BTK-20014 試験で観察された最大の被験者内変動係数（coefficient of variation：CV）は最高血漿中濃度（C_{max}）で 20.9%であった。20 例（各投与順序 10 例）の被験者数は、被験者内変動を 20.9%、期待される薬物動態パラメータの平均値の比を 1.05 と仮定した場合に、C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）について、空腹時及び食後投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間がいずれも 80.00%から 125.00%の範囲内となることを約 80%の検出力で検出できる。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

- 投与 A：前日夜からの絶食下の Day 1 又は Day 8 の朝にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。
- 投与 B：Day 1 又は Day 8 の高脂肪食の朝食の摂取開始から約 30 分後にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。

高脂肪食の朝食の内容を表 2.7.6.4-1 に示す。高脂肪食の朝食は、総カロリーを 800～1000 kcal（タンパク質：約 150 kcal、炭水化物：約 250 kcal、脂質：500～600 kcal）とした。

表 2.7.6.4-1.　高脂肪食の朝食の内容（LOXO-BTK-20009 試験）

High-fat Breakfast
2 eggs fried in butter
2 strips of bacon
2 slices of toast with butter
4 oz of hash brown potatoes (fried with butter)
8 oz (240mL) of whole milk

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 8 のピルトブルチニブ投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（AUC_{0-t}）
- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 見かけの消失速度定数（λ_z）
- 見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）
- $AUC_{0-\infty}$に基づく平均滞留時間（MRT_{inf}）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。ピルトブルチニブの t_{max}（中央値）の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを投与条件ごとに要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、CV、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。ピルトブルチニブの薬物動態に対する

食事の影響を評価するため、投与 A（空腹時投与）と投与 B（食後投与）の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を比較する統計解析を実施した。

薬物動態パラメータを対数変換し、混合モデルを用いて解析した。モデルには、計画された投与順序、投与期、及び食事条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均値、食後投与と空腹時投与の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出した。これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を示した。

最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲（80.00%, 125.00%）内に完全に含まれた場合、ピルトブルチニブ投与に対する食事の影響はないと判断した。

＜安全性＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際の投与条件に基づいて分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は投与条件、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、投与条件、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

本治験で無作為割付された 20 例全例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

20 例全例を安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含めた。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-2 に示す。

投与順序 A/B 及び B/A の被験者は、それぞれ男性 8 例及び女性 2 例であった。投与順序 A/B 及び B/A の被験者の平均年齢は、いずれも 35.9 歳であった。人種、民族、及び BMI は両投与順序間で同様であった。

表 2.7.6.4-2. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20009 試験）

Demographic	AB (N = 10)	BA (N = 10)	Overall (N = 20)
Age (years)	35.9 (10.10)	35.9 (11.10)	35.9 (10.33)
Sex			
Male	8 (80.0%)	8 (80.0%)	16 (80.0%)
Female	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (20.0%)
Race			
White	6 (60.0%)	8 (80.0%)	14 (70.0%)
Black or African American	3 (30.0%)	2 (20.0%)	5 (25.0%)
Asian	1 (10.0%)	---	1 (5.0%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	6 (60.0%)	7 (70.0%)	13 (65.0%)
Not Hispanic or Latino	4 (40.0%)	3 (30.0%)	7 (35.0%)
Height (cm)	170.40 (7.350)	170.30 (8.490)	170.30 (7.730)
Body Weight (kg)	75.00 (8.470)	72.50 (11.770)	73.80 (10.060)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.00 (3.780)	24.90 (2.770)	25.50 (3.270)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation;
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$
Treatments: A = 200 mg LOXO-305 (Fasted); B = 200 mg LOXO-305 (Fed)
Source: LOXO-BTK-20009 CSR, Table 6.

2.7.6.4.2.3 曝露状況

20 例全例が治験を完了した。全例が 2 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 400 mg）を受けた。

2.7.6.4.2.4 薬物動態

健康成人被験者にピルトブルチニブ 200 mg 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薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-3 に示す。また、ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-3. ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与経口したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（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]

$\%AUC_{extrap}$ = 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 half-life; 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.

Source: LOXO-BTK-20009 CSR, Table 7.

表 2.7.6.4-4. ピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与経口したときのピルトブルチニブの薬物動態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)

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 + subject(treatment sequence) + random error, with subject(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.

Source: LOXO-BTK-20009 CSR, Table 8.

2.7.6.4.2.4.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響

ピルトブルチニブを食後投与したときのピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、空腹時投与したときと同様であった。幾何平均値の比は約 0.93 で、90%信頼区間は 1 を含んでいた。ピルトブルチニブを食後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、空腹時投与したときと比較して 22.5%低く、幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った（90%信頼区間：0.672, 0.893）。これらの結果は、高脂肪食によりピルトブルチニブの C_{max} はわずかに低下するが、全体の曝露量（AUC）は影響を受けないことを示した。

ピルトブルチニブを食後投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 4.00 時間（2.50～8.00 時間）で、空腹時投与したときの 3.00 時間（1.50～4.05 時間）と比較して、1 時間遅延したが、個々の被験者の両投与条件間の t_{max} には重なりがみられた。

ピルトブルチニブを食後投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値（19.2 時間）は、空腹時投与（18.4 時間）したときと同様であり、高脂肪食はピルトブルチニブの消失に対して影響を及ぼさないことが示された。

ピルトブルチニブの食後投与時の薬物動態パラメータの被験者間変動は、空腹時投与したときよりも大きかった。食後投与時の AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何 CV%は 42.0%～48.9%、C_{max} の幾何 CV%は 35.9%、空腹時投与したときの AUC（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何 CV%は 18.7%～25.1%、C_{max} の幾何 CV%は 18.6%であった。

被験者内変動（CV%）は AUC（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）が 26.6%～27.3%、C_{max} が 26.4%であった。

2.7.6.4.2.5　安全性

2.7.6.4.2.5.1　有害事象

本治験では 20 例中 3 例（15.0%）に合計 6 件の TEAE が報告された。6 件の TEAE は、いずれも治験担当医師によりピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。また、これらの TEAE は、重症度がすべて Grade 1（軽度）で、いずれも処置なく消失した。

ピルトブルチニブ空腹時単回投与で報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の点状出血（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、4 日 14 時間持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の味覚不全（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、2 日 18 時間 10 分持続）及び 1 件の浮動性めまい（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、17 時間 25 分持続）が報告された。

ピルトブルチニブ食後単回投与で報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の口内乾燥（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、2 日 17 時間 45 分持続）及び 1 件の下痢（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、1 日 5 時間 55 分持続）が報告された。本被験者は味覚不全及び浮動性めまいの報告例と同一被験者であった。
- 1 例に 1 件の頭痛（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、16 時間持続）が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4-5 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.4-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-5. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20009 試験）

	200 mg LOXO-305 (Fasted) (N = 20)	200 mg LOXO-305 (Fed) (N = 20)	Overall (N = 20)
TEAEs			
Overall	2 (10.0%) [3]	2 (10.0%) [3]	3 (15.0%) [6]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	2 (10.0%) [3]	2 (10.0%) [3]	3 (15.0%) [6]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs			
Overall	2 (10.0%) [3]	2 (10.0%) [3]	3 (15.0%) [6]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	2 (10.0%) [3]	2 (10.0%) [3]	3 (15.0%) [6]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
Adverse events were assigned severity grade using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose of study medication, or started prior to the first dose of study medication and increased in severity after the first dose of study medication.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where the severity of a TEAE was missing, the TEAE was counted under the maximum severity possible. Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Source: LOXO-BTK-20009 CSR, Table 9.

2.7.6.4.2.5.2 死亡

本治験では死亡の報告はなかった。

2.7.6.4.2.5.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.4.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験では治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.4.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、口腔温）、及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

Day −1 に実施した身体所見では臨床的に重要な所見は認められなかった。1 例で有害事象のため計画外の身体所見の評価を実施し、Day 3 に本被験者の点状出血を報告した。また、皮膚検査で異常及び臨床的に意義があると判断し、Day 4 にも計画外の身体所見の評価を実施した。他の身体組織はすべて正常であり、点状出血の TEAE は Day 8 に消失した。身体所見でベースラインからの他の変化は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- ピルトブルチニブ投与前の高脂肪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。高脂肪食の食後投与では、ピルトブルチニブの C_{max} が 22.5%低下し、t_{max} の中央値が 1 時間遅延した。
- 空腹時及び高脂肪食の食後にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。空腹時及び食後投与の忍容性に差はなかった。TEAE はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。TEAE の重症度は、すべて Grade 1 で、本治験中に高度の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による中止例は認められなかった。
- 空腹時及び高脂肪食の食後のピルトブルチニブ単独投与では、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見による評価で安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.5　LOXO-BTK-21050 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.5.1　試験概要

標題

A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 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により、臨床試験用の製造ロットのピルトブルチニブ錠剤（Reference 錠）と市販用製剤の溶出速度の遅い製造ロットのピルトブルチニブ錠剤（Test 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価すること。

＜副次目的＞

- 健康成人被験者を対象に Test 錠及び Reference 錠の錠剤を用いてピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。

試験デザイン

本治験は健康成人被験者を対象に 2 種類の製造ロットのピルトブルチニブ錠剤を単回経口投与したときの薬物動態を比較する第 1 相、非盲検、無作為化、2 群クロスオーバー試験であった。

本治験では、Test 錠及び Reference 錠を単回経口投与した。投与順序は T/R 及び R/T の順の 2 通りとした。被験者を無作為化手順に従い 2 通りの投与順序のいずれかに無作為割付した。

Day 1 及び Day 8 の朝に Test 錠又は Reference 錠としてピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。投与は 10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。治験薬投与時の飲水を除き、治験薬投与前後 1 時間は飲水を禁止した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の経時的な血液検体は、各錠剤の投与前から投与後 168 時間までの定められた時点で採取した。ピルトブルチニブの投与間の休薬期間は 7 日間とした。

評価期間

スクリーニング期間：約 40 日（Day −41～Day −2）

入院期間：最長 16 日（Day −1～Day 15）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 65 日

被験者数

計画例数：28 例（男性及び女性を各 3 例以上は組み入れるようにした）

割付例数：28 例

完了例数：28 例

被験者数設定根拠

本治験では、健康成人男性及び女性被験者 28 例を組入れるように計画した。相対的バイオアベイラビリティ試験である本治験では、検討する薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）の被験者内変動係数（coefficient of variation：CV）を 25%、期待される薬物動態パラメータの平均値の比を 1.05（又は 0.95）と仮定した場合に、評価可能な合計 28 例（各投与順序 14 例）の被験者により、Test 錠と Reference 錠の間の幾何平均値の比の 90%信頼区間がいずれも 80.00%から 125.00%の範囲内となることを 81%以上の検出力で検出できる。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

Day 1 及び Day 8 に Test 錠（ロット番号：[redacted]）又は Reference 錠（ロット番号：[redacted]）として 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 8 のピルトブルチニブ投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）

- 消失速度定数（λ_z）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- $AUC_{0-\infty}$に基づく平均滞留時間（MRT_{inf}）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。薬物動態解析対象集団に対する治験実施計画書逸脱の影響は事例ごとに評価した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータを要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、CV、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。Reference 錠 200 mg に対する Test 錠 200 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価するための統計解析を実施した。仮説検定は両側の有意水準を 0.1 とした。

薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を対数変換し、混合モデルを用いて解析した。モデルには、計画された投与順序、投与期、及び投与製剤を固定効果、被験者を変量効果として含めた。各薬物動態パラメータについて、投与製剤ごとの最小二乗平均値、Test 錠と Reference 錠の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出した。これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を示した。

薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）のすべての最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲（80.00%, 125.00%）内に完全に含まれた場合、Test 錠は Reference 錠に対して生物学的同等と判断した。

＜安全性＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.1 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は投与製剤、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、投与製剤、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データは一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

本治験で無作為割付された 28 例全例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

28 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。

2.7.6.5.2.2 被験者背景

全体で男性 25 例（89.3%）及び女性 3 例（10.7%）が治験薬投与を受けた。被験者の平均年齢は 36.9 歳、BMI の平均値は 26.18 kg/m^2 であった。

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-21050 試験）

Demographic	R/T (N = 14)	T/R (N = 14)	Overall (N = 28)
Age (years)	40.2 (6.860)	33.5 (9.940)	36.9 (9.050)
Sex			
Male	12 (85.7%)	13 (92.9%)	25 (89.3%)
Female	2 (14.3%)	1 (7.1%)	3 (10.7%)
Race			
White	6 (42.9%)	8 (57.1%)	14 (50.0%)
Black or African American	5 (35.7%)	3 (21.4%)	8 (28.6%)
Asian	2 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (14.3%)
Multiple	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (7.1%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	11 (78.6%)	12 (85.7%)	23 (82.1%)
Hispanic or Latino	3 (21.4%)	2 (14.3%)	5 (17.9%)
Height (cm)	172.00 (10.171)	176.82 (8.383)	174.41 (9.470)
Body Weight (kg)	80.06 (9.876)	79.21 (11.800)	79.63 (10.686)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.09 (2.671)	25.26 (2.732)	26.18 (2.811)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation;
% = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Treatments: R = 200 mg pirtobrutinib reference lot tablets; T = 200 mg pirtobrutinib test lot tablets
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Source: LOXO-BTK-21050 CSR, Table 5.

2.7.6.5.2.3 曝露状況

28 例全例が Day 1 及び Day 8 にピルトブルチニブ 200 mg の単回経口投与（8 日間で総投与量 400 mg）を受けた。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

健康成人被験者に Test 錠及び Reference 錠としてピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-2 に示す。また、Test 錠及び Reference 錠としてピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.5-3 に示す。

Test 錠と Reference 錠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 AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値に差はなく、幾何平均値の比はほぼ 1 で、90%信頼区間は事前に規定した 80.00%～125.00%の範囲内に完全に含まれた。

Test 錠と Reference 錠を単回経口投与したときの t_{max}（2.50 時間）及び $t_{1/2}$（約 19 時間）は同様であった。

AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の被験者間変動（CV%）は、Test 錠が約 25%、Reference 錠が約 36%であった。Test 錠と Reference 錠の C_{max} の被験者間変動（CV%）は同様であった（約 23%～24%）。被験者内変動（CV%）は、$AUC_{0-\infty}$が 14.9%、AUC_{0-t} が 15.1%、C_{max} が 17.8%であった。

表 2.7.6.5-2. Test 錠及び Reference 錠としてピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（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]

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.
Source: LOXO-BTK-21050 CSR, Table 6.

表 2.7.6.5-3. Test 錠及び Reference 錠としてピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態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

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.

Source: LOXO-BTK-21050 CSR, Table 7.

2.7.6.5.2.5 安全性

2.7.6.5.2.5.1 有害事象

本治験では 28 例中 1 例（3.6%）に 1 件の TEAE が報告された。本事象は、Day 1 の Reference 錠によるピルトブルチニブ 200 mg 投与、及び Day 8 の Test 錠によるピルトブルチニブ 200 mg 投与の Day 15 に報告された Grade 1（軽度）の接触皮膚炎で、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。本事象は約 7 日後に消失した。本治験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の報告はなかった。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.5-4 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-4. 有害事象の要約（LOXO-BTK-21050 試験）

	200 mg pirtobrutinib reference lot tablets (N = 28)	200 mg pirtobrutinib test lot tablets (N = 28)	Overall (N = 28)
TEAEs			
Overall	---	1 (3.6%) [1]	1 (3.6%) [1]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	1 (3.6%) [1]	1 (3.6%) [1]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs			
Overall	---	---	---
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	---	---
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Severity grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = fatal
Adverse events were assigned severity grade using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Source: LOXO-BTK-21050 CSR, Table 8.

