ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況 2
1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量 2
1.5.1.2　申請効能以外での開発状況 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ピルトブルチニブは、ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase: BTK）の強力かつ選択的な非共有結合型の可逆的低分子阻害薬である。BTK は、B 細胞受容体及びサイトカイン受容体の経路でシグナル伝達を担うタンパク質である。B 細胞内では、BTK シグナル伝達は B 細胞の増殖、輸送、走化、及び接着に関わる経路の活性化を引き起こす。新規の非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブは、非共有結合型の可逆的な作用機序、高いターゲット選択性、及び BTK 阻害作用が維持される薬物動態特性など、いくつかの特徴で、既承認の BTK 阻害薬（イブルチニブ、アカラブルチニブ、及びザヌブルチニブ［本邦では未承認］）と異なる（Brandhuber et al. 2018、Gomez EB et al. 2023）。以下に、ピルトブルチニブの新規性について主な特徴を要約する。

＜非共有結合型の可逆的な作用機序＞

イブルチニブを代表とする共有結合型 BTK 阻害薬は、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukaemia: CLL）/小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma: SLL）やその他の B 細胞性腫瘍の標準選択薬として使用されているが、多くの患者で BTK の共有結合箇所である 481 位システイン（C481）が主にセリンに置き換わる変異（C481S）が生じて、共有結合型 BTK 阻害薬と BTK との結合が弱まり、薬剤耐性になると考えられている。CLL/SLL では、BTK C481 変異が共有結合型 BTK 阻害薬への耐性を引き起こす原因となったとする報告がある（Byrd et al. 2013; Woyach et al. 2017; Woyach et al. 2019; Chiron et al. 2014; Xu et al. 2017）。また、MCL においても、イブルチニブに反応しない MCL 患者で BTK C481 変異が報告されている（Chiron et al. 2014; Martin et al. 2016）。

ピルトブルチニブは非共有結合型の作用機序をもち、正常 BTK とも C481 変異をもつ BTK（BTK C481S）に対しても結合し、BTK 阻害作用を示した。そのため、ピルトブルチニブは、既存の共有結合型 BTK 阻害薬でよく知られているゲノムエスケープの影響を受けないと考えられる（第 2.5.1.2.1 項）。

＜高いターゲット選択性＞

ピルトブルチニブは高選択性分子であり、評価を行った 370 種のキナーゼの 98%と比較して BTK への選択性が約 300 倍以上高く、1 μM[1]の濃度で非標的キナーゼに明らかな阻害活性を示さなかった。このことから、ピルトブルチニブは標的外毒性の可能性が低いことが示唆された（第 2.6.2.3.1 項）。

＜BTK 阻害作用が維持される薬物動態特性＞

シミュレーションで、推奨用量（200 mg QD）で経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの曝露量では、96%の被験者で BTK 阻害率が 90%を超え、63%の被験者で BTK 阻害率が投与間隔（24 時間）を通して 96%超となると予測された。そのため、ピルトブルチニブは、BTK タンパクの内因性のターンオーバー速度に関係なく、QD の投与間隔を通して持続的な BTK 阻害作用

[1] 1 μM はピルトブルチニブの BTK に対する IC_{50} 値の約 320 倍に相当する。

をもたらすと考えた。つまり、ピルトブルチニブでは、BTK タンパクの代謝回転が高く急速に増殖する腫瘍でも、また、各投与間隔の終了間際（すなわちトラフ濃度に達するとき）でも、BTK 阻害作用が維持されることとなる（第 2.5.1.2.1 項）。

以上、ピルトブルチニブが、BTK への高い選択性と、薬理学的・生物物理学的・構造的な特徴といった点で、既存の共有結合型 BTK 阻害薬との違いを有する非共有結合型で可逆的な新規 BTK 阻害薬であり、忍容性高く、B 細胞性の血液がんを治療できる可能性を示唆している。

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma: MCL）患者の予後は不良であり、イブルチニブに対して抵抗性又は不耐容を示した患者における有効な治療薬はなく、新たな治療が求められている。新規の非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブは高い有効性が期待され、新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義は高いと考えられる。

ピルトブルチニブは、米国では 2023 年 1 月に BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫を対象として承認されている。なお、欧州では 20[redacted] 年 [redacted] 月に同様の効能・効果にて承認申請している。本剤の起源又は発見の経緯及び開発の経緯は主に第 2.5.1 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容等の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　起源または発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起源又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
臨床試験の概略	2.5.2 2.5.3 2.5.4 2.5.5	生物薬剤学に関する概括評価 臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論
品質に関する概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価

1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況

1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量

これまでに得られた品質に関する試験成績、非臨床試験成績、並びに臨床試験成績に基づき有効性及び安全性を評価した結果、ピルトブルチニブが BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性 MCL に対する治療に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示されたため、以下の効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認申請を実施することとした（表 1.5-2 参照）。

表 1.5-2　効能又は効果、用法及び用量

販売名	ジャイパーカ錠 50mg、100mg
効能又は効果	BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
用法及び用量	通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

1.5.1.2　　申請効能以外での開発状況

MCL を対象とした本剤の臨床試験として、BTK 阻害薬による治療歴のない再発又は難治性 MCL を対象とした国際共同第 III 相試験（LOXO-BTK-20019 試験）を実施中である。

試験項目		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
品質に関する試験		[redacted]							
非臨床試験	毒性								
	薬理								
	ADME								
臨床試験	第 1/2 相試験								

[redacted]

図 1.5-1　　【ピルトブルチニブ】の開発の経緯図

【参考文献】

Brandhuber B, Gomez E, Smith S, et al. LOXO-305, a next generation reversible BTK inhibitor, for overcoming acquired resistance to irreversible BTK inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:S216.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42. https://doi.org/10.1056/nejmoa1215637. Accessed 26 May, 2023.

Chiron D, Di Liberto M, Martin P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1022-1035. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-0098. Accessed 26 May, 2023.

Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, et al. Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood.* 2023; blood.2022018674. https://doi.org/10.1182/blood.2022018674. Accessed 26 May, 2023.

Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(12):1559-63. https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145. Accessed 26 May, 2023.

Woyach J, Huang Y, Rogers K, et al. Resistance to acalabrutinib in CLL is mediated primarily by BTK mutations. *Blood.* 2019;134(suppl_1):504.

Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK^{C481S}-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-1443. https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.2282. Accessed 26 May, 2023.

Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2017;129(18):2519-2525. https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761726. Accessed 26 May, 2023.

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

ピルトブルチニブの外国における主要国の承認状況（2023 年 5 月時点）を以下に示す。

表 1.6-1 外国における主な承認状況（効能効果、2023 年 5 月調査）

国/地域	Relapsed or refractory mantle cell lymphoma
	承認年月
米国	2023 年 1 月
EU	未承認（20[redacted]年[redacted]月申請）

1.6.2　外国における添付文書

ピルトブルチニブの企業中核データシート（CDS）及び米国の添付文書（USPI）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use JAYPIRCA safely and effectively. See full prescribing information for JAYPIRCA.

JAYPIRCA® (pirtobrutinib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2023

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (1.2) 12/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

JAYPIRCA® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

- Adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor. (1.1).

  This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
- Adult patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor. (1.2).

  This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended dosage: 200 mg orally once daily; swallow whole with water, with or without food. Do not cut, crush, or chew tablets. (2.1)
- Manage toxicity using treatment interruption, dosage reduction, or discontinuation. (2.2)
- Reduce dose in patients with severe renal impairment. (2.3, 8.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 50 mg, 100 mg (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: Monitor for signs and symptoms of infection, evaluate promptly, and treat. (5.1)
- Hemorrhage: Monitor for bleeding and manage appropriately. (5.2)
- Cytopenias: Monitor complete blood counts during treatment. (5.3)
- Cardiac Arrythmias*:* Monitor for symptoms of arrhythmias and manage appropriately. (5.4)
- Second Primary Malignancies*:* Other malignancies have developed, including skin cancers and other carcinomas. Monitor and advise patients to use sun protection. (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity*:* Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥ 20%) are fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, COVID-19, bruising, and cough. Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) are neutrophil count decreased, platelet count decreased, hemoglobin decreased, and lymphocyte count decreased. (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use. If concomitant use is unavoidable, reduce the JAYPIRCA dose. (2.4, 7.1)
- Strong or Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. If concomitant use of moderate CYP3A inducers is unavoidable, increase the JAYPIRCA dose. (2.5, 7.1)
- Sensitive CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp, or BCRP Substrates: For substrates where minimal concentration changes may increase the risk of adverse reactions, follow recommendations for co-administration with CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp, or BCRP inhibitors provided in their approved product labeling. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation*:* Advise not to breastfeed (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Mantle Cell Lymphoma
1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.3 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment
2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A Inhibitors
2.5 Dosage Modifications for Concomitant Use with CYP3A Inducers
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Hemorrhage
5.3 Cytopenias
5.4 Cardiac Arrhythmias
5.5 Second Primary Malignancies
5.6 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on JAYPIRCA
7.2 Effect of JAYPIRCA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Mantle Cell Lymphoma
14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Mantle Cell Lymphoma

JAYPIRCA® is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate *[see Clinical Studies (14.1)].* Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

JAYPIRCA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate *[see Clinical Studies (14.2)].* Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of JAYPIRCA is 200 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Advise patients of the following:

- Swallow tablets whole with water. Do not cut, crush, or chew tablets.
- Take JAYPIRCA at the same time each day. JAYPIRCA may be taken with or without food.
- If a dose of JAYPIRCA is missed by more than 12 hours, do not make up the dose and take the next dose as scheduled.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommended dosage modifications of JAYPIRCA for adverse reactions are presented in Table 1 *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, and 5.4)]*.

Table 1: Recommended Dosage Modification of JAYPIRCA for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Occurrences Requiring Dosage Modification**	**Modification** (Starting Dosage: 200 mg once daily)
• Grade 3 or greater non-hematologic toxicity [a] • Absolute neutrophil count < 1 to 0.5 x 10^9/L with fever and/or infection • Absolute neutrophil count < 0.5 x 10^9/L lasting 7 or more days • Platelet count < 50 to 25 x 10^9/L with bleeding • Platelet count < 25 x 10^9/L	**First occurrence**	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at original dosage (200 mg once daily)[a].
	Second occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 100 mg once daily.
	Third occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 50 mg once daily.
	Fourth occurrence	Discontinue JAYPIRCA.

Dose modification is not recommended for asymptomatic lymphocytosis. Asymptomatic lipase increase may not necessarily warrant dose modification.

[a] Evaluate the benefit-risk before resuming treatment at the same dose for a Grade 4 non-hematological toxicity.

2.3 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment

For patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min), reduce the JAYPIRCA dose to 100 mg once daily if the current dose is 200 mg once daily otherwise reduce the dose by 50 mg. If the current dosage is 50 mg once daily, discontinue JAYPIRCA *[see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dosage adjustment of JAYPIRCA is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (eGFR 30-89 mL/min).

2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors with JAYPIRCA *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*. If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the JAYPIRCA dose by 50 mg. If the current dosage is 50 mg once daily, interrupt JAYPIRCA treatment for the duration of strong CYP3A inhibitor use. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor for 5 half-lives, resume the JAYPIRCA dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A inhibitor.

2.5 Dosage Modifications for Concomitant Use with CYP3A Inducers

Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inducers with JAYPIRCA *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*. If concomitant use with moderate CYP3A inducers is unavoidable and the current dosage of JAYPIRCA is 200 mg once daily, increase the dose to 300 mg. If the current dosage is 50 mg or 100 mg once daily, increase the dose by 50 mg.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:
Each 50 mg tablet is blue, arc-triangle shaped, film-coated, and debossed with “Lilly 50” on one side and “6902” on the other side.

Each 100 mg tablet is blue, round, film-coated, and debossed with “Lilly 100” on one side and “7026” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

Fatal and serious infections (including bacterial, viral, or fungal infections) and opportunistic infections have occurred in patients treated with JAYPIRCA. In the clinical trial, Grade 3 or higher infections occurred in 24% of 593 patients, most commonly pneumonia (14%), with fatal infections occurring in 4.4% of patients. Sepsis occurred in 6% of patients and febrile neutropenia in 4%. In patients with CLL/SLL, Grade 3 or higher infections occurred in 32% of patients, with fatal infections occurring in 8%. Opportunistic infections after treatment with JAYPIRCA have included, but are not limited to, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and fungal infection *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Consider prophylaxis, including vaccinations and antimicrobial prophylaxis, in patients who are at increased risk for infections, including opportunistic infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection, evaluate promptly, and treat appropriately. Based on severity, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue JAYPIRCA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.2 Hemorrhage

Fatal and serious hemorrhage has occurred with JAYPIRCA. Major hemorrhage (defined as Grade 3 or higher bleeding or any central nervous system bleeding) occurred in 3% of 593 patients treated with JAYPIRCA, including gastrointestinal hemorrhage; fatal hemorrhage occurred in 0.3% of patients. Bleeding of any grade, excluding bruising and petechiae, occurred in 17% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Major hemorrhage occurred in 2.3% of patients taking JAYPIRCA without antithrombotic agents and 0.7% of patients taking JAYPIRCA with antithrombotic agents. Consider the risks and benefits of antithrombotic agents when co-administered with JAYPIRCA. Monitor patients for signs of bleeding. Based on severity of bleeding, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue JAYPIRCA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Consider the benefit-risk of withholding JAYPIRCA for 3 to 7 days pre- and post-surgery depending upon the type of surgery and risk of bleeding.

5.3 Cytopenias

JAYPIRCA can cause cytopenias, including neutropenia, thrombocytopenia, and anemia.

In the clinical trial, Grade 3 or 4 cytopenias, including decreased neutrophils (26%), decreased platelets (12%), and decreased hemoglobin (12%) developed in patients treated with JAYPIRCA. Grade 4 decreased neutrophils developed in 14% of patients and Grade 4 decreased platelets developed in 6% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor complete blood counts regularly during treatment. Based on severity, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue JAYPIRCA *[see Dosage and Administration (2.2)].*

5.4 Cardiac Arrhythmias

Cardiac arrhythmias, including atrial fibrillation and atrial flutter, were reported in recipients of JAYPIRCA. Atrial fibrillation or flutter were reported in 3.2% of patients, with Grade 3 or 4 atrial fibrillation or flutter reported in 1.5% of 593 patients in the clinical trial *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Other serious cardiac arrhythmias such as supraventricular tachycardia and cardiac arrest occurred in 0.5% of patients. Patients with cardiac risk factors, such as hypertension, or previous arrhythmias may be at increased risk.

Monitor for signs and symptoms of arrhythmias (e.g., palpitations, dizziness, syncope, dyspnea) and manage appropriately. Based on severity, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue JAYPIRCA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.5 Second Primary Malignancies

Second primary malignancies, including non-skin carcinomas, developed in 9% of 593 patients treated with JAYPIRCA monotherapy. The most frequent malignancy was non-melanoma skin cancer, reported in 4.6% of 593 patients. Other second primary malignancies included solid tumors (including genitourinary and breast cancers) and melanoma. Advise patients to use sun protection and monitor patients for the development of second primary malignancies.

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, JAYPIRCA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of pirtobrutinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity including embryo-fetal mortality and malformations at maternal exposures (AUC) approximately 3-times the recommended dose of 200 mg once daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Atrial Fibrillation and Atrial Flutter *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Second Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in the general patient population.

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to JAYPIRCA as a single-agent, administered at 200 mg once daily in 593 patients with hematologic malignancies in the BRUIN study. Among these 593 patients, the median duration of exposure was 10 months, 62% were exposed for at least 6 months and 45% were exposed for at least one year.

In this pooled safety population, the most common (≥ 20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased neutrophil count (46%), decreased hemoglobin (39%), fatigue (32%), decreased lymphocyte count (31%), musculoskeletal pain (30%), decreased platelet count (29%), diarrhea (24%), COVID-19 (22%), bruising (21%), and cough (20%).

