2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　概要 4
2.7.1.1.2　製剤開発 5
2.7.1.1.3　生物薬剤学の概要 6
2.7.1.1.3.1　溶解性 6
2.7.1.1.3.2　透過性 6
2.7.1.1.4　溶解特性 6
2.7.1.1.5　分析法及び薬物動態評価 6
2.7.1.1.5.1　臨床薬理試験での全般的な PK サンプリングの方法 6
2.7.1.1.5.2　ヒト血漿中の BAY 2927088 未変化体及び M1 の測定 7
2.7.1.1.5.3　薬物動態評価法 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　試験 21607（第 I/II 相、用量漸増、用量拡大及び投与拡張試験） 10
2.7.1.2.2　試験 22253（食事及び制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響） 12
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較 16
2.7.1.3.1　透過性 16
2.7.1.3.2　相対的バイオアベイラビリティ 16
2.7.1.3.3　食事の影響 16
2.7.1.3.4　制酸薬の影響 17
2.7.1.4　付録 17
参考文献一覧 18

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours after dosing	投与 0 時間から 24 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	Biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
BF	Backfill	バックフィル
BID	Twice daily (bis in die)	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
Caco-2	Human colorectal adenocarcinoma (cell)	ヒト結腸癌由来（細胞）
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV%	coefficient of variation	変動係数
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DE	Dose Escalation	用量漸増
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ERBB2	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	Erb-b2 受容体チロシンキナーゼ 2
FiH	First-in-human	ヒト初回投与
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
M1	Main metabolite	主代謝物
MAD	Maximum administered dose	最大用量
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
NCA	non-compartmental PK analysis	ノンコンパートメント PK 解析
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略語	英語名称	日本語名称
PKS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
QD	Once daily (quaque die)	1日1回
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
SD	Standard deviation	標準偏差
TKI	Tyrosin kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	Time to reach C_{max}	最高濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本 2.7.1 項では、セバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕の *in vitro* 及び *in vivo* での生物薬剤学的特性を記載する。BAY 2927088 は、上皮増殖因子受容体（EGFR）及びヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）遺伝子変異を選択的に阻害する、経口投与可能な可逆的チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。BAY 2927088 は、*HER2（ERBB2）* 遺伝子変異陽性を有し、全身抗がん療法歴のある進行性小細胞肺癌（NSCLC）成人患者に対する治療薬として開発した。

臨床試験では、即放性のフィルムコーティング錠である BAY 2927088 の 10 及び 20mg 錠、溶液 1mL 当たり BAY 2927088 を 5mg 含有する経口液剤又は溶液 1mL 当たり BAY 2927088 を 10μg 含有する注射剤を用いた。なお、市販用製剤は 10mg 錠とする予定である。

本項の目的は、臨床試験で使用した製剤、並びに BAY 2927088 の溶出性、溶解性及び透過性などの特性の概観を説明することであり、試験 22253（食事と制酸薬の影響試験）及び探索的に相対的バイオアベイラビリティを評価した試験 21607〔第Ⅰ/Ⅱ相、用量漸増/バックフィル（DE/BF）及び用量拡大パート〕の結果をそれぞれ 2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.2.1 項に要約する。試験 21607 における臨床薬理に関する詳細な結果は 2.7.2.2.2.1 に示す。また、臨床試験に使用した生体試料分析法の概要を 2.7.1.1.5 項に示す。

2.7.1.1.1　概要

市販用製剤は、BAY 2927088 を 10mg 含有する直径 6mm、円形、赤褐色、即放性のフィルムコーティング錠である。申請用法・用量は「1 回 20mg を 1 日 2 回、12 時間ごとを目安に食後に経口投与する」である。

開発初期に 20mg 錠を開発し、ヒト初回投与（FiH）試験である試験 21607 で用いたが、10mg 錠を試験 21607 で追加し、その後の臨床試験で用いた。また、試験 21607 の DE/BF パートでは、溶液 1mL 当たり BAY 2927088 を 5mg 含有する経口液剤も用いた。試験 21607 では、探索的に相対的バイオアベイラビリティを評価した。20mg 錠（試験製剤）と経口液剤（参照製剤）の比較では、20mg 錠の C_{max}（幾何平均値）は経口液剤の 2.27 倍であり、AUC（幾何平均値）は 1.55 倍であった。また、20mg 錠と 10mg 錠の C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であった。この結果から、同用量の BAY 2927088 を 20mg 錠又は 10mg 錠で投与したときの曝露量が同等であることが支持された。

試験 21607 では、軽食摂取下で 20mg 錠を投与後、BAY 2927088 は速やかに吸収され、t_{max} は約 2 時間であった（2.7.2.3.1.1）。健康被験者を対象に食事の影響を評価した試験 22253（市販用製剤と同一の 10mg 錠を使用）では、低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食の摂取によって、10mg 錠の C_{max} は、空腹時での投与と比較してそれぞれ 27.8%及び 55.7%低下し、t_{max} は空腹時の 1 時間からそれぞれ約 2 時間及び約 4 時間に遅延した。また、全身曝露量（AUC）はそれぞれ 16.1%及び 27.6%低下した。

親油性塩基性化合物である BAY 2927088 は強い pH 依存性溶解を示す。BAY 2927088 は酸性条件下ではプロトン化陽イオンとしてわずかに水性溶媒に溶解するが、遊離塩基は中性 pH では不溶である。水性溶媒での溶解性及びヒト結腸癌由来細胞（Caco-2 細胞）の透過性に関する BAY 2927088 の特性から、本化合物は生物薬剤学的分類システム（BCS）クラスⅡに分類された。

BAY 2927088 の溶解性は pH 依存性ではあるものの、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールの併用投与は BAY 2927088 20mg（10mg 錠×2）の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

2.7.1.1.2　製剤開発

BAY 2927088 の製剤開発の目的は、速やかに崩壊し、原薬が *in vitro* で速やかに溶出する適切な硬度の即放性固形製剤を提供することであった。錠剤としては最初に 20mg 錠が開発され、20mg 錠の臨床データを取得後に 10mg 錠を開発し、臨床試験に用いた。また、試験 21607 の第 I 相パートでは、溶液 1mL 当たり BAY 2927088 を 5mg 含有する経口液剤を用いた。試験 21607 以外の臨床試験では 20mg 錠及び経口液剤は使用していない。

10mg 及び 20mg 錠はいずれも同じ大きさ（直径 6mm）で同形状（円形の赤褐色）である（2.3.P.1 参照）。

臨床試験で使用した BAY 2927088 製剤のバッチ番号、スケール及び製造方法などの概要を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.1.2-1　臨床試験で使用した BAY 2927088 製剤の概要

試験番号 報告書番号	主な目的	剤型及び BAY 2927088 の含量
NSCLC 患者を対象とした FiH 用量漸増/拡大試験		
21607 5.3.5.2.1 B003047 2.7.6.6	第 I/II 相、安全性及び忍容性、MTD/MAD、PK、有効性	経口液剤 5mg/mL フィルムコーティング錠 10mg フィルムコーティング錠 20mg
マスバランス試験		
22249[a] 5.3.1.1.1 B003319 2.7.6.1	絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、排泄、PK、安全性及び忍容性	フィルムコーティング錠 10mg [^{14}C]-BAY 2927088 注射液 10 µg/mL [^{14}C]-BAY 2927088 経口液剤 5 mg/mL
薬物相互作用試験		
22250 5.3.3.4.1 B003320 2.7.6.3	イトラコナゾール及びカルバマゼピンが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	フィルムコーティング錠 10mg
22251 5.3.3.4.2 B003321 2.7.6.4	BAY 2927088 がミダゾラムの PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	フィルムコーティング錠 10mg
22252 5.3.3.4.3 B003322 2.7.6.5	BAY 2927088 がダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	フィルムコーティング錠 10mg
食事の影響試験		
22253 5.3.1.2.1 B003323 2.7.6.2	食事及び制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	フィルムコーティング錠 10mg

a：B003319 の報告時点では絶対的バイオアベイラビリティの評価は完了していなかったため、パート 1 の PK の結果（点滴静注による[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズ投与と比較したときの BAY 2927088 40mg の経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ）は治験総括報告書（CSR）補遺として報告する予定である。

2.7.1.1.3　生物薬剤学の概要

2.7.1.1.3.1　溶解性

参照項目： 2.3.S.1.3.10

親油性塩基性化合物である BAY 2927088 は強い pH 依存性溶解を示す。BAY 2927088 は酸性条件下ではプロトン化陽イオンとしてわずかに溶解するが、遊離塩基は中性 pH では不溶である。

2.7.1.1.3.2　細胞透過性

参照項目： 2.6.4.7.2.1

Caco-2 細胞単層膜を用いて BAY 2927088 の *in vitro* 透過性を評価した。BAY 2927088 の Caco-2 細胞単層膜の頂端膜側から基底膜側への膜透過では、見かけの透過係数（P_{app}）値は 0.2～10μM の濃度で 173nm/s（0.2μM）から 378nm/s（10μM）であり、濃度に依存した P_{app} 値の増加が認められた。基底膜側から頂端膜側への膜透過では、P_{app} 値は 1112nm/s（0.2μM）から 389nm/s（10μM）の範囲であり、排出比は 6.43（0.2μM）から 1.03（10μM）であった。したがって、検討した濃度範囲で排出輸送の飽和が示された。

既存の基準物質の透過性データとの比較では、BAY 2927088 は膜透過性が高い化合物であった（2.6.5.15 Table 15-3）。

Biopharmaceutics Classification System（BCS）分類

水性媒体での溶解性や Caco-2 細胞での膜透過性に関する BAY 2927088 の特性から、本化合物は BCS[1]の定義に従ってクラスⅡに分類される。

2.7.1.1.4　溶解特性

参照項目：　2.3.P.2.2.3

臨床試験用及び市販用製剤の製造施設で生産されたすべてのロットは、規格に適合しており、また溶出プロファイルについても類似していた。

2.7.1.1.5　分析法及び薬物動態評価

2.7.1.1.5.1　臨床薬理試験での全般的な PK サンプリングの方法

個々の試験の目的に応じて、BAY 2927088 及びその代謝物の血漿中濃度を測定するために、頻回又はスパースで薬物動態（PK）評価用血液検体を採取した。PK プロファイル評価期間には、治験実施計画書で規定したように、BAY 2927088 の投与前及び投与後に一定の間隔で静脈から採血した。

試験 22249（マスバランス試験）では、BAY 2927088、主代謝物 M1（BAY 3306572）、[^{14}C]-BAY 2927088 及び[^{14}C]-M1 の血漿中濃度を測定するために検体を採取した。また、血漿中、血液中、尿中及び糞中の総放射能濃度を測定するために検体を採取した。検体採取スケジュールは 5.3.1.1.1, B003319/Section 3.1 を参照のこと。

2.7.1.1.5.2　ヒト血漿中の BAY 2927088 未変化体及び M1 の測定

参照項目：5.3.1.4.1　R-14153
5.3.1.4.2　B002623
5.3.1.4.3　B002973

ヒト血漿中の BAY 2927088 及びその主代謝物である M1（BAY 3306572）濃度を定量するため、高感度で特異的な分析法を開発した。

血漿試料の分析では、前処理には蛋白沈殿法及び分析対象の分離・定量には LC-MS/MS を用いた。定量は安定同位体で標識した内標準物質を用いた重み付け線形回帰によって行った。分析法のバリデーション及び試料の測定は、生体試料分析法バリデーションに関するガイドライン[2, 3, 4, 5, 6]に従って行った。また、試料は GCP 及び GLP 適合施設で測定した。

血漿検体の分析法は、[redacted]（[redacted], Germany）及び[redacted]（[redacted] China）で開発及びバリデーションが実施され、ヒト血漿中 BAY 2927088〔及び該当する場合は M1（BAY 3306572）〕の濃度測定に用いられた。0.2～1000μg/L（N-A-BIO-21-047, B3704MVHuPl）の濃度範囲が定量できるように分析法が開発され、その後、0.5～1500μg/L（N-A-BIO-23-167）の濃度範囲が定量できるように調整された。ヒト血漿中のすべての分析対象物質に関して、精度は定量下限（LLOQ）で 20%以下、LLOQ 超の濃度で 15%以下、真度は LLOQ で 80～120%、LLOQ 超の濃度で 85～115%であった（表 2.7.1.1.5-1）。

表 2.7.1.1.5-1　ヒト血漿中の BAY 2927088 及び M1 濃度分析法の規格

Method ID	Matrix	Analyte(s)	Working range [µg/L]	Precision[a] [%]	Accuracy [a] [%]
N-A-BIO-21-047	Plasma	BAY 2927088	0.2–1000	≤13.0	96.0 to 99.7
B3704MVHuPl	Plasma	BAY 2927088	0.2–1000	≤8.8	105.0 to 107.7
N-A-BIO-23-167	Plasma	BAY 2927088	0.5–1500	≤18.5	95.4 to 101.7
N-A-BIO-23-167	Plasma	BAY 3306572 (M1)	0.5–1500	≤9.8	95.4 to 101.9

a: Including LLOQ

臨床試験で BAY 2927088 及び M1 の濃度測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法の一覧を表 2.7.1.1.5-2 に、バリデーションに関する改訂の履歴を表 2.7.1.1.5-3 に、分析法、バリデーション及び生体試料中薬物濃度分析に関する報告書の相互参照を表 2.7.1.1.5-4 に示す。

表 2.7.1.1.5-2　臨床試験で BAY 2927088 及び M1 の濃度測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法の要約

Method ID	Assay Type (Matrix)	Method Title	Validation Report ID	Effective Date	Method used in Studies
N-A-BIO-21-047	LC/MSMS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in human K2-EDTA plasma	5.3.1.4.1, R-14153	[redacted] 20[redacted]	#21607
B3704MVHuPl	LC/MSMS (Plasma)	LC-MS/MS method for the quantitative determination of BAY 2927088 in human plasma	5.3.1.4.2, B002623	[redacted] 20[redacted]	#21607
N-A-BIO-23-167	LC/MSMS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and M1 in human K-EDTA plasma	5.3.1.4.3, B002973	[redacted] 20[redacted]	#21607, #22249, #22250, #22251, #22252, #22253

表 2.7.1.1.5-3　臨床試験で BAY 2927088 及び M1 の濃度測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する概要

Method ID	Assay Type (Matrix)	Version	Validation Type	Changes to previous Version or Method	Reason for New Method
N-A-BIO-21-047	LC/MSMS (Plasma)	01	Full	First validation at laboratory	Not applicable
B3704MVHuPl	LC/MSMS (Plasma)	01	Full	First validation at laboratory	Not applicable
N-A-BIO-23-167	LC/MSMS (Plasma)	01	Full	First validation at laboratory	Major human plasma metabolite M1 added to method

表 2.7.1.1.5-4　臨床試験での BAY 2927088 及び M1 の分析法、バリデーション及び生体試料中薬物濃度分析に関する報告書の相互参照

Method ID	Validation Report ID (CRO Validation Report ID)	Bioanalytical Report IDs (CRO Bioanalytical Report ID)
N-A-BIO-21-047	R-14153 (N-A-BIO-21-047)	KINE 210103-EXT 5.3.1.4.1, R-14153
B3704MVHuPl	B002623 (B3704MVHuPlVR)	KINE 210137-EXT 5.3.1.4.2, B002623
N-A-BIO-23-167	B002973 (N-A-BIO-23-167)	KINE 230117-EXT 5.3.1.4.3, B002973

生体試料分析報告書は、すべての試験について、それぞれの CSR に含めた。

ヒト血漿分析法である N-A-BIO-21-047（[redacted], [redacted], Germany）及び B3704MVHuPl（[redacted] China）に対してクロスバリデーションを実施した。クロスバリデーションでは、QC クロスバリデーション試料（0.750μg/L～750μg/L）を使用し、いずれの測定機関でもそれぞれの分析法の精度は 20%以下、真度は 80～120%以内であることが確認された。また、N-A-BIO-21-047 及び N-A-BIO-23-167（[redacted], [redacted], Germany)のヒト血漿中未変化体に特化した分析法のクロスバリデーションも実施した。

分析における検体処理の様々な工程や実際の試験検体の保管期間に対応させるため、複数の異なる保存条件下（気温、光など）でのヒト血漿及びその他のマトリックス溶液（保存溶液及び標準溶液）中の BAY 2927088（及び該当する場合は M1）の安定性を評価した。BAY 2927088（及び該当する場合は M1）は、検体処理に関連するいずれの条件下でも安定していた（4.2.2.1.15, R-14153, 4.2.2.1.16, B002623, 4.2.2.1.14, B002973）。

BAY 2927088（及び該当する場合は M1）以外の分析対象物質の濃度測定に関して、薬物相互作用試験(5.3.3.4.1, B003320, 5.3.3.4.2, B003321, 5.3.3.4.3, B003322)ではバリデーションを実施した分析法を用いた。関連するすべての分析対象物質の生体試料分析報告書は、それぞれの CSR に含めた。

表 2.7.1.1.5-5 ヒト血漿中の BAY 2927088 及び M1 の安定性データ（一部）

Stability type	Analyte	Matrix	Method ID	Temperature	Period	Stable
Long term	BAY 2927088	Plasma	N-A-BIO-21-047	<-20°C	>1 year	Yes
Long term	BAY 2927088	Plasma	B3704MVHuPl	<-20°C	>50 days	Yes
Long term	BAY 2927088	Plasma	N-A-BIO-23-167	<-20°C	>120 days	Yes
Long term	BAY 3306572 (M1)	Plasma	N-A-BIO-23-167	<-20°C	>120 days	Yes
Short term	BAY 2927088	Plasma	N-A-BIO-21-047	Room temperature	>24 hours	Yes
Short term	BAY 2927088	Plasma	B3704MVHuPl	Room temperature	>7 hours	Yes
Short term	BAY 2927088	Plasma	N-A-BIO-23-167	Room temperature	>24 hours	Yes
Short term	BAY 3306572 (M1)	Plasma	N-A-BIO-23-167	Room temperature	>24 hours	Yes

2.7.1.1.5.3 薬物動態評価法

頻回の PK 採血で得られた血漿中濃度－時間データに基づき、ノンコンパートメント解析によって BAY 2927088 及び M1 の PK パラメータを算出した。標準化されたノンコンパートメント評価で実施するため、現行の Bayer ガイドラインに従って Phoenix 8.3.5（Certara®）に PK アシストプラグイン（リリース 2.0）を追加して PK パラメータを算出した。モデリング及びシミュレーションに基づく評価に関する情報は 2.7.2.2.3 に示す。

BAY 2927088 の血漿中濃度推移は幾何平均値及び幾何標準偏差（幾何 SD）で示した〔各時点において、全体の 2/3 以上の個別値が定量下限（LLOQ）より大きい場合に算出〕。PK パラメータは、t_{max} 並びに尿中及び糞中排出量を除き、いずれも幾何平均値、幾何変動係数及び範囲で示した。t_{max} は中央値及び範囲で、尿中及び糞中排出量は算術平均値及び変動係数で示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　試験 21607（第 I/II 相、用量漸増、用量拡大及び投与拡張試験）

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047

試験デザイン

試験21607は、*HER2/EGFR*遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者を対象とした非盲検、多施設共同、単群の第 I/Ⅱ相 FiH 試験であり、進行中である。本試験は、DE/BF パート及び用量拡大パート（第Ⅰ相パート）並びに投与拡張パート（第Ⅱ相パート）で構成された。

試験デザインの概要は interim CSR（B003047/Figure 3-1）に示す。BAY 2927088 は 21 日を 1 サイクルとして連日経口投与し、各サイクルの間に休薬期間は設けなかった。頻回及びスパースの PK 評価用採血を行った。PK 評価用採血のスケジュールは、治験実施計画書（B003047/Section 10.1.1, Table 1-5～Table 1-7）に示す。

DE パートの主要目的は、BAY 2927088 の経口液剤 10、20 又は 40mg を 1 日 1 回（QD）投与、40 又は 60mg を錠剤として QD 投与、若しくは 20、30 又は 40mg を錠剤として 1 日 2 回（BID）で投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価し、最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定することであった。DE パートの BAY 2927088 の開始用量は、経口液剤 10mg QD 投与であった。用量は MTD/MAD に達するまで段階的に増量した。

BF パートの主要目的は、予測又は確立された有効用量での安全性及び抗腫瘍活性を評価し、用量拡大パートでの推奨用量を決定することであった。BF パートでの BAY 2927088 の用量は、経口液剤として 20 及び 40mg QD、錠剤として 40mg QD、又は 20mg BID であった。

用量拡大パートの主要目的は、DE/BF パートで決定した推奨用量（錠剤 20mg を BID で投与）での BAY 2927088 の安全性、忍容性及び PK を評価することであった。また用量拡大パートでは、特定のグループに振り分けた被験者での BAY 2927088 の予備的な抗腫瘍活性を評価し、第Ⅱ相試験推奨用量を決定した。

DE パート、BF パート及び用量拡大パートにおいて、事前に規定したその他の目的の一つとして、BAY 2927088 の経口液剤及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

投与拡張パートは本試験の第Ⅱ相パートであり、主要目的は第Ⅱ相試験推奨用量（錠剤 20mg を BID で投与）での BAY 2927088 の有効性及び安全性の評価であった。

本項では、相対的バイオアベイラビリティに関連する結果のみ、簡潔に記載する。バイオアベイラビリティコホートに含めた被験者の試験スケジュールは治験実施計画書（B003047/治験実施計画書 Section 10.1.1/Table 1-4）に示す。PK の詳細な結果を 2.7.2.2.2.1 に示し、用量比例性については 2.7.2.3.1.5.1 で検討する。

結果

<u>被験者集団</u>

9 例をバイオアベイラビリティコホートに含めた。そのうち 1 例ではサイクル 1 の第－4 日及び第 1 日の両方の PK 測定で薬物動態学的に不自然な濃度が測定されたため、錠剤及び経口液剤の相対的バイオアベイラビリティ評価から除外した。相対的バイオアベイラビリティ評価に含め

た 8 例のうち、6 例が女性、2 例が男性であった。年齢の範囲は 52～70 歳で、体重の範囲は 47.9～78.3kg であった。

薬物動態

相対的バイオアベイラビリティコホートの被験者における血漿中 BAY 2927088 濃度推移を図 2.7.6.6-2 及び interim CSR (B003047/Figure 8.4.5.1/1) に示す。

相対的アベイラビリティ

サイクル 1 の第－4 日及び第 1 日に測定した主な PK パラメータの要約を表 2.7.1.2.1-1 に示す。

表 2.7.1.2.1-1　相対的バイオアベイラビリティ：血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS－NCA subset）

	Treatment group			
	40 mg QD tablet/LSF bioavailability		60 mg QD tablet/tablet bioavailability	
	2x20 mg tablet (C1D-4) Test n=3	LSF (C1D1) Reference n=3	6x10 mg Tablet (C1D-4) Test n=5	3x20 mg tablet (C1D1) Reference n=5
C_{max} [µg/L]	1300 / 28.4 (998-1740)	574 / 16.3 (494-681)	1880 / 74.5 (592-2950)	2020 / 38.8 (1240-2970)
AUC(0-24) [µg·h/L]	9400 / 12.3 (8670-10800)	6050 / 23.5 (4630-7020)	15800 / 91.8 (4220-28300)	15100 / 43.9 (8470-25300)
AUC(0-12) [µg·h/L]	7780 / 17.3 (6640-9340)	4750 / 19.5 (3810-5410)	12500 / 86.1 (3450-20800)	12200 / 37.8 (7230-18700)
t_{max}[a] [h]	2.00 (1.03-2.00)	2.00 (0.500-3.17)	1.13 (1.00-12.0)	2.00 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	5.19 / 25.4 (4.48-6.93)	5.73 / 15.6 (4.96-6.75)	5.83 / 9.03 (5.23-6.49)	5.85 / 25.7 (4.84-8.57)

n=number of participants with an event
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
a: median (range)
C1D-4=Cycle 1 Day -4, C1D1=Cycle 1 Day 1, NCA=Non-compartmental PK analysis, PKS=pharmacokinetic analysis set,
Source: B003047/Table 8.4.2/1

血漿中 BAY 2927088 の相対的バイオアベイラビリティ評価に対する分散分析（ANOVA）の結果を表 2.7.1.2.1-2 に示す。

ANOVA の結果、経口液剤に対して、錠剤の相対的バイオアベイラビリティは有意に高かった。経口液剤に対する 20mg 錠の C_{max} 及び AUC(0-24)の比の幾何平均値はそれぞれ 2.27 及び 1.55 であった。この結果より、DF パートにおいて経口液剤及び錠剤間は係数 2 を用いて用量調整を行った。

10mg 錠と 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ評価では両製剤それぞれの C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であり、C_{max} 及び AUC(0-24)の比の幾何平均値はそれぞれ 0.93 及び 1.05 であった。探索的評価ではあるが、対応する 90%信頼区間は 1 を含み、統計学的に有意な差がないことが示された。したがって、両錠剤は同等であると考えられ、用量調整は行わなかった。

表 2.7.1.2.1-2 血漿中 BAY 2927088 の相対的バイオアベイラビリティ評価：PK パラメータの比（20 mg錠剤／液剤又は 10mg 錠剤／20mg 錠剤）の点推定値及び両側 90%CI〔C_{max} 及び AUC(0-24)〕（PKS、NCA subset）

Ratio	Parameter	n	Geometric CV(%)	Geometric LS-Mean Ratio	90% CI
Treatment group: 40 mg QD TAB/LSF Bioavailability					
BAY 2927088 2x20mg tablet(s) (test formulation) on C1D-4 / LSF (reference formulation) on C1D1	C_{max}	3	15.22	2.2699	[1.5822, 3.2563]
	AUC(0-24)	3	15.58	1.5545	[1.0746; 2.2485]
Treatment group: 60 mg QD TAB/TAB Bioavailability					
BAY 2927088 6x10mg tablet(s) (test formulation) on C1D-4 / 3x20mg tablet(s) (reference formulation) on C1D1)	C_{max}	5	34.19	0.9300	[0.5940, 1.4561]
	AUC(0-24)	5	30.75	1.0491	[0.6995, 1.5733]

n=number of participants with an event
Note: Only patients with valid measurements of the respective parameter for the test and the reference formulation (C1D-4 and C1D1) are included.
CI=confidence interval (derived from analysis of variance of the log-transformed parameter),
C1D-4=Cycle 1 Day -4, C1D1=Cycle 1 Day 1, NCA=Non-compartmental PK analysis, PKS=pharmacokinetic analysis set
Source: B003047/Table 8.4.5.1/1, Table 8.4.5.1/2, Table 8.4.5.1 / 3 and Table 8.4.5.1 / 4

結論

- 探索的に相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、BAY 2927088 錠剤 40mg（20mg 錠×2）を単回投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、同用量の BAY 2927088 経口液剤を投与したときと比較して 2.27 倍であった。
- BAY 2927088 錠剤 40mg（20mg 錠×2）を単回投与したときの AUC(0-24)（幾何平均値）は、同用量の BAY 2927088 経口液剤を投与したときと比較して 1.55 倍であった。
- BAY 2927088 錠剤 60mg（10mg 錠×6）を単回投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、BAY 2927088 錠剤 60mg（20mg 錠×3）を投与したときと比較して約 7%低かった。
- BAY 2927088 錠剤 60mg（10mg 錠×6）を単回投与したときの AUC(0-24)（幾何平均値）は、BAY 2927088 錠剤 60mg（20mg 錠×3）を投与したときと比較して 1.05 倍であった。

2.7.1.2.2 試験 22253（食事及び制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 B003323

試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験である。主要目的は、BAY 2927088 20mg を（A）空腹時、（B）低脂肪・低カロリー食摂取下、又は（C）高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したときの食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価すること、並びに BAY 2927088 20mg を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときに制酸薬（エソメプラゾール 40mg）が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価することである。

本試験の試験デザインを 2.7.6.2 に示す。本試験は、スクリーニング、投与期（Period 1～4）及び追跡調査期からなり、Period 1～3 では空腹時又は食事の摂取後に BAY 2927088 を単回投与

し、Period 4 では制酸薬の反復投与後に BAY 2927088 を単回投与した。被験者は、第－1 日に入院し第 14 日に退院した。また、被験者は第－1 日に以下に示す投与方法 A、B 及び C からなる 3 通りの投与順序（A→B→C、B→C→A、C→A→B）のいずれかに無作為に割り付けられた。投与方法 A、B 及び C の食事の状態を表 2.7.1.2.2-1 に示す。

- BAY 2927088 20mg は合計 4 回（第 1、4、7 及び 12 日）単回投与した。Period 1～3 に 3 回、その後、Period 4 でエソメプラゾール反復投与後に 1 回投与した。
- エソメプラゾール 40mg は Period 3 の最終日及び Period 4 の第 10 日～第 13 日まで合計 5 回空腹時に投与した。第 12 日は、エソメプラゾールを食事（低脂肪・低カロリー食）開始の 1.5 時間前に投与し、BAY 2927088 20mg を食事開始後 30 分以内に投与した。

表 2.7.1.2.2-1　試験 22253 の投与期

	Food effect (crossover randomized design) Intervention Periods 1-3 Day 1 to Day 9			**Antacid effect Intervention Period 4 Day 10 to Day 14**
Parameter	**Intervention A**	**Intervention B**	**Intervention C**	
Meal Status	Fasted	Fed after a light, low-fat meal	Fed after a high-fat, high-calorie meal	Fasted for esomeprazole. Fed after a light, low-fat meal for BAY 2927088 (Day 12).
Single oral doses BAY 2927088 20 mg	Days 1, 4 and 7			Day 12
Single oral doses Esomeprazole 40 mg	NA	NA	NA	Daily Day 9[a] to Day 13

a: Day 9 in Period 3 is the first day of esomeprazole administration, which continued to Day 13 in Period 4

結果

被験者集団

健康被験者 21 例（男性 20 例、女性 1 例）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。また、全例が PK の評価に影響を及ぼす所見のない妥当な PK プロファイルを有し、薬物動態解析対象集団（PKS）に含まれた。PKS の平均年齢は 41.3 歳（範囲：22～54 歳）、平均体格指数（BMI）は 25.8kg/m²（範囲：20～30kg/m²）であった。

薬物動態

投与方法ごとの血漿中 BAY 2927088 の濃度推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2、M1 の濃度推移を interim CSR（B003323/Figure 8.4/2 及び 8.4/4）に示す。

空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときのほうが BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} はともに低く、t_{max} は遅延した（表 2.7.1.2.2-2）。制酸薬であるエソメプラゾール 40mg との併用投与では低脂肪・低カロリー食摂取下での BAY 2927088 単独投与時と比較して、BAY 2927088 の C_{max} は低下し、t_{max} は遅延した。AUC はエソメプラゾール投与による影響を受けなかった。

表 2.7.1.2.2-2 投与方法 A、B 及び C（PSK1）並びにエソメプラゾールと併用（PSK2）して投与したときの血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 22253）

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
Main PK parameter - Primary endpoints				
C_{max} [µg/L]	490 / 62.8 (128-1180)	354 / 34.9 (156-603)	217 / 53.4 (88.6-437)	250 / 43.7 (102-495)
AUC [µg·h/L]	2680 / 56.9 (903-6530)	2250 / 44.2 (927-4590)	1940 / 57.1 (649-4690)	2030 / 51.3 (813-4380)
Additional PK parameters				
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2660 / 57.0 (898-6510)	2230 / 44.2 (920-4510)	1920 / 57.1 (636-4590)	2010 / 51.2 (805-4340)
$t_{1/2}$ [h]	6.55 / 24.3 (3.58-10.4)	6.96 / 22.8 (3.81-9.38)	6.77 / 26.5 (4.13-13.9)	6.65 /21.1 (3.90-10.6)
t_{max} [h][a]	1.02 (0.500-7.95)	2.05 (1.00-4.02)	3.95 (0.983-8.00)	3.92 (2.00-6.00)
CL/F [L/h]	7.47 / 56.9 (3.06-22.1)	8.91 / 44.2 (4.36-21.6)	10.3 / 57.1 (4.27-30.8)	9.86 / 51.3 (4.56-24.6)
V_z/F [L]	70.6 / 65.2 (26.3-332)	89.4 / 49.7 (49.0-210)	101 / 70.2 (47.0-619)	94.7 / 43.1 (48.3-201)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: B003323/Table 8.4/9 and 8.4/13

食事（低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食）並びにエソメプラゾールとの併用投与が M1 の PK に及ぼす影響は、それぞれが BAY 2927088 に及ぼす影響と同様であった（表 2.7.1.2.2-3）。

表 2.7.1.2.2-3 投与方法 A、B 及び C（PSK1）並びにエソメプラゾールと併用（PSK2）して投与したときの血漿中 M1 の PK パラメータ（試験 22253）

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
C_{max} [µg/L]	112 / 34.6 (45.3-156)	87.7 / 18.8 (54.7-111)	69.0 / 27.9 (37.8-113)	68.2 / 27.0 (37.1-103)
AUC [µg·h/L]	1980 / 40.7 (912-3580)	1630 / 35.8 (725-2980)	1380 / 47.1 (430-2720)	1410 / 40.5 (669-2620)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1890 / 38.9 (907-3200)	1540 / 33.6 (694-2510)	1300 / 43.2 (427-2450)	1330 / 38.0 (651-2320)
$t_{1/2}$ [h]	9.45 / 26.6 (4.35-14.1)	9.92 / 24.6 (4.89-16.8)	9.79 / 25.1 (5.11-14.8)	10.0 / 20.8 (5.42-13.9)
t_{max} [h][a]	5.98 (3.00-7.97)	4.07 (3.97-8.07)	7.95 (4.02-24.1)	7.77 (5.98-8.00)
Metabolic AUC Ratio	0.743	0.728	0.721	0.699

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: B003323/Table 8.4/10, 8.4/14, 8.4/17, and 8.4/18

ANOVA の結果、空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときの AUC（幾何平均値）は 16.1%低く、C_{max}（幾何平均値）は 27.8%低かった（表 2.7.1.2.2-4）。また、空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を高脂肪・高カロ

リー食摂取下で投与したときの AUC（幾何平均値）は 27.6%低く、C_{max}（幾何平均値）は 55.7%低かった。低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の比較では、高脂肪・高カロリー食摂取下のほうが BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 14%及び 39%低かった。

表 2.7.1.2.2-4 食事が BAY 2927088 及び M1 の PK に及ぼす影響（ANOVA、PKS1、22253 試験）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	Low-fat / fasted	AUC	21	0.8390	[0.7620; 0.9238]	18.66
		C_{max}	21	0.7225	[0.6295; 0.8293]	26.96
	High-fat, high-calorie / fasted	AUC	21	0.7242	[0.6578; 0.7974]	18.66
		C_{max}	21	0.4432	[0.3861; 0.5087]	26.96
Exploratory analysis						
BAY 2927088	High-fat, high-calorie / light, low-fat	AUC	21	0.8631	[0.7839; 0.9504]	18.66
		C_{max}	21	0.6134	[0.5344; 0.7041]	26.96
M1	Light, low-fat / fasted	AUC	21	0.8224	[0.7479; 0.9044]	18.40
		C_{max}	21	0.7799	[0.7042; 0.8638]	19.82
	High-fat, high-calorie / fasted	AUC	21	0.6865	[0.6232; 0.7563]	18.40
		C_{max}	21	0.6136	[0.5540; 0.6796]	19.82
	High-fat, high-calorie / light, low-fat	AUC	21	0.8347	[0.7577; 0.9195]	18.40
		C_{max}	21	0.7867	[0.7103; 0.8713]	19.82

Source: B003323/Tables 8.4/19, 8.4/20, 8.4/21, 8.4/23, 8.4/24, 8.4/25, 8.4/26, and 8.4/28

ANOVA の結果、低脂肪・低カロリー食摂取下での BAY 2927088 単独投与時と比較して、エソメプラゾールと併用投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 9.7%及び 29.3%低かった（表 2.7.1.2.2-5）。

表 2.7.1.2.2-5 エソメプラゾールが BAY 2927088 及び M1 の PK に及ぼす影響（ANOVA、PKS2、22253 試験）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + esomeprazole / BAY 2927088 alone	AUC	21	0.9034	[0.7921; 1.0302]	25.07
		C_{max}	21	0.7074	[0.6128; 0.8165]	27.46
Exploratory analysis						
M1	BAY 2927088 + esomeprazole / BAY 2927088 alone	AUC	21	0.8678	[0.7659; 0.9833]	23.80
		C_{max}	21	0.7771	[0.7091; 0.8516]	17.33

Source: B003323/Tables 8.4/29 to 8.4/32

結論

- BAY 2927088 を空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} はともに低く、t_{max} は遅延した。空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときの AUC（幾何平均値）は 16.1%低く、C_{max}（幾何平均値）は 27.8%低かった。

- 空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したときの AUC（幾何平均値）は 27.6%低く、C_{max}（幾何平均値）は 55.7%低かった。
- BAY 2927088 の t_{max} の中央値は空腹時では約 1 時間であったが、低脂肪・低カロリー食摂取下では約 2 時間に遅延し、高脂肪・高カロリー食摂取下では約 4 時間に遅延した。
- 低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の比較では、高脂肪・高カロリー食摂取下のほうが BAY 2927088 の AUC（幾何平均値）は 14%低く、C_{max}（幾何平均値）は 39%低かった。
- 制酸薬であるエソメプラゾール 40mg の併用投与は、BAY 2927088 の AUC に影響を及ぼさなかった。BAY 2927088 の C_{max}（幾何平均値）は、低脂肪・低カロリー食摂取下での BAY 2927088 単独投与時と比較して、エソメプラゾールと併用投与したときのほうが 29.3%低かった。
- BAY 2927088 の t_{max} の中央値は、低脂肪・低カロリー食摂取下の BAY 2927088 単独投与時は 2 時間であったが、エソメプラゾール反復投与下で併用投与したときには約 4 時間に遅延した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較

2.7.1.3.1　透過性

In vitro 試験の結果、BAY 2927088 は膜透過性が高い化合物であり、排出トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示された（2.6.4.7.2）。健康被験者を対象とした試験 22249（マスバランス試験、2.7.2.2.1.1）では、BAY 2927088 の経口液剤 40mg を単回投与後の吸収率は 85%超であり、投与した用量の 14.0%及び 1.3%が未変化体としてそれぞれ糞中及び尿中から回収された。この結果から、BAY 2927088 の膜透過性が高いことにより、薬物排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）が BAY 2927088 の吸収に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと示唆された。

2.7.1.3.2　相対的バイオアベイラビリティ

試験 21607 では相対的バイオアベイラビリティを評価した（2.7.1.2.1）。20mg 錠を投与後の C_{max}(幾何平均値)は経口液剤の投与後と比較して 2.27 倍であり、AUC(0-24)は 1.55 倍であった。また、10mg 錠と 20mg 錠を投与後の C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であった。このことから、同用量の BAY 2927088 を 10mg 錠又は 20mg 錠で投与したときの曝露量が同等であることが支持された。

2.7.1.3.3　食事の影響

BAY 2927088 を空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} はともに低く、t_{max} は遅延した。空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときの AUC の幾何平均値は 16.1%低く、C_{max} の幾何平均値は 27.8%低かった。また、空腹時に投与したときと比較して、BAY 2927088 を高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したときの AUC の幾何平均値は 27.6%低く、C_{max} の幾何平均値は 55.7%低かった。BAY 2927088 の t_{max} の中央値は空腹時では約 1 時間であったが、低脂肪・低カロリー食摂取下では約 2 時間に遅延し、高脂肪・高カロリー食摂取下では約 4 時間に遅延した。低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の比較では、高脂肪・高カロリー食摂取下のほうが BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の平均値はそれぞれ 14%及び 39%低かった(試験 22253、2.7.1.2.2)。試験 22253 の結果から、食事の種類（高脂肪・高カロリー食や低脂肪・低カロリー食）による大きな影響はないことが示された。ラット及びサルでの BAY 2927088 の反復毒性試験では、可逆性の消化器毒性として下痢などが認められた（2.6.6.3.1.3 及び 2.6.6.3.2.4）。消化器関連有害事象のリス

クを低減するため、BAY 2927088 は食後の投与が推奨される。臨床試験では、BAY 2927088 は食後に投与した。

2.7.1.3.4　制酸薬の影響

親油性塩基性化合物である BAY 2927088 は強い pH 依存性溶解を示す。BAY 2927088 は酸性条件下ではプロトン化陽イオンとして水性溶媒にわずかに溶解するが、遊離塩基は中性 pH では不溶である。そのため、制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価した。プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾール 40mg（QD 投与、5 日間）の併用投与は、エソメプラゾール反復投与の第 4 日目における BAY 2927088 20mg（10mg 錠×2）の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった(単独投与時と比較して AUC の幾何平均値が 9.7%低かった)。この結果から、BAY 2927088 の溶解性及び消化管吸収は胃内 pH の影響を受けないことが示された（試験 22253、2.7.1.2.2）。すなわち、BAY 2927088 と制酸薬（プロトンポンプ阻害薬、H_2 受容体拮抗薬、局所性制酸薬など）の併用投与が可能であることが示唆された。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) ICH, EMA/CHMP/ICH/493213/2018 2020

2) EMA, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1, 2011

3) FDA, CDER, CVM Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2001.

4) FDA, CDER, CVM Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2018.

5) FDA, CDER, CBER: M10 Bioanalytical method validation and study sample analysis. November 2022.