2.7.6.5.2.5.2 死亡

本治験では死亡の報告はなかった。

2.7.6.5.2.5.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.5.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験では治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.5.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、及び口腔温）、及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

1 例に投与後 2 時間時点で Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）でベースラインからの 30 msec 超の延長が認められた（QTcF：444 msec、ベースラインからの変化量：63 msec）。本被験者の投与後 4 時間時点の QTcF のベースラインからの変化量は 8 msec（QTcF：389 msec）であった。

2.7.6.5.3　結論

- 市販用製剤の製造施設で製造された錠剤（Test 錠）と臨床試験用製剤の製造施設で製造された錠剤（Reference 錠）によりピルトブルチニブ 200 mg を投与したときのピルトブルチニブの曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に統計学的な有意差は認められなかった。
- 市販用製剤の製造施設で製造された錠剤（Test 錠）でのピルトブルチニブの溶出の遅延によるピルトブルチニブの吸収速度に対する影響はなく、t_{max} の中央値は臨床試験用製剤の製造施設で製造された錠剤（Reference 錠）と同様であった。
- 本治験の健康成人被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与は安全で、忍容性は良好であった。1 例に 1 件の TEAE が発現した。本事象の重症度は Grade 1（軽度）で、治験薬と因果関係はないと判断された。本治験中に高度の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による中止例は認められなかった。
- 健康成人被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与では、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見による評価で安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.6 LOXO-BTK-20017 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.6.1 試験概要

標題

A Phase 1, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 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安全性及び忍容性を評価すること。

＜副次目的＞

- 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薬物動態を評価すること。

試験デザイン

本治験は、ピルトブルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための非盲検、単回投与、用量漸増試験であった。

本治験は最大 4 コホートとし、各コホートでは健康成人被験者 6 例の評価を行った。各被験者は 1 コホートのみに参加した。各コホートには、2 例のセンチネル群を設置した。各コホートのセンチネル群の 2 例には、他の 4 例の治験薬投与の 48 時間以上前にピルトブルチニブの投与を行った（他の 4 例の投与は、それまでに得られたすべての安全性データのレビュー後に実施した）。

各コホートの Day 1 にピルトブルチニブを単回経口投与した。計画段階では、300 mg、600 mg、及び最大 900 mg の 3 コホートに加えて、オプションのコホート（6 例）の追加が可能な計画とした。治験担当医師の助言を得た上で、先に実施したコホートの安全性、忍容性、及び薬物動態の結果に基づき、3 コホートのいずれかの用量レベルの再投与、又は中間の用量（900 mg 以下）の追加が適切と治験依頼者が判断した場合、オプションのコホートを追加した。本治験では、予定された 3 コホートの用量、及び中間用量として追加されたコホートでのピルトブルチニブ 800 mg の投与を行った。本治験のコホートは以下のとおりであった。

- コホート 1：ピルトブルチニブ 300 mg
- コホート 2：ピルトブルチニブ 600 mg
- コホート 3：ピルトブルチニブ 800 mg
- コホート 4：ピルトブルチニブ 900 mg

高用量（次コホート）への用量漸増は、治験担当医師及び治験依頼者がすべての関連する安全性及び忍容性データ（少なくとも投与後 168 時間［Day 8］までの身体所見、心電図、バイタルサイン、臨床検査値、及び有害事象）を確認し、先行するコホート（低用量）が十分に安全かつ忍容であると判断され、次コホートへの移行が可能であることが示されるまで実施しなかった。また、用量漸増の決定の指標として、少なくとも投与後 72 時間（半減期の約 3 倍）までの薬物動態データを確認した。用量漸増の決定をするためには、前のコホートの 4 例以上のデータを検討することとした。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）
入院期間：最長 9 日（Day −1～Day 8）
スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 46 日

被験者数

計画例数：最大 24 例（各コホート 6 例）
（各コホートに男性及び女性を少なくとも 1 例は組入れるようにした）
投与例数：24 例
完了例数：24 例

被験者数設定根拠

各コホート 6 例の被験者とし、最大 24 例の男性及び女性（妊娠可能性のない女性のみ）の組入れを計画した。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

以下の用量のピルトブルチニブを Day 1 に投与した。各コホートの投与は 10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間は絶食とした。

コホート 1

ピルトブルチニブ 300 mg を単回経口投与した（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

ピルトブルチニブ 600 mg を単回経口投与した（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

ピルトブルチニブ 800 mg を単回経口投与した（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

ピルトブルチニブ 900 mg を単回経口投与した（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）。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、7、9、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 最終定量可能時点から無限時間まで外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）
- 用量で標準化した AUC_{0-t}（$DAUC_{0-t}$）
- 用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$（$DAUC_{0-\infty}$）
- 用量で標準化した AUC_{0-24}（$DAUC_{0-24}$）
- 用量で標準化した C_{max}（DC_{max}）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な血漿中濃度データを有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。t_{max} の中央値の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータをコホートごとに要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の用量比例性を検討するための統計解析を実施した。

パワーモデルを用いて、対数変換したピルトブルチニブの薬物動態パラメータを解析した。回帰直線の傾きが 1 の場合、完全な用量比例性であることを示し、傾きが 0 の場合、完全な用量非依存性であることを示した。

各薬物動態パラメータについて、傾きの推定値と 90%信頼区間、及び被験者間幾何 CV をパワーモデルにより算出した。

線形仮定の統計学的な評価（つまりパワーモデルの適切性評価）のため、Lack of fit（LOF）検定を実施した。診断プロットが妥当で、LOF 検定の p 値が 0.05 超である場合、統計学的な評価により線形仮定は適切であると判断した。また、線形仮定の評価として、薬物動態専門家による図の目視による線形性評価も可能とした。

線形仮定が適切であり、傾きの 90%信頼区間が 1 を含む場合、薬物動態パラメータは本治験で検討した用量範囲で用量比例性であると結論付けた。

線形仮定が適切でないと判断された薬物動態パラメータがあった場合、該当する薬物動態パラメータの用量で標準化したパラメータを対数変換し、分散分析（analysis of variance：ANOVA）モデルを用いて解析した。モデルには要因として用量を含めた。各薬物動態パラメータについて、各用量の最小二乗幾何平均値、全体及び 2 用量群比較の p 値を算出した。モデル適合の妥当性を評価するため残差プロットを作成した。

＜安全性＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際に投与された治験薬の用量に基づいて分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は用量、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、用量、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データは一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

本治験では 24 例（各コホート 6 例）が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

24 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

女性の割合が 66.7%であったコホート 1（300 mg）を除いて、他のコホートはいずれも男性の割合が高かった（66.7%以上）。被験者全体での平均年齢は 36.6 歳、BMI の平均値は 26.85 kg/m^2 であった。被験者の半数以上は白人（62.5%）であった。

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20017 試験）

Demographic	300 mg LOXO-305 (N = 6)	600 mg LOXO-305 (N = 6)	800 mg LOXO-305 (N = 6)	900 mg LOXO-305 (N = 6)	Overall (N = 24)
Age (years)	41.8 (11.79)	36.2 (9.15)	33.2 (10.85)	35.3 (5.47)	36.6 (9.55)
Sex					
Male	2 (33.3%)	4 (66.7%)	6 (100%)	4 (66.7%)	16 (66.7%)
Female	4 (66.7%)	2 (33.3%)	---	2 (33.3%)	8 (33.3%)
Race					
White	4 (66.7%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	15 (62.5%)
Black or African American	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	7 (29.2%)
Multiple	---	---	1 (16.7%)	---	1 (4.2%)
Other	---	---	---	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	4 (66.7%)	6 (100%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	15 (62.5%)
Not Hispanic or Latino	2 (33.3%)	---	4 (66.7%)	3 (50.0%)	9 (37.5%)
Height (cm)	164.02 (7.781)	165.13 (4.413)	180.58 (9.260)	169.90 (10.148)	169.91 (10.156)
Body Weight (kg)	74.02 (8.651)	75.97 (6.545)	81.48 (16.402)	78.75 (12.515)	77.55 (11.244)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.52 (2.406)	27.95 (3.000)	24.78 (3.249)	27.13 (2.185)	26.85 (2.849)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation;
% = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Source: LOXO-BTK-20017 CSR, Table 5.

2.7.6.6.2.3 曝露状況

24 例が治験を完了した。Day 1 にそれぞれのコホートで、6 例がピルトブルチニブ 300 mg 単回経口投与、6 例がピルトブルチニブ 600 mg 単回経口投与、6 例がピルトブルチニブ 800 mg 単回経口投与、6 例がピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与を受けた。

2.7.6.6.2.4　薬物動態

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薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-2 に示す。また、薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析結果を表 2.7.6.6-3 に示す。なお、600 mg 投与の 1 例の曝露量（AUC 及び C_{max}）が明らかに低く、同じコホート内の他の被験者と比較して、$AUC_{0-\infty}$（51,700 h*ng/mL）は約 79%～90%、C_{max}（2770 ng/mL）は約 67%～79%であった。本被験者の結果も薬物動態の記述統計量及び統計解析に含めた。

ピルトブルチニブ単回経口投与後、血漿中ピルトブルチニブ濃度は、t_{max} の中央値 2.75 時間（600 mg 投与）から 4.01 時間（900 mg 投与）で C_{max} に到達した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 19.0～21.9 時間で、各用量間でおおむね同様であった。全用量での個々の被験者の $t_{1/2}$ は、14.5～28.7 時間の範囲であった。CL/F の幾何平均値は用量に依存しなかった。

ピルトブルチニブ 300～900 mg の範囲で、AUC の幾何平均値は用量に比例して増加した。用量比例性に関する統計解析の結果、評価した薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の LOF 検定の p 値はすべて 0.8 超（p>0.05）であった。回帰分析の傾きの推定値は、$AUC_{0-\infty}$では 1.07（90%信頼区間：0.696, 1.44）、AUC_{0-24} では 0.891（90%信頼区間：0.562, 1.22）、AUC_{0-t} では 1.07（90%信頼区間：0.699, 1.45）であった。C_{max} の幾何平均値の傾きの推定値は 0.668（90%信頼区間：0.353, 0.983）であり、C_{max} の増加は用量比を下回った。ピルトブルチニブ 300～800 mg の範囲での探索的な解析でも、300～900 mg の範囲の結果と同様、C_{max} の傾きの推定値は 0.693 であったが、90%信頼区間（0.270, 1.12）は 1 を含んでいた。

ピルトブルチニブ 300～900 mg の範囲での幾何 CV を指標とした AUC 及び C_{max} の被験者間変動は、全体的に大きく、幾何 CV%は AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 43.1%～49.8%、C_{max} では 40.7%であった。

AUC のコホート内の CV%は、300 mg、800 mg、及び 900 mg コホートでは同程度（16.9%～30.1%）であったが、600 mg コホートの CV%（81.8%～101%）は他の用量よりも大きかった。同様に、C_{max} のコホート内の CV%は、300 mg、800 mg、及び 900 mg コホートでは同程度（27.1%～32.8%）であったが、600 mg コホートの CV%（65.9%）は他の用量よりも大きかった。

表 2.7.6.6-2. 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薬物動態パラメータの要約（LOXO-BTK-20017 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	300 mg LOXO-305 (N = 6)	600 mg LOXO-305 (N = 6)	800 mg LOXO-305 (N = 6)	900 mg LOXO-305 (N = 6)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	143000 (29.8) [6]	259000 (101) [6]	379000 (16.9) [6]	490000 (26.8) [6]
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	84100 (27.2) [6]	135000 (81.8) [6]	200000 (22.6) [6]	225000 (22.3) [6]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	144000 (30.1) [6]	260000 (100) [6]	382000 (16.9) [6]	492000 (26.9) [6]
C_{max} (ng/mL)	6600 (28.7) [6]	9050 (65.9) [6]	13700 (32.8) [6]	13000 (27.1) [6]
t_{max} (h)	3.25 (1.50-7.00) [6]	2.75 (2.00-4.00) [6]	3.00 (2.50-7.00) [6]	4.01 (2.50-9.00) [6]
$t_{1/2}$ (h)	19.0 (28.4) [6]	20.2 (7.71) [6]	21.9 (16.3) [6]	20.7 (11.2) [6]
CL/F (L/h)	2.08 (30.1) [6]	2.31 (100) [6]	2.10 (16.9) [6]	1.83 (26.9) [6]
V_z/F (L)	57.0 (23.5) [6]	67.1 (96.2) [6]	66.1 (26.4) [6]	54.7 (23.2) [6]

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); CL/F = apparent systemic clearance; n = number of subjects with valid observations; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; 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.

Source: LOXO-BTK-20017 CSR, Table 6.

表 2.7.6.6-3. 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薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析結果（LOXO-BTK-20017 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Dose Range	n	Slope (90% CI)	Lack of Fit P-value
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	1.07 (0.696, 1.44)	0.8919
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	300 to 900 mg	24	0.891 (0.562, 1.22)	0.9093
AUC_{0-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-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 interval t; AUC_{0-24} = 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

Source: LOXO-BTK-20017 CSR, Table 7.

2.7.6.6.2.5 安全性

2.7.6.6.2.5.1 有害事象

本治験では、合計 4 例（16.7%）に 4 件の TEAE が報告された。各コホートで報告された TEAE は、300 mg コホートで 1 例（16.7%）に 1 件、900 mg コホートで 3 例（50.0%）に 3 件であった。300 mg 及び 900 mg コホートの 3 件の TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、900 mg コホートの 1 件の TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。600 mg 及び 800 mg コホートでは TEAE の報告はなかった。

TEAE の重症度は、いずれも Grade 1（軽度）で、処置なく消失した。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

ピルトブルチニブ 300 mg 単回経口投与後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の頭痛（因果関係が否定できない、3 時間 15 分持続）が報告された。

ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の点状出血（因果関係が否定できない、5 日 17 時間 36 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の頭痛（因果関係なし、4 時間 30 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の頭痛（因果関係が否定できない、6 日 6 時間 14 分持続）が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.6-4 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-4. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20017 試験）

	300 mg LOXO-305 (N = 6)	600 mg LOXO-305 (N = 6)	800 mg LOXO-305 (N = 6)	900 mg LOXO-305 (N = 6)	Overall (N = 24)
TEAEs					
Overall	1 (16.7%) [1]	---	---	3 (50.0%) [3]	4 (16.7%) [4]
Serious	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---
Severity					
Grade 1	1 (16.7%) [1]	---	---	3 (50.0%) [3]	4 (16.7%) [4]
Grade 2	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs					
Overall	1 (16.7%) [1]	---	---	2 (33.3%) [2]	3 (12.5%) [3]
Serious	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---
Severity					
Grade 1	1 (16.7%) [1]	---	---	2 (33.3%) [2]	3 (12.5%) [3]
Grade 2	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
The nS (%) [nE] statistics presented.
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Source: LOXO-BTK-21050 CSR, Table 8.