Mantle Cell Lymphoma

BRUIN

The safety of JAYPIRCA was evaluated in the BRUIN trial in patients with MCL who received a prior BTK inhibitor *[see Clinical Studies (14.1)]*. The trial required a platelet count ≥ 50 x 10^9/L, absolute neutrophil count ≥ 0.75 x 10^9/L, hepatic transaminases ≤ 2.5 times upper limit of normal (ULN), and an ECOG performance status of 0 to 2. The trial excluded patients with active central nervous system (CNS) involvement by lymphoma, significant cardiovascular disease, major bleeding or grade ≥ 3 arrhythmia with a prior BTK inhibitor, prolonged QTc interval, or need for a strong CYP3A inhibitor or inducer or strong P-gp inhibitor.

Patients received JAYPIRCA 200 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity (n = 128); 36% were exposed for 6 months or longer and 10% were exposed for at least one year. The median number of prior therapies was 3 (range: 1-9). The median age was 71 years (range: 46 to 88 years) and 80% of patients were male. Race was reported for all patients; 78% were White, 14% were Asian, 2.3% were Black, and 2.3% were Hispanic or Latino.

Serious adverse reactions occurred in 38% of patients who received JAYPIRCA. Serious adverse reactions that occurred in ≥ 2% of patients were pneumonia (14%), COVID-19 (4.7%), musculoskeletal pain (3.9%), hemorrhage (2.3%), pleural effusion (2.3%), and sepsis (2.3%). Fatal adverse reactions within 28 days of the last dose of JAYPIRCA occurred in 7% of patients, most commonly due to infections (4.7%) including COVID-19 (3.1% of all patients).

Adverse reactions led to dose reductions in 4.7%, treatment interruption in 32%, and permanent discontinuation of JAYPIRCA in 9%. Adverse reactions that resulted in dosage modification in > 5% of patients included pneumonia and neutropenia. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of JAYPIRCA in > 1% of patients included pneumonia.

The most common adverse reactions (≥ 15%), excluding laboratory terms, were fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, edema, dyspnea, pneumonia, and bruising.

Table 2 summarizes select adverse reactions in BRUIN.

Table 2: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with MCL Who Received JAYPIRCA

	JAYPIRCA 200 mg once daily	
	N = 128	
Adverse Reactions [a]	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
General Disorders		
Fatigue	29	1.6
Edema	18	0.8
Fever	13	-
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain	27	3.9
Arthritis or arthralgia	12	0.8
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea	19	-
Constipation	13	-
Abdominal pain	11	0.8
Nausea	11	-
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	17	2.3
Cough	14	-
Injury		
Bruising	16	-
Infections		
Pneumonia	16 [b]	14
Upper respiratory tract infections	10	0.8

	JAYPIRCA 200 mg once daily	
	N = 128	
Nervous system disorders		
Peripheral neuropathy	14	0.8
Dizziness	10	-
Skin and subcutaneous disorders		
Rash	14	-
Vascular disorders		
Hemorrhage	11 [c]	3.1

[a] Each term listed includes other related terms.

[b] includes 1 fatality from COVID-19 pneumonia

[c] includes 1 fatality from hemorrhage

Clinically relevant adverse reactions in < 10% include vision changes, memory changes, headache, urinary tract infection, herpesvirus infection, and tumor lysis syndrome.

Table 3 summarizes laboratory abnormalities in BRUIN.

Table 3: Select Laboratory Abnormalities (≥ 10%) That Worsened from Baseline in Patients with MCL Who Received JAYPIRCA

	JAYPIRCA [a] 200 mg once daily	
Laboratory Abnormality	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Hematology		
Hemoglobin decreased	42	9
Platelet count decreased	39	14
Neutrophil count decreased	36	16
Lymphocyte count decreased	32	15
Chemistry		
Creatinine increased	30	1.6
Calcium decreased	19	1.6
AST increased	17	1.6
Potassium decreased	13	1.6
Sodium decreased	13	-
Lipase increased	12	4.4
Alkaline phosphatase increased	11	-
ALT increased	11	1.6
Potassium increased	11	0.8

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 90 to 127 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Grade 4 laboratory abnormalities in > 5% of patients included neutrophils decreased (10%), platelets decreased (7%), and lymphocytes decreased (6%).

Lymphocytosis: Upon initiation of JAYPIRCA, a temporary increase in lymphocyte counts (defined as absolute lymphocyte count increased ≥ 50% from baseline and a post-baseline value ≥ 5,000/μL) occurred in 34% of MCL patients in BRUIN. The median time to onset of lymphocytosis was 1.1 weeks, with 75% of cases occurring within 2.1 weeks, and the median duration was 11 weeks.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

BRUIN

The safety of JAYPIRCA was evaluated in the BRUIN trial in 110 patients with CLL/SLL, with 98% receiving at least two prior lines of systemic therapy including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor *[see Clinical Studies (14.2)]*. The trial required a platelet count ≥ 50 x 10^9/L, absolute neutrophil count ≥ 0.75 x 10^9/L, hepatic transaminases ≤ 2.5 times upper limit of normal (ULN), and an ECOG performance status of 0 to 2. The trial excluded patients with active central nervous system (CNS) involvement by lymphoma, significant cardiovascular disease, major bleeding, uncontrolled or symptomatic arrhythmias, prolonged QTc interval, or need for a strong CYP3A inhibitor or inducer or strong P-gp inhibitor.

Patients received JAYPIRCA 200 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity (N = 110); 60% were exposed for at least 1 year and 14% were exposed for at least two years. The median age was 68 years (range: 41 to 88 years) and 67% of patients were male. Race was reported in 110 (100%) patients; of these patients, 89% were White, 4.5% were Black, 1.8% were Asian, and 1.8% were Hispanic or Latino. The median number of prior therapies was 5 (range: 1-11).

Serious adverse reactions occurred in 56% of patients who received JAYPIRCA. Serious adverse reactions that occurred in ≥ 5% of patients were pneumonia (18%), COVID-19 (9%), sepsis (7%), and febrile neutropenia (7%). Fatal adverse reactions within 28 days of the last dose of JAYPIRCA occurred in 11% of patients, most commonly due to infections (10%), including sepsis (5%) and COVID-19 (2.7%).

Adverse reactions led to dose reductions in 3.6%, treatment interruption in 42%, and permanent discontinuation of JAYPIRCA in 9%. Adverse reactions which resulted in dose reductions of JAYPIRCA in > 1% of patients included neutropenia. Adverse reactions which resulted in treatment interruptions of JAYPIRCA in > 5% of patients included pneumonia, neutropenia, febrile neutropenia, and COVID-19. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of JAYPIRCA in > 1% of patients included second primary malignancy, COVID-19, and sepsis.

The most common adverse reactions (≥ 20%), excluding laboratory terms, were fatigue, bruising, cough, musculoskeletal pain, COVID-19, diarrhea, pneumonia, abdominal pain, dyspnea, hemorrhage, edema, nausea, pyrexia, and headache. Table 4 summarizes select adverse reactions for patients treated on BRUIN.

Table 4: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with CLL/SLL Who Received JAYPIRCA

	JAYPIRCA 200 mg once daily	
	N = 110	
Adverse Reactions [a]	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
General Disorders		
Fatigue	36	2.7
Edema	21	0
Pyrexia	20	2.7
Injury		
Bruising	36	0
Fall	14	0.9
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough	33	0
Dyspnea	22	2.7
Mucositis	12	0.9
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain	32	0.9

	JAYPIRCA 200 mg once daily	
	N = 110	
Adverse Reactions [a]	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Arthritis or arthralgia	19	1.8
Infections		
COVID-19	28[b]	7
Pneumonia	27[c]	16
Upper respiratory tract infections	13	2.7
Respiratory tract infection	11	1.8
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea	26	0
Abdominal pain	25	2.7
Nausea	21	0
Constipation	14	0
Vascular disorders		
Hemorrhage	22[d]	2.7
Hypertension	12	5
Nervous system disorders		
Headache	20	0.9
Peripheral neuropathy	16	3.6
Dizziness	15	0
Neurological changes	12[e]	2.7
Skin and subcutaneous disorders		
Rash	19	0.9
Psychiatric disorders		
Insomnia	14	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified		
Second primary malignancy	13[f]	2.7
Renal and urinary disorders		
Renal insufficiency	12[g]	6
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	12	0
Cardiac disorders		
Supraventricular tachycardia	10[h]	5

[a] Each term listed includes other related terms.

[b] Includes COVID-19 pneumonia. Includes 1 fatalities from COVID-19 and 2 fatalities from COVID-19 pneumonia

[c] Includes COVID-19 pneumonia. Includes 2 fatalities from COVID-19 pneumonia and 1 fatality from pneumonia

[d] Includes preferred terms hemorrhage, intracranial hemorrhage, and gastrointestinal hemorrhage

[e] Includes preferred terms memory impairment, confusional state, encephalopathy, mental status changes

[f] Includes preferred terms second primary malignancy and nonmelanoma skin cancers. 1 fatality from metastatic malignant melanoma

[g] Includes preferred terms renal failure, chronic kidney disease, acute kidney injury

[h] Includes preferred terms supraventricular tachycardia, sinus tachycardia, atrial fibrillation

Clinically relevant adverse reactions in < 10% include vision changes, lower respiratory tract infection, urinary tract infection, herpesvirus infection, and tumor lysis syndrome.

Table 5 summarizes laboratory abnormalities in BRUIN.

Table 5: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with CLL/SLL Who Received JAYPIRCA

Laboratory Abnormality	JAYPIRCA [a] 200 mg once daily	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Neutrophil count decreased	63	45
Hemoglobin decreased	48	19
Platelet count decreased	30	15
Lymphocyte count decreased	23	8
Chemistry		
Calcium decreased	40	2.8
Sodium decreased	30	0
ALT increased	23	2.8
AST increased	23	1.9
Creatinine increased	23	0
Lipase increased	21	7
Alkaline phosphatase increased	21	0

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 83 to 108 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Grade 4 laboratory abnormalities in > 5% of patients included neutrophils decreased (23%).

**Lymphocytosis: Upon initiation of JAYPIRCA, a temporary increase in lymphocyte counts (defined as absolute lymphocyte count increased ≥ 50% from baseline and a post-baseline value ≥ 5,000/µL) occurred in 64% of CLL/SLL patients in BRUIN. The median time to onset of lymphocytosis was 1.1 weeks, with 75% of cases occurring within 1.1 weeks, and the median duration was 19 weeks.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on JAYPIRCA

Strong CYP3A Inhibitors

Pirtobrutinib is a CYP3A substrate. Concomitant use of JAYPIRCA with a strong CYP3A inhibitor increased pirtobrutinib systemic exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of JAYPIRCA adverse reactions. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors during treatment with JAYPIRCA. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors is unavoidable, reduce the JAYPIRCA dosage *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Strong or Moderate CYP3A Inducers

Concomitant use of JAYPIRCA with a strong or moderate CYP3A inducer decreased pirtobrutinib systemic exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce JAYPIRCA efficacy. Avoid concomitant use of JAYPIRCA with strong or moderate CYP3A inducers. If concomitant use of moderate CYP3A inducers is unavoidable, increase the JAYPIRCA dosage *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

7.2 Effect of JAYPIRCA on Other Drugs

Sensitive CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp, or BCRP Substrates

JAYPIRCA is a P-gp inhibitor, a moderate CYP2C8 and BCRP inhibitor, and a weak CYP2C19 and CYP3A inhibitor. Concomitant use of JAYPIRCA with sensitive P-gp, CYP2C8, BCRP, CYP2C19, or CYP3A substrates increased their plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates for drugs which are sensitive to minimal concentration changes. Follow recommendations for sensitive CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp, or BCRP substrates provided in their approved product labeling.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies, JAYPIRCA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on JAYPIRCA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In an animal reproduction study, administration of pirtobrutinib to pregnant rats during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including structural abnormalities, altered fetal growth, and embryo-fetal mortality, at maternal exposures approximately 3-times those in patients at the recommended daily dose of 200 mg (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in rats, pregnant animals were administered oral doses of pirtobrutinib at up to 500 mg/kg twice daily during the period of organogenesis. Doses ≥ 375 mg/kg twice daily caused decreased fetal body weights and increased incidence of malformations and variations in the urinary tract (including absent or abnormal ureters and kidneys), reproductive tract (malpositioned ovaries and misshapen uterus), and bone (misshapen sternebrae). At 500 mg/kg twice daily, total resorption was observed. At 375 mg/kg twice daily in rats, the maternal systemic exposures (AUC) were approximately 3 times the human exposure at 200 mg once daily.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of pirtobrutinib in human milk or the effects on the breastfed child or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings from animal studies, JAYPIRCA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating JAYPIRCA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of JAYPIRCA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the patients with MCL who received the 200 mg dose of JAYPIRCA in BRUIN, 93 (78%) were 65 years of age and older and 39 (33%) were 75 years and older *[see Clinical Studies (14.1)]*. Clinical studies of JAYPIRCA did not include sufficient numbers of patients with MCL who were less than 65 years of age to determine whether older patients respond

differently from younger adult patients. Of the patients with CLL/SLL who received the 200 mg once daily dose of JAYPIRCA in BRUIN, 68 (63%) were 65 years of age and older and 21 (19%) were 75 years and older *[see Clinical Studies (14.2)]*. No overall differences in effectiveness were observed between younger and older patients.

In the pooled safety population in patients with hematologic malignancies, 401 (68%) were 65 years of age and older, while 154 (26%) were 75 years of age and older. Patients aged 65 years and older experienced higher rates of Grade 3 and higher adverse reactions and serious adverse reactions compared to patients who were less than 65 years of age.

8.6 Renal Impairment

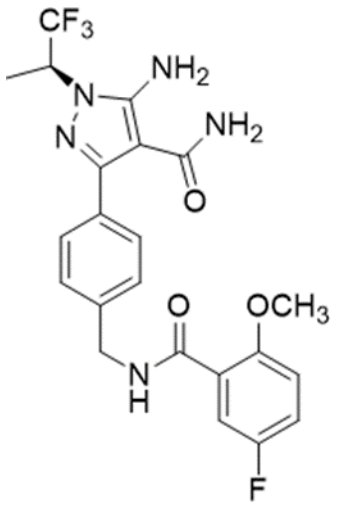
Severe renal impairment (eGFR15-29 mL/min) increases pirtobrutinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Reduce the JAYPIRCA dosage in patients with severe renal impairment *[see Dosage and Administration (2.3)]*. No dosage adjustment of JAYPIRCA is recommended in patients with mild (60-89 mL/min) or moderate (30-59 mL/min) renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of JAYPIRCA is recommended in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 × ULN and any AST), moderate hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST), or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Pirtobrutinib is a kinase inhibitor. It is an orally available, small molecule ATP-competitive inhibitor of BTK. The active pharmaceutical ingredient is pirtobrutinib with the molecular formula $C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$ and a molecular weight of 479.44 g/mol. The chemical name for pirtobrutinib is 5-amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide.



Pirtobrutinib is a white to practically white to yellow to brown solid. The aqueous solubility of pirtobrutinib is considered practically insoluble, or insoluble, across the pH 1 to pH 7 range.

Pirtobrutinib tablets are supplied as 50 mg or 100 mg film-coated, debossed tablets for oral administration. Each tablet contains inactive ingredients of croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and silicon dioxide. The tablet film coating material contains FD&C Blue #2, hypromellose, titanium dioxide and triacetin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of action

Pirtobrutinib is a small molecule, noncovalent inhibitor of BTK. BTK is a signaling protein of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. In B-cells, BTK signaling results in activation of pathways necessary for B-cell

proliferation, trafficking, chemotaxis, and adhesion. Pirtobrutinib binds to wild type BTK and BTK harboring C481 mutations, leading to inhibition of BTK kinase activity. In nonclinical studies, pirtobrutinib inhibited BTK-mediated B-cell CD69 expression and inhibited malignant B-cell proliferation. Pirtobrutinib showed dose-dependent anti-tumor activities in BTK wild type and BTK C481S mutant mouse xenograft models.

12.2 Pharmacodynamics

At the recommended dosage of 200 mg once daily, pirtobrutinib trough concentrations exceeded the BTK IC_{96}. BTK occupancy is maintained throughout the dosing interval, regardless of the intrinsic rate of BTK turnover.