6) ICH, EMA/CHMP/ICH/82072/2006 2023

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 7

2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 緒言 8
2.7.2.1.1.1 背景 8
2.7.2.1.1.2 ヒト生体試料を用いた試験及び臨床薬理試験の概観 8
2.7.2.1.2 要旨 9
2.7.2.1.2.1 薬物動態の結果の要約 9
2.7.2.1.2.2 PK-PD 関係及び曝露－反応関係 12
2.7.2.1.2.3 用法用量の設定根拠 14
2.7.2.1.2.4 心機能に対する安全性 14
2.7.2.1.3 方法 15
2.7.2.1.3.1 薬物動態データの解析 15
2.7.2.1.3.2 モデルの評価及び適格性 15

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした試験 15
2.7.2.2.1.1 マスバランス及びバイオアベイラビリティ試験（試験 22249） 15
2.7.2.2.1.2 薬物相互作用を検討した試験 19
2.7.2.2.2 患者を対象とした試験 30
2.7.2.2.2.1 第 I/II相、用量漸増、用量拡大及び投与拡張試験（試験 21607） 30
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析、PK-PD 解析及び曝露－反応解析 39
2.7.2.2.3.1 母集団薬物動態解析及び共変量解析（CPMX50245） 39
2.7.2.2.3.2 有効性及び安全性の曝露－反応解析（CPMX50257） 45
2.7.2.2.3.3 濃度－QTc 解析を含む心機能の安全性リスク評価（CPMX50213） 60

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 62
2.7.2.3.1 薬物動態の要約 62
2.7.2.3.1.1 吸収 62
2.7.2.3.1.2 分布 63
2.7.2.3.1.3 代謝 64
2.7.2.3.1.4 排泄 65
2.7.2.3.1.5 用量及び時間依存性 66
2.7.2.3.1.6 個体内及び個体間の変動 66
2.7.2.3.1.7 対象集団における薬物動態 67

2.7.2.3.1.8 特別な集団 67
2.7.2.3.1.9 薬物相互作用試験 86
2.7.2.3.2 薬力学 96
2.7.2.3.2.1 作用機序 96
2.7.2.3.2.2 薬力学的反応マーカー 97
2.7.2.3.3 PK-PD 関係及び曝露－反応関係 97
2.7.2.3.3.1 PK-PD 関係 97
2.7.2.3.3.2 曝露－反応関係 99
2.7.2.3.4 用法及び用量の設定根拠 102
2.7.2.3.4.1 非臨床曝露－反応解析に基づくヒトでの有効曝露量の推定 102
2.7.2.3.4.2 用法の設定根拠 103
2.7.2.3.4.3 用量の設定根拠 103
2.7.2.3.5 心機能に対する安全性 104
2.7.2.3.5.1 非臨床所見 104
2.7.2.3.5.2 BAY 2927088 濃度－QTcF 関係 104
2.7.2.4 特別な試験 104
2.7.2.5 付録 105
参考文献一覧 112

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AGP	α1-acid glycoprotein	α1－酸性糖タンパク
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国対がん合同委員会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-12)	AUC from 0 to 12 hours after dosing	投与0時間から12時間までのAUC
AUC(0-24)	AUC from 0 to 24 hours after dosing	投与0時間から24時間までのAUC
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ or $AUC_{24h,ss}$	AUC from 0 to 24 hours after dosing at steady state	定常状態における AUC(0-24)
AUC_{τ}	AUC for the actual dosing interval	投与間隔τにおける AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	ヒト乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BTR	best tumor response	最良腫瘍縮小効果
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
$C_{max,ss,u}$	C_{max} of unbound drug at steady state	定常状態における非結合型薬物の C_{max}
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CXDY	Cycle X, Day Y (with 1 cycle being 21 days)	サイクルX第Y日（1サイクル＝21日間）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略語	英語名称	日本語名称
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DE/BF	Dose Escalation/Backfill	用量漸増/バックフィル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	Erb-b2 受容体型チロシンキナーゼ 2
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FiH	first-in-human	ヒト初回投与
f_u	fraction of unbound drug	非結合型分率
h	hour	時間
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC-HRMS	high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー質量分析
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
$IAUC_{80}$	80% of the maximal tumor growth inhibition	最大腫瘍増殖抑制率の 80%に達するために必要な 1 日あたりの曝露量
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LSF	liquid service formulation	溶液 1mL 当たり BAY 2927088 5mg を含有する経口液剤
M1	major metabolite	主代謝物

略語	英語名称	日本語名称
MAD	maximum administered dose	最大用量
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	objective response rate	客観的奏効率
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDX	patient-derived xenograft	—
pEGFR	phosphorylate epidermal growth factor receptor	リン酸化上皮成長因子受容体
pERBB2	phosphorylated ERBB2	リン酸化 Erb-b2 受容体型チロシンキナーゼ 2
pERK	phosphorylated extracellular signal-regulated kinase	リン酸化 ERK
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKS	pharmacokinetic analysis set	PK 解析対象集団
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	quaque die	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
ΔQTcF	change from baseline in QTcF	ベースラインからの QTcF の変化量
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
RDE	recommended dose for expansion	用量拡大パートの推奨用量

略語	英語名称	日本語名称
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SCCNC4	EGFR ex20insSVD	—
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
Vc/F	apparent volume of distribution of the central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
VPC	Visual Predictive Check	—
Vp/F	apparent volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積

用語の定義一覧

試験 21607 の定義を以下に示す。

用語	定義
用量レベル	用量漸増/バックフィルパートで評価した BAY 2927088 の予め規定した用量であり、用量拡大パート及び投与拡張パートでさらに評価可能である。
コホート	用量漸増/バックフィルパートで同じ用量レベルに割り付けられた被験者集団。
グループ	用量拡大パート及び投与拡張パートで事前に規定したがん特性及び前治療の基準を満たす被験者集団。
グループ D (有効性及び安全性)	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* 遺伝子変異に対する標的療法は未治療で、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（81 例）
グループ E (有効性及び安全性)	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（55 例）
20mg BID 安全性解析対象集団 （Whole Study 20mg BID）	用量漸増/バックフィル、用量拡大、及び投与拡張パートで、BAY 2927088 を 20mg BID で少なくとも 1 回投与された被験者（268 例）
全安全性解析対象集団 （Whole Study SAF）	21607 試験において、BAY 2927088（用量レベルを問わない）を少なくとも 1 回投与された全被験者（357 例）
グループ A、D、D1、E、F 又は G	DE/BF、用量拡大及び投与拡張パートで、用量拡大/投与拡張パートの適格基準を満たしたすべての被験者を解析に含めた。グループ A、D、E、F 及び G の被験者は BAY 2927088 を 20mg BID で、グループ D1 の被験者は BAY 2927088 を 10mg BID で投与された。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

2.7.2.1.1.1 背景

臨床薬理試験の概要の目的は、セバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下BAY 2927088〕の開発及び新薬承認申請を裏付ける臨床薬理データを示すことである。

BAY 2927088 は、ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）及び上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異に対して強力かつ選択的に阻害する経口の可逆的チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。BAY 2927088 は、*HER2*〔Erb-b2 受容体型チロシンキナーゼ 2（*ERBB2*）〕遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）を有する成人患者に対する治療薬として開発された。疾患背景及び現在の治療選択肢は、2.5.1.1.1 及び 2.5.1.1.2 に示した。

臨床試験では、BAY 2927088 10 及び 20mg の即放性のフィルムコーティング錠を用いた。さらに、第 I/Ⅱ相試験の試験 21607 では、錠剤のほかに溶液 1mL 当たり BAY 2927088 5mg を含有する経口液剤（LSF）を用いた。BAY 2927088 の錠剤及び LSF の製剤開発の詳細を 2.7.1.1.2 に示した。申請用法及び用量は、統合モデルに基づく解析及び臨床データより、20mg 1 日 2 回（BID）（1 日用量 40mg）とした。

本項では、*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者に反復投与後、並びに健康被験者に単回投与及び反復投与後の BAY 2927088 の薬物動態（PK）、母集団薬物動態解析、PK－薬力学（PD）解析及び有効性及び安全性の曝露－反応解析の結果を中心に記述した。BAY 2927088 の吸収、分布、代謝及び排泄、食事の影響並びに薬物相互作用（DDI）プロファイルなどの PK 特性の解析結果を示した。また、心機能の安全性〔補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）〕に対する BAY 2927088 の影響を評価した。さらに、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、代謝試験のほか、BAY 2927088 が薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの基質、阻害薬、又は誘導薬となる可能性に関する結果も示した（個々の試験内容及び成績の要約は 2.7.6）。

BAY 2927088 の生物薬剤学的特性を評価する試験、及び開発プログラムで使用された剤形、並びに吸収及びバイオアベイラビリティに関連する全般的な内容は、2.7.1 に詳述し、本項では簡潔な考察のみを示す。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び非臨床 PK 試験に関する詳細な情報を 2.6.4 に、非臨床試験で認められた PD の詳細な情報を 2.6.2 に示した。臨床薬理試験の安全性データは、2.7.4 に、有効性データは 2.7.3 に示した。

2.7.2.1.1.2 ヒト生体試料を用いた試験及び臨床薬理試験の概観

BAY 2927088 の臨床薬理学的特性を裏付けるために実施したヒト生体試料を用いた非臨床試験は、2.6.5.1 Table 1-1 に示した。試験には、タンパク結合及び血球/血漿分配（2.7.2.3.1.2）、ヒト肝細胞を用いた代謝（2.7.2.3.1.3）、並びに代謝酵素及びトランスポーターによる DDI の可能性を検討する *in vitro* 試験が含まれる（2.7.2.3.1.9.1）。

BAY 2927088 の開発を裏付けるために実施した臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。進行中の臨床試験及び完了した臨床試験の詳細を表 2.5.1-2 及び表 2.5.1-3 に示した。臨床開発プログラムは、*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした進行中のヒト初回投与（FiH）試験である試験 21607 で開始した（2.7.2.2.2.1）。マスバランス試験（試験 22249、

2.7.2.2.1.1）、イトラコナゾール及びカルバマゼピンとの DDI 試験（試験 22250、2.7.2.2.1.2.1.1）、ミダゾラムとの DDI 試験（試験 22251、2.7.2.2.1.2.2.1）、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンとの DDI 試験（試験 22252、2.7.2.2.1.2.2.2）並びに食事及び制酸薬の影響を評価する試験（試験 22253、2.7.1.2.2）を含む臨床薬理試験は健康被験者を対象に実施した。

母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。母集団薬物動態解析では、BAY 2927088 の PK のばらつきを推定、PK の線形性及び時間依存性を検討、並びに内因性及び外因性の影響を評価した（2.7.2.2.3.1）。曝露－反応解析では、BAY 2927088 の曝露量と主な有効性及び安全性の評価項目との関係性を探索的に評価した（2.7.2.2.3.2）。また、QTcF 変化のリスクを推定するために BAY 2927088 の血漿中濃度と QTcF の関係性を評価した（2.7.2.2.3.3）。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験及び関連する解析

Study Number	Report Number	Type of Study
Phase 1 studies in healthy participants		
22249	5.3.1.1.1 B003319	Mass balance study
22249 addendum	5.3.1.1.2 B004011	
Biopharmaceutic studies described in Module 2.7.1		
22253	5.3.1.2.1 B003323	Effect of food and esomeprazole on sevabertinib PK
Drug-drug interaction studies		
22250	5.3.3.4.1 B003320	Effect of itraconazole and carbamazepine on BAY 2927088 PK
22251	5.3.3.4.2 B003321	Effect of BAY 2927088 on midazolam PK
22252	5.3.3.4.3 B003322	Effect of BAY 2927088 on dabigatran etexilate and rosuvastatin PK
Phase 1/2 study in patient population		
21607	5.3.5.2.1 B003047	FiH dose escalation, expansion, and extension study in participants with advanced NSCLC harboring HER2 or EGFR mutations
Modeling and simulation-based analyses		
CPMX50245	5.3.3.5.1 B003829	Population PK and covariate analysis
CPMX50257	5.3.3.5.2 B003834	Exposure-response analyses for efficacy and safety
CPMX50213	5.3.3.5.3 B003828	Cardiac safety risk assessment including concentration-QTc analysis

2.7.2.1.2 要旨

2.7.2.1.2.1 薬物動態の結果の要約

EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者及び健康被験者では、BAY 2927088 及び主代謝物（M1）に以下の PK 特性が認められた。特に断らない限り、ノンコンパートメント解析（NCA）に基づくデータを示す。

吸収

- NSCLC 患者に BAY 2927088 20mg 錠を食後に単回経口投与したとき、約 2 時間後（範囲：0.5～8.2 時間）に C_{max} に達した（2.7.2.3.1.1）。母集団薬物動態モデルに基づき t_{max} は 1.5 時間〔変動係数（CV）：33.7%〕と推定された。

- BAY 2927088 40mg を LSF として単回投与したとき、吸収率は 85%以上で、投与量の 14.0%及び 1.34%が未変化体としてそれぞれ糞中及び尿中から回収された。

- BAY 2927088 は *in vitro* で、高い透過性を示すことが認められ、排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）及びヒト乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質とされた。BAY 2927088 は透過性が高く、未変化体の排泄は少ないため、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP は BAY 2927088 の吸収に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

- *In vitro* で BAY 2927088 が水素イオン濃度指数（pH）依存的な溶解性を示すものの、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールは、BAY 2927088 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- BAY 2927088 20mg（10mg 錠×2）を低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したとき、空腹時と比較して C_{max} はそれぞれ 27.8%又は 55.7%低下し、t_{max} は空腹時に約 1 時間であったのがそれぞれ約 2 時間又は約 4 時間に遅延した。また、全身曝露量（AUC）は空腹時と比較してそれぞれ 16.1%又は 27.6%減少した。胃腸障害の有害事象のリスクを低減させるために、BAY 2927088 は食後に投与することが推奨される。食事の種類による曝露量の違いは小さいことが示された。

分布

- BAY 2927088 20mg を食後に経口投与したときの V_z/F の幾何平均値は 28.1L（CV：42.2%）であった（2.7.2.3.1.2）。母集団薬物動態モデルを用いたすべての PK データに基づく V_z/F は 30L（CV：31%）と推定された。
- BAY 2927088 のヒト血漿タンパク結合率は 95.3%であり、臨床用量の範囲において結合率は薬物の血漿中濃度に依存しなかった。
- 試験 22249 の AUC の幾何平均値に基づく総放射能の血液/血漿中濃度比は 0.61 であり、BAY 2927088 及びその代謝物は主に血漿中に分布することが示された。

代謝

- BAY 2927088 の代謝は主にチトクローム P450（CYP）3A4 を介する。
- BAY 2927088 及び M1 は主な血漿中の循環成分であり、それぞれ総放射能の 59.3%及び 38.5%であった。
- BAY 2927088 及び M1 は血漿タンパク質に高い割合で結合し（95.3%及び 98.1%、2.7.2.3.1.2）、評価した *EGFR/HER2* 遺伝子変異体の多くでは、M1 の阻害活性は BAY 2927088 と比較して低かった（2.6.2.2.1.2.1、2.6.2.2.1.2.3 及び 2.6.2.2.1.5.1）。全身曝露量、阻害活性及び PK 特性に基づくと、M1 が BAY 2927088 の臨床活性に大きく寄与する可能性は低かった。

排泄

- BAY 2927088 の CL/F は 3.6L/h（CV：55.2%）、$t_{1/2}$ は約 5～6 時間であった（2.7.2.3.1.4）。母集団薬物動態解析による CL/F の推定値は 3.1L/h（CV：38.0%）、$t_{1/2}$ の推定値は 8.3 時間（CV：32.6%）であった。
- [^{14}C]-BAY 2927088 を食後に単回経口投与したとき、投与 14 日後までの尿中及び糞中への総回収率の平均値は、投与放射能の 94.1%であり、総放射能の 83.6%が糞中、10.4%が尿中から回収された。糞中では、投与量の 14.0%のみが未変化体、約 70%が代謝物として回収された。また、尿中では、投与量の 1.34%が未変化体、約 9%が代謝物として回収された。

用量及び時間依存性

- LSF として 1 日用量 10、20 及び 40mg、又は錠剤として 1 日用量 20、40、60 及び 80mg を投与したとき、BAY 2927088 の曝露量は用量に依存して増加した（2.7.2.3.1.5.1）。母集団薬

物動態解析により、BAY 2927088 の PK は 1 日用量 10～80mg の範囲で線形であることが確認された。

- BID での投与後、約 3 日以内に曝露量は定常状態に達し、$t_{1/2}$及び投与間隔から予想されたとおり、反復投与後の AUC に基づく蓄積比は小さかった（1.65 倍、2.7.2.3.1.5.2）。

- 試験 21607 の母集団薬物動態解析に基づくと、BAY 2927088 の PK の時間依存性は否定できないが、確認された曝露量の低下は生物学的に同等とされる基準の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

個体間変動

- 試験 21607 で、BAY 2927088 20mg を BID 投与したときの定常状態での BAY 2927088 の曝露量〔AUC(0-12)〕の被験者間変動は 50.2%であった（2.7.2.3.1.6）。これは、母集団薬物動態解析で予測された曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕の被験者間変動が 51%であったことと一貫していた。

対象集団における薬物動態

- *EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者での BAY 2927088 の単回投与後の曝露量は、健康被験者の曝露量の約 2 倍であった（2.7.2.3.1.7）。

特別な集団

- 母集団薬物動態解析では、体重が CL/F 及び Vc/F に及ぼす有意な影響が確認された。しかし、体重分布の 5 及び 95 パーセンタイルと中央値を比較した曝露量比は、0.80～1.25 の生物学的同等性評価基準の範囲内であった。

- BAY 2927088 の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕は、年齢、性別、人種及び地理的地域、軽度～中等度の腎機能障害、又は軽度の肝機能障害の影響を受けなかった（2.7.2.3.1.8）。

- BAY 2927088 の PK パラメータは日本人及び外国人の被験者で同様であった。

薬物動態学的相互作用

- 強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールを併用投与したとき、BAY 2927088 10 mg単独投与時と比較して、BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 2.25 及び 1.60 であった（2.7.2.2.1.2.1.1）。
- 中程度の CYP3A4 阻害薬の併用に関するデータは、母集団薬物動態解析を用いて併用時の影響を評価するには限られていた。強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールの併用投与時の結果に基づくと、中程度の CYP3A4 阻害薬と BAY 2927088 を併用した場合に BAY 2927088 の曝露量が増加する可能性がある。弱い CYP3A4 阻害薬を単独又は P-gp 阻害薬とともに BAY 2927088 と併用した被験者において、BAY 2927088 の曝露量は、これらの薬剤を併用していない参照群の被験者と比較して同程度であった。
- 強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンを併用投与したとき、BAY 2927088 単独投与時と比較して、BAY 2927088 の AUC の幾何平均値は 79%、C_{max} の幾何平均値は 57%低かった（2.7.2.2.1.2.1.1）。
- 母集団薬物動態解析において、BAY 2927088 の曝露量は、中程度の CYP3A4 誘導薬を単独又は P-gp 誘導薬とともに BAY 2927088 と併用した被験者において、BAY 2927088 の曝露量はこれらの薬剤を併用していない参照群の被験者と比較して同程度であった。

- BAY 2927088 20 mg BID 反復投与下で CYP3A4 基質であるミダゾラムを併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.95 及び 1.8 であった（2.7.2.2.1.2.2.1）。したがって、BAY 2927088 は弱い CYP3A4 阻害薬である。
- BAY 2927088 20 mg BID 反復投与下で P-gp 基質であるダビガトランエテキシラートを併用投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時と比較して、ダビガトランの AUC の幾何平均比は 1.4 であった。ダビガトランの C_{max} に変化は認められなかった（2.7.2.2.1.2.2.2）。
- BAY 2927088 20 mg BID 反復投与下で BCRP 基質であるロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチン単独投与時と比較して、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.2 及び 1.4 であった（2.7.2.2.1.2.2.2）。
- *In vitro* 試験での所見（2.7.2.3.1.9.1）より、BAY 2927088 は強い CYP1A1 阻害薬及び弱い CYP2C8 阻害薬であることが示唆された。
- *In vitro* 試験の所見（2.7.2.3.1.9.1）より、BAY 2927088 の併用投与は多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K 基質の腎クリアランスに影響を及ぼす可能性が示唆された。

2.7.2.1.2.2 PK-PD 関係及び曝露－反応関係

リン酸化上皮成長因子受容体（pEGFR）低下に関する非臨床 PK-PD（2.7.2.3.3.1）

- BAY 2927088 と類似の薬理学的特性を有するオシメルチニブの非臨床 PK-PD 評価及び臨床データは、持続的なシグナル伝達経路抑制のために投与間隔を通じて一定の薬物曝露量が必要であることを示しており、80%超の pEGFR 低下をもたらす曝露量が目標値となった。

- トランスレーショナル PK-PD 解析及びシミュレーション結果は、BID 投与は、より持続的な pEGFR 低下をもたらし、20mg BID 以上又は 60mg 1 日 1 回（QD）以上の用量で pEGFR が 80%超で低下することを示した。

- シミュレーションにより、20mg BID が、標準的な患者において投与間隔を通じて 80%超の pEGFR 低下を維持するための最小有効用量であり、その曝露量は pEGFR 低下に対する PK-PD 関係の線形相にあることが示された。

BAY 2927088 が客観的奏効率（ORR）に及ぼす影響（2.7.2.2.3.2）

- 治験責任（分担）医師評価及び盲検下独立中央判定（BICR）評価に基づき、変異の種類が ORR に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示され、*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者は他の変異陽性の被験者と比較して ORR が約 3～4 倍高かった。
- 全被験者の解析では、ORR は男性被験者で有意に低かったが、*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者における解析では男性被験者での ORR の有意な低下は認められなかった。ORR に対する BAY 2927088 の効果は、他のベースライン共変量〔年齢、体重、人種、地理的地域、血清アルブミン、喫煙状況、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、好中球/リンパ球比、米国東部腫瘍臨床試験グループ（ECOG）スコア、初回診断時の米国対がん合同委員会（AJCC）病期分類、腫瘍ステージ、腫瘍サイズ、転移部位数、脳・肝転移、診断からの経過期間、抗がん療法の前治療ライン数、プラチナ製剤/免疫療法/トラスツズマブ デルクステカン/*HER2* ex20ins 標的療法/*EGFR* ex20ins 標的療法の治療歴〕のいずれの影響も受けなかった。
- 治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価の双方に基づき、曝露量と ORR との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

BAY 2927088 が最良腫瘍縮小効果（BTR）に及ぼす影響

- 最大薬理効果（E_{max}）型の関係により曝露量及び BTR との間に統計学的に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い BTR がより顕著になることが示された。曝露量範囲の上限に近づくにつれて、BTR は約-60%の E_{max} に達する傾向があった。しかし、試験 21607 のグループ D 及び D1 のほとんどの曝露量は曝露－反応関係の線形相の範囲内にあった。また、グループ D（20mg BID）の曝露量は 50%阻害濃度（IC_{50}）を明らかに上回っていたが、グループ D1（10mg BID）の曝露量は IC_{50} と同様又は下回っていた。
- 事前に規定したベースライン共変量は、いずれも BTR に対して統計学的に有意な影響を示さなかった。

全グレードの下痢の発現割合

- 日本で組み入れられた被験者（36 例）は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの下痢のリスクが有意に高かった［ハザード比 2.46〔95%信頼区間（CI）：1.7～3.57〕］。また、ベースライン共変量の影響を考慮した上で、全グレードの下痢の発現割合は曝露量の増加に伴い、統計学的に有意に上昇した。

グレード 3 以上の下痢の発現割合

- グレード 3 以上の下痢のリスクは、標準的な被験者（62 歳）と比較して若年被験者（42 歳：5 パーセンタイル）〔ハザード比 0.456（95%CI：0.253～0.824）〕で低く、高齢被験者（77 歳：95 パーセンタイル）〔ハザード比 1.79（95%CI：1.15～2.76）〕では高かった。
- ECOG パフォーマンスステータス（PS）スコアが 1 の被験者は ECOG PS スコアが 0 の被験者と比較して、グレード 3 以上の下痢のリスクが低かった〔ハザード比 0.399（95%CI：0.225～0.71）〕。
- ベースライン共変量の影響を考慮した上で、BAY 2927088 の曝露量とグレード 3 以上の下痢の発現割合に統計学的に有意な関連がみられた。

全グレードの発疹の発現割合

- 日本で組み入れられた被験者（36 例）は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクが有意に低かった〔ハザード比 0.511（95%CI：0.287～0.91）〕。
- 全グレードの発疹のリスクは、ベースラインの総ビリルビン濃度の上昇に伴い増加した。すなわち、ベースラインで総ビリルビン濃度が低い（5 パーセンタイル）又は高い（95 パーセンタイル）被験者は、総ビリルビン濃度が中央値である被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクがそれぞれ低い〔ハザード比 0.796（95%CI：0.692～0.917）〕又は高かった〔ハザード比 1.6（95%CI：1.2～2.15）〕。
- ベースライン共変量の影響を考慮した上で、BAY 2927088 の曝露量と全グレードの発疹発現に統計学的に有意な関連がみられた。

用量調節に至った治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合

- 白人被験者の用量調節に至った TEAE の発現割合は、白人以外の被験者と比較して有意に高かった〔ハザード比 2.01（95%CI：1.45～2.78）〕。
- 便秘の治療薬を使用した被験者では、用量調節に至った TEAE の発現割合は高かった〔ハザード比 2.08（95%CI：1.53～2.82）〕。
- 体重が 54kg 以下の被験者では、用量調節に至った TEAE の発現割合は高かった〔ハザード比 1.63（95%CI：1.16～2.28）〕。

- ベースライン共変量の影響を考慮した上で、用量調節に至った TEAE の発現割合は曝露量の増加に伴い、有意に上昇した。

2.7.2.1.2.3 用法用量の設定根拠

統合モデルに基づく解析により、食後に BAY 2927088 20mg BID 投与が最適な投与方法であることが示された。

10～80mg を QD 又は BID で投与後の pEGFR 低下に関するシミュレーションは、試験 21607 の被験者で推定された PK の変動性に基づいて行われ、BID 投与は、同じ 1 日用量の QD 投与と比較してより持続的な pEGFR 低下をもたらすことが示された。

PK-PD 解析、臨床的有効性及び安全性データ並びに曝露－反応解析に基づき、20mg BID が最適な用法・用量として選択された。20mg BID を超える用量での曝露量は、ORR 及び腫瘍サイズの最大変化に対する曝露－反応曲線の緩やかな上昇部分又は定常状態にあり、より多くの患者が 24 時間を通した pEGFR の 80%超の低下に至ることが予想され、20 mg BID を超えるこれらの高用量では患者がさらにベネフィットを得る可能性があった。一方、20mg BID を超える用量の曝露では、グレード3以上の下痢の発現割合及び用量調節に至った TEAE の発現割合が急激に増加するため、高用量の投与が制限される可能性がある。20mg BID 未満の用量では、TEAE の発現割合は低下するが、安全性及び有効性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲でもあり、20mg BID と比較して有効性（ORR 及び腫瘍サイズの最大変化）が低下することを示唆した。

したがって、進行中の試験 21607 から得られたデータに基づき、20mg BID は、許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、患者に対して最も高いベネフィットが予測され、最適なバランスを有する用法用量と考えられた。

2.7.2.1.2.4 心機能に対する安全性

In vitro 試験〔ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）K^+試験〕及び *in vivo* 試験〔テレメトリー評価に用いたイヌの QT/補正 QT 間隔（QTc）を含む心電図〕の結果から、臨床用量の BAY 2927088 を投与したときの血漿中濃度及びそれ以上の濃度で、再分極が遅延する可能性が示唆された（2.6.2.3.3.1、2.6.2.4.1.1 及び 2.6.2.4.2.1）。

試験 21607 で得られた ECG データに基づき、時間を一致させた血漿中濃度とベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）の関係を解析した結果、BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴って ΔQTcF が統計学的に有意に増加することが示された。20mg BID 投与後の C_{max}（874μg/L）において、予測された ΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回った。試験 21607 で観察された血漿中濃度の最高値（3519μg/L）は、20mg BID 投与後における C_{max} の幾何平均値の約 4 倍であるが、この血漿中濃度においても ΔQTcF の 90%CI の上限は 20ms に達しなかった。

推奨1日用量の2倍までの用量で、ΔQTcF の平均値は 10ms を大きく下回り、予測された ΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回っていた。結論として、推奨 1 日用量の 2 倍の用量を経口投与した患者で、20ms を超える ΔQTcF（平均値）の大きな変化は検出されなかった。濃度－QTcF 解析、心臓専門医の評価並びに PR、QRS、RR 及び QT の中心傾向分析に基づくと、心電図データから観察される限り、BAY 2927088 の治療による心血管イベントのリスクは低いと考えられた。

2.7.2.1.3 方法

2.7.2.1.3.1 薬物動態データの解析

頻回採取した PK 検体から得られた血漿中濃度－時間データに基づき、BAY 2927088（及び該当する場合は M1）の PK パラメータを推定するために血漿中濃度データを NCA で解析した。PK パラメータは、標準化された NCA 評価を行うために、Phoenix 8.3.5（Certara®）及び PK Assist プラグイン（リリース 2.0）を組み合わせて、現行の Bayer ガイドラインに従い算出した。

PK データの解析方法及び統計学的手法〔PK パラメータ、NCA、ソフトウェア、CI 及び許容範囲（該当する場合）〕の詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）に示した。

2.7.2.1.3.2 モデルの評価及び適格性

母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析を、関連ガイドラインに従って実施した[1, 2, 3]。解析の目的及び方法の詳細を 2.7.2.2.3 に示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

以下のすべての臨床試験では、有害事象、バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査パラメータをモニタリングした。安全性の概要は 2.7.4 に示した。

2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした試験

食事及び制酸薬の影響に関する試験 22253 の概要は、2.7.1.2.2 に示した。

2.7.2.2.1.1 マスバランス及びバイオアベイラビリティ試験（試験 22249）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 B003319
5.3.1.1.2 B004011
2.6.4.5.2.2.1 B003788

試験デザイン

試験 22249 は、単施設、2 パート、非盲検、マスバランス試験であった。パート 1 では、[^{14}C]-BAY 2927088 を静脈内投与（マイクロドーズ）したときと比較して、BAY 2927088 フィルムコーティング錠 40mg を軽食摂取下で単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した（B003319/Figure 3-1）。パート 2 では、LSF として[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回投与したときのマスバランス（総放射能の尿中及び糞中排泄率）及び総放射能の排泄経路を評価した。また、血漿中及び血液中の放射能濃度並びに血漿中 BAY 2927088 濃度を測定した（B003319/Figure 3-2）。

結果

<u>試験対象集団</u>

健康男性被験者 8 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団（SAF）及び PK 解析対象集団（PKS）に含まれた。平均年齢は 34.4 歳（範囲： 26.0～44.0 歳）、体格指数（BMI）の平均値は 23.7kg/m^2（範囲：22.2～25.8kg/m^2）であった。

パート 1 の薬物動態

血漿中の BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の PK パラメータ（要約統計量）を B004011/Table 8.4/21 及び Table 8.4/22、24 時間までの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1、尿中及び糞中からの放射能の回収率を B004011/Table 8.4/42 及び Table 8.4/43 に示した。

分散分析（ANOVA）における血漿中 BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.2.2-1 に示す。

軽食摂取から 30 分後に BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 140%〔幾何平均値比：1.4016（90%CI：1.2113～1.6218）〕であった。被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティの最小値は 97.7、最大値は 198%であり、被験者間のばらつきは大きかった。

C_{max}/D(BAY 2927088／[^{14}C]-BAY 2927088)の幾何平均値比は 0.7152（90%CI：0.5581～0.9166）であった。

表 2.7.2.2-1 血漿中 BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティ（PKS1、ANOVA）

Parameter	Geometric CV (%)	Estimated ratio (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI
AUC/D	15.5	1.4016	[1.2113; 1.6218]
C_{max}/D	26.6	0.7152	[0.5581; 0.9166]

Source: B004011/Table 8.4/27 and Table 8.4/28

BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの血漿中 BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの AUC/D（幾何平均値）は、それぞれ 0.151h/L 及び 0.108h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は、それぞれ 0.0264/L 及び 0.0370/L であった。

BAY 2927088 40mg を経口投与したときの t_{max} の中央値は 1.0 時間であった。[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの t_{max} は、投与開始から 15 分後すなわち、投与終了時であった。

BAY 2927088 を経口投与したときの CL/F 及び V_z/F の幾何平均値（それぞれ 6.61L/h 及び 44.4L）は、[^{14}C]-BAY 2927088 を静脈内投与したとき（それぞれ 9.27L/h 及び 54.4L）と比較して低かった。$t_{1/2}$ は同様（経口投与：4.66 時間、静脈内投与：4.07 時間）であった。

表 2.7.2.2-2 BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの血漿中の BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の PK パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV（%）（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	BAY 2927088 after oral dose	Parameter	Unit	[^{14}C]-BAY 2927088 after IV dose
AUC	μg·h/L	6050 / 76.9 (2260-18800)	AUC	μgEq·h/L	1.62 / 69.9 (0.868-5.22)
AUC/D	h/L	0.151 / 76.9 (0.0565-0.470)	AUC/D	h/L	0.108 / 69.9 (0.0578-0.348)
C_{max}	μg/L	1060 / 52.7 (517-2780)	C_{max}	μgEq/L	0.555 / 57.8 (0.266-1.31)
C_{max}/D	1/L	0.0264 / 52.7 (0.0129-0.0695)	C_{max}/D	1/L	0.0370 / 57.8 (0.0177-0.0872)

Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B004011/Table 8.4/21 and Table 8.4/22

[^{14}C]-BAY 2927088 15μgのマイクロドーズを単回静脈内投与後、平均して3日以内に投与量の45.4%（算術平均値）が糞中に、投与量の 6.1%（算術平均値）が尿中に排泄され、投与放射能の約50%が尿中又は糞中から回収された。

パート2の薬物動態

血漿中のBAY 2927088の全採取時点における濃度推移をB003319/Figure 8.4/1、血漿中及び血液中放射能濃度の全採取時点における推移をB003319/Figure 8.4/2及びFigure 8.4/3、48時間までの採取時点における濃度推移を図 2.7.6.1-2及び図 2.7.6.1-3に示した。

[^{14}C]-BAY 2927088のLSFを投与したときのBAY 2927088の主な血漿中PKパラメータの要約を表 2.7.2.2-3に示す。

表 2.7.2.2-3 [^{14}C]-BAY 2927088 40mgを単回経口投与したときの血漿中のBAY 2927088の薬物動態パラメータ（試験22249、パート2）（PKS2、8例）

Geometric mean / CV(%) (range)

Parameter	Unit	n	Geometric mean	Geometric %CV	Range
Main PK parameters – Primary endpoints					
AUC	μg·h/L	8	3430	82.0	1410-12500
C_{max}	μg/L	8	398	46.6	253-938
Additional PK parameters					
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	8	3410	82.2	1400-12500
AUC(0-6)	μg·h/L	8	1890	53.3	1020-4730
AUC(0-8)	μg·h/L	8	2300	58.3	1150-6130
AUC(0-12)	μg·h/L	8	2770	65.7	1280-8060
AUC(0-24)	μg·h/L	8	3260	77.2	1370-11000
AUC(0-48)	μg·h/L	8	3410	81.7	1400-12400
t_{max}[a]	h	8	2.50	N.C.	1.00-4.00
$t_{1/2}$	h	8	6.14	19.7	4.36-8.37
t_{last}[a]	h	8	48.0	N.C.	24.0-72.0
CL/F	L/h	8	11.7	82.0	3.19-28.4
V_z/F	L	8	103	91.6	31.4-343

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003319/Table 8.4/14

血漿中及び血液中放射能の主なPKパラメータ、並びに主なPKパラメータの血液/血漿中濃度比の要約を表 2.7.2.2-4に示す。

血漿中未変化体（BAY 2927088）のAUC及びC_{max}の幾何平均値（表 2.7.2.2-3）は、血漿中放射能のAUC及びC_{max}（表 2.7.2.2-4）のそれぞれ約39%及び約64%であった。血漿中未変化体（BAY 2927088）の$t_{1/2}$の幾何平均値（6.14時間）は、血漿中放射能の$t_{1/2}$の幾何平均値（11.6時間）より短かった。血漿中未変化体（BAY 2927088）の$t_{1/2}$が血漿中放射能の$t_{1/2}$より短いことに加えて、血漿中未変化体（BAY 2927088）のC_{max}及びAUCが血漿中放射能のC_{max}及びAUCよりも低いこと及びAUCの幾何平均値に基づく総放射能の血液/血漿中濃度比は0.607であったことから、循環血中の代謝物は血漿中に分布することが示された。

表 2.7.2.2-4 [^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中及び血液中の放射能の薬物動態パラメータ（試験 22249）（PKS2、8 例）

	Parameter	Unit	n	Geometric mean / %CV	Range
Main PK parameters – Primary endpoints					
Radioactivity in plasma	AUC	µgEq·h/L	8	8720 / 60.6	4790-23500
	C_{max}	µgEq/L	8	624 / 41.4	385-1330
Radioactivity in blood	AUC	µgEq·h/L	8	5290 / 59.1	3030-13700
	C_{max}	µgEq/L	8	416 / 36.7	281-805
Additional PK parameters					
Radioactivity in plasma	AUC(0-t_{last})	µgEq·h/L	8	8570 / 61.9	4640-23500
	t_{max} [a]	h	8	4.00	2.00-4.02
	$t_{1/2}$	h	8	11.6 / 22.1	8.78-14.7
	t_{last} [a]	h	8	72.0	48.0-120
Radioactivity in blood	AUC(0-t_{last})	µgEq·h/L	8	5000 / 61.5	2770-13000
	t_{max} [a]	h	8	2.50	1.00-4.00
	$t_{1/2}$	h	8	7.77 / 21.1	6.20-10.6
	t_{last} [a]	h	8	36.1	24.0-48.1
Blood/plasma ratio	AUC		8	0.607 / 3.92	0.572-0.633
	AUC(0-t_{last})		8	0.583 / 3.79	0.545-0.610
	C_{max}		8	0.667 / 7.49	0.603-0.744

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003319/Table 8.4/15, Table 8.4/16, Table 8.4/18

マスバランス及び代謝物プロファイリング

1 例を除く全被験者は投与後 240 時間（第 11 日）以内に退院した。1 例は第 35～36 日の採取期間を完了後に退院した。投与 14 日後までに、投与放射能の 94.1%（算術平均値、範囲：89.3～96.9%）が尿中及び糞中に排泄された（B003319/Table 8.4/26）。糞中に排泄された放射能の大部分は投与 3 日後までに回収された（投与放射能の 71.4%、B003319/Table 8.4/25）。尿中に排泄された放射能の大部分は投与 2 日後までに回収された（投与放射能の 9.28%、B003319/Table 8.4/24）。

投与 14 日後までの糞中への放射能の累積排泄率は 83.6%（算術平均値、範囲：80.3～87.0%）であり、主に酸化代謝物 M1（投与放射能の 16.5%）、ヒドロキシル化及び開環代謝物 M5（4.12%）、脱メチル化代謝物 M2（3.53%）、並びにクロマトグラフィーで分離されなかった酸化代謝物 M7、M17、M18、M21 及び M22（合計で投与量の 11.5%）として回収された。さらに、酸化代謝物 M6、M12、M13、M15、M19、M20 及び M23 が検出され、いずれも投与放射能の 3.48%以下であった（合計で投与量の 11.5%）。未変化体の BAY 2927088 は投与放射能の 14.0%であり、尿中排泄データを合わせると BAY 2927088 0mg を LSF として投与したときの吸収率は 85%以上であり、吸収率が高いことが示された。

投与 14 日後までの尿中への放射能の累積排泄率は 10.4%（算術平均値、範囲：9.0～11.8%）と少なく、主要な代謝物は M3（投与放射能の 1.72%）であった。未変化体である BAY 2927088 は尿中に投与放射能の 1.34%が検出された。また、微量な代謝物 M1、M4、M5、M10、M12、M14 及び M20 が検出されたが、いずれも投与放射能の 0.7%以下であった。

プールされたヒト血漿検体はラジオクロマトグラフィーで投与後最大 72 時間まで測定可能であった。投与放射能は、BAY 2927088 とその代謝物 M1、M2、M3 及び M4 として回収された。血漿

中放射能の AUC（平均値）の主な成分は BAY 2927088 であり 59.3%を占め、次いで M1（38.5%）及びグルクロン酸抱合代謝物 M3（2.4%）であった。M2 及び M4 の検出は微量であった。M5、M6、M8、M10 及び M12～M16 は、高速液体クロマトグラフィー質量分析（HPLC-HRMS）法によって定性的に微量しか検出されなかった。

結論

- パート 1 では、BAY 2927088 を経口投与したときの CL/F の幾何平均値（6.61L/h）は BAY 2927088 を静脈内投与したとき（9.27L/h）と比較して低かったが、$t_{1/2}$は同様（経口投与：4.66 時間、静脈内投与：4.07 時間）であった。
- パート 1 では、平均して 3 日以内に投与放射能の約 50%が尿中又は糞中から回収された。
- BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティは 140%と推定された。これは質量作用の法則に矛盾しており、本概要作成時点で、さらなる検討が進行中である。
- パート 2 では、約 3.7MBq の放射能で標識した[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与後、投与 14 日後までに投与放射能の 94.1%が尿中及び糞中から回収され、投与量の 83.6%が糞中に、投与量の 10.4%が尿中に排泄された。
- AUC の幾何平均値に基づくと、総放射能の血液/血漿中濃度比は 0.607 であり、BAY 2927088 及びその代謝物は主に血漿中に分布することが示された。
- 血漿中未変化体（BAY 2927088）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、血漿中放射能の AUC 及び C_{max} のそれぞれ約 39%及び約 64%であった。
- 代謝物プロファイリングの結果、排泄された放射能の約半分は酸化的代謝による代謝物（投与量の約 51～77%）として回収され、CYP3A4 が主に関与していた（48%以上）。未変化体である BAY 2927088 の排泄量は少なく（投与放射能の最大約 15%）、グルクロン酸抱合の関与は非常に小さかった（投与放射能の約 2%）。

パート 2 の血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイリングを 2.6.4.5.2.2.1 B003788 に示した。

2.7.2.2.1.2 薬物相互作用を検討した試験

2.7.2.2.1.2.1 他剤が BAY 2927088 に及ぼす影響

2.7.2.2.1.2.1.1 イトラコナゾール及びカルバマゼピンが BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響（試験 22250）

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.4.1 B003320

試験デザイン

試験 22250 は、単施設、非盲検、2 群、固定順序、クロスオーバー、第 I 相試験であった。主要目的は、強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール（Arm 1）及び強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピン（Arm 2）が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を検討することであった。Arm 1 では、第 1 日及び第 8 日の軽食摂取開始後 30 分以内に BAY 2927088 10mg を単回経口投与し、第 5 日～第 11 日にイトラコナゾール 200mg を QD 投与した（B003320/Figure 3-1）。Arm 2 では、第 1 日及び第 14 日の軽食摂取開始後 30 分以内に BAY 2927088 40mg を単回経口投与し、カルバマゼピンは第 3 日及び第 4 日に 100mg BID（1 日用量 200mg）で投与開始後、第 5 日及び第 6 日に 200mg BID 投与（1 日用量 400mg）、第 7 日～第 15 日までの残りの期間に 300mg BID 投与（1 日用量 600mg）に漸増した（B003320/Figure 3-2）。

結果

Arm 1：イトラコナゾールが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響

試験対象集団

健康被験者 15 例（男性 14 例、女性 1 例）が治験薬の投与を受けた（SAF）。このうちの 1 例は試験を中止し、PK を評価するためのデータが得られなかったため、PKS1 から除外した。PKS1 に含まれた 14 例の第 1 日及び第 8 日での BAY 2927088 の PK プロファイルは妥当なものであり、PK 評価に影響を及ぼす所見はみられなかった。SAF の平均年齢は 37.9 歳（範囲：27～53 歳）、BMI の平均値は 25.3kg/㎡（範囲：20.3～30.0kg/㎡）であった。

薬物動態

BAY 2927088 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、M1 及びイトラコナゾールの血漿中濃度を B003320/Figure 8.4/2 及び Figure 8.4/3 に示した。

イトラコナゾール 200mg QD の反復投与下で BAY 2927088 10mg を投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} は、BAY 2927088 10mg 単独投与時と比較して大幅に増加した（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-5 BAY 2927088 の薬物動態パラメータ（試験 22250、Arm 1）（PKS1、14 例）

Geometric mean / CV(%) (range)

Parameter	10 mg BAY 2927088 alone (N=14)	10 mg BAY 2927088 with itraconazole (N=14)
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	190 / 24.4 (130-271)	304 / 26.8 (195-509)
AUC [µg·h/L]	1270 / 47.5 (471-2410)	2860 / 45.8 (1170-5050)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1260 / 47.4 (470-2380)	2840 / 45.8 (1170-5030)
$t_{1/2}$ [h]	6.33 / 42.9 (2.88-10.8)	10.3 / 49.4 (3.72-20.9)
t_{max} [h][a]	2.50 (0.500-6.02)	3.00 (1.00-5.83)
CL/F [L/h]	7.88 / 47.5 (4.15-21.2)	3.50 / 45.8 (1.98-8.52)
V_z/F [L]	72.0 / 33.8 (43.9-114)	51.8 / 37.4 (29.8-101)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Table 8.4/13

ANOVA の結果、BAY 2927088 単独投与時と比較して、イトラコナゾール反復投与下で BAY 2927088 を投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 125%及び 59.7%高かった（表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-6 イトラコナゾールが BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響（試験 22250、Arm 1）（ANOVA、PKS1、14 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	10 mg BAY 2927088 + itraconazole / 10 mg BAY 2927088 alone	AUC	14	2.2530	[1.9992; 2.5390]	18.0
		C_{max}	14	1.5973	[1.4701; 1.7356]	12.5

Source: B003320/Table 8.4/23 and Table 8.4/25

イトラコナゾール 200mg QD の反復投与下で BAY 2927088 10mg を投与したときの M1 の AUC 及び C_{max} は、BAY 2927088 単独投与時と比較して低下した（表 2.7.2.2-7）。

BAY 2927088 単独投与時と比較して、BAY 2927088 をイトラコナゾールと併用投与したときの AUC における未変化体に対する代謝物の比は約 1/3 に減少した。これは BAY 2927088 の代謝が阻害され未変化体の AUC の増加及び代謝物の AUC の減少によるものであった（表 2.7.2.2-7）。

表 2.7.2.2-7 M1 の薬物動態パラメータ（試験 22250、Arm 1）（PKS1、14 例）

Geometric mean / CV(%) (range)

Parameter	10 mg BAY 2927088 alone (N=14)	10 mg BAY 2927088 with itraconazole (N=14)
C_{max} [µg/L]	44.1 / 25.8 (31.7-68.7)	23.0 / 26.5 (14.0-34.6)
AUC [µg·h/L]	780 / 52.7 (223-1350)	566 / 52.3 (208-1050)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	766 / 54.2 (209-1340)	552 / 52.4 (204-1030)
$t_{1/2}$ [h]	8.62 / 52.8 (2.43-14.4)	11.5 / 51.1 (3.62-18.4)
t_{max} [h][a]	7.00 (2.00-12.0)	6.97 (3.00-23.7)
Metabolic AUC Ratio[b]	0.617 / 27.2 (0.405-1.02)	0.199 / 22.1 (0.143-0.297)

a: median (range)
b: Metabolic AUC Ratio = AUC of M1 / AUC of BAY 2927088 adjusted by the molecular weight
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Tables 8.4/14 and 8.4/21

ANOVA の結果、BAY 2927088 単独投与時と比較して、イトラコナゾール反復投与下で BAY 2927088 を投与したときの M1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 27.4%及び 47.8%低かった（表 2.7.2.2-8）。

表 2.7.2.2-8 イトラコナゾールが M1 の薬物動態に及ぼす影響（試験 22250、Arm 1）（ANOVA、PKS1、14 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Exploratory analysis						
M1	10 mg BAY 2927088 + itraconazole / 10 mg BAY 2927088 alone	AUC	14	0.7263	[0.6744; 0.7821]	11.1
		C_{max}	14	0.5223	[0.4846; 0.5629]	11.2

Source: B003320/Table 8.4/26 and Table 8.4/28

Arm 2：カルバマゼピンが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響

試験対象集団

治験薬の投与を受けた健康被験者 15 例（男性 13 例、女性 2 例）全例（SAF）では、第 1 日及び第 14 日の BAY 2927088 の PK プロファイルは妥当なものであり、PK 評価に影響を及ぼす所見はみられなかった（PKS2）。SAF の平均年齢は 39.1 歳（範囲：28～55 歳）、BMI の平均値は 25.4kg/㎡（範囲：20.9～29.6kg/㎡）であった。

薬物動態

BAY 2927088 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-2 に、M1 及びカルバマゼピンの血漿中濃度を B003320/Figure 8.4/5 及び Figure 8.4/6 に示した。

カルバマゼピンの反復投与下（300mg BID の用量まで漸増投与）で BAY 2927088 40 mgを投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} は、BAY 2927088 40 mg単独投与時と比較して大幅に減少した（表 2.7.2.2-9）。

表 2.7.2.2-9 BAY 2927088 の薬物動態パラメータ（試験 22250、Arm 2）（PKS2、15 例）

Geometric mean / CV(%) (range)

Parameter	40 mg BAY 2927088 alone (N=15)	40 mg BAY 2927088 with carbamazepine (N=15)
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	675 / 28.2 (463-1130)	290 / 41.7 (165-671)
AUC [µg·h/L]	4250 / 56.0 (1830-10800)	900 / 38.5 (452-1500)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4220 / 55.6 (1830-10600)	896 / 38.6 (450-1500)
$t_{1/2}$ [h]	6.53 / 33.8 (2.44-11.2)	3.87 / 44.6 (1.65-9.16)
t_{max} [h][a]	2.00 (0.983-4.03)	2.02 (1.00-2.07)
CL/F [L/h]	9.41 / 56.0 (3.70-21.8)	44.5 / 38.5 (26.7-88.4)
V_z/F [L]	88.6 / 50.4 (41.7-190)	248 / 40.4 (105-477)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Table 8.4/17

ANOVA の結果、BAY 2927088 単独投与時と比較して、カルバマゼピン 300mg BID（1 日用量 600mg）の反復投与下で BAY 2927088 を投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 78.8%及び 57.1%低かった（表 2.7.2.2-10）。

表 2.7.2.2-10 カルバマゼピンが BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響（試験 22250、Arm 2）（ANOVA、PKS2、15 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	40 mg BAY 2927088 + carbamazepine / 40 mg BAY 2927088 alone	AUC	15	0.2116	[0.1825; 0.2453]	23.3
		C_{max}	15	0.4294	[0.3617; 0.5098]	27.2

Source: B003320/Table 8.4/29 and Table 8.4/31

BAY 2927088 単独投与時（第 1 日）及び BAY 2927088 とカルバマゼピンの併用投与時（第 14 日）の血漿中 M1 の PK パラメータの幾何平均値、幾何 CV 及び範囲を表 2.7.2.2-11 に示す。

BAY 2927088 単独投与時と比較して、BAY 2927088 をカルバマゼピンと併用投与したときの AUC における未変化体に対する代謝物の比は約 3 倍に増加し、これは主に BAY 2927088 の代謝が亢進され未変化体が顕著に減少したことによるものであった。

表 2.7.2.2-11 M1 の薬物動態パラメータ（試験 22250、Arm 2）（PKS2、15 例）

Geometric mean / CV(%) (range)

	40 mg BAY 2927088 alone (N=15)	40 mg BAY 2927088 with carbamazepine (N=15)
C_{max} [µg/L]	172 / 27.8 (114-264)	240 / 27.6 (162-375)
AUC [µg·h/L]	2840 / 66.0 (788-7680)[b]	2080 / 33.7 (1080-3770)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2900 / 67.2 (785-8480)	2070 / 33.6 (1070-3720)
$t_{1/2}$ [h]	9.03 / 52.1 (2.69-19.9)[b]	6.69 / 27.4 (3.32-10.9)
t_{max} [h][a]	4.05 (2.98-12.2)	3.00 (2.02-4.03)
Metabolic AUC Ratio[c]	0.718 / 32.7 (0.432-1.25)[b]	2.33 / 21.0 (1.56-3.41)

a: median (range)
b: N=14
c: Metabolic AUC Ratio = AUC of M1 / AUC of BAY 2927088 adjusted by the molecular weight
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Tables 8.4/18 and 8.4/22

ANOVA の結果、BAY 2927088 単独投与時と比較して、カルバマゼピン反復投与下で BAY 2927088 を投与したときの M1 の AUC の幾何平均値は 29.7%低く、C_{max} の幾何平均値は 39.6%高かった（表 2.7.2.2-12）。

表 2.7.2.2-12 カルバマゼピンが M1 の薬物動態に及ぼす影響（試験 22250、Arm 2）（ANOVA、PKS2、15 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Exploratory analysis						
M1	40 mg BAY 2927088 + carbamazepine / 40 mg BAY 2927088 alone	AUC	15	0.7029	[0.5844; 0.8455]	28.1
		C_{max}	15	1.3963	[1.2197; 1.5985]	21.3

Source: B003320/Table 8.4/32 and Table 8.4/34

結論

- イトラコナゾール（200mg）の反復投与下で BAY 2927088 10mg を単回投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均比は、BAY 2927088 10mg 単独投与時と比較してそれぞれ 2.25 及び 1.60 であった。
- カルバマゼピンの反復投与下（300mg BID の用量まで漸増投与）で BAY 2927088 40 mgを投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、BAY 2927088 40 mg単独投与時と比較してそれぞれ 78.8%及び 57.1%低かった。