2.7.6.6.2.5.2 死亡

本治験では死亡の報告はなかった。

2.7.6.6.2.5.3 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.6.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験では治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.6.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見

臨床的に意義のある臨床検査値の所見は認められなかった。

臥位収縮期又は拡張期血圧の平均値及び個々の被験者の値に、用量に関連した傾向は認められなかった。複数の被験者で血圧の一過性の変動が散見されたが、これらの所見は臨床的に意義のあるものではなかった。

ピルトブルチニブの低用量（300 mg 及び 600 mg）では、臥位脈拍数に用量に関連した傾向は認められなかった。高用量（800 mg 及び 900 mg）では、治験期間を通して、臥位脈拍数の平均値の持続的な低下が認められた。臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、800 mg コホートでは−1.8 bpm（投与後 168 時間）から−9.2 bpm（投与後 4 時間）、900 mg コホートでは−1.2 bpm（投与後 168 時間）から−10.2 bpm（投与後 4 時間）であり、臥位脈拍数のベースラインからの低下は、投与後 4 時間で最大、投与後 168 時間で最小であった。しかし、治験期間中の個々の被験者の臥位脈拍数に臨床的に重要な値は認められなかった。

治験期間中の個々の被験者の呼吸数、口腔温、又は酸素飽和度に臨床的に重要な値は認められなかった。

心拍数（heart rate：HR）を除き、治験期間中の 12 誘導心電図パラメータの平均値及び個々の被験者の値、並びに個々の被験者の 12 誘導心電図波形に、用量に関連した傾向は認められなかった。

ピルトブルチニブの低用量（300 mg 及び 600 mg）では、用量に関連した HR の変動は認められなかった。高用量（800 mg 及び 900 mg）では、治験期間を通して、HR の平均値の持続的な低下が認められた。HR のベースラインからの変化量の平均値は、800 mg コホートでは−3.2 bpm（投与後 168 時間）から−12.2 bpm（投与後 4 時間）、900 mg コホートでは−2.5 bpm（投与後 72 時間）から−8.8 bpm（投与後 4 時間）であり、HR のベースラインからの低下は、両用量ともに投与後 4 時間で最大、投与後 72 時間（900 mg）又は 168 時間（800 mg）で最小であった。しかし、治験期間中の個々の被験者の HR に臨床的に重要な値は認められなかった。

Day −1 に実施した身体所見で臨床的に意義のある所見は認められなかった。1 例では TEAE のため計画外の身体所見の評価を行った。本被験者から Day 2 に点状出血の TEAE が報告され、同日に実施した身体所見の皮膚科学的評価で異常と判断された。本被験者の他の体組織の所見は正常であった。Day 8 には、すべての体組織の所見が正常で、点状出血の TEAE も同日に消失した。これ以外にベースラインからの身体所見の変化は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

- 健康被験者に対するピルトブルチニブ 300 mg、600 mg、800 mg、及び 900 mg 単回経口投与の忍容性は良好であり、用量間での忍容性に差はなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、重症度がすべて Grade 1（軽度）であった。本治験中に死亡、高度の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による中止例は認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

- ピルトブルチニブ 300～900 mg の用量範囲で、曝露量（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）は、用量に比例して増加した。C_{max} は、300～900 mg の高用量までを含む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。

2.7.6.7 LOXO-BTK-20012 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

2.7.6.7.1 試験概要

標題

An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

7 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 肝機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの薬物動態プロファイルを、人口統計学的特性で対応させた健康被験者（対照被験者）と比較して評価すること。

＜副次目的＞

- 肝機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの安全性及び忍容性を、対照被験者と比較して評価すること。

試験デザイン

本治験は、軽度、中等度、又は重度肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常肝機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を評価するための非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験であった。肝機能は Child-Pugh スコアに基づいて分類した。

Child-Pugh スコアによる各肝機能障害群の治験完了例数がそれぞれ 6 例以上、及び正常肝機能の対照被験者群の治験完了例数が 6 例以上となることを目標に、肝機能障害を有する被験者を最大 24 例（軽度、中等度、及び重度肝機能障害の被験者：それぞれ最大 8 例）及び正常肝機能の対照被験者を 8～24 例組み入れるように被験者を募集した。Child-Pugh スコアは、スクリーニング時に評価し、入院時（Day −1）にも確認した。肝機能障害を有する被験者は、入院時（Day −1）の Child-Pugh スコアに従い、各肝機能障害群に分類された。被験者は、治験担当医師、メディカルモニター、及び治験依頼者の判断により、スクリーニング時及び入院時（Day −1）の Child-Pugh スコアに基づき、被験者を以下の被験者群に組み入れた。

- Group 1：正常肝機能の対照被験者
- Group 2：軽度肝機能障害の被験者（Child-Pugh クラス A：スコア 5～6）
- Group 3：中等度肝機能障害の被験者（Child-Pugh クラス B：スコア 7～9）
- Group 4：重度肝機能障害の被験者（Child-Pugh クラス C：スコア 10～15）

本治験は、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。

Group 1 の対照被験者は、肝機能障害の完了例と年齢（±10 歳）、body mass index（BMI：±20%）、及び性別を 1：1 で対応させた。すでに組み入れられた対照被験者が、別の肝機能障害の被験者と人口統計学的特性で対応することが確認された場合、その肝機能障害の被験者が、当該対照被験者に対応させた被験者と異なる肝機能障害群に分類される場合に限り、当該対照被験者を別の肝機能障害の被験者と対応した対照被験者とすることも可能とした。なお、同一の肝機能障害群内では、対照被験者に対応させた被験者は 1 例のみとした。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 9 日（Day −1～Day 8）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 46 日

被験者数

計画例数：対照被験者 8～24 例、肝機能障害の被験者 24 例（最大）

（Child-Pugh スコアによる各肝機能障害被験者：いずれも最大 8 例）

投与例数：合計 36 例

（対照被験者 14 例、軽度肝機能障害被験者 8 例、中等度肝機能障害被験者 8 例、重度肝機能障害被験者 6 例）

完了例数：合計 34 例

（対照被験者 12 例、軽度肝機能障害被験者 8 例、中等度肝機能障害被験者 8 例、重度肝機能障害被験者 6 例）

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、被験者群間の統計学的な有意差を検出するための検出力の計算に基づくものではなく、前例となる同様の他の薬物動態試験での被験者数に基づいて設定した。被験者数は、様々な程度の肝機能障害の被験者でのピルトブルチニブの薬物動態を評価するために十分な被験者数であると考えられた。

主な選択基準

男性及び妊娠の可能性のない女性で、スクリーニング時の年齢が 18～75 歳、BMI が 18.5～40.0 kg/m^2 である者を対象とした。被験者は、治験担当医師により、肝機能障害に関連した特定

の選択基準の項目を除いて、スクリーニング時及び入院時（Day −1）の病歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び臨床検査値に基づいて健康状態が良好と判断された者とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

Day 1 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、ピルトブルチニブ投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）
- 平均滞留時間（MRT）（$AUC_{0-\infty}$に基づく）
- 非結合型分率（f_u）

また、可能な場合、f_u を用いて非結合型ピルトブルチニブの以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 非結合型 C_{max}（$C_{max,u}$）
- 非結合型 AUC_{0-t}（$AUC_{0-t,u}$）
- 非結合型 $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty,u}$）
- 非結合型 CL/F（$CL/F_{,u}$）
- 非結合型 V_z/F（$V_z/F_{,u}$）

血漿中 f_u は、血漿中の非結合型ピルトブルチニブ濃度をピルトブルチニブ濃度で除して算出した。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、体温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態測定用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。ピルトブルチニブの t_{max} の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを Child-Pugh スコア及び National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類による各肝機能の被験者群ごとに要約した。また、蛋白結合に関する記述統計量を Child-Pugh スコア及び NCI-ODWG 分類による各肝機能の被験者群ごとに要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）及び対応する非結合型の薬物動態パラメータの個別値及び幾何平均値の散布図を各肝機能の被験者群ごとに作成した。

本治験の主要解析は、軽度、中等度、又は重度肝機能障害の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薬物動態を正常肝機能の対照被験者と比較して評価することであった。ピルトブルチニブ単回投与時の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価するため、肝機能障害群と 1：1 で対応させた正常肝機能の対照被験者群と各肝機能障害群（Child-Pugh スコアに基づく）の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に関する対応のある t 検定（単変量解析）を実施した。各肝機能障害群と対照被験者群の間の最小二乗平均値の差及び差の信頼区間を算出し、これらの値を元のスケールに逆変換して幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

また、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に関して、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。ANCOVA モデルには、各肝機能障害の程度（重度、中等度、及び軽度）の被験者及び対照被験者のカテゴリー因子、カテゴリー変数の共変量（性別）、及び連続変数の共変量（年齢及び BMI）を含めた。対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）の ANCOVA モデルによる各肝機能の被験者群の最小二乗平均値の差及び差の信頼区間を元のスケールに逆変換して幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$、及び $C_{max,u}$）についても ANCOVA モデルによる解析を行った。

さらに、スクリーニング時及びベースライン時の Child-Pugh スコアごと、及び各肝機能の被験者群ごとの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）及び対応する非結合型の薬物動態パラメータの個別値及び幾何平均値を含めた散布図を作成した。散布図には回帰直線及び両側 90%信頼区間を示した。また、Spearman の順位相関係数を算出した。

＜安全性＞

1 回のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は Child-Pugh スコアにより各肝機能の被験者群に分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は各肝機能の被験者群、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、各肝機能の被験者群、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

本治験では、36 例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、34 例が治験を完了した。正常肝機能の対照被験者 2 例が SARS-CoV-2 検査陽性の TEAE のため治験を中止した（表 2.7.6.7-1）。これらの被験者に対する補充は行わなかった。

表 2.7.6.7-1. 被験者の内訳（LOXO-BTK-20012 試験）

	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Overall (N = 36)
Population					
Safety	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Pharmacokinetic	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Dosed	14	8	8	6	36
Completed the Study	12 (85.7%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	34 (94.4%)
Discontinued the Study	2 (14.3%)	---	---	---	2 (5.6%)
Adverse Event	2 (14.3%)	---	---	---	2 (5.6%)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For the 'Dosed' category, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 5.

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

36 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.7.2.2 被験者背景

Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者は、いずれも男性が多く（62.5%～83.3%）、白人の割合（75%～100%）が高かった。各肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の被験者は、年齢（±10 歳）及び BMI（±20%）は対応していた。被験者全体の年齢及び BMI の平均値は、それぞれ 55.0 歳及び 30.60 kg/m^2 であった。

Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群ごとの被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2.　被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20012 試験）

Demographic	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Overall (N = 36)
Age (years)	54.4 (8.220)	56.8 (4.560)	56.3 (3.920)	52.3 (9.350)	55.0 (6.880)
Sex					
Male	10 (71.4%)	5 (62.5%)	6 (75.0%)	5 (83.3%)	26 (72.2%)
Female	4 (28.6%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	10 (27.8%)
Race					
White	11 (78.6%)	6 (75.0%)	8 (100%)	6 (100%)	31 (86.1%)
Black or African American	3 (21.4%)	2 (25.0%)	---	---	5 (13.9%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	5 (35.7%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	5 (83.3%)	19 (52.8%)
Not Hispanic or Latino	9 (64.3%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	1 (16.7%)	17 (47.2%)
Height (cm)	171.46 (12.346)	163.90 (7.844)	166.63 (7.727)	170.72 (10.067)	168.58 (10.262)
Body Weight (kg)	86.85 (18.226)	82.16 (16.215)	90.66 (12.538)	89.53 (23.912)	87.10 (17.280)
Body Mass Index (kg/m^2)	29.44 (4.569)	30.71 (6.047)	32.55 (2.956)	30.55 (6.263)	30.60 (4.881)
Child-Pugh Score					
Class A: Mild Hepatic Impairment	---	8 (100%)	---	---	8 (22.2%)
Class B: Moderate Hepatic Impairment	---	---	8 (100%)	---	8 (22.2%)
Class C: Severe Hepatic Impairment	---	---	---	6 (100%)	6 (16.7%)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)

Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.

Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 7.

2.7.6.7.2.3 曝露状況

36 例全例がピルトブルチニブ 200 mg の単回経口投与を受けた。

2.7.6.7.2.4 薬物動態

2.7.6.7.2.4.1 Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群での薬物動態

Child-Pugh スコアによる肝機能分類の被験者にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-3 に示す。また、単変量解析及び ANCOVA による Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群のピルトブルチニブ 200 mg 単回投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.7-4 及び表 2.7.6.7-5 に示す。

軽度肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群のピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は同様であった。単変量解析及び ANCOVA ともに、幾何平均値の比は 1 に近く、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。単変量解析では、軽度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は正常肝機能の対照被験者群より 20%高かったが、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。ANCOVA の結果では、軽度肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の C_{max} は同様であった。

中等度肝機能障害群のピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、正常肝機能の対照被験者群と比較して、単変量解析では、それぞれ 15%（90%信頼区間：0.745, 0.976）及び 14%（90%信頼区間：0.749, 0.976）低く、幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回ったが、ANCOVA では AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。中等度肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群のピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値は同様であった。単変量解析及び ANCOVA ともに、C_{max} の幾何平均値の比は 1 に近く、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

重度肝機能障害群のピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、正常肝機能の対照被験者群と比較して、単変量解析では、いずれも 21%（AUC_{0-t} の 90%信頼区間：0.654, 0.951、$AUC_{0-\infty}$ の 90%信頼区間：0.657, 0.952）低く、ANCOVA では、いずれも 25%（AUC_{0-t} の 90%信頼区間：0.602, 0.944、$AUC_{0-\infty}$ の 90%信頼区間：0.602, 0.938）低かった。また、単変量解析及び ANCOVA ともに、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った。重度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は、正常肝機能の対照被験者群と比較して、単変量解析では 24%（90%信頼区間：0.567, 1.01）、ANCOVA では 18%（90%信頼区間：0.680, 0.990）低く、幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 をわずかに上回る、又は 1 をわずかに下回った。

表 2.7.6.7-3.　ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ：Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群（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)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/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]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/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]
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (h*ng/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]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (h*ng/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)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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; $f_{,u}$ = unbound fraction; MRT_{inf} = mean residence time extrapolated to infinity; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time to the 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; $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for $AUC_{0\text{-}inf}$

*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.

Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 9.

表 2.7.6.7-4. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（単変量解析）：Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群（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}	Normal Hepatic Function (Reference)	8	89900	
(h*ng/mL)	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}	Normal Hepatic Function (Reference)	8	90900	
(h*ng/mL)	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)

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; n = number of subjects 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.

*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.

Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 10.

表 2.7.6.7-5. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ANCOVA）：Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群（LOXO-BTK-20012 試験）

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

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	Normal Hepatic Function (Reference)	14	103000	
(h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	92400	0.901 (0.734, 1.11)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	88500	0.863 (0.699, 1.06)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	77400	0.754 (0.602, 0.944)
AUC_{0-inf}	Normal Hepatic Function (Reference)	14	104000	
(h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	93500	0.901 (0.736, 1.10)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	89500	0.862 (0.701, 1.06)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	78000	0.751 (0.602, 0.938)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	4390	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	4530	1.03 (0.870, 1.23)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	4570	1.04 (0.873, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	3600	0.821 (0.680, 0.990)

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; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = Hepatic Group + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
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.
*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.
Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 12.

単変量解析及び ANCOVA による Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群のピルトブルチニブ 200 mg 単回投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 に示す。

ピルトブルチニブの f_u は、おおむね肝機能障害の重症度に伴い増加した。このため、肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の間の非結合型ピルトブルチニブの曝露量に関する薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$、及び $C_{max,u}$）には、明らかな差は認められなかった。軽度肝機能障害群では、正常肝機能の対照被験者群と比較して、$C_{max,u}$ が単変量解析及び ANCOVA で、それぞれ 39%（90%信頼区間：1.10, 1.77）及び 25%（90%信頼区間：1.05, 1.48）高かったが、軽度肝機能障害群の $C_{max,u}$ を除き、他の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、いずれも 1 に近く、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.7-6. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（単変量解析）：Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群（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)
$AUC_{0\text{-}t,u}$	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2330	
(h*ng/mL)	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)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2360	
(h*ng/mL)	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)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = 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; n = number of subjects 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.

*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.

Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 11.

表 2.7.6.7-7. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ANCOVA）：
Child-Pugh スコアによる各肝機能の被験者群（LOXO-BTK-20012 試験）

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

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	2490	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2710	1.09 (0.862, 1.37)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2440	0.977 (0.770, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2510	1.01 (0.781, 1.30)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	2520	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2740	1.09 (0.862, 1.37)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	2460	0.976 (0.771, 1.24)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	2530	1.00 (0.779, 1.29)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	14	107	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	133	1.25 (1.05, 1.48)
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	126	1.18 (0.986, 1.41)
	Severe Hepatic Impairment (Test)	6	117	1.10 (0.906, 1.33)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = 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; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = Hepatic Group + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
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.
*CP score was calculated for hepatic impairment subjects only.
Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 13.