Cardiac Electrophysiology

The effect of a single 900 mg dose of pirtobrutinib (equivalent to approximately 2 times higher than the concentrations achieved at steady state at the recommended dosage of 200 mg once daily) on the QTc interval was evaluated in a placebo-controlled and positive-controlled study in 30 healthy subjects. Pirtobrutinib had no clinically meaningful effect on the change in QTcF interval (i.e., > 10 ms) and there was no relationship between pirtobrutinib exposure and change in QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of pirtobrutinib were characterized in healthy subjects and in patients with cancer. Pirtobrutinib exposure (AUC) and C_{max} increases proportionally following single oral doses ranging from 300 mg to 800 mg (1.5 to 4 times the approved recommended dosage) and once daily doses ranging from 25 – 300 mg (0.125 to 1.5 times the recommended dosage). Steady state was achieved within 5 days of once daily dosing, and the mean (CV%) accumulation ratio was 1.63 (26.7%) based on AUC after administration of 200 mg dosages.

Following administration of the recommended dosage, the geometric mean (CV%) steady-state AUC and C_{max} of pirtobrutinib were 90300 h*ng/mL (40%) and 6380 ng/mL (26%), respectively. The geometric mean (CV%) AUC_{0-24} and C_{max} of pirtobrutinib on Cycle 1 Day 8 were 81800 h*ng/mL (66.6%) and 3670 ng/mL (89.5%), respectively.

Absorption

The absolute bioavailability of pirtobrutinib after a single oral 200 mg dose is 85.5% (range 75.9% to 90.9%). The median time (range) to reach peak plasma concentration (t_{max}) is approximately 2 hours (0.833 to 4.15 hours).

Effect of Food

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of pirtobrutinib were observed following administration of a high-fat, high-calorie meal (approximately 800 to 1000 calories with 150 calories from protein, 250 calories from carbohydrate, and 500 to 600 calories from fat) to healthy subjects. A high-fat meal decreased the C_{max} of pirtobrutinib by 23% and delayed t_{max} by 1 hour. There was no effect on pirtobrutinib AUC.

Distribution

The mean apparent central volume of distribution of pirtobrutinib is 34.1 L. Human protein binding of pirtobrutinib is 96% and is independent of concentration in vitro. Mean blood-to-plasma ratio is 0.79.

Elimination

The effective half-life of pirtobrutinib is approximately 19 hours and the mean (CV%) apparent clearance is 2.05 L/h (37.2%).

Metabolism

Pirtobrutinib is primarily metabolized by CYP3A4 and direct glucuronidation by UGT1A8 and UGT1A9, in vitro.

Excretion

Following a single radiolabeled dose of pirtobrutinib 200 mg to healthy subjects, 37% of the dose was recovered in feces (18% unchanged) and 57% in urine (10% unchanged).

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of pirtobrutinib based on age (range 22 – 95 years), sex, race/ethnicity (White 84%, Asian 7%), body weight (range 35.7 – 152 kg), mild (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 × ULN and any AST), moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST), or severe (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) hepatic impairment. The effect of other races/ethnicities on the pharmacokinetics of pirtobrutinib is unknown.

Patients with Renal Impairment

Following a single 200 mg oral dose, the AUC of pirtobrutinib in subjects with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min) increased by 62% and mean unbound AUC increased by 68% compared to healthy subjects with normal

renal function. There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of pirtobrutinib in subjects with mild (eGFR 60-89 mL/min) or moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min). The effect of renal impairment requiring dialysis on the pharmacokinetics of pirtobrutinib is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A Inhibitors: Co-administration of a single 200 mg dose of pirtobrutinib with itraconazole (strong CYP3A inhibitor) increased AUC of pirtobrutinib by 49%.

Moderate CYP3A Inhibitors: Verapamil and diltiazem (moderate CYP3A inhibitors) are predicted to increase the AUC of pirtobrutinib by 30% and 20%, respectively.

Strong CYP3A inducers: Coadministration of a single 200 mg dose of pirtobrutinib with rifampin (strong CYP3A inducer) decreased the AUC of pirtobrutinib by 71%.

Moderate CYP3A Inducers: Efavirenz and bosentan (moderate CYP3A inducers) are predicted to decrease the AUC of pirtobrutinib by 49% and 27%, respectively.

Gastric Reducing Agents: No clinically significant differences in pirtobrutinib pharmacokinetics were observed when co-administered with omeprazole (a proton pump inhibitor).

P-glycoprotein (P-gp) inhibitors: No clinically significant differences in pirtobrutinib pharmacokinetics were observed when co-administered with itraconazole (P-gp inhibitor).

CYP3A Substrates: Pirtobrutinib increased the AUC and C_{max} of orally administered midazolam (sensitive CYP3A substrate) by 70% and 58%, respectively. Pirtobrutinib did not have a clinically meaningful effect on the exposure of intravenously administered midazolam.

CYP2C8 Substrates: Pirtobrutinib increased the AUC and C_{max} of repaglinide (sensitive CYP2C8 substrate) by 130% and 98%, respectively.

CYP2C19 Substrates: Pirtobrutinib increased the AUC and C_{max} of omeprazole (sensitive CYP2C19 substrate) by 56% and 49%, respectively.

P-gp Substrates: A single 200 mg dose of pirtobrutinib increased the AUC and C_{max} of digoxin (sensitive P-gp substrate) by 17% and 51%, respectively. Multiple doses of pirtobrutinib (200 mg daily) further increased the AUC and C_{max} of digoxin (sensitive P-gp substrate) up to 35% and 55%, respectively.

BCRP Substrates: Multiple doses of pirtobrutinib (200 mg daily) increased the AUC and C_{max} of rosuvastatin (sensitive BCRP substrate) by 140% and 146%, respectively.

CYP1A2 and CYP2C9 Substrates: Pirtobrutinib did not have a clinically meaningful effect on the exposures of caffeine (sensitive CYP1A2 substrate) or S-warfarin (moderate sensitive CYP2C9 substrate).

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Pirtobrutinib inhibits CYP2C8, CYP2C9, CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2D6. Pirtobrutinib induces CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, and CYP2C19.

Transporter Systems: Pirtobrutinib inhibits P-gp and BCRP, but not OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, or MATE2-K. Pirtobrutinib is not a substrate of the hepatic transporters. Pirtobrutinib is a substrate of P-gp and BCRP, but not OCT1, OATP1B1, OATP1B3, or BSEP.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with pirtobrutinib.

Pirtobrutinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity (Ames) assay. Pirtobrutinib was aneugenic in *in vitro* micronucleus assays using human peripheral blood lymphocytes. Pirtobrutinib was not genotoxic in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay at doses up to 2000 mg/kg.

Studies to assess the effects of pirtobrutinib on fertility have not been conducted. In repeat-dose toxicity studies of up to 3-months duration conducted with pirtobrutinib in rats and dogs, no effects on male or female reproductive organs were identified.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Mantle Cell Lymphoma

The efficacy of JAYPIRCA in patients with MCL was evaluated in BRUIN [NCT03740529], an open-label, international, multicohort, single-arm study of JAYPIRCA as monotherapy. Efficacy was based on 120 patients with MCL treated with JAYPIRCA who were previously treated with a BTK inhibitor. JAYPIRCA was given orally at a dose of 200 mg once daily and was continued until disease progression or unacceptable toxicity. Patients with active central nervous system lymphoma or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or CAR-T cell therapy within 60 days were excluded.

The median age was 71 years (range: 46 to 88 years); 79% were male; 78% were White, 14% Asian, 1.7% Black or African American. Seventy-eight percent of patients had the classic/leukemic variant of MCL, 12% had pleomorphic MCL, and 11% had blastoid MCL. The simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (sMIPI) score was low in 15%, intermediate in 59%, and high in 26% of patients. Patients received a median number of 3 prior lines of therapy (range: 1 to 9) with 93% having received 2 or more prior lines. All received 1 or more prior lines of therapy containing a BTK inhibitor; other prior therapies included chemoimmunotherapy in 88%, HSCT in 20%, lenalidomide in 18%, and CAR-T therapy in 9%. The most common prior BTK inhibitors received were ibrutinib (67%), acalabrutinib (30%), and zanubrutinib (8%). Patients may have received more than one prior BTK inhibitor; 83% of patients discontinued the last BTK inhibitor for refractory or progressive disease, 10% discontinued for toxicity, and 5% discontinued for other reasons.

Efficacy was based on overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as assessed by an independent review committee (IRC) using 2014 Lugano criteria. Efficacy results are shown in Table 6. Additionally, the Kaplan-Meier estimate for the DOR rate at 6 months was 65.3% (95% CI: 49.8, 77.1).

Table 6: Efficacy Results per IRC in Patients with MCL Previously Treated with a BTK Inhibitor

Outcome	JAYPIRCA 200 mg once daily (N = 120)
Overall Response Rate [a,b]	
ORR, n	60 (50%)
(95% CI, %)	41, 59
CR, n	15 (13%)
PR, n	45 (38%)
Time to Response	
Median (range), months	1.8 (0.8, 4.2)
Duration of Response [c]	
Number censored, n	36
Median DOR, months (95% CI)	8.3 (5.7, NE)

CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; PR, partial response; NE, not estimable.

[a] PET-CT scans were utilized in response assessments (in 41% of patients), with the remainder being assessed by CT scans only.

[b] ORR using CT scan-based assessments in all patients was 48% (95% CI: 38, 57) and CR rate was 13%.

[c] Based on Kaplan-Meier estimation. Estimated median follow-up was 7.3 months.

14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

The efficacy of JAYPIRCA in patients with CLL/SLL was evaluated in BRUIN [NCT03740529], an open-label, international, single-arm, multicohort study of JAYPIRCA as monotherapy. Efficacy was based on 108 patients with CLL/SLL treated with JAYPIRCA who were previously treated with at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor. JAYPIRCA was given orally at a dose of 200 mg once daily and was continued until disease progression or unacceptable toxicity. The trial required a platelet count ≥ 50 x 10^9/L, absolute neutrophil count ≥ 0.75 x 10^9/L, hepatic transaminases ≤ 2.5 times upper limit of normal (ULN), and an ECOG performance status of 0 to 2. The trial excluded patients with significant cardiovascular disease, major bleeding, uncontrolled or symptomatic arrhythmias, prolonged QTc interval, or need for a strong CYP3A inhibitor or inducer or strong P-gp inhibitor. Patients with active central nervous system (CNS) involvement by lymphoma or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) within 60 days were excluded.

The median age was 68 years (range: 41 to 88 years); 69% were male; 89% were White, 4.6% Black or African American, 1.9% Asian and 1.9% were Hispanic or Latino. Baseline ECOG performance status was 0 or 1 in 91% of patients and 48% of patients had Rai stage III or IV disease. Among those patients with central testing available, 42% (37 of 88 patients) had a C481 BTK mutation, 54% (43 of 79 patients) had 17p deletion and/or TP53 mutation, 93% (77 of 83 patients) had unmutated IGHV, and 22% (16 of 72 patients) had 11q deletion. Patients received a median number of 5 prior lines of therapy (range: 2 to 11). The most common prior BTK inhibitors received were ibrutinib (97%), acalabrutinib (9%), and zanubrutinib (0.9%). Seventy-seven percent of patients discontinued the last BTK inhibitor for refractory or progressive disease, 13% discontinued for toxicity, and 10% discontinued for other reasons.

Efficacy was established based on overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as assessed by an independent review committee (IRC) using 2018 iwCLL criteria. Efficacy results are shown in Table 7. The median time to response was 3.7 months (range: 1.7, 27.9 months).

Table 7: Efficacy Results per IRC in Patients with CLL/SLL Previously Treated with a BTK Inhibitor and a BCL-2 inhibitor

Outcome	JAYPIRCA 200 mg once daily (N = 108)
Overall Response Rate	
ORR, n	78 (72%)
(95% CI, %)	63, 80
PR, n	78 (72%)
Duration of Response [a]	
Median DOR, months (95% CI)	12.2 (9.3, 14.7)

CI, confidence interval; PR, partial response.

[a] Based on Kaplan-Meier estimation. Estimated median follow-up was 15.7 months.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

JAYPIRCA tablets are supplied as follows:

Tablet Strength	Description	Package Configuration	NDC Number
50 mg	Blue, film coated, arc-triangle shaped tablets debossed with “Lilly 50” on one side and “6902” on the other side.	Bottle with child-resistant closure. Each bottle contains 30 tablets.	0002-6902-30
100 mg	Blue, film coated, round tablets debossed with “Lilly 100” on one side and “7026” on the other side.	Bottle with child-resistant closure. Each bottle contains 60 tablets.	0002-7026-60

Storage and Handling

Store JAYPIRCA tablets at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) ([see USP Controlled Room Temperature]).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infections

Advise patients that JAYPIRCA can cause serious infections that may be fatal. Advise patients to report any signs or symptoms of infection (e.g., fever, chills, weakness) *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Hemorrhage

Inform patients to report signs or symptoms of bleeding. Inform patients that JAYPIRCA may need to be interrupted for major surgeries *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cytopenias

Advise patients of the need for periodic monitoring of blood counts during treatment with JAYPIRCA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Cardiac Arrhythmias

Counsel patients to report any signs of palpitations, dizziness, fainting, chest discomfort, and shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Second Primary Malignancies

Inform patients that other malignancies have been reported in patients who have been treated with JAYPIRCA, including skin cancer and other solid tumors. Advise patients to use sun protection and to have monitoring for development of other cancers *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.6)*, *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

Inform patients to take JAYPIRCA orally once daily at approximately the same time each day with or without food and how to make up a missed dose. Advise patients to swallow tablets whole with water. Advise patients not to cut, crush, or chew tablets *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2023, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

JAY-0003-USPI-20231220

Pirtobrutinib: Core Data Sheet

[redacted]

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表..... 1

1.7　同種同効品一覧表

本剤は、BTK の強力かつ選択的な非共有結合型の可逆的低分子阻害薬である。現時点で、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性 MCL に対して承認されている薬剤はないため、再発又は難治性 MCL に対して承認を取得している BTK 阻害剤である「イムブルビカカプセル 140mg」を同種同効品として表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ジャイパーカ錠 50mg ジャイパーカ錠 100mg	イムブルビカカプセル 140mg
一般名	ピルトブルチニブ	イブルチニブ
会社名	日本イーライリリー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
添付文書改訂日	-	2023 年 8 月改訂

NN
＊＊2023年8月改訂（第6版）
＊2023年2月改訂（第5版、効能変更、用法変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品※

イブルチニブカプセル

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1．警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.1参照］

＊＊2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.7参照］

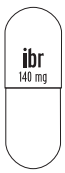
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	（1カプセル中） イブルチニブ140mg
添加剤	（内容物）結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

＊4．効能又は効果

○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
○マントル細胞リンパ腫
○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

5.1 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

〈マントル細胞リンパ腫〉

＊5.2 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.3 Ann Arbor分類Ⅰ期の未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10、17.1.11参照］

＊6．用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 Grade 3[注]以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

＊7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 ［10.2、16.7.2参照］
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 ［10.2、16.7.7参照］

効能又は効果	併用薬	投与方法
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	ボリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。[10.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。[10.2、16.7.7参照]

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

7.5 リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

＊**7.6** 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.9参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

7.7 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

＊**〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉**

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3[注)]以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド ＊＊エンシトレルビルフマル酸 ゾコーバ [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 リトナビル含有製剤 コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ボリコナゾール[7.2、16.7.2参照] ポサコナゾール[7.2、16.7.7参照] フルコナゾール		
エリスロマイシン[16.7.3参照] シプロフロキサシン		
ジルチアゼム[16.7.7参照] ベラパミル アミオダロン		
アプレピタント		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品［16.7.5参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン ［16.7.4、16.7.7参照］	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 出血

脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

＊11.1.3 感染症

肺炎(14.5%)、敗血症(2.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化(0.1%)があらわれることがある。［8.2、9.1.1参照］

11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

＊11.1.5 骨髄抑制

貧血(12.3%)、好中球減少症(22.1%)、血小板減少症(17.1%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2参照］

＊11.1.6 不整脈

心房細動(5.4%)、心房粗動(0.7%)、心室性不整脈(0.3%)等の重篤な不整脈があらわれることがある。［8.4、9.1.3参照］

＊11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。［8.5参照］

＊11.1.8 過敏症(0.9%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)（頻度不明）

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

＊11.1.11 間質性肺疾患(1.6%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.7参照］

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		皮膚感染、上気道感染	尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎、インフルエンザ	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌	悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症、発熱性好中球減少症、白血球増加症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、脱水	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害[注)]			眼乾燥、霧視、視力低下、結膜炎、流涙増加	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血	呼吸困難	
胃腸障害	下痢(27.3%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷		そう痒症、点状出血、紅斑、爪破損、蕁麻疹、血管浮腫、脂肪織炎	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛、筋痙縮		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、末梢性浮腫	無力症、硬膜下血腫	
臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