2.7.2.2.1.2.2 BAY 2927088 が他剤に及ぼす影響

2.7.2.2.1.2.2.1 BAY 2927088 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（試験 22251）

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.4.2 B003321

試験デザイン

試験 22251 は、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、クロスオーバー、第 I 相試験であった。主要目的は、BAY 2927088 の単回投与及び反復投与が CYP3A4 基質であるミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラムの PK に及ぼす影響を検討することであった。本試験は 3 期で構成された（B003321/Figure 3-1）。第 1 期（第 1 日～第 2 日）では、第 1 日にミダゾラム 1mg を単回経口投与した。第 2 期（第 3 日～第 4 日）では、第 3 日にミダゾラム 1mg 及び BAY 2927088 20mg を単回経口投与した。第 3 期（第 5 日～第 15 日）では、第 5 日～第 14 日に BAY 2927088 を 20mg BID で経口投与し、第 14 日にはミダゾラム 1mg も単回経口投与した。

結果

<u>試験対象集団</u>

健康被験者 15 例（男性 13 例、女性 2 例）が治験薬の投与を受けた（SAF）。15 例全例の第 1 期並びに第 2 期又は第 3 期でのミダゾラムの PK プロファイルは妥当なものであり、PK 評価に影響を及ぼす所見はみられなかった（PKS）。SAF の平均年齢は 37.7 歳（範囲：24～52 歳）、BMI の平均値は 25.6kg/㎡（範囲：22.1～29.9kg/㎡）であった。

<u>薬物動態</u>

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に、BAY 2927088 の血漿中濃度を図 2.7.6.4-3 に示した。

ミダゾラム 1mg と BAY 2927088（20mg を単回投与）を併用投与（第 2 期）したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ミダゾラム単独投与時（第 1 期）と比較してわずかに高かった。一方、BAY 2927088 を 20mg BID で反復投与下にミダゾラム 1mg を併用投与（第 3 期）したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ミダゾラム単独投与時と比較して顕著に高かった（表 2.7.2.2-13）。

表 2.7.2.2-13 ミダゾラムの薬物動態パラメータ（試験 22251）(PKS、15 例)

Geometric mean / CV(%) (range)

	1 mg midazolam alone (Period 1, N=15)	1 mg midazolam with BAY 2927088 (single dose) (Period 2, N=15)	1 mg midazolam with BAY 2927088 (BID) (Period 3, N=11)
Main PK parameter – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	3.67 / 35.7 (1.65-5.95)	4.05 / 27.2 (2.12-6.23)	6.69 / 36.9 (4.43-14.6)
AUC [µg·h/L]	16.1 / 29.5 (10.0-27.4)	17.6 / 26.4 (10.4-25.3)	30.6 / 28.3 (23.0-57.3)
Additional PK parameter			
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	15.7 / 28.6 (9.67-25.9)	17.1 / 26.6 (9.65-24.5)	29.2 / 28.2 (21.1-55.2)
$t_{1/2}$ [h]	4.65 / 24.5 (3.27-7.01)	5.14 / 24.8 (3.48-7.74)	5.85 / 22.1 (3.85-8.08)
t_{max} [h][a]	0.750 (0.483-2.03)	0.733 (0.267-1.53)	0.717 (0.467-1.50)
CL/F [L/h]	62.3 / 29.5 (36.5-100)	56.7 / 26.4 (39.6-96.0)	32.6 / 28.3 (17.5-43.5)
V_z/F [L]	418 / 28.7 (238-700)	421 / 34.2 (234-1030)	276 / 35.2 (140-506)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003321/Table 8.4/7

ミダゾラム 1mg と BAY 2927088 を併用投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ミダゾラム単独投与時よりも平均してわずかに高かった（表 2.7.2.2-14）。BAY 2927088 単回投与時又は反復投与時における 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの差はわずかであった。

表 2.7.2.2-14 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（試験 22251）(PKS、15 例)

Geometric mean / CV(%) (range)

	1 mg midazolam alone (Period 1, N=15)	1 mg midazolam with BAY 2927088 (single dose) (Period 2, N=15)	1 mg midazolam with BAY 2927088 (BID) (Period 3, N=11)
C_{max} [µg/L]	1.03 / 54.8 (0.325-2.36)	1.27 / 38.2 (0.497-1.97)	1.20 / 64.0 (0.440-2.79)
AUC [µg·h/L]	5.07 / 37.0 (2.32-8.48)	5.75 / 30.4 (3.01-8.70)	5.69 / 43.5 (2.65-9.55)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4.87 / 37.2 (2.26-8.23)	5.55 / 29.9 (2.94-8.38)	5.29 / 41.7 (2.55-8.66)
$t_{1/2}$ [h]	5.78 / 20.6 (4.25-8.51)	5.66 / 25.5 (3.61-10.8)	6.85 / 24.3 (5.54-13.0)
t_{max} [h][a]	1.48 (0.483-6.08)	0.750 (0.267-2.55)	0.717 (0.467-2.02)
Metabolic Ratio of AUC[b]	0.301 / 30.0 (0.157-0.467)	0.311 / 28.9 (0.133-0.444)	0.177 / 41.4 (0.0882-0.321)

a: median (range)
b: 1-hydroxymidazolam/midazolam
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003321/Tables 8.4/8 and 8.4/11

ANOVA の結果、ミダゾラム単独投与時と比較して、BAY 2927088 反復投与下でミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 95.4%及び 78.8%高かった。BAY 2927088 反復投与中にミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの AUC と C_{max} の比の

90%CI の下限は 1 を超え、薬物動態学的な DDI が無いと判断される 0.8～1.25 の範囲外であった（表 2.7.2.2-15）。

表 2.7.2.2-15 BAY 2927088 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（試験 22251）（ANOVA、PKS、15 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Midazolam	1 mg midazolam + BAY 2927088 single dose (Period 2) / midazolam (Period 1)	AUC	15	1.0977	[1.0004; 1.2045]	14.51
		C_{max}	15	1.1035	[0.9996; 1.2182]	15.47
Midazolam	1 mg midazolam + BAY 2927088 multiple dose (Period 3) / midazolam (Period 1)	AUC	11/15	1.9544	[1.6476; 2.3184]	22.37
		C_{max}	11/15	1.7880	[1.4145; 2.2601]	31.03
Exploratory analysis						
1-hydroxy-midazolam	1 mg midazolam + BAY 2927088 single dose (Period 2) / midazolam (Period 1)	AUC	15	1.1331	[1.0740; 1.1955]	8.34
		C_{max}	15	1.2259	[1.0753; 1.3977]	20.61
1-hydroxy-midazolam	1 mg midazolam + BAY 2927088 multiple dose (Period 3) / midazolam (Period 1)	AUC	11/15	1.1694	[0.9999; 1.3677]	20.48
		C_{max}	11/15	1.1930	[0.8347; 1.7049]	48.78

Source: B003321/Tables 8.4/12, 8.4/14, 8.4/15, 8.4/17, 8.4/18, 8.4/20, 8.4/21, and 8.4/23

結論

- BAY 2927088（20mg を単回投与）とミダゾラム 1mg を併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ミダゾラム 1mg 単独投与時と比較してそれぞれ 9.77%及び 10.4%高かった。
- BAY 2927088（20mg BID で反復投与）とミダゾラム 1mg を併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ミダゾラム 1mg 単独投与時と比較してそれぞれ 95.4%及び 78.8%高かった。この結果より、BAY 2927088 の反復投与により、ミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に対して弱い影響を及ぼすことが示唆された。

2.7.2.2.1.2.2.2 BAY 2927088 がダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響（試験 22252）

参照項目：2.7.6.5
5.3.3.4.3 B003322

試験デザイン

試験 22252 は、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、クロスオーバー、第 I 相試験であった。主要目的は、BAY 2927088 の反復投与が P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート及び BCRP 基質であるロスバスタチンの PK に及ぼす影響を検討することであった。第 1 日にダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与、第 3 日にロスバスタチン 10mg を単回投与した。第 6 日～第 15 日に BAY 2927088 を 20mg BID で投与し、第 9 日にダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与、第 12 日にロスバスタチン 10mg を単回投与した。試験デザインを B003322/Figure 3-1 に示した。

結果

試験対象集団

健康男性被験者 15 例が治験薬の投与を受けた（SAF）。15 例全例の第 1 日及び第 9 日でのダビガトランの PK プロファイルは妥当なものであり、PK 評価に影響を及ぼす所見はみられなかった（PKS1）。一方、1 例が試験を中止し、ロスバスタチンの PK を評価するためのデータが得られなかったため、PKS2 に含めなかった。PKS2 に含まれた 14 例の第 3 日及び第 12 日でのロスバスタチンの PK プロファイルは妥当なものであり、PK 評価に影響を及ぼす所見はみられなかった。SAF の平均年齢は 31.5 歳（範囲：24～41 歳）、BMI の平均値は 23.9kg/m²（範囲：20～30kg/m²）であった。

薬物動態

BAY 2927088 がダビガトランエテキシラートの PK に及ぼす影響

ダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの血漿中濃度を、BAY 2927088 投与の有無別に図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示した。

ダビガトランエテキシラート単独投与（第 1 日）及びダビガトランエテキシラートと BAY 2927088 の併用投与時（第 9 日）の非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主な PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-16 に示す。

表 2.7.2.2-16 非抱合型及び総ダビガトランの薬物動態パラメータ（試験 22252）（PKS1、15 例）

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Unconjugated dabigatran		Total dabigatran	
	75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)	75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)	75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)	75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)
Main PK parameter - Primary variables				
C_{max} [µg/L]	47.0 / 29.4 (24.8-73.9)	45.3 / 35.8 (22.2-77.1)	57.7 / 30.7 (27.4-86.9)	56.6 / 36.7 (25.0-97.0)
AUC [µg·h/L]	375 / 30.5 (240-678)	522 / 30.7 (336-1060)	477 / 28.6 (273-793)	665 / 31.1 (389-1290)
Additional PK parameter				
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	354 / 32.5 (218-654)	498 / 32.7 (296-1040)	458 / 29.8 (250-762)	640 / 33.3 (340-1270)
$t_{1/2}$ [h]	8.55 / 23.7 (6.11-13.9)	9.74 / 22.7 (7.50-16.7)	9.21 / 17.2 (7.25-13.3)	10.3 /18.4 (8.55-17.2)
t_{max} [h][a]	2.53 (1.50-3.90)	3.07 (1.98-6.00)	2.53 (1.50-3.98)	3.88 (1.98-6.00)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003322/Table 8.4/13

ANOVA の結果、ダビガトランエテキシラート単独投与時と比較して、BAY 2927088 20mg BID の反復投与下でダビガトランエテキシラートを投与したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC の幾何平均値は、約 39%高く、C_{max} の幾何平均値は 5%未満の低下が認められた（表 2.7.2.2-17）。

表 2.7.2.2-17 BAY 2927088 がダビガトランエテキシラートの薬物動態に及ぼす影響（試験 22252）（ANOVA、PKS1、15 例）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Dabigatran unconjugated	75 mg dabigatran etexilate + BAY 2927088 / 75 mg dabigatran etexilate alone	AUC	15	1.3912	[1.2896; 1.5009]	11.83
		C_{max}	15	0.9643	[0.8783; 1.0587]	14.60
Dabigatran total	75 mg dabigatran etexilate + BAY 2927088 / 75 mg dabigatran etexilate alone	AUC	15	1.3941	[1.2900; 1.5066]	12.11
		C_{max}	15	0.9808	[0.8900; 1.0808]	15.19

Source: B003322/Table 8.4/22 to Table 8.4/25

BAY 2927088 がロスバスタチンの PK に及ぼす影響

ロスバスタチン 10mg を単回投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度を、BAY 2927088 併用投与の有無別に B003322/Figure 8.4/4 に示した。

ロスバスタチン単独投与時（第 3 日）及び BAY 2927088 併用投与時（第 12 日）のロスバスタチンの主な PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-18 に示す。

表 2.7.2.2-18 ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（試験 22252）（PKS2、14 例）

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

	10 mg rosuvastatin alone (N=14)	10 mg rosuvastatin with BAY 2927088 (N=14)
Main PK parameter - Primary variables		
C_{max} [µg/L]	1.90 / 76.0 (0.625-8.18)	2.60 / 58.7 (0.870-7.86)
AUC [µg·h/L]	22.3 / 65.5 (7.74-80.2)	27.9 / 54.5 (12.0-81.2)
Additional PK parameter		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	21.1 / 67.8 (7.06-79.1)	27.2 / 55.9 (11.5-80.6)
$t_{1/2}$ [h]	17.0 / 30.4 (11.6-29.7)	14.7 / 16.5 (9.97-18.7)
t_{max} [h][a]	4.33 (0.883-7.93)	4.93 (2.07-5.02)
CL/F [L/h]	448 / 65.5 (125-1290)	359 / 54.5 (123-834)
V_z/F [L]	11000 / 84.1 (2290-35800)	7620 / 49.7 (2640-15900)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003322/Table 8.4/17

ANOVA の結果、ロスバスタチン単独投与時と比較して、BAY 2927088 20mg BID の反復投与下でロスバスタチンを投与したときのロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 24.9%及び 36.7%高かった（表 2.7.2.2-19）。

表 2.7.2.2-19 BAY 2927088 がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響（試験 22252）（ANOVA、PKS2、14 例）

Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
10 mg rosuvastatin + BAY 2927088 / 10 mg rosuvastatin alone	AUC	14	1.2486	[1.1259; 1.3848]	15.56
	C_{max}	14	1.3666	[1.1449; 1.6313]	26.92

Source: B003322/Tables 8.4/26 and 8.4/27

BAY 2927088 がコプロポルフィリンⅠ及びⅢに及ぼす影響

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）活性の内因性バイオマーカーとしてコプロポルフィリンⅠ及びⅢを測定した。

ロスバスタチン 10mg を単回投与したときのコプロポルフィリンⅠの血漿中濃度（幾何平均値）推移を、BAY 2927088 併用投与の有無別に B003322/Figure 8.4/5 に示した。バイオマーカーであるコプロポルフィリンⅢの血漿中濃度は、ほぼすべてが定量下限（0.100μg/L）未満であった。

ロスバスタチン単独投与時（第 3 日）及びロスバスタチンと BAY 2927088 の併用投与時（第 12 日）におけるコプロポルフィリンⅠの主な PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-20 に示す。

表 2.7.2.2-20 コプロポルフィリンⅠの薬物動態パラメータ（試験 22252）（SAF、15 例）

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

Parameter	10 mg rosuvastatin alone (N=15)	10 mg rosuvastatin with BAY 2927088 (N=15)
C_{max} [μg/L]	0.488 / 24.6 (0.328-0.780)	0.450 / 22.6 (0.289-0.680)
AUC(0-24) [μg·h/L]	10.3 / 23.9 (6.72-15.5)	9.27 / 23.1 (6.17-14.6)
t_{max} [h][a]	24.0 (4.00-24.0)	8.00 (0.00-24.0)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003322/Table 8.4/19

ANOVA の結果、ロスバスタチン単独投与時に対する BAY 2927088 併用投与時のコプロポルフィリンⅠの AUC(0-24)及び C_{max} の比の点推定値はそれぞれ 0.8979 及び 0.9212 であり、90%CI はいずれも 1 を含んではいないものの、0.8～1.25 の生物学的同等性評価基準の範囲内にあることが示された（表 2.7.2.2-21）。

これらの結果から、内因性 OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるコプロポルフィリンⅠに対する BAY 2927088 の影響は認められず、BAY 2927088 がロスバスタチンの PK に及ぼす影響は主に BCRP の阻害によることが示唆された。

表 2.7.2.2-21 BAY 2927088 がコプロポルフィリンⅠの薬物動態に及ぼす影響（試験 22252）（ANOVA、PKS、15 例）

Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
10 mg rosuvastatin + BAY 2927088 / 10 mg rosuvastatin alone	AUC(0-24)	15	0.8979	[0.8609; 0.9365]	6.55
	C_{max}	15	0.9212	[0.8832; 0.9609]	6.56

Source: B003322/Table 8.4/28 and 8.4/29

結論

- BAY 2927088 20mg BID の反復投与下で P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート 75mg を併用投与したとき、ダビガトランエテキシラート 75mg 単独投与時と比較して、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC の幾何平均値はそれぞれ 39.1%及び 39.4%高く、わずかな増加がみられた。C_{max} の幾何平均値は 5%未満の低下が認められた。
- BAY 2927088 20mg BID の反復投与下で BCRP 基質であるロスバスタチン 10mg を併用投与したとき、ロスバスタチン 10mg 単独投与時と比較して、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 24.9%及び 36.7%高く、わずかな増加がみられた。

2.7.2.2.2 患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 第 I/Ⅱ相、用量漸増、用量拡大及び投与拡張試験（試験 21607）

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047

試験デザイン

試験 21607 は、*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、第 I/Ⅱ相 FiH 試験であり、現在進行中である。本試験は、用量漸増/バックフィル（DE/BF）パート及び用量拡大パート（第Ⅰ相パート）並びに投与拡張パート（第Ⅱ相パート）で構成された。試験デザインの概要を B003047/Figure 3-1 に示した。21 日を 1 サイクルとして BAY 2927088 を連日経口投与し、サイクル間の休薬は設定しなかった。PK 評価のための血液検体は、表 2.7.2.2-28 の採取スケジュールで収集した。

用量漸増パートの主要目的は、BAY 2927088 の安全性、忍容性、PK 及び最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定することであり、10、20 又は 40mg を LSF として QD 投与、40 又は 60mg を錠剤として QD 投与、20、30 又は 40mg を錠剤として BID 投与した。用量漸増パートの BAY 2927088 の開始用量は LSF で 10mg QD 投与であった。MTD 又は MAD まで用量を段階的に増量した。

バックフィルパートの主な目的は、用量拡大パートの推奨用量（RDE）を決定するために、予測又は確立された有効用量での安全性及び抗腫瘍活性を検討することであった。BAY 2927088 の投与量は、LSF として 20mg 及び 40mg QD 投与、錠剤として 40mg QD 投与及び 20mg BID 投与とした。

用量拡大パートの主な目的は、DE/BF パートで決定した RDE（20mg BID）での BAY 2927088 の安全性、忍容性及び PK 特性を評価することであった。また用量拡大パートでは、選択された被験者集団での BAY 2927088 の予備的な抗腫瘍活性を評価し、第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を決定することを目的とした。

投与拡張パートは、RP2D である 20mg BID 投与の有効性及び安全性を評価する本試験の第Ⅱ相パートであった。

結果

<u>試験対象集団</u>

データベースカットオフ時点（20■年■月■日）で、357 例の被験者が治験薬の投与を受けた〔全安全性解析対象集団（Whole Study SAF）〕。DE/BF パートでは、77 例（男性 32 例、女性 45 例）が BAY 2927088 の投与を開始した。DE/BF パート 77 例の平均年齢は 60.4 歳（範囲：35～81 歳）、BMI の平均値は 23.0kg/m²（範囲：13.9～34.9kg/m²）であった。投与群別の人口統計学的データを B003047/Table 8.1.3/1 に示した。

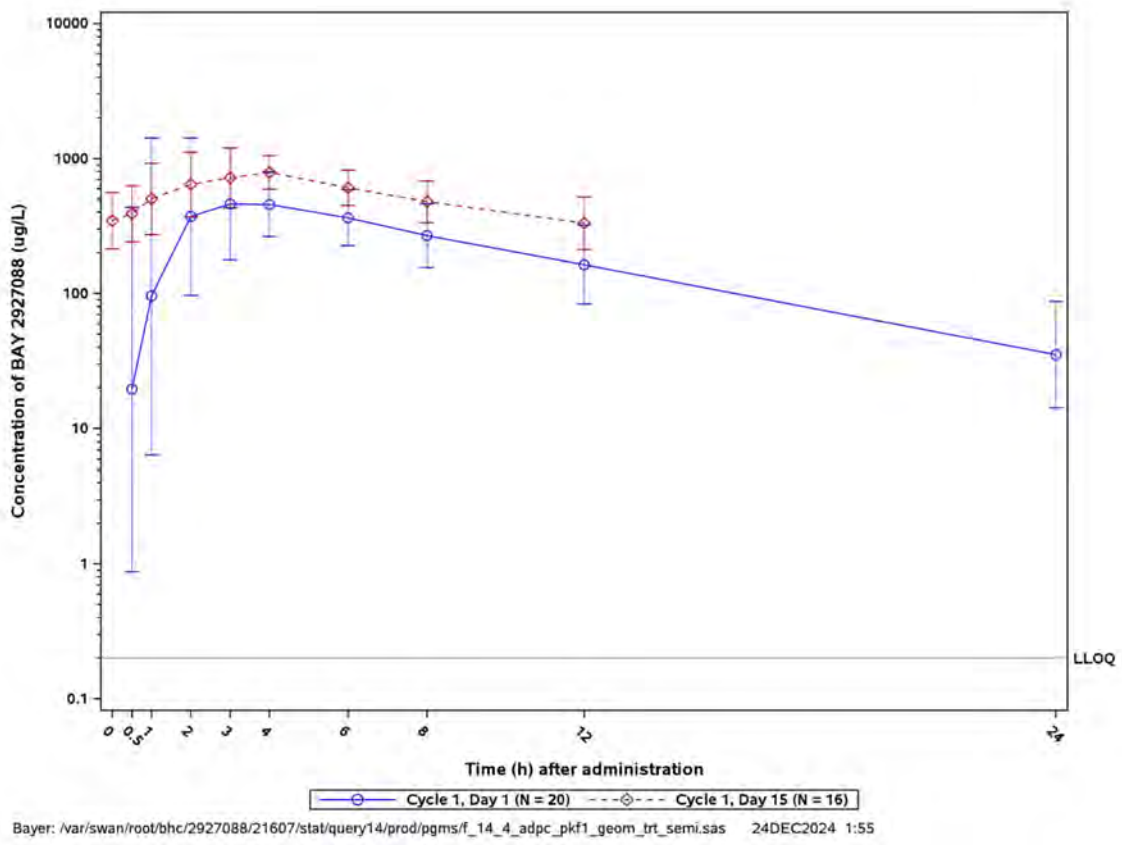
<u>薬物動態</u>

単回投与後（C1D1）及び定常状態（C1D15）での血漿中 BAY 2927088 濃度推移を、来院別で B003047/Figure 8.4.1.1/1 及び Figure 8.4.1.1/2 に、投与群別で Figure 8.4.1.1/3 及び図 2.7.6.6-1 に示した。日本人及び外国人における血漿中 BAY 2927088 濃度推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に示す。

DE/BF パートの単回投与後（C1D1）及び定常状態（C1D15）での BAY 2927088 の PK パラメータを表 2.7.2.2-22 及び表 2.7.2.2-23 に示す。

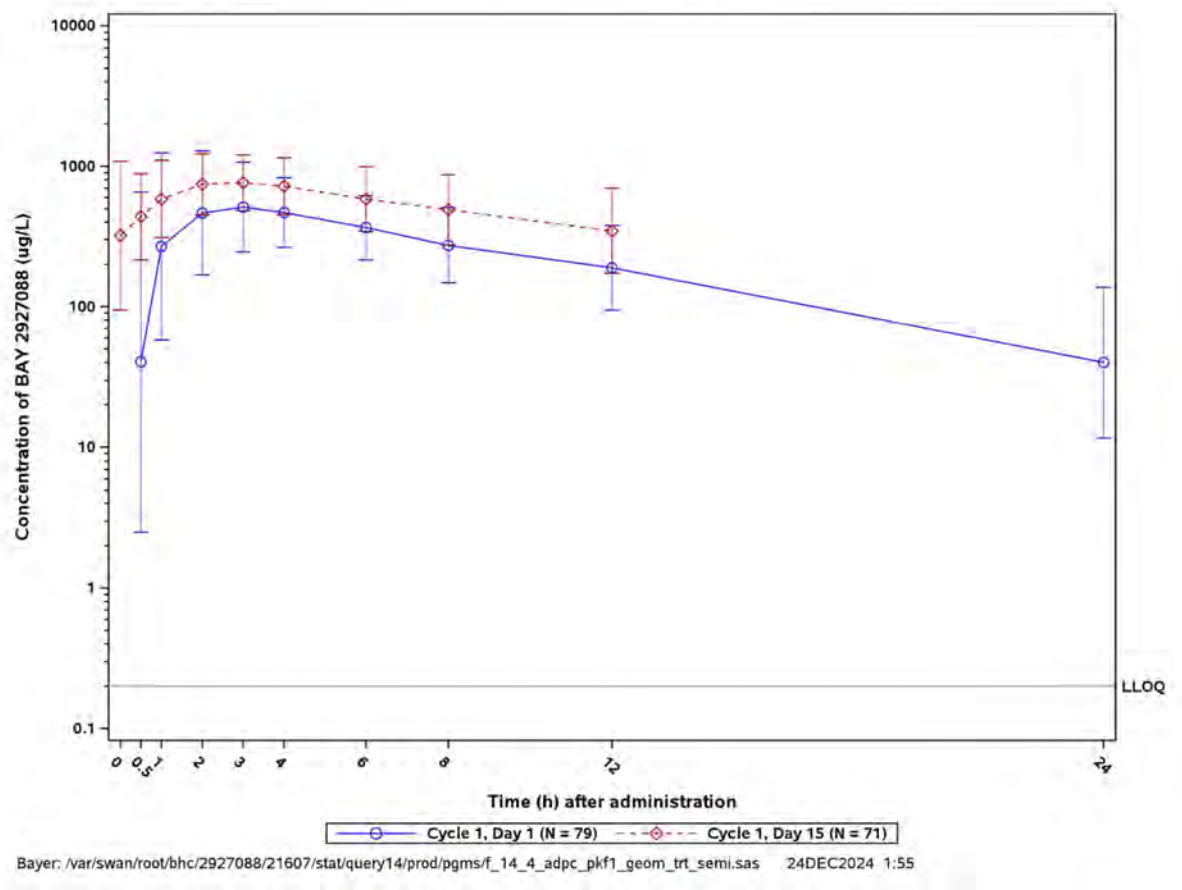
単回投与後、約 2 時間（範囲：0.5～8.0 時間）で C_{max} に達し、定常状態においては約 2～3 時間（範囲：0.5～6.1 時間）で C_{max} に達した。BAY 2927088 の $t_{1/2}$ は用量に依存せず、すべてのグループにおいて、C1D1 における $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5～8 時間であった。このとき、BID 投与のグループは夕方の投与をスキップし、24 時間の採血期間を設けた。定常状態では、$t_{1/2}$ は QD 投与のグループに対してのみ評価され、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 6～8 時間であった。BAY 2927088 を反復投与したとき、単回投与と比較して C_{max} 及び AUC の増加が観察された。また、製剤の違い（LSF、錠剤）や投与スケジュール（QD、BID）を考慮した上で、曝露量の用量依存性が示された。

図 2.7.2.2-1　C1D1 及び C1D15 における BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）（PKS、NCA サブセット、BAY 2927088 20mg BID pool、日本人）



Source: B003047/Figure 8.4.1.1/4

図 2.7.2.2-2　C1D1 及び C1D15 における BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）
（PKS、NCA サブセット、BAY 2927088 20mg BID pool、外国人）



Source: B003047/Figure 8.4.1.1/5

表 2.7.2.2-22 単回投与後の BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 1	10 mg QD LSF n=4	20 mg QD LSF n=6	40 mg QD LSF n=8	40 mg QD TAB n=14	20 mg BID TAB n=24	60 mg QD TAB n=5	30 mg BID TAB n=10	40 mg BID TAB n=5
Main PK parameters – Primary endpoints								
C_{max} [µg/L]	228 / 29.3 (182-346)	345 /43.0 (187-592)	761 / 61.3 (427-2400)	1370 / 47.6 (636-3330)	734 / 52.3 (159-1800)	2020 / 38.8 (1240-2970)	942 / 50.3 (337-1490)	1580 / 41.0 (895-2330)
AUC(0-12) [µg·h/L]	1540 / 45.1 (1120-2910)	2230 / 48.8 (1300-4040)	6330 / 60.2 (3430-17700)	8220 / 51.8 (4590-25400)	4050 / 50.9 (1100-10300)	12200 / 37.8 (7230-18700)	5340 / 71.6; n=9 (1640-13100)	8970 / 51.6 (5400-18600)
AUC(0-24) [µg·h/L]	1890 / 57.2 (1310-4160)	2730 / 54.6 (1630-5340)	8730 / 68.5 (4630-26600)	10400 / 58.8 (5350-36500)	5430 / 47.6; n=22 (2130-13900)	15100 / 43.9 (8470-25300)	6750 / 87.4; n=9 (1840-22400)	8840 / 32.0; n=4 (6420-11800)
Additional PK parameters								
AUC [µg·h/L]	2020 / 65.0 (1380-4880)	2900 / 58.4 (1650-5960)	10100 / 79.3 (4820-34800)	11200 / 64.5 (5410-42000)	5760 / 52.9; n=21 (2170-16900)	16200 / 48.6 (8760-29500)	5520 / 69.4; n=7 (1890-10200)	9150 / 32.3; n=4 (6640-12500)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1890 / 57.0 (1310-4140)	2730 / 54.6 (1630-5340)	8720 / 68.4 (4630-26400)	10400 / 58.7 (5350-36400)	4850 / 62.5 (976-13900)	15000 / 43.6 (8460-25100)	6620 / 86.7 (1530-22300)	9830 / 44.8 (6390-18600)
t_{max} [a] [h]	2.05 (1.00-2.97)	2.00 (0.500-3.00)	1.95 (0.500-4.00)	2.18 (0.833-4.18)	2.00 (0.500-7.90)	2.00 (0.500-3.00)	1.95 (0.500-7.97)	1.00 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	5.61 / 31.1 (4.03-8.32)	5.32 / 28.8 (3.23-7.31)	7.57 / 32.2 (4.96-11.4)	5.44 / 31.6 (3.59-11.7)	5.51 / 19.7; n=21 (4.18-8.50)	5.85 / 25.7 (4.84-8.57)	5.39 / 33.6; n=7 (3.59-10.1)	4.86 / 13.2; n=4 (4.20-5.75)
CL/F [L/h]	4.95 / 65.0 (2.05-7.25)	6.91 / 58.4 (3.36-12.1)	3.95 / 79.3 (1.15-8.30)	3.57 / 64.5 (0.952-7.40)	3.47 / 52.9; n=21 (1.18-9.22)	3.71 / 48.6 (2.03-6.85)	5.43 / 69.4; n=7 (2.93-15.9)	4.37 / 32.3; n=4 (3.20-6.02)
V_z/F [L]	40.0 / 39.0 (24.6-61.1)	53.0 / 36.8 (35.4-92.2)	43.2 / 49.9 (18.9-87.9)	28.0 / 48.9 (10.2-66.8)	27.6 / 38.4; n=21 (13.6-56.9)	31.3 / 30.4 (22.3-48.1)	42.3 / 67.2; n=7 (23.1-100)	30.7 / 32.1; n=4 (21.1-40.6)
Derived PK parameters								
Daily exposure [µg·h/L]	1890 / 57.2 (1310-4160)	2730 / 54.6 (1630-5340)	8730 / 68.5 (4630-26600)	10400 / 58.8 (5350-36500)	8100 / 50.9 (2210-20500)	15100 / 43.9 (8470-25300)	10700 / 71.6; n=9 (3270-26100)	17900 / 51.6 (10800-37100)

n=Number of participants with an event
a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
For the BID treatment groups, the evening dose was omitted on Day 1 for AUC(0-24) calculation.
Daily exposure is AUC(0-24) for QD and AUC(0-12) multiplied by 2 for BID; for BID the calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits; BID daily exposure is not a single dose parameter.
Source: B003047/Table 8.4.2/1

表 2.7.2.2-23 定常状態での BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 15	10 mg QD LSF n=4	20 mg QD LSF n=5	40 mg QD LSF n=7	40 mg QD TAB n=13	20 mg BID TAB n=22	60 mg QD TAB n=5	30 mg BID TAB n=7	40 mg BID TAB n=3
Main PK parameters – Primary endpoints								
C_{max} [µg/L]	234 / 50.1 (141-433)	395 / 38.8 (231-541)	874 / 58.7 (404-2220)	1420 / 39.9 (896-2510)	899 / 39.9 (431-2320)	2030 / 39.6 (1310-3340)	1370 / 44.0 (676-2110)	2120 / 34.8 (1560-3040)
AUC(0-12) [µg·h/L]	1750 / 52.9 (1250-3660)	3050 / 38.1 (1870-4570)	7220 / 59.1 (3520-15900)	8930 / 42.7 (4560-18000)	6340 / 42.8 (3000-14500)	14800 / 53.0 (9660-33200)	8920 / 61.8 (3570-16700)	16600 / 27.2 (14000-22600)
AUC(0-24) [µg·h/L]	2250 / 55.0 (1510-4790)	3910 / 39.6 (2460-5980)	9930 / 65.0 (4910-21500)	11700 / 51.2 (5410-28800)	n.c.	16300 / 21.9; n=4 (12300-19300)	n.c.	n.c.
Additional PK parameters								
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2250 / 54.7 (1510-4760)	3910 / 39.5 (2450-5940)	9960 / 65.3 (4920-21600)	11800 / 51.5 (5410-29100)	6060 / 41.5 (2860-13600)	18800 / 38.7 (12300-33400)	8350 / 61.5 (3340-15300)	15900 / 21.2 (14000-20300)
t_{max} [a] [h]	1.50 (0.617-2.02)	2.00 (1.02-3.00)	2.00 (0.517-3.08)	2.88 (0.500-4.15)	2.00 (0.500-5.82)	3.00 (1.00-6.08)	3.00 (1.13-3.98)	3.03 (1.08-6.00)
$t_{1/2}$ [h]	6.41 / 13.9 (5.50-7.67)	6.25 / 19.1 (5.13-8.30)	7.50 / 24.2 (5.07-11.0)	6.65 / 36.2 (4.31-14.2)	n.c.	7.63 / 41.4; n=4 (5.31-13.1)	n.c.	n.c.
Derived PK parameters								
R_AC_{max}	1.03 / 24.3 (0.774-1.26)	1.17 / 17.2 (0.902-1.45)	1.22 / 26.2 (0.926-1.77)	0.995 / 47.7 (0.468-1.90)	1.21 / 50.5 (0.645-3.11)	1.00 / 40.9 (0.542-1.56)	1.45 / 45.8 (0.768-2.98)	1.18 / 52.3 (0.669-1.60)
R_AAUC	1.19 / 12.2 (1.05-1.40)	1.49 / 23.0 (1.12-1.90)	1.26 / 37.0 (0.809-2.24)	1.08 / 55.5 (0.409-2.87)	1.57 / 45.3 (0.697-3.89)	1.23 / 29.6; n=4 (0.828-1.60)	1.60 / 33.0 (1.17-2.82)	1.60 / 73.0 (0.754-2.38)
R_{Lin}	1.11 / 13.7 (0.981-1.33)	1.40 / 27.0 (1.00-1.84)	1.11 / 42.5 (0.617-2.11)	1.00 / 53.9 (0.355-2.51)	1.17 / 47.7; n=20 (0.560-2.96)	1.17 / 30.4; n=4 (0.789-1.54)	1.34 / 38.6 (0.975-2.45)	(1.97-1.98); n=2
Daily exposure [µg·h/L]	2250 / 55.0 (1510-4790)	3910 / 39.6 (2460-5980)	9930 / 65.0 (4910-21500)	11700 / 51.2 (5410-28800)	12700 / 42.8 (6010-28900)	16300 / 21.9; n=4 (12300-19300)	17800 / 61.8 (7150-33500)	33300 / 27.2 (28000-45300)

n=Number of participants with an event; n.c.= Not calculated; RA=Accumulation ratio; RLin=Linearity factor of PK after repeated administrations of identical doses
a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
R_AAUC is calculated as AUC(0-24) at C1D15 / AUC(0-24) at C1D1 for QD cohorts or AUC(0-12) at C1D15 / AUC(0-12) at C1D1 for BID cohorts.
R_AC_{max} is calculated as C_{max} at C1D15 / C_{max} at C1D1.
R_{Lin} is calculated as AUC(0-24) at C1D15 for QD cohorts or AUC(0-12) at C1D15 for BID cohorts / AUC at C1D1.
Daily exposure is AUC(0-24) for QD and AUC(0-12) multiplied by 2 for BID, for BID the calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits.
Source: B003047/Table 8.4.2/1

用量拡大パート（10mg、20mg BID）、並びに BAY 2927088 20mg BID 投与（錠剤）した DE/BF パート及び用量拡大パートのプール集団について、BAY 2927088 の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-24（単回投与後）及び表 2.7.2.2-25（定常状態）に示す。また、日本人又は外国人における BAY 2927088 の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-26（単回投与後）及び表 2.7.2.2-27（定常状態）に示す。

20mg BID で投与された集団のプールデータより、BAY 2927088 の t_{max} は約 2 時間であった。定常状態における C_{max} 及び AUC の蓄積比（R_AC_{max} 及び R_AAUC）はそれぞれ 1.28 及び 1.65 であり、これは $t_{1/2}$ 及び投与間隔から予想されたとおりであった。

BAY 2927088 の PK パラメータは日本人及び外国人の被験者で同様であった。

表 2.7.2.2-24 単回投与後の BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、用量拡大パート、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 1	**10 mg BID TAB Expansion** Group D1 **n=19**	**20 mg BID TAB Expansion** Includes data from Groups A, D, and E **n=74**	**20 mg BID TAB Pool** (DE/BF/EXP) **n=98**
Main PK parameters – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	381 / 48.9 (184-960)	712 / 49.5 (274-2110)	718 / 49.9 (159-2110)
AUC(0-12) [µg·h/L]	2120 / 53.2 (755-6160)	4320 / 50.4; n=67 (1270-16600)	4250 / 50.3; n=91 (1100-16600)
Additional PK parameters			
AUC(0-24) [µg·h/L]	2470 / 54.1; n=18 (815-6690)	5440 / 57.4; n=67 (1570-30100)	5440 / 54.8; n=89 (1570-30100)
AUC [µg·h/L]	2650 / 61.2; n=18 (824-8530)	5570 / 56.3; n=64 (1610-21200)	5620 / 55.2; n=85 (1610-21200)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2500 / 57.0 (815-6710)	5060 / 62.6; n=72 (1450-29900)	5010 / 62.2; n=96 (976-29900)
t_{max} [a] [h]	2.00 (0.500-5.93)	2.02 (0.500-8.15)	2.02 (0.500-8.15)
$t_{1/2}$ [h]	5.17 / 39.5; n=18 (2.73-12.2)	5.47 / 25.6; n=64 (2.59-8.96)	5.48 / 24.2; n=85 (2.59-8.96)
CL/F [L/h]	3.78 / 61.2; n=18 (1.17-12.1)	3.59 / 56.3; n=64 (0.944-12.5)	3.56 / 55.2; n=85 (0.944-12.5)
V_z/F [L]	28.2 / 41.0; n=18 (16.5-68.8)	28.3 / 43.6; n=64 (12.2-99.4)	28.1 / 42.2; n=85 (12.2-99.4)
Derived PK parameters			
Daily exposure [µg·h/L]	4250 / 53.2 (1510-12300)	8640 / 50.4; n=67 (2540-33200)	8490 / 50.3; n=91 (2210-33200)

n=Number of participants with an event
a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
For the BID treatment groups, the evening dose was omitted on day 1 for AUC(0-24) calculation.
Daily exposure is AUC(0-12) multiplied by 2 for BID; the calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits; BID daily exposure is not a single dose parameter.
Source: B003047/Table 8.4.2/1

表 2.7.2.2-25 定常状態における BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、用量拡大パート、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 15	**10 mg BID TAB Expansion** Group D1 **n=19**	**20 mg BID TAB Expansion** Includes data from Groups A, D, and E **n=61**	**20 mg BID TAB Pool** (DE/BF/EXP) **n=83**
Main PK parameters – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	461 / 63.7 (138-1490)	902 / 47.0 (209-3020)	902 / 44.9 (209-3020)
AUC(0-12) [µg·h/L]	3000 / 71.9 (812-9580)	6750 / 52.9 (1820-26500)	6640 / 50.2 (1820-26500)
Additional PK parameters			
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2800 / 70.2 (777-8630)	6300 / 51.6 (1750-23800)	6230 / 48.9 (1750-23800)
t_{max}[a] [h]	2.97 (0.583-8.07)	2.93 (0.583-10.8)	2.17 (0.500-10.8)
Derived PK parameters			
R_AC_{max}	1.21 / 41.3 (0.612-2.38)	1.31 / 51.3 (0.167-3.33)	1.28 / 50.9 (0.167-3.33)
R_AAUC	1.41 / 32.4 (0.840-2.86)	1.68 / 52.0; n=56 (0.222-5.06)	1.65 / 49.9; n=78 (0.222-5.06)
R_{Lin}	1.09 / 21.4 (0.732-1.51)	1.26 / 52.2; n=54 (0.161-4.01)	1.23 / 50.8; n=74 (0.161-4.01)
Daily exposure [µg·h/L]	6000 / 71.9 (1620-19200)	13500 / 52.9 (3630-53000)	13300 / 50.2 (3630-53000)

n=Number of participants with an event; RA=Accumulation ratio; RLin=Linearity factor of PK after repeated administrations of identical doses

a: median (range)

Note: Displayed values are based on 3 significant digits.

R_AAUC is calculated as AUC(0-12) at C1D15 / AUC(0-12) at C1D1

R_AC_{max} is calculated as C_{max} at C1D15 / C_{max} at C1D1.

R_{Lin} is calculated as AUC(0-12) at C1D15 / AUC at C1D1.

Daily exposure is AUC(0-12) multiplied by 2 for BID; calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits.

Source: B003047/Table 8.4.2/1

表 2.7.2.2-26 単回投与後の日本人又は外国人における BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、用量拡大パート、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 1	20mg BID TAB pool Japan N=20	20 mg BID TAB pool Non-Japan n=78
Main PK parameters – Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	693 / 48.3 (318-1800)	724 / 50.6 (159-2110)
AUC(0-12) [µg·h/L]	3980 / 45.7 (1890-10300)	4320 / 51.7; n=71 (1100-16600)
Additional PK parameters		
AUC(0-24) [µg·h/L]	4960 / 51.4 (2130-13700)	5580 / 55.8; n=69 (1570-30100)
AUC [µg·h/L]	5250 / 56.8; n=19 (2170-15500)	5730 / 55.0; n=66 (1610-21200)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4960 / 51.4 (2130-13700)	5020 / 65.3; n=76 (976-29900)
t_{max} [a] [h]	2.87 (0.550-7.90)	2.01 (0.500-8.15)
$t_{1/2}$ [h]	5.61 / 21.4; n=19 (4.28-8.34)	5.44 / 25.0; n=66 (2.59-8.96)
CL/F [L/h]	3.81 / 56.8; n=19 (1.29-9.22)	3.49 / 55.0; n=66 (0.944-12.5)
V_z/F [L]	30.8 / 38.7; n=19 (13.6-63.4)	27.4 / 43.0; n=66 (12.2-99.4)

n = Number of participants with an event
a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
For the BID treatment groups, the evening dose was omitted on day 1 for AUC(0-24) calculation.
Daily exposure is AUC(0-12) multiplied by 2 for BID; the calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits; BID daily exposure is not a single dose parameter.
Source: 21607-JP/Table 8.4.2/1 and Table 8.4.2/2

表 2.7.2.2-27 定常状態における日本人又は外国人における BAY 2927088 の PK パラメータ（試験 21607、用量拡大パート、DE/BF パート）（PKS、NCA サブセット）

Geometric mean / geometric CV (%) (range)

Cycle 1 Day 15	20mg BID TAB pool Japan N=14	20 mg BID TAB pool Non-Japan n=69
Main PK parameters – Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	875 / 30.4 (491-1400)	907 / 47.7 (209-3020)
AUC(0-12) [µg·h/L]	6520 / 32.8 (3870-10800)	6670 / 53.4 (1820-26500)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	6090 / 31.7 (3620-9860)	6260 / 52.0 (1750-23800)
t_{max} [a] [h]	3.00 (0.833-4.00)	2.13 (0.500-10.8)
Derived PK parameters		
R_AC_{max}	1.23 / 50.0 (0.568-3.11)	1.29 / 51.4 (0.167-3.33)
R_AAUC	1.67 / 40.1 (0.869-3.12)	1.64 / 52.2; n=64 (0.222-5.06)
R_{Lin}	1.29 / 46.5 (0.578-2.72)	1.22 / 52.1; n=60 (0.161-4.01)

n=Number of participants with an event; RA=Accumulation ratio; RLin=Linearity factor of PK after repeated administrations of identical doses
a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
R_AAUC is calculated as AUC(0-12) at C1D15 / AUC(0-12) at C1D1
R_AC_{max} is calculated as C_{max} at C1D15 / C_{max} at C1D1.
R_{Lin} is calculated as AUC(0-12) at C1D15 / AUC at C1D1.
Daily exposure is AUC(0-12) multiplied by 2 for BID; calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits.
Source: 21607-JP/Table 8.4.2/1 and Table 8.4.2/2

結論

- BAY 2927088 を LSF 又は錠剤として軽食摂取下に投与したとき、評価した用量範囲で BAY 2927088 の PK は線形であった。
- BAY 2927088 の単回投与後、約 2 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は約 5～8 時間であった。
- BAY 2927088 20mg BID の AUC に基づく蓄積比は 1.65 であり、$t_{1/2}$ からの予測と一致した。
- BAY 2927088 の PK パラメータは日本人及び外国人の被験者で同様であった。

2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析、PK-PD 解析及び曝露－反応解析

2.7.2.2.3.1 母集団薬物動態解析及び共変量解析（CPMX50245）

標題：*HER2* ex20ins 変異陽性の二次治療の被験者を対象とした BAY 2927088 の母集団薬物動態解析及び共変量解析

参照項目：5.3.3.5.1 B003829
5.3.3.5.2 B003834
5.3.5.2.1 B003047

目的

試験 21607 の PK データに基づく母集団薬物動態解析により、BAY 2927088 の PK のばらつきを評価する。

- 試験 21607 の用量範囲（1 日用量 10～80mg）における BAY 2927088 の PK の線形性を評価する。
- BAY 2927088 の PK の時間依存性を評価する。
- 事前に規定した共変量が BAY 2927088 の PK のばらつきに及ぼす影響を共変量解析で評価する。

試験デザイン及び対象集団

試験 21607 では、DE/BF パートで治験薬の投与を受けた全被験者から、BAY 2927088 の血漿検体を連続的に採取した。用量拡大パート及び投与拡張パートでは、表 2.7.2.2-28 に示した採取方法に従って、PK 検体を頻回又は小数回採取した。

予備解析及びモデル構築のために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の予備データを用いた。この予備データセットには 295 例から得られた PK の実測値が含まれた。1 例の PK データのばらつきが非常に大きく、他の PK データと比較して妥当なデータでないと考えられたため、当該 1 例を解析から除外した。結果として、予備データセットには 294 例の PK データが含まれ、PK のばらつき及びその他の解析目的を評価するには十分であると考えられた。

最終基本モデル及び最終共変量モデルは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の最終データセットを用いて構築した。最終データセットには、335 例から得られた PK の実測値が含まれた。分析方法の違いが PK 測定値に及ぼす影響及び錠剤の製造工程が PK に及ぼす影響は、予備データを用いて評価することができなかったため、これらの共変量は最終データセットを用いて評価した。事前に規定した共変量の分布に、予備データセットと最終データセット間で大きな差が認められた場合、最終データセットを用いてそれぞれの共変量の有意性を再度検定することとした。

表 2.7.2.2-28 PK 検体採取スケジュール（試験 21607）

Clinical study no.	Measurement	Planned sampling scheme
21607	Plasma PK, dense	C1D1: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h. C1D2: 0 h. C1D8: 0 h. C1D15: as C1D1. C1D16: 0 h. C2D1: 0, 2 h. C3D1: as C2D1. C5D1: as C2D1.
21607	Plasma PK, sparse	C1D1: 0, 1, 2–4, 6–12 h. C1D15: as C1D1. C2D1: 0, 1–4 h. C3D1: as C2D1. C5D1: as C2D1.