ピルトブルチニブの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）及び C_{max} と Child-Pugh スコアの回帰分析は負の相関を示し、ピルトブルチニブの AUC 及び C_{max} は Child-Pugh スコアの増加に伴い低下した。非結合型ピルトブルチニブの曝露量に関する薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}\infty,u}$、及び $C_{max,u}$）と Child-Pugh スコアとの間には明らかな相関は認められず、傾きの 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の t_{max} の中央値は同様であった。正常肝機能の対照被験者群と比較して、肝機能障害群の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、肝機能障害の重症度に伴いわずかに短縮した（表 2.7.6.7-3）。この結果は、正常肝機能の対照被験者と比較して、肝機能障害群のピルトブルチニブの CL/F がわずかに高いことと整合するものであった。

ピルトブルチニブの AUC の被験者間変動は軽度肝機能障害群で最も大きく、C_{max} の被験者間変動は正常肝機能の対照被験者群で最も大きかった（表 2.7.6.7-3）。

NCI-ODWG 分類による各肝機能の被験者群での薬物動態

NCI-ODWG 分類による肝機能の分類では、軽度及び中等度肝機能障害群の被験者数が減少したため、結果の解釈には注意が必要である。

ANCOVA での軽度及び中等度肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群のピルトブルチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

ANCOVA での重度肝機能障害群の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値は、正常肝機能の対照被験者群と比較して、それぞれ 21%（90%信頼区間：0.635, 0.973）、22%（90%信頼区間：0.635, 0.968）、及び 19%（90%信頼区間：0.679, 0.963）低下した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、いずれも 1 をわずかに下回った。

ANCOVA での軽度、中等度、及び重度肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の非結合型ピルトブルチニブの曝露量に関する薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$、及び $C_{max,u}$）に明らかな差は認められず、これらのパラメータの幾何平均値の比は 1 に近く、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

肝機能障害群と正常肝機能の対照被験者群の t_{max} の中央値は同様であった。正常肝機能の対照被験者群及び中等度肝機能障害群と比較して、軽度及び重度肝機能障害群の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、わずかに短縮した。

ピルトブルチニブの AUC の被験者間変動は軽度肝機能障害群で最も大きく、C_{max} の被験者間変動は正常肝機能の対照被験者群で最も大きかった。

2.7.6.7.2.5 安全性

2.7.6.7.2.5.1 有害事象

治験期間中に 6 例（16.7%）に 6 件の TEAE が報告された（正常肝機能の対照被験者群：3 例 3 件、軽度肝機能障害群：2 例 2 件、重度肝機能障害群：1 例 1 件）。これらの TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。正常肝機能の対照被験者に発現した 1 件の TEAE が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

有害事象の治療のため、2 例（重度肝機能障害の被験者 1 例、軽度肝機能障害の被験者 1 例）で併用薬の使用が必要となった。他の TEAE はいずれも処置なく消失した。

正常肝機能の対照被験者 2 例が SARS-CoV-2 検査陽性の TEAE のため治験を中止した。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

ピルトブルチニブ投与前に報告された Grade 2（中等度）の有害事象を以下に示す。

- 重度肝機能障害の被験者 1 例に 1 件の菌血症（28 日 16 時間 47 分持続）が報告された。

ピルトブルチニブ単回経口投与後に報告された Grade 1（軽度）の TEAE を以下に示す。

- 正常肝機能の対照被験者 1 例に 1 件の SARS-CoV-2 検査陽性（因果関係なし、8 日 7 時間 29 分持続）が報告された。
- 正常肝機能の対照被験者 1 例に 1 件の SARS-CoV-2 検査陽性（因果関係なし、12 日 23 時間持続）が報告された。
- 軽度肝機能障害の被験者 1 例に 1 件の便秘（因果関係なし、2 日 19 時間持続）が報告された。

- 重度肝機能障害の被験者 1 例に 1 件の便秘（因果関係なし、10 時間 5 分持続）が報告された（前述の菌血症を発現した被験者と同じ被験者）。
- 軽度肝機能障害の被験者 1 例に 1 件の頭痛（因果関係なし、3 時間 15 分持続）が報告された。
- 正常肝機能の対照被験者 1 例に 1 件の下痢（因果関係が否定できない、1 日持続）が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.7-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-8.　有害事象の要約（LOXO-BTK-20012 試験）

	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Overall (N = 36)
TEAEs					
Overall	3 (21.4%) [3]	2 (25.0%) [2]	---	1 (16.7%) [1]	6 (16.7%) [6]
Serious	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	2 (14.3%) [2]	---	---	---	2 (5.6%) [2]
Leading to Death	---	---	---	---	---
Severity					
Grade 1	3 (21.4%) [3]	2 (25.0%) [2]	---	1 (16.7%) [1]	6 (16.7%) [6]
Grade 2	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs					
Overall	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]
Serious	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---
Severity					
Grade 1	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]
Grade 2	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment (LOXO-305), as determined by the investigator.
Source: LOXO-BTK-20012 CSR, Table 17.

2.7.6.7.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.7.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.7.2.5.4 有害事象による投与中止

正常肝機能の対照被験者 2 例が、それぞれピルトブルチニブ単回経口投与後の Day 6 及び Day 8 に SARS-CoV-2 検査陽性（Grade 1：軽度）の TEAE を発現した。これらの事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。両被験者は、本治験の早期中止時の手順を完了し、治験を中止した。

2.7.6.7.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

重度肝機能障害の被験者 1 例でピルトブルチニブ投与後に Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの 30 msec 超の増加、及び 450 msec 超の QTcF が認められた。この QTcF は、治験担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された。本被験者の QTcF は Day 8 までに正常範囲内に回復した。

他の臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、口腔温）、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 単変量解析の結果、正常肝機能の被験者と比較して、軽度肝機能障害によるピルトブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）又は C_{max} に対する影響はなかった。
- 単変量解析の結果、正常肝機能の被験者と比較して、中等度肝機能障害の被験者ではピルトブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）がそれぞれ 15%及び 14%低下したが、C_{max} に対する影響はなかった。
- 単変量解析の結果、正常肝機能の被験者と比較して、重度肝機能障害の被験者ではピルトブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）がいずれも 21%低下したが、C_{max} に対する影響はなかった。
- 血漿タンパク結合は、肝機能障害の重症度に従い低下した。
- 単変量解析の結果、軽度肝機能障害の被験者の $C_{max,u}$ を除き、肝機能障害による非結合型ピルトブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}t,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty,u}$）に対する影響はなかった。軽度肝機能障害の被験者の $C_{max,u}$ は、正常肝機能の被験者より 39%高かった。肝機能障害の被験者と正常肝機能の被験者の非結合型ピルトブルチニブの曝露量に差がないことから、肝機能障害は遊離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。
- 軽度、中等度、及び重度肝機能障害の被験者、並びに正常肝機能の被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。正常肝機能の被験者 1 例にのみ、治験薬との因果関係が否定できない、Grade 1（軽度）の TEAE が報告された。報告された TEAE は、すべて重症度が Grade 1（軽度）であった。高度の TEAE 又は重篤な有

害事象の報告はなかった。正常肝機能の被験者 2 例が、SARS-CoV-2 検査陽性の TEAE のため治験を中止した。

- 軽度、中等度、及び重度肝機能障害の被験者、並びに正常肝機能の被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与後に、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.8 LOXO-BTK-20013 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項）

2.7.6.8.1 試験概要

標題

An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

5 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 腎機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの薬物動態プロファイルを、人口統計学的特性で対応させた健康被験者（対照被験者）と比較して評価すること。

＜副次目的＞

- 腎機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの安全性及び忍容性を、対照被験者と比較して評価すること。

試験デザイン

本治験は、腎機能障害を有する成人男性及び女性被験者、並びに正常腎機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を評価するための非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験であった。

腎機能は Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式を用いて算出したベースライン時の推算糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に基づいて分類した。

腎機能障害の被験者のベースライン時の eGFR は、スクリーニング時及びスクリーニング前 3 ヵ月以内に得られた eGFR の平均値とした。スクリーニング前の eGFR がない場合、スクリーニング期間中に 14 日以上空けて 2 回目の eGFR 用検体を採取し、2 回の eGFR の平均値を腎機能障害群の分類に用いた。

対照被験者のベースライン時の eGFR は、スクリーニング時及びスクリーニング前 3 ヵ月以内に得られた eGFR の平均値とした。スクリーニング前の eGFR がない場合、スクリーニング期間

中に 7 日以上空けて 2 回目の eGFR 用検体を採取し、2 回の eGFR の平均値をベースライン時の eGFR 値とした。各被験者のベースライン時の eGFR の平均値の計算に用いた各 eGFR は、各群（正常腎機能の対照被験者群及び重度腎機能障害群）で規定した腎機能分類の eGFR の範囲内であることとした。腎機能障害の状態を確認するため、入院時（Day −1）に、再度 CKD-EPI 式により eGFR を算出した。対照被験者では、治験担当医師の判断により、CKD-EPI 式による eGFR の代わりに 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスの 1 回の評価を可能とした。

最初に、重度腎機能障害の被験者（Group 4）及び対照被験者（Group 1）を治験に組み入れた。重度腎機能障害の被験者の治験完了例数が 6 例以上、及び対照被験者の治験完了例数が 6 例以上とすることを目標に、重度腎機能障害の被験者を最大 8 例、対照被験者を最大 8 例組み入れるように被験者を募集した。

治験担当医師、メディカルモニター、及び治験依頼者の判断により、スクリーニング時及び入院時（Day −1）の CKD-EPI 式を用いて算出された eGFR に基づき、被験者を以下の被験者群に組み入れた。

- Group 1：正常腎機能の対照被験者（eGFR：≥90 mL/min/1.73 m^2）
- Group 4：重度腎機能障害の被験者（eGFR：<30 mL/min/1.73 m^2）

少なくとも治験薬投与後 72 時間（半減期の約 3 倍）までのすべての治験関連の評価を完了した後、重度腎機能障害の被験者（最大 8 例）及び対照被験者（最大 8 例）の安全性データ及び薬物動態データ（利用可能な場合）の継続的レビューを実施した。安全性データは、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図、及び臨床検査値とした。

重度腎機能障害の被験者（Group 4：最大 8 例）及び対照被験者（Group 1：最大 8 例）の安全性データ及び薬物動態データの継続的レビュー後、治験依頼者が必要と判断した場合、軽度腎機能障害の被験者（Group 2）及び中等度腎機能障害の被験者（Group 3）の組入れを可能とした。正常腎機能の対照被験者（Group 1）と比較して、重度腎機能障害の被験者（Group 4）で、薬物動態に対する臨床的に重要な影響が認められなかった場合、Group 2 及び Group 3 の被験者の組入れは実施しないこととした。

治験依頼者が軽度及び中等度腎機能障害の被験者の組入れが必要と判断した場合、軽度腎機能障害の被験者、中等度腎機能障害の被験者、及びそれぞれに対応する対照被験者の治験完了例数がいずれも 6 例以上となるように、軽度腎機能障害の被験者を最大 8 例、中等度腎機能障害の被験者を最大 8 例、及び追加の対照被験者を最大 16 例組み入れるように被験者を募集することとした。Group 2 及び Group 3 の被験者の組入れ及び治験薬投与は、Group 1 及び Group 4 の少なくとも治験薬投与後 72 時間までの安全性データ及び薬物動態データをレビューし、治験担当医師、メディカルモニター、及び治験依頼者が投与の実施が安全であることに合意した後に実施可能とした。

治験依頼者が必要と判断した場合、スクリーニング時及び入院時（Day −1）の CKD-EPI 式を用いて算出された eGFR に基づき、治験担当医師、メディカルモニター、及び治験依頼者の判断により、被験者を以下の被験者群に組み入れることとした。

- Group 2：軽度腎機能障害の被験者（60 ≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2）
- Group 3：中等度腎機能障害の被験者（30 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2）

対照被験者（Group 1）は、腎機能障害の完了例と年齢（±10 歳）、body mass index（BMI）（±20%）、及び性別を 1：1 で対応させた。すでに組み入れられた対照被験者が、別の腎機能障害の被験者と人口統計学的特性で対応することが確認された場合、その腎機能障害の被験者が、当該対照被験者に対応させた被験者と異なる腎機能障害群に分類される場合に限り、当該対照被験者を別の腎機能障害の被験者と対応した対照被験者とすることも可能とした。なお、同一の腎機能障害群内では、対照被験者に対応させる被験者は 1 例のみとした。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）
入院期間：最長 9 日（Day −1～Day 8）
スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 46 日

被験者数

計画例数：対照被験者 8～24 例、腎機能障害の被験者 24 例（最大）
（重度腎機能障害、中等度腎機能障害、軽度腎機能障害被験者：いずれも最大 8 例）
投与例数：合計 16 例（対照被験者 8 例、重度腎機能障害被験者 8 例）
完了例数：合計 16 例（対照被験者 8 例、重度腎機能障害被験者 8 例）

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、被験者群間の統計学的な有意差を検出するための検出力の計算に基づくものではなく、前例となる同様の他の薬物動態試験での被験者数に基づいて設定した。被験者数は、様々な程度の腎機能障害の被験者でのピルトブルチニブの薬物動態を評価するために十分な被験者数であると考えられた。

主な選択基準

スクリーニング時に年齢 18～75 歳の、男性及び妊娠可能性のない女性で、BMI が 18.5～40.0 kg/m^2 である者を対象とした。被験者は、治験担当医師により、腎機能障害の被験者に関連した特定の選択基準の項目を除いて、スクリーニング時及び入院時（Day −1）の病歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び臨床検査値に基づいて健康状態が良好と判断された者とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

Day 1 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、ピルトブルチニブ投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間までの外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）
- 平均滞留時間（MRT）（$AUC_{0-\infty}$に基づく）
- 非結合型分率（f_u）

また、可能な場合、f_u を用いて非結合型ピルトブルチニブの以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 非結合型 C_{max}（$C_{max,u}$）
- 非結合型 AUC_{0-t}（$AUC_{0-t,u}$）
- 非結合型 $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty,u}$）
- 非結合型 CL/F（$CL/F_{,u}$）
- 非結合型 V_z/F（$V_z/F_{,u}$）

血漿中 f_u は、血漿中の非結合型ピルトブルチニブ濃度をピルトブルチニブ濃度で除して算出した。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、体温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態測定用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。ピル

トブルチニブの t_{max} の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者群ごとに要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。被験者群ごとの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）及び対応する非結合型の薬物動態パラメータの個別値及び幾何平均値を含めた散布図を作成した。

本治験の主要解析は、腎機能障害の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薬物動態を正常腎機能の対照被験者と比較して評価することであった。

腎機能障害群と 1：1 で対応させた正常腎機能の対照被験者群との薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）及び対応する非結合型の薬物動態パラメータの差を評価するため、対応のある t 検定（単変量解析）を実施した。対数変換した薬物動態パラメータを用いて解析した。腎機能障害群と対照被験者群の間の最小二乗平均値の差及び差の信頼区間を算出し、これらの値を元のスケールに逆変換して幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

また、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に関して、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。ANCOVA モデルには、各腎機能障害の程度（重度、中等度、及び軽度）を有する被験者及び対照被験者のカテゴリー因子、カテゴリー変数の共変量（性別）、及び連続変数の共変量（年齢及び BMI）を含めた。対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）の ANCOVA モデルによる被験者群の最小二乗平均値の差及び差の信頼区間を算出した。これらの値を元のスケールに逆変換して幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$、及び $C_{max,u}$）についても ANCOVA モデルによる解析を行った。

＜安全性＞

1 回のピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は CKD-EPI 式により算出した eGFR に基づく腎機能の被験者群に分類した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は被験者群、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、被験者群、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

本治験では、16 例（正常腎機能の対照被験者 8 例、重度腎機能障害の被験者 8 例）が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した。

なお、薬物動態及び安全性の中間解析の結果から、正常腎機能の対照被験者群と比較して、重度腎機能障害の被験者群でピルトブルチニブの薬物動態又は安全性に対する臨床的に重要な影響が認められなかったため、軽度及び中等度腎機能障害の被験者の組入れは行わなかった。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

16 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

なお、t_{max} の 2 倍の時点より前に嘔吐が認められた重度腎機能障害群の 1 例は、薬物動態解析対象集団に含めたが、ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量の算出から除外した。また、本被験者及び本被験者に対応する正常腎機能の対照被験者群の 1 例は、重度腎機能障害群と正常腎機能の対照被験者群との比較からは除外した。

2.7.6.8.2.2 被験者背景

被験者は全例（100%）が男性であった。女性を除外基準とはしていなかったが、女性被験者の組入れはなかった。被験者の大部分（81.3%）は白人であった。重度腎機能障害群と正常腎機能の対照被験者群の被験者は、年齢（±10 歳）及び BMI（±20%）で対応していた。被験者全体の年齢及び BMI の平均値は、それぞれ 61.1 歳及び 29.90 kg/m^2 であった。ベースライン時の eGFR の平均値は、正常腎機能の対照被験者群では 98.80 $mL/min/1.73m^2$、重度腎機能障害群では 18.20 $mL/min/1.73m^2$ であった。

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20013 試験）

Demographic	Normal Renal Function (N = 8)	Severe Renal Impairment (N = 8)	Overall (N = 16)
Age (years)	58.3 (4.06)	64.0 (6.93)	61.1 (6.24)
Sex			
Male	8 (100%)	8 (100%)	16 (100%)
Race			
White	7 (87.5%)	6 (75.0%)	13 (81.3%)
Black or African American	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	6 (75.0%)	5 (62.5%)	11 (68.8%)
Hispanic or Latino	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (31.3%)
Height (cm)	174.20 (8.500)	173.40 (3.170)	173.80 (6.210)
Body Weight (kg)	84.80 (10.160)	95.80 (7.450)	90.30 (10.310)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.90 (1.810)	31.90 (2.620)	29.90 (2.990)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	98.80 (3.770)	18.20 (7.810)	58.50 (42.030)

eGFR = estimated glomerular filtration rate calculated using CKD-EPI equation; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)

Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.

