ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　MCL のアンメットニーズ 5
2.5.1.1.1　MCL の疫学 5
2.5.1.1.2　MCL の治療 5
2.5.1.1.3　BTK 阻害剤治療中止後に有効な薬剤 6
2.5.1.1.4　日本での BTK 阻害剤治療中止後の治療実態 6
2.5.1.1.5　MCL のアンメットニーズ 7
2.5.1.2　MCL を対象としたピルトブルチニブの臨床開発の経緯 7
2.5.1.2.1　ピルトブルチニブ 7
2.5.1.2.2　ピルトブルチニブの臨床開発の要約 8
2.5.1.2.3　18001 試験 9
2.5.1.2.4　COVID-19 世界的流行の影響 11
2.5.1.2.5　臨床薬理試験 11
2.5.1.3　規制当局からの助言の経緯 11
2.5.1.3.1　米国及び EU での経緯 11
2.5.1.3.2　日本での経緯 12
2.5.1.4　申請データパッケージ 13
2.5.1.4.1　有効性の主要な解析対象集団について 14
2.5.1.4.2　安全性の主要な解析対象集団について 14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　臨床薬理プログラムの概要 17
2.5.3.2　薬物動態 17
2.5.3.3　ピルトブルチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響 18
2.5.3.3.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対する被験者の特性による影響 18
2.5.3.3.2　ピルトブルチニブの薬物動態に対する臓器障害による影響 18
2.5.3.3.2.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対する肝機能障害による影響 18
2.5.3.3.2.2　ピルトブルチニブの薬物動態に対する腎機能障害による影響 18
2.5.3.4　ピルトブルチニブの薬物動態に対する外因性要因の影響 18
2.5.3.4.1　ピルトブルチニブの薬物動態に対する CYP3A 阻害薬による影響 18
2.5.3.4.2　ピルトブルチニブの薬物動態に対する P-gp 阻害薬 による影響 19
2.5.3.4.3　ピルトブルチニブの薬物動態に対する胃酸分泌抑制薬による影響 19
2.5.3.4.4　ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事による影響 19
2.5.3.5　他の併用薬剤の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響 19
2.5.3.5.1　CYP 基質の薬物動態に対するピルトブルチニブによる影響 19
2.5.3.5.2　トランスポーター基質の薬物動態に対するピルトブルチニブによる影響 20
2.5.3.6　曝露量-反応関係 20
2.5.3.6.1　安全性及び有効性の曝露量-反応関係 20
2.5.3.6.2　QTc 間隔の濃度-反応関係 20
2.5.3.7　推奨用量 21
2.5.3.7.1　推奨用法及び用量の検討 21
2.5.3.7.2　忍容性、内因性要因、及び外因性患者要因による調節 22
2.5.4　有効性の概括評価 23
2.5.4.1　主要評価項目及び副次評価項目 23
2.5.4.2　統計学的考察 23
2.5.4.3　解析対象集団 24
2.5.4.3.1　J-PAS の定義 24
2.5.4.3.2　J-PAS データの取扱い 24