Source: B003047/Section 10.1.1, Tables 1–5 and 1–7

試験 21607 の被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を 2.7.6.6.2.1.3 に要約した。内因性及び外因性要因に基づく特別な集団における年齢、体重及びアルブミン画分の概要を B003829/Table 13-8～13-10 に示した。母集団薬物動態解析で用いたベースライン共変量（連続、時間不変及び時間変動のカテゴリカルデータ）の要約統計量は B003829/Table 13-5～13-7 に示した。

方法

一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、試験 21607 の PK データを用いて、共変量解析を実施した。また、モデル解析では、LSF に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（F1）が高いことも考慮した。

PK の用量線形性は、基本モデルの条件付き加重残差と 1 日用量の相関により評価した。PK の時間依存性に関しては、1 つ以上のモデルパラメータに時期間変動を含め、時期間変動効果の分布が時間により変化するかどうか評価した。また、時間依存的な変化を CL/F や F1(投与コンパートメント及びセントラルコンパートメント間のフラクション)のような構造モデルパラメータにも組み込み、これらの時間依存的な変化がモデルに有意な改善をもたらすか検討した。

表 2.7.2.5-2 に示す事前に規定したベースライン時の共変量について、予備データセットを用いて PK のばらつきとの有意な関連性を評価し、最終データセットを用いて最終共変量モデルを確立した。シュリンケージが 30%未満のランダム効果[4)]については、ランダム効果及び共変量（連続又はカテゴリカルデータ）との相関を評価し、有意な相関（$p \leqq 0.1$）が認められた共変量を共変量候補として変数増加法及び変数減少法にて検討した。事前に規定した共変量は、共変量の追加がモデルを有意に改善した（$p < 0.001$）場合に、共変量を含まない基本モデルに段階的に組み込んだ。次に変数減少法では、共変量の除去がモデルに有意な影響を与えない（$p > 0.0001$）場合に、該当する共変量をモデルから除去した。ロペラミドの併用のような時間変動共変量は、事前選択なしで共変量解析に含めた。

モデルは、最適化及び共分散ステップ収束の成功や診断プロットにおいて偏りが認められない等の選択基準に基づいて選択し、選択したモデルが実測値の中心傾向とばらつきを記述しているかどうかを、予測補正された Visual Predictive Check (VPC) を用いて評価した (B003829) 。

結果

<u>BAY 2927088 の母集団薬物動態解析</u>

予備データ

基本モデルにおける予備データに基づく PK のばらつきは、投与コンパートメントと中心コンパートメント間の 5 つのトランジットコンパートメントを用いた遅延した一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述した。吸収速度定数 (KA) 、CL/F 及び F1 に対するランダム効果パラメータは、PK の個体間変動を許容可能なシュリンケージで適切に記述した。CL/F 及び V/F のランダム効果の相関が大きいため、CL/F 及び V/F の両方のランダム効果を推定することはできなかった。また、これらの相関を記述するために、F1 のランダム効果を推定した。CL/F 及び見かけのコンパートメント間クリアランス、又は Vc/F 及び Vp/F に対するアロメトリックスケーリングは、それぞれ 0.75 又は 1 の固定係数で基本モデルに組み込んだ。投与後 1.167 時間未満で採取された PK 検体の残差変動は、投与後 1.167 時間以降の検体と比較して高かった。

PK は 1 日用量に対して線形であり、BAY 2927088 の消失は一次消失速度で記述された。錠剤に対して、LSF では F1 が低く、KA が大きいことが確認された。また、C1D1 の初回投与時の KA は、その後の投与時と比較して大きかった。

診断プロットにおいて、用量及び濃度に関してバイアスは認められなかった（B003829 Section 14.2）。一方で、C_{max}及び投与後12時間前後の濃度に若干の過小評価傾向があり、投与後 12 時間以降の濃度には若干の過大評価の傾向が確認された。このバイアスは、pcVPC（B003829 Section 16.2）でも認められた。さらに、診断プロットにおいて、時間経過に伴う血漿中濃度のわずかな過大評価が確認された。この見かけの時間依存性を説明するために、時間依存的なCL/F又はF1をモデルに組み込むことを検討したものの、成功しなかった。

事前に規定したベースライン時の共変量に関する予備的な共変量解析の結果では、体重及び総タンパク質に対するベースライン時のアルブミン濃度の割合（アルブミン画分）が CL/F 及び Vc/F に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。CL/F 及び Vc/F はいずれも体重及びアルブミン画分の上昇に伴って増加した。

最終データ

最終データに基づいた解析の結果、予備データの解析で認められた、初回投与から 24 時間までの KA が大きくなる傾向は認められなかったため、最終母集団薬物動態モデルにおいて、KA に対する初回投与の影響を除外した。また、KA の個体間変動は、PK 検体を頻回採取した被験者に対してのみ同定可能であった。錠剤に対し、LSF の F1 は 36%低く、吸収速度定数は 49%高かった。PK 検体を頻回採取した被験者の VPC（B003829/Section 16.3）では、C_{max}の予測値が予備モデルと比較して改善したものの、依然として過少評価傾向が認められ、この過少評価傾向は、初回投与時のC_{max}において、それ以降の投与時に比べてわずかに大きかった一方、PK 検体を小数回採取した被験者のC_{max}及び投与後約12時間後の濃度は適切に予測された。

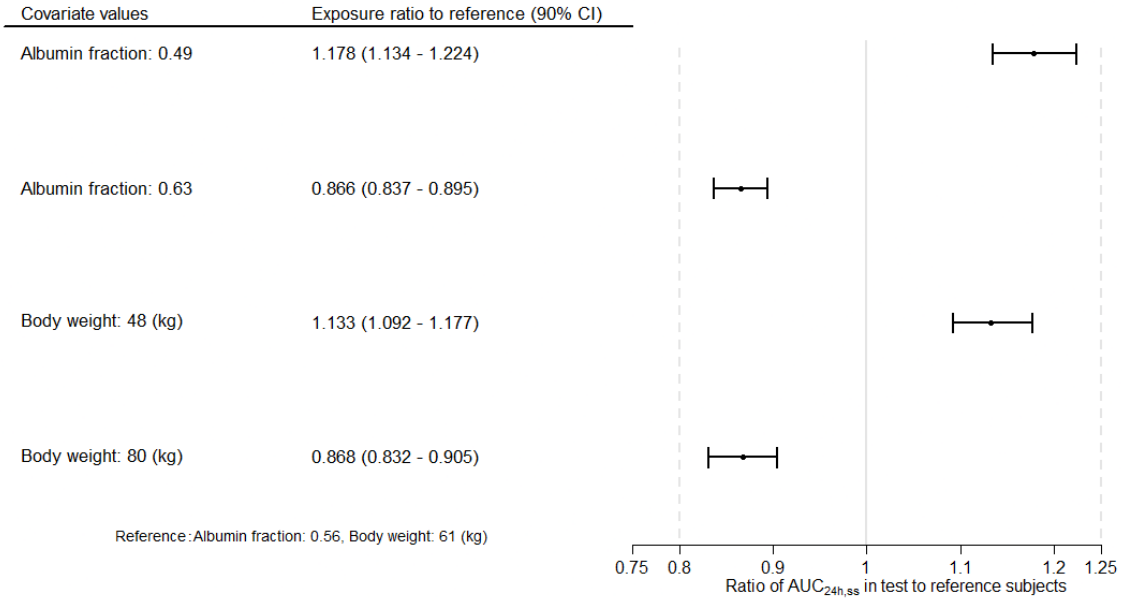
予備モデルでみられたように、最終モデルでも、PK検体を頻回採取した被験者に対して、投与後12時間前後の濃度の過小評価及び投与後12時間以降の濃度の若干の過大評価が確認された。また、血漿中濃度の時間経過に伴うわずかな過大評価が最終モデルでも確認された。最終母集団薬物動態モデルで見かけの時間依存性を説明するために、時間依存的なCL/F又はF1のモデルへの組み込みを試みたものの、成功しなかった。これは、用量で補正した実測の血漿中濃度の中央値の減少が平均で約15%とわずかだったこと(C1D15に対しC5D1においてC_{max}付近で10%、C_{trough}付近で 20.1%の減少)、又はこの見かけの曝露量低下が被験者間でばらつきが大きいことに起因している可能性が考えられた。また、この見かけの BAY 2927088 濃度の時間依存的な減少は、実際の投与量、投与の有無又は PK 採取時間の不正確な記録による可能性も考えられた。この実測値のみに基づいた評価では用量調節の影響を考慮していないため、実際の投与歴に基づき、用量調節の影響を考慮して予測した血漿中濃度と実測値との相対的な差を算出した。その結果、C_{max}及びC_{trough}付近でそれぞれ12.9%及び9.6%の差が認められた。試験21607のデータに基づくと、BAY 2927088の時間依存的なPKの可能性を除外することはできないものの、曝露量の減少は生物学的同等性評価基準の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

予備共変量モデルに組み入れた共変量を含め、変数増加法及び変数減少法を用いて事前に規定した共変量が及ぼす影響を再評価し、アルブミン画分及び体重がCL/F及びVc/Fのいずれにも統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認された（B003829/Table 8-6）。薬物クリアランスは基礎代謝率に関連し、分布容積は体格に関連していることから、この体重増加に伴う CL/F 及び Vc/F の増加は他剤でもよく認められる[5]。一方、血漿中アルブミン画分の上昇に伴う CL/F 及び Vc/F の増加は薬理学的及び生理学的に妥当ではないと考えられた。

BAY 2927088 は血漿中アルブミンと強く結合しており、アルブミン画分の上昇による血漿結合能の増加により BAY 2927088 の非結合分率は低下し、血漿中総クリアランスは減少すると考えられる。しかし、得られた結果は逆の関係であったことから、アルブミン画分の上昇に伴う CL/F の減少は他の要因と関連していると考えられる。アルブミン濃度又はアルブミン画分が高い被験者では、NSCLC を含む多くのがんで生存率が良好であった[6]ことから、これらの要因の一つは疾

患状態と関連している可能性があった。すなわちアルブミン画分が低い被験者は、アルブミン画分が高い被験者と比較して代謝活性が低く、見かけのクリアランスも低い可能性があった。

図 2.7.2.2-3　母集団薬物動態解析に基づくアルブミン画分及び体重が 10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルの被験者と標準的な被験者との間の曝露量の差のフォレストプロット（内因性要因別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
The symbols show the ratio of the mean $AUC_{24h,ss}$ between a virtual subject with albumin and body weight fraction at the 10th and 90th percentiles of the participants with PK samples in Study 21607 relative to a reference virtual subject with albumin and body weight at the median of the participants with PK samples in Study 21607. The error bars show the 90% confidence interval of the ratio based on 1000 repeated simulations using the uncertainty distributions of the population PK model parameters.
Source: B003829/Figure 8-6

試験 21607 において、体重及びアルブミン画分の差が曝露量に及ぼす影響を、アルブミン画分又は体重が分布の下限（10 パーセンタイル）及び上限（90 パーセンタイル）のいずれかを有する被験者を対象に、アルブミン画分及び体重が中央値である対照被験者と比較した予測曝露比を図 2.7.2.2-3 に示す。いずれの仮想被験者においても、予測曝露比の 90%CI が 0.8～1.25 の生物学的同等性評価基準の範囲内にあることが示された。さらに、体重及びアルブミン画分の 10 パーセンタイルと 90 パーセンタイル間の曝露量比の差はそれぞれ 27%及び 31%であり、これらの差にも臨床的な意味はなく、患者間で同程度の曝露量を得るための用量調節は必要ないと考えられた。

時間変動の共変量としてロペラミドの併用が CL/F に及ぼす影響は統計学的に有意な差でないとされたが、ロペラミドを併用したときに CL/F は低くなる傾向があった〔-8%（95%CI：-16.6～-0.6%）〕。

その他の内因性要因（年齢、性別、人種、地理的地域、腎機能障害又は肝機能障害など）又は外因性要因（喫煙状況、併用薬）では、曝露量のばらつきに有意に寄与するものは特定されなかった。

全体として、母集団薬物動態モデルにおいて特定されたバイアスの影響は、個々の被験者の曝露量及び PK パラメータを推定するのに許容範囲内であると考えられた。この母集団薬物動態モ

デルを用いて、規制当局が関心のある集団における曝露量を比較し、さらに、安全性及び有効性に関する曝露－反応解析を行った。

曝露量の分布

試験 21607 で曝露量が推定された被験者について、BAY 2927088 20mg BID 投与後の定常状態における曝露量の概要を、表 2.7.2.2-29（全被験者）、表 2.7.2.2-30（日本人被験者）及び表 2.7.2.2-31（中国本土の被験者）に示す。

表 2.7.2.2-29 母集団薬物動態解析に基づく BAY 2927088 20mg BID 投与後の定常状態における PK パラメータの推定値（試験 21607、全体 335 例）

Parameter	Unit	Geom. mean	Median	5th Percentile	95th Percentile	Geom. CV
C_{max}	µg/L	873.6	852.4	489.9	1696	40.05
t_{max}	h	1.54	1.5	0.867	2.983	33.67
AUC(0-24)	µg·h/L	12920	12800	6404	28390	50.59
C_{trough}	µg/L	293.4	295.3	102.7	852.6	74.21
Effective[a] half-life	h	8.345	8.133	4.966	14.63	32.57

a: Calculated using method described by Sahin and Benet [7].
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 8-9

表 2.7.2.2-30 母集団薬物動態解析に基づく BAY 2927088 20mg BID 投与後の定常状態における PK パラメータの推定値（試験 21607、日本人 36 例）

Parameter	Unit	Geom. mean	Median	5th Percentile	95th Percentile	Geom. CV
C_{max}	µg/L	854.6	850.4	532.5	1381	34.86
t_{max}	h	1.604	1.51	0.8575	2.988	41.52
AUC(0-24)	µg·h/L	12460	12600	6751	22080	41.49
C_{trough}	µg/L	276.5	293	111.3	592.3	59.77
Effective[a] half-life	h	7.947	8.062	5.083	11.94	28.32

a: Calculated using method described by Sahin and Benet [7].
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-3

表 2.7.2.2-31 母集団薬物動態解析に基づく BAY 2927088 20mg BID 投与後の定常状態における PK パラメータの推定値（試験 21607、中国人 83 例）

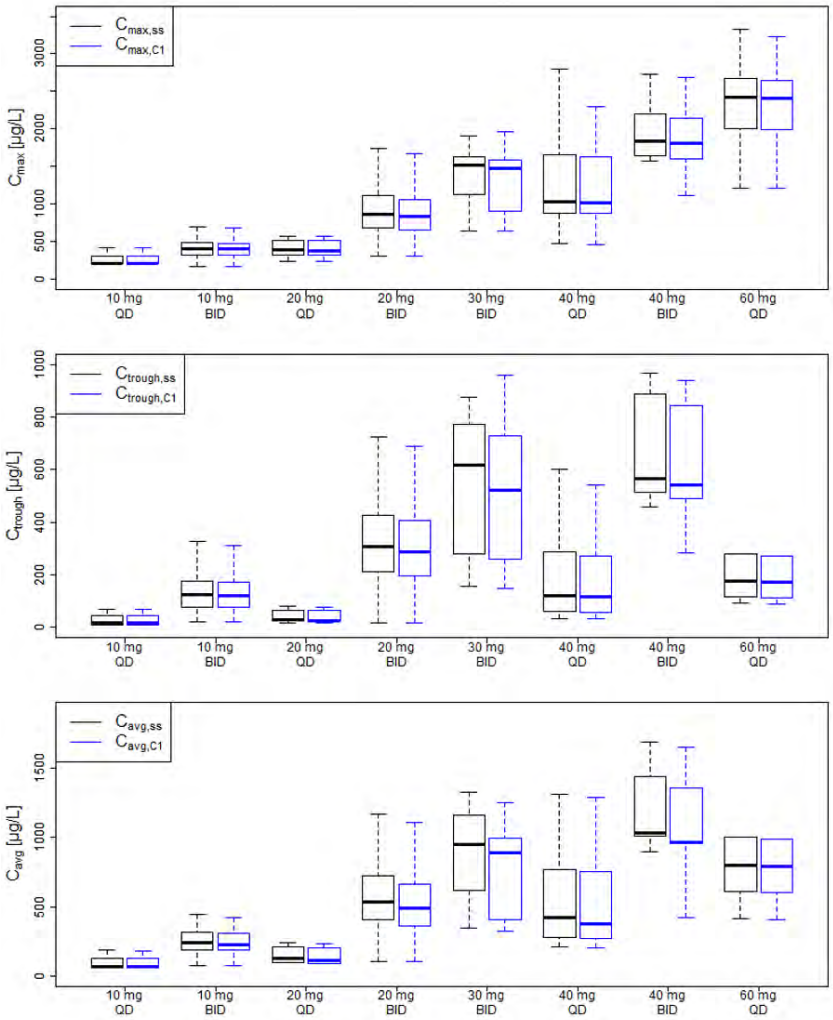
Parameter	Unit	Geom. mean	Median	5th Percentile	95th Percentile	Geom. CV
C_{max}	µg/L	865.6	852.4	534.2	1606	35.11
t_{max}	h	1.554	1.49	1.153	2.928	26.22
AUC(0-24)	µg·h/L	12900	12540	6909	23620	44.02
C_{trough}	µg/L	297.4	296.7	120.6	701.5	63.37
Effective[a] half-life	h	8.418	8.259	5.508	13.57	28.10

a: Calculated using method described by Sahin and Benet 7.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-4

用量調節が曝露量に及ぼす影響

用量調節及び休薬が曝露量に及ぼす影響は、予定とおりの投与を行った際の定常状態における曝露量を推定し、実際の投与歴に基づくサイクル 1 の曝露量の推定値と比較することにより評価した。すべての用量群を通して、実際の投与歴（用量調節を考慮）に基づく曝露量の推定値は、予定とおりの投与量（用量調節なし）で 21 日間投与した際の曝露量の推定値と比較して低かった（図 2.7.2.2-4）。20mg BID 未満の用量では、用量調節はほとんど行われておらず、実際の曝露量の推定値と予定の投与における曝露量の推定値は同様であったが、20mg BID 以上の用量では、用量調節が多く報告され、実際の曝露量の推定値は予定の投与における曝露量の推定値と比較して低かった。全体として、多くの被験者〔20mg BID 安全性解析対象集団で 60.4%〕が用量調節を 1 回以上実施したにもかかわらず、予定とおりの投与量における曝露量の推定値と実際の曝露量の推定値の差は小さかった（B003047/Section 4.6.2）。

図 2.7.2.2-4　用量群別の予定投与量及び実際の投与量に基づく曝露推定値



QD=Once daily; BID=Twice daily; Cmax=Maximal concentration; Ctrough=Trough concentration; Cav=Average concentration; ss=Steady state after 21 days of nominal dosing; C1=Cycle 1 based on individual dosing histories
Each box covers the interquartile range (IQR), with the median as the horizontal line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The blue and black boxes show the exposure estimates based on actual and nominal dosing, respectively.
Source: B003829/Figure 19-4

結論

- BAY 2927088 の PK は、一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントの母集団薬物動態基本モデルにより最もよく記述された。
- 1 日用量 10～80mg の範囲で BAY 2927088 の PK は線形であることが確認された。
- 試験 21607 のデータに基づき、BAY 2927088 の PK が時間依存的に変化する可能性を除外することはできないものの、曝露量の減少は生物学的同等性評価基準の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。
- 年齢、性別、人種及び地理的地域、軽度～中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、並びに喫煙状況は BAY 2927088 の曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。
- アルブミン画分及び体重が CL/F 及び Vc/F のいずれにも有意な影響を及ぼすことが示された。CL/F 及び Vc/F は、アルブミン画分又は体重の増加に伴って上昇した。体重及びアルブミン画分の有意な影響が確認されたものの、試験 21607 において体重及びアルブミン画分の値が下限又は上限であった被験者間での曝露量の差は 50%未満であり、用量調節は必要ないと考えられた。
- 母集団薬物動態解析においては、弱～中程度の CYP3A4 阻害薬/誘導薬、P-gp 及び BCRP 阻害薬/誘導薬の併用は、BAY 2927088 の PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。DDI に関する詳細は 2.7.2.3.1.9.2.1 に示す。
- サイクル 1 では、用量調節が BAY 2927088 の曝露量に及ぼす影響は限定的であった。

2.7.2.2.3.2 有効性及び安全性の曝露－反応解析（CPMX50257）

標題：試験 21607 における BAY 2927088 の有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

参照項目：5.3.3.5.1 B003829
5.3.3.5.2 B003834

目的

1. BAY 2927088 の曝露量と主要評価項目（ORR）及び探索的評価項目（BTR）との関連性を、事前に規定した共変量による多変量曝露－反応解析を用いて評価する。
2. BAY 2927088 の曝露量と全グレードの下痢及び発疹、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至ったすべての TEAE 発現、並びにグレード 3 以上の下痢との関連性を多変量曝露－反応関係を用いて評価する。

また、*in vivo* でのより速やかな吸収速度が BAY 2927088 の安全性及び有効性プロファイルに及ぼす潜在的な影響を評価するために追加解析を実施した。本解析は、10mg 錠の原薬の固体状態が水和物 1 Mod. A から Mod. I に完全に変更された場合における製剤の溶解速度への影響を検討するために実施した。Mod. I を含有する錠剤は、水和物 1 Mod. A を含有する錠剤と比較して *in vitro* での溶解速度が速いことが示された（2.3.P.2.2.3.2、2.3.P.5.6.8.1）。臨床データセットには、錠剤及び LSF 製剤の PK データが含まれており、吸収速度は広範囲であった（5 パーセンタイルと 95 パーセンタイル間の KA は 5 倍の範囲）。

データ

有効性及び安全性に関する曝露－反応解析は、試験 21607 の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点のデータを用いた。

解析データセット

表 2.7.2.2-32 に示す有効性及び安全性パラメータの曝露－反応解析には、以下の解析データセットを用いた。

客観的奏効セット（PMx_ORS）：治験薬の投与を 1 回以上受け、スクリーニング後に少なくとも 1 回の腫瘍径測定結果があり、母集団薬物動態解析に用いた濃度測定結果を少なくとも 1 点有する被験者

安全性セット(PMx_SAF)：無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受け、母集団薬物動態解析に用いた濃度測定結果を少なくとも 1 点有する被験者

表 2.7.2.2-32 曝露－反応解析で用いた有効性及び安全性の評価項目

評価項目	定義	解析データセット
ORR	最良総合効果（BOR）として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合。CR 及び PR の確定には、4 週間以上の間隔を置く必要があった。BOR が CR 又は PR として確認されなかった被験者、並びにベースライン又はベースライン後の有効性評価を有さない被験者は、非奏効例とみなした〔統計解析計画書（SAP）第 2.0 版 Section 4.3.1.1（B003047/Section 10.1.9）を参照のこと〕。	PMx_ORS[a]
腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BTR）	腫瘍サイズのベースラインからの最大縮小率。	PMx_ORS[a]
下痢（TEAE）を発現するまでの期間	治験薬の初回投与日からすべてのグレード又はグレード 3 以上の下痢を最初に発現するまでの期間。	PMx_SAF
発疹（TEAE）を発現するまでの期間	治験薬の初回投与日からすべてのグレードの発疹（MedDRA に基づく）を最初に発現するまでの期間。	PMx_SAF
投与変更に至った TEAE を発現するまでの期間	治験薬の初回投与日から治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った TEAE を最初に発現するまでの期間。	PMx_SAF

a: ORR では、可能な限り治験責任（分担）医師評価を BICR 評価に置き換えた第 2 のデータセットも使用した。第 2 のデータセットは、方法で示した感度解析で使用した。

すべての TEAE 発現までの期間の打ち切り時点は、BAY 2927088 の最終投与から 24 時間後に設定した。

評価された曝露量変数

被験者のベースラインでの共変量、血漿中濃度及び実際の投与歴を考慮して、被験者ごとの曝露量を母集団薬物動態解析（CPMX50245）により推定した。曝露－反応解析において評価した曝露量変数を表 2.7.2.2-33 に示す。

表 2.7.2.2-33 曝露量－反応解析で評価した曝露量変数

Exposure variable	Definition
$AUC_{24h,day1}$	Time invariant: Nominal[a] AUC over 0-24 hours for a single dose for QD- and for 2 doses for BID-treated participants on Day 1
$C_{max,day1}$	Time invariant: Nominal[a] C_{max} over 0-24 hours after dose on Day 1
$C_{trough,day1}$	Time invariant: Nominal[a] C_{trough} at 24 hours after first dose on Day 1: following a single dose for QD- and 2 doses for BID-treated participants
$AUC_{24h,ss}$	Time invariant: Nominal[a] AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
$C_{max,ss}$	Time invariant: Nominal[a] C_{max} over 0-24 hours (for QD dosing) or 0-12 hours (for BID dosing) after dose at steady state (after 21 days of repeat dosing)
$C_{trough,ss}$	Time invariant: Nominal[a] C_{trough} at 24 hours (for QD dosing) or 12 hours (for BID dosing) after dose at steady state (after 21 days of repeat dosing)
$C_{av,1week}$	Time varying: Average concentration over the past week as a moving average based on participant's actual dosing history
$C_{av,2week}$	Time varying: Average concentration over the past 2 weeks as a moving average based on participant's actual dosing history
$C_{av,3week}$	Time varying: Average concentration over the past 3 weeks as a moving average based on participant's actual dosing history

a: Ignoring pre-treatment periods, such as relative bioavailability assessments, assuming 12 and 24 hours between 2 doses for BID and QD regimen according to per protocol, Day 2, i.e. ignoring potential ambiguities between QD and BID doses for densely sampled PK subjects on Day 1.

時間に依存して変動する曝露量変数は、最初に予定の投与量に基づいて 1、2 又は 3 週間にわたる平均濃度を被験者ごとに計算し、これらの値を各被験者の実際の投与量が予定の投与量から逸脱した時点から実際の投与歴に基づいて更新した。この更新を行わない場合、曝露量変数が低いほど、イベント発生率が上昇しやすい結果となる可能性があるが、これは単にイベントの発生時期が早く、薬物濃度が定常状態に達していないことが原因であるため、誤った結果につながる可能性がある。

方法

ORR に対する曝露－反応関係

曝露量と ORR の関係は、多変量ロジスティック回帰を用いて評価した。最初に表 2.7.2.2-33 に示す各曝露量変数に対して、単変量ロジスティック回帰モデルで解析し、各曝露量変数の曝露－反応関係の最も適切な関数形を特定した。次に、事前に規定したすべての共変量を、モデル内で変数増加法（$p<0.05$）及び変数減少法（$p<0.01$）のプロセスで検討し、簡略化共変量モデルを作成した。曝露－反応関係から最も適切な各曝露量変数について、一つずつ検定した。p 値が最も低い曝露量変数を選択し、さらに評価を行った。得られたモデルを用いて、表 2.7.2.2-34 に示す変数を検定した。

表 2.7.2.2-34 曝露量－反応モデルで評価したその他の変数

Covariate	Definition	Objective
CL	Continuous: Individual clearance rate as predicted by the population PK model	To evaluate if CL, as a surrogate for health status, could affect efficacy profile
KA	Continuous: Individual absorption rate constant KA as inferred by the population PK model	To evaluate if absorption rate could have an impact on efficacy and/or safety
$T_{max,sd}$	Continuous: T_{max} after a single dose on Day 1	To evaluate if absorption rate could have an impact on efficacy and/or safety

ORR の曝露－反応解析は、全被験者並びにグループ D 及び D1 における *HER2* 遺伝子変異陽性のすべての二次治療の被験者を対象にそれぞれ実施した。いずれの解析でも可能な限り治験責任（分担）医師評価を BICR 評価に置き換えて感度分析を行い、両方の解析結果を比較した。

最良腫瘍縮小効果に対する曝露－反応関係

曝露量と BTR の関係は、ORR に対する解析と同じアプローチによって多変量ロジスティック回帰を用いて評価した。

TEAE 発現に対する曝露－反応関係

曝露量と TEAE の最初の発現までの期間の関係は、PMx_SAF を対象として上記の有効性評価項目に対する解析と同じアプローチによって多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。

結果

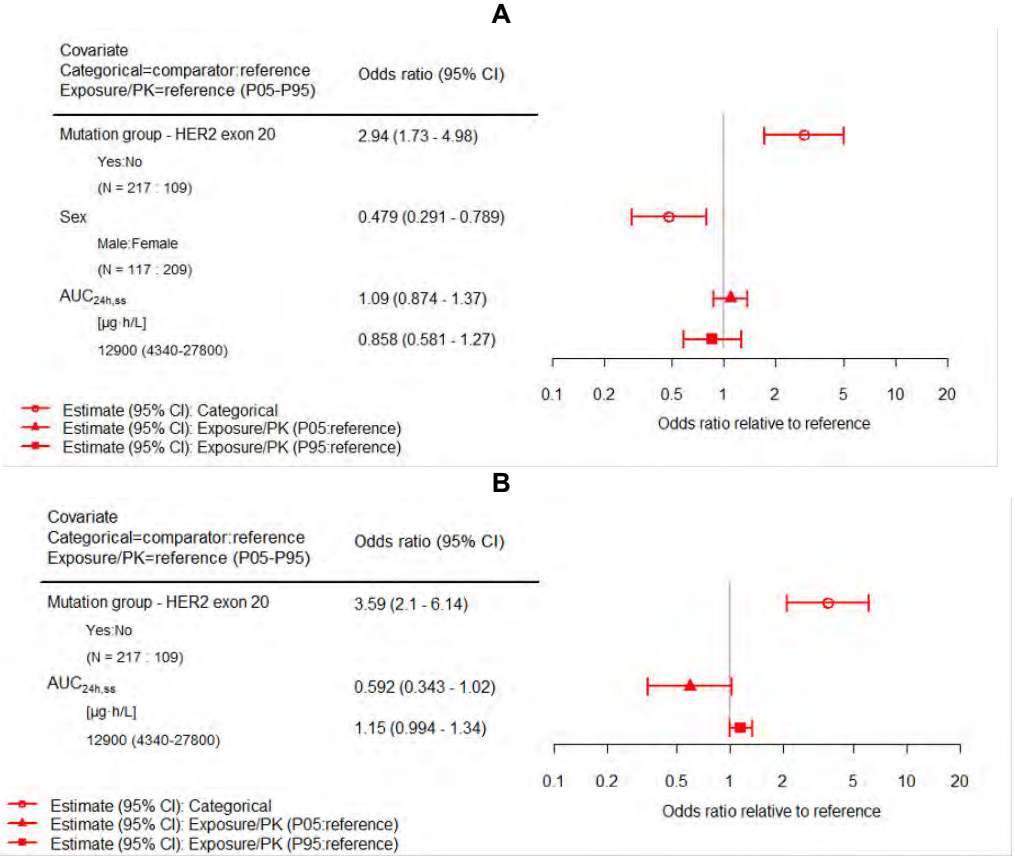
表 2.7.2.2-33 に示したすべての曝露量パラメータと有効性又は安全性のいずれかとの関連性を評価した結果、曝露量パラメータ間に強い相関が見られた（B003829/Figure 19-2 及び Figure 19-3）。異なる有効性及び安全性評価項目間における曝露の関連性を明確に比較することが妨げられる可能性があるため、共通の曝露量パラメータとして $AUC_{24h,ss}$ との関連性のみを考察した。

2.7.2.2.3.2.1 客観的奏効率

ORR の曝露－反応解析は、ORR の評価及び曝露量の推定値を有する全被験者（326 例）、並びにグループ D 及び D1 のみのサブセット（115 例）に基づき実施した。

遺伝子変異の種類は、治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価に基づき、すべてのデータを含めると ORR に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者は、他の変異陽性の被験者と比較して、ORR が約 3～4 倍高かった（図 2.7.2.2-5）。さらに、性別（男性で ORR 低下）は、治験責任（分担）医師評価に基づく ORR に有意な影響を及ぼすことが示された。一方、曝露量と治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価に基づく ORR の間に統計学的に有意な関連（$p<0.01$）は示されなかった。

図 2.7.2.2-5　全被験者における統計学的に有意なベースライン共変量及び BAY 2927088 曝露量に基づく ORR のオッズ比〔（A）治験責任（分担）医師評価、（B）BICR 評価〕

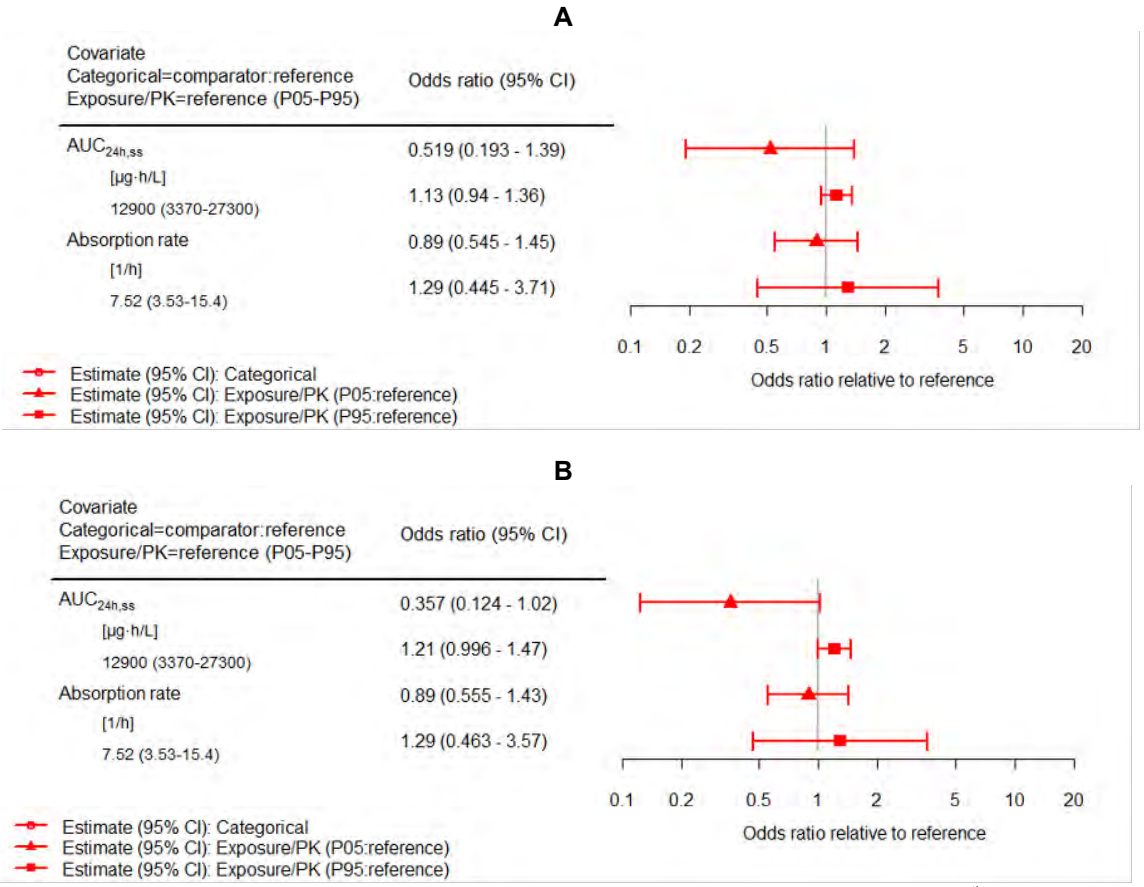


$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); CI=Confidence interval; P05=5th percentile; P95=95th percentile
Note: A hazard ratio >1 indicates higher ORR, whereas a hazard ratio <1 indicates lower ORR.
Source: B003834/A: Figure 10-2 and B: Figure 10-8

HER2 遺伝子変異陽性の被験者のみを対象にした曝露－反応解析では、ORR と統計学的に有意な関連を有するベースライン共変量は示されなかった（図 2.7.2.2-6）。全被験者を対象にした解析と同様に、曝露量と治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価に基づく ORR の間に統計学的な有意な関連はなかった（$p<0.01$）。治験責任（分担）医師評価に基づく ORR について、曝露量とモデルで予測された ORR との関連を試験 21607 における ORR の実際の値とともに図 2.7.2.2-7 の A に示す。ORR の点推定値は、曝露量の第 1 四分位群、第 3 四分位群及び第 4 四分位群で同様であったが、第 2 四分位群では高かった。BICR 評価に基づく ORR の点推定値は、曝露量の第 1 四分位群、第 2 四分位群及び第 3 四分位群で、曝露量の増加に伴い上昇しているが（図 2.7.2.2-7 の B）、曝露量の第 4 四分位群では第 2 四分位群及び第 3 四分位群と比較して低かった。

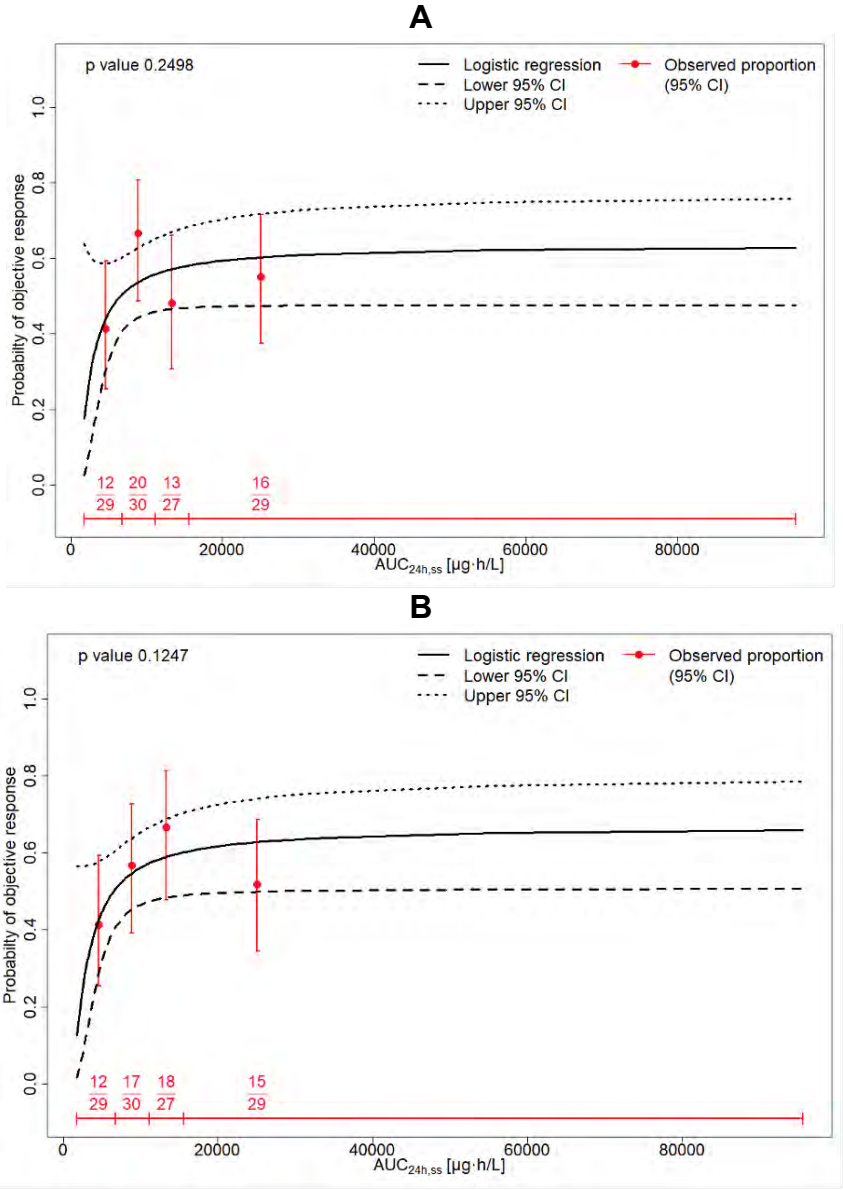
追加の PK パラメータ（表 2.7.2.2-33）と ORR の間に統計学的に有意な関連は特定されず、吸収速度定数のオッズ比の 95%CI が 1 を含むことが示され（図 2.7.2.2-6）、健康状態の代替指標としての CL/F 及び吸収速度定数のいずれも、BAY 2927088 の ORR、すなわち有効性に影響を及ぼさないことが示された。

図 2.7.2.2-6　グループ D 及び D1 の *HER2* 遺伝子変異陽性の被験者における BAY 2927088 曝露量に基づく ORR のオッズ比〔（A）治験責任（分担）医師評価、（B）BICR 評価〕



$AUC_{24h,ss}$ =Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); P05=5th percentile; P95=95th percentile; CI=Confidence interval.
Note: A hazard ratio >1 indicates higher ORR, whereas a hazard ratio <1 indicates lower ORR.
Source: B003834/A: Figure 10-6 and B: Figure 10-12

図 2.7.2.2-7　グループ D 及び D1 の *HER2* 遺伝子変異陽性の被験者における BAY 2927088 曝露量と ORR の関連性〔（A）治験責任（分担）医師評価、（B）BICR 評価〕



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
Black solid and dashed line show the mean and 95% CI of exposure-response model predictions. The red symbols and error bars show the observed and 95% CI of objective response rate in the exposure quartiles. The red numbers show the number of participants with an objective response compared to the total number of participants in each exposure quartile.
Source: B003834/A: Figure 10-4 and B: Figure 10-10

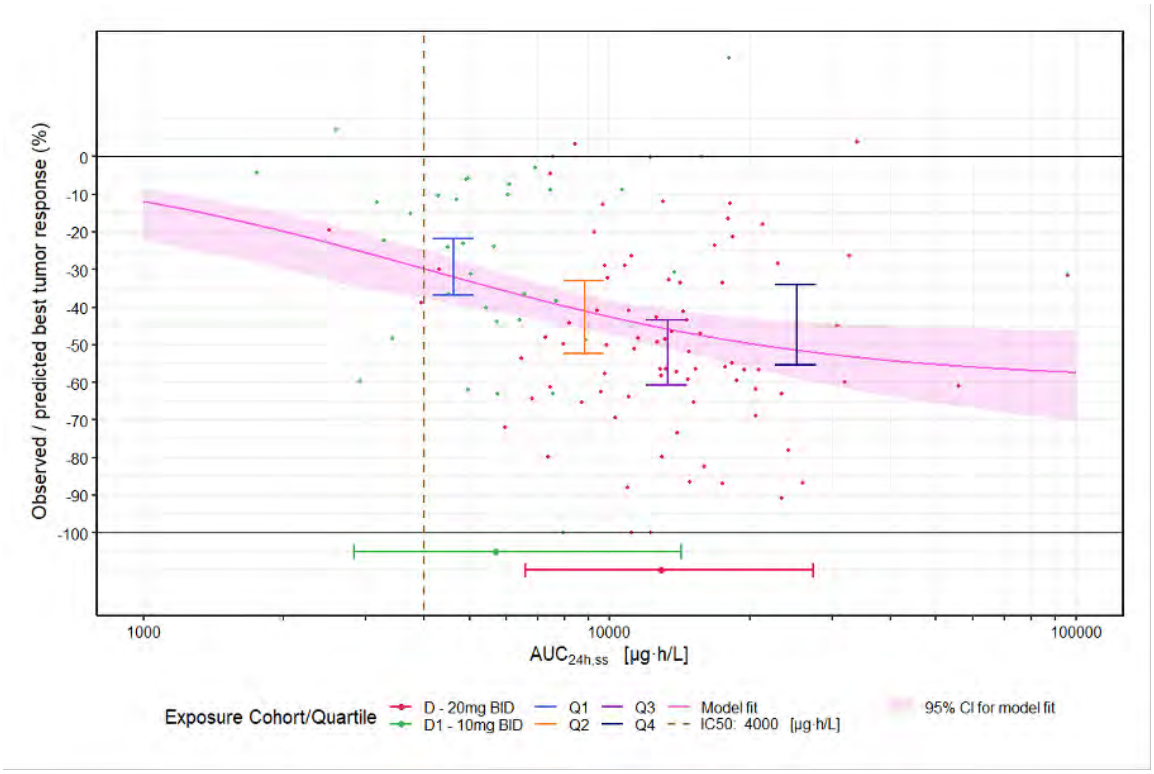
2.7.2.2.3.2.2　　最良腫瘍縮小効果

ORR の曝露－反応関係と同様に、可能な場合は BICR 評価を用いて BTR を算出した。BTR の曝露－反応解析では、115 例のグループ D1 及び D のデータを使用した。

被験者が BAY 2927088 に曝露されていない場合、すなわち曝露量（$AUC_{24h,ss}$）が 0 のときに BTR が 0 であると仮定すると、曝露－反応関係は E_{max} モデルで適切に記述できた（図 2.7.2.2-8）。このモデルにより、曝露量の増加に伴い BTR が増加すること、すなわちベースラインからの腫瘍サイズの縮小がより顕著になることが示された。曝露量範囲の上限に近づくにつれて、BTR は

約-60%の最大減少に達する傾向があった。しかし、グループ D 及び D1 におけるほとんどの推定曝露量は曝露－反応関係の線形相の範囲内であった。また、グループ D の推定曝露量は、IC_{50} を明らかに上回っていたが、グループ D1 の推定曝露量は IC_{50} と同様又は下回っていた。表 2.7.2.5-2 に示す事前に規定されたベースライン共変量のいずれも、ベースラインからの腫瘍サイズの最大減少に対して統計学的に有意な影響を示さなかった。

図 2.7.2.2-8　グループ D 及び D1 における BICR 評価に基づく最良腫瘍縮小効果の曝露－反応関係

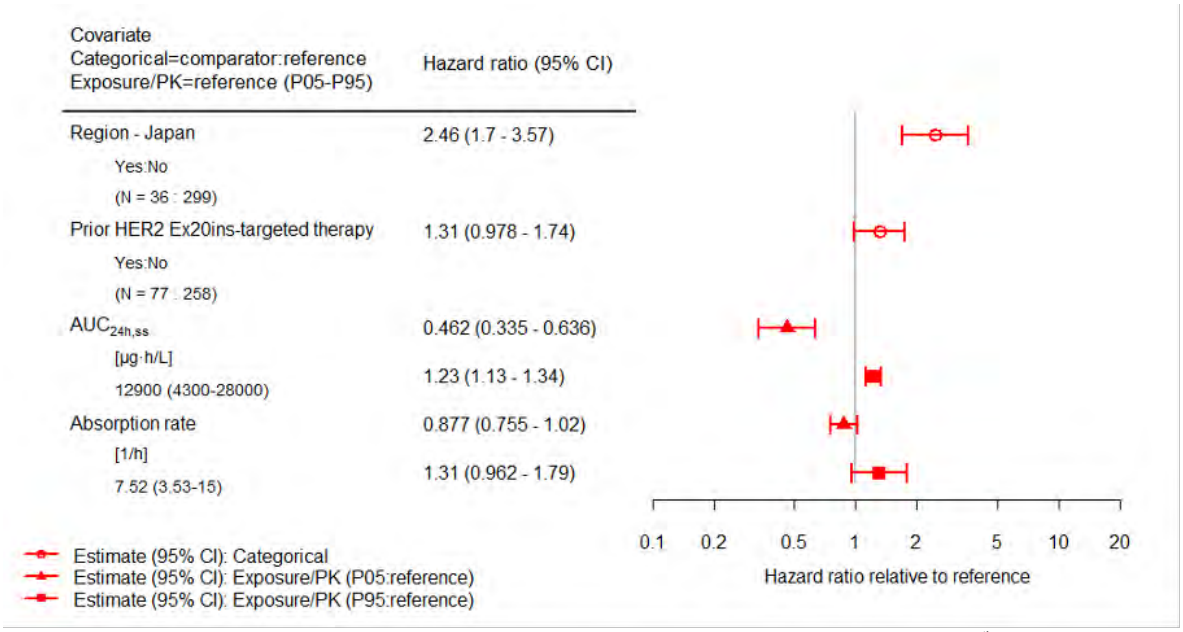


$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing; BTR = best tumor response
Red and green symbols show the observed maximal change in tumor size from baseline of participants in Groups D1 (10 mg BID) and D (20 mg BID) respectively. Solid line with area shows the median and 95% confidence interval of the exposure-response model prediction. Error bars show the mean and 95% confidence interval of the observed maximal change in tumor size from baseline grouped by exposure quartile (Q1-4). The red and green symbols and horizontal bars show the median and range (5^{th} – 95^{th} percentiles) of the $AUC_{24h,ss}$ in Groups D1 and D respectively, vertical dashed line: fitted IC_{50} (mean)
Source: B003834/Figure 10-20