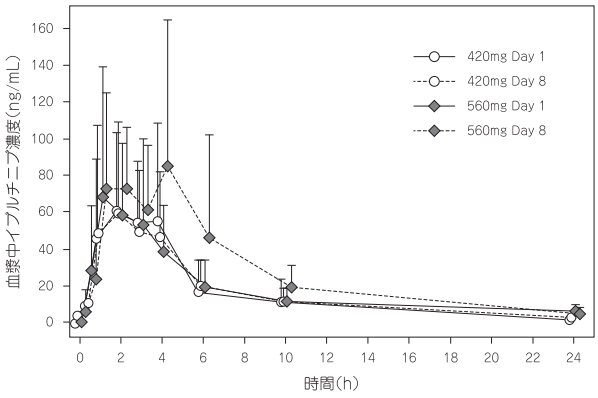
16.1.1 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg[注1)]～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間（中央値）に最高濃度に達し、4～9時間（平均値）の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC_{max}及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。[1)]

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

測定日	用量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max} [a)]（h）	AUC_{last}（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99 [b)] ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33 [c)]
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60 [b)] ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23 [c)]

算術平均値±標準偏差、a）：中央値（範囲）、b）：n=6、c）：個別値（n=2）



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回（Day 1）又は反復（Day 8）経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移（平均値+標準偏差）

16.1.2 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max} [a)]（h）	AUC_{last}（ng・h/mL）	$t_{1/2}$ [a)]（h）
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 1日目	420	7	386 ± 166	2.08 (1.78, 4.50)	1843 ± 1146	4.86 (4.42, 5.15) [b)]
	Week2 1日目	420	7	275 ± 171	4.08 (1.85, 5.28)	2102 ± 938	3.83, 10.2 [c)]
ボリコナゾール併用	Week1 1日目	280	4	399 ± 126	3.83 (1.78, 5.75)	4003 ± 1586	4.88 [c)]
	Week2 1日目	280	4	432 ± 374	3.87 (1.75, 5.43)	2970 ± 2201	N/A
フルコナゾール併用	Week1 1日目	420	8	628 ± 526	3.91 (1.97, 4.25)	5134 ± 4173	N/A
	Week2 1日目	420	8	678 ± 701	3.95 (1.82, 5.17)	6235 ± 5875	4.33, 4.56 [c)]

算術平均値±標準偏差、N/A：報告対象となるデータなし
a）：中央値（範囲）、b）：n=3、c）：個別値

12歳以上の日本人及び外国人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max} [a)]（h）	AUC_{last}（ng・h/mL）	$t_{1/2}$ [a)]（h）
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week2 1日目	420	23	235 ± 261	2.00 (0.880, 6.05)	1313 ± 1017 [b)]	4.10 (1.34, 10.1) [c)]
	Week2 1日目	140 [d)]	1	158	1.00	388	5.51
ボリコナゾール併用	Week2 1日目	280	12	436 ± 292	2.00 (0.930, 5.00)	2934 ± 1805	4.04 (2.47, 9.04) [e)]
	Week2 1日目	140	3	322 ± 258	2.22 (1.00, 4.00)	1610, 1010 [f)]	ND
ポサコナゾール併用	Week2 1日目	420 [g)]	2	98.4, 241	3.92, 1.75	1060 [h)]	ND
	Week2 1日目	280	13	289 ± 296	2.00 (1.88, 6.00)	1979 ± 1205 [i)]	4.70 (4.02, 5.70) [j)]
	Week2 1日目	140	10	140 ± 124	2.83 (1.87, 5.38)	915 ± 617	4.97 (4.95, 5.88) [k)]
フルコナゾール併用	Week2 1日目	420	6	629 ± 480	2.05 (1.12, 4.08)	3662 ± 2392	4.92 (4.46, 5.39) [k)]
	Week2 1日目	280	4	242 ± 93.9	2.99 (1.92, 5.08)	1638 ± 819	5.49 [h)]

算術平均値±標準偏差、ND：算出されず
a）：中央値（範囲）、b）：n=20、c）：n=10、d）：イブルチニブの減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された、e）：n=7、f）：n=2、g）：イブルチニブを減量されなかった、h）：n=1、i）：n=12、j）：n=5、k）：n=4
注1）CYP3A阻害作用を有するボリコナゾール又はポサコナゾール併用時並びに副作用発現時は減量することとされた。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時[注2)]及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%（90%CI：2.1～3.9%）及び7.6%（90%CI：6.4～9.0%）であった[3)]。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[4)]。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与（modified fasting投与）したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[5)]。（外国人データ）

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域（*in vitro*、50～1000ng/mL）で概ね一定であった[6)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[3)]、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積（Vdz/F）は10837Lであった[5)]。（外国人データ）

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される（*in vitro*）[7)、8)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[9)]。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった[1)]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった[10)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった[3)]。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった[3)]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）患者6例、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者10例及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者8例にイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される[11)]。（外国人データ）［2.2、9.3.1、9.3.2参照］

16.6.2 12歳以上の小児

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

12歳以上の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国内外の臨床成績における血漿中イブルチニブ濃度（162例、1,281測定時点）に基づき母集団薬物動態解析を実施した。イブルチニブ420mgを1日1

回経口投与したとき、薬物動態パラメータの推定値は、小児と成人で同程度であった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg[注1)](それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した[12)]。(外国人データ)［2.3、10.1参照］

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した[13)]。(外国人データ)［7.2、10.2参照］

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した[13)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した[14)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg[注1)]を併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した[3)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3～7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった[15)]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ140mg[注1)]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11、8.3及び4.4倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。[16)]［2.3、7.2、10.1、10.2参照］

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

17. 臨床成績

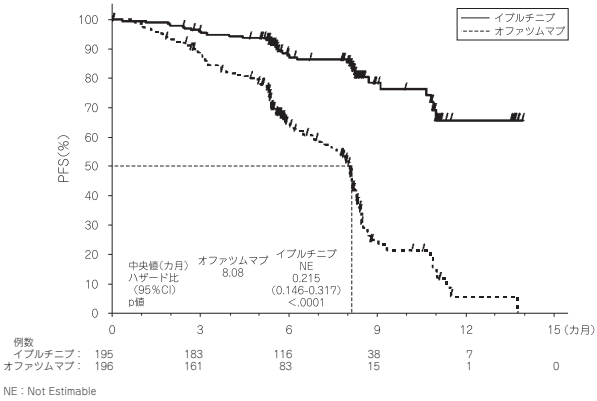
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブ(遺伝子組換え)を対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。[17)]

本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点[注]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI：24.5～91.5%)。[1)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。

注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

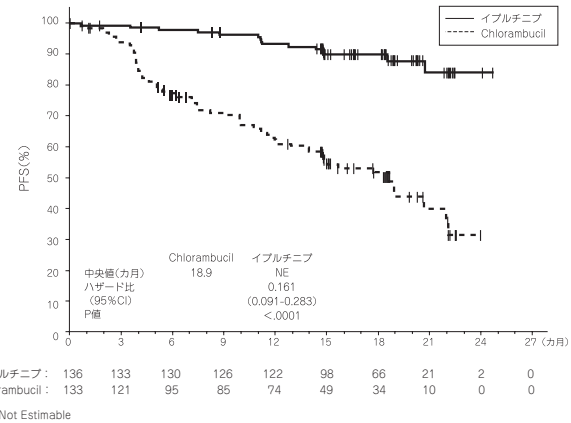
17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注1)]を対象とし、chlorambucil[注2)]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった[18)]。

本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。［5.1参照］

注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2)本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI：34.9～96.8%)。[19)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。［5.1参照］

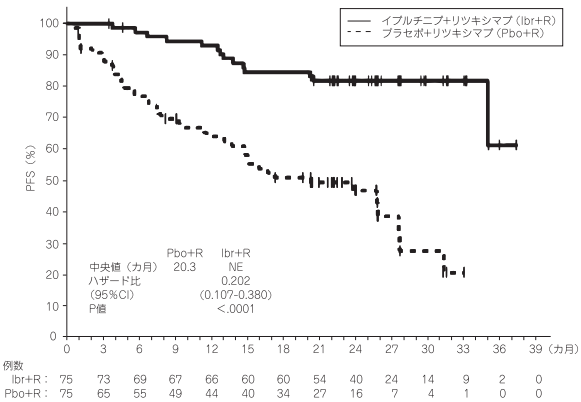
注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1127-CA試験、ランダム化パート)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象に、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注]とプラセボ(Pbo＋R群)を対照としてリツキシマブ(遺伝子組換え)[注]と本剤420mg 1日1回を併用投与(Ibr＋R群)した。主要評価項目とされた第6回International Workshop of Waldenstrom's Macroglobulinemia(IWWM)基準(改訂版)[20)]に基づく独立評価委員会判定による中間解析時点の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、Ibr＋R群で未到達(95%CI：35.0～NE)、Pbo＋R群で20.3ヵ月(95%CI：13.7～27.6)であり、Ibr＋R群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.202(95%CI：0.107～0.380)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2017年10月17日データカットオフ)[21)]。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された75例中64例(85.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷14例(18.7%)、下痢13例(17.3%)、心房細動12例(16.0%)、高血圧12例(16.0%)、筋痙縮11例(14.7%)、好中球減少症10例(13.3%)等であった。

17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：54179060WAL2002試験)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とし、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]と本剤420mg 1日1回を併用投与した。主要評価項目とされた第6回IWWM基準(改訂版)に基づく独立評価委員会判定による奏効率(部分奏効以上の奏効が認められた被験者の割合)は87.5%(14/16例)であった(95%CI：61.7～98.4%)[22)]。

本剤が投与された16例中12例(75.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹6例(37.5%)、好中球数減少4例(25.0%)、そう痒症3例(18.8%)、紅斑3例(18.8%)、血小板数減少3例(18.8%)、高血圧3例(18.8%)等であった。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。

〈マントル細胞リンパ腫〉

17.1.7 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注)]を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI：10.4～NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI：4.2～7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI：0.32～0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)[23)]。

本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。

注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.8 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)

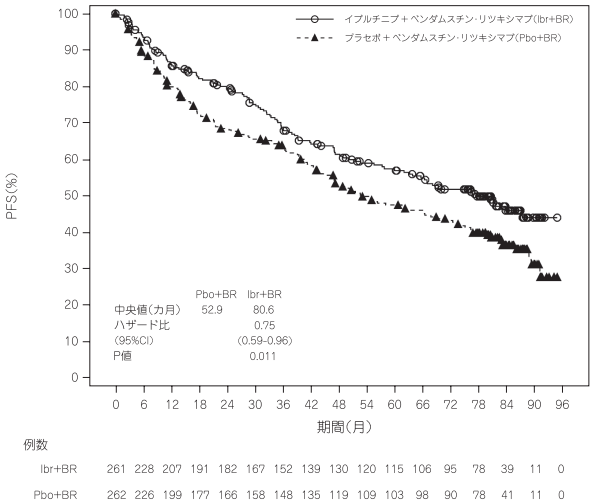
1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI：65.6～97.7%)[24)]。

本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

＊17.1.9 国際共同臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765MCL3002試験)

Ann Arbor分類Ⅱ、Ⅲ又はⅣ期で、65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫患者523例(日本人11例を含む)を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法(BR[注)])で、本剤560mg(Ibr＋BR群)又はプラセボ(Pbo＋BR群)を1日1回で経口投与した。主要評価項目であるRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)に基づく治験担当医師判定による最終解析時点の無増悪生存期間の中央値は、Ibr＋BR群で80.6ヵ月(95%CI：61.9～NE)、Pbo＋BR群で52.9ヵ月(95%CI：43.7～71.0)であり、Ibr＋BR群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比0.75(95%CI：0.59～0.96)、p=0.011(層別log-rank検定)][25)]。

注)ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1及び2日目、リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第6サイクル終了後に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した被験者には、維持療法としてリツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第8～30サイクルの第1日目(2サイクルごと)に最大12回静脈内投与することとされた。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された259例(日本人6例を含む)中237例(91.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹96例(37.1%)、下痢74例(28.6%)、肺炎66例(25.5%)、血小板減少症64例(24.7%)、悪心58例(22.4%)等であった。[7.6参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

17.1.10 海外臨床試験成績(第Ⅰb/Ⅱ相試験：PCYC-1129-CA試験)

18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)[26)]の改訂事項を2点反映したNIH Consensus Development Project Criteria(2005)[27)]に基づく主要解析時点の全奏効率は66.7%(28/42例)であった(95%CI：50.5～80.4%)[28)]。

本剤が投与された42例中35例(83.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労19例(45.2%)、下痢11例(26.2%)、挫傷11例(26.2%)、口内炎7例(16.7%)、筋痙縮7例(16.7%)、上気道感染6例(14.3%)等であった。[5.4参照]

17.1.11 国内臨床試験成績(第Ⅲ相試験：54179060GVH3001試験)

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく主要解析時点の全奏効率は73.7%(14/19例)であった(95%CI：48.8～90.9%)[2)]。

本剤が投与された19例中15例(78.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、肺炎4例(21.1%)、口内炎3例(15.8%)、挫傷3例(15.8%)、上気道感染2例(10.5%)、高血圧2例(10.5%)、間質性肺疾患2例(10.5%)、発疹2例(10.5%)等であった。[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した[29)、30)]。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した[30)、31)]。

*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した[29)]。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた[32)]。

18.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

*In vivo*試験において、イブルチニブはT及びB細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル(LP/Jの骨髄細胞をC57BL/6に移植、又はC57BL/6の骨髄細胞をB10.BRに移植)での慢性移植片対宿主病症状(強皮症、又は肺及び肝の線維化)を改善し、無増悪生存期間を延長した[33)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ(Ibrutinib)

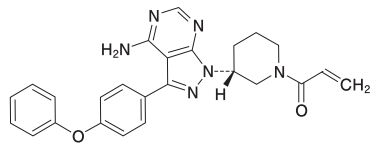
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

性　状：白色の固体

化学構造式：



融　点：149～158℃

分配係数：3.97(Log P，1-オクタノール/pH7緩衝液)

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23．主要文献

1）社内資料：イブルチニブの国内第I相試験（PCI-32765-JPN-101）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
2）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅲ相試験（54179060GVH3001）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討（PCI-32765CLL1011）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9）
4）社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討（PCI-32765CLL1001）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7）
5）社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験（PCYC-1102-CA）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討（12-083-Hu-X-PB）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3）
7）社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-013-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
8）社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-014-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
9）社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討（13-047-Hu-X-ENZ）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3）
10）社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討（PCI-32765CLL1004）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6）
11）社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討（PCI-32765CLL1006）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10）
12）社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1002）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5）
13）社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765LYM1003）
14）社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1010）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8）
15）社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1005）
16）社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
17）Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
18）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA）
19）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験（54179060LEU1001）
20）Owen RG, et al.：Br J Haematol. 2013; 160(2):171-176
21）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）
22）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（54179060WAL2002）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2）
23）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCI-32765-MCL3001）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3）
24）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（PCI-32765-MCL2002）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1）
＊25）社内資料：イブルチニブの国際共同第Ⅲ相試験（PCI-32765MCL3002）
26）Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-999
27）Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 252-266
28）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（PCYC-1129-CA）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
29）Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119: 1182-1189
30）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
31）de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
32）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
33）Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al.: J Clin Invest. 2014; 124(11): 4867-4876

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Pharmacyclics LLC

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果及びその設定根拠..... 6
1.8.2.1　効能・効果..... 6
1.8.2.2　設定根拠..... 6
1.8.3　用法・用量及びその設定根拠..... 7
1.8.3.1　用法・用量..... 7
1.8.3.2　用法及び用量に関連する注意..... 7
1.8.3.3　設定根拠..... 7
1.8.4　使用上の注意及びその設定根拠..... 9

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ジャイパーカ錠 50mg、ジャイパーカ錠 100mg の添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 4291