Baseline eGFR was obtained for all subjects by taking the mean of the eGFR obtained from Screening and from historical values obtained within a 3 month period from Screening. If no historical eGFR value was available, a second Screening eGFR sample was taken during the Screening period (≥ 14 days apart) and the mean of the 2 values was used as the baseline eGFR for group assignment.

Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 6.

2.7.6.8.2.3　曝露状況

16 例全例がピルトブルチニブ 200 mg の単回経口投与を受けた。

2.7.6.8.2.4　薬物動態

重度腎機能障害の被験者及び正常腎機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-2 に示す。また、単変量解析及び ANCOVA によるピルトブルチニブ 200 mg 単回投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示す。

重度腎機能障害群のピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、正常腎機能の対照被験者群と比較して、単変量解析では、それぞれ 32%（90%信頼区間：1.02, 1.72）及び 36%（90%信頼区間：1.04, 1.77）高く、ANCOVA では、それぞれ 57%（90%信頼区間：1.14, 2.17）及び 62%（90%信頼区間：1.17, 2.23）高かった。両解析での AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限はすべて 1 を上回った。しかし、重度腎機能障害群と正常腎機能の対照被験者群の C_{max} の幾何平均値は同様であり、両解析ともに C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.8-2. 重度腎機能障害の被験者及び正常腎機能の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（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)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	73800 (18.6) [8]	103000 (34.2) [7]
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (h*ng/mL)	2800 (24.7) [8]	3870 (36.6) [7]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	75100 (18.3) [8]	107000 (35.3) [7]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (h*ng/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]

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 (%); MRT_{inf} = Mean residence time (based on $AUC_{0\text{-}inf}$);
n = number of subjects 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; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min, max) [n] statistics presented.
One patient was excluded due to AE of vomiting that affected the PK.
Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 7.

表 2.7.6.8-3. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（単変量解析）（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}	Normal Renal Function (Reference)	7	77800	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	103000	1.32 (1.02, 1.72)
AUC_{0-inf}	Normal Renal Function (Reference)	7	79000	
(h*ng/mL)	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)

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; n = number of subjects 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.

Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 8.

表 2.7.6.8-4. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ANCOVA）（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	Normal Renal Function (Reference)	8	69800	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	110000	1.57 (1.14, 2.17)
AUC_{0-inf}	Normal Renal Function (Reference)	8	70900	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	115000	1.62 (1.17, 2.23)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	3180	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	3200	1.01 (0.752, 1.35)

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; n = number of subjects with valid observations;

Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.

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.

Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 10.

単変量解析及び ANCOVA によるピルトブルチニブ 200 mg 単回投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示す。

非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータでもピルトブルチニブと同様の結果が得られた。重度腎機能障害群及び正常腎機能の対照被験者群の f_u の幾何平均値は、それぞれ 0.0399 及び 0.0380 であり、ピルトブルチニブの血漿蛋白結合は、重度腎機能障害と正常腎機能の被験者で同様であった。

表 2.7.6.8-5. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（単変量解析）（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305

Parameter	Renal Function Group	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$	Normal Renal Function (Reference)	7	2960	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	3870	1.31 (0.998, 1.71)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$	Normal Renal Function (Reference)	7	3010	
(h*ng/mL)	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)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = 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; n = number of subjects 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.

Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 9.

表 2.7.6.8-6. ピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ANCOVA）（LOXO-BTK-20013 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Unbound LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}t,u}$	Normal Renal Function (Reference)	8	2790	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	3880	1.39 (0.911, 2.12)
$AUC_{0\text{-}inf,u}$	Normal Renal Function (Reference)	8	2840	
(h*ng/mL)	Severe Renal Impairment (Test)	7	4050	1.43 (0.934, 2.18)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Normal Renal Function (Reference)	8	127	
	Severe Renal Impairment (Test)	7	113	0.888 (0.627, 1.26)

$AUC_{0\text{-}inf,u}$ = 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; n = number of subjects with valid observations;
Model: ln(parameter) = renalgrp + sex + age + BMI + random error, with BMI and age fitted as continuous covariates.
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.
Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 11.

回帰分析の結果は、eGFR の低下と AUC（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t,u}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty,u}$）の増加の間の弱い相関を示した。eGFR と C_{max} 又は $C_{max,u}$ の間に相関関係は認められなかった。

重度腎機能障害群の t_{max} の中央値（2.00 時間）は、正常腎機能の対照被験者群（3.00 時間）と比較して 1 時間短縮したが、両群間の個々の値には重なりが認められた。重度腎機能障害群の $t_{1/2}$ の幾何平均値（37.8 時間）は、正常腎機能の対照被験者群（21.9 時間）と比較して延長した。重度腎機能障害群の V_z/F の幾何平均値は、正常腎機能の対照被験者群と比較して 21.4%高かった。重度腎機能障害群の CL/F の幾何平均値は、正常腎機能の対照被験者群と比較して 30.1%低かった（表 2.7.6.8-2）。

AUC（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）及び C_{max} の幾何 CV%は、重度腎機能障害群では AUC が約 35%、C_{max} が 31%、正常腎機能の対照被験者群では AUC が約 18%、C_{max} が 20%であり、重度腎機能障害群のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの被験者間変動は、正常腎機能の対照被験者群よりわずかに大きかった（表 2.7.6.8-2）。

2.7.6.8.2.5 安全性

2.7.6.8.2.5.1 有害事象

治験期間中に 4 例（25.0%）に 6 件の TEAE が報告された（正常腎機能の対照被験者群：1 例 1 件、重度腎機能障害群：3 例 5 件）。これらの TEAE の重症度は、3 件が Grade 1（軽度）、他の 3 件が Grade 2（中等度）であった。正常腎機能の対照被験者 1 例 1 件の TEAE（Grade 1：軽度）、及び重度腎機能障害の被験者 1 例 2 件の TEAE（Grade 1：軽度が 1 件、Grade 2：中等度が 1 件）が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

有害事象の治療のため、2 例で併用薬の使用が必要となった。重度腎機能障害の 1 例で、蜂巣炎に対してセファレキシン一水和物 1 日 3 回投与を 10 日間行った。また、他の重度腎機能障害

の 1 例で、下痢に対してロペラミド 2 mg を 2 日間要時使用した。重度腎機能障害の 1 例では、血栓性静脈炎に対して温湿布を使用した。他の TEAE はいずれも処置なく消失した。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

ピルトブルチニブ単回経口投与後に報告された Grade 1（軽度）の TEAE を以下に示す。

- 正常腎機能の対照被験者 1 例に 2 回の嘔吐（因果関係が否定できない、Day 2 に 1 回及び Day 3 に 1 回発現、いずれも 2 分間持続）が報告された（本被験者の 2 回の嘔吐は 1 件の TEAE として集計した）。
- 重度腎機能障害の被験者 1 例に 1 件の嘔吐（因果関係が否定できない、Day 1 の投与後 45 分に発現、1 分間持続）が報告された（本被験者は Grade 2［中等度］の下痢の報告あり）。
- 重度腎機能障害の被験者 1 例に下痢（因果関係なし、1 時間 30 分持続）が報告された。

ピルトブルチニブ単回経口投与後に報告された Grade 2（中等度）の TEAE を以下に示す。

- 重度腎機能障害の被験者 1 例に蜂巣炎（因果関係なし、10 日 18 時間持続）及び血栓性静脈炎（因果関係なし、9 日 19 時間 30 分持続）の 2 件の TEAE が報告された。
- 重度腎機能障害の被験者 1 例に 1 件の下痢（因果関係が否定できない、3 日 15 時間持続）が報告された（本被験者は Grade 1［軽度］の嘔吐の報告あり）。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.8-7 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.8-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-7. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20013 試験）

	Normal Renal Function (N = 8)	Severe Renal Impairment (N = 8)	Overall (N = 16)
TEAEs			
Overall	1 (12.5%) [1]	3 (37.5%) [5]	4 (25.0%) [6]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	3 (18.8%) [3]
Grade 2	---	2 (25.0%) [3]	2 (12.5%) [3]
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs			
Overall	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [2]	2 (12.5%) [3]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	2 (12.5%) [2]
Grade 2	---	1 (12.5%) [1]	1 (6.3%) [1]
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related or not related to the study treatment (LOXO-305), as determined by the investigator.
If a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this will be counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Where the severity of a TEAE was missing, a TEAE was counted under the maximum severity possible.
Source: LOXO-BTK-20013 CSR, Table 12.

2.7.6.8.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.8.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.8.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で治験中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.8.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

重度腎機能障害の被験者 1 例で、Day 7 に臨床的に問題と判断されたカリウムの高値（6.1 mEq/L）が認められた。このカリウムの高値は、被験者の重度腎機能障害によるものであり、有害事象としては報告されなかった。

重度腎機能障害の被験者 2 例で、ピルトブルチニブ投与後に 450 msec 超の Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が認められた。これらの QTcF は治験担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された。本治験中に、QTcF のベースラインからの 30 msec 超の増加は認められず、12 誘導心電図パラメータの平均値又は個々の被験者の値、もしくは個々の被験者の 12 誘導心電図の波形に臨床的に重要な所見は認められなかった。

重度腎機能障害の被験者 1 例で、Day 8 に左前腕に臨床的に問題と考えられる異常所見（手首の紅斑）が認められた。本被験者では、Day 4 に治験薬との因果関係がないと判断された蜂巣炎（約 11 日持続、併用薬使用により消失）の TEAE が報告された。

他の臨床検査値、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。また、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、並びに口腔温）に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.8.3 結論

- 正常腎機能の被験者と比較して、重度腎機能障害の被験者ではピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ約 32%及び 36%高かった。重度腎障害によるピルトブルチニブの C_{max} に対する影響はなかった。また、同様の結果は非結合型ピルトブルチニブでも認められた。
- ピルトブルチニブの血漿タンパク結合は、重度腎機能障害と正常腎機能の被験者で同様であった。
- 重度腎機能障害の被験者、及び正常腎機能の被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。重度腎機能障害の被験者 1 例に報告された Grade 2（中等度）の下痢を除いて、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。本治験中に高度の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による治験中止の報告はなかった。
- 重度腎機能障害の被験者、及び正常腎機能の被験者に対するピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与後に、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.9 LOXO-BTK-20006 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.9.1 試験概要

標題

A Phase 1, Open label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、イトラコナゾール（強力なシトクロム P450［CYP］3A4 及び P-糖タンパク質［P-gp］の阻害薬）の反復経口投与が、ピルトブルチニブの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）の反復経口投与が、ピルトブルチニブの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、リファンピシンの単回経口投与が、ピルトブルチニブの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

＜副次目的＞

- ピルトブルチニブを単独で単回経口投与したとき、又はイトラコナゾールの反復経口投与と併用してピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。
- ピルトブルチニブを単独で単回経口投与したとき、又はリファンピシンの単回経口投与及び反復経口投与と併用して単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、非盲検、2 期、固定投与順の 2 つのパートからなる第 1 相試験であった。パート 1 のセンチネル群の被験者の評価完了後、両パートを同時に実施した。

本治験の投与期間中、以下の治験薬投与を行った。

パート 1：イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）

第 1 期

＜Day 1＞

Day 1 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。ピルトブルチニブの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。Day 1 の投与前から投与後 168 時間までの間に、イトラコナゾール非存在下での血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

第 2 期

＜Day 8～18＞

イトラコナゾール 200 mg を Day 8 に 1 日 2 回、Day 9～18 に 1 日 1 回経口投与した（11 日間連日投与）。また、Day 12 にはイトラコナゾール 200 mg とともに、ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。Day 8 のイトラコナゾール 1 日 2 回の朝の投与は、標準食の朝食摂取開始から約 30 分後で、Day 1 のピルトブルチニブ投与と同時刻（±1 時間）に行い、夕方の投与は、標準食の夕食摂取開始から約 30 分後で、朝の投与の約 10 時間（±1 時間）後に行った。Day 9～11 及び Day 13～18 のイトラコナゾール 1 日 1 回投与は、標準食の朝食摂取開始から約 30 分後で、Day 1 の朝のピルトブルチニブ投与と同時刻（±1 時間）に行った。

＜Day 12＞

Day 12 の朝にイトラコナゾール 200 mg とともにピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。ピルトブルチニブ及びイトラコナゾールの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。Day 12 の投与前から投与後 168 時間までの間に、イトラコナゾール存在下での血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

第 1 期の Day 1 のピルトブルチニブ投与と第 2 期の Day 8 のイトラコナゾール初回投与の間の休薬期間は 7 日間とした。

パート 2：リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）

第 1 期

＜Day 1＞

Day 1 の朝にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。ピルトブルチニブの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。Day 1 の投与前から投与後 168 時間までの間に、リファンピシン非存在下での血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

第 2 期

＜Day 8～23＞

Day 8～23 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した（16 日間連日投与）。

Day 9～16 及び Day 18～23 のリファンピシンの単独投与は、Day 1 の朝のピルトブルチニブ投与と同時刻（±1 時間）に行った。Day 9～16 及び Day 18～23 のリファンピシンの投与 8 時間以上前から投与後 2 時間までの間は絶食とした。

＜Day 8 及び Day 17＞

Day 8 及び Day 17 にリファンピシン 600 mg とともに、ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した。Day 8 及び Day 17 のピルトブルチニブ及びリファンピシンの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。

Day 8 の投与前から投与後 24 時間までの間、及び Day 17 の投与前から投与後 168 時間までの間に、リファンピシン存在下での血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

第 1 期の Day 1 のピルトブルチニブ投与と第 2 期の Day 8 のリファンピシン初回投与の間の休薬期間は 7 日間とした。

評価期間

スクリーニング期間：最長 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：

- パート 1：20 日（Day −1～Day 19）
- パート 2：25 日（Day −1～Day 24）

スクリーニングから追跡調査までの期間：

- パート 1：約 57 日
- パート 2：約 62 日

被験者数

計画例数：24 例（パート 1：12 例、パート 2：12 例）

投与例数：27 例（パート 1：15 例、パート 2：12 例）

完了例数：24 例（パート 1：12 例、パート 2：12 例）

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、統計学的な根拠に基づくものではなく、過去に実施された同デザインの臨床試験の被験者数に基づいて設定した。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

パート 1：イトラコナゾール

＜ピルトブルチニブ＞

Day 1 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単独で単回経口投与し、Day 12 にイトラコナゾールとともに単回経口投与した。

＜イトラコナゾール＞

Day 8 にイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセルを 2 カプセル）を 1 日 2 回経口投与した。また、Day 9～18 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した（Day 12 はピルトブルチニブ 200 mg と併用投与）。

パート 2：リファンピシン

＜ピルトブルチニブ＞

Day 1 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単独で単回経口投与し、Day 8 及び Day 17 にリファンピシンとともに単回経口投与した。

＜リファンピシン＞

Day 8～23 にリファンピシン 600 mg（300 mg カプセルを 2 カプセル）を 1 日 1 回経口投与した（Day 8 及び Day 17 はピルトブルチニブ 200 mg と併用投与）。

評価項目

＜薬物動態＞

パート 1

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 12 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、又は早期中止時に採取した。

パート 2

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 17 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間、Day 8 の投与前（Day 1 の投与後 168 時間の検体）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）

- 最終定量可能時点から無限時間まで外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）（パート 2 の Day 8 を除く）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λz）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）（パート 2 の Day 8 を除く）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。薬物動態を評価する被験薬の t_{max} の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の要約統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを要約した。ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に対する薬物相互作用を検討するため、以下の投与条件間の比較に関して統計解析を実施した。