2.7.2.2.3.2.3　　全グレードの下痢

表　2.7.2.5-2 に示したすべてのベースライン共変量のうち、日本で組み入れられた 36 例が、日本以外の被験者と比較して全グレードの下痢のリスクが有意に高いことが示された〔ハザード比 2.46（95%CI：1.7～3.57）〕（図　2.7.2.2-9）。この効果を考慮したモデルをベースライン共変量モデルとした。

図 2.7.2.2-9　統計学的に有意な影響を及ぼすベースライン共変量及び BAY 2927088 曝露量に対する全グレードの下痢発現のハザード比



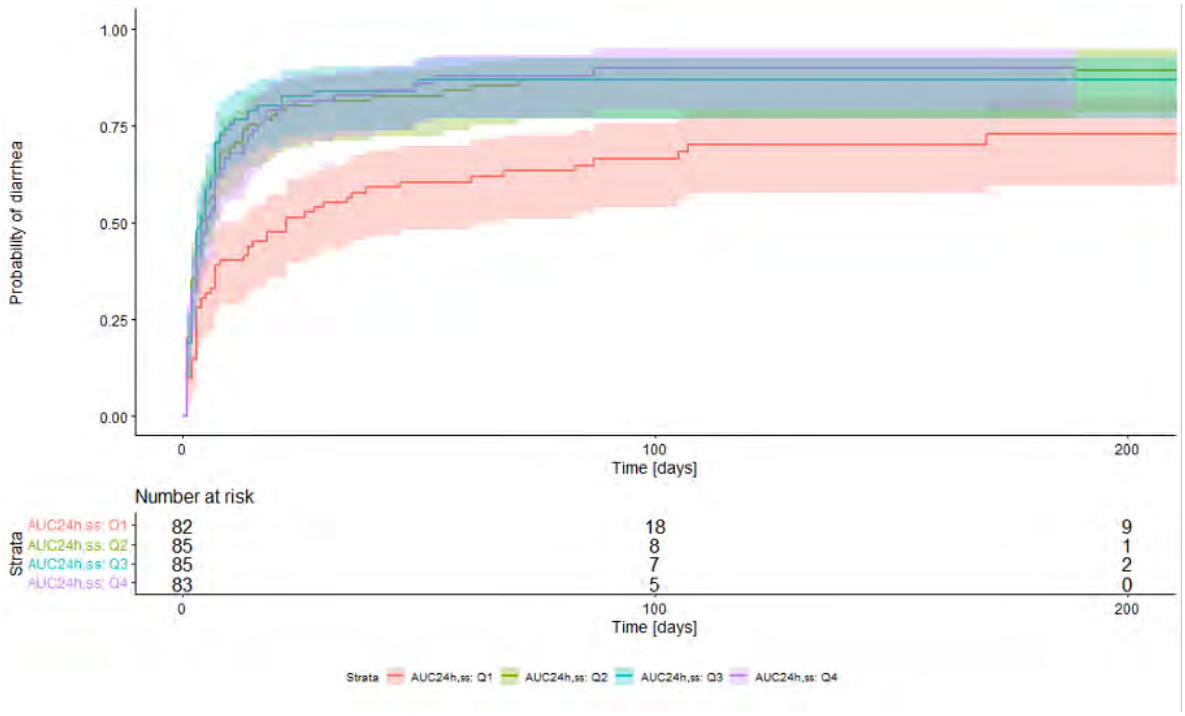
$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing; P05=5th percentile; P95=95th percentile; CI=confidence interval.
Note: A hazard ratio >1 indicates a higher risk for all grade diarrhea, whereas a hazard ratio <1 indicates a lower risk compared to the reference.
Source: B003834/Figure 10-23

$AUC_{24h,ss}$ の四分位群でグループ化した全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線は、$AUC_{24h,ss}$ が最も低い四分位群グループが他の四分位群グループと比べて明確に分離しており、$AUC_{24h,ss}$ が最も低い四分位群グループ以外の四分位群グループの曲線はほぼ重なっていることが示され、曝露量と全グレードの下痢の発現割合との間に E_{max} 型の関係があることが示唆された（図 2.7.2.2-10）。

$AUC_{24h,ss}$ の E_{max} 型の関係をベースライン共変量モデルに含めることで、モデルが改善された。図 2.7.2.2-9 に示すとおり、$AUC_{24h,ss}$ 分布の 5 パーセンタイルにある被験者でのハザード比〔ハザード比 0.462（95%CI：0.335～0.636）〕は、95 パーセンタイルにある被験者と比較して低かった。一方、$AUC_{24h,ss}$ が 95 パーセンタイルにある被験者の下痢発現リスクは、対象集団の中央値に相当する $AUC_{24h,ss}$ を有する被験者と比較して 23%のみ高かった〔ハザード比 1.23（95%CI：1.13～1.34）〕。この結果は、中央値を超える曝露量の被験者では下痢発現リスクは同様であることを示している。

被験者ごとの吸収速度定数を曝露－反応モデルに含めた場合でも、モデルの改善は有意でなく、吸収速度定数が低い（5 パーセンタイル）又は高い（95 パーセンタイル）被験者でのハザード比の 95%CI はいずれも 1 を含んだ（図 2.7.2.2-9）。

図 2.7.2.2-10　全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（曝露量四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile (Q) 1 to 4 represent an increase in BAY2927088 exposure at steady state. Q1 includes patients with the lowest exposure and Q4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 10-21

2.7.2.2.3.2.4　　グレード 3 以上の下痢

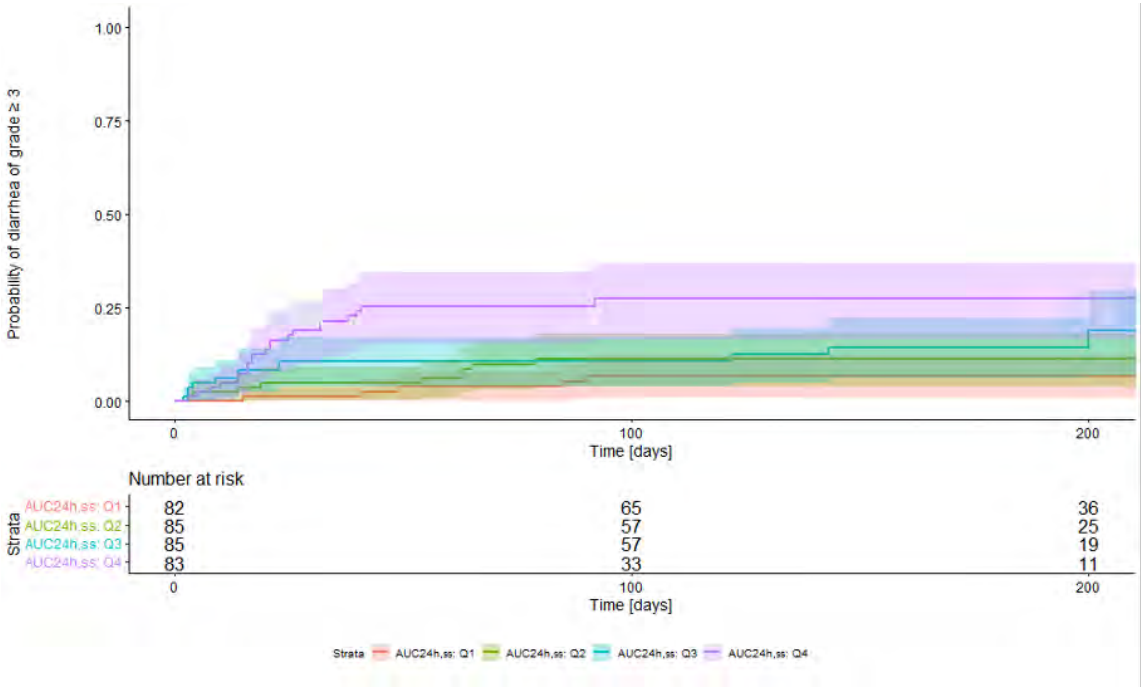
全グレードの下痢と同様に、$AUC_{24h,ss}$ の四分位群でグループ化したグレード 3 以上の下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線は、$AUC_{24h,ss}$ が最も低い四分位群グループは他の四分位群グループと比べて明確に分離しており、他の四分位群グループの曲線は大部分で重なっていた（図 2.7.2.2-11）。

年齢及び ECOG スコアがグレード 3 以上の下痢に統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認された。若年被験者（42 歳：5 パーセンタイル）は高齢被験者（77 歳：95 パーセンタイル）と比較してグレード 3 以上の下痢のリスクが低く、ECOG スコアが 1 の被験者は ECOG スコアが 0 の被験者と比較してリスクが低いことが示された（図 2.7.2.2-12）。

さらに、BAY 2927088 曝露量はグレード 3 以上の下痢と統計学的に有意に関連することが示された（図 2.7.2.2-12）。全グレードの下痢と同様に、5 パーセンタイルの曝露量を有する被験者は、95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者と比較して、グレード 3 以上の下痢のリスクが顕著に低かった〔ハザード比 0.328（95%CI：0.201～0.536）〕。一方、95 パーセンタイルの曝露量では、中央値と比較した場合のハザード比が 2.69 であることから、曝露－反応関係の線形相にあることが示された。

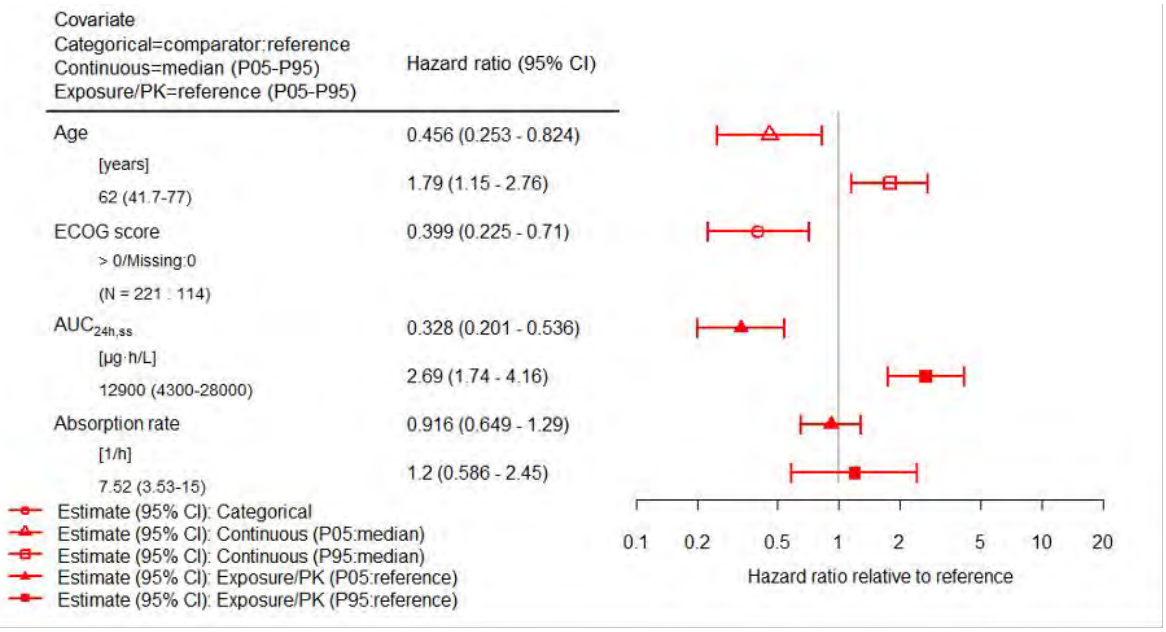
全グレードの下痢と同様に、吸収速度定数が低い（5 パーセンタイル）又は高い（95 パーセンタイル）被験者でのハザード比の 95%CI はいずれも 1 を含み、吸収速度定数とグレード 3 以上の下痢の間に統計学的に有意な関連は特定されなかった（図 2.7.2.2-12）。

図 2.7.2.2-11 グレード 3 以上の下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（曝露量四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile (Q) 1 to 4 represent an increase in BAY2927088 exposure at steady state. Q1 includes patients with the lowest exposure and Q4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 10-24

図 2.7.2.2-12 統計学的に有意な影響を及ぼすベースライン共変量及び BAY 2927088 曝露量に対するグレード 3 以上の下痢発現のハザード比



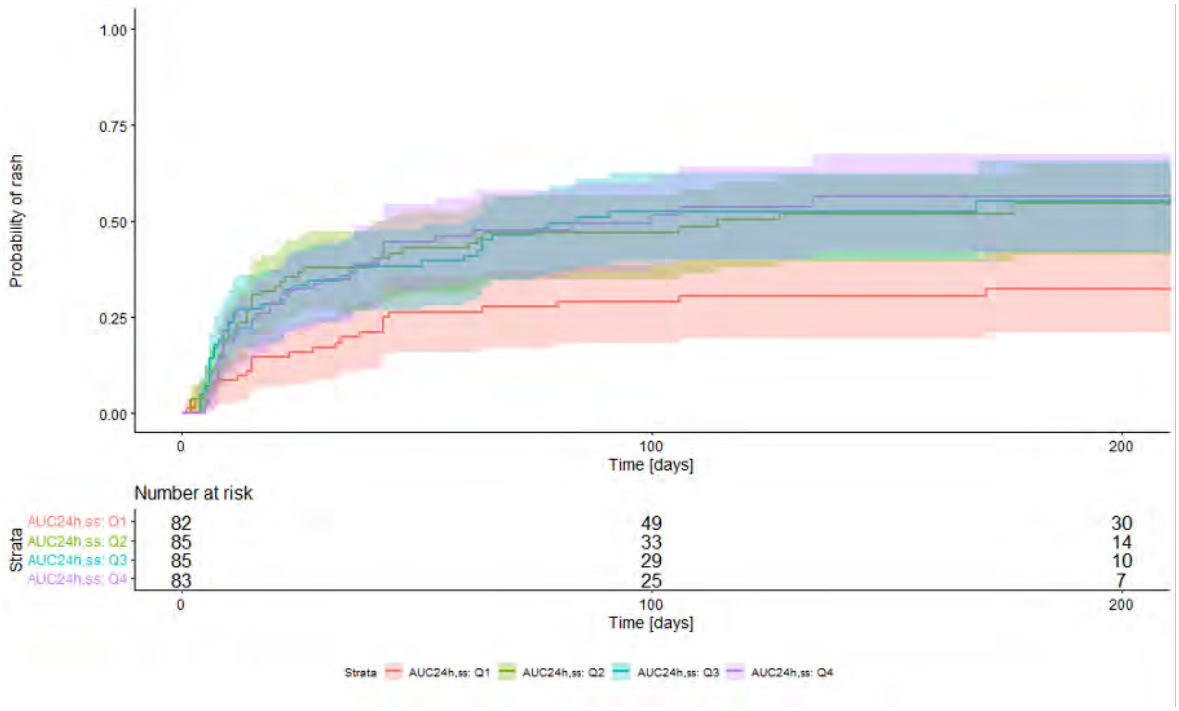
$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); P05=5th percentile; P95=95th percentile; CI=confidence interval.
Note: A hazard ratio >1 indicates a higher risk for diarrhea Grade ≥3, whereas a hazard ratio <1 indicates a lower risk compared to the reference.
Source: B003834/Figure 10-26

2.7.2.2.3.2.5　　全グレードの発疹

日本で組み入れられた 36 例は、日本以外の被験者と比較して全グレードの発疹のリスクが有意に低いことが示された〔ハザード比 0.511（95%CI：0.287～0.91）〕（図 2.7.2.2-14）。さらに、ベースラインで総ビリルビン濃度が高い（95 パーセンタイル）被験者は、総ビリルビン濃度が中央値である被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクが高かった〔ハザード比 1.6（95%CI：1.2～2.15）〕。

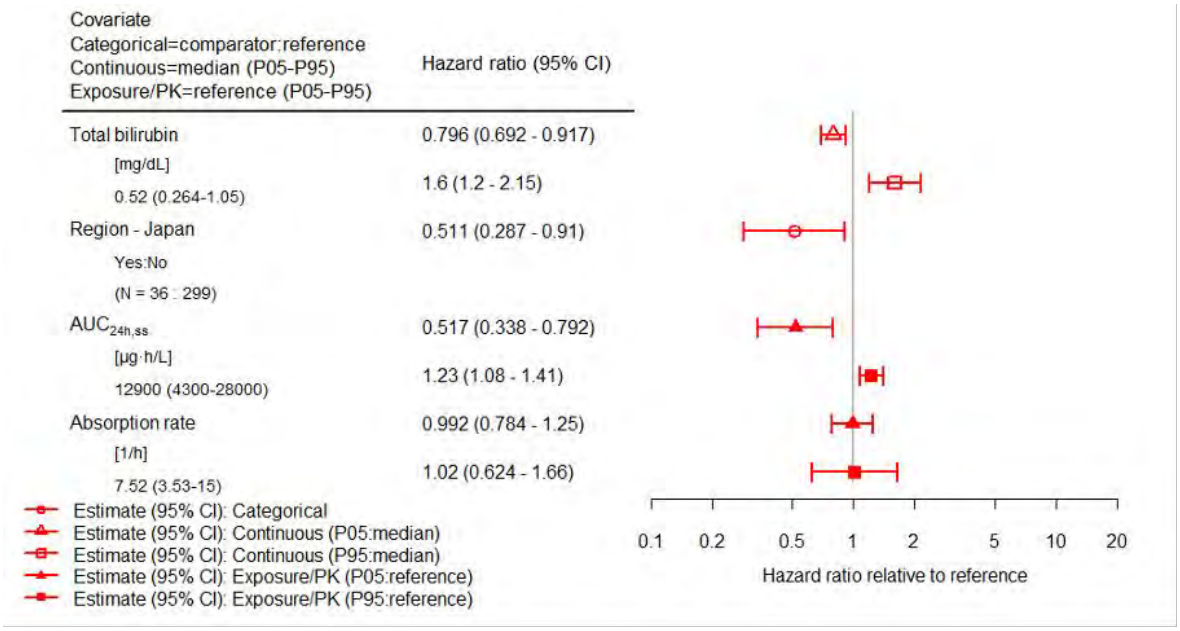
$AUC_{24h,ss}$ の四分位群でグループ化した全グレードの発疹の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（図 2.7.2.2-13）は、$AUC_{24h,ss}$ が高い四分位群と比較して $AUC_{24h,ss}$ が最も低い四分位群での発現割合が明らかに低く、曝露量と全グレードの発疹は E_{max} 型の曝露－反応関係であることが示された。$AUC_{24h,ss}$ の E_{max} モデルをベースライン共変量モデルに含めることで、曝露量と全グレードの発疹との間に統計学的に有意な関連が示され、曝露量の増加に伴いリスクは非線形的に増加した（図 2.7.2.2-14）。5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者と中央値に相当する曝露量を有する被験者を比較した際のハザード比は、それぞれ 0.517（95%CI：0.338～0.792）及び 1.23（95%CI：1.08～1.41）であった。全グレードの下痢で特定されたように、95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者における全グレードの発疹の発現割合は、対象集団の中央値に相当する曝露量を有する被験者と比較して、23%のみ増加し、中央値を超える曝露量では全グレードの発疹のリスクが同様であることが示された。

図 2.7.2.2-13　全グレードの発疹の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（曝露量四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile (Q) 1 to 4 represent an increase in BAY2927088 exposure at steady state. Q1 includes patients with the lowest exposure and Q4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 10-30

図 2.7.2.2-14　統計学的に有意な影響を及ぼすベースライン共変量及び BAY 2927088 曝露量に対する全グレードの発疹発現のハザード比

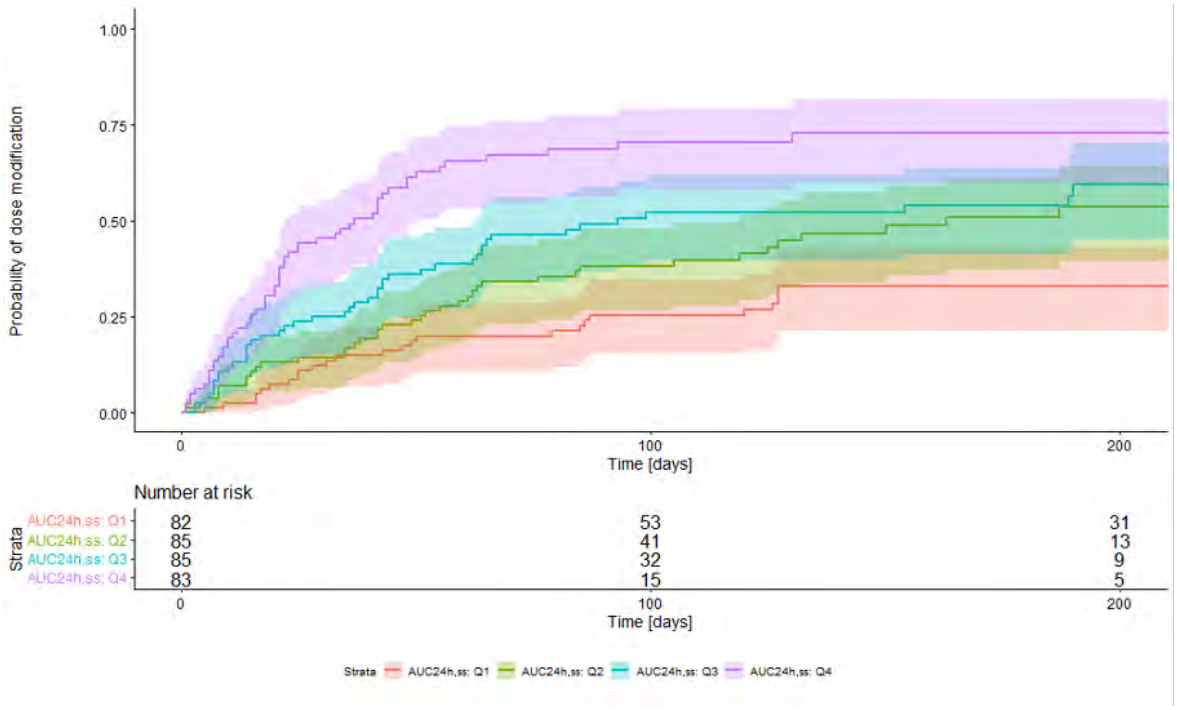


$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); CI=Confidence interval; P05=5th percentile; P95=95th percentile
Note: A hazard ratio >1 indicates a higher risk for all grade rash, whereas a hazard ratio <1 indicates a lower risk compared to the reference.
Source: B003834/Figure 10-32

2.7.2.2.3.2.6　　用量調節に至った TEAE

白人被験者の用量調節に至った TEAE の発現割合は、白人以外の被験者と比較して有意に高かった〔ハザード比 2.01（95%CI：1.45～2.78）〕（図 2.7.2.2-16）。同様に、便秘の治療薬を使用した被験者でも用量調節に至った TEAE の発現割合は高かった〔ハザード比 2.08（95% CI：1.53～2.82）〕。便秘の治療薬は消化管運動を増加させ、下痢の感受性を高める可能性があるが、この共変量は全グレード又はグレード 3 以上の下痢の曝露－反応関係において特定されなかったため、この所見は他の要因と交絡している可能性もあった。また、体重が 54kg 以下の被験者では、用量調節に至った TEAE の発現割合は高かった。他の統計学的に有意な共変量と同様に、この影響も他の要因と交絡している可能性があった。

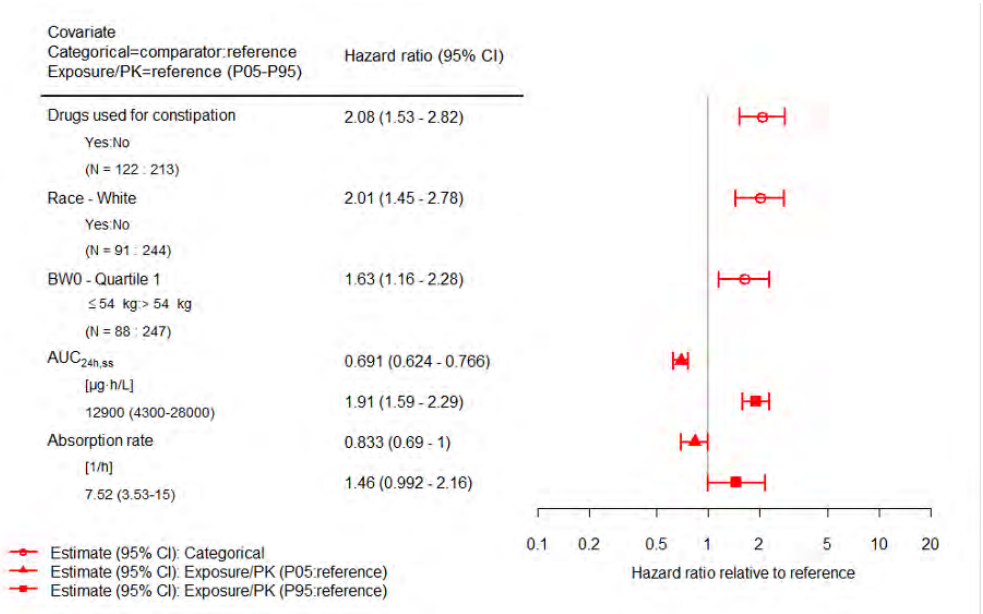
図 2.7.2.2-15　用量調節に至った TEAE の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（曝露量四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile (Q) 1 to 4 represent an increase in BAY2927088 exposure at steady state. Q1 includes patients with the lowest exposure and Q4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 10-27

用量調節に至った TEAE の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線では、$AUC_{24h,ss}$ の四分位群間で明らかな分離が示され、$AUC_{24h,ss}$ が最も低い四分位群（Q1）から最も高い四分位群（Q4）の順に TEAE の発現割合が上昇した。その結果、統計学的に有意な影響を及ぼすベースライン共変量に加えて曝露量も有意な影響を及ぼすことが判明し、曝露量の増加に伴い用量調節に至った TEAE の発現割合が上昇することが示された。曝露量の中央値に対する 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルにおけるハザード比はそれぞれ 0.691（0.624～0.766）及び 1.91（1.59～2.29）であった。一方、CL/F 及び吸収速度定数はいずれも統計学的に有意な関連を示さなかった（$p<0.01$）。

図 2.7.2.2-16　統計学的に有意な影響を及ぼすベースライン共変量及び BAY 2927088 曝露量に対する用量調節に至った TEAE のハザード比



$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); CI=Confidence interval; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile
Note: A hazard ratio >1 indicates a higher risk for dose modifications due to TEAEs, whereas a hazard ratio <1 indicates a lower risk compared to the reference.
Source: B003834/Figure 10-29

結論

- 治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価に基くと、*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者は、他の変異陽性の被験者と比較して ORR が約 3～4 倍高く、変異の種類が ORR に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。
- 全被験者の解析では、ORR は男性被験者で有意に低かったが、*HER2* 遺伝子変異陽性の被験者における解析においては男性被験者の ORR に有意な低下は認められなかった。検討した他のベースライン共変量のいずれも ORR に対して影響を示さなかった。
- 治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価のいずれにおいても、曝露量と ORR との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。
- *HER2* 遺伝子変異陽性の被験者では、曝露量及び BTR との間に統計学的に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い BTR がより顕著になることが示された。曝露量範囲の上限に近づくにつれて、BTR は約-60%の最大減少に達する傾向があった。しかし、グループ D 及びグループ D1 におけるほとんどの推定曝露量は曝露－反応関係の線形相の範囲内であった。事前に規定したベースライン共変量は、BTR に対して統計学的に有意な影響を示さなかった。
- 曝露量の増加に伴い、全グレードの下痢の発現割合は統計学的に有意に上昇した。日本で組み入れられた被験者は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの下痢のリスクが有意に高かった。
- 曝露量とグレード 3 以上の下痢発現に統計学的に有意な関連がみられた。若年被験者及び ECOG スコアが 1 の被験者は、高齢被験者及び ECOG スコアが 0 の被験者と比較して、グレード 3 以上の下痢のリスクが低かった。
- 曝露量と全グレードの発疹発現に統計学的に有意な関連がみられた。日本で組み入れられた被験者は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクが低かった。また、

ベースラインで総ビリルビン濃度が高い被験者は、総ビリルビン濃度が中央値である被験者と比較して全グレードの発疹のリスクが高かった。

- 曝露量の増加に伴い、用量調節に至った TEAE の発現割合は有意に上昇した。白人被験者、便秘の治療薬を使用した被験者、及び体重が 54kg 以下の被験者では、用量調節に至った TEAE の発現割合が高かった。
- 吸収速度定数は、曝露－反応解析で評価した有効性及び安全性パラメータのいずれにも影響せず、10mg 錠の原薬の固体状態が水和物 1 Mod. A から Mod. I に完全に変更され、吸収速度が速くなった場合においても、安全性及び有効性に影響を与えないことが示された。

2.7.2.2.3.3 濃度－QTc 解析を含む心機能の安全性リスク評価（CPMX50213）

標題：試験 21607 での BAY 2927088 の心機能の安全性リスク評価及び濃度－QTc 解析

参照項目：5.3.3.5.3 B003828

目的

主要目的

試験 21607 の血漿中 BAY 2927088 濃度と QTcF の関係を事前に規定した混合効果モデル解析で評価する。

- ΔQTc（ベースラインからの変化量）の平均値及び 90%CI を推定する。

副次的目的

1. 治療に伴う心拍リズム及び形態的な心電図所見（T 波及び U 波の形態異常を含む）を心臓専門医の判定を用いて評価する。
2. BAY 2927088 が他の心電図パラメータ（RR、心拍数、PR、QRS、及び QTc 間隔）に及ぼす影響を探索する。
   - 心電図パラメータの個別の絶対値の増加及びベースラインからの変化に及ぼす BAY 2927088 の影響を探索する。

データ

試験 21607 では、スクリーニング時、C1D1 の投与前、投与 1、2、6 及び 24 時間後、C1D8 の投与前、C1D15 の投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に、12 誘導心電図を 3 回測定した。心電図及びバイタルサインは、可能であれば各時点の PK 検体採取前に測定し、可能でない場合は PK 検体採取後、仰臥位又は横臥位で約 5～10 分間の休息後に測定した。C2D1、C3D1 及び C5D1 の投与前及び投与 2 時間後にも PK 検体を採取し、心電図を測定した。心電図の解析には、心電図中央分析施設で分析されたデータのみを使用した。

方法

濃度－QTc 解析は、Garnett らにより報告された線形混合効果モデルアプローチ[8)]に可能な限り従った。心拍数に対する BAY 2927088 の臨床的に重要な影響は認められず、QTcF が使用可能であることから、このモデルアプローチは BAY 2927088 の濃度－QTc 解析に妥当であると考えられた。BAY 2927088 の血漿中濃度の変化と QTcF の変化にヒステリシス傾向は認められず、BAY 2927088 の血漿中濃度とΔQTcF との間に線形の関連が認められた。固定効果として検体採取時間及びベースラインにおける被験者ごとの QTcF と全被験者の QTcF の平均値の差を線形混合効果モデルに含めた[8)]。

結果

濃度－QTc 解析

234 例の C1 における血漿中濃度とΔQTcF データに基づくと、BAY 2927088 の血漿中濃度とΔQTcF との間に、BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴う統計学的に有意なΔQTcF の増加が示され（図 2.7.2.2-17）、その傾きは 0.00186〔0.0007959～0.002921（90%CI）〕ms/[μg/L]であった。

BAY 2927088 を 20mg BID で 21 日間反復投与したときの C_{max} の幾何平均値（5 パーセンタイル、95 パーセンタイル）は 874（490、1696）μg/L であり（表 2.7.2.2-29）、この血漿中濃度における予測されたΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms[8)]を大きく下回った。試験 21607 で観察された血漿中濃度の最高値（3519μg/L）は、BAY 2927088 を 20mg BID 投与後の C_{max} の幾何平均値の約 4 倍であるが、この血漿中濃度においてもΔQTcF の 90%CI の上限は 20ms に達しなかった。また、1 日用量 80mg までの用量においては、ΔQTcF の平均値は 10ms を大きく下回った。

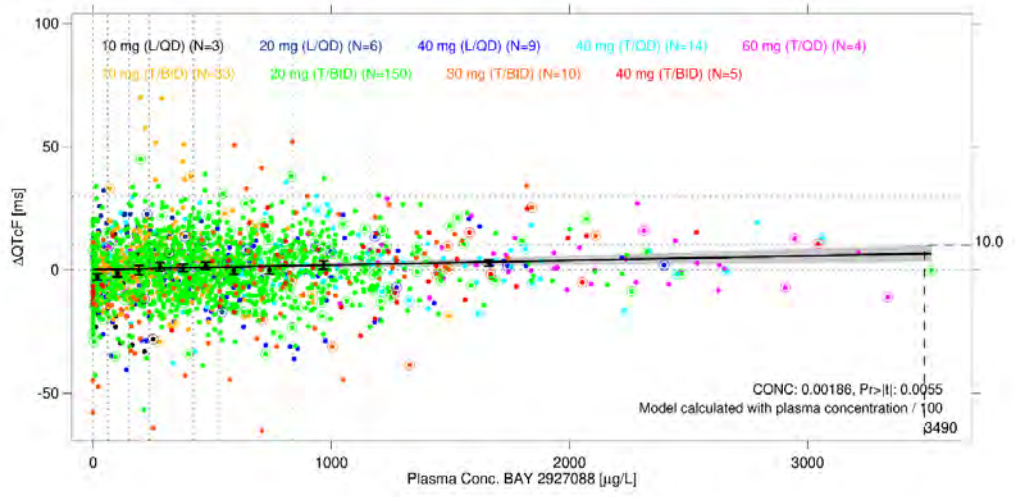
心臓専門医の評価と中心傾向分析

心臓専門医の評価及び中心傾向分析は 252 例の心電図データに基づいて実施した。心臓専門医の評価に基づくと、心拍リズム及び形態的な心電図所見に関連するパラメータに対して BAY 2927088 は臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。なお、BAY 2927088 は心拍数に影響を及ぼさないか、最大でもベースラインと比較して毎分 5 拍未満の小さな減少を示した。この減少はベースライン時と他の測定時の心電図の記録手順の違いに起因していると考えられる。

BAY 2927088 の濃度の上昇に伴ってΔPR が統計学的に有意に増加したものの、この増加は心拍数の減少に部分的に起因しており、臨床的に重要でないと考えられる。

用量や経過時間によらず、BAY 2927088 による心室脱分極（QRS）時間を延長する一貫した影響は認められなかった。

図 2.7.2.2-17　試験 21607 のサイクル 1 における BAY 2927088 血漿中濃度とベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）



CONC: Slope of the linear C-QTcF relationship; Pr>|t|: p-value for the calculated slope Dotted line, horizontal: ΔQTcF=0 or +10 ms; dotted lines, vertical: decile limits of the plasma concentration; Black vertical lines with whiskers: decile values (± 90% CI) of the ΔQTcF plotted at mean plasma concentration of the respective decile. Colored dots: observed ΔQTcF colored by study group. Open colored circles: observed ΔQTcF at maximum plasma concentration of each participant; Solid black line and grey shaded area: Model estimated ΔQTcF with 90% CI.
Source: B003828/Figure 5-4

結論

- 濃度－QTc 解析、心臓専門医の評価並びに PR、QRS、RR 及び QT の中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 の治療に伴う心血管イベントのリスクは、心電図データから観察される限り低いと考えられた。
- BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴って ΔQTcF は統計学的に有意に増加した。
- BAY 2927088 を 20mg BID で 21 日間反復投与したときの C_{max}（874 μg/L）において、予測された ΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回った。試験 21607 で観察された血漿中濃度の最高値（3519 μg/L）は、BAY 2927088 を 20mg BID 投与後の C_{max} の幾何平均値の約 4 倍であるが、この血漿中濃度においても ΔQTcF の 90%CI の上限は 20ms に達しなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の要約

2.7.2.3.1.1 吸収

BAY 2927088 の生物薬剤学的特性の詳細は 2.7.1 に示した。

BAY 2927088 は *in vitro* で、高い透過性を示すことが認められ（2.6.4.7.2.1）、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質である（2.6.4.7.2.2）。健康被験者に BAY 2927088 40mg を LSF として単回投与したとき、投与量の 14%及び 1.34%が未変化体としてそれぞれ糞中及び尿中から回収され（2.7.2.3.1.4）、吸収率は 85%以上であった。このことから、BAY 2927088 の透過性が高く、排出トランスポーターの P-gp 及び BCRP は BAY 2927088 の吸収に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆される。トランスポーターに対する基質特性の詳細については、2.6.4.7.2.2 に示した。

試験 21607 で、BAY 2927088 20mg を錠剤として食後に経口投与したとき、約 2 時間後（範囲：0.5～8.2 時間）に C_{max} に達した（表 2.7.2.2-24）。母集団薬物動態解析から予測された t_{max} は、1.54 時間（CV：34%）であった。母集団薬物動態解析では、LSF の吸収速度定数は錠剤と比較して 49%高かった。

試験 21607 で、LSF を対照として 20mg 錠の F1 を探索的に評価した結果、C_{max} 及び AUC(0-24)の幾何平均値の比はそれぞれ 2.27 及び 1.55 であった。この結果は、LSF の F1 が錠剤より 36%低いことを示した母集団薬物動態解析の結果と一貫している。10mg 錠（6 錠）及び 20mg 錠（3 錠）における F1 評価では、両製剤間で同程度の C_{max} 及び AUC(0-24)が示され（2.7.1.2.1 及び 2.7.1.3.2）、また、錠剤の力価は母集団薬物動態解析での PK に対して統計学的に有意な影響を与えないことが確認され、両者の力価の同等性を支持する結果であった。

BAY 2927088 は強い pH 依存性の溶解性を示す親油性塩基性化合物である。BAY 2927088 は酸性条件下ではプロトン化陽イオンとしてわずかに水性溶媒に溶解するが、遊離塩基は中性条件下では溶解しない。BAY 2927088 は pH 依存性溶解性を示すものの、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールの反復投与下（40mg QD）で BAY 2927088 20mg（10 mg錠×2、試験 22253）を単回投与したとき、BAY 2927088 の曝露量に臨床的に意味のある影響はなかった（2.7.1.2.2 及び 2.7.1.3.4）。このことは、BAY 2927088 及び制酸薬（例えば、プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬及び局所性制酸薬）の併用投与が可能であることを示している。

BAY 2927088 20mg（10mg 錠×2）を低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したとき、空腹時と比較してそれぞれ C_{max} の平均値はそれぞれ 27.8%又は 55.7%低下し、t_{max} の中央値は空腹時では約 1 時間であったが、低脂肪・低カロリー食摂取下では約 2 時間に遅延し、高脂肪・高カロリー食摂取下では約 4 時間に遅延した。また、AUC は空腹時と比較してそれぞれ 16.1%又は 27.6%減少した（2.7.1.2.2 及び 2.7.1.3.3、試験 22253）。高脂肪 ・高カロリー食摂取下では、低脂肪・低カロリー食摂取下と比較して、AUC の平均値は 14%減少し、Cmax は 39%低下した。胃腸障害の有害事象のリスクを低下させるために、BAY 2927088 の食後投与が推奨され、臨床試験では BAY 2927088 を食後に投与することとした。試験 22253 の結果より、食事の種類（低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食）による曝露量の違いは小さいことが示された。

2.7.2.3.1.2 分布

参照項目：2.6.4.4.1.1
2.6.4.4.1.2

分布容積

試験 21607 で BAY 2927088 20mg を軽食摂取下に経口投与したときの V_z/F の幾何平均値は 28.1L（CV：42.2%、表 2.7.2.2-24）であった。母集団薬物動態モデルに基づく V_z/F は 30L（CV：31%）と推定された。マスバランス試験で認められた著しく高い V_z/F は、試験 21607 と比較して観察期間が長かったことによると考えられる。

タンパク結合

In vitro タンパク結合試験（2.6.4.4.1.1）では、BAY 2927088 の血漿タンパク結合は中等度であり、非結合型分率（f_u）は 4.7%、ヒト血漿タンパク結合率は 95.3%であった。臨床用量範囲において、血漿タンパク結合は薬物濃度に依存しなかった。BAY 2927088 はヒト血清アルブミン（HSA）、高比重リポタンパク（HDL）及びα1‐酸性糖タンパク（AGP）に対する f_u はそれぞれ 20.7%、22.5%及び 26.1%であった（2.6.4.4.1.1）。

ヒト血漿中では、代謝物 M1 のタンパク結合は中等度であり、f_u は 1.9%、すなわちヒト血漿タンパク結合率は 98.1%であった。M1 は AGP 及び HSA に対して高い結合率を示し、f_u はそれぞれ 6.31%及び 8.37%であった（2.6.4.4.1.2）。

分配

In vitro での BAY 2927088 の血液/血漿中濃度比は 1 未満であり、124～1,215μg/L の濃度範囲で 0.64、8,745～9,784μg/L の濃度範囲で 0.84 であった（2.6.4.4.1.1）。マスバランス試験（試験 22249）では、AUC の幾何平均値に基づく総放射能の血液/血漿中濃度比は 0.61 であった（2.7.2.2.1.1）。これらは、BAY 2927088 が血球よりも血漿タンパクに多く結合していることを示している。M1 の分配は濃度依存的（100～1,000μg/L で 0.73、10,000μg/L で 0.91）であり、10,000μg/L では血液及び血漿中の M1 濃度は、おおむね同程度であった（2.6.4.4.1.2）。

臓器及び組織分布

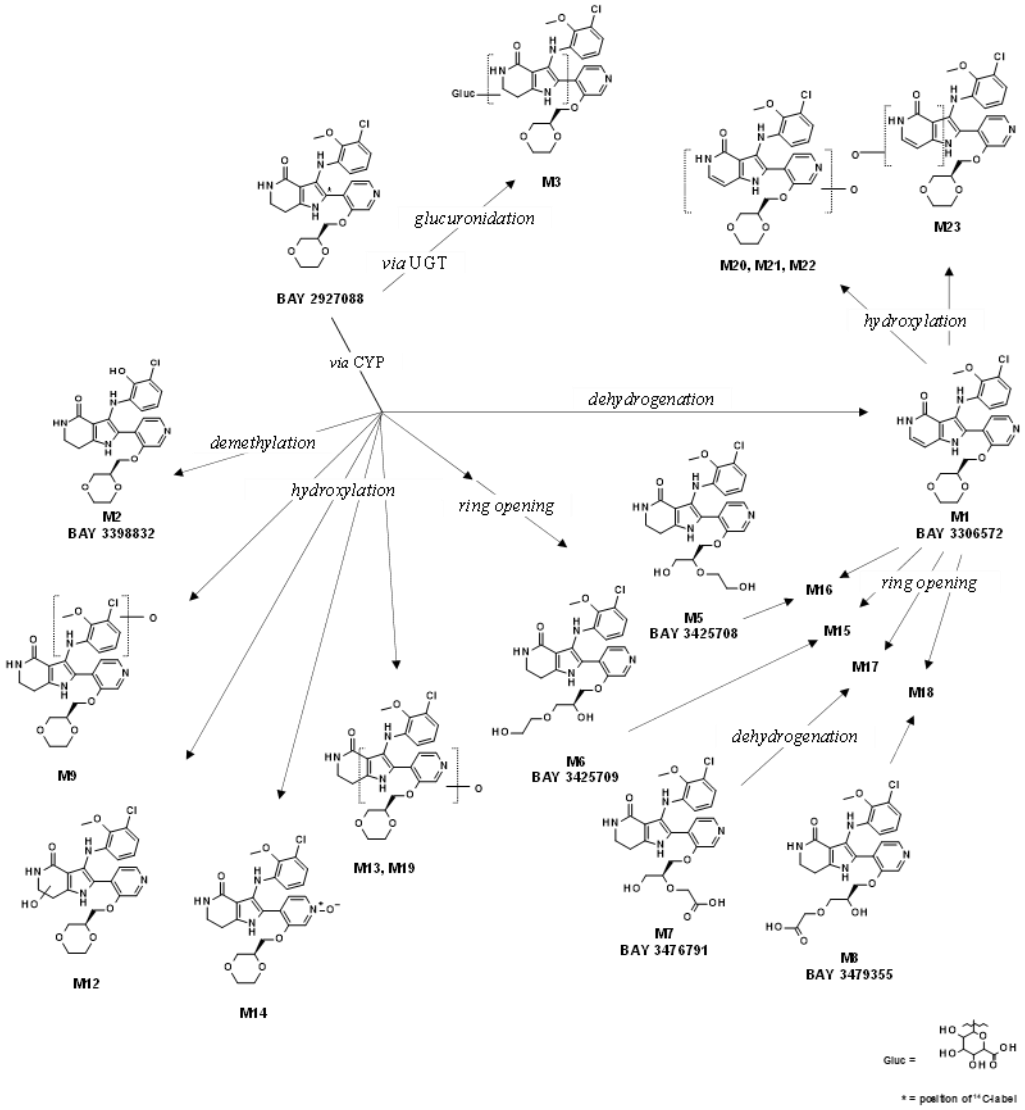
BAY 2927088 の分布をラットで検討した結果、体内に広く分布するが、脳への移行性は非常に低く、精巣への移行性は中程度で（2.6.4.4.2.1）、胎児組織への曝露はほとんど又は全く認められなかった（2.6.4.4.2.2）。[^{14}C]-BAY 2927088 由来の放射能が授乳中のラットの乳汁中に検出された（2.6.4.5.3）。

2.7.2.3.1.3 代謝

参照項目：4.2.2.4.4 B003788
2.6.4.7.1.1 PH-42662

ヒト肝細胞を用いて、BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の代謝を *in vitro* で検討した（2.6.4.5.1）。また、試験 22249 では、健康被験者を対象に[^{14}C]-BAY 2927088 の代謝を *in vivo* でも検討し、本試験で得られた *in vivo* 代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1 ヒトでの in vivo 代謝経路（試験 22249）



Source: B003788/Figure 1-1

In vitro 試験（PH-42662）、ヒトマスバランス試験（2.7.2.2.1.1）及び臨床 DDI 試験（2.7.2.3.1.9.2.1）の結果から、BAY 2927088 は主に代謝により消失し、主な代謝酵素は CYP3A4 であることが示された。