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

抗悪性腫瘍剤　可逆的非共有結合型 BTK 注2) 阻害剤
ピルトブルチニブ錠

ジャイパーカ®錠 50mg
ジャイパーカ®錠 100mg

劇薬
処方箋医薬品注1)
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）BTK：Bruton's Tyrosine Kinase（ブルトン型チロシンキナーゼ）

Jaypirca® Tablets

	50mg	100mg
承認番号		
販売開始	－	－

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

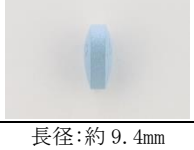
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャイパーカ錠 50mg	ジャイパーカ錠 100mg
有効成分	1 錠中ピルトブルチニブとして 50mg	1 錠中ピルトブルチニブとして 100mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色 2 号アルミニウムレーキ	

3.2 製剤の性状

販売名		ジャイパーカ錠 50mg	ジャイパーカ錠 100mg
性状・剤形		青色三角形のフィルムコーティング錠	青色円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量		長径：約 9.4mm 短径：約 9.0mm 厚さ：約 3.9mm 重量：約 237mg	直径：約 10mm 厚さ：約 5.9mm 重量：約 473mg
識別コード		Lilly 6902	Lilly 7026

4. 効能又は効果

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mgを 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与によりグレード注) 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。
注）グレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	200mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、術前術後の 3～5 日程度は本剤の投与中断を考慮すること。［11.1.2 参照］
8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。［11.1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること 1)。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。生殖発生毒性試験（ラット）において、器官形成期の妊娠ラットに本剤を投与したところ臨床曝露量注) に相当する用量で胎児体重の減少、胚胎児の死亡及び催奇形性（腎臓欠損・形態異常・位置異常・小型化、尿管欠損、卵巣位置異常、子宮形態異常、胸骨分節形態異常）が認められている 1)。［9.4、9.6 参照］

注）臨床推奨用量を投与時の定常状態の AUC

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8、CYP2C19、CYP3A、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン エファビレンツ等 ［16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 ［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガトランエテキシラート エベロリムス等 ［16.7.4 参照］		本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン イマチニブ サラゾスルファピリジン等 ［16.7.5 参照］		本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 ［16.7.6 参照］		本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤(経口剤) ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等 ［16.7.7 参照］		本剤が主に消化管における CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
肺炎（3.0%）等があらわれることがある。
11.1.2 出血
消化管出血（0.6%）、頭蓋内出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。［8.1 参照］
11.1.3 骨髄抑制
好中球減少症（9.1%）、血小板減少症（7.9%）、貧血（6.1%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	5～10%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症
胃腸障害	下痢		悪心、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		末梢性浮腫
感染及び寄生虫症			上気道感染、尿路感染
傷害、中毒及び処置合併症		挫傷	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛
神経系障害			頭痛
腎及び尿路障害			血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血
皮膚及び皮下組織障害			発疹、点状出血
心臓障害			心房細動、心房粗動
血管障害			血腫

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
反復投与毒性試験（イヌ）において、臨床曝露量未満に相当する用量で角膜への影響（角膜混濁、上皮単細胞壊死、びらん、潰瘍等）が認められている[1)]。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
日本人の再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者 3 例に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの初回投与後（投与開始 1 日目）及び定常状態（投与開始 8 日目）での血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

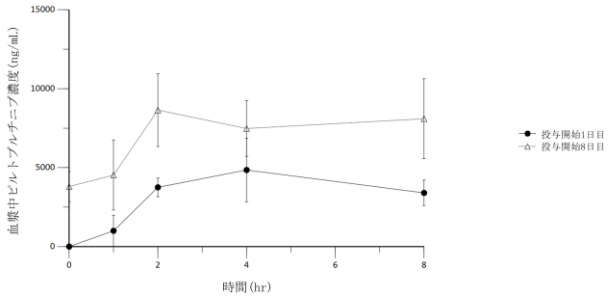


図 1）本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの初回投与及び定常状態での血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表 1）本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの初回投与及び定常状態での薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	初回投与(投与開始 1 日目)	定常状態(投与開始 8 日目)
例数	3	3
C_{max} (ng/mL)	5060 (30.6)	8610 (28.1)
t_{max} 注 1) (hr)	4.02 (2.00-4.15)	7.55 (2.05-7.75)
AUC 注 2) (ng・hr/mL)	26500 (29.0)	142000 (25.5)

注 1）中央値（最小値-最大値）
注 2）投与開始 1 日目は投与後 0～8 時間の AUC、投与開始 8 日目は投与間隔（24 時間）の AUC

健康成人及び血液悪性腫瘍患者の両方において、t_{max} はおよそ 2 時間であり、AUC の増加は線形を示し、定常状態にはおよそ 5 日で達した[3)]。また、血液悪性

腫瘍患者において AUC に基づく累積係数［幾何平均値（変動係数%）］は 1.63（26.7%）であった[3]（外国人データ）。

16.2 吸収
16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ
健康成人 5 例に本剤 200 mgを単回経口投与したときのピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは85.5%であった[4]（外国人データ）。
16.2.2 食事の影響
健康成人 20 例に本剤 200mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.929 及び 0.775 であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布
平均血液/血漿濃度比は 0.79 であった[6]。ヒト血漿蛋白結合率は 96%であり、0.5～50μmol/L の濃度範囲で濃度依存性は認められなかった[7]（*in vitro*）。

16.4 代謝
ピルトブルチニブは主に CYP3A4 により不活性代謝物に代謝される[8]（*in vitro*）。健康成人 9 例に[^{14}C]-ピルトブルチニブ約 200mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は 86.7%）[9]（外国人データ）。

16.5 排泄
健康成人に[^{14}C]-ピルトブルチニブ 200mg を単回経口投与したとき、投与量の 37%（未変化体として 18%）が糞便中に排泄され、57%（未変化体として 10%）が尿中に排泄された[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
本剤 200mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（8 例）に対する重度の腎機能障害患者（8 例）の非結合形ピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.34 及び 0.825 であった[11]（外国人データ）。なお、透析患者における薬物動態は検討していない。
16.6.2 肝機能障害患者
本剤 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（14 例）に対する軽度の肝機能障害患者（8 例）の非結合形ピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.16 及び 1.39 であった。肝機能正常被験者（14 例）に対する中等度の肝機能障害患者（8 例）の非結合形ピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.956 及び 1.11 であった。
肝機能正常被験者（14 例）に対する重度の肝機能障害患者（6 例）の非結合形ピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.05 及び 1.00 であった[12]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用
16.7.1 リファンピシン
健康成人 12 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.293 及び 0.576 であった[9]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.2 エファビレンツ、ボセンタン、モダフィニル
生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（200mg を 1 日 1 回反復経口投与）単独投与時に対する①エファビレンツ、②ボセンタン及び③モダフィニル（それぞれ 600mg を 1 日 1 回反復経口投与、125mg を 1 日 2 回反復経口投与及び 400mg1 日 1 回反復経口投与）（中程度の CYP3A 誘導剤）併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ①0.51 及び 0.67、②0.73 及び 0.80 並びに③0.80 及び 0.86 と推定された[13]。［10.2 参照］
16.7.3 レパグリニド
健康成人 16 例に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、レパグリニド（CYP2C8 の基質）0.5mg を単回経口投与したとき、レパグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレパグリニドの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.30 及び 1.98 であった[14]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.4 ジゴキシン
健康成人 16 例に本剤 200mg とジゴキシン（P-gp の基質）0.25mg を併用して 1 日 1 回反復経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.35 及び 1.55 であった[15]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.5 ロスバスタチン
健康成人 31 例に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ロスバスタチン（BCRP の基質）20mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.40 及び 2.46 であった[16]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.6 オメプラゾール、カフェイン、S-ワルファリン
健康成人 16 例に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）40mg、カフェイン（CYP1A2 の基質）200mg、及び S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）10mg（ワルファリンとして）をカクテル基質として単回経口投与したとき、カクテル基質単独投与時に対する本剤併用投与時の①オメプラゾール、②カフェイン及び③S-ワルファリンの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ①1.56 及び 1.49、②0.940 及び 0.986 並びに③1.11 及び 1.02 であった[17]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.7 ミダゾラム
健康成人 15 例に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A の基質）0.5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.70 及び 1.58 であった。ミダゾラム 0.25mg を単回静脈内投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.12 及び 0.993 であった[18]（外国人データ）。［10.2 参照］
16.7.8 その他
(1)健康成人 10 例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.11 及び 1.01 であった[19]（外国人データ）。
(2)健康成人 12 例にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.49 及び 1.04 であった[9]（外国人データ）。
(3)健康成人 12 例にリファンピシン（P-gp 阻害剤）600mg を 1 日 1 回単回経口投与し、本剤 200mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{24h} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.968 及び 0.929 であった[9]（外国人データ）。
(4)生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（200mg を 1 日 1 回反復経口投与）単独投与時に対するモダフィニル（100mg1 日 1 回反復経口投与）（弱い CYP3A 誘導剤）併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 及び 0.90 と推定された[13]。
(5)ピルトブルチニブは BCRP の基質である（*in vitro*）。
(6)ピルトブルチニブは CYP2B6 及び CYP2D6 を阻害し、CYP2B6 を誘導する（*in vitro*）。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国際共同第 I/II 相試験（BRUIN-18001 試験）
他の共有結合型の BTK 阻害剤（イブルチニブ等）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者に本剤 200mg[注1)]を 1 日 1 回経口投与した。主要な有効性解析対象 65 例[注2)]における、主要評価項目である中央判定による奏効率は 56.9%（95%信頼区間:44.0-69.2）であった。また、日本人患者 8 例[注3)]における奏効率は 50.0%（95%信頼区間:15.7-84.3）であった。なお、他の共有結合型の BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する芽球様細胞性マントル細胞リンパ腫患者 15 例における奏効率は 46.7%（95%信頼区間:21.3-73.4）であった[20]。

安全性評価対象となった 164 例[注1)、注4)]中 104 例（63.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労（22.0%）、下痢（12.2%）、挫傷（9.8%）、呼吸困難（9.1%）、筋肉痛（8.5%）、血小板数減少（6.7%）、貧血（6.1%）、咳嗽（6.1%）であった。

注 1）本剤の開始用量が 200mg 以外の患者を含む。
注 2）他の共有結合型の BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性マントル細胞リンパ腫患者のうち、投与開始順に 65 例までが主要な有効性解析対象とされた。
注 3）他の共有結合型の BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性マントル細胞リンパ腫の日本人患者のうち、投与開始順に 8 例までが有効性解析対象とされた。
注 4）本剤単独投与を 1 回以上受けたすべてのマントル細胞リンパ腫患者

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ピルトブルチニブは、B 細胞に発現する B 細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ピルトブルチニブは、野生型 BTK 及び共有結合型の BTK 阻害剤に対して耐性となる C481 変異を有する BTK に非共有結合し、BTK のキナーゼ活性を可逆的に阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[21]。
18.2 抗腫瘍作用
ピルトブルチニブは、ヒトマントル細胞リンパ腫由来 REC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウス及び C481S 変異を有する BTK を発現させたヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来 TMD8 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全マウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[21]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：　ピルトブルチニブ（Pirtobrutinib）〔JAN〕

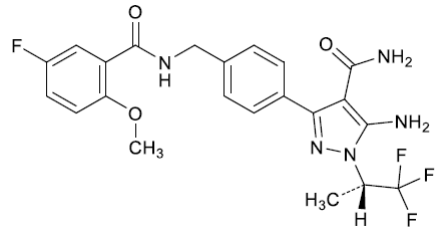
化学名：　5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

分子式：　$C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

分子量：　479.43

性状：　白色～黄色～褐色の固体である。

化学構造式：



融点：　191℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャイパーカ錠 50mg〉

30 錠［10 錠（PTP）×3］

〈ジャイパーカ錠 100mg〉

30 錠［10 錠（PTP）×3］

23. 主要文献

1)　社内資料：ピルトブルチニブの毒性試験
2)　社内資料：日本人の血液悪性腫瘍患者でのピルトブルチニブの薬物動態
3)　社内資料：健康被験者と血液悪性腫瘍患者でのピルトブルチニブの薬物動態
4)　社内資料：ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（LOXO-BTK-20007 試験）
5)　社内資料：ピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（LOXO-BTK-20009 試験）
6)　社内資料：ピルトブルチニブのヒト血液中/血漿中濃度比（LOXO-305-DMPK-009 試験）
7)　社内資料：ピルトブルチニブのヒト血漿蛋白結合率（LOXO-305-DMPK-060 試験）
8)　社内資料：ピルトブルチニブの代謝（LOXO-305-DMPK-040 試験、LOXO-305-DMPK-065 試験）
9)　社内資料：ピルトブルチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用（LOXO-BTK-20006 試験）
10)　社内資料：ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（LOXO-BTK-20007 試験）
11)　社内資料：様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるピルトブルチニブの薬物動態（LOXO-BTK-20013 試験）
12)　社内資料：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるピルトブルチニブの薬物動態（LOXO-BTK-20012 試験）
13)　社内資料：ピルトブルチニブの生理学的薬物動態解析（LOXO-305-DMPK-064 試験）
14)　社内資料：ピルトブルチニブとレパグリニドの相互作用（LOXO-BTK-20016 試験）
15)　社内資料：ピルトブルチニブとジゴキシンの相互作用（LOXO-BTK-20021 試験）
16)　社内資料：ピルトブルチニブとロスバスタチンの相互作用（J2N-MC-JZNW 試験）
17)　社内資料：ピルトブルチニブとプローブ薬カクテルの相互作用（LOXO-BTK-20010 試験）
18)　社内資料：ピルトブルチニブとミダゾラムの相互作用（LOXO-BTK-20008 試験）
19)　社内資料：ピルトブルチニブ薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールとの相互作用（LOXO-BTK-20014 試験）
20)　社内資料：ピルトブルチニブの第 I/II 相試験（LOXO-BTK-18001 試験）
21)　社内資料：ピルトブルチニブの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

1.8.2.2　設定根拠

本申請の効能・効果は、BTK 阻害薬の標準治療に対して抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞 NHL 及び CLL/SLL にピルトブルチニブを経口投与したときの安全性と有効性を評価する国際共同第 I/II 相試験である LOXO-BTK-18001 試験（以下、18001 試験）の成績を基に設定した。

本試験において、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL にピルトブルチニブを投与したときの有効性は以下のとおりであった（J-PAS、IRC 評価による）。

- ORR：56.9%（37/65 例）（95% CI：44.0%～69.2%）
- DOR 中央値：未到達（95% CI：8.31 ヵ月～NE）（追跡調査期間中央値：9.1 ヵ月）
  - なお、最初の奏効から 9 ヵ月時、12 ヵ月時、18 ヵ月時に奏効が持続していた割合は 67.2%、67.2%、及び 57.6%であった。
- OS 中央値：未到達（95% CI：13.34 ヵ月～NE）（追跡調査期間中央値：16.46 ヵ月）
  - なお、12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の OS 率は 66.0%及び 58.9%であった。

上述のように、ORR の点推定値は高く（56.9%）、ORR の 95% CI の下限値の推定値（44.0%）は事前に設定した閾値（20%）を十分に超えていたことから、ピルトブルチニブ投与で意味のあるベネフィットが得られたと考えた。また、DOR の結果よりピルトブルチニブによる効果の持続性が示された。さらに、「BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL」の OS の中央値は 2.5～8.4 ヵ月とする後ろ向き研究の報告もあり、本試験でピルトブルチニブ投与により高い OS 率が認められたことから、ピルトブルチニブが BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL に対し、意味のある臨床的有効性を示すことが十分に示された。

ピルトブルチニブの安全性評価には、18001 試験の最も総括的な解析対象集団である OMTSAS を用いた。OMTSAS には、18001 試験の第 1 相パート又は第 2 相パートに組み入れられ、開始用量にかかわらずピルトブルチニブ単剤投与を 1 回以上受けたすべての被験者（MCL、CLL/SLL、及び他の NHL の被験者）が含まれた。