<u>パート 1：イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）</u>

イトラコナゾールの反復経口投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に及ぼす影響を評価した。

- ピルトブルチニブ 200 mg の単独での単回投与時と、イトラコナゾール 200 mg 反復投与下での併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態の比較

<u>パート 2：リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）</u>

リファンピシンの反復経口投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に及ぼす影響を評価した。

- ピルトブルチニブ 200 mg の単独での単回投与時と、リファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復投与下での併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態の比較

リファンピシンの単回投与がピルトブルチニブ単回投与時の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24} 及び C_{max}）に及ぼす影響を評価した。

- ピルトブルチニブ 200 mg の単独での単回投与時と、リファンピシン 600 mg（初回投与）との併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態の比較

対数変換した血漿中のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を混合モデルにより解析した。モデルには、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均値、単独投与と併用投与の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出し、これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。

＜安全性＞

1 回以上の治験薬（ピルトブルチニブ）の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 22.1 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は投与条件、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、投与条件、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

パート 1 では、合計 15 例の被験者が治験薬の投与を受け、12 例が治験を完了した。パート 2 では、合計 12 例の被験者が治験薬の投与を受け、全例が治験を完了した。

パート 1 の最初のセンチネル群の 3 例は、新型コロナウイルス感染症の感染予防による実施医療機関の閉鎖のため治験を中止した。新たにパート 1 の 2 番目のセンチネル群を設け、治験担当医師及び治験依頼者は、パート 1 の残りの被験者及びパート 2 の被験者の投与開始前に、これらの被験者のすべての安全性及び忍容性を評価した。

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

27 例全例（パート 1：15 例、パート 2：12 例）を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.9.2.2 被験者背景

パート 1 及びパート 2 の被験者の平均年齢は、それぞれ 37.9 及び 40.9 歳であった。被験者の男女比及び BMI は、パート 1 及びパート 2 の間で同様であった。被験者の多くは白人であった（パート 1：60%、パート 2：91.7%）。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20006 試験）

Demographic	LOXO-305 alone/LOXO-305 and itraconazole (N = 15)	LOXO-305 alone/LOXO-305 and rifampin once/LOXO-305 and rifampin QD (N = 12)	Overall (N = 27)
Age (years)	37.9 (9.13)	40.9 (7.79)	39.2 (8.54)
Sex			
Male	12 (80.0%)	10 (83.3%)	22 (81.5%)
Female	3 (20.0%)	2 (16.7%)	5 (18.5%)
Race			
White	9 (60.0%)	11 (91.7%)	20 (74.1%)
Black or African American	6 (40.0%)	1 (8.3%)	7 (25.9%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	10 (66.7%)	11 (91.7%)	21 (77.8%)
Not Hispanic or Latino	5 (33.3%)	1 (8.3%)	6 (22.2%)
Height (cm)	172.04 (8.571)	172.92 (6.991)	172.43 (7.773)
Body Weight (kg)	81.45 (12.202)	83.04 (9.464)	82.16 (10.895)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.40 (2.563)	27.77 (2.691)	27.56 (2.576)

BID = twice daily; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; QD = once daily

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.

Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$

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

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).

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 6.

2.7.6.9.2.3 曝露状況

パート 1 の完了例 12 例は、2 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 400 mg）及び 12 回のイトラコナゾール 200 mg 投与（総投与量 2400 mg）を受けた。新型コロナウイルス感染症の感染予防による実施医療機関の閉鎖のため治験を中止した 3 例は、治験中止前の第 1 期の Day 1 に 1 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与を受けた。

パート 2 の完了例 12 例は、3 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 600 mg）及び 16 回のリファンピシン 600 mg 投与（総投与量 9600 mg）を受けた。

2.7.6.9.2.4　薬物動態

2.7.6.9.2.4.1　パート 1：イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）

2.7.6.9.2.4.1.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対するイトラコナゾール反復投与の影響

ピルトブルチニブの単独での単回経口投与時（以下、ピルトブルチニブ単独投与時）、及びイトラコナゾール反復投与下での併用投与時（以下、ピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時）の血漿中ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-2 に示す。また、ピルトブルチニブ単独投与時とピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.9-3 に示す。

ピルトブルチニブ単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、それぞれ約 48%及び約 49%増加した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 1.39, 1.58、$AUC_{0-\infty}$ 1.40, 1.58）。ピルトブルチニブ単独投与時と、ピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間（0.95, 1.13）は 1 を含んでいた。イトラコナゾールは、ピルトブルチニブの t_{max} にほとんど影響を及ぼさなかった。

ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ピルトブルチニブ単独投与時（17.5 時間）と比較して、ピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時（23.2 時間）で延長した。CL/F の幾何平均値は、ピルトブルチニブ単独投与時（2.47 L/h）と比較して、ピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時（1.62 L/h）でわずかに低下した。これらの結果から、イトラコナゾールはピルトブルチニブの消失を阻害することが示唆された。

イトラコナゾールは、ピルトブルチニブの C_{max} 及び t_{max} に影響を及ぼさなかった。このため、イトラコナゾール併用投与はピルトブルチニブの吸収に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.9-2. ピルトブルチニブ単独投与時とピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20006 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 Alone (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (N = 12)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	80000 (23.4) [15]	122000 (22.7) [12]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	80800 (23.4) [15]	123000 (23.4) [12]
C_{max} (ng/mL)	4000 (23.5) [15]	4100 (17.2) [12]
t_{max} (h)	3.00 (0.750-8.00) [15]	3.50 (1.50-4.05) [12]
$t_{1/2}$ (h)	17.5 (18.6) [15]	23.2 (25.4) [12]
CL/F (L/h)	2.47 (23.4) [15]	1.62 (23.4) [12]
T_{last} (h)	116 (19.0) [15]	155 (11.0) [12]

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BID = once daily; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; T_{last} = time of last measurable concentration; QD = once daily

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

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

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 7.

表 2.7.6.9-3. ピルトブルチニブ単独投与時とピルトブルチニブ+イトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20006 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 Alone (Reference)	15	80000	
	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (Test)	12	119000	1.48 (1.39, 1.58)
AUC_{0-inf} (h*ng/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)

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; n = number of subjects 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 + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 9.

2.7.6.9.2.4.2 パート 2：リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）

2.7.6.9.2.4.2.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対するリファンピシン単回投与の影響

ピルトブルチニブ単独投与時、リファンピシンとピルトブルチニブの単回併用投与時（以下、ピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時）、及びリファンピシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与時（以下、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時）の血漿中ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-4 に示す。また、ピルトブルチニブ単独投与時と、ピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.9-5 に示す。

ピルトブルチニブ単独投与時と、ピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時のピルトブルチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.929（90%信頼区間：0.867, 0.996）及び 0.968（90%信頼区間：0.935, 1.00）で、幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 又は 1 をわずかに下回ったが、ピルトブルチニブ単独投与時と、ピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時のピルトブルチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値に大きな差はなかった。また、リファンピシンは、ピルトブルチニブの t_{max} に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、リファンピシン単回投与は、ピルトブルチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.9-4. ピルトブルチニブ単独投与時、ピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時、及びピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20006 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 Alone (N = 12)	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin once (N = 12)	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (N = 12)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	50200 (14.5) [12]	48600 (14.7) [12]	---
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	79700 (17.6) [12]	48500 (14.7) [12]	23000 (20.1) [12]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	80600 (17.3) [12]	---	23600 (19.8) [12]
C_{max} (ng/mL)	4480 (20.4) [12]	4170 (15.6) [12]	2580 (22.4) [12]
t_{max} (h)	2.50 (1.00-6.00) [12]	2.25 (1.50-4.00) [12]	2.25 (1.50-4.00) [12]
$t_{1/2}$ (h)	18.9 (13.6) [12]	---	10.5 (22.9) [12]
CL/F (L/h)	2.48 (17.3) [12]	---	8.48 (19.8) [12]
T_{last} (h)	123 (15.9) [12]	23.9 (0) [12]	53.0 (18.5) [12]

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; T_{last} = time of last measurable concentration; QD = once daily

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

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).

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 8.

表 2.7.6.9-5. ピルトブルチニブ単独投与時、及びピルトブルチニブ+リファンピシン単回併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20006 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/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)

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose, 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; 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 + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 10.

2.7.6.9.2.4.2.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響

ピルトブルチニブ単独投与時と、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.9-6 に示す。

ピルトブルチニブ単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時のピルトブルチニブの AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は約 71%減少した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、いずれも 1 を下回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 0.267, 0.312、$AUC_{0-\infty}$ 0.271, 0.316）。また、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与では、ピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値が約 42%低下した（幾何平均値の比の 90%信頼区間：0.537, 0.617）。

ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ピルトブルチニブ単独投与時（18.9 時間）と比較して、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時（10.5 時間）で短縮した。また、CL/F の幾何平均値は、ピルトブルチニブ単独投与時（2.48 L/h）と比較して、ピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時（8.48 L/h）で増加した。

表 2.7.6.9-6. ピルトブルチニブ単独投与時、及びピルトブルチニブ+リファンピシン反復併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20006 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 Alone (Reference)	12	79700	
	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD (Test)	12	23000	0.289 (0.267, 0.312)
AUC_{0-inf} (h*ng/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)

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; 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 + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 11.

2.7.6.9.2.5 安全性

2.7.6.9.2.5.1 有害事象

パート 1 では 15 例中 2 例（13.3%）に 5 件の TEAE が報告された。パート 2 では 12 例中 1 例（8.3%）に 3 件の TEAE が報告された。本治験で報告された TEAE は、すべて重症度が Grade 1（軽度）で、処置なく消失した。

パート 1 で報告された TEAE は、すべて治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。パート 2 の 1 例（8.3%）に報告された 3 件の TEAE は、治験担当医師によりピルトブルチニブ及びリファンピシンとの因果関係が否定できないと判断された。

パート 1：イトラコナゾール

ピルトブルチニブを単独で単回投与した後、イトラコナゾールの反復投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の下痢（因果関係なし、4 日 21 時間持続）及び 1 件の悪心（ピルトブルチニブ及びイトラコナゾールとの因果関係なし、4 日 21 時間 30 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件のアフタ性潰瘍（因果関係なし、8 日 11 時間持続）及び 1 件の節足動物咬傷（ピルトブルチニブ及びイトラコナゾールとの因果関係なし、6 時間 15 分持続）が報告された。

ピルトブルチニブを単独で単回投与、及びイトラコナゾールを反復投与した後、イトラコナゾール反復投与下でピルトブルチニブを単回併用投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の筋攣縮（ピルトブルチニブ及びイトラコナゾールとの因果関係なし、5 分持続）が報告された（前述の下痢及び悪心を発現した被験者と同じ被験者）。

パート 2：リファンピシン

ピルトブルチニブを単独で単回投与し、リファンピシンとピルトブルチニブを単回併用投与した後、リファンピシンの反復投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の腹部膨満（ピルトブルチニブ及びリファンピシンとの因果関係が否定できない、1 日 7 時間持続）及び 1 件のおくび（ピルトブルチニブ及びリファンピシンとの因果関係が否定できない、1 日 7 時間持続）が報告された。

ピルトブルチニブを単独で単回投与し、リファンピシンとピルトブルチニブを単回併用投与した後、リファンピシン反復投与併用下でピルトブルチニブを単回併用投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の下痢（ピルトブルチニブ及びリファンピシンとの因果関係が否定できない、5 時間持続）が報告された。

本治験のパート 1 及びパート 2 で報告された有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-7 及び表 2.7.6.9-8 に示す。また、パート 1 及びパート 2 での治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ付録表 2.7.6.9-1 及び付録表 2.7.6.9-2 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合（パート 2 のみ）を付録表 2.7.6.9-3 に示す。

表 2.7.6.9-7. 有害事象の要約：パート 1（LOXO-BTK-20006 試験）

	200 mg LOXO-305 Alone (N = 15)	200 mg itraconazole Alone (N = 12)	200 mg LOXO-305 + 200 mg itraconazole QD (N = 12)	Overall (N = 15)
TEAEs				
Overall	---	2 (16.7%) [4]	1 (8.3%) [1]	2 (13.3%) [5]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	---	2 (16.7%) [4]	1 (8.3%) [1]	2 (13.3%) [5]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	---	---	---	---
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---

BID = twice daily; nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/Nx100)

The nS (%) [nE] statistics presented.

Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event

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

Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose of any study medication, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.

A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment (LOXO-305), as determined by the Investigator.

Where the severity of a TEAE was missing, a TEAE was counted under the maximum severity possible.

Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.

Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 12.

表 2.7.6.9-8. 有害事象の要約：パート 2（LOXO-BTK-20006 試験）

	200 mg LOXO-305 Alone (N = 12)	200 mg LOXO-305 + 600 mg rifampin QD* (N = 12)	Overall (N = 12)
TEAEs			
Overall	---	1 (8.3%) [3]	1 (8.3%) [3]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	1 (8.3%) [3]	1 (8.3%) [3]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs			
Overall	---	1 (8.3%) [3]	1 (8.3%) [3]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	1 (8.3%) [3]	1 (8.3%) [3]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

* 200 mg LOXO-305 (D8, D17) + 600 mg rifampin QD (D8-D23)
nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/Nx100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
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).
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose of any study medication, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment (LOXO-305), as determined by the Investigator.
Where the severity of a TEAE was missing, a TEAE was counted under the maximum severity possible.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Source: LOXO-BTK-20006 CSR, Table 13.

2.7.6.9.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.9.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.9.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.9.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、又は口腔温）、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

また、12 誘導心電図のパラメータの平均値又は個々の値、あるいは 12 誘導心電図の波形に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- イトラコナゾール反復投与による CYP3A4 阻害は、ピルトブルチニブ単回投与時の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）を約 49%増加させたが、C_{max} に対する影響は認められなかった。
- イトラコナゾール反復投与による P-gp 阻害は、ピルトブルチニブの吸収に影響を及ぼさなかった。
- リファンピシン反復投与による CYP3A4 誘導は、ピルトブルチニブ単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ を約 71%及び C_{max} を約 42%減少させた。
- リファンピシン単回投与は、ピルトブルチニブ単回投与時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見などの評価から、健康被験者に対するピルトブルチニブ単独での単回投与、又はイトラコナゾール反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与は、安全で、忍容性は良好であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見などの評価から、健康被験者に対するピルトブルチニブ単独での単回投与、リファンピシンとピルトブルチニブの単回併用投与、又はリファンピシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与は、安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.10　LOXO-BTK-20008 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項）

2.7.6.10.1　試験概要

標題

A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブの反復経口投与が、ミダゾラムの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブの反復経口投与が、ミダゾラムの単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

＜副次目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブを単独で反復経口投与したとき、ミダゾラムの単回経口投与と併用して反復経口投与したとき、及びミダゾラムの単回静脈内投与と併用して反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。
- 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及び反復経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態を評価すること。

＜探索目的＞

- 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時及び定常状態でのピルトブルチニブが、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide 1：OATP1）B1 及び OATP1B3 阻害のバイオマーカーである内因性 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

試験デザイン

本治験は、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、ミダゾラムの単回経口投与時及び単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 1 相、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。また、本治験では、ピルトブルチニブの単回経口投与時及び反復経口投与時の薬物動態、並びに単回経口投与時及び定常状態でのピルトブルチニブが内因性 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態に及ぼす影響も評価した。

本治験の投与期間中、以下の治験薬投与を行った。

第 1 期

＜Day 1＞

Day 1 の朝に、ミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）を約 30 秒間で単回静脈内投与した。ミダゾラムの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。

＜Day 3＞

Day 3 の朝に、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。ミダゾラムの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。ミダゾラムの投与時刻は、Day 1 のミダゾラム静脈内投与と同時刻（±1 時間）とした。

Day 1～4 の間に、ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム（1-OH ミダゾラム）、並びに Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。

第 2 期

＜Day 5～17＞

Day 5～17 の朝に、ピルトブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回経口投与した（13 日間連日投与）。Day 5～17 のピルトブルチニブの投与時刻は、Day 1 のミダゾラム静脈内投与と同時刻（±1 時間）とした。