2.5.4.3.3 日本人被験者の解析対象集団（J-MEAS）の定義 25
2.5.4.4 人口統計学的特性、前治療歴、及びベースラインでの疾患特性 25
2.5.4.5 18001 試験の有効性評価 26
2.5.4.5.1 ORR 及び DOR の結果 26
2.5.4.5.2 その他の副次評価項目の結果 29
2.5.4.5.3 有効性の部分集団解析の結果 30
2.5.4.5.3.1 人口統計学的特性による部分集団解析の結果の要約 30
2.5.4.5.3.2 疾患特性による部分集団解析の結果の要約 30
2.5.4.5.3.3 前治療歴による部分集団解析の結果の要約 30
2.5.4.5.3.4 開始用量別の部分集団解析の結果の要約 31
2.5.4.5.4 米国及び EU の承認申請で用いた解析対象集団（G-PAS）の有効性の結果 35
2.5.4.5.4.1 人口統計学的特性、前治療歴、及びベースラインでの疾患特性 35
2.5.4.5.4.2 ORR、DOR、及びその他の副次評価項目の結果 36
2.5.4.5.4.3 MCL の組織型による部分集団解析の結果の要約 37
2.5.4.5.4.4 補助的解析対象集団の結果の要約 38
2.5.4.5.4.5 第 2 相パートの感度分析 39
2.5.4.6 有効性の結論 40
2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 非臨床プログラムの安全性の結果の概要 42
2.5.5.2 臨床試験の安全性評価の被験者集団 43
2.5.5.2.1 解析対象集団 43
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 44
2.5.5.2.3 治験薬の曝露状況及び被験者の内訳 45
2.5.5.3 併用薬 46
2.5.5.4 比較的多く認められた有害事象 47
2.5.5.4.1 Grade を問わない比較的多く認められた有害事象 47
2.5.5.4.2 Grade 3 又は 4 の比較的多く認められた有害事象 47
2.5.5.5 死亡 48
2.5.5.6 重篤な有害事象 49
2.5.5.7 有害事象による治験薬投与中止 49
2.5.5.8 AESI 50
2.5.5.8.1 感染症 51
2.5.5.8.2 出血 52
2.5.5.8.3 血球減少症 52
2.5.5.8.4 心房細動又は心房粗動 53
2.5.5.9 AEPCS 54
2.5.5.9.1 腫瘍崩壊症候群（TLS） 54
2.5.5.9.2 リンパ球増加症 54
2.5.5.9.3 心血管イベント 55
2.5.5.9.4 発疹 55
2.5.5.9.5 間質性肺疾患 56
2.5.5.10 COVID-19 56
2.5.5.11 有害事象発現と投与との関連性 56
2.5.5.11.1 18001 試験の用量設定と用量調節基準 56
2.5.5.11.2 有害事象の発現による治験薬の減量、休薬、及び投与中止 56
2.5.5.12 18001 試験で認められた副作用 57
2.5.5.13 安全性の部分集団解析 58
2.5.5.14 過量投与時の反応、薬物依存、反跳現象、及び薬物乱用の可能性 59
2.5.5.15 心電図 QT 延長 60
2.5.5.16 市販後データ 60
2.5.5.17 安全性の結論 60
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 62

2.5.6.1 治療の背景 62
2.5.6.1.1 疾患又は症状 62
2.5.6.1.2 現行の治療 62
2.5.6.1.2.1 現行の MCL 一次治療と再発性 62
2.5.6.1.2.2 MCL 再発治療の限界 63
2.5.6.1.2.3 共有結合型 BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL の転帰 64
2.5.6.1.2.4 現行の治療とアンメットメディカルニーズのまとめ 64
2.5.6.2 ベネフィット 64
2.5.6.2.1 主要なベネフィット 64
2.5.6.2.2 ベネフィットに関するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性 65
2.5.6.2.2.1 単一群、非盲検試験デザインの適切性 65
2.5.6.2.2.2 設定した達成目標に対する試験結果 65
2.5.6.2.2.2.1 ORR の考察 65
2.5.6.2.2.2.2 DOR 及び OS の考察 65
2.5.6.2.2.3 有効性を裏付ける副次評価項目 66
2.5.6.2.2.3.1 ORR 及び DOR の IRC 評価の結果を裏付けた治験担当医師評価の結果の考察 66
2.5.6.2.2.3.2 ORR 及び DOR の結果を裏付けた TTR の考察 66
2.5.6.2.2.3.3 部分集団での結果の一貫性の考察 66
2.5.6.2.2.4 ピルトブルチニブの曝露量の変化がある場合の有効性及び安全性 67
2.5.6.2.2.5 エビデンスの強さ、限界、又は不確実性に関する考察のまとめ 67
2.5.6.3 リスク 67
2.5.6.3.1 重要なリスク 67
2.5.6.3.1.1 重篤な感染症 67
2.5.6.3.1.2 重篤な出血 68
2.5.6.3.1.3 心房細動又は心房粗動 68
2.5.6.3.2 リスクに関連するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性 68
2.5.6.3.3 リスク管理 68
2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価の概要 69
2.5.7 参考文献 71