ヒトマスバランス試験（試験 22249）では、未変化体である BAY 2927088 が血漿中の平均放射能の 59.3%を占めていることが示された（2.7.2.2.1.1）。さらに、総曝露量の 38.5%に相当す

る主要な代謝物として脱水素代謝物 M1 が検出され、次いで、総放射能の 2.4%を占める代謝物として、グルクロン酸抱合代謝物 M3 が検出された。脱メチル化代謝物 M2 及び脱水素化グルクロン酸抱合代謝物 M4 が少量検出された。微量の代謝物（M5、M6、M8、M10 及び M12～M16）が、血漿中で定性的に検出された。

医薬品規制調和国際会議（ICH）M3（R2）によれば、代謝物は全身曝露量の 10%超で寄与する場合、主要な代謝物と考えられる。この定義より、代謝物 M1 は BAY 2927088 の主要なヒト血漿中代謝物と考えられる。ヒト血漿中のその他の代謝物はいずれも微量の代謝物である。M1 は、BAY 2927088 と比較して、血漿タンパク結合率が高く（M1：98.1%、BAY 2927088：95.3%、2.7.2.3.1.2）、その阻害活性は未変化体と比較して、評価された *EGFR/HER2* 変異体のほとんどで概して弱かった（2.6.2.2.1.2.1、2.6.2.2.1.2.3 及び 2.6.2.2.1.5.1）。全身曝露量、阻害活性及び PK 特性に基づくと、M1 が BAY 2927088 の臨床活性に大きく寄与する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.1.4 排泄

参照項目：4.2.2.4.4 B003788
5.3.1.1.1 B003319

BAY 2927088 をヒトに経口投与したとき、BAY 2927088 は主に CYP3A4 を介した代謝により血漿中から消失した。BAY 2927088 20 mgの単回投与後の BAY 2927088 の $t_{1/2}$ の平均値は約 5～6 時間であった。M1 の $t_{1/2}$ の平均値は約 10 時間であった（試験 22253、表 2.7.1.2.2-3）。母集団薬物動態解析より、試験 21607 における $t_{1/2}$ の推定値は 8.35 時間（CV：32.57%）であった。

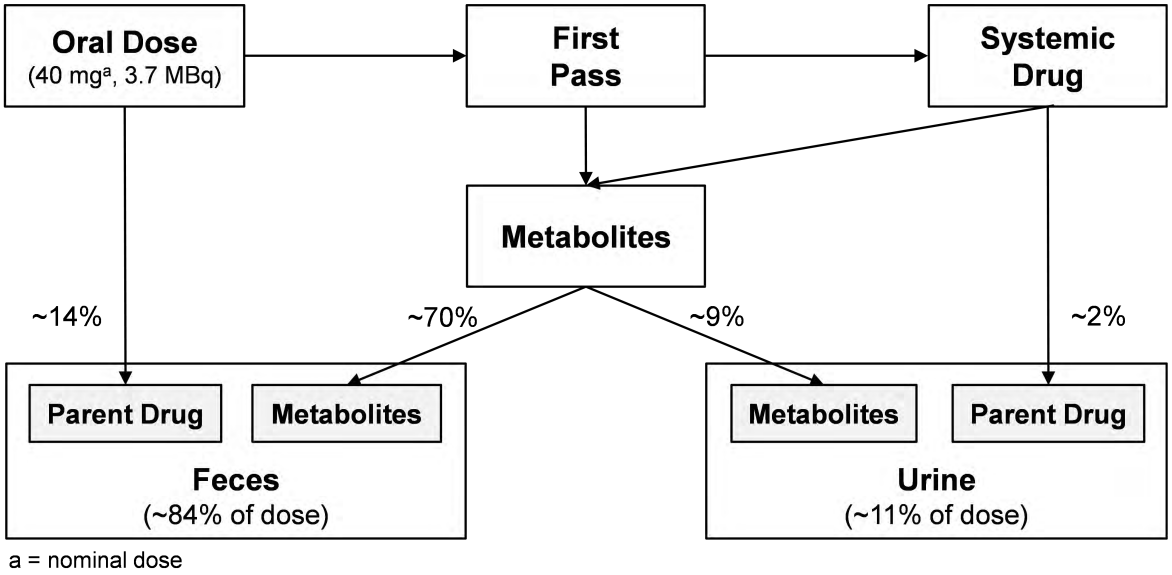
試験 21607 での経口投与時の CL/F の幾何平均値は 3.6L/h(CV：55.2%）であり、範囲は 0.94～12.5L/h であった（表 2.7.2.2-24）。母集団薬物動態解析による CL/F の推定値は 3.1L/h（CV：38%)であった。

男性被験者 8 例に[^{14}C]-BAY 2927088 を経口投与したとき、投与 3 日後までの総回収率（尿中＋糞中）の平均値は 81.2%（範囲：53.3～93.3）であった。投与 14 日後までの総回収率の平均値は、投与放射能の 94.1%（範囲：89.3～96.9%）であり、ほぼすべての投与放射能が回収された（試験 22249、2.7.2.2.1.1、B003319/Table 8.4/26）。代謝物解析に基づく放射能排泄を図 2.7.2.3-2 に示す。

投与放射能の大部分〔83.6%（範囲：80.3～87.0%）〕は糞中に排泄され（B003319/Table 8.4/25）、主に酸化代謝物 M1（16.5%）、ヒドロキシル化及び開環代謝物 M5（4.12%）、脱メチル化代謝物 M2（3.53%）並びにクロマトグラフィーで分離されなかった酸化代謝物 M7、M17、M18、M21 及び M22（合計で 11.5%）として回収された（2.6.4.5.2.2.1、B003788/Table 6-8）。さらに酸化代謝物 M6、M12、M13、M15、M19、M20 及び M23 が検出され、いずれも投与放射能の 3.48%以下であった（合計で 11.5%）。未変化体である BAY 2927088 は投与放射能の 14.0%であった。糞中放射能の大部分は投与 3 日後以内に回収された（投与放射能の 71.4%）。

尿中には、投与 14 日後までに投与放射能の 10.4%（範囲：9.00%～11.8%）が回収され、M3 が主要な代謝物（投与放射能の 1.72%）であった（B003319/Table 8.4/24、2.6.4.5.2.2.1、B003788/Table 6-6）。未変化体である BAY 2927088 は尿中に微量（投与放射能の 1.34%）しか検出されなかった。いくつかの代謝物（M1、M4、M5、M10、M12、M14 及び M20）が検出されたが、いずれも投与放射能の 0.7%以下であった。尿中放射能の大部分（投与放射能の 9.3%）は投与 2 日後以内に回収された。

図 2.7.2.3-2 ヒトでの生体内変換経路（試験 22249）



Source: B003788/Figure 1-1

2.7.2.3.1.5 用量及び時間依存性

2.7.2.3.1.5.1 用量比例性

LSF として 1 日用量 10、20 及び 40mg、又は錠剤として 1 日用量 20、40、60 及び 80mg を投与したとき、BAY 2927088 の曝露量は用量に依存して増加した（表 2.7.2.2-23、5.3.5.2.1 B003047/Figures 8.4.2/12 to 8.4.2/16）。母集団薬物動態解析により、BAY 2927088 の PK は評価した 1 日用量 10～80mg の範囲で線形であることが確認された（2.7.2.2.3.1）。

2.7.2.3.1.5.2 時間依存性

BID 投与後、約 3 日以内に曝露量は定常状態に達した。反復投与後の 20 mg BID 投与での蓄積比は 1.65 であった（表 2.7.2.2-25）。単回投与後の $t_{1/2}$ が 5～6 時間であること及び投与間隔から予想されたとおり、蓄積比は低かった。

母集団薬物動態解析の結果、試験 21607 のデータからは BAY 2927088 の PK の時間依存性は否定できないが、PK の時間依存性による曝露量の低下は生物学的同等性評価基準の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.2.3.1.6 個体内及び個体間の変動

試験 21607 で、BAY 2927088 20mg を BID 投与したときの定常状態での BAY 2927088 の曝露量〔AUC(0-12)〕の被験者間変動は 50.2%であった（表 2.7.2.2-25）。これは、母集団薬物動態解析において、20mg BID を 21 日間投与したときの予測された曝露量〔AUC(0-24)〕の被験者間変動が 51%であったことと一貫していた（表 2.7.2.2-29）。

PK 検体は試験中の異なる日の採取にもかかわらず、試験 21607 のデータに基づく母集団薬物動態解析では、見かけのクリアランス（CL/F）などの母集団薬物動態モデルパラメータの個体内変動は確認できず、曝露量の個体内変動に関する定量的データは得られていない。

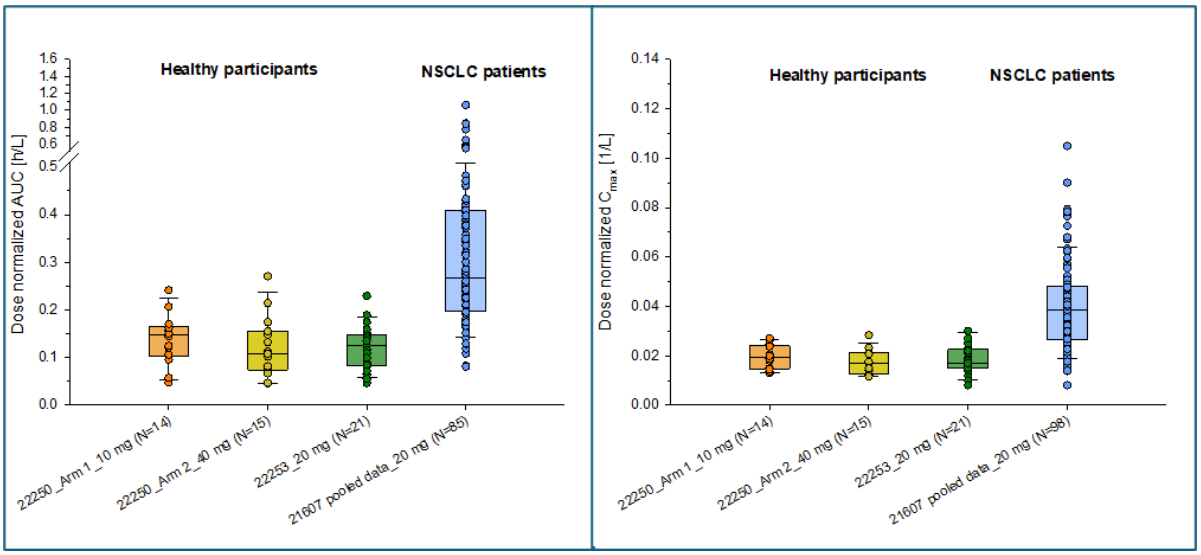
2.7.2.3.1.7　　対象集団における薬物動態

参照項目：5.3.3.5.3 B003828
5.3.3.4.1 B003320

EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者（試験 21607）及び健康被験者（試験 22250 及び試験 22253）での用量補正した BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の比較を図 2.7.2.3-3 に示す。

EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者での BAY 2927088 単回投与後の曝露量は、健康被験者の曝露量の約 2 倍であった。癌患者における体組成（体重、筋肉量及び脂肪分布）の変化、臓器機能の障害、併用薬の使用頻度の高さなどの要因により、健康被験者よりも曝露量が高くなったと考えられた。

図 2.7.2.3-3　健康被験者及び癌患者での用量補正した BAY 2927088 の AUC（AUC/D）及び C_{max}（C_{max}/D）



Note: Box: 25th to 75th percentile, horizontal solid line: median, whiskers (error bars): 10th to 90th percentile, circles: individual values.
Source: B003047/Table 8.4.2/1, B003320/Table 8.4/13 and 8.4/17, B003323/Table 8.4/9

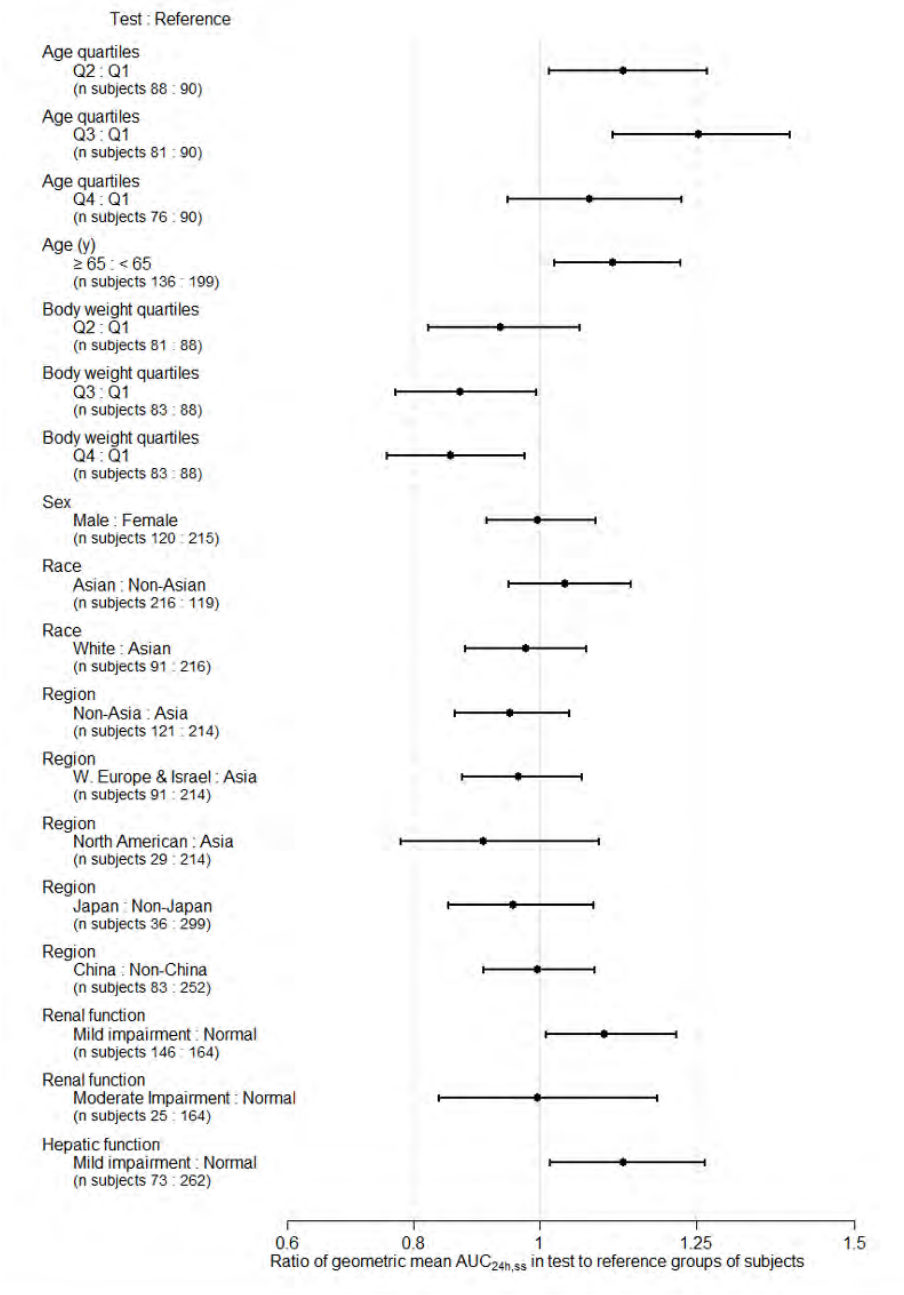
2.7.2.3.1.8　　特別な集団

参照項目：5.3.3.5.1 B003829
5.3.3.5.2 B003834

本項での安全性解析は、評価可能な PK データを有する被験者のみを対象としたため、被験者数及び発現割合は、2.7.4.1.1.2.1 に示した試験 21607 の SAF 全体での安全性解析の結果とは、わずかに異なっている。

内因性要因（年齢、性別、人種、体重、腎機能及び肝機能）に基づく特別な集団及び参照集団における BAY 2927088 の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕の比のフォレストプロットを図 2.7.2.3-4 に示す。曝露量比は、各集団の被験者が 10 人以上の場合にのみ計算した。曝露量比は、すべて 0.80～1.25 の生物学的同等性評価基準の範囲内にあり、参照集団に対する 25%超の統計学的な有意差は認められなかったが、有効性及び安全性に関する潜在的な差として曝露量比を評価した。

図 2.7.2.3-4 BAY 2927088 20mg BID 投与後の AUC 比のフォレストプロット（内因性要因別）



$AUC_{24h,ss}$=Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing); n=Number of participants; Q1–Q4=Participants are grouped in 4 equally sized bins, Q1 includes participants with the lowest values and Q4 includes patients with the highest values; W.=Western
The symbols show the ratio of the geometric mean $AUC_{24h,ss}$ between test to reference group and the error bar shows the 90% confidence interval, calculated using a bootstrap approach.
Source: B003829/Figure 8-4

2.7.2.3.1.8.1 高齢者

年齢は、母集団薬物動態解析において有意な共変量ではなかった。試験 21607 の被験者集団の年齢別での曝露量分布を示すために、4 つの年齢群別に曝露量を解析した。年齢の増加に伴って

BAY 2927088 の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕が増加し（表 2.7.2.3-1）、年齢が最も低い四分位群（54 歳以下）の曝露量に対する Q2 群（54 歳超～62 歳以下）及び Q3 群（62 歳超～69 歳未満）の曝露量比はそれぞれ 1.13 及び 1.25 であり、統計学的な有意差が認められた。しかし、年齢が最も高い四分位群（69 歳以上）の被験者は、年齢が最も低い四分位群（54 歳以下）の被験者と同程度の曝露量を示した。

表 2.7.2.3-1 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の要約統計量（年齢の四分位群別）

Age group (years)	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Q1 (≤54)	90	11640	6178	26760	51.99	Reference
Q2 (54–62)	88	13160	6666	29350	46.27	1.134 (1.015-1.266)
Q3 (62–69)	81	14600	8104	29040	47.33	1.253 (1.116-1.398)
Q4 (≥69)	76	12580	6175	29580	54.49	1.08 (0.9496-1.226)

[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-5

同様に、2 つの年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）の解析では、BAY 2927088 の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕の幾何平均値は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高く（曝露量比：1.1）、統計学的な有意差が認められた（表 2.7.2.3-2）。

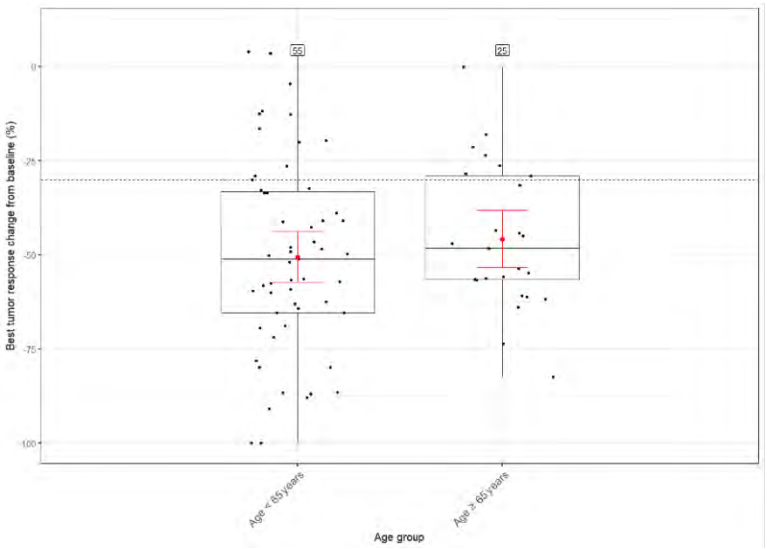
表 2.7.2.3-2 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の要約統計量（2 つの年齢群別）

Age group (years)	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
<65	199	12360	6542	27490	48.84	Reference
≥65	136	13800	6357	32020	52.42	1.116 (1.024-1.224)

[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-6

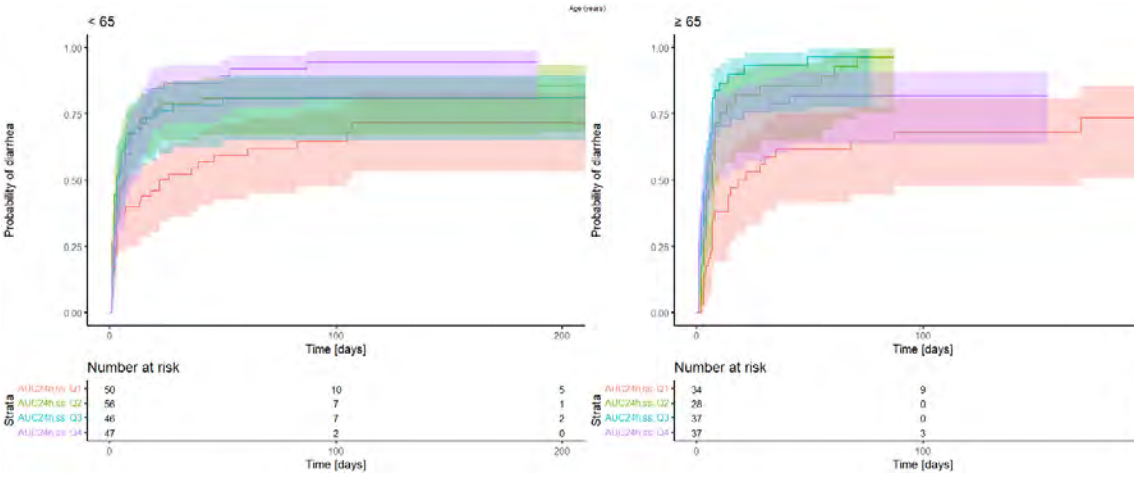
一方で、この曝露量比は生物学的同等性評価基準の範囲の上限である 1.25 を大幅に下回っており、BTR において臨床的に有意な差として反映されていなかった（図 2.7.2.3-5）。さらに、曝露量の四分位群ごとにグループ化した、全グレードの下痢の発現割合は、65 歳以上と 65 歳未満の被験者で類似していた。いずれの年齢群においても、曝露量が最も低い四分位群（Q1）の被験者は曝露量が高い四分位群（Q2～Q4）の被験者と比較して、全グレードの下痢の発現割合が低かった（図 2.7.2.3-6）。

図 2.7.2.3-5　試験 21607 のグループ D における腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（2 つの年齢群別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-49

図 2.7.2.3-6　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（2 つの年齢群別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where Quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-1

2.7.2.3.1.8.2　性別

BAY 2927088 の曝露量は女性及び男性被験者で同程度であり、曝露量比は 1 であった（表 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。女性被験者の体重（中央値）は男性よりも低く、母集団薬物動態解析では体重の増加に伴って CL/F 及び Vc/F が増加することが示された。一方、女性被験者のアルブミン画分（中央値）は男性よりも高く、母集団薬物動態解析ではアルブミン画分の上昇に

伴って CL/F 及び Vc/F が増加することが示された（2.7.2.2.3.1）。その結果、両者の影響が相殺され、女性及び男性被験者で認められた同程度の曝露量は、母集団薬物動態解析の結果と一貫していた。

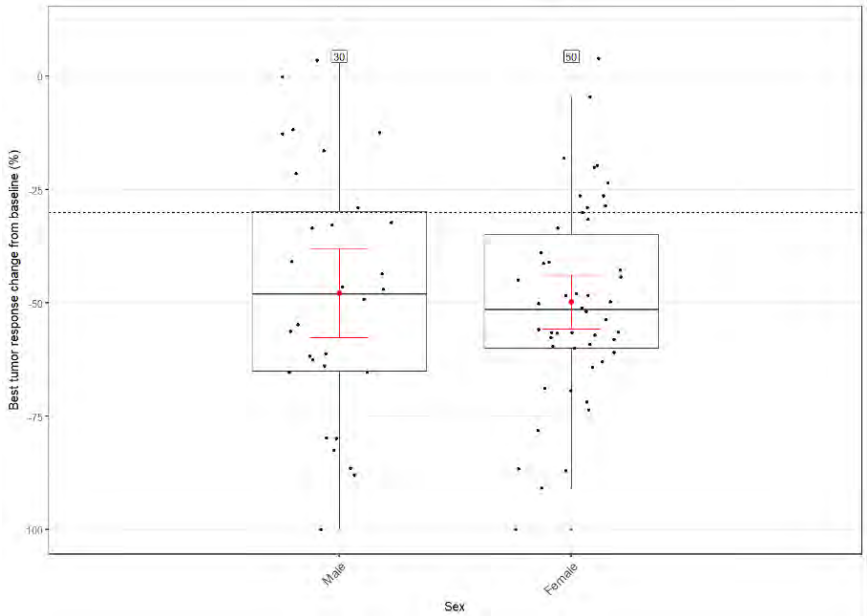
表 2.7.2.3-3　BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（性別）

Sex	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean[a]
Female	215	12930	6162	29480	53.15	Reference
Male	120	12920	6594	27740	46.03	0.9976 (0.916-1.09)

[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-8

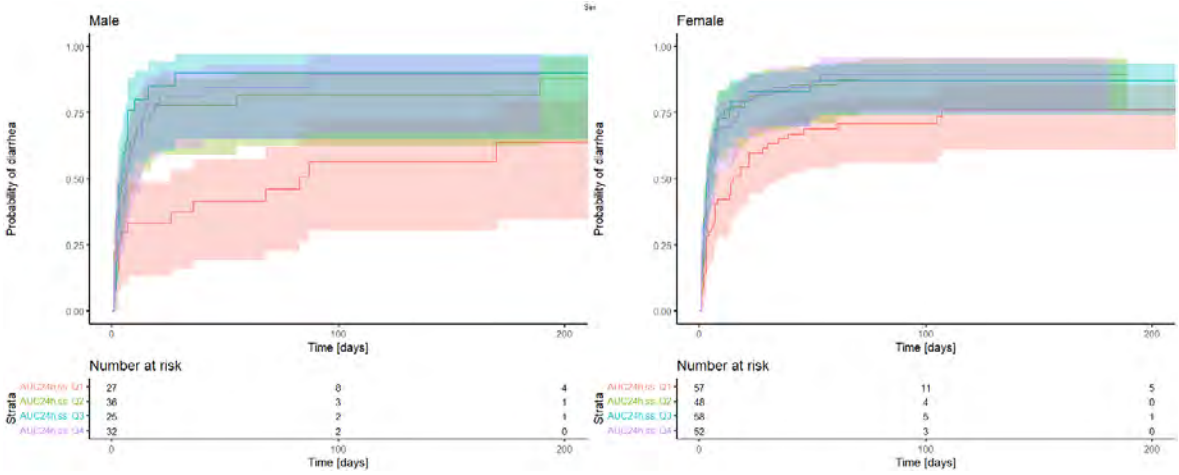
また、図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示すように、女性及び男性被験者の有効性及び安全性プロファイルは同様であった。全グレードの下痢の発現割合は女性及び男性被験者で同程度であったが、女性被験者では男性被験者と比較して、全グレードの下痢がより早期に発現した。これは女性被験者の Kaplan-Meier 曲線の傾きが急であることにより示されている。

図 2.7.2.3-7　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（性別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-52

図 2.7.2.3-8 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合の Kaplan-Meier 曲線（性別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-4

2.7.2.3.1.8.3 人種及び地理的地域

人種

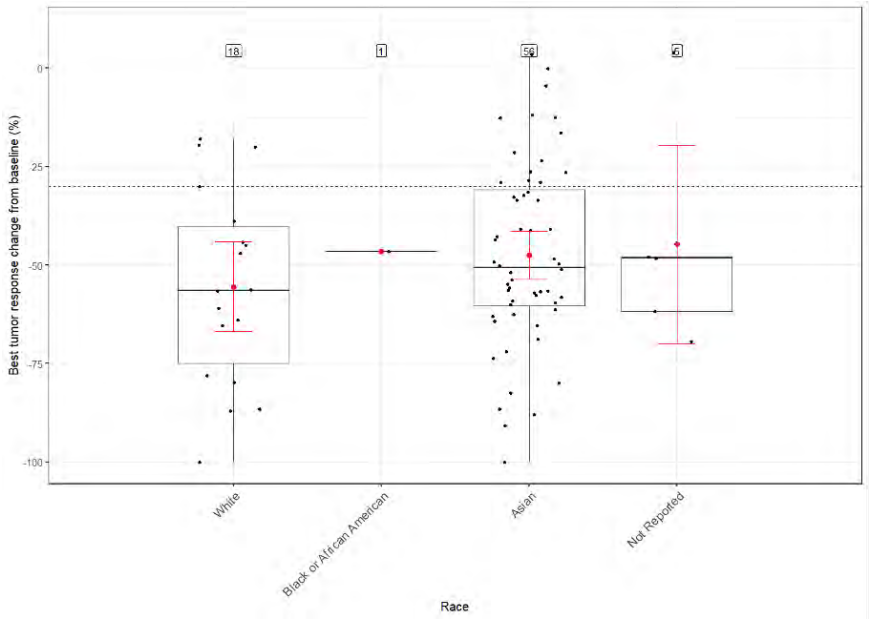
試験 21607 における被験者の大多数がアジア人及び白人であったため、人種間の比較はアジア人及び白人間のみで可能であった。アジア人及び白人では曝露量は同程度であり（表 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-4）、有効性についても同様であった（図 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-4 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（人種別）

Race	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Asian	216	13120	6578	30740	49.28	Reference
White	91	12840	6220	27600	52.86	0.9791 (0.8839-1.075)
Black or African American	9	9685	6264	14940	37.6	-[b]
American Indian or Alaska Native	1	20310	20310	20310	NA	-[b]
Not reported	18	12550	6164	28330	59.32	-[c]

a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach,
b: Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
c: Group not considered relevant to report ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-10

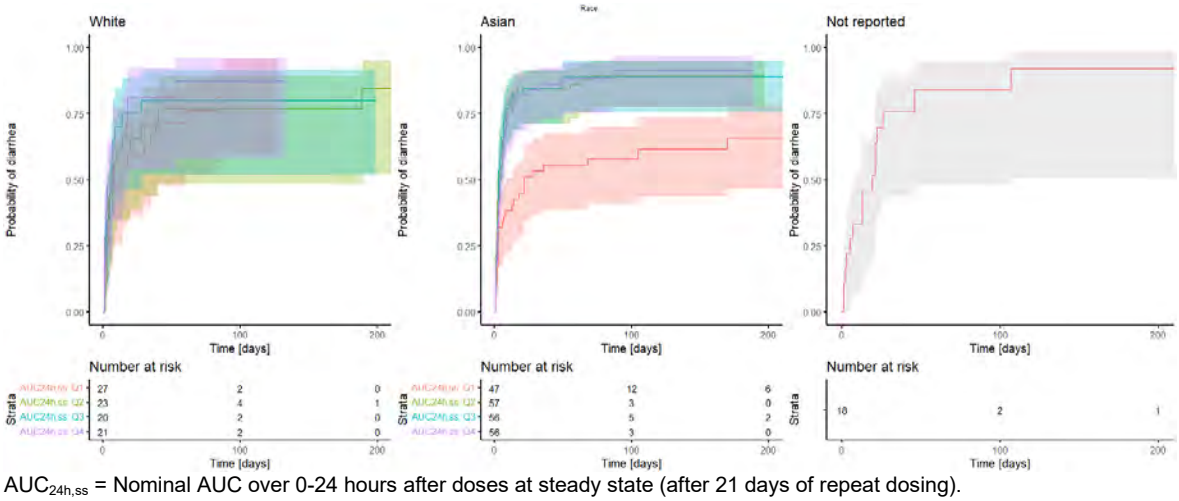
図 2.7.2.3-9　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（人種別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-53

全グレードの下痢の発現割合は、曝露量の Q1 群（最も低い曝露量）ではアジア人で低かったが、その他の四分位群ではアジア人及び白人で同程度であった（図　2.7.2.3-10）。これは、アジア人被験者における日本人の割合が、その他の四分位群（約 20%）と比較して Q1 群（約 10%）では低かったこと、及び曝露－反応解析において日本人では全グレードの下痢の発現割合が高かったことが部分的に起因した可能性がある（2.7.2.2.3.2.3）。

図 2.7.2.3-10　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（人種別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-5

地理的地域：アジア、北米、西ヨーロッパ及びイスラエル

北米の被験者の曝露量は、アジア、西ヨーロッパ及びイスラエルの被験者と比較してやや低い傾向（曝露量比：0.912）があった（表 2.7.2.3-5）。

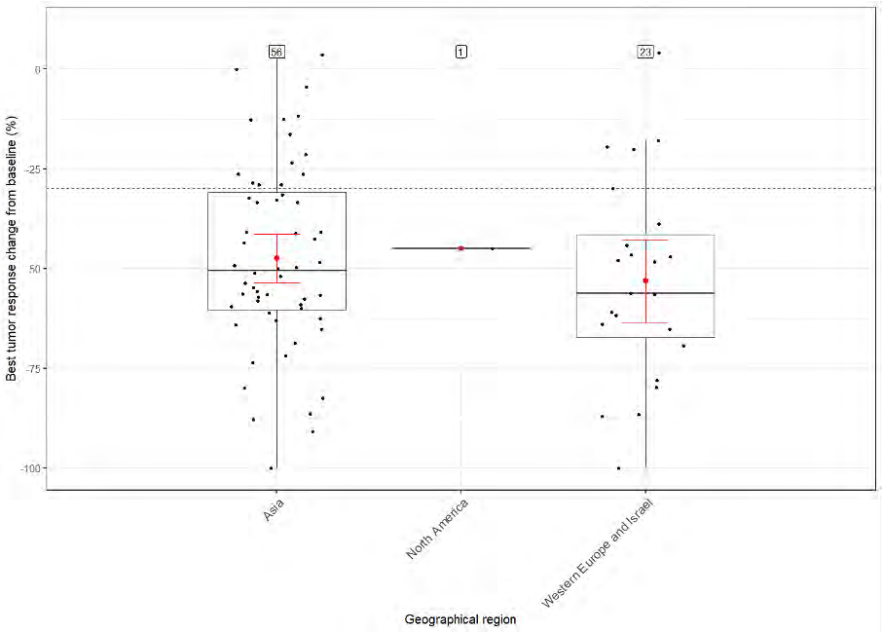
表 2.7.2.3-5 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（地域別）

Region	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Asia	214	13160	6577	28950	48.55	Reference
Western Europe & Israel	91	12700	6376	27410	53.56	0.9664 (0.8779-1.068)
North America	29	12090	6003	29500	57.44	0.9118 (0.7807-1.095)
South America	1	9016	9016	9016		-[b]
Asia	214	13160	6577	28950	48.55	Reference
Outside of Asia	121	12510	6241	27720	54.14	0.9531 (0.8658-1.047)
Outside of Japan	299	12980	6363	30530	51.66	Reference
Japan	36	12460	6751	22080	41.49	0.9583 (0.857-1.087)
Outside of mainland China	252	12930	6316	28530	52.74	Reference
Mainland China	83	12900	6909	23620	44.02	0.9977 (0.9124-1.088)

a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b: Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-11

さらに、アジア、西ヨーロッパ及びイスラエルの被験者間で BTR は同程度であった（図 2.7.2.3-11）。試験 21607 のグループ D には北米の被験者が 1 名のみであったため、北米の被験者の有効性を他地域の被験者と比較することはできなかった。

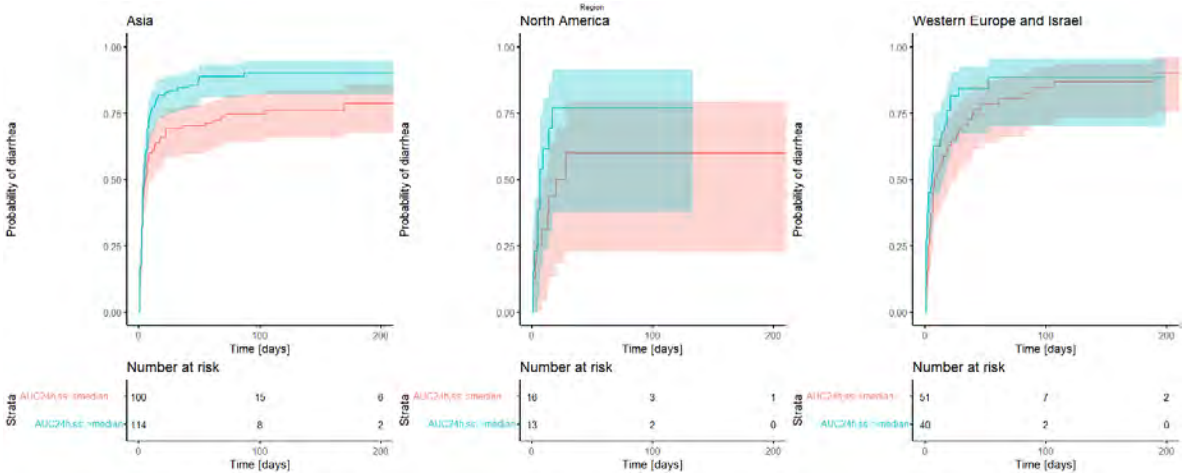
図 2.7.2.3-11　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（アジア、北米、西ヨーロッパ及びイスラエルの地域別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-55

アジア、西ヨーロッパ及びイスラエルの被験者の安全性プロファイルは同様であった（図 2.7.2.3-12）。全グレードの下痢の発現割合は北米の被験者で低いように見えるが、北米の被験者数が少ないため（曝露量の推定値がある被験者総数の約 10%）、Kaplan-Meier 曲線の CI の幅が広く、アジアの被験者と重なっていた。

図 2.7.2.3-12　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（アジア、北米、西ヨーロッパ及びイスラエルの地域別/曝露量の四分位群別）

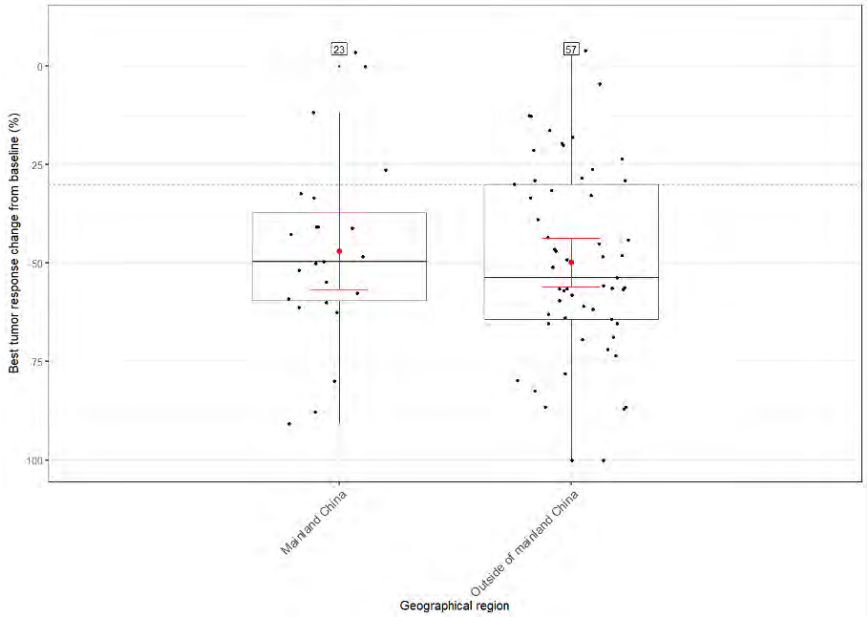


$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-7

地理的地域：中国本土及び中国本土以外

中国本土及び中国本土以外の被験者において、BAY 2927088 の曝露量は同程度であり（表 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-4）、有効性プロファイルは同様であった（図 2.7.2.3-13）。

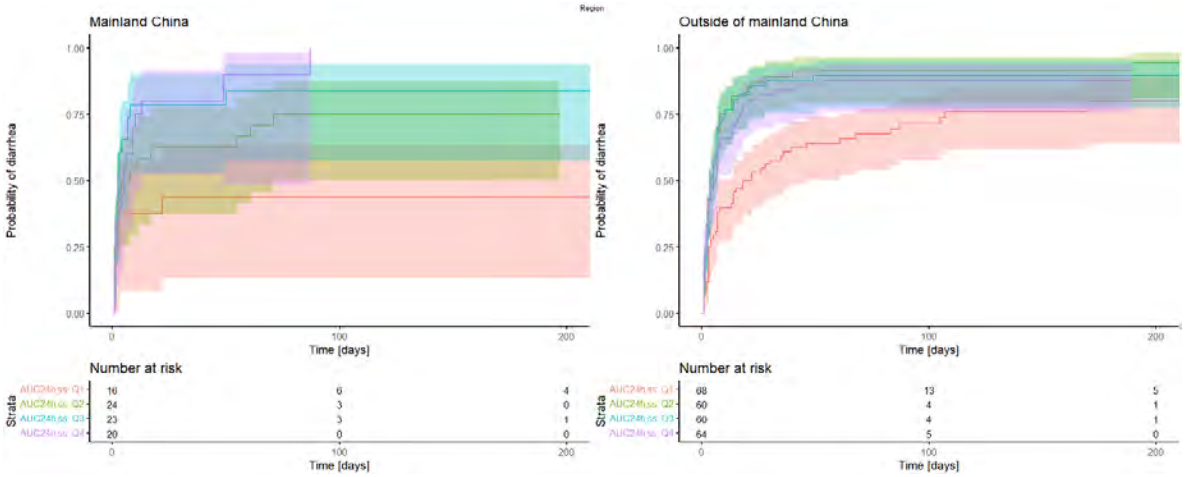
図 2.7.2.3-13　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（中国本土及び中国本土以外）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-56

一方で、中国本土の被験者での全グレードの下痢の発現割合は、中国本土以外の被験者と比較して低く、特に曝露量が最も低い四分位群の被験者で顕著であった（図　2.7.2.3-14）。曝露－反応解析において、*HER2* ex20ins 標的療法の治療歴のある被験者は治療歴のない被験者と比較して、全グレードの下痢の発現割合が高かったが（2.7.2.2.3.2.3）、*HER2*　ex20ins 標的療法の前治療歴の有無の割合は両被験者間で同程度であった。一方、中国本土の被験者における高齢（65歳以上）の被験者の割合（～30%）は、中国本土以外の被験者（～40%）と比較して相対的に少なかった。年齢はグレード 3 以上の下痢の発現割合に統計学的に有意な影響を示したため、高齢の被験者の割合の違いが全グレードの下痢の発現割合の違いに部分的に起因している可能性がある。

図 2.7.2.3-14　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（中国本土及び中国本土以外/曝露量の四分位群別）

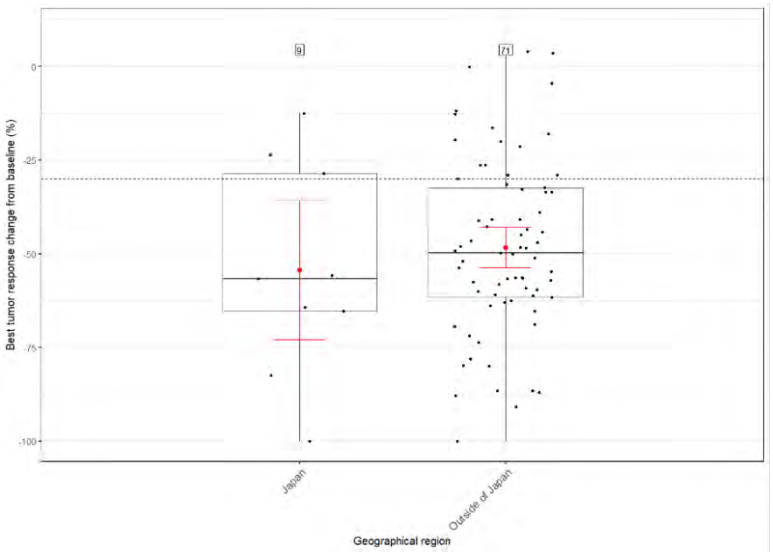


$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-8

<u>地理的地域：日本及び日本以外</u>

日本及び日本以外の被験者において、BAY 2927088 の曝露量（表　2.7.2.3-5 及び図　2.7.2.3-4）及び BTR（図 2.7.2.3-15）は同程度であった。

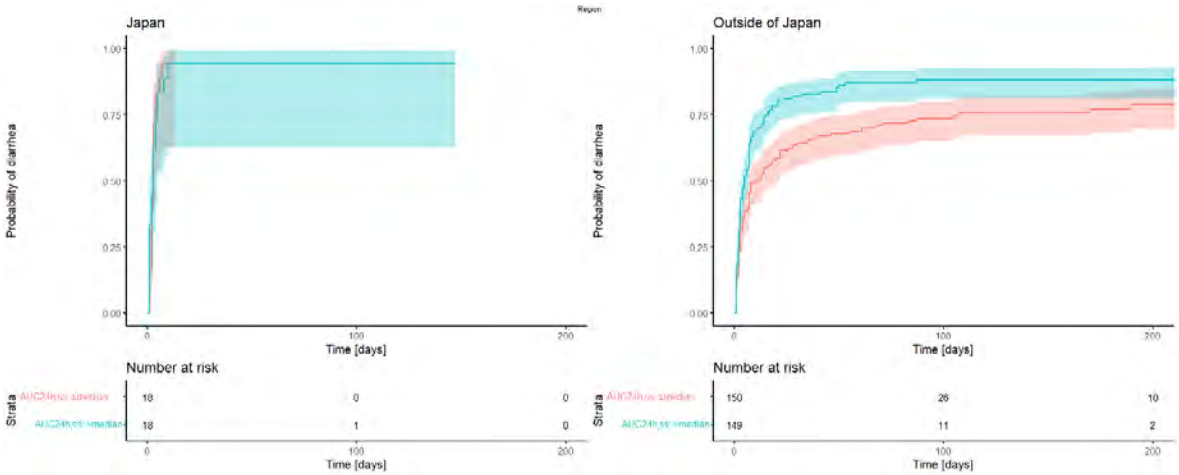
図 2.7.2.3-15　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（日本及び日本以外）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-57

日本の被験者では日本以外の被験者と比較して全グレードの下痢の発現割合が高かった（図 2.7.2.3-16）。この傾向は全グレードの下痢に対する曝露－反応解析において示された日本の被験者における高いオッズ比と一貫している（2.7.2.2.3.2.3）。