＜Day 15＞

Day 15 の朝に、ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与し、2 時間（±15 分）後にミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）を単回静脈内投与した。

＜Day 17＞

Day 17 の朝に、ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与し、直後（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。

Day 5、14、15、及び 17 は、ピルトブルチニブの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。Day 6～13 及び Day 16 は、臨床検査の実施日を除き、ピルトブルチニブの投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。

Day 5～16 の間に、ピルトブルチニブ、並びに Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。Day 15～18 の間に、ミダゾラム、1-OH ミダゾラム、及びピルトブルチニブの血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。また、Day 19～21（Day 17 のピルトブルチニブ投与後 100 時間まで）の間に、血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

第 1 期の Day 1 と Day 3、及び第 2 期の Day 15 と Day 17 のミダゾラムの静脈内投与と経口投与の間の休薬期間はいずれも 2 日間とした。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）
入院期間：最長 22 日（Day −1～Day 21）
スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 59 日

被験者数

計画例数：最大 16 例
投与例数：15 例
完了例数：15 例

被験者数設定根拠

本治験では最大 16 例の健康被験者（男性及び妊娠の可能性のない女性）の組入れを計画した。本治験の被験者数は、統計学的な根拠に基づくものではなく、過去に実施された同デザインの臨床試験の被験者数に基づいて設定した。

主な選択基準

年齢 18～55 歳、健康な男性及び妊娠の可能性のない女性で、body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 5～17 の朝にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与（13 日間連日投与）した。

＜ミダゾラム＞

静脈内投与

Day 1 にミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）を単独で単回静脈内投与した。また、Day 15 にミダゾラム 250 µg（1 mg/mL 溶液を 0.25 mL）をピルトブルチニブとともに単回静脈内投与した。

経口投与

Day 3 にミダゾラム 500 µg（2 mg/mL シロップを 0.25 mL）を単独で単回経口投与した。また、Day 17 にミダゾラム 500 µg（2 mg/mL シロップを 0.25 mL）をピルトブルチニブとともに単回経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

ミダゾラム静脈内投与時の血漿中ミダゾラム濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 15 の投与前（30 分以内）、投与後 5 分、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間に採取した。

ミダゾラム経口投与時の血漿中ミダゾラム濃度測定用の血液検体は、Day 3 及び Day 17 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 5、Day 14、及び Day 15 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間、Day 17 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、及び 100 時間、又は早期中止時に採取した。また、Day 6～13 及び Day 16 の投与前にも血液検体を採取した。

血漿中 Coproporphyrin-1 及び-3 濃度測定用の血液検体は、Day 1 のミダゾラム静脈内投与の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間、Day 5 及び Day 15 のピルトブルチニブの投与前（30 分以内）、投与後 1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に採取した。また、Day 3 のミダゾラム投与前、Day 4、及び Day 6～14 のピルトブルチニブ投与前にも血液検体を採取した。

ミダゾラム、1-OH ミダゾラム、ピルトブルチニブ、並びに Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度から、ノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータ

- 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（AUC_{0-t}）
- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間まで外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）（ミダゾラム経口投与時のミダゾラムのみ）
- クリアランス（CL）（ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムのみ）
- 見かけの分布容積（V_z/F）（ミダゾラム経口投与時のミダゾラムのみ）
- 分布容積（V_z）（ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムのみ）
- 定常状態における分布容積（V_{ss}）（ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムのみ）

- ミダゾラムに対する 1-OH ミダゾラムの AUC の比（MRAUC）

ピルトブルチニブの薬物動態パラメータ

- 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（AUC_{0-t}）
- 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）（Day 14、Day 15、及び Day 17 の投与時）
- トラフ濃度（C_{trough}）（Day 6～17 の投与前、及び Day 17 の投与後 24 時間の濃度）
- AUC に基づく蓄積係数（R_{AUC}）（Day 5 の AUC_{tau} に対する Day 14 の AUC_{tau} の比）

Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータ

- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、口腔温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上の治験薬投与（ピルトブルチニブ経口投与、もしくはミダゾラムの静脈内投与又は経口投与）を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。薬物動態を評価する分析物の t_{max} の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ピルトブルチニブ、ミダゾラム、1-OH ミダゾラム、並びに Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを要約した。ピルトブルチニブ、ミダゾラム、1-OH ミダゾラム、並びに Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。

ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータに対するピルトブルチニブの影響

ミダゾラム単回投与時のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に対するピルトブルチニブの薬物相互作用を検討するため、以下の投与条件間の比較に関する統計解析を実施した。

［ミダゾラム単回静脈内投与］

- ミダゾラム単独での単回静脈内投与時（Day 1）と、ピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム単回静脈内投与時（Day 15）のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態の比較

［ミダゾラム単回経口投与］

- ミダゾラム単独での単回経口投与時（Day 3）と、ピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム単回経口投与時（Day 17）のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態の比較

対数変換したミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を混合モデルにより解析した。モデルには、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均値、単独投与と併用投与の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出し、これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。

また、被験者内 CV の推定値（すべての投与間）を算出した。

<u>ピルトブルチニブの定常状態の評価</u>

対数変換した Day 6～14 のピルトブルチニブのトラフ濃度を評価し、ヘルマート対比を用いて定常状態を判断した。モデルには評価日及び被験者を含め、反復測定として適用した。ヘルマート対比は、各時点がその後の時点の平均値と比較されるように構築し、統計学的有意差が認められなくなった時点で、定常状態であると結論付けた。

<u>内因性 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータに対するピルトブルチニブの影響</u>

内因性 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24} 及び C_{max}）に対するピルトブルチニブの影響を検討するため、以下の投与条件間の比較に関して統計解析を実施した。

［ピルトブルチニブ単回経口投与］

- ピルトブルチニブ投与開始前（Day 1）と、ピルトブルチニブ初回投与時（Day 5）の Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータの比較

［ピルトブルチニブ反復経口投与（定常状態）］

- ピルトブルチニブ投与開始前（Day 1）と、ピルトブルチニブ反復経口投与による定常状態（Day 15）での Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータの比較

内因性 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態パラメータは、前述のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータと同じ混合効果モデルを用いて解析した。

＜安全性＞

1 回以上の治験薬投与（ピルトブルチニブ経口投与、もしくはミダゾラムの静脈内投与又は経口投与）を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者が実際に受けていた投与方法の時点の安全性情報ごとに分けて集計した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 23.0 版を用いてコーディングした。

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 5.0 を用いて Grade 分類した。

TEAE は投与条件、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合は、投与条件、器官別大分類（system organ class：SOC）、及び基本語（preferred term：PT）ごとに要約した。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、及び心電図データの一覧表、並びに要約表を作成した。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

本治験では、15 例の被験者が治験薬の投与を受け、全例が治験を完了した（表 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-1. 被験者の内訳（LOXO-BTK-20008 試験）

	Overall (N = 15)
Population	
Safety	15 (100%)
Pharmacokinetic	15 (100%)
Received at Least 1 Dose of LOXO-305	15 (100%)
Received at Least 1 Dose of Midazolam IV	15 (100%)
Received at Least 1 Dose of Midazolam Oral	15 (100%)
Completed the Study	15 (100%)
Discontinued the Study	---

IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N× 100)
Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 14.1-1.

2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

15 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（表 2.7.6.10-1）。

2.7.6.10.2.2 被験者背景

本治験に組み入れられた被験者は、男性 12 例（80.0%）及び女性 3 例（20.0%）であった。被験者の平均年齢は 33.9 歳、BMI の平均値は 26.25 kg/m^2 であった。被験者の半数以上は白人（66.7%）であった。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20008 試験）

Demographic	Overall (N = 15)
Age (years)	33.9 (9.50)
Sex	
Male	12 (80.0%)
Female	3 (20.0%)
Race	
White	10 (66.7%)
Black or African American	3 (20.0%)
Asian	1 (6.7%)
Other	1 (6.7%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	8 (53.3%)
Hispanic or Latino	7 (46.7%)
Unknown	—
Height (cm)	171.61 (5.833)
Body Weight (kg)	77.31 (10.75)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.25 (3.383)

IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
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)
Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 7.

2.7.6.10.2.3 曝露状況

15 例全例が 13 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 2600 mg）、2 回のミダゾラム 250 µg 静脈内投与（静脈内投与の総投与量 500 µg）、及び 2 回のミダゾラム 500 µg 経口投与（経口投与の総投与量 1000 µg）を受けた。

2.7.6.10.2.4 薬物動態

2.7.6.10.2.4.1 ミダゾラムの薬物動態

ミダゾラムの単独での単回静脈内投与時及び単回経口投与時、並びにピルトブルチニブ反復経口投与下での単回静脈内投与時及び単回経口投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-3 に示す。また、これらの投与条件での 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示す。

表 2.7.6.10-3. ミダゾラムの単独での単回静脈内投与時及び単回経口投与時、並びにピルトブルチニブ反復経口投与下での単回静脈内投与時及び単回経口投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ（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} (h*ng/mL)	8.89 (21.6) [15]	4.81 (40.8) [15]	10.1 (25.1) [15]	8.30 (43.2) [15]
AUC_{0-inf} (h*ng/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

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; n = number of subjects 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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 8.

表 2.7.6.10-4. ミダゾラムの単独での単回静脈内投与時及び単回経口投与時、並びにピルトブルチニブ反復経口投与下での単回静脈内投与時及び単回経口投与時の 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: 1-OH 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} (h*ng/mL)	1.39 (41.7) [15]	2.24 (41.9) [15]	1.21 (35.7) [15]	2.52 (40.6) [15]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	2.13 (43.0) [7]	2.60 (39.9) [15]	1.62 (25.2) [8]	2.92 (42.2) [15]
C_{max} (ng/mL)	0.512 (31.7) [15]	1.25 (42.2) [15]	0.475 (28.6) [15]	1.41 (40.2) [15]
t_{max} (h)	0.750 (0.500-1.00) [15]	0.750 (0.500-1.00) [15]	0.750 (0.500-1.00) [15]	0.500 (0.500-1.00) [15]
$t_{1/2}$ (h)	3.09 (55.7) [15]	1.57 (35.4) [15]	2.46 (47.8) [15]	1.65 (61.2) [15]
$MRAUC_{0-t}$	0.157 (31.0) [15]	0.467 (36.3) [15]	0.120 (36.2) [15]	0.304 (40.6) [15]
$MRAUC_{0-inf}$	0.218 (24.5) [7]	0.491 (33.7) [15]	0.164 (37.1) [8]	0.324 (39.4) [15]

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; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; $MRAUC_{0-t}$ = Metabolite-to-parent AUC_{0-t} ratio; $MRAUC_{0-inf}$ = Metabolite-to-parent AUC_{0-inf} ratio; n = number of subjects with valid observations; t_{max} = time of the maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life

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

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

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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 9.

2.7.6.10.2.4.1.1 ミダゾラムの静脈内投与時の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ミダゾラムの単独での単回静脈内投与時（以下、ミダゾラム単独静脈内投与時）、及びピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラム単回静脈内投与時（以下、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時）のミダゾラムの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.10-5 に示す。また、これらの投与条件での 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.10-6 に示す。

ミダゾラム単独静脈内投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、わずかに増加した（それぞれ 12%及び 13%増加）。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 1.05, 1.22、$AUC_{0-\infty}$ 1.04, 1.21）。

ミダゾラム単独静脈内投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時の 1-OH ミダゾラムの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、それぞれ 13%及び 24%低下したが、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでいた（90%信頼区間：AUC_{0-t} 0.741, 1.01、$AUC_{0-\infty}$ 0.562, 1.04）。

ミダゾラム単独静脈内投与時と、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの C_{max} の幾何平均値は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでいた（90%信頼区間：ミダゾラム 0.834, 1.18、1-OH ミダゾラム 0.840, 1.02）。

ミダゾラム単独静脈内投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時では、ミダゾラムの AUC がわずかに増加し、1-OH ミダゾラムの AUC が低下したため、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時の AUC_{0-t} に基づく MRAUC（$MRAUC_{0-t}$）の幾何平均値は、ミダゾラム単独静脈内投与時の 0.157 から 0.120 に低下した。同様に、$MRAUC_{0-\infty}$の幾何平均値は 0.218 から 0.164 に低下した。

ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ミダゾラム単独静脈内投与時（それぞれ 3.02 及び 3.09 時間）とピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時（それぞれ 3.13 及び 2.46 時間）で同様であった。

ミダゾラムの CL の幾何平均値は、ミダゾラム単独静脈内投与時（26.0 L/h）とピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時（23.1 L/h）で同様であった。

ミダゾラム単独静脈内投与時とピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 21.4%～26.5%、C_{max} では 27.8%～34.8%であった。ミダゾラム単独静脈内投与時とピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時の 1-OH ミダゾラムの被験者間変動も同様で、幾何 CV%は AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 25.2%～43.0%、C_{max} では 28.6%～31.7%であった。

ミダゾラムの被験者内 CV%は、AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 11.8%、C_{max} では 27.6%であり、1-OH ミダゾラムの被験者内 CV%は、AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 24.8%～34.4%、C_{max} では 15.5%であった。

表 2.7.6.10-5.　ミダゾラム単独静脈内投与時、及びピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

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

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: $AUC_{0\text{-}inf}$ = 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; n = number of subjects with valid observations

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

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 10.

表 2.7.6.10-6. ミダゾラム単独静脈内投与時、及びピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時の 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果（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} (h*ng/mL)	250 ug IV midazolam (Reference)	15	1.39	
	200 mg LOXO-305 + 250 ug IV midazolam (Test)	15	1.21	0.867 (0.741, 1.01)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	250 ug IV midazolam (Reference)	7	2.13	
	200 mg LOXO-305 + 250 ug IV midazolam (Test)	8	1.62	0.763 (0.562, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	250 ug IV midazolam (Reference)	15	0.512	
	200 mg LOXO-305 + 250 ug IV midazolam (Test)	15	0.475	0.928 (0.840, 1.02)

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)
Subjects with percentage extrapolation of AUC_{0-inf} >30% were excluded from statistics
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; n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect
Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 11.

2.7.6.10.2.4.1.2 ミダゾラムの経口投与時の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ミダゾラムの単独での単回経口投与時（以下、ミダゾラム単独経口投与時）、及びピルトブルチニブ反復経口投与下での単回経口投与時（以下、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時）のミダゾラムの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.10-7 に示す。また、これらの投与条件での 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.10-8 に示す。

ミダゾラム単独経口投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 73%、70%、及び 58%増加した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 1.57, 1.90、$AUC_{0-\infty}$ 1.55, 1.86、C_{max} 1.40, 1.78）。

ミダゾラム単独経口投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時の 1-OH ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値は、わずかに増加した（約 12%～13%増加）が、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでいた（90%信頼区間：AUC_{0-t} 0.993, 1.27、$AUC_{0-\infty}$ 0.990, 1.27、C_{max} 0.967, 1.32）。

ミダゾラム単独経口投与時と比較したピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時でのミダゾラムの AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の増加は、1-OH ミダゾラムの AUC の増加よりも大きかったため、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時の $MRAUC_{0-t}$ の幾何平均値は、ミダゾラム単独経

口投与時の 0.467 から 0.304 に低下した。同様に、$MRAUC_{0-\infty}$の幾何平均値は 0.491 から 0.324 に低下した。

ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの t_{max} の中央値は、ミダゾラム単独経口投与時（それぞれ 0.75 及び 0.75 時間）とピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時（それぞれ 0.50 及び 0.50 時間）で同様であった。

ミダゾラムの CL/F の幾何平均値は、ミダゾラム単独経口投与時（94.2 L/h）と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時（55.5 L/h）で低下した。

ミダゾラムの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ミダゾラム単独経口投与時（2.20 時間）と比較して、ピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時（3.05 時間）で延長した。1-OH ミダゾラムの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ミダゾラム単独経口投与時（1.57 時間）とピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時（1.65 時間）で同様であった。

ミダゾラム単独経口投与時とピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC（AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$）では 40.8%～44.0%、C_{max} では 34.3%～36.7%であった。ミダゾラム単独経口投与時とピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時の 1-OH ミダゾラムの被験者間変動も同様で、幾何 CV%は AUC（AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$）では 39.9%～42.2%、C_{max} では 40.2%～42.2%）であった。

ミダゾラムの被験者内 CV%は、AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 14.5%～15.0%、C_{max} では 18.8%であり、1-OH ミダゾラムの被験者内 CV%は、AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）では 19.5%～19.6%、C_{max} では 24.4%であった。

表 2.7.6.10-7. ミダゾラム単独経口投与時、及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Midazolam

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

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: 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; n = number of subjects with valid observations

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

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 12.