2.5 臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
ADME	吸収、分布、代謝、及び排泄（absorption, distribution, metabolism, and excretion）
AEPCS	臨床的に重要と考えられる有害事象（adverse event of potential clinical significance）
AESI	注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0-24,ss}$	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state）
AUC_{0-inf}	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity）
BCL2	B-cell lymphoma 2 protein
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BID	1 日 2 回（投与）（twice daily）
BOR	最良総合効果（best overall response）
BR	ベンダムスチン及びリツキシマブ（bendamustine and rituximab）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CAR-T	chimeric antigen receptor-modified T-cells
CD	白血球分化抗原（cluster of differentiation）
CHMP	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use ）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukaemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における C_{max}（maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state）
$C_{min,ss}$	定常状態における C_{min}（minimum observed drug concentration during a dosing interval at steady state）
CNS	中枢神経系（central nervous system）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
CR	完全奏効（complete response）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
DOR	奏効期間（duration of response）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推定糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	欧州連合（European Union）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FL	濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
G-PAS	Global-Pprimary Analysis Set
IC_{50}	50%阻害濃度（drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect）

略語	定義
IC_{90}	90%阻害濃度（drug concentration that produces 90% of maximum inhibitory effect）
IC_{96}	96%阻害濃度（drug concentration that produces 96% of maximum inhibitory effect）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IRC	独立評価委員会（independent review committee）
J-MEAS	Japan-MCL Efficacy Aanalysis Set
J-MSAS	Japan-MCL Safety Analysis Set
J-OMTSAS	Japan-Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J-PAS	Japan-Primary Analysis Set
J-SAP	統計解析計画書の日本での申請のための補遺
LDi	最長径（longest diameter）
MATE1	多剤及び毒素排出トランスポーター1（multidrug and toxin extrusion transporter 1）
MATE2-K	多剤及び毒素排出トランスポーター2-K（multidrug and toxin extrusion transporter 2-K）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MSAS	MCL Safety Analysis Set
MSAS-PBI-200	MCL Safety Analysis Set - with prior BTK Inhibitor and with - Pirtobrutinib 200 mg as starting dose
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
MZL	辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所（National Cancer Institute）
NDA	新薬承認申請（new drug application）
NE	評価不能（not evaluated）
NHL	非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin lymphoma）
OATP1B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1（organic anion transporting polypeptide 1B1）
OATP1B3	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B3（organic anion transporting polypeptide 1B3）
OMTSAS	Overall Monotherapy Safety Analysis Set
ORR	奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PAS	Primary Analysis Set
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic）
PET	陽電子放出断層撮影（positron emission tomography）
PD	病勢進行（progressive disease）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PK	薬物動態（pharmacokinetic）
P-gp	P 糖タンパク質（P-glycoprotein）
PMDA	医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PR	部分奏効（partial response）
PT	MedDRA 基本語（preferred term）
QD	1 日 1 回（投与）（once daily）
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
ΔΔQTcF	プラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量（placebo corrected change-from-baseline QTcF）
RP2D	第 2 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
RT	リヒター症候群（Richter transformation）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SAS	supplemental analysis set
SCE	臨床的有効性の概要（summary of clinical efficacy）
SCS	臨床的安全性の概要（summary of clinical safety）

略語	定義
SCT	幹細胞移植（stem cell transplantation）
SD	安定（stable disease）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
sMIPI	simplified MCL international prognostic index
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA query）
SOC	MedDRA 器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期（terminal elimination half-life）
TLS	腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）
TTBR	最良効果までの期間（time to best response）
TTR	奏効までの期間（time to response）
US	米国（United States of America）
WM	原発性マクログロブリン血症（Waldenström’s macroglobulinaemia）

試験名一覧

略号	試験名	
18001	LOXO-BTK-18001	J2N-OX-JZNA
LOXO-BTK-20014	LOXO-BTK-20014	J2N-OX-JZNH
LOXO-BTK-20019	LOXO-BTK-20019	J2N-OX-JZNM
LOXO-BTK-21050	LOXO-BTK-21050	J2N-OX-JZNV

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 MCL のアンメットニーズ

MCL は NHL の一つであり、リンパ節濾胞のマントル層を構成する B 細胞と同じ細胞表面形質を有する腫瘍である。MCL は稀な疾患であり、現在の治療法では難治性である。

2.5.1.1.1 MCL の疫学

米国での NHL の発現割合は 100,000 人当たり 19.6 人、欧州では 100,000 人当たり 16.4 人である。MCL は、1 年当たりの全新規 NHL 症例の 3%～10%を占め、米国及び欧州での典型的な発現割合は 0.001～0.002%（10 万人に 1～2 人）である。そのため、MCL は希少疾患と考えられる（Howlader et al. 2021; ECIS 2021）。