OMTSAS では、最悪重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は、340 例（46.9%）であった。最悪重症度が Grade 3 だった被験者は 245 例（33.8%）、Grade 4 は 95 例（13.1%）であった。OMTSAS でよく認められた（5%以上の被験者で発現）Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）は、好中球数減少（77 例、10.6%）、好中球減少症（62 例、8.6%）、及び貧血（56 例、7.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は 20.6%であり、好中球減少症（5.9%）及び貧血（5.1%）が比較的多かった（第 2.7.4.2.1.1.4 項）。これらの有害事象は、既存の BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用又は疾患関連の合併症として知られているものであり、18001 試験で発現時には支持療法や治験薬の一時的な休薬等で管理可能であったことから、ピルトブルチニブの良好な忍容性が示された。

以上のとおり、ピルトブルチニブは BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に対して良好な有効性及び安全性のプロファイルを示したことから、本剤の効能又は効果（案）を「BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、効能又は効果を「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に記載整備した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与によりグレード[注)] 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。
注）グレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	200mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

1.8.3.3 設定根拠

18001 試験の第 1 相パートから得られた PK、安全性、及び有効性のデータに基づき、ピルトブルチニブの RP2D を 200 mg QD と決定した。この用量は 18001 試験の第 2 相パートのすべての被験者の開始用量として選択された。

母集団 PK モデルを用いてシミュレートした各投与量のピルトブルチニブの PK プロファイルを、*in vitro* でのタンパク結合率で調整した BTK に対する IC_{90} と比較した。RP2D かつ推奨市販開始用量である 200 mg QD 投与では、96%の被験者で、投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 90%を超えると予測された。したがって、MCL へ 200 mg QD 投与の推奨開始用量でピルトブルチニブを経口投与することは、広範かつ持続的に BTK が阻害され、治療上のベネフィットが得られると考えた。

1.8.2.2 項に記載のように、18001 試験から BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に対して、ピルトブルチニブ 1 回 200 mg QD の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の用法及び用量（案）を「通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する臨床成績が得られていないことから、関連する注意（案）として 7.1 を設定した。さらに 18001 試験では、有害事象が起因となり治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 5.1%（OMTSAS、37/725 例）と少数であり、2 回以上の減量が行われた被験者は 1.5%（11/725 例）のみであった。有害事象が起因となり治験薬の投与中止に至った被

験者も少なく（45/725 例、6.2%）、ピルトブルチニブ投与により起きる有害事象の多くが、支持療法、並びにピルトブルチニブの休薬及び減量により効果的に管理されていた（第 2.5.5.11.2 項）。以上の試験結果を踏まえ、既承認の他の BTK 阻害剤の添付文書における用量調整基準も考慮した上で、実臨床において活用可能な医学的に重要な基準を定めた用量調整基準を企業中核データシート（Company Core Data Sheet［CCDS］）及び申請後の審査の過程における議論に基づき 7.2 項に記載した。

1.8.4　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意は、本剤の国際共同臨床試験及びその他試験結果並びに企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］を参考にして設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td><td>患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</td><td>添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、術前術後の 3～5 日程度は本剤の投与中断を考慮すること。［11.1.2 参照］</td><td rowspan="2">BRUIN-18001 試験においてこれらの事象が認められたため、検査及び観察の必要性について設定した。</td></tr>
<tr><td>8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。［11.1.3 参照］</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］</td><td>本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、避妊ガイダンスに基づいて、妊娠可能な女性への注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。生殖発生毒性試験（ラット）において、器官形成期の妊娠ラットに本剤を投与したところ臨床曝露量注）に相当する用量で胎児体重の減少、胚胎児の死亡及び催奇形性（腎臓欠損・形態異常・位置異常・小型化、尿管欠損、卵巣位置異常、子宮形態異常、胸骨分節形態異常）が認められている。［9.4、9.6 参照］
注）臨床推奨用量を投与時の定常状態の AUC</td><td>本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた生殖発生毒性試験において胎児体重の減少、胎児死亡及び催奇形性が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］</td><td>本剤の乳汁中への移行、授乳された乳児への影響及び授乳産生への影響を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8、CYP2C19、CYP3A、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン
カルバマゼピン
エファビレンツ等
[16.7.1、16.7.2 参照]</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 の基質となる薬剤
レパグリニド
ピオグリタゾン
モンテルカスト等
[16.7.3 参照]</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>これらの薬剤との併用により、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇又は低下するおそれがあるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意			設定根拠
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガトランエテキシラート エベロリムス等 [16.7.4 参照]		本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン イマチニブ サラゾスルファピリジン等 [16.7.5 参照]		本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 [16.7.6 参照]		本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A の基質となる薬剤(経口剤) ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等 [16.7.7 参照]		本剤が主に消化管における CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
肺炎（3.0%）等があらわれることがある。
11.1.2 出血
消化管出血（0.6%）、頭蓋内出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。［8.1 参照］
11.1.3 骨髄抑制
好中球減少症（9.1%）、血小板減少症（7.9%）、貧血（6.1%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	5～10%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症
胃腸障害	下痢		悪心、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		末梢性浮腫
感染及び寄生虫症			上気道感染、尿路感染
傷害、中毒及び処置合併症		挫傷	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛
神経系障害			頭痛
腎及び尿路障害			血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血
皮膚及び皮下組織障害			発疹、点状出血
心臓障害			心房細動、心房粗動
血管障害			血腫

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。なお、事象の頻度は審査における議論を踏まえ、BRUIN-18001 試験において、本剤を投与されたマントル細胞リンパ腫患者のデータに基づき算出した。

使用上の注意	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP の誤飲対策について注意喚起するため設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。 15.2 非臨床試験に基づく情報 反復投与毒性試験（イヌ）において、臨床曝露量未満に相当する用量で角膜への影響（角膜混濁、上皮単細胞壊死、びらん、潰瘍等）が認められている。	臨床試験の結果並びに非臨床試験における遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験の結果に基づき設定した。

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 1012 第 1 号
令 和 3 年 10 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

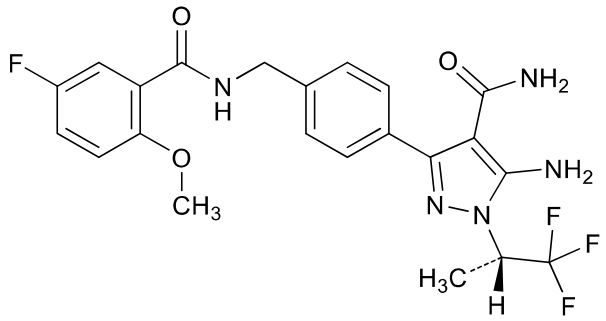
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　303-1-A4
JAN（日本名）：ピルトブルチニブ
JAN（英　名）：Pirtobrutinib



$C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

5-アミノ-3-{4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド)メチル]フェニル}-1-[(2*S*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

WHO Drug Information, Vol. 35, No. 2, 2021　**Proposed INN: List 125**

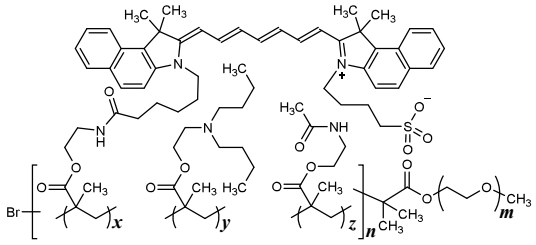
pegsitacianine

α-bromo-ω-{2-méthyl-1-[α-méthylpoly(oxyéthylène)-ω-oxy]-1-oxopropan-2-yl}poly{[méthacrylate de 2-(dibutylamino)éthyle]-*co*-(méthacrylate de 2-acétamidoéthyle)-*co*-(méthacrylate de 2-{6-[(2*E*)-2-{(2*E*,4*E*,6*E*)-7-[1,1-diméthyl-3-(4-sulfonatobutyl)-1*H*-benzo[*e*]indol-3-ium-2-yl]hepta-2,4,6-triénylidène}-1,1-diméthyl-1,2-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indol-3-yl]hexanamido}éthyle) (~0,97:0,02:0,01)}
agent de diagnostique

pegsitacianina

α-bromo-ω-{2-metil-1-[α-metilpoli(oxietileno)-ω-oxi]-1-oxopropan-2-il}poli{[metacrilato de 2-(dibutilamino)etilo]-*co*-(metacrilato de 2-acetamidoetilo)-*co*-(metacrilato de 2-{6-[(2*E*)-2-{(2*E*,4*E*,6*E*)-7-[1,1-dimetil-3-(4-sulfonatobutil)-1*H*-benzo[*e*]indol-3-io-2-il]hepta-2,4,6-trienilideno}-1,1-dimetil-1,2-dihidro-3*H*-benzo[*e*]indol-3-il]hexanamido}etilo) (~0,97:0,02:0,01)}
agente de diagnóstico

$[(C_{14}H_{27}NO_2)_x(C_8H_{13}NO_3)_y(C_{51}H_{59}N_3O_6S)_z]_m(C_2H_4O)_nC_5H_9BrO_2$　2396651-85-5



Peg : m ~ 113 (5 kDa)　Ratio :　y : z : x :　0.97 : 0.02 : 0.01

pirtobrutinibum

pirtobrutinib

5-amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide
Bruton's tyrosine kinase inhibitor, antineoplastic

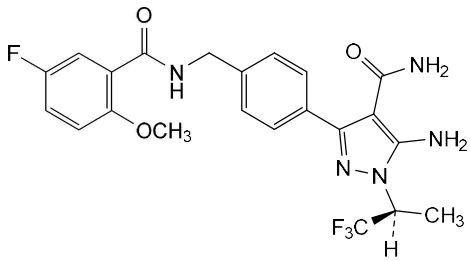
pirtobrutinib

5-amino-3-{4-[(5-fluoro-2-méthoxybenzamido)méthyl]phényl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide
inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, antinéoplasique

pirtobrutinib

5-amino-3-{4-[(5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil]fenil}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida
inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton, antineoplásico

$C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$　　2101700-15-4



pivekimabum #

pivekimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL3RA (interleukin 3 receptor subunit alpha, interleukin 3 receptor, alpha (low affinity), CD123)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%), CDR-IMGT [8.8.14] (26-33.51-58.97-110)) (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (218) (122-219), hinge 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 D12 (360), L14 (362), S122>C (446) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [V-KAPPA Musmus/Homsap (*Mus musculus* IGKV14-111*01 (83.2%) -IGKJ2*03 (83.3%) S120>Q (100), L124>V (104)/*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.1%) -IGKJ2*01 (91.7%) L124>V (104), CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97)) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (230-230'':233-233'')-bisdisulfide, produced in a Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cell line, glycoform alfa
immunomodulator, antineoplastic

pivékimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL3RA (sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 3, récepteur alpha (faible affinité) de l'interleukine 3, CD123)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%), CDR-IMGT [8.8.14] (26-33.51-58.97-110)) (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (218) (122-219), charnière 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 D12 (360), L14 (362), S122>C (446) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA Musmus/Homsap (*Mus musculus* IGKV14-111*01 (83.2%) -IGKJ2*03 (83.3%) S120>Q (100), L124>V (104)/*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.1%) -IGKJ2*01 (91.7%) L124>V (104), CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97)) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (230-230'':233-233'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-K1, glycoforme alfa
immunomodulateur, antinéoplasique

500

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

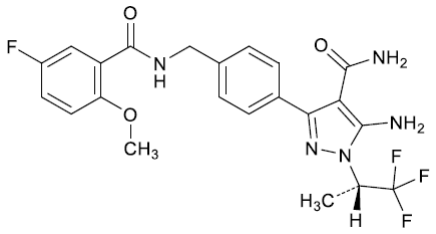
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxamide
（別名：ピルトブルチニブ及びその製剤）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ピルトブルチニブ
製剤：
ジャイパーカ錠 50mg（1 錠中ピルトブルチニブ 50mg 含有）
ジャイパーカ錠 100mg（1 錠中ピルトブルチニブ 100mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td rowspan="2">動物種</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>経口投与</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>>1000 [a]</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>>90 [b]</td></tr>
</table>
a.　4 日間反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定した。
b.　28 日月反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定した。

反復投与毒性（経口）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>期間</td><td>用量 (mg/kg BID)</td><td>NOAEL (mg/kg BID)</td><td>主な毒性所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14 日間</td><td>M：250, 500, 1000
F：75, 175, 375</td><td>M：500
F：75</td><td>≥250（M）：体重／体重増加量↓、摂餌量↓、リンパ球枯渇及び赤血球貪食（脾臓、リンパ節、GALT）、脾臓重量↓（250、500 群のみ）
1000（M）：細胞密度低下（骨髄）、白血球数↓、出血／線維化（膵臓）

≥75（F）：リンパ球枯渇及び赤血球貪食（脾臓、リンパ節、GALT）
≥175（F）：細胞密度低下／髄洞拡張／うっ血（骨髄）
375（F）：腎盂腎炎、粘膜過形成／粘膜下浮腫／単核細胞浸潤（膀胱）、赤血球量↓、胸腺重量↓</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		28 日間	M：50, 150, 500 F：20, 60, 175	M：500 F：175	≥50（M）：体重増加量↓（1 週目）、脾臓重量↓、赤血球貪食／洞内赤血球（腸間膜リンパ節）、混合細胞性炎症／線維化／出血／色素／腺房萎縮（膵臓）、カリウム↓、ALT↑ ≥150（M）：体重↓、白脾髄リンパ球減少（脾臓） 500（M）：摂餌量↓（1～15 日） ≥20（F）：脾臓重量↓、赤血球貪食／洞内赤血球（腸間膜リンパ節）、混合細胞性炎症／線維化／出血／色素／腺房萎縮（膵臓）、カリウム↓、ALT↑ ≥60（F）：白脾髄リンパ球減少（脾臓）、クロール↑、総タンパク↓ 175（F）：リンパ球数↓、赤血球量↓、白血球数↓、好中球数↓、好酸球数↓、リンパ球減少（腸間膜リンパ節）
		3 ヵ月間	M：50, 500 F：60, 300	M：50 F：300	≥50（M）：脾臓重量↓、リンパ球細胞密度低下（脾臓）、T、B 及び NK 細胞の相対比率の変化（血液、脾臓）、抗 KLH IgM 及び IgG 反応↓、赤血球貪食（リンパ節）、炎症／線維化／出血／色素／腺房萎縮（膵臓） 500（M）：体重／体重増加量↓、脾臓小型化 ≥60（F）：脾臓重量↓、リンパ球細胞密度低下（脾臓）、T、B 及び NK 細胞の相対比率の変化（血液、脾臓）、抗 KLH IgM 及び IgG 反応↓、赤血球貪食（リンパ節）、炎症／線維化／出血／色素／腺房萎縮（膵臓）
	イヌ	14 日間	15, 35/70 [a], 60/120 [a]	35/70	≥15：リンパ球枯渇／赤血球貪食（リンパ系器官） ≥35/70：白血球数↓、各白血球分画の絶対数↓、赤血球↓ 60/120：死亡（F1 例、同群で見られた骨髄、リンパ系器官の変化に加え、嘔吐、歩行意欲低下、活動性低下、脱水、円背位、蒼白～黄色の粘膜、運動失調、腺過形成／限局性びらん（胃）、摂餌量減少による二次的変化／炎症、脱水に起因する血液濃縮／肝障害を示唆する臨床検査値の変化）、細胞密度低下（M、骨髄）、壊死（脾臓）、うっ血（リンパ組織）
		28 日間	10/5 [b], 30/10 [c], 90/60 [d]	10/5	≥10/5：好中球数↓、単球数↓、好酸球数↓、リンパ球数↓、赤血球量↓、リンパ球減少（脾臓、胸腺、リンパ節、GALT）、赤血球貪食／洞内赤血球／混合細胞浸潤（リンパ節） ≥30/10：一般状態の変化（活動性低下、横臥位、嘔吐、体温上昇。いずれも減量後に消失）、糞便異常、QTc 間隔延長（30/10 群のみ） 90/60：一般状態悪化により全例を 13 日目に瀕死屠殺（活動性低下、脱水、体温上昇、粘液便／赤色便、血球減少）、体重増加量↓（F）、体重低下傾向（M）、摂餌量↓、細胞密度低下（M、骨髄）、白血球数↓、血小板↓、混合細胞性炎症／壊死／出血（大腸）、盲腸の赤色化、フィブリノゲン↑、アルブミン↓、コレステロール↑、隆起部位／肺葉赤色化（肺）、混合細胞性炎症／出血（肺）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>3ヵ月間</td><td>0.5, 2.5, 5</td><td>2.5</td><td>≥0.5：リンパ系細胞密度低下（GALT）、B細胞相対比率／絶対数↓（血液）、総T細胞比率／絶対数↑、ヘルパーT細胞比率／絶対数↑、細胞障害性T細胞比率／絶対数↑、抗KLH IgM反応↓、リン↓（M）
≥2.5：リンパ系細胞密度低下（リンパ節）、赤血球量↓（F、一過性）
5：上皮有糸分裂増加／上皮過形成／上皮単細胞壊死／潰瘍形成／間質線維化／間質混合細胞性炎症（M、角膜）、角膜混濁、アルブミン↓（F）、総タンパク↓（F）</td></tr>
</table>
略語：↑＝増加、↓＝減少、BID＝1日2回、F＝雌、GALT＝腸管関連リンパ組織、KLH＝キーホールリンペットヘモシアニン、M＝雄、NOAEL＝無毒性量。
a. 1日目の曝露量が予測より低かったため、9日目より用量を増量した。
b. 中用量群を低用量群の開始用量と同じ用量まで減量したため、十分な曝露量比を維持するため、低用量群の用量を11日目の午前投与から5 mg/kg BIDに減量した。
c. 一般状態の変化が認められたため12日目の午後投与から10 mg/kg BIDに減量した。
d. 一般状態の変化が認められたため6日目の午前投与から60 mg/kg BIDに減量した。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第1/2相試験（LOXO-BTK-180001試験）725例中423例（58.3%）
副作用の種類　例数（%）
挫傷　91例（12.6%）
疲労　66例（9.1%）
下痢　62例（8.6%）
好中球数減少　51例（7.0%）
好中球減少症　47例（6.5%）
貧血　34例（4.7%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.S.1	General Information	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.2	Manufacture	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.3	Characterisation	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.4	Control of Drug Substance	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.6	Container Closure System	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.S.7	Stability	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.3	Manufacture	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.4	Control of Excipients	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.5	Control of Drug Product	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.7	Container Closure System	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.P.8	Stability	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－
3.2.A.3	Novel Excipients	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	－