表 2.7.6.10-8. ミダゾラム単独経口投与時、及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時の 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果
（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} (h*ng/mL)	500 ug oral midazolam (Reference)	15	2.24	
	200 mg LOXO-305 + 500 ug oral midazolam (Test)	15	2.52	1.12 (0.993, 1.27)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	500 ug oral midazolam (Reference)	15	2.60	
	200 mg LOXO-305 + 500 ug oral midazolam (Test)	15	2.92	1.12 (0.990, 1.27)
C_{max} (ng/mL)	500 ug oral midazolam (Reference)	15	1.25	
	200 mg LOXO-305 + 500 ug oral midazolam (Test)	15	1.41	1.13 (0.967, 1.32)

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: 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; n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect
Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 13.

2.7.6.10.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態：単回経口投与時及び反復経口投与時

ピルトブルチニブの単独での単回経口投与時（以下、ピルトブルチニブ単独単回経口投与時）及び反復経口投与時（以下、ピルトブルチニブ単独反復経口投与時）、並びにピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-9 に示す。また、ピルトブルチニブの定常状態に関する統計解析結果を表 2.7.6.10-10 に示す。

Day 14 までのピルトブルチニブの C_{trough} の解析で、少なくとも Day 10 にはピルトブルチニブは定常状態に達することが示された。ピルトブルチニブ反復経口投与時の定常状態での薬物動態として、Day 14 のピルトブルチニブの薬物動態を評価した。ピルトブルチニブの R_{AUC} の幾何平均値は 2.08 であり、定常状態での血漿中ピルトブルチニブ濃度の蓄積は、初回投与時の約 2 倍であった。ピルトブルチニブ単独単回経口投与時及びピルトブルチニブ単独反復経口投与時の t_{max} の中央値は、それぞれ 2.50 時間（最小値～最大値：1.00～4.00 時間）及び 3.00 時間（最小値～最大値：2.00～4.00 時間）で同様であった。

ピルトブルチニブ単独反復経口投与時と、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} の幾何平均値は同様であった。また、ピルトブルチニブ単独反復経口投与時と、ピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のピルトブルチニブの t_{max} は、いずれも 3.00 時間で同様であった。

表 2.7.6.10-9. ピルトブルチニブ単独単回経口投与時及びピルトブルチニブ単独反復経口投与時、並びにピルトブルチニブ+ミダゾラム静脈内投与時及びピルトブルチニブ+ミダゾラム経口投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 single dose (N = 15)	200 mg LOXO-305 QD (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} (h*ng/mL)	54800 (20.0) [15]	114000 (26.0) [15]	115000 (25.0) [15]	211000 (33.8) [15]
AUC_{tau} (h*ng/mL)	55000 (20.0) [15]	114000 (26.1) [15]	116000 (25.0) [15]	118000 (25.5) [15]
C_{max} (ng/mL)	4880 (18.5) [15]	8120 (27.1) [15]	8620 (23.1) [15]	8750 (27.2) [15]
t_{max} (h)	2.50 (1.00-4.00) [15]	3.00 (2.00-4.00) [15]	3.00 (0.750-6.00) [15]	3.00 (1.00-4.00) [15]
CL_{ss}/F (L/h)	NC	1.75 (26.1) [15]	1.72 (25.0) [15]	1.69 (25.5) [15]
R_{AUC}	NC	2.08 (15.9) [15]	NC	NC

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 during a dosing interval; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum observed concentration; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance at steady state; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; t_{max} = time of the maximum observed concentration; R_{AUC} = Accumulation ratio (ratio of Day 14 AUC_{tau} to Day 5 AUC_{tau})

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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 14.

表 2.7.6.10-10. ピルトブルチニブの定常状態に関する統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	Comparison	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)	P-value
C_{trough} (ng/mL)	Day 6	15	1150		
	Mean Day 7 to Day 14		2660	0.431 (0.373, 0.498)	<.001
	Day 7	15	2000		
	Mean Day 8 to Day 14		2780	0.722 (0.623, 0.835)	<.001
	Day 8	15	2150		
	Mean Day 9 to Day 14		2900	0.744 (0.642, 0.862)	0.001
	Day 9	15	2520		
	Mean Day 10 to Day 14		2980	0.845 (0.728, 0.982)	0.066
	Day 10	15	2800		
	Mean Day 11 to Day 14		3020	0.927 (0.795, 1.08)	0.410
	Day 11	15	2960		
	Mean Day 12 to Day 14		3050	0.972 (0.830, 1.14)	0.763
	Day 12	15	3040		
	Mean Day 13 to Day 14		3050	0.999 (0.845, 1.18)	0.992
	Day 13	15	3040		
	Mean Day 14		3060	0.993 (0.819, 1.21)	0.953

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: C_{trough} = concentration observed at the end of a dosing interval; CI = confidence interval; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations
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.
Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 15.

2.7.6.10.2.4.3 Coproporphyrin-1 及び-3 の薬物動態

2.7.6.10.2.4.3.1 Coproporphyrin-1 の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ピルトブルチニブ初回投与前、並びにピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-11 に示す。また、ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ単回経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-12 に、ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ反復経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-13 に示す。

ピルトブルチニブ初回投与前と比較して、ピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時の Coproporphyrin-1 の AUC_{0-24} の幾何平均値は、それぞれ 20%及び 17%増加した。AUC_{0-24} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、ピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時ともに 1 を上回った（90%信頼区間：単回経口投与時 1.07, 1.33、反復経口投与時 1.05, 1.31）。

ピルトブルチニブ投与前とピルトブルチニブ投与時の Coproporphyrin-1 の C_{max} の幾何平均値は同様であった。

ピルトブルチニブ投与前とピルトブルチニブ投与時の Coproporphyrin-1 の AUC_{0-24} 及び C_{max} の被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC_{0-24} では 20.7%～31.0%、C_{max} では 18.6%～27.6%であった。

Coproporphyrin-1 の被験者内 CV%は、AUC_{0-24} では 17.6%、C_{max} では 11.2%であった。

表 2.7.6.10-11. ピルトブルチニブ初回投与前、並びにピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: CP I

Parameter	Prior to Administration of LOXO-305* (N = 15)	200 mg LOXO-305 single dose (N = 15)	200 mg LOXO-305 QD* (N = 15)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	8.01 (31.0) [15]	9.59 (22.3) [15]	9.41 (20.7) [15]
C_{max} (ng/mL)	0.470 (27.6) [15]	0.480 (23.4) [15]	0.503 (18.6) [15]
C_{ss} (ng/mL)	0.334 (31.0) [15]	0.400 (22.3) [15]	0.392 (20.7) [15]

*On Day 1 and Day 15 where CP I and III PK is assessed, subjects were also 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time 24 hours postdose; CP I = endogenous coproporphyrin I; C_{ss} = steady state concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

Geometric mean (CV) [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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 16.

表 2.7.6.10-12. ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ単回経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Coproporphyrin I

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	8.01	
	200 mg LOXO-305 single dose (Test)	15	9.59	1.20 (1.07, 1.33)
C_{max} (ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	0.470	
	200 mg LOXO-305 single dose (Test)	15	0.480	1.02 (0.952, 1.09)

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 I and III 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CP I = endogenous coproporphyrin I; CP III = endogenous coproporphyrin III; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations.

Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 17.

表 2.7.6.10-13. ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ反復経口投与時の Coproporphyrin-1 の薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Coproporphyrin I

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	8.01	
	200 mg LOXO-305 QD* (Test)	15	9.41	1.17 (1.05, 1.31)
C_{max} (ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	0.470	
	200 mg LOXO-305 QD* (Test)	15	0.503	1.07 (0.998, 1.15)

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 I and III 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CP I = endogenous coproporphyrin I; CP III = endogenous coproporphyrin III; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations.

Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 18.

2.7.6.10.2.4.3.2 Coproporphyrin-3 の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ピルトブルチニブ初回投与前、並びにピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-14 に示す。また、ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ単回経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-15 に、ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ反復経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-16 に示す。

ピルトブルチニブ初回投与前とピルトブルチニブ単回経口投与時の間の Coproporphyrin-3 の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値は同様で、AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでいた（90%信頼区間：AUC_{0-24} 0.898, 1.08、C_{max} 0.847, 1.01）。

ピルトブルチニブ初回投与前と比較して、ピルトブルチニブ反復経口投与時の Coproporphyrin-3 の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値は、わずかに低下した（それぞれ約 20%及び 22%低下）。AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を下回った（90%信頼区間：AUC_{0-24} 0.730, 0.880、C_{max} 0.715, 0.855）。

ピルトブルチニブ投与前とピルトブルチニブ投与時の Coproporphyrin-3 の AUC_{0-24} 及び C_{max} の被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC_{0-24} では 20.3%～25.4%、C_{max} では 18.2%～25.3%であった。

Coproporphyrin-3 の被験者内 CV%は、AUC_{0-24} では 15.1%、C_{max} では 14.5%であった。

表 2.7.6.10-14.　ピルトブルチニブ初回投与前、並びにピルトブルチニブ単回経口投与時及び反復経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: CP III

Parameter	Prior to Administration of LOXO-305* (N = 15)	200 mg LOXO-305 single dose (N = 15)	200 mg LOXO-305 QD* (N = 15)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	1.26 (21.2) [15]	1.24 (20.3) [15]	1.01 (25.4) [15]
C_{max} (ng/mL)	0.0765 (18.2) [15]	0.0708 (25.3) [15]	0.0598 (24.5) [15]
C_{ss} (ng/mL)	0.0526 (21.2) [15]	0.0519 (20.3) [15]	0.0421 (25.4) [15]

*On Day 1 and Day 15 where CP I and III PK is assessed, subjects were also 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the time 24 hours postdose; CP III = endogenous coproporphyrin III; C_{ss} = steady state concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations

Geometric mean (CV) [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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 19.

表 2.7.6.10-15. ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ単回経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Coproporphyrin III

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	1.26	
	200 mg LOXO-305 single dose (Test)	15	1.24	0.987 (0.898, 1.08)
C_{max} (ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	0.0765	
	200 mg LOXO-305 single dose (Test)	15	0.0708	0.926 (0.847, 1.01)

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 I and III 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CP I = endogenous coproporphyrin I; CP III = endogenous coproporphyrin III; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations.

Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 20.

表 2.7.6.10-16. ピルトブルチニブ初回投与前、及びピルトブルチニブ反復経口投与時の Coproporphyrin-3 の薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20008 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Coproporphyrin III

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	1.26	
	200 mg LOXO-305 QD* (Test)	15	1.01	0.802 (0.730, 0.880)
C_{max} (ng/mL)	Prior to Administration of LOXO-305* (Reference)	15	0.0765	
	200 mg LOXO-305 QD* (Test)	15	0.0598	0.782 (0.715, 0.855)

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 I and III 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 I and III in the absence of LOXO-305 versus CP I and III in the presence of single and multiple doses of LOXO-305.

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CP I = endogenous coproporphyrin I; CP III = endogenous coproporphyrin III; GLSM = geometric least squares mean; IV = intravenous; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject 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.

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 21.

2.7.6.10.2.5 安全性

2.7.6.10.2.5.1 有害事象

治験期間中に 15 例中 3 例（20.0%）に 7 件の TEAE が報告された。このうち 2 例（13.3%）に報告された 4 件の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。TEAE は、すべて重症度が Grade 1（軽度）で、処置なく消失した。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

ミダゾラムを単回静脈内投与した後に報告されたの TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の注射部位疼痛（ミダゾラム静脈内投与との因果関係が否定できない、19 時間 58 分持続）が報告された。

ミダゾラムを単回静脈内投与し、ミダゾラムを単回経口投与した後、ピルトブルチニブ反復経口投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の鼻閉（ミダゾラム及びピルトブルチニブとの因果関係なし、2 日 13 時間持続）が報告された（前述の注射部位疼痛を発現した被験者と同じ被験者）。
- 1 例に 1 件の便秘（ミダゾラム経口投与及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、5 日 3 時間持続）、1 件の鼓腸（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、5 日

3 時間持続）、及び 1 件の頻尿（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、3 日 6 時間持続）の 3 件の TEAE が報告された。

- 1 例に 1 件の発疹（ミダゾラム及びピルトブルチニブとの因果関係なし、7 日 5 時間持続）が報告された。

ミダゾラムを単回静脈内投与し、ミダゾラムを単回経口投与し、ピルトブルチニブを反復経口投与した後、ピルトブルチニブ反復経口投与下でミダゾラムを単回静脈内投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の四肢痛（ミダゾラム及びピルトブルチニブとの因果関係なし、8 日 3 時間持続）が報告された（前述の発疹を発現した被験者と同じ被験者）。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.10-17 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.10-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-17. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20008 試験）

	250 µg IV midazolam (N = 15)	500 µg oral midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 250 µg IV midazolam (N = 15)	200 mg LOXO-305 + 500 µg oral midazolam (N = 15)	Overall (N = 15)
TEAEs						
Overall	1 (6.7%) [1]	---	3 (20.0%) [5]	1 (6.7%) [1]	---	3 (20.0%) [7]
Serious	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---
Severity						
Grade 1	1 (6.7%) [1]	---	3 (20.0%) [5]	1 (6.7%) [1]	---	3 (20.0%) [7]
Grade 2	---	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs						
Overall	1 (6.7%) [1]	---	1 (6.7%) [3]	---	---	2 (13.3%) [4]
Serious	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---
Severity						
Grade 1	1 (6.7%) [1]	---	1 (6.7%) [3]	---	---	2 (13.3%) [4]
Grade 2	---	---	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---	---	---

IV = intravenous; nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)

Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event

The nS (%) [nE] statistics presented.

Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0).

A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.

A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related or not related to the study treatment (LOXO-305 or midazolam or LOXO-305 + midazolam), as determined by the investigator.

Where the severity of a TEAE was missing, a TEAE was counted under the maximum severity possible.

Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.

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)

Source: LOXO-BTK-20008 CSR, Table 22.

2.7.6.10.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.10.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.10.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

2.7.6.10.2.5.5 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、又は口腔温）、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。また、12 誘導心電図のパラメータの平均値又は個々の値、あるいは 12 誘導心電図の波形に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.10.3 結論

- ミダゾラムの静脈内投与時の薬物動態に対するピルトブルチニブ反復経口投与の影響はわずかであった。一方、ピルトブルチニブ反復経口投与により、ミダゾラムの経口投与時の AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 70%及び 58%増加した。これらの結果から、主に腸管のシトクロム P450（CYP）3A4 活性に対するピルトブルチニブの阻害作用が示唆された。一方、ピルトブルチニブ反復経口投与は、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 ミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- ピルトブルチニブ単独及びミダゾラム併用での反復経口投与時のピルトブルチニブの曝露量は同様で、ピルトブルチニブの定常状態での薬物動態に対するミダゾラムの単回静脈内投与及び単回経口投与の影響はなかった。
- ピルトブルチニブの単回経口投与及び反復経口投与では、Coproporphyrin-1 の血漿中濃度がわずかに増加し、Coproporphyrin-3 の血漿中濃度がわずかに低下したが、これらの変化は臨床的に重要なものではなかった。Coproporphyrin-1 及び-3 の血漿中濃度の変化がわずかであったことから、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。
- ピルトブルチニブ 200 mg 単独での単回経口投与及び反復経口投与、あるいはピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラムの単回静脈内投与及び単回経口投与の忍容性は良好であった。ミダゾラム単独での静脈内投与及び経口投与と、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投与及び経口投与の忍容性に差はなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、すべて重症度が Grade 1（軽度）であった。本治験中に Grade 3（高度）の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による治験中止例は認められなかった。

- ピルトブルチニブ単独での単回経口投与及び反復経口投与、あるいはピルトブルチニブ反復経口投与下でのミダゾラムの単回静脈内投与又は単回経口投与では、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。