日本での発症頻度は全悪性リンパ腫の 3%程度であり、2017 年の悪性リンパ腫の罹患数が約 35,000 例/年であったことから、1 年当たりの日本での新規 MCL 罹患数は約 900 例と推定される（国立がん研究センターがん情報サービスの全国がん罹患データ［2016～2017］より算出）。また、厚生労働省の令和 2 年 患者調査では、本邦における MCL の総患者数は約 2000 人であった。

MCL は女性よりも男性に多く、典型的には 60～70 歳で診断される（Swerdlow et al. 2016; Cheah et al. 2016）。MCL の約 90%は初発時に進行期で診断される（造血器腫瘍診療ガイドライン）。診断時の OS はわずか 3～5 年と推定されている（Dreyling et al. 2018）。

2.5.1.1.2 MCL の治療

MCL の一部では緩徐な病勢進行が報告されているが、MCL の典型的な臨床像は、ほとんどの患者において診断時に治療が必要であり進行性である。芽球性及び多形性の組織型の MCL は特に進行性である前兆であり、sMIPI で intermediate 又は high に分類される MCL は予後不良と予測されている。

MCL で利用可能な初期療法には、化学療法及び抗 CD20 免疫療法が含まれる。治療法の選択は患者の忍容性に応じて異なる。若年又は”fit”群の患者は典型的に、第一選択療法として自家幹細胞移植による地固め療法を伴う強化型化学免疫療法を受け、一方、高齢又は”unfit”群の患者は移植を伴わない化学免疫療法を受ける（NCCN 2022; Flinn et al. 2014; Lenz et al. 2005; 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018）。一次治療での PFS は 4 年を超える可能性があるが、このアプローチによる治癒は稀であり、ほとんどの場合再発する（Kumar et al. 2019）。

奏効期間及び生存期間は MCL 治療の総合的なベネフィットであるが、再発後の一連の治療のたびに徐々に短くなる（Kumar et al. 2019）。ボルテゾミブ、レナリドミド、及びテムシロリムスなどは共有結合型の BTK 阻害薬の開発以前から承認されている治療法であるが、ORR は 40%未満、CR は概ね 10%未満であり、PFS の中央値は 9 ヵ月未満であった。共有結合型の BTK 阻害薬（例、イブルチニブ）は、ORR が 70%～84%、PFS の中央値が 12～22 ヵ月であり、現在選択可能な他の治療法よりも有効性データは明らかに優れている（Rule et al. 2019; Wang et al. 2019; Song et al. 2020）。

2.5.1.1.3 BTK 阻害剤治療中止後に有効な薬剤

共有結合型の BTK 阻害薬による MCL の治療には明らかなベネフィットがあるが、これらは治癒的な治療方法ではなく、患者が再発した場合には予後不良である。入手可能なデータとしては、BTK 阻害薬治療後に増悪した場合の生存率は特に不良であり、OS の中央値は 2.5～8.4 ヵ月の範囲であることが示されている（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）。共有結合型の BTK 阻害薬で治療し再発した後の治療選択肢は、十分に確立されていない（NCCN 2022）。共有結合型の BTK 阻害剤で治療後に再発した MCL での最適な治療選択肢を評価した前向き試験は少なく、まだ報告されていない。BTK 阻害薬の開発以前から承認されている治療法であるボルテゾミブ、レナリドミド、及びテムシロリムスの公表データでは、イブルチニブ療法後に実施されるこれらの化学免疫療法の ORR は 27%と低いものであった（Martin et al. 2016; Jain et al. 2018）。

近年米国及び EU で、BTK 阻害薬投与後に再発した MCL を対象とした単一群での試験に基づいて、CD19 を標的とした CAR-T 療法が承認された（米国では迅速承認、EU では条件付き承認）。CAR-T 療法の CR は 67%、ORR は 93%であり、高い有効性が示されているが、重度のサイトカイン放出症候群及び神経学的事象などの安全性の懸念、及び治療の複雑性による制限があり、再発性 MCL 患者にとって重大な障壁が残っているとされている（Cerrano et al. 2020; Wang et al. 2020）。さらに、CAR-T 後に患者が再発する可能性があり、CAR-T 後の承認された治療法が存在しないことを考慮する必要がある。また、CAR-T 療法の MCL に対する有効性は無作為化第 3 相試験ではまだ確認されていない。なお、日本では MCL を対象とした CAR-T 療法は開発されておらず、本邦で使用可能な治療方法ではない。