3.2.R　各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	LOXO-305-PHARM-031 : Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Biochemical Activity of LOXO-305 on Multiple Kinases	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.2	LOXO-305-PHARM-039: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Mechanism of Inhibition of BTK by LOXO-305	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology at Lilly	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.3	LOXO-305-PHARM-029: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Inhibition of BTK by LOX-00023900-001	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.4	LOXO-305-PHARM-023: Non-GLP, In Vitro Surface Plasmon Resonance Studies Characterizing the Binding Activity of LOXO-305 (LY3527727) with BTK WT and BTK C481S	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology, Inc.	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.5	LOXO-305-PHARM-042: Non-GLP, In Vitro Surface Plasmon Resonance Studies Characterizing the Binding Activity of LOXO-305 (LY3527727) with BTK C481R and BTK C481T	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology, Inc.	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.6	LOXO-305-PHARM-041 : Non-GLP, In Vitro Characterization of the Inhibitory Effects of BTK Inhibitors on BTK Mutants at the Position C481 Using Transiently Transfected HEK293T Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.7	LOXO-305-PHARM-014: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Inhibition Activity of LOXO-305 Against BTK Y223 Autophosphorylation on BTK Wild Type and C481S Mutant Expressed in HEK293 Cells.	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology, Inc.	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.8	LOXO-305-PHARM-013: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Inhibition Activity of LOXO-305 Against BTK Y223 Autophosphorylation and PLCγ2 Y1217 Phosphorylation in Ramos RA1 Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology, Inc.	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.1.9	LOXO-305-PHARM-040: Non-GLP, In Vitro Characterization of the Inhibitory Effects of LOXO-305 on BTK-Dependent Phospho-Signaling and Cell Proliferation in Human TMD8 Diffuse Large B-cell Lymphoma Cell Line	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.10	LOXO-305-PHARM-036: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Inhibitory Effect of LOXO-305 on Cell Proliferation in REC-1 Human Mantle Cell Lymphoma Cell Line	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology at Lilly	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.11	LOXO-305-PHARM-011: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Effect of LOXO-305 on the Viability of Jurkat Cells (Human Acute T Cell Leukemia Cell Line)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.12	LOXO-305-PHARM-016: Non-GLP In Vitro Study Characterizing the Activity of LOXO-305 on the Activation of Human B-cells in Isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells and Whole Blood	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.13	LOXO-305-PHARM-037: Non-GLP, in Vitro Studies Characterizing the Occupancy of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) by LOXO-305 in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Loxo Oncology at Lilly	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.14	LOXO-305-PHARM-010: Non-GLP, In Vivo Study Characterizing Tumor Growth Inhibition of LOXO-305 in Male NOD SCID Mice Implanted with OCI-Ly10 Xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.15	LOXO-305-PHARM-038: Non-GLP, In Vivo Preclinical Efficacy of LOXO-305 in a Human Xenograft Diffuse Large B-Cell Lymphoma Model in SCID Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.16	LOXO-305-PHARM-030: Non-GLP, In Vivo Studies Characterizing the Activity of LOXO-305 (LY3527727) in a Human Tumor MCL REC-1 Xenograft Model in Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.17	LOXO-305-PHARM-017: Non-GLP, In Vivo Study Evaluating the Efficacy of LOXO-305 in a Human Xenograft DLBCL BTK C481S Model in Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.2.1	LOXO-305-PHARM-003: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Biochemical Activity of LOXO-305 Against 371 Kinases	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.2	LOXO-305-PHARM-033 : Non-GLP, In Vitro NanoBRET Target Engagement Intracellular Kinase Assay Characterizing the Activity of LOXO-305 Against BTK, PTK6, CSK, FYN, TXK, YES1, and TEC in Hek293 Cell Lines	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.3	LOXO-305-PHARM-034: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Activity of LOXO-305 in a Cell Based Functional Kinase Assay Targeting ErbB4	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.2.4	LOXO-305-PHARM-035: Non-GLP, In Vitro Studies Characterizing the Activity of LOXO-305 (LSN3527727) on MEK1/MEK2 Activity in a Phospho-ERK Cell-based Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.2.5	LOXO-305-PHARM-004: Non-GLP, In Vitro Pharmacology Study of LOXO-305	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.3.1	LOXO-305-SPHARM-003: Effect of LOXO-305 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.2	LOXO-305-SPHARM-002: LOXO-305: Effects on the Cardiovascular System in the Naïve Conscious Dog using Radiotelemetry Following Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.1	LOXO-305-DMPK-014: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.2	LOXO-305-DMPK-015: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Dog Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.3	LOXO-305-DMPK-046: Method Validation for the Quantitation of LY3527727 in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.4	LOXO-305-DMPK-047: Method Validation for the Quantitation of LY3527727 in Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.2.1	LOXO-305-DMPK-001: Pharmacokinetics of LOXO-305 following single PO dose administration of LOXO-305 to male and female Sprague Dawley rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.2	LOXO-305-DMPK-005: Plasma pharmacokinetics and urine excretion of LOXO-305 following single IV dose administration to Sprague Dawley rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.3	LOXO-305-DMPK-013: Pharmacokinetics of LOXO-305 following twice daily PO dose administration of LOXO-305 for three doses to male and female Sprague Dawley rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.4	LOXO-305-DMPK-017 : Pharmacokinetics of LOXO-305 following single PO dose administration of five LOXO-305 forms to male Sprague Dawley rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.2.2.5	LOXO-305-DMPK-019 : Pharmacokinetics of LOXO-305 following single PO dose administration of three blend ratios of LOXO-305 to male Sprague Dawley rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.2.6	LOXO-305-DMPK-020-A2: Pharmacokinetics of LOXO-305 and Dx-LOXO-305 following PO administration of LOXO-305 and IV administration of Dx-LOXO-305 to male beagle dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.2.2.7	LOXO-305-DMPK-025: Pharmacokinetics of LOXO-305 following single PO dose administration of LOXO-305 tablets to fed and fasted beagle dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.8	LOXO-305-DMPK-033-A1: Pharmacokinetics of LOXO-305 following cross-over PO dose administration of LOXO-305 forms to beagle dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.3.1	LOXO-305-DMPK-035: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305) (PK/Excretion/QWBA Sections)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.4.1	LOXO-305-DMPK-049: Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]LY3527727 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.6.1	LOXO-305-DMPK-006: Pharmacokinetics of LOXO-305 following single PO dose administration of LOXO-305 to fed and fasted male beagle dogs pretreated with pentagastrin or famotidine	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	LOXO-305-TOX-003: A 14-Day Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-305 in Sprague -Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.2	LOXO-305-TOX-007: A 28-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-305 in Sprague -Dawley Rats With a 28 Day Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.3	LOXO-305-TOX-018: A 3-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3527727 Administered by Oral Gavage Twice Daily to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.4	LOXO-305-TOX-004: A 14-Day Oral Dose Range-Finding Tolerability and Toxicokinetic Study of LOXO-305 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.5	LOXO-305-TOX-008: A 28-Day Twice-Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-305 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.6	LOXO-305-TOX-017: A 3 Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3527727/HPMC-AS-M as a Spray Dried Dispersion Administered by Twice Daily Oral Gavage to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.7	LOXO-305-TOX-001: LOXO-305: Maximum Tolerated Dose Oral (Gavage) Administration Study in the Rat Followed by a 14 Day Fixed Dose Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.2.8	LOXO-305-TOX-002: LOXO-305: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 14 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.1.1	LOXO-305-TOX-009: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.3.1.2	LOXO-305-TOX-013: REDX08608: In Vitro Microwell Micronucleus Screening Assay in Chinese Hamster Ovary Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.3.1.3	LOXO-305-TOX-010: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.3.1.4	LOXO-305-TOX-014: LOXO-305: In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay with Mechanistic Fluorescent in situ Hybridisation (FISH) Analysis of Micronuclei	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.2.1	LOXO-305-TOX-016: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.3.2.2	LOXO-305-TOX-015: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2.1	LOXO-305-TOX-019: An Enhanced Pilot Embryo-fetal Development Study of LY3527727 Administered by Oral Gavage Twice Daily to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6.1	AG22LN-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.2	AG18ZL-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.3	AG22LM-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.4	AG34KC-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.5	AG22LP-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.6	AG13AC-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.7	AG29ZD-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.8	AG54MP-502E-BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.9	USA-R-20079: Bacterial Reverse Mutation Test of N'-(1,1,1-trifluoropropan-2-ylidene)benzohydrazide	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.10	USA-R-20080: Bacterial Reverse Mutation Test of N'-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)benzohydrazide	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.11	00353562: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.12	00353566: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.7.7　その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7.1	LOXO-305-TOX-005: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LOXO-305 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.7.2	LOXO-305-TOX-020: An Impurity Qualification Study in Rats Administered LOXO-305 (LY3527727) by Oral Gavage Twice Daily	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent.	Bhaskaran M et al.	－	－	－	Toxicol Pathol. 2018, 46(4):460-472.	参考文献	－
4.3.2	Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy.	Buggy JJ et al.	－	－	－	International Reviews of Immunology. 2012, 31(2):119-132.	参考文献	－
4.3.3	Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia.	Byrd JC et al.	－	－	－	New England Journal of Medicine. 2016, 374(4):323-332.	参考文献	－
4.3.4	Novel approaches to targeting MYD88 in Waldenström macroglobulinemia.	Castillo JJ et al.	－	－	－	Expert Review of Hematology. 2017, 10(8):739-744.	参考文献	－
4.3.5	Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma.	Davis RE et al.	－	－	－	Nature. 2010, 463(7277):88-92.	参考文献	－
4.3.6	Mutation analysis of the Bruton's tyrosine kinase gene in X-linked agammaglobulinemia: identification of a mutation which affects the same codon as is altered in immunodeficient xid mice.	de-Weers M et al.	－	－	－	Human Molecular Genetics. 1994, 3(1):161-166.	参考文献	－
4.3.7	Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats.	Erickson et al.	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther. 2017, 360(1):226-238.	参考文献	－
4.3.8	Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects.	Estupiñán HY et al.	－	－	－	Front Cell Dev Biol. 2021, 9:630942.	参考文献	－

4.3.9	Inhibition of Btk with CC-292 provides early pharmacodynamic assessment of activity in mice and humans.	Evans EK et al.	−	−	−	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2013, 346(2):219-228.	参考文献	−
4.3.10	Expression of Bruton's tyrosine kinase protein within the B cell lineage.	Genevier HC et al.	−	−	−	European Journal of Immunology. 1994, 24(12):3100-3105.	参考文献	−
4.3.11	BCR and chemokine responses upon anti-IgM and anti-IgD stimulation in chronic lymphocytic leukaemia.	Haerzschel A et al.	−	−	−	Annals of Hematology. 2016, 95(12):1979-1988.	参考文献	−
4.3.12	Substitution scanning identifies a novel, catalytically active ibrutinib-resistant BTK cysteine 481 to threonine (C481T) variant.	Hamasy A et al.	−	−	−	Leukemia. 2017, 31(1):177-185.	参考文献	−
4.3.13	Determination of Mean Valproic Acid Serum Level by Assay of a Single Pooled Sample.	Hamilton R et al.	−	−	−	Clin Pharmacol Ther. 1981, 29(3): 408-413.	参考文献	−
4.3.14	Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects.	Hershkovitz-Rokah O et al.	−	−	−	British Journal of Haematology. 2018, 181(3):306-319.	参考文献	−
4.3.15	Plasma Pooling Methods to Increase Throughput for In Vivo Pharmacokinetic Screening.	Hop CECA et al.	−	−	−	J Pharm Sciences. 1998, 87(7): 901-903.	参考文献	−
4.3.16	Expression and activation of the nonreceptor tyrosine kinase Tec in human B cells.	Kitanaka A et al.	−	−	−	Blood. 1998, 91(3):940-948.	参考文献	−
4.3.17	An EBV-genome-negative cell line established from an American Burkitt lymphoma; receptor characteristics. EBV infectibility and permanent conversion into EBV-positive sublines by in vitro infection.	Klein G et al.	−	−	−	Intervirology. 1975, 5(6):319-334.	参考文献	−

4.3.18	The determination of enzyme dissociation constants.	Lineweaver et al.	−	−	−	Journal of the American Chemical Society. 1934, 56: 658-666.	参考文献	−
4.3.19	In situ detection of activated Bruton's tyrosine kinase in the Ig signaling complex by phosphopeptide-specific monoclonal antibodies.	Nisitani S et al.	−	−	−	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999, 96(5):2221-2226.	参考文献	−
4.3.20	Role of Bruton's Tyrosine Kinase in B Cells and malignancies.	Pal Singh S et al.	−	−	−	Mol Cancer. 2018, 17(1):57	参考文献	−
4.3.21	Regulation of Btk function by a major autophosphorylation site within the SH3 domain.	Park H et al.	−	−	−	Immunity. 1996, 4(5):515-525.	参考文献	−
4.3.22	Thresholds for aneuploidy-inducing chemicals. Advisory Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment of the UK Department of Health.	Parry JM et al.	−	−	−	Mutagenesis. 1994, 9(6):503-504.	参考文献	−
4.3.23	Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies.	Ponader S et al.	−	−	−	Journal of clinical oncology. 2014, 32(17):1830-1839.	参考文献	−
4.3.24	Signaling network of the Btk family kinases.	Qiu Y et al.	−	−	−	Oncogene. 2000, 19(49):5651-5661.	参考文献	−
4.3.25	Targeting protein kinase C in mantle cell lymphoma.	Rauert-Wunderlich H et al.	−	−	−	British Journal of Haematology. 2016, 173:394-403.	参考文献	−
4.3.26	Mutation of unique region of Bruton's tyrosine kinase in immunodeficient XID mice.	Rawlings DJ et al.	−	−	−	Science. 1993, 261(5119):358-361.	参考文献	−