図 2.7.2.3-16　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（日本及び日本以外）

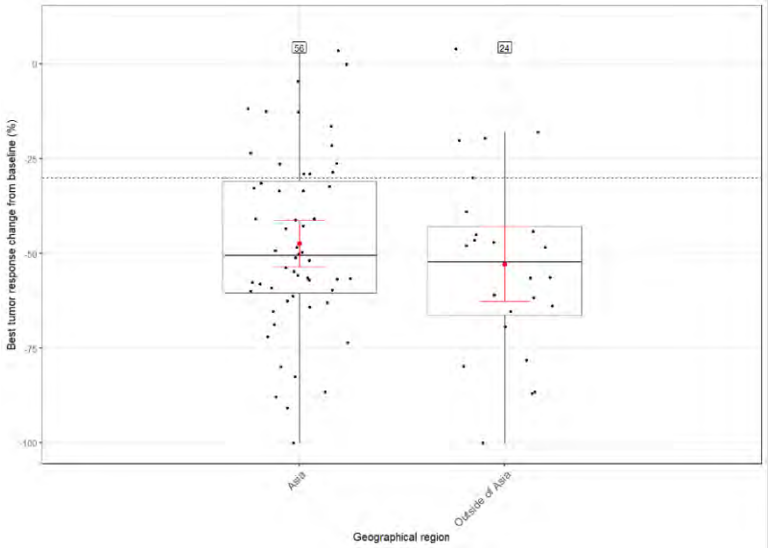


$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-9

地理的地域：アジア及びアジア以外

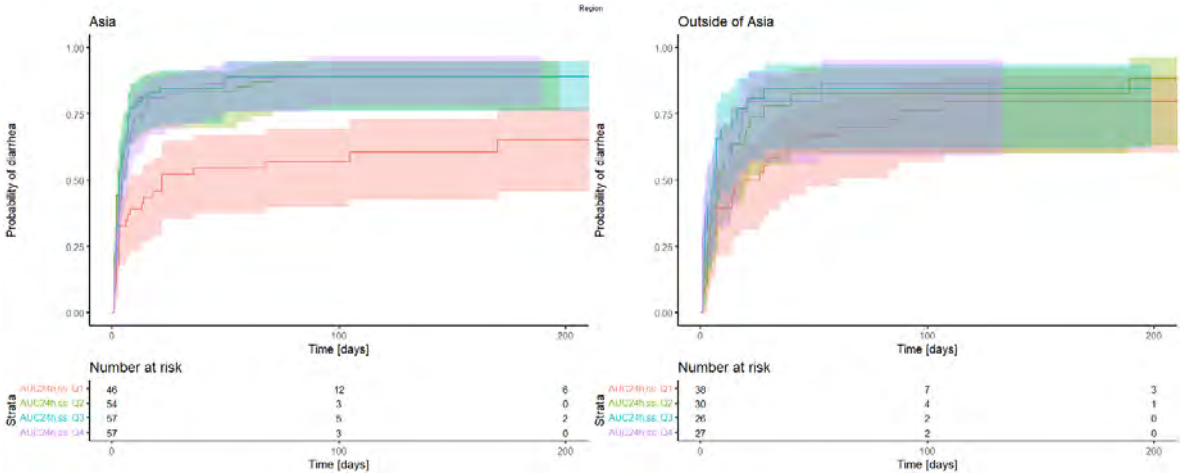
アジア及びアジア以外の被験者において、BAY 2927088 の曝露量（表　2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-4）は同程度であり、有効性（図　2.7.2.3-17）のプロファイルは同様であった。アジア地域の被験者の多くは中国本土の被験者であったことから、アジア地域の被験者での全グレードの下痢の発現割合はアジア以外の被験者より低く、特に曝露量が最も低い四分位群の被験者で低かった（図 2.7.2.3-18）。

図 2.7.2.3-17　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（アジア及びアジア以外）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-58

図 2.7.2.3-18　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（アジア及びアジア以外/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-10

2.7.2.3.1.8.4　　体重

体重 54kg 超の被験者では曝露量が低く、体重が最も低い四分位群（54kg 以下）の被験者と比較した曝露量比は 0.86～0.94 であった（表 2.7.2.3-6）。ただし、曝露量が統計学的に有意に低かったのは、Q3 群（61.3～70kg）及び Q4 群（70kg 超）の被験者のみであった。これら体重の四分位群間で認められた曝露量の違いは、体重 44kg（体重分布の 5 パーセンタイル）の被験者と比較した、体重 87kg（体重分布の 95 パーセンタイル）の被験者での見かけのクリアランス（CL/F）及び分布容積（Vc/F）の比が 1.43 であった母集団薬物動態解析と一貫している（B003829/Table 8-8）。

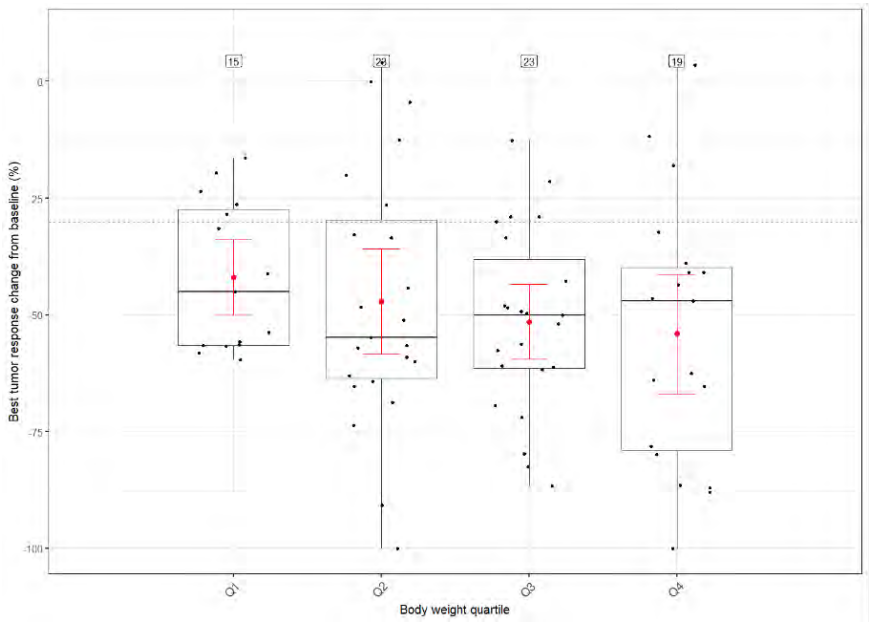
表 2.7.2.3-6　BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（体重の四分位群別）

Body weight (kg)	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean [a]
Q1 (≤54)	88	14080	6148	36720	59.74	Reference
Q2 (54–61.3)	81	13160	6808	29040	43.61	0.938 (0.8241-1.065)
Q3 (61.3–70)	83	12310	6005	30270	54.41	0.8739 (0.7715-0.9962)
Q4 (>70)	83	12170	6632	25220	41.81	0.8597 (0.7584-0.9772)

[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-7

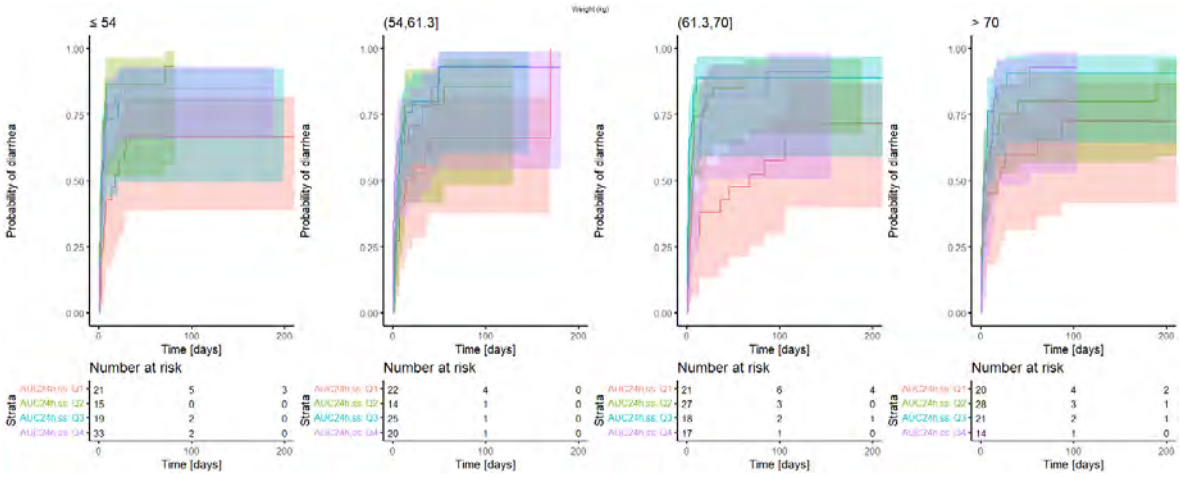
有効性（図 2.7.2.3-19）及び安全性（図 2.7.2.3-20）のプロファイルは、体重の四分位群間で同様であった。

図 2.7.2.3-19　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（体重の四分位群別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-51

図 2.7.2.3-20 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（体重四分位別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-3

2.7.2.3.1.8.5 腎機能障害

正常な腎機能を有する被験者と比較した、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の比は、それぞれ 1.1 及び 1.0 であった（表 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-4）。

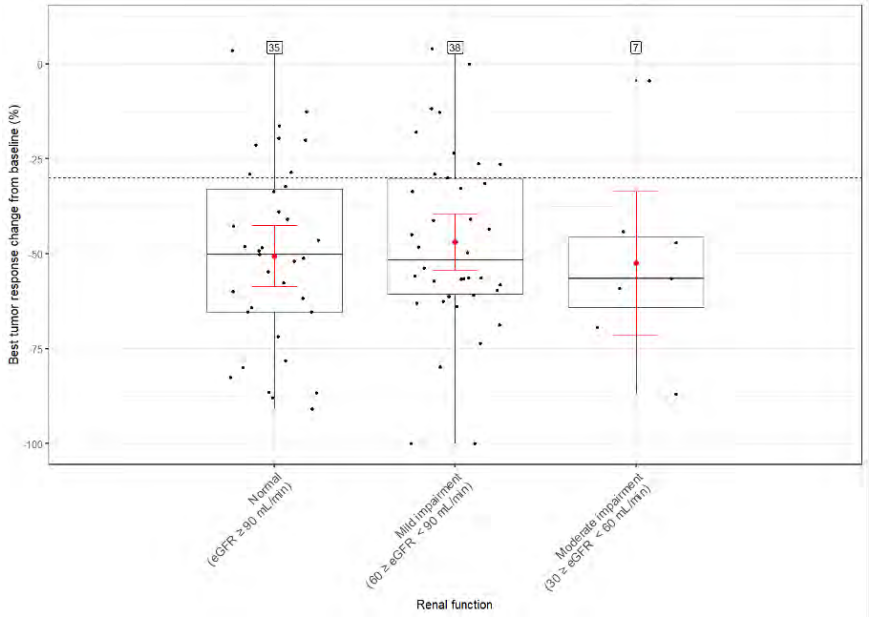
表 2.7.2.3-7 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の要約統計量（腎機能別）

Renal function	eGFR at baseline (mL/min)	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean [a]
Normal	eGFR ≥90 mL/min	164	12360	6309	27520	51.61	Reference
Mild impairment	60≤ eGFR <90 mL/min	146	13710	6838	30280	48.83	1.103 (1.01-1.217)
Moderate impairment	30≤ eGFR <60 mL/min	25	12290	6095	24660	51.81	0.9968 (0.8418-1.187)
Severe impairment	15≤ eGFR <30 mL/min	-	-	-	-	-	-[b]

a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b: Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-12

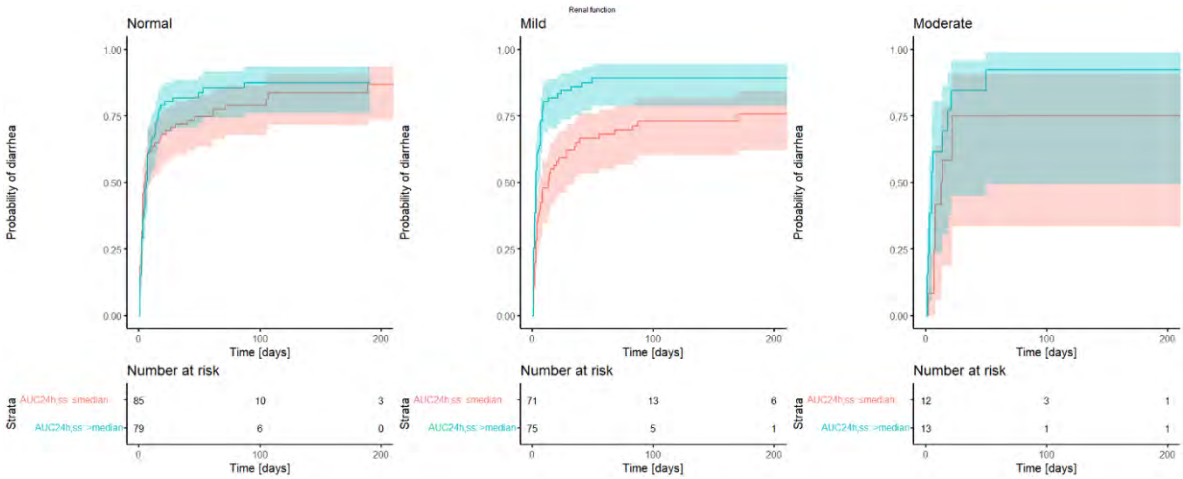
予測された BTR（図 2.7.2.3-21）及び全グレードの下痢の発現割合（図 2.7.2.3-22）は、腎機能群間で同程度であり、BTR の平均値の 95%CI 及び全グレードの下痢の Kaplan-Meier 曲線は腎機能群間で重なっていた。

図 2.7.2.3-21 試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（腎機能別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-60

図 2.7.2.3-22 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（腎機能別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-12

2.7.2.3.1.8.6 肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、幾何平均 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ が若干高かった（比：1.13、表 2.7.2.3-8）。試験 21607 では、ベースライン時に中

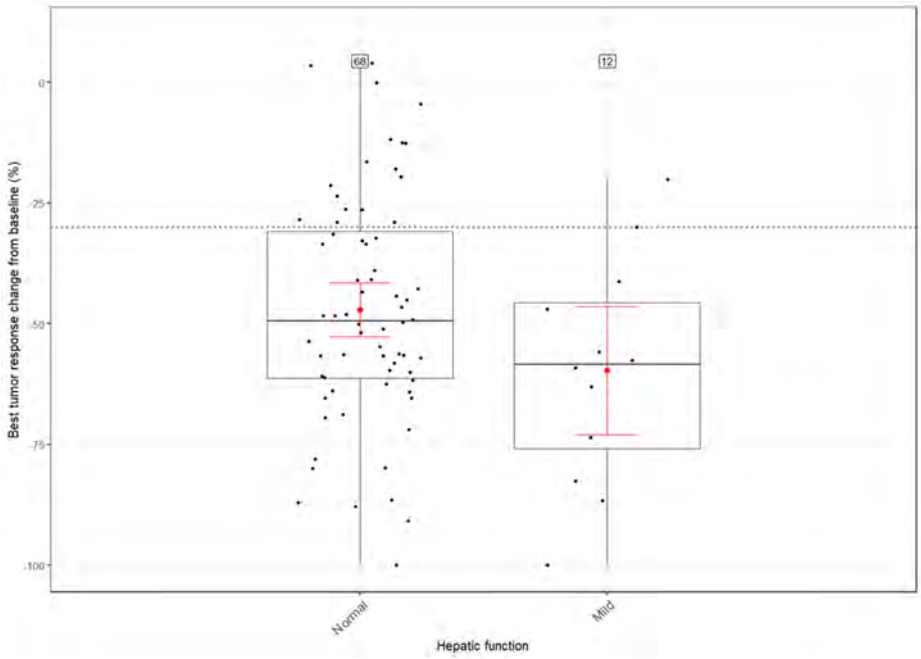
等度又は重度の肝機能障害を有する被験者はいなかった。軽度の肝機能障害を有する被験者のBTR（図 2.7.2.3-23）及び全グレードの下痢の発現割合（図 2.7.2.3-24）は、正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。

表 2.7.2.3-8 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（肝機能別）

Hepatic function[a]	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean[a]
Normal	262	12570	6423	27720	48.98	Reference
Mild impairment	73	14280	6698	37580	55.06	1.134 (1.018-1.263)
Moderate impairment	-	-	-	-	-	-[b]
Severe impairment	-	-	-	-	-	-[b]

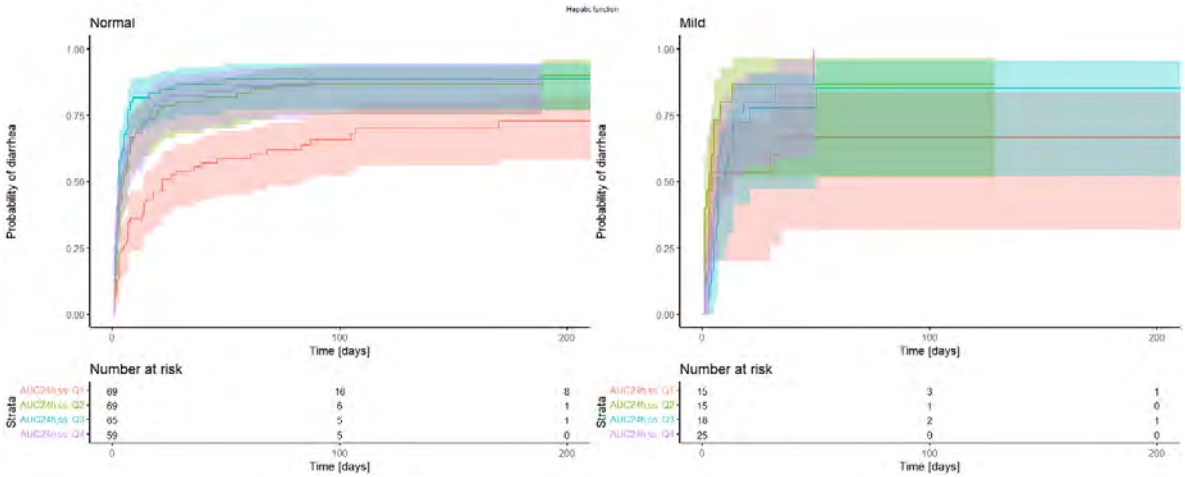
a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b: Number of participants <10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-13

図 2.7.2.3-23 試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（肝機能別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-59

図 2.7.2.3-24 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（肝機能別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 ($AUC_{24h,ss}$Q1) includes patients with the lowest exposure and quartile 4 ($AUC_{24h,ss}$Q4) includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-11

2.7.2.3.1.8.7 喫煙状況

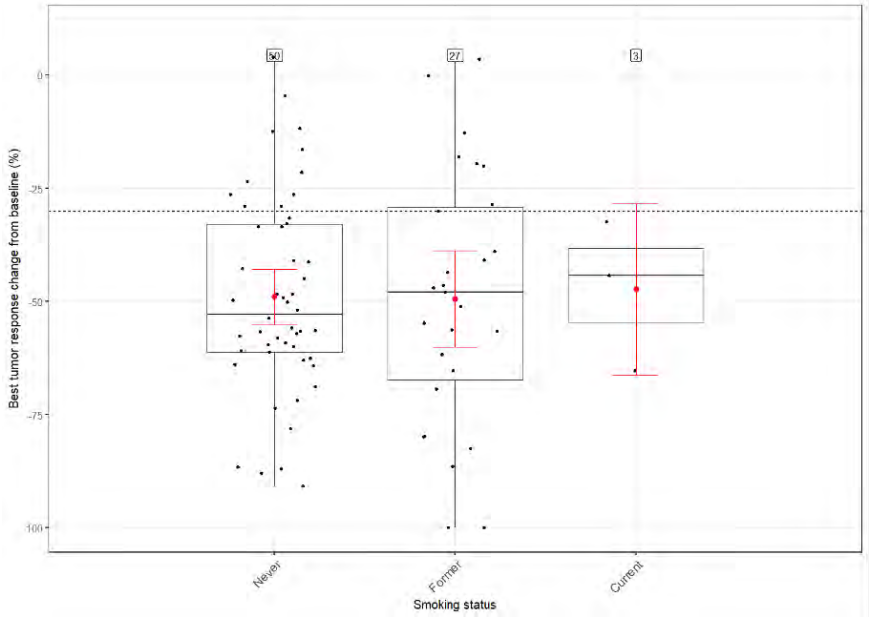
BAY 2927088 の曝露量は、元喫煙者と非喫煙者との間で統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-27））。同様に、有効性（図 2.7.2.3-25）及び安全性（図 2.7.2.3-26）のプロファイルも、喫煙状況にかかわらず同様であった。

表 2.7.2.3-9 BAY 2927088 20mg（名目上）BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（喫煙状況別）

Smoking status	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean [a]
Never	224	13230	6559	30290	50.61	Reference
Former	103	12540	5513	27520	51.66	0.9486 (0.8631-1.043)
Current	8	9966	8132	14640	23.53	-[b]

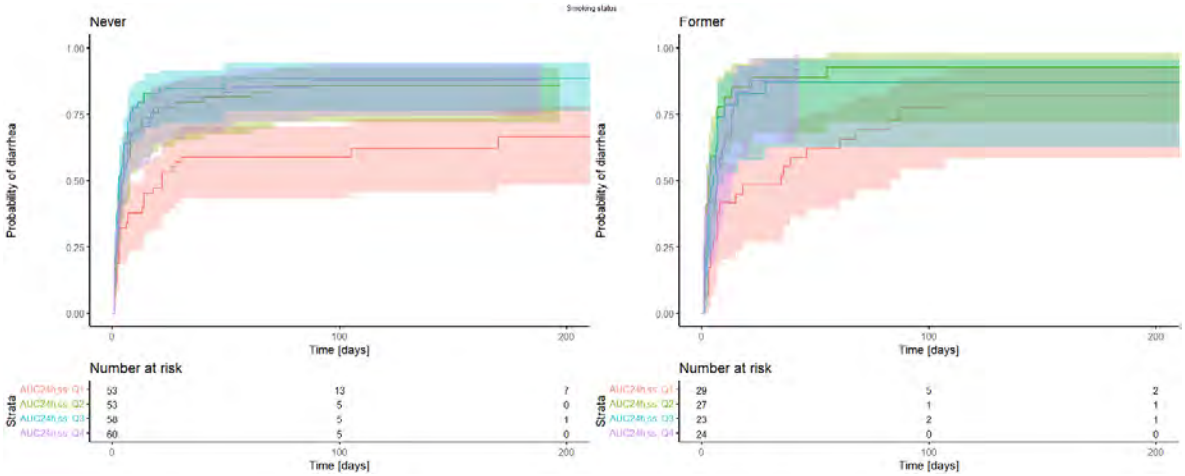
[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach. [b] Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-14

図 2.7.2.3-25 試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（喫煙状況別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-61

図 2.7.2.3-26 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（喫煙状況別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Quartile 1 includes patients with the lowest exposure and Quartile 4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-13

2.7.2.3.1.8.8 結論

- BAY 2927088 の曝露量〔AUC(0-24)$_{ss}$〕に対する年齢（18～91 歳）の臨床的に意味のある影響は認められなかった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。
- BAY 2927088 の曝露量は、性別にかかわらず同程度であった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、性別による臨床的に意味のある差は認められなかった。
- アジア人及び白人の BAY 2927088 の曝露量及び BTR は、同程度であった。全グレードの下痢の発現割合は、高曝露量群で同程度であったが、最も低い曝露量群ではアジア人の方が低かった。
- 地理的地域は BAY 2927088 の曝露量及び BTR に対して意味のある影響を及ぼさなかった。全グレードの下痢の発現割合は、アジア、北米、欧州及びイスラエルで同程度であった。全グレードの下痢の発現割合は、中国本土では中国本土以外と比較して低く、アジアではアジア以外と比較して低かった。一方、日本では日本以外と比較して全グレードの下痢の発現割合が高かった。
- 体重は BAY 2927088 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、体重の四分位群間で同程度であった。
- BAY 2927088 の曝露量は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者で同程度であった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、腎機能群間で同程度であった。
- 軽度の肝機能障害は、BAY 2927088 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、軽度肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者で同程度であった。
- 元喫煙者における BAY 2927088 の曝露量は、非喫煙者の曝露量と比較して有意な差は認められなかった。BTR 及び全グレードの下痢の発現割合は、喫煙状況にかかわらず同程度であった。

2.7.2.3.1.9 薬物相互作用試験

BAY 2927088 と他剤との DDI を段階的に評価した。

- *In vitro* でのメカニズムに基づく阻害を評価する相互作用試験（2.7.2.3.1.9.1）
- 健康被験者を対象とした、基質、阻害薬又は誘導薬を用いた第 I 相 DDI 試験（2.7.2.3.1.9.2）
- 試験 21607 のサイクル 1 で、弱～中程度の CYP3A4/P-gp 阻害薬、又は弱～中程度の CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用した被験者と併用しなかった被験者の間での BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性の比較（2.7.2.3.1.9.2.1）

2.7.2.3.1.9.1 *In vitro* 相互作用データ

ヒト生体試料を用いて、BAY 2927088 の複数の *in vitro* DDI 試験を実施した。その結果を 2.6.4.7、2.6.4.9 及び 2.6.5.15 に示した。臨床的に重要な DDI を 2.7.2.3.1.9.2.2 で検討した。

2.7.2.3.1.9.2 *In vivo* 相互作用データ

DDI の臨床試験の概要を表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.3.1.9.2.1 他剤が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響

参照項目：5.3.3.5.1 B003829
5.3.3.5.2 B003834

概要

強い CYP3A4 阻害薬及び強い CYP3A4 誘導薬の影響を DDI 試験で評価した（試験 22250、2.7.2.2.1.2.1.1）。さらに、試験 21607 で、弱い又は中程度の CYP3A4、P-gp 及び BCRP 阻害薬/誘導薬の試験前又は試験中の併用が BAY 2927088 の PK に与える影響を、母集団薬物動態解析を用いて評価した。PK 検体を頻回採取した期間において DDI の影響を最もよく評価できると考えられたため、サイクル 1 での併用薬の使用を評価する追加解析を実施した。

試験 21607 では、多くの被験者が弱い又は中程度の CYP3A4、P-gp 及び BCRP 阻害薬/誘導薬を併用したため、併用薬の種類によるグループ化を検討した。阻害薬と誘導薬の相反する効果によって、併用薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響が変動するかどうかも評価するために、表 2.7.2.3-10 に記載したグループ分けを定義した。

グループ 2、すなわち試験 21607 で弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬（グループ 2A）、CYP3A4 誘導薬（グループ 2B）、若しくは P-gp 誘導薬（グループ 2B）のみを使用した被験者は 10 人未満であり、信頼性の高い評価を行うには例数が少ないと考えられた。そこで、P-gp 阻害薬/誘導薬の併用の有無にかかわらず、弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬/誘導薬を使用した被験者を含めることにより（グループ 3A 及び 3B）、被験者の選択範囲を広げた。弱い及び中程度の CYP3A4 阻害薬を使用した被験者（P-gp 阻害薬の併用の有無は問わない）は、それぞれグループ 4A 及び 4B とした。弱い又は中程度の CYP3A4 誘導薬を使用した被験者（P-gp 誘導薬の併用の有無は問わない）は、それぞれグループ 5A 及び 5B とした。弱い又は中程度の阻害薬/誘導薬に分類できない化合物はこのグループから除外した。

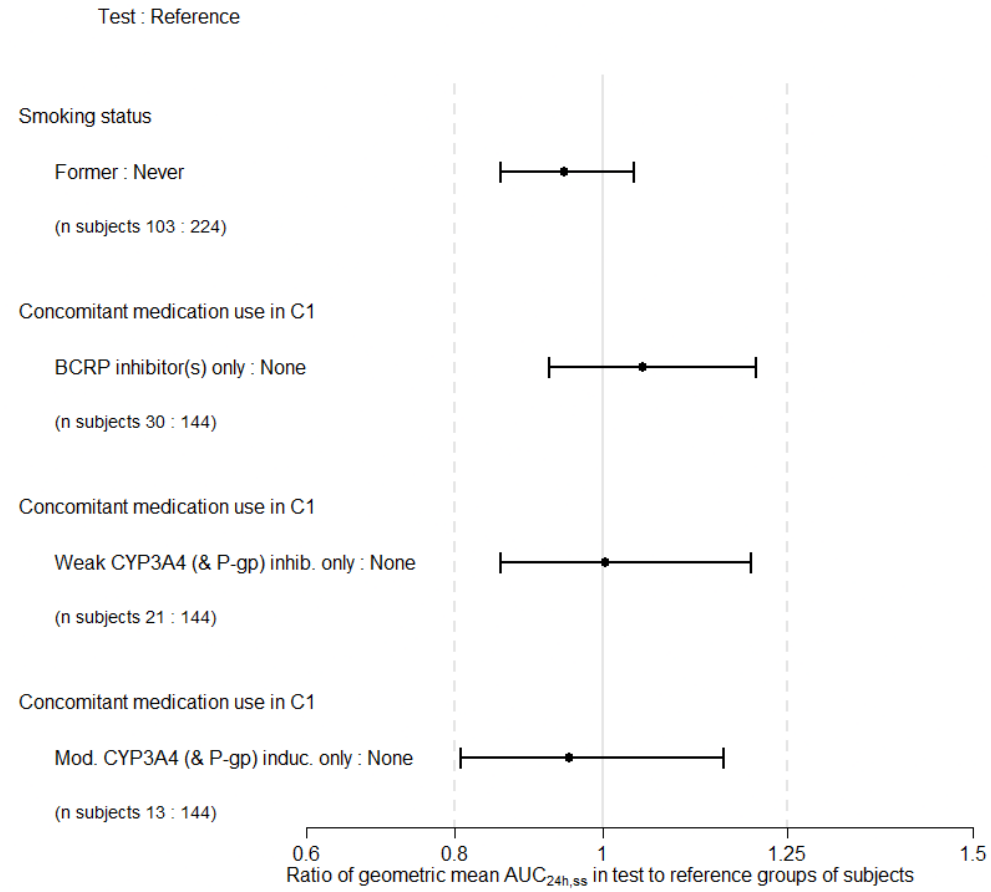
表 2.7.2.3-10 サイクル 1 の CYP3A4、P-gp 又は BRCP 阻害薬/誘導薬の併用状況によるグループ分け

Group	Definition
Reference	Participants who took no inhibitors and/or inducers related to CYP3A4, P-gp, or BRCP during cycle 1
2A	Participants who only used either inhibitor(s) from one specific class, i.e. only related to either CYP3A4, P-gp, or BCRP inhibition
2B	Participants who only used either inducer (s) from one specific class, i.e. only related to either CYP3A4, P-gp, or BCRP induction
3A	Participants who only used either CYP3A4 inhibitors alone or together with P-gp inhibitor(s)
3B	Participants who only used either CYP3A4 inducer(s) alone or together with P-gp inducer (s)
4A	Participants who only used either weak CYP3A4 inhibitor(s) alone or together with P-gp inhibitor(s)
4B	Participants who only used either moderate CYP3A4 inhibitor(s) alone or together with P-gp inhibitor(s)
5A	Participants who only used either weak CYP3A4 inducer(s) alone or together with P-gp inducers(s)
5B	Participants who only used either moderate CYP3A4 inducer(s) alone or together with P-gp inducers(s)

被験者数が 10 例を超えるグループでの BAY 2927088 の曝露量に及ぼす併用薬の影響は、図 2.7.2.3-27 に示した。被験者数が 10 例を超えるグループは、弱い CYP3A4 阻害薬のみを併用又は

弱い CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬を併用（4A）、中程度の CYP3A4 誘導薬のみを併用又は中程度の CYP3A4 誘導薬及び P-gp 誘導薬を併用（5B）及び BCRP 阻害薬のみを併用（2A）したグループであった。いずれのグループでも、サイクル 1 で CYP3A4、P-gp 又は BCRP 阻害薬/誘導薬を使用しなかった対照グループ（Reference）と比較した結果、曝露量に統計学的に有意な差は認められなかった。

図 2.7.2.3-27　BAY 2927088 20mg BID 投与後の定常状態における AUC 比のフォレストプロット（併用薬を含む外因性要因別グループ、10 例超）



Source: B003829/Figure 2-3

CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール（200mg）の反復投与下で BAY 2927088（10mg）を単回投与したとき、イトラコナゾール非併用時と比較した BAY 2927088 の AUC 比は、2.3（130%増加）、C_{max} 比は 1.6（60%増加）であった（試験 22250、2.7.2.2.1.2.1.1）。

BAY 2927088 は *in vitro* で高い膜透過性を示し（2.6.4.7.2.1）、また *in vivo* では高い吸収率を示していること、BAY 2927088 は約 15%のみが未変化体で排泄されることを考慮すると、P-gp による排出が阻害された場合においても臨床的に重要な影響はないと考えられる(2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4)。

BAY 2927088 の投与中に、強い CYP3A4 阻害薬（クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、コビシスタット、ロピナビル/リトナビル、サキナビル/リトナビル、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを含むが、これらに限定されない）の併用は推奨されない。併用が避けられない場合、BAY 2927088 の 1 日用量を 50％減量すべきである。1 日用量が 10mg(10mg 錠 QD）の患者では、強い CPY3A4 阻害薬の投与が終了するまで BAY 2927088 の投与を一時的に中止するべきである。CYP3A4 阻害薬の投与中止から、消失半減期の 3～5 倍の時間が経過した後に、CYP3A4 阻害薬の投与開始前の用量で BAY 2927088 の投与を再開するべきである。

中程度の CYP3A4 阻害薬

中程度の CYP3A4 阻害薬の投与が BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性に及ぼす影響を評価するには、利用可能なデータが限られている。強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールで認められた影響を考慮すると、中程度の CYP3A4 阻害薬の併用により BAY 2927088 の曝露量が増加する可能性は否定できない。

中程度の CYP3A4 阻害薬の併用により BAY 2927088 の曝露量が増加する可能性があるため、患者の副作用を注意深くモニタリングすることを推奨する。

弱い CYP3A4 阻害薬

弱い CYP3A4 阻害薬のみ又は弱い CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬を使用した被験者(グループ 4A)の BAY 2927088 の曝露量は、サイクル 1 で CYP3A4、P-gp 又は BCRP 阻害薬/誘導薬を使用しなかった対照グループと同程度であった(表 2.7.2.3-11)

表 2.7.2.3-11 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（サイクル 1 での弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬併用の有無別）

Weak or moderate CYP3A4 inhibitor use in cycle 1?		n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Reference	**No**	144	12450	6427	23390	48.62	Reference
Weak or moderate (Group 2A)	**Yes**	22	13110	6826	30320	47.43	1.058 (0.897-1.264)
Weak or moderate (Group 3A)	**Yes**	30	11490	5177	27350	58.68	0.9305 (0.7828-1.11)
Weak (Group 4A)	**Yes**	21	12600	6808	23280	43.76	1.004 (0.8636-1.2)
Moderate (Group 4B)	**Yes**	4	13250	6744	28700	79.5	[b]

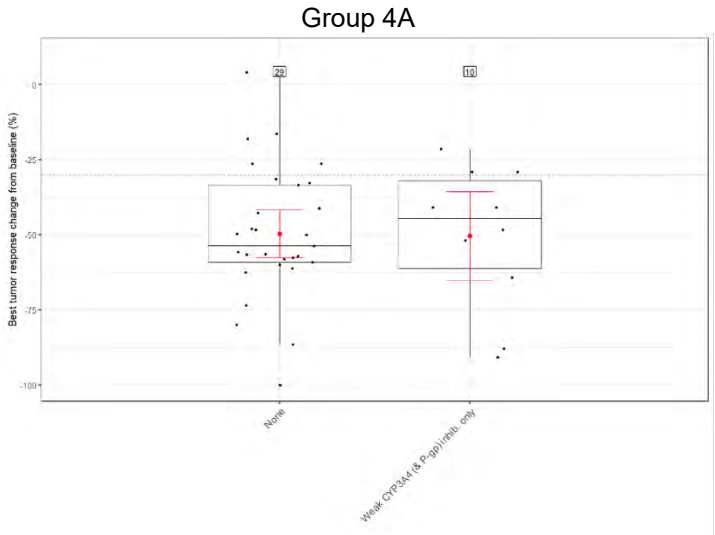
[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach. [b] Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-15

さらに、弱い CYP3A4 阻害薬併用の有無にかかわらず、有効性（図 2.7.2.3-28）及び安全性（図 2.7.2.3-29）のプロファイルは、対照グループと同様であった。

試験 21607 での BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性データでは、弱い CYP3A4 阻害薬併用の有無による臨床的に意味のある差は認められなかった。

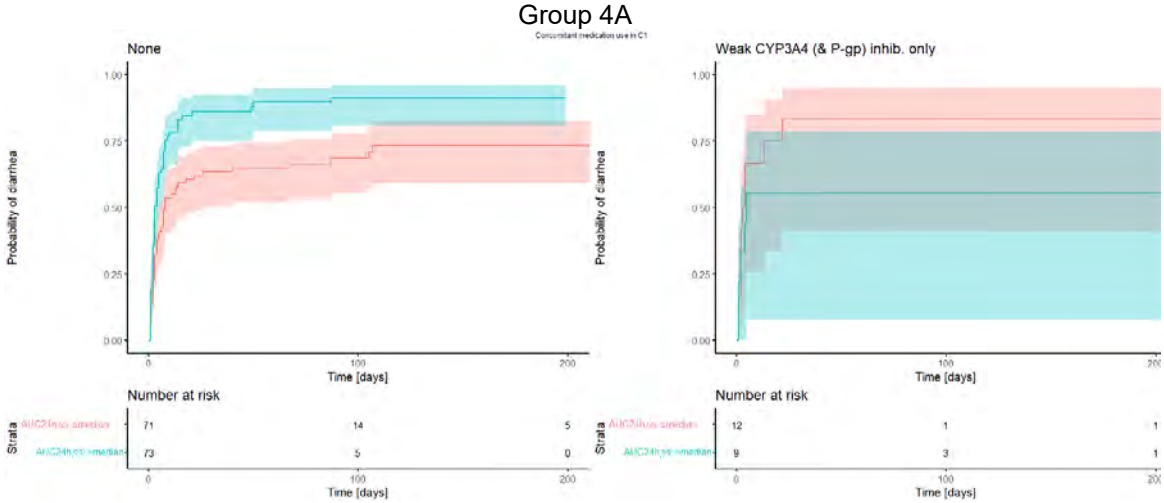
これらのデータは、弱い CYP3A4 阻害薬との併用において、臨床的に意味のある DDI がないことを示している。

図 2.7.2.3-28　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（サイクル 1 での弱い CYP3A4 阻害薬併用の有無別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-71

図 2.7.2.3-29　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（サイクル 1 での弱い CYP3A4 阻害薬併用の有無別/曝露量の中央値別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Participants were grouped by having either an $AUC_{24h,ss}$ equal or below or higher than the median $AUC_{24h,ss}$.
Source: B003834/Figure 15-23

P-gp 阻害薬

BAY 2927088 の高い透過性（2.6.4.7.2.1）及び未変化体の排泄が限定的であったこと（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4）を考慮すると、P-gp 阻害薬との併用による相互作用は予想されなかった。

試験 21607 のサイクル 1 では P-gp 阻害薬のみを併用した被験者（グループ 2A）数が少なく、曝露量、安全性及び有効性の差を評価することができなかったため、この仮説を確認することはできなかった（表 2.7.2.3-12）。

表 2.7.2.3-12 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（サイクル 1 での P-gp 阻害薬併用の有無別）

Weak or moderate P-gp inhibitor use in cycle 1?		n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Reference	**No**	144	12450	6427	23390	48.62	Reference
Group 2A	**Yes**	7	12430	6130	23830	63.28	[b]

a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b: Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-15

BCRP 阻害薬

BAY 2927088 の高い透過性（2.6.4.7.2.1）及び未変化体の排泄が限定的であったこと（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4）を考慮すると、P-gp 阻害薬と同様に、BCRP 阻害薬との臨床上の相互作用は予想されなかった。

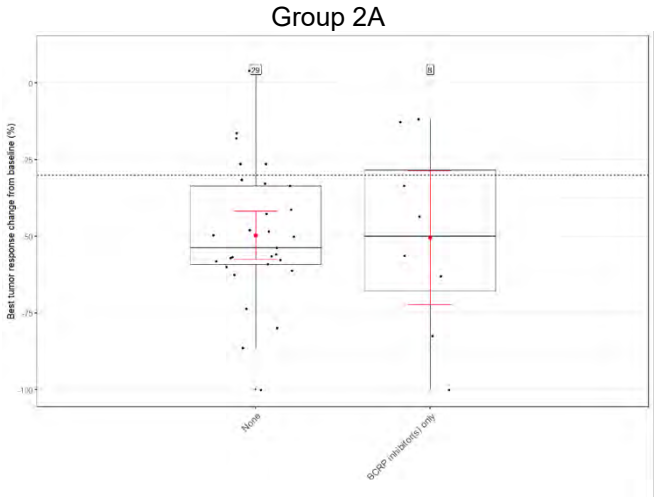
この仮説は、試験 21607 の臨床データと一貫しており、BCRP 阻害薬併用の有無にかかわらず、BAY 2927088 の曝露量は同程度であり（表 2.7.2.3-13）、有効性（図 2.7.2.3-30）及び安全性（図 2.7.2.3-31）のプロファイルは同様であった。

表 2.7.2.3-13 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（サイクル 1 での BCRP 阻害薬併用の有無別）

Weak or moderate BCRP inhibitor use in cycle 1?		n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Reference	**No**	144	12450	6427	23390	48.62	Reference
Group 2A	**Yes**	30	13080	6689	24750	41.04	1.054 (0.9278-1.207)

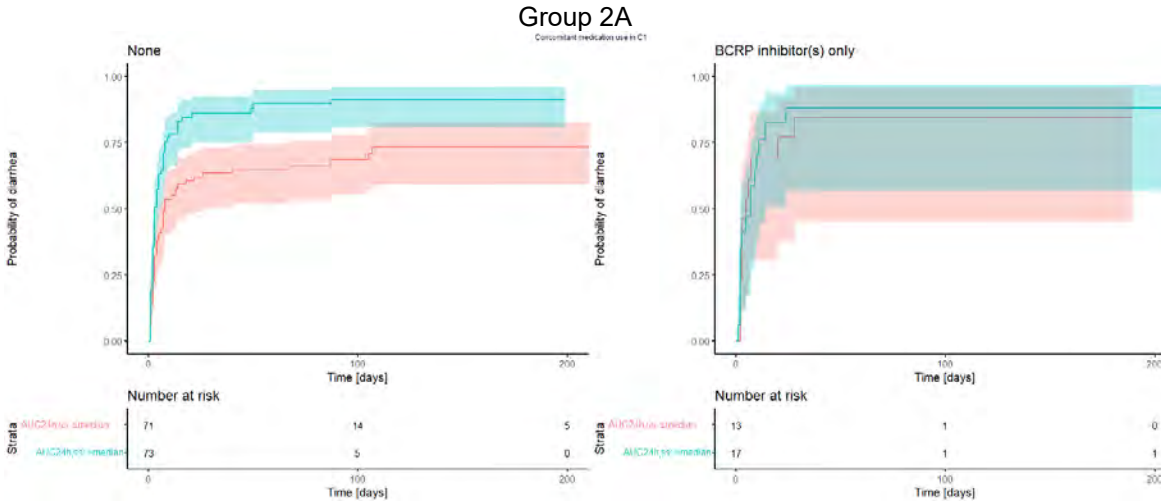
a : Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b : Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-15

図 2.7.2.3-30 試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（サイクル 1 での BCRP 阻害薬併用の有無別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-68

図 2.7.2.3-31 試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（サイクル 1 での BCRP 阻害薬併用の有無別/曝露量の中央値別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Participants were grouped by having either an $AUC_{24h,ss}$ equal or below or higher than the median $AUC_{24h,ss}$.
Source: B003834/Figure 15-20

CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4 誘導薬

試験 22250 において、強い CYP3A4 及び P-gp 誘導薬であるカルバマゼピン（600mg）の反復投与下で BAY 2927088（40mg）を併用投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} は、BAY 2927088 単独投与と比較して、それぞれ 79%及び 57%減少した（2.7.2.2.1.2.1.1）。

BAY 2927088 の投与中に強い CYP3A4 誘導薬(カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン及びセントジョーンズワートを含むが、これらに限定されない)を併用することは、BAY 292708 の血漿中濃度の低下により有効性が低下することが予想されるため推奨されない。CYP3A4 誘導作用がない又は誘導作用が弱い別の併用薬の使用を検討すべきである。

中程度の CYP3A4 誘導薬

中程度の CYP3A4 誘導薬のみ又は中程度の CYP3A4 誘導薬及び P-gp 誘導薬を併用した被験者（グループ 5B）での BAY 2927088 の曝露量（表 2.7.2.3-14）、有効性（図 2.7.2.3-32）及び安全性（図 2.7.2.3-33）のプロファイルは、サイクル 1 で CYP3A4、P-gp 又は BCRP 阻害薬/誘導薬を使用しなかった対照グループと同様であった。

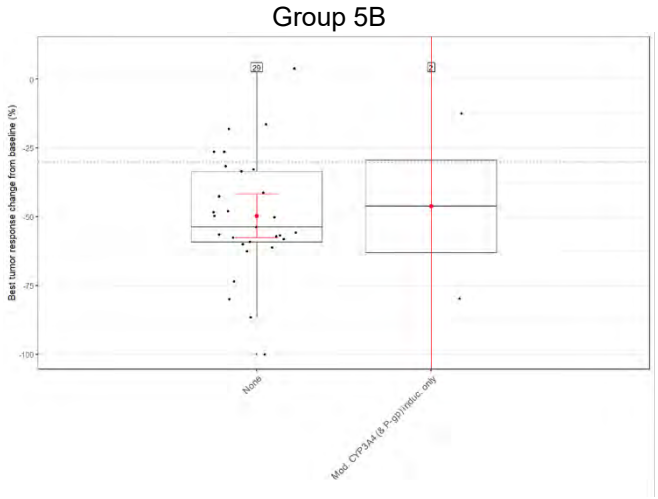
中程度の CYP3A4 誘導薬と BAY 2927088 を併用するとき、用量調節は不要である。

表 2.7.2.3-14 BAY 2927088 20mg BID 投与後の $AUC(0-24)_{ss}$ の要約統計量（サイクル 1 での弱い又は中程度の CYP3A4 誘導薬併用の有無別）

Weak or moderate CYP3A4 inducer(s) use in cycle 1?	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)		Ratio of geom. mean [a]
Reference	**No**	144	12450	6427	23390	48.62	Reference
Weak or moderate (Group 2B)	**Yes**	3	18710	13530	26770	39.32	[b]
Weak or moderate (Group 3B)	**Yes**	16	13030	7168	27530	43.6	1.053 (0.8764-1.257)
Weak (Group 5A)	**Yes**	2	18990	13750	26990	57.56	[b]
Moderate (Group 5B)	**Yes**	13	11980	7051	22070	40.7	0.9554 (0.809-1.164)

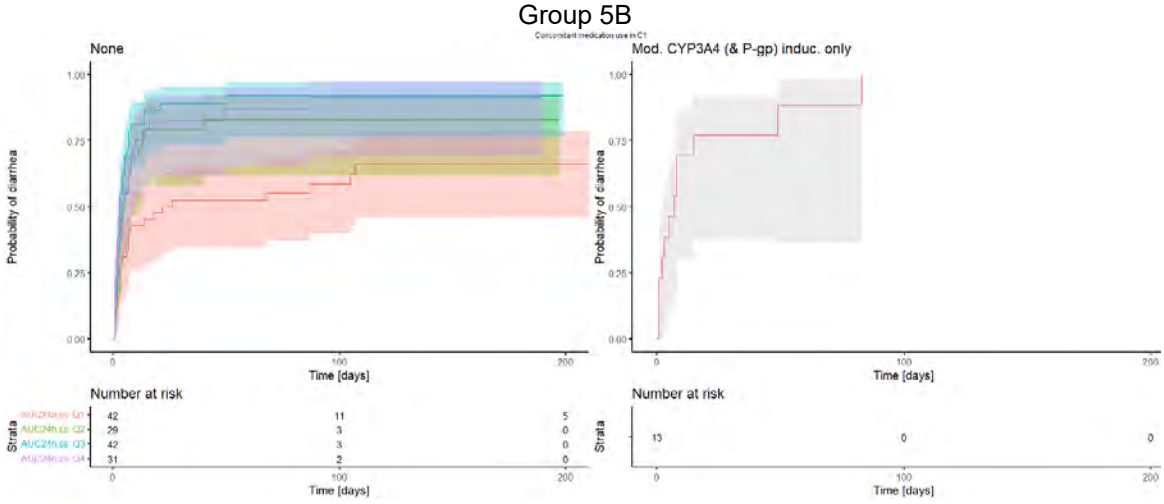
a: Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach.
b: Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-15