2.5.1.1.4 日本での BTK 阻害剤治療中止後の治療実態

日本の匿名化された病院請求データベース（Medical Data Vision Co., Ltd.）を利用し、MCL の治療実態が検討されている（Rai et al. 2022）。MCL と診断され、2010 年 12 月から 2020 年 7 月までの間に抗悪性腫瘍薬を投与された約 1500 例を対象とし、2021 年 7 月までの利用可能なデータでその治療レジメン、有害事象、及び生存を追跡し、調査が行われた。その結果、イブルチニブで治療した後の MCL 患者で選択される一般的な治療法は確立されていないことが明らかとなり、イブルチニブ治療中止後の OS の長くない現状も認められた。以下に主な結果を要約する。

- 二次療法及び三次療法を受けた患者で最も一般的な治療選択肢はイブルチニブであった。
- 抗悪性腫瘍薬治療を開始した 1386 例のうち、247 例（17.8%）にイブルチニブ治療を中止した経験があり、さらにイブルチニブ中止例 247 例中の 137 例（55.5%）がその後に次治療を受けていた。
- イブルチニブ治療中止後のレジメンは非常に多様であり、最も汎用された BR 療法（ベンダムスチン及びリツキシマブによる）でも 10%程度の患者にしか処方されていなかった。
- イブルチニブ治療中止後の次治療期間の中央値は 1.5 ヵ月であった。
- イブルチニブ治療中止後の 247 例、イブルチニブ治療中止後に腫瘍に対する治療を受けなかった 110 例、及びイブルチニブ治療中止後に次治療を受けた 137 例における、OS の中央値は、それぞれ 5.6 ヵ月、2.3 ヵ月、及び 8.7 ヵ月であった。
- イブルチニブ治療終了時の年齢の中央値は 77 歳（最小～最大 42～95 歳）であった。

2.5.1.1.5 MCL のアンメットニーズ

MCL は治癒不能で進行性の生命を脅かす疾患である。共有結合型 BTK 阻害薬が近年承認されたことにより MCL の治療状況が変化したが、それでも治療は非治癒的であり、再発後の治療法は前向きの試験データによって確認されていない。

CAR-T 療法（日本では未承認）は選択肢となり得るが、毒性リスクのほか、適切な患者選択及び前治療、管理、並びに治療後の支援により、広範な利用は制限されると考えられている。さらに、CAR-T 療法は未だ治癒を保証する療法として確立されてはいない。なお、本申請の評価資料である 18001 試験では、CAR-T 療法後に再発した被験者が数名組み入れられている。

イブルチニブは再発又は難治性 MCL で主に使用される薬剤であるにもかかわらず、イブルチニブ治療を中止する患者は一定数以上存在する。さらに、イブルチニブ治療中止後に次治療を受けた場合でも、その次治療の種類は様々で標準化されておらず、治療期間及び OS も短いことが示されている。さらに、イブルチニブ治療中止後に次治療を受けなかった患者では、OS の中央値は 2.3 ヵ月と臨床転帰は非常に悪い。

再発性 MCL で既存の BTK 阻害薬での増悪又は不耐容後に、効果的で忍容性があり、簡便に投与できる治療法には大きなニーズがあり、これらの患者に対する新たな治療が早急に必要とされている。

2.5.1.2 MCL を対象としたピルトブルチニブの臨床開発の経緯

2.5.1.2.1 ピルトブルチニブ

ピルトブルチニブは、強力かつ選択的な可逆的非共有結合型の低分子 BTK 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 細胞内での 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。ピルトブルチニブは、野生型 BTK と C481 変異を有する BTK へ同程度の親和性で結合し、いずれに対しても BTK 活性の阻害をもたらす。非臨床試験では、ピルトブルチニブは B 細胞の BTK を介した CD69 の発現促進を阻害し、悪性 B 細胞の増殖を抑制した。また、ピルトブルチニブは、野生型 BTK 又は C481S 変異を有する BTK を発現させた腫瘍細胞を用いたマウス異種移植モデルで、いずれでも用量依存的な腫瘍増殖の阻害及び腫瘍退縮の誘導を示した。

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、BTK 阻害作用が維持される PK 特性、非共有結合型の可逆的な作用機序、及び高いターゲット選択性といういくつかの特徴で、既承認の共有結合型 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）と異なっている（Brandhuber et al. 2018）。以下にピルトブルチニブの特徴の新規性を要約する。

＜BTK 阻害作用が維持される PK 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（第 2.7.2.2.2 項）。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。

＜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、CLL 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 で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 2014; Martin 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（第 2.6.2.2.1 項）。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。

＜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）。

2.5.1.2.2　ピルトブルチニブの臨床開発の要約

ピルトブルチニブは現在、MCL、CLL/SLL、及びその他の B 細胞 NHL の治療薬として臨床開発中である。

申請者は、BTK 阻害薬による治療歴を有する MCL に対する治療薬として、主に 18001 試験の中間カットオフデータに基づき、ピルトブルチニブの承認申請を行う（第 2.5.1.2.3 項）。本承認申請でのピルトブルチニブの用法及び用量は 200 mg QD の経口投与であり、有害事象が認められ用量調節が必要になった場合は 100 mg QD への減量を、またさらに減量する場合は 50 mg QD への変更を可能としている。本申請は、18001 試験の他の臨床試験として 14 の臨床薬理試験によってさらにデータの裏づけを行っている（第 2.5.3 項）。

さらに、BTK 阻害薬による治療歴がなく、BTK 阻害薬以外の前治療歴のある再発の MCL を対象とした、ピルトブルチニブと治験担当医師が選択する BTK 阻害薬とを比較する非盲検、無作為化、第 3 相国際共同臨床試験（LOXO-BTK-20019 試験）が現在進行中である。

[1] 1μM はピルトブルチニブの BTK に対する IC50 値の約 320 倍に相当する。

ピルトブルチニブの臨床開発プログラムのすべての試験は、ヘルシンキ宣言、CIOMS の国際倫理指針及び ICH の GCP ガイドライン（E6）、並びに適用される法規を含む国際倫理指針に由来するコンセンサス倫理原則に従って実施されている。

2.5.1.2.3 18001 試験

18001 試験は、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ための、非盲検、多施設共同、第 1/2 相、国際共同臨床試験である。18001 試験の最初の被験者への投与は 20[redacted]年[redacted]月であった。

18001 試験は、ピルトブルチニブの単剤療法を評価する第 1 相パート及び第 2 相パート、並びに抗 CD20 療法（リツキシマブ）併用の有無別にベネトクラクスとピルトブルチニブを併用する第 1b 相パートからなる（第 2.7.3.1.3 項）。MCL でのピルトブルチニブの申請の適応症を裏づける主要試験のデザインは、入手可能な規制ガイダンス（FDA 及び EMA の規制ガイダンスを含む）、NCCN 及び ESMO が採用したガイドライン、並びに FDA 及び EMA からの助言をもとに作成した。日本での承認申請に向けた解析計画についても、第 2.5.1.4.2 項に示すとおり、PMDA の助言を元に作成をした。なお、MCL の被験者を含まない第 2 相パートのコホート 2～6 の有効性の結果とピルトブルチニブをベネトクラクスと併用したときの評価を行った第 1b 相パートの結果は、本申請の適応とは異なるため、本項に含めない。

18001 試験の第 1 相パートの主要目的は MTD/RP2D を決定することであり、副次目的には、安全性、忍容性、PK、及び治験担当医師評価による疾患（がん種）ごとの有効性基準によるピルトブルチニブの抗腫瘍活性の評価を含めた。疾患ごとの有効性基準として、MCL を含む NHL では、Lugano 治療効果判定基準を設定した。

18001 試験の第 2 相パートの主要目的は、疾患ごとの有効性基準を使用し IRC 評価による ORR に基づくピルトブルチニブの抗腫瘍活性を評価することであった。第 2 相パートの副次目的には、OS、治験担当医師評価による ORR、並びに治験担当医師評価及び IRC 評価による BOR、DOR、及び PFS に基づくピルトブルチニブの抗腫瘍活性の評価を含めた。その他の副次目的には、安全性、忍容性、及び PK の評価を含めた。18001 試験での有効性評価項目の統計解析計画の概要は第 2.5.4.2 項及び第 2.5.4.3 項に示した。

第 1 相パートの用量レベルコホート及び第 2 相パートの疾患特性コホートの対象被験者概要を表 2.5.1-1 に示した。第 1 相パートでは、用量は 25～300 mg QD の範囲で漸増して評価した。同一被験者での漸増を可能とした。安全性が確認された用量では、追加の安全性、PK、及び予備的な有効性の評価を行い、RP2D