4.3.27	Genetic landscape and deregulated pathways in B-cell lymphoid malignancies.	Rosenquist R et al.	−	−	−	Journal of Internal Medicine. 2017, 282(5):371-394.	参考文献	−
4.3.28	Establishment of a novel B-cell lymphoma cell line with suppressed growth by gamma-secretase inhibitors.	Tohda S et al.	−	−	−	Leukemia Research. 2006, 30(11):1385-1390.	参考文献	−
4.3.29	B-cell receptor: from resting state to activate.	Treanor B.	−	−	−	Immunology. 2012, 136(1):21-27.	参考文献	−
4.3.30	Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests II. Identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test.	Tweats DJ et al.	−	−	−	Mutat Res. 2007, 627(1):92-105.	参考文献	−
4.3.31	Bruton's tyrosine kinase: an emerging key player in innate immunity.	Weber ANR et al.	−	−	−	Frontiers in Immunology. 2017, 8:1454.	参考文献	−
4.3.32	The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL.	Woyach JA et al.	−	−	−	Blood. 2012, 120(6):1175-1184.	参考文献	−
4.3.33	Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib.	Woyach JA et al.	−	−	−	New England Journal of Medicine. 2014, 370(24):2286-2294.	参考文献	−
4.3.34	BTK^{C481S}-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia.	Woyach JA et al.	−	−	−	Journal of Clinical Oncology. 2017, 35(13):1437-1443.	参考文献	−
4.3.35	Resistance to Acalabrutinib in CLL is Mediated Primarily by BTK Mutations.	Woyach J et al.	−	−	−	Blood. 2019, 134 (Supplement_1):504.	参考文献	−
4.3.36	Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia.	Xu L et al.	−	−	−	Blood. 2017, 129(18):2519-2525.	参考文献	−

上記の文献情報は、薬事審査で使用する目的に限り使用が可能です。当該目的以外で使用する利用許諾は得ておりません。

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-20007試験： A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [^{14}C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects	－	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.1.2	治験総括報告書 LOXO-BTK-20014試験： A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	－	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.1.3	治験総括報告書 LOXO-BTK-20009試験： A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of LOXO-305 in Healthy Subjects	－	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.2.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-21050試験： A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets	－	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	無

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	LOXO-305-DMPK-026: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.2	LOXO-305-DMPK-042: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.3	LOXO-305-DMPK-043: HPLC\MS\MS Assay Validation for the Determination of Venetoclax from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.4	LOXO-305-DMPK-044: Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.5	LOXO-305-DMPK-045: Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.6	LOXO-305-DMPK-050: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Midazolam and α-Hydroxymidazolam from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.7	LOXO-305-DMPK-051-A1: Amendment 1 to Stability in the Presence of LOXO-305, Midazolam, and a-Hydroxymidazolam Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.8	LOXO-305-DMPK-053-A1: Amendment 1 to Stability and Selectivity in the presence of LOXO-305 Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Repaglinide from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.1.4.9	LOXO-305-DMPK-054: Interference and Stability in the Presence of Repaglinide Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.10	LOXO-305-DMPK-055: Interference and Stability in the Presence of Caffeine, Omeprazole, Warfarin, and Digoxin Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.11	LOXO-305-DMPK-057: Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Itraconazole and Hydroxyitraconazole from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.12	LOXO-305-DMPK-058: Interference and Stability in the Presence of LOXO-305, Caffeine, and Warfarin Addendum to HPLC MS/MS Assay Validation for the Determination of Omeprazole from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.13	LOXO-305-DMPK-059: Stability in the Presence of LOXO-305 Addendum 4 to HPLC\MS\MS Assay Validation for the Determination of Midazolam and α-Hydroxymidazolam from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.14	LOXO-305-DMPK-066: Interference and Stability in the Presence of LOXO-305, Caffeine, and Omeprazole Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of S-Warfarin from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.15	LOXO-305-DMPK-067: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LSN3828720 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.16	LOXO-305-DMPK-068: Interference and Stability in the Presence of LOXO-305, Omeprazole, and Warfarin Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Caffeine and Paraxanthine from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.1.4.17	LOXO-305-DMPK-069: Interference and Stability in the Presence of LOXO-305 Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Digoxin from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.18	LOXO-305-DMPK-070: Interference and Stability in the Presence of LOXO-305 Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Digoxin from Human Urine	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.19	LOXO-305-DMPK-071: Interference and Stability in the Presence of LSN3828720 Addendum to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.20	LOXO-305-DMPK-073: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Repaglinide from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.21	LOXO-305-DMPK-074: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Omeprazole in Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.22	LOXO-305-DMPK-075: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Digoxin from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.23	LOXO-305-DMPK-076: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Digoxin from Human Urine	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.24	LOXO-305-DMPK-077: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of S-Warfarin from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.25	LOXO-305-DMPK-078: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Caffeine and Paraxanthine from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.26	LOXO-305-DMPK-079: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.1.4.27	LOXO-305-DMPK-080: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 in Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.28	LOXO-305-DMPK-084: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Moxifloxacin from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.29	LOXO-305-DMPK-085: Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-305 in Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.30	LOXO-305-DMPK-087: Quantitation of LY3527727 by HPLC-MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.31	LOXO-305-DMPK-089: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Itraconazole and Hydroxyitraconazole from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.32	LOXO-305-DMPK-090: Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LSN3828720 from Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.33	170157PVEMB_QIN_R1: Partial Method Validation for the Quantitation of Rosuvastatin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.34	07159VSMB_AIN_R2: Method Validation for the Quantitation of Rosuvastatin, Rosuvastatin Lactone, and N-Desmethyl Rosuvastatin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.1.1	LOXO-305-DMPK-009: Red Blood Cell/Plasma Partition in Fresh Whole Blood	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.1.2	LOXO-305-DMPK-016: Protein Binding of LOXO-305 in Plasma and Cell Media	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.1.3	LOXO-305-DMPK-060: In Vitro Binding of Pirtobrutinib in Human Plasma, Human Serum Albumin, Human α1-Acid Glycoprotein, and Human Liver Microsomes	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2.1.4	LOXO-305-DMPK-072: In Vitro Binding of LSN3828720 in Human Plasma, Human Serum Albumin, Human α1-Acid Glycoprotein, and Human Liver Microsomes	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.2.1	LOXO-305-DMPK-031: Assessment of LOXO-305 as an inhibitor of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp and BSEP-mediated transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.2	LOXO-305-DMPK-032: Assessment of LOXO-305 as a substrate of human OCT1, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, P-gp and BSEP mediated transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.3	LOXO-305-DMPK-034: LOXO-305: Cytochrome P450 Induction in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.4	LOXO-305-DMPK-036: Examination of the Potential for Time-Dependent Inhibition of CYP3A by LY3527727	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.5	LOXO-305-DMPK-037: In Vitro Metabolism of LY3527727 in Rat, Dog, Monkey, and Human Co-Cultured Hepatocytes with and without ABT	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.6	LOXO-305-DMPK-038: In Vitro Interaction of LY3527727 with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Hepatic Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.7	LOXO-305-DMPK-039: Qualitative Profiling of LY3527727 Metabolites in Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.8	LOXO-305-DMPK-040: Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Metabolizing LY3527727 with Prediction of Contributions to Hepatic CYP-mediated Clearance	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2.2.9	LOXO-305-DMPK-041: In Vitro Assessment of LY3527727 for P-Glycoprotein Inhibition Potential	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.10	LOXO-305-DMPK-052: Relative Exposure Determination for Identified Metabolites of LY3527727 (LOXO-305) in Matrix-Normalized Human, Rat and Dog Plasma Samples	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.11	LOXO-305-DMPK-064: Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors and Inducers on the Single and Multiple Dose Exposure of Pirtobrutinib (LOXO-305, LY3527727) Amendment 02	-	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.2.2.12	LOXO-305-DMPK-065: Identification of Enzymes and Human Tissues Responsible for the Glucuronidation of LY3527727	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.13	LOXO-305-DMPK-082: Evaluation of Inhibition of Catalytic Activities of Uridine 5'-Diphosphoglucuronosyl Transferases by Pirtobrutinib (LOXO-305; LY3527727)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.2.2.14	LOXO-305-DMPK-086: Inhibition Assessment of LY3527727 For SLC Transporter OATP2B1 in Transfected HEK293 Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-20017試験： A Phase 1, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.3.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-20012試験： An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.3.2	治験総括報告書 LOXO-BTK-20013試験： An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.4.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-20006試験： A Phase 1, Open label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.4.2	治験総括報告書 LOXO-BTK-20008試験： A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有

5.3.3.4.3	治験総括報告書 LOXO-BTK-20010試験： A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates using a Probe Drug Cocktail in Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.4.4	治験総括報告書 LOXO-BTK-20016試験： A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.4.5	治験総括報告書 LOXO-BTK-20021試験： A Phase I, Open label, Fixed sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有
5.3.3.4.6	治験総括報告書 J2N-MC-JZNW試験： A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	LOXO-305-DMPK-081 Population PK Report: Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Pirtobrutinib in Patients of Study LOXO-BTK-18001 (BRUIN; J2N-OX-JZNA)	-	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.4.1.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-20011試験： A Phase I, Single-Dose, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-305 on QTc Interval in Healthy Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	米国	国外	社内報	参考資料	有

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）： A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	-	20[redacted]年[redacted]月~実施中 （20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	Lancet. 2021;397(10277):892-901、社内報	評価資料	有
5.3.5.2.2	治験総括報告書 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	-	20[redacted]年[redacted]月~実施中 （20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.5.2.3	治験総括報告書 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	-	20[redacted]年[redacted]月~実施中 （20[redacted]年[redacted]月）	米国、日本他	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20007試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20014試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20009試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-21050試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20017試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20012試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.7	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20013試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.8	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20006試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.9	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20008試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.10	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20010試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.11	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20016試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.12	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20021試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.13	有害事象発現症例一覧表 J2N-MC-JZNW試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.14	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20011試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.2.15	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-18001 試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.7.2.16	有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20007試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20014試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20009試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-21050試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無

5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20017試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	無
5.3.7.3.6	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20012試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20013試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.8	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20006試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.9	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20008試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.10	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20010試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.11	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20016試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.12	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20021試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.13	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2N-MC-JZNW試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.14	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-20011試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料	有
5.3.7.3.15	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.7.3.16	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 LOXO-BTK-18001試験（Cutoff [redacted]20[redacted]）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	LOXO-305, a next generation reversible BTK inhibitor, for overcoming acquired resistance to irreversible BTK inhibitors.	Brandhuber B. et al.	－	－	－	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18:S216	参考文献	－
5.4.2	Zanabrutinib, United States Prescribing Information (USPI).	BeiGene USA, Inc.	－	－	－	- 2019 (revised 2021)	参考文献	－
5.4.3	Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia.	Byrd JC. et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2013;369(1):32-42.	参考文献	－
5.4.4	Acalabrutinib, United States Prescribing Information (USPI).	AstraZeneca Pharmaceuticals LP.	－	－	－	- 2017	参考文献	－
5.4.5	The advent of CAR T-cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: integrating research into clinical practice.	Cerrano M. et al.	－	－	－	Front Immunol. 2020;11:888.	参考文献	－
5.4.6	Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes.	Cheah CY. et al.	－	－	－	Ann Oncol. 2015;26(6):1175-1179.	参考文献	－
5.4.7	Mantle cell lymphoma.	Cheah CY. et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2016;34(11):1256-1269.	参考文献	－
5.4.8	Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.	Cheson BD. et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068.	参考文献	－
5.4.9	Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma.	Chiron D. et al.	－	－	－	Cancer Discov. 2014;4(9):1022-1035.	参考文献	－
5.4.10	Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations.	Dreyling M. et al.	－	－	－	Leuk Lymphoma. 2018;59(8):1814-1828.	参考文献	－

5.4.11	Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Eichhorst B. et al.	−	−	−	Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.	参考文献	−
5.4.12	Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study.	Epperla N. et al.	−	−	−	Hematol Oncol. 2017;35(4):528-535.	参考文献	−
5.4.13	Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma.	Fisher RI. et al.	−	−	−	J Clin Oncol. 2006;24(30):4867-4874.	参考文献	−
5.4.14	Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.	Flinn IW. et al.	−	−	−	Blood. 2014;123(19):2944-2952.	参考文献	−
5.4.15	Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor.	Gomez EB. et al.	−	−	−	Blood. 2023; 20220186 74.	参考文献	−
5.4.16	Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study.	Goy A. et al.	−	−	−	Ann Oncol. 2009;20(3):520-525.	参考文献	−
5.4.17	Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial.	Goy A. et al.	−	−	−	Br J Haematol. 2015;170(4):496-503.	参考文献	−
5.4.18	Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study.	Goy A. et al.	−	−	−	J Clin Oncol. 2013;31(29):3688-3695.	参考文献	−
5.4.19	Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma.	Hess G. et al.	−	−	−	J Clin Oncol. 2009;27(23):3822-3829.	参考文献	−
5.4.20	Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib.	Jain P. et al.	−	−	−	Br J Haematol. 2018;183(4):578-587.	参考文献	−

5.4.21	Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse.	Kumar A. et al.	-	-	-	Blood Cancer J. 2019;9(6):50.	参考文献	-
5.4.22	Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).	Lenz G. et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2005;23(9):1984-1992.	参考文献	-
5.4.23	Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials.	Mangal N. et al.	-	-	-	Hematol Oncol. 2018;36(1):37-43.	参考文献	-
5.4.24	Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma.	Martin P. et al.	-	-	-	Blood. 2016;127(12):1559-1563.	参考文献	-
5.4.25	Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience.	Mato AR. et al.	-	-	-	Blood. 2020;136(10):1134-1143.	参考文献	-
5.4.26	Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy.	McCulloch R. et al.	-	-	-	Br J Haematol. 2020;189(4):684-688.	参考文献	-
5.4.27	Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma.	Owen C. et al.	-	-	-	Curr Oncol. 2019;26(2):e233-e240.	参考文献	-
5.4.28	Cardiovascular toxicities of Bruton's tyrosine kinase inhibitors.	Pineda-Gayoso R. et al.	-	-	-	Curr Treat Options Oncol. 2020;21(8):67.	参考文献	-
5.4.29	Outcomes for recurrent mantle cell lymphoma post- Ibrutinib therapy; a retrospective cohort study from a Japanese administrative database.	Rai S. et al.	-	-	-	Adv Ther. 2022;39(10):4792-4807.	参考文献	-

5.4.30	Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis.	Rule S. et al.	−	−	−	Haematologica. 2019;104(5):e211-e214.	参考文献	−
5.4.31	Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib.	Salem JE. et al.	−	−	−	J Am Coll Cardiol. 2019;74(13):1667-1678.	参考文献	−
5.4.32	Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase.	Song Y. et al.	−	−	−	Clin Cancer Res. 2020;26(16):4216-4224.	参考文献	−
5.4.33	The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.	Swerdlow SH. et al.	−	−	−	Blood. 2016;127(20):2375-2390.	参考文献	−
5.4.34	Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial.	Trneny M. et al.	−	−	−	Lancet Oncol. 2016;17(3):319-331.	参考文献	−
5.4.35	Bortezomib, United States Prescribing Information (USPI).	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.	−	−	−	- 2003 (revised 2021)	参考文献	−
5.4.36	Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma.	Wang ML. et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2022;386(26):2482-2494.	参考文献	−
5.4.37	KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle cell lymphoma.	Wang M. et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342.	参考文献	−
5.4.38	Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma.	Wang M. et al.	−	−	−	Leukemia. 2019;33(11):2762-2766.	参考文献	−
5.4.39	New development in CAR-T cell therapy.	Wang Z. et al.	−	−	−	J Hematol Oncol. 2017;10(1):53.	参考文献	−
5.4.40	Resistance to acalabrutinib in CLL is mediated primarily by BTK mutations.	Woyach J. et al.	−	−	−	Blood. 2019;134(suppl_1):504.	参考文献	−
5.4.41	Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL.	Woyach JA. et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2018;379(26):2517-2528.	参考文献	−

5.4.42	BTK^{C481S}-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia.	Woyach JA. et al.	−	−	−	J Clin Oncol. 2017;35(13):1437-1443.	参考文献	−
5.4.43	Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia.	Xu L. et al.	−	−	−	Blood. 2017;129(18):2519-2525.	参考文献	−
5.4.44	Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review.	Zhu J. et al.	−	−	−	Leukemia. 2020;34(10):2576-2591.	参考文献	−
5.4.45	カプセル 140 mg（イブルチニブカプセル），添付文書	ヤンセンファーマ株式会社	−	−	−	- 2016 (Revised 2023)	参考文献	−

上記の文献情報は、薬事審査で使用する目的に限り使用が可能です。当該目的以外で使用する利用許諾は得ておりません。