図 2.7.2.3-32　試験 21607 のグループ D での腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（BICR 評価による最良腫瘍縮小効果）（サイクル 1 での中程度の CYP3A4 誘導薬併用の有無別）



Each box covers the IQR, with the median as the horizontal black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within 1.5 times the IQR. The black symbols show the individual observations. The red symbol and error bars show the mean the 95% confidence interval of the mean. The numbers in the black boxes show the number of participants per group.
Source: B003834/Figure 15-72

図 2.7.2.3-33　試験 21607 での全グレードの下痢の発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線（サイクル 1 での中程度の CYP3A4 誘導薬併用の有無別/曝露量の四分位群別）



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing).
Note: Grouping/stratification is by quartiles, where quartile (Q) 1 to 4 represent an increase in BAY 2927088 exposure at steady state. Q1 includes patients with the lowest exposure and Q4 includes patients with the highest exposure.
Source: B003834/Figure 15-22

弱い CYP3A4 誘導薬

弱い CYP3A4 誘導薬の使用に関する利用可能なデータは非常に限られているため、BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性に及ぼす影響を評価することはできなかった(表 2.7.2.3-14)。臨

床データでは、中程度の CYP3A4 誘導薬を併用した被験者の BAY 2927088 の曝露量は誘導薬を併用しない被験者と同程度であり、安全性及び有効性プロファイルは同様であったため、弱い CYP3A4 誘導薬の併用による BAY 2927088 の曝露量、安全性、及び有効性に対する臨床的に意味のある影響はないと予想される。

弱い CYP3A4 誘導薬と BAY 2927088 を併用するとき、BAY 2927088 の用量調節は不要である。

P-gp 誘導薬

BAY 2927088 の高い透過性（2.6.4.7.2.1）及び未変化体の排泄が限定的であったこと（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4）を考慮すると、P-gp 誘導薬との臨床上の相互作用は予想されなかった。しかしながら、試験 21607 のサイクル 1 では P-gp 誘導薬のみを併用した被験者（グループ 2B）の数が少なく、曝露量、安全性及び有効性への影響を評価することができなかったため、この仮説を確認することはできなかった(表 2.7.2.3-15）。

表 2.7.2.3-15 BAY 2927088 20mg BID 投与後の AUC(0-24)$_{ss}$ の要約統計量（サイクル 1 での P-gp 誘導薬併用の有無別）

P-gp inhibitor(s) use in cycle 1?		n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean [a]
Reference	No	144	12450	6427	23390	48.62	Reference
Group 2B	Yes	9	17710	7693	48930	84.88	[b]

[a] Numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach. [b] Number of participants < 10 considered too low to calculate ratio.
Note: Only participants with evaluable PK data were included in the analysis.
Source: B003829/Table 19-15

BCRP 誘導薬

試験 21607 のサイクル 1 で BCRP 誘導薬を併用した被験者は 1 例のみであったため、BCRP 誘導薬の併用による BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性に対する影響は評価できなかった。

2.7.2.3.1.9.2.2 BAY 2927088 が他剤の PK に及ぼす影響

CYP3A4 阻害

BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でミダゾラム（CYP3A4 基質）1mg を単回投与したとき、ミダゾラムの単独投与と比較して、ミダゾラムの AUC 比は 1.95（95%増加）及び C_{max} 比は 1.8（80%増加）であった（試験 22251、2.7.2.2.1.2.2.1）

この結果は、BAY 2927088 は弱い CYP3A4 阻害薬であり、BAY 2927088 の併用により CYP3A4 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と治療域が狭い CYP3A4 基質（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス又はタクロリムスを含むが、これらに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

P-gp 阻害

BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）75 mgを単回投与したとき、ダビガトランの単独投与と比較して、ダビガトランの AUC 比は 1.4（40%増加）であったが、C_{max} に変化は認められなかった（試験 22252、2.7.2.2.1.2.2.2）。この結果は、BAY 2927088 が P-gp 阻害薬であり、BAY 2927088 の併用により P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と治療域が狭い P-gp 基質（ジゴキシンを含むが、これに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

BCRP 阻害

BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でロスバスタチン（BCRP 基質）10 mgを単回投与したとき、ロスバスタチンの単独投与と比較して、ロバスタチンの AUC 比は 1.25（25%増加）及び C_{max} 比は 1.4（40%増加）であった（試験 22252、2.7.2.2.1.2.2.2）。この結果は、BAY 2927088 が BCRP 阻害薬であり、BAY 2927088 の併用により BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と治療域が狭い BCRP 基質（メトトレキサート、アトルバスタチンを含むが、これらに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

CYP1A1 阻害

BAY 2927088 が CYP1A1 基質の PK に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で CYP1A1 を強く阻害することが示されている（2.6.4.7.3.1 及び 2.6.4.9）。この結果は、BAY 2927088 の併用投与により CYP1A1 基質（リオシグアト、グラニセトロン等）の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と CYP1A1 基質を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

CYP2C8 阻害

BAY 2927088 が CYP2C8 基質の PK に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で CYP2C8 を弱く阻害することが示されている（2.6.4.7.3.1 及び 2.6.4.9）。BAY 2927088 と CYP2C8 基質の併用による臨床的な関連性は不明である。

MATE1 又は MATE2-K 阻害

BAY 2927088 が MATE1 又は MATE2-K 基質の PK に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示されている（2.6.4.7.4.1 及び 2.6.4.9）。この結果は、BAY 2927088 の併用投与が、MATE1 及び MATE2-K 基質（メトホルミン、シスプラチン等）の腎クリアランスに影響を及ぼす可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と MATE1 又は MATE2-K 基質を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

2.7.2.3.2 薬力学

2.7.2.3.2.1 作用機序

BAY 2927088 は可逆的な TKI であり、*EGFR*/*HER2* 遺伝子変異陽性の受容体を強く阻害する。BAY 2927088 は、*HER2* ex20ins 変異及び *HER2* 点変異、並びに *EGFR* ex20ins 及び典型的な活性化

*EGFR*変異（ex19del、L858R）に対して強い阻害活性を示す。*In vitro*及び*in vivo*のPD試験に関する詳細を2.6.2に示した。

血漿中の主要代謝物であるM1（BAY 3306572）のBAY 2927088の薬理作用への影響は極めて限定的と考えられる。2.6.2.2.1.5.1に記載したように、M1の阻害活性の中央値は、すべてのプロファイリングされた*HER2* ex20ins突然変異に対して58.6nM（範囲：13.3nM～100nM）、すべてのプロファイリングされた*HER2*点突然変異に対して、29.9nM（範囲：2.99nM～236nM）であった。BAY 2927088の阻害活性の中央値は*HER2* ex20insで4.54nM、*HER2*点突然変異で5.10nMであり、BAY 2927088と比較して、M1の*HER2* ex20ins変異における阻害活性は約1/13、*HER2*点変異で約1/6であった(Table 2.6.2.2-4)。

試験21607の被験者の定常状態でのM1のC_{max}は314μg/Lであり（B003829/Table 9-1）、M1のヒト血漿中のf_uが1.85%であることから(2.6.4.4.1)、非結合型M1のC_{max}は5.81μg/L（11.8nM）と予測される。この濃度は、*HER2* ex20in及び*HER2*点突然変異に対する*in vitro* IC_{50}値の約5倍から2.5倍低い濃度である。一方、BAY 2927088のC_{max}は874μg/L（表 2.7.2.2-29）であり、f_uが4.71%であることから（2.6.4.4.1）、非結合型BAY 2927088のC_{max}は84.9nMと予測される。この濃度は*HER2* ex20in及び*HER2*点突然変異の*in vitro* IC_{50}値の約19倍から17倍高かった。

2.7.2.3.2.2 薬力学的反応マーカー

2.7.2.3.2.2.1 標的病変サイズの変化

BAY 2927088は、*EGFR*又は*HER2* ex20ins変異、若しくは典型的な活性化変異陽性の患者由来の異種移植マウスモデルにおいて、抗腫瘍効果が認められた（2.6.2.2.2）。ヒト副鼻腔扁平上皮がん細胞株であるSCCNC4（*EGFR* ex20insSVD変異）の皮下異種移植マウスモデルにおける包括的なPK-PD試験では、腫瘍重量を反応マーカーとして使用した。この試験の概要は、2.7.2.3.4.1に示す。

試験21607におけるベースラインからの標的病変サイズの最大変化率を、2.7.3.3.2.2.4に示した。

2.7.2.3.2.2.2 EGFRリン酸化阻害

SCCNC4異種移植マウスモデルから採取した腫瘍組織でのリン酸化EGFR（pEGFR）及びリン酸化ERK（pERK）レベルを、BAY 2927088の作用機序マーカーとして*ex vivo*で解析した。BAY 2927088のすべての投与量において、pEGFRレベルが大きく低下した。これらの解析の概要は2.6.2.2.2.3に記載した。BAY 2927088の血漿中濃度とpEGFRレベルの関係を経時的に評価するPK-PD解析を実施し、その結果は2.7.2.3.3.1に要約した。

2.7.2.3.3 PK-PD関係及び曝露－反応関係

2.7.2.3.3.1 PK-PD関係

<u>pEGFR低下に関する非臨床PK-PD</u>

非臨床曝露－反応解析では投与頻度に関する情報が得られなかったため、経時的なpEGFRレベルをターゲットエンゲージメントマーカーとして、血漿中濃度とのPK-PDに関する追加試験を実施した。SCCNC4（*EGFR* ex20insSVD変異）異種移植モデルを用いた非臨床の作用機序検討試験において、BAY 2927088の血漿中濃度とpEGFRレベルを投与後の各時点（1、3、7、16及び24時間）で測定した結果（2.6.2.2.2.3）、BAY 2927088の投与により、すべての投与量においてpEGFRレベルの大幅な低下が認められた。抑制効果は、投与1、3及び7時間後に最も顕著であった。ター

ンオーバー/間接反応モデル[9]による解析を行い、このモデルでは、pEGFR 低下に対する有効性の発現及び消失が推測され、BAY 2927088 が可逆的な EGFR 阻害剤であることと一貫していた。また、シグナル伝達経路を持続的に抑制するためには、投与間隔を通じて一定の曝露量が必要であることが示された。

オシメルチニブの非臨床 PK-PD 解析は、腫瘍細胞に対する効果を得るには pEGFR を特定の閾値以下に低下させる必要があることを示唆している。異種移植モデルでは、80%超の pEGFR 低下により、腫瘍細胞増殖阻害作用が急激に増大した[10]。BAY 2927088 及びオシメルチニブの薬理学的な類似性を考慮すると、オシメルチニブの非臨床有効性に関する閾値は BAY 2927088 にも適用される可能性が高い。患者において pEGFR の 80%超低下が臨床的有効性をもたらすという仮定は、臨床的に評価される必要があるものの、非臨床及び臨床試験のいずれにおいてもオシメルチニブは 1 日用量 80mg で最適な有効性を示している[11]ことから、上記の仮定は妥当であると考えられる。さらに、第Ⅰ相 AURA 試験のデータは限られているが、ペアバイオプシーを受けた患者の 89%で、オシメルチニブ投与後の pEGFR は投与前と比較して平均で 87%低下した[12]。

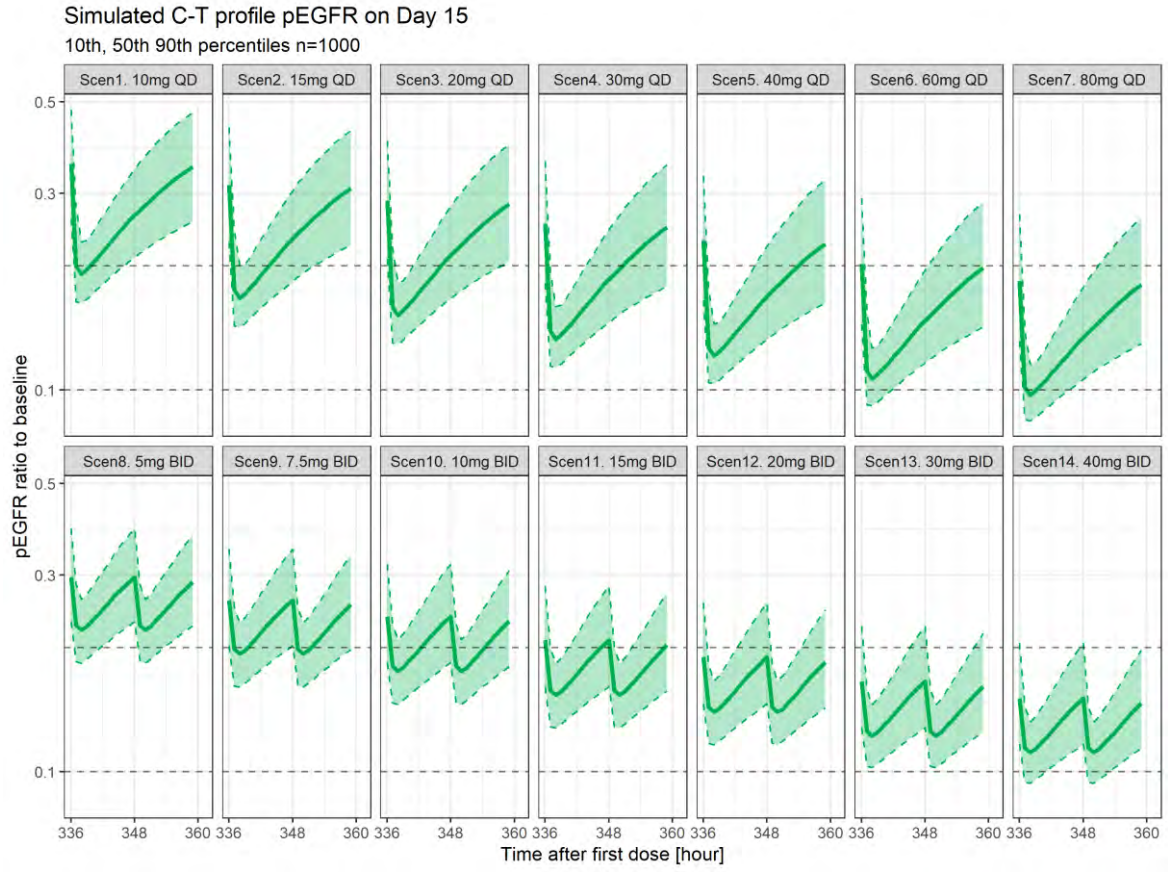
患者での pEGFR 低下に関するトランスレーショナル PK-PD

参照項目：5.3.3.5.1 B003829

経時的な BAY 2927088 と pEGFR 低下の PK-PD 関係は、異種移植モデルとの類似性を仮定し、母集団薬物動態モデルによって予測されたヒト PK に基づくトランスレーショナル PK-PD モデルを使用して患者に適用された。このモデルは、患者における PK 変動の推定に基づき、試験 21607 において 1 日用量 10～80mg の投与を受けた患者に対して pEGFR 低下の変動をシミュレーションするために使用された。その結果、BID 投与によって pEGFR 低下がより長く継続し、20mg BID 以上又は 60mg QD 以上の用量で 80%超の pEGFR 低下が得られることが示された（図 2.7.2.3-34）。より高い用量（20mg BID 超又は 60mg QD 超）は、80%超の pEGFR 低下の可能性をさらに高める一方で、より低い用量（20mg BID 未満又は 60mg QD 未満）は効果の持続時間を短縮し、1 日用量 20mg（10mg BID 又は 20mg QD）では、10%以上の患者が 80%超の pEGFR 低下を達成しないことが示された。また、シミュレーションにより、20mg BID が、標準的な患者において投与間隔中に 80%超の pEGFR 低下を維持するための最小有効用量であり、その際の曝露量は pEGFR 低下に対する PK-PD 関係の線形相にあることが示された。

リン酸化 Erb-b2 受容体型チロシンキナーゼ 2（pERBB2）低下に関する PK-PD 関係は *HER2* ex20ins 異種移植モデルで直接評価していないが、*EGFR* ex20ins 異種移植モデルでの pEGFR 低下と類似することが予想される。これは、*EGFR* 及び *HER2* ex20ins の patient-derived xenograft（PDX）モデルにおいて、同じ投与量で同程度の腫瘍増殖阻害作用がみられたことに基づいており（2.6.2.2.2.1.1）、両モデルにおける曝露量も同程度であったという仮定に基づく。

図 2.7.2.3-34　BAY 2927088 の異なる用法及び用量での pEGFR 変化（pEGFR 低下のトランスレーショナル PK-PD モデルによるシミュレーション）



Simulated change in pEGFR for a typical patient is shown by the solid line. The shaded area shows the simulated variability for 80% of the population. The dashed black lines show a pEGFR reduction of 80 or 90%, respectively. Simulations are based on preliminary data from the ongoing Study 21607.
Source: B003829/Figure 9-1

2.7.2.3.3.2　　曝露－反応関係

参照項目：5.3.3.5.2 B003834

全体として、有効性及び安全性パラメータに関する曝露-反応モデルは、試験 21607 のグループ D1 及び D で認められた有効性及び安全性パラメータを適切に予測し、ほとんどのパラメータにおいて実測値は予測値の 95%CI の範囲内にあった（表 2.7.2.3-16）。BTR に関する曝露－反応モデルは、グループ D1 における BTR を過大に予測したが、グループ D における BTR の実測値及び予測値はよく一致していた。グループ D1 の全グレードの発疹の発現割合は、わずかに過大に予測されたが、グループ D では実測値と予測値は同程度であった。同様に、用量調節に至った TEAE の発現割合は、グループ D ではわずかに過小に予測されたが、グループ D1 の低用量/低曝露量群では実測値と予測値はよく一致していた。曝露－反応モデルの予測には若干のバイアスが認められたが、このバイアスは以下に述べる曝露－反応関係を推測する上で許容されると考えられる。

表 2.7.2.3-16 グループ D1 及び D での有効性及び安全性パラメータ（実測値及びモデル予測値）

	Group D1 (10 mg BID)		Group D (20 mg BID)	
Parameter	**Observed**	**Predicted [i]**	**Observed**	**Predicted [i]**
Incidence of all grade diarrhea	63.9%[a]	71.49% (63.98 – 79.51%)	85.8%[a]	86.38% (80.89 – 90.95%)
Incidence of diarrhea Grade ≥3	8.3%[b]	4.33% (2.19 – 8.46%)	14.6%[b]	10.11% (6.48 – 15.59%)
Incidence of all grade rash	38.9%[c]	39.39% (31.14 – 48.93%)	62.7%[c]	52.96% (46.32 – 59.92%)
Incidence of dose modifications due to TEAEs	25%[d]	27.7% (21.48 – 35.29%)	50.4%[d]	35.88% (28.68 – 44.26%)
Objective response rate	36.1%[e]	47.36% (35.97 – 59.04%)	60.5%[f]	58.67% (48.22 – 68.39%)
Best tumor response (% change from baseline)	-25.95%[g]	-35.03% (-41.5 – -30.54%)	-49.03%[h]	-45.57% (-50.63 – -40.4%)

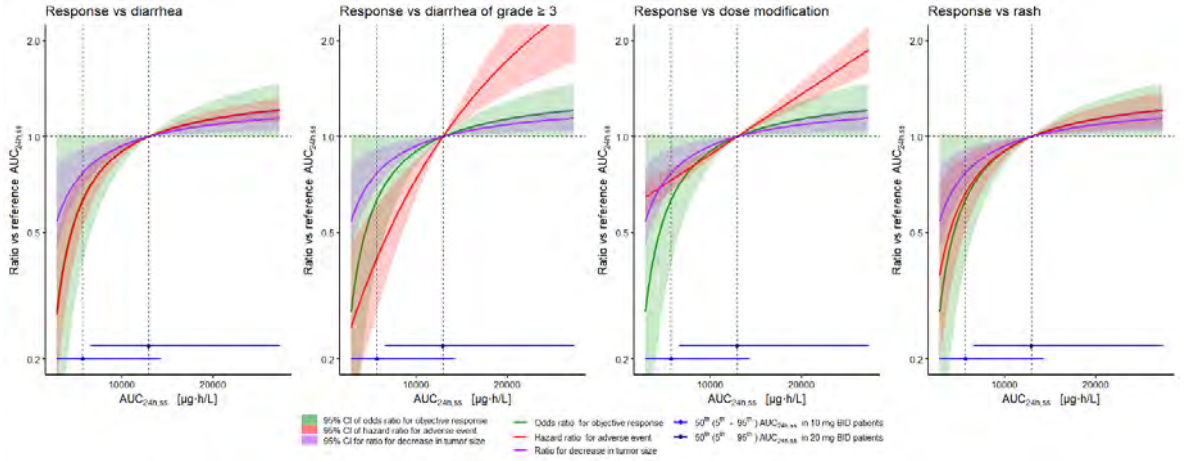
a: B003047/Table 8.3.1.1/6 (Whole Study 20 mg BID for Group D).
b: B003047/Table 8.3.1.1/4 (Whole Study 20 mg BID for Group D).
c: B003047/Table 8.3.1.4/2 (Whole Study 20 mg BID for Group D).
d: B003047/Table 8.3.1.1/2 (Whole Study 20 mg BID for Group D).
e: B003047/Table 8.2.1/5
f: B003047/Table 8.2.1/6
g: Mean best tumor response based on investigator assessment of n=35 participants in Group D1 with exposure estimates (B003834/Section 10.1.2)
h: Mean best tumor based on BICR assessment when available response of n=80 participants in Group D with exposure estimates (B003834/ Section 10.1.2)
i: B003834/Table 10-15

有効性（ORR 及び BTR）及び安全性(全グレード及びグレード 3 以上の下痢、用量調節に至った TEAE、並びに全グレードの発疹の発現割合)に関する曝露－反応関係を図 2.7.2.3-35 に示す。それぞれの反応及びアウトカムが異なるため、異なる関係性を比較できるように有効性及び安全性パラメータをスケール化した。20mg BID 投与後の曝露量中央値での反応を基準値として用いた。スケール化した値が 1 未満の場合は、基準に対して反応が低いことを、1 を超える場合は反応が高いことを示す。スケール化した有効性及び安全性の反応及びアウトカムは表 2.7.2.3-17 に示す。

表 2.7.2.3-17 スケール化した有効性及び安全性の反応及びアウトカム

Response / outcome parameter	**Description**
Objective response rate (ORR)	Ratio between odds for objective response at a specific exposure compared to reference exposure
Best tumor response (BTR)	Ratio between maximal reduction in tumor size from baseline at a specific exposure compared to reference exposure
Safety (incidence of all grade diarrhea, diarrhea Grade ≥3, all grade rash, dose modifications due to TEAEs)	Ratio between probability of safety event at a specific exposure compared to reference exposure

図 2.7.2.3-35　20mg BID 後の曝露量中央値での反応を基準とした、定常状態での BAY 2927088 の曝露量と有効性（ORR 及び BTR）及び安全性（全グレード及びグレード 3 以上の下痢、用量調節に至った TEAE、全グレードの発疹）の関係



$AUC_{24h,ss}$ = Nominal AUC over 0-24 hours after doses at steady state (after 21 days of repeat dosing)
Green solid line and area show the predicted odds ratio for objective response and 95% confidence interval (CI) relative to the median $AUC_{24h,ss}$ after 20 mg BID.
Red solid line and area show the predicted hazard ratio for specific adverse events (from left to right: all grade diarrhea, diarrhea grade ≥ 3, dose modifications due to TEAEs and all grade rash)and 95% CI relative to the median $AUC_{24h,ss}$ after 20 mg BID.
Purple solid line and area show the predicted ratio decrease in tumor size and 95% CI. relative to the median $AUC_{24h,ss}$ after 20 mg BID.
Blue symbols and horizontal bars show the median and range (5^{th}–95^{th} percentiles) of the $AUC_{24h,ss}$ in Groups D1 and D respectively, vertical dashed lines show median of the $AUC_{24h,ss}$ in Groups D1 and D respectively
Source: B003834/Figure 10-36

全グレードの下痢及び発疹の発現割合に関する曝露-反応曲線の形状は類似している。いずれも 20mg BID 投与後の曝露量の中央値を上回る場合は、下回る場合と比較して全グレードの下痢又は発疹の発現割合が緩やかに上昇することを示している。曝露量が中央値を下回る場合は、曝露量の減少に伴い発現割合がより急速に低下する。

グレード 3 以上の下痢及び用量調節に至った TEAE の発現割合は、10～20mg BID の用量での曝露量では、曝露-反応曲線の傾きが急であり、曝露量の増加に伴い発現割合はほぼ線形に増加することを示している。この増加は、用量調節に至った TEAE と比較して、グレード 3 以上の下痢で、より急激であった。結果として、20mg BID 投与後の曝露量の中央値を下回る曝露量でみられる、グレード 3 以上の下痢及び用量調節に至った TEAE の発現割合の低下は、中央値を上回る曝露量での発生割合の増加と同程度であった。

ORR 及び BTR の曝露-反応曲線の形状は、全グレードの下痢及び発疹と類似していた。20mg BID 投与後の中央値を超える曝露量では、曝露－反応関係が緩やかに上昇又は定常部分にあったが、中央値を下回る曝露量では ORR 及び BTR は急速に低下した。安全性及び有効性の曝露－反応関係が類似していることは、治療域が小さいことを示しており、安全性事象の発生割合が低いほど有効性も低くなることを意味している。

10 mg及び 20mg BID 投与後の曝露量の中央値の範囲内では、有効性（ORR）及びグレード 3 以上の下痢の曝露-反応曲線は分離しており、ORR の曝露－反応曲線は相対的にグレード 3 以上の下痢の曝露－反応曲線の上に位置していた。このことは、用量を 20 mg BID から 10mg BID に下げることより曝露量が 50%減少した場合、グレード 3 以上の下痢の発現割合の低下は、ORR の低下よりも相対的に大きいことを示している。この結果はグレード 3 以上の下痢の発現割合が 20mg BID 安

全性解析対象集団では 14.6%であったがグループ D1（10mg BID）では 8.3%に低下したこと、ORR がグループ D では 60.5%であったがグループ D1 では 36.1%に低下したことと一貫している（表 2.7.2.3-16）。

2.7.2.3.4 用法及び用量の設定根拠

用法及び用量は、MTD に基づく用量選択ではなく、十分な情報に基づく用法及び用量の選択のために、非臨床及び臨床データを考慮して設定された。この統合的なモデルベースのアプローチには、以下のデータが含まれた。

- トランスレーショナル PK-PD モデリングに用いた BAY 2927088 の非臨床 PK 及び有効性（異種移植モデルでの腫瘍増殖阻害）及びバイオマーカー（異種移植腫瘍での pEGFR 低下）のデータ（2.7.2.3.2.2.1 及び 2.7.2.3.2.2.2）
- 母集団薬物動態解析、曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析（2.7.2.3.3.2）に用いた第 I/Ⅱ相試験（試験 21607）での BAY 2927088 の臨床 PK、安全性及び有効性データ

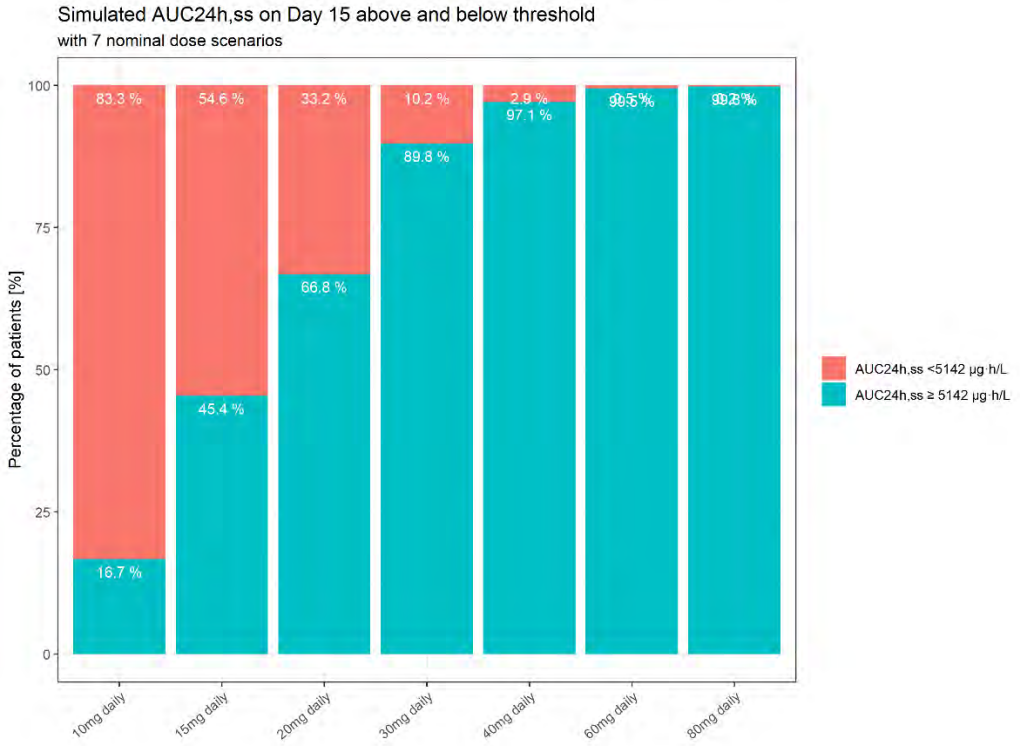
2.7.2.3.4.1 非臨床曝露－反応解析に基づくヒトでの有効曝露量の推定

参照項目：5.3.3.5.1 B003829
5.3.5.2.1 B003047

SCCNC4（*EGFR* ex20insSVD 変異）異種移植マウスモデルの曝露量及び腫瘍重量データを用いて、非臨床曝露－反応関係の特徴を明らかにした。このモデルでは、SCCNC4 異種移植マウスモデルに、溶媒又は 2.5～50mg/kg の用量範囲で BAY 2927088 を異なるスケジュールで投与した（2.6.2.2.2.2.1）。BAY 2927088 の投与により用量依存的な腫瘍増殖阻害が認められた。マウスモデルの PK-PD 解析に基づき、最大腫瘍増殖抑制率の 80%に達するために必要な 1 日あたりの曝露量（$IAUC_{80}$）を算出した。QD 又は BID で BAY 2927088 を投与したときの $IAUC_{80}$ は 5,142 μg·h/L と推定され、このときの非結合型曝露量は 242 μg·h/L と予測された。

1 日用量として 10mg から 80mg の投与後、定常状態の BAY 2927088 の曝露量が有効曝露量を上回る又は下回る仮想患者の割合を母集団薬物動態モデルに基づいて予測した（図 2.7.2.3-36）。試験 21607 の曝露量データ及び BAY 2927088 の PK のばらつきに基づくと、1 日用量 40mg 投与で 97.1%の患者がヒト有効曝露量を上回る曝露量を示すことが予測されたが、1 日用量 20mg 投与ではその割合は 66.8%に低下することが予測された。

図 2.7.2.3-36　定常状態での BAY 2927088 の曝露量〔AUC(0-24)$_{ss}$〕が有効曝露量（非臨床曝露－反応関係による推定値）を下回る又は上回る患者の割合



Source: B003829/Figure 9-2

2.7.2.3.4.2　用法の設定根拠

試験 21607 の被験者で推定された PK のばらつきに基づき、QD 又は BID のいずれかの用法で 10～80mg の 1 日用量を投与したときの pEGFR 低下のシミュレーションでは、同じ 1 日用量であればBID投与の方がQD投与より持続的にpEGFRが低下することが示された（図 2.7.2.3-34）。薬理学的に BAY 2927088 と類似しているオシメルチニブの非臨床及び臨床データによると、臨床的有効性を得るためには、pEGFR レベルが 24 時間を通して 80%以上低下させる必要があるため、BAY 2927088 の最適な用法として BID 投与を選択した。

2.7.2.3.4.3　用量の設定根拠

PK-PD 解析、臨床の有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析を含む統合的な解析に基づき、20 mg BID を至適用法・用量として選択した。20 mg BID を超える用量での曝露量は、ORR 及び腫瘍サイズの最大変化に関する曝露－反応関係の緩やかな上昇部分又は定常状態にあり、また、より多くの患者で pEGFR レベルが 24 時間を通して 80%以上低下することが予想され、20 mg BID を超える用量では患者がさらにベネフィットを得る可能性があった。

一方、20mg BID を超える用量での曝露では、グレード 3 以上の下痢及び用量調節に至った TEAE の発現割合が急激に増加するため、臨床での高用量の投与が制限される可能性がある。20mg BID 未満の用量では、安全性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲であり、TEAE の発現割合は低下するが、有効性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲でもあり、20mg BID と比較して有効性（ORR 及び腫瘍サイズの最大変化)が低下することを示唆した。

BAY 2927088 の MTD は、FiH 試験である試験 21607 では 1 日用量 60mg とされ（5.3.5.2.1 B003047 Section 5.2.2）、RP2D として 20mg BID が選択された。本試験では、BICR による ORR が評価され、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者で、BAY 2927088 20mg BID の治療により、迅速で十分かつ持続的な奏効が得られることが示された(2.7.3.3.2.1）。さらに、BAY 2927088 の忍容性は、1 日用量 40mg まではおおむね良好であり、BAY 2927088 と関連のある大部分の TEAE はグレード 1 又は 2 で可逆的であり、標準的な治療で管理可能であった（2.5.5.3.1）。BAY 2927088 20mg を BID 投与した被験者（Whole Study 20mg BID、287 例）のうち、治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例（3.1%）に認められ、減量に至った TEAE は 88 例（30.7%）に認められた(2.7.4.2.1.5.1.1 及び 2.7.4.2.1.5.1.2)。

進行中の試験 21607 の入手可能なデータに基づいて、20mg BID は、許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、患者に対して最も高いベネフィットが予測され、最適なバランスを有する用法用量と考えられた。

2.7.2.3.5 心機能に対する安全性

2.7.2.3.5.1 非臨床所見

BAY 2927088 は、*in vitro* では、臨床用量の 20mg BID での $C_{max,ss,u}$ の約 26 倍の濃度において hERG K^+チャネルを阻害した（2.6.2.3.3.1）。*In vivo* では、テレメトリー評価に用いたイヌにおいて、臨床用量の 20mg BID での $C_{max,ss,u}$ の約 13 倍の濃度において遅延型心室再分極（QTc 間隔延長）が認められた（2.6.2.4.2.1）。

2.7.2.3.5.2 BAY 2927088 濃度－QTcF 関係

濃度－QTc 解析を含む心機能の安全性リスク評価は 2.7.2.2.3.3、試験 21607 での心電図所見は 2.7.4.4.2 に示した。

試験 21607 で得られた心電図データに基づく、時間を一致させた血漿中濃度と ΔQTcF に関する解析は、BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴って ΔQTcF が統計学的に有意に増加することを示した。20 mg BID 投与後の C_{max}（874 μg/L）において、予測された ΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回った。試験 21607 で観察された血漿中濃度の最高値（3519 μg/L）は、BAY 2927088 を 20mg BID 投与後の C_{max} の幾何平均値の約 4 倍であるが、この血漿中濃度においても ΔQTcF の 90%CI の上限は 20ms に達しなかった。

推奨 1 日用量の 2 倍までの用量で、ΔQTcF の平均値は 10ms を大きく下回り、予測された ΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回っていた。濃度－QTcF 解析、心臓専門医の評価並びに PR、QRS、RR 及び QT の中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 の治療に伴う心血管イベントのリスクは、心電図データから観察される限り低いと考えられた。

上記の考察に基づき、BAY 2927088 が QTcF に及ぼす影響を評価するための臨床試験は必要ないと考えられる。心機能に対する安全性は、今後の臨床試験で継続的にモニタリングする予定である。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物相互作用試験の要約

Study # / Country / Report location / Study Design / Primary objectives	N (SAF) / Total (M/F)	Age / Mean (range) [years]	Treatments: Substrate	Treatments: Interacting drug	PK parameters substrate drug: Geometric mean / %CV median (range) for t_{max}: C_{max} [µg/L]	AUC [µg·h/L]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Mean ratio (Geometric LS-mean) [2-sided 90% CI]: C_{max}	AUC	Dosing recommendation[a]
22250 USA Module 5.3.3.4.1, Report B003320 Single-center, open-label, 2-arm, fixed sequence, crossover design	15 (14/1)	37.9 (27–53)	**Arm 1** (N=14) 10 mg sevabertinib on Day 1 10 mg sevabertinib on Day 8	None 200 mg itraconazole on Days 5-11	190 / 24.4 304 / 26.8	1270 / 47.5 2860 / 45.8	2.50 (0.500-6.02) 3.00 (1.00-5.83)	6.33 / 42.9 10.3 / 49.4	- 1.5973 [1.4701; 1.7356]	- 2.2530 [1.9992; 2.5390]	Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors is not recommended. If concomitant use cannot be avoided, sevabertinib dose should be reduced by 50%.
Arm 1: Effect of itraconazole on sevabertinib Arm2: Effect of carbamazepine on sevabertinib			**Arm 2** 40 mg sevabertinib on Day 1 40 mg sevabertinib on Day 14	None Carbamazepine 100 mg BID on Days 3+4, 200 mg BID on Days 5+6, 300 mg BID on Days 7–15	675 / 28.2 290 / 41.7	4250 / 56.0 900 / 38.5	2.00 (0.983-4.03) 2.02 (1.00-2.07)	6.53 / 33.8 3.87 / 44.6	- 0.4294 [0.3617; 0.5098]	- 0.2116 [0.1825; 0.2453]	Concomitant use of strong CYP3A4 inducers is not recommended. Select an alternate concomitant medicinal product.
22251 USA Module 5.3.3.4.2, Report B003321 Single-center, non-randomized, open-label, fixed sequence, crossover design Effect of sevabertinib on midazolam	15 (13/2)	37.7 (24–52)	**Period 1** 1 mg midazolam on Day 1 **Period 2** 1 mg midazolam on Day 3 **Period 3** (N=11) 1 mg midazolam on Day 14	None 20 mg sevabertinib on Day 3 20 mg sevabertinib BID on Days 5–14	3.67 / 35.7 4.05 / 27.2 6.69 / 36.9	16.1 / 29.5 17.6 / 26.4 30.6 / 28.3	0.750 (0.483-2.03) 0.733 (0.267-1.53) 0.717 (0.467-1.50)	4.65 / 24.5 5.14 / 24.8 5.85 / 22.1	- 1.1035 [0.9996; 1.2182] 1.7880 [1.4145; 2.2601]	- 1.0977 [1.0004; 1.2045] 1.9544 [1.6476; 2.3184]	The related recommendation in the product information of sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic window should be followed when co-administered with sevabertinib.

Table continued

Study # Country Report location Study Design Primary objectives	N (SAF) Total (M/F)	Age Mean (range) [years]	Treatments Substrate	Interacting drug	PK parameters substrate drug Geometric mean / %CV median (range) for t_{max} C_{max} [µg/L]	AUC [µg·h/L]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Mean ratio (Geometric LS-mean) [2-sided 90% CI] C_{max}	AUC	Dosing recommendation[a]
22252 UK Module 5.3.3.4.3, Report B003322 Single-center, non-randomized, open-label, crossover design Effect of sevabertinib on dabigatran etexilate and rosuvastatin	15 (15/0)	31.5 (24–41)	75 mg dabigatran etexilate on Day 1[b]	None	47.0 / 29.4	375 / 30.5	2.53 (1.50-3.90)	8.55 / 23.7	-	-	The related recommendation in the product information of sensitive P-gp substrates with a narrow therapeutic window and of sensitive BCRP substrates should be followed when co-administered with sevabertinib.
			75 mg dabigatran etexilate on Day 9[b]	20 mg sevabertinib BID on Days 6–15	45.3 / 35.8	522 / 30.7	3.07 (1.98-6.00)	9.74 / 22.7	0.9643 [0.8783; 1.0587]	1.3912 [1.2896; 1.5009]	
			10 mg rosuvastatin on Day 3 (N=14)	None	1.90 / 76.0	22.3 / 65.5	4.33 (0.883-7.93)	17.0 / 30.4	-	-	
			10 mg rosuvastatin on Day 12 (N=14)	20 mg sevabertinib BID on Days 6–15	2.60 / 58.7	27.9 / 54.5	4.93 (2.07-5.02)	14.7 / 16.5	1.3666 [1.1449; 1.6313]	1.2486 [1.1259; 1.3848]	

a: For more details on dosing recommendations, see Section 2.7.2.3.1.9.2.
b: PK parameters shown are for unconjugated dabigatran. Values for total dabigatran were similar.
Note: Displayed PK parameter values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Tables 8.4/13, 8.4/17, 8.4/23, 8.4/25, 8.4/29, and 8.4/31, B003321/Tables 8.4/7, 8.4/12, 8.4/14, 8.4/18, and 8.4/20, B003322/Tables 8.4/13, 8.4/17, 8.4/22 to 8.4/23, Tables 8.4/26 and 8.4/27

表 2.7.2.5-2 事前に規定したベースライン共変量（CPMX50245 及び CPMX50257）

Covariate[a]	Unit	Type	Description	Covariate included in Study:		
				Population PK/ CPMX50245	Efficacy/ CPMX50257	Safety/ CPMX50257
Body weight	kg	Continuous	---	X	X	X
Age	years	Continuous	---	X	X	X
Age (Quartiles)	years	Categorical	Age distribution divided in four equally sized groups	X	X	X
Age (2 groups)	years	Categorical	(1) <65 years (2) ≥65 years	X	X	X
Race	---	Categorical	(1) White (2) Asian (3) Black or African American (4) Other	X	X	X
Sex		Categorical	1) Female 2) Male	X	X	X
Geographical region (6 groups)	---	Categorical	(1) Asia (2) Eastern Europe (3) North America (4) South America (5) Western Europe & Israel (6) Rest of the world	X	X	X
Geographical region (2 groups; mainland China)	---	Categorical	(1) Mainland China (2) Rest of the world	X	X	X
Geographical region (2 groups; Japan)	---	Categorical	(1) Japan (2) Rest of the world	X	X	X
Geographical region (2 groups; Asia)	---	Categorical	(1) Asia (2) Rest of the world	X	X	X
eGFR	mL/min	Continuous	---	X		
Serum creatinine	mg/dL	Continuous	---	X		
Renal function	---	Categorical	(1) Normal (eGFR ≥90 mL/min) (2) Mild impairment (60≤ eGFR <90 mL/min) (3) Moderate impairment (30≤ eGFR <60 mL/min)	X		
AST	U/L	Continuous	---	X		X
ALT	U/L	Continuous	---	X		X
Total bilirubin	µmol/L	Continuous	---	X		X
Hepatic function	---	Categorical	(1) Normal (2) Mild impairment (3) Moderate (4) Severe	X		X
Serum albumin	g/L	Continuous	---	X	X	

Covariate[a]	Unit	Type	Description	Covariate included in Study:		
				Population PK/ CPMX50245	Efficacy/ CPMX50257	Safety/ CPMX50257
Total protein	g/L	Continuous	---	X		
Smoking status	---	Categorical	1) Never 2) Former 3) Current	X	X	
Loperamide use prior to the first all grade diarrhea adverse event?		Categorical	1) No 2) Yes	X		X
Tablet size		Categorical	1) 10 mg 2) 20 mg	X		
Formulation		Categorical	1) LSF 2) Tablet	X		
Tablet manufacturing process		Categorical	1) Batch manufacturing 2) Continuous manufacturing	X		
Use of weak or moderate CYP3A4 inhibitor(s) during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
Use of weak or moderate CYP3A4 inducer(s) use during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
Use of weak or moderate P-gp inhibitor(s) during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
Use of weak or moderate P-gp inducer(s) use during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
Use of weak or moderate BCRP inhibitor(s) during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
Use of weak or moderate BCRP inducer(s) use during Cycle 1?		Categorical	1) No 2) Yes	X		
ALP	U/L	Continuous	---		X	
Hemoglobin	g/L	Continuous	---			
LDH	U/L	Continuous	---		X	
Neutrophil to lymphocyte ratio (NL ratio)	---	Continuous	---		X	
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance	---	Categorical	(1) ECOG=0 (2) ECOG=1		X	X

Covariate[a]	Unit	Type	Description	Covariate included in Study:		
				Population PK/ CPMX50245	Efficacy/ CPMX50257	Safety/ CPMX50257
Mutational status	---	Categorical	1) EGFR classical + C797X 2) EGFR exon 20 insertions 3) ERBB2/HER2 exon 20 insertions 4) ERBB2/HER2 point mutation 5) EGFR atypical 6) EGFR classical		X	
American Joint Committee on Cancer (AJCC) grading at initial diagnosis	---	Categorical	1) G1 2) G2 3) G3 4) G4 5) GX		X	X
Tumor stage	---	Categorical	1) STAGE II B 2) STAGE III A 3) STAGE III B 4) STAGE IV 5) STAGE IV B		X	X
Baseline tumor size / sum of diameters target lesions [a]	mm	Continuous			X	X
Baseline brain metastases? [a]	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	
Baseline brain metastases [a]	---	Continuous	Number of brain metastases		X	
Baseline liver metastases? [a]	---	Categorical	1) No 2) Yes	X	X	X
Baseline liver metastases [a]	---	Continuous	Number of liver metastases		X	X
Number of metastatic sites at baseline [a]	---	Continuous	Number of metastatic sites		X	X
Time since diagnosis	months	Continuous			X	
Previous lines of anti-cancer therapy	---	Categorical (4 groups)	1) 0 2) 1 3) 2 4) ≥ 3		X	X
Previous lines of anti-cancer therapy	---	Categorical (2 groups)	1) <1 2) ≥ 1		X	X
Previous lines of anti-cancer therapy	---	Continuous	Number of previous lines of anti-cancer therapy		X	X
Prior platinum therapy?	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	X
Prior immunotherapy?	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	X
Prior Enhertu?	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	X
Prior HER2 Ex20ins-targeted Therapy?	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	X

Covariate[a]	Unit	Type	Description	Covariate included in Study:		
				Population PK/ CPMX50245	Efficacy/ CPMX50257	Safety/ CPMX50257
Prior EGFR Ex20ins-targeted Therapy?	---	Categorical	1) No 2) Yes		X	X
History of irritable bowel (IBS) and or inflammatory bowel syndrome (IBD)?	---	Categorical	1) No 2) Yes			X
Use of medication for the treatment of constipation	---	Categorical	1) No 2) Yes			X
History of diarrhea?	---	Categorical	1) No 2) Yes			X
Prior antibiotic use?	---	Categorical	1) No 2) Yes			X

a: Based on investigator or Independent assessor.
Source: Population PK/CPMX50245: B003829/Table 6-1, Efficacy/CPMX50257: B003834/Table 6-1, Safety/CPMX50257: B003834/Table 6-2

参考文献一覧

1) FDA, CDER, Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. May 2003.

2) FDA, CDER, Guidance for Industry: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content. Aug 2018.

3) FDA, CDER, Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. Feb 2022.

4) Savic RM et al., Aaps j 2009:11:558-69

5) McLeay SC et al., Clin Pharmacokinet 2012:51:319-30

6) Chen J et al., BMC Pulm Med 2023:25:275

7) Sahin S et al., Pharm Res 2008:25:2869-77

8) Garnett C et al., Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2018:45:383-97

9) Dayneka NL et al., J Pharmacokinet Biopharm 1993:21:457-78.

10) Yates JW et al., Mol Cancer Ther 2016:15:2378-87

11) FDA, CDER, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). 2015.

12) Thress KS et al., J Thorac Oncol 2017:12:1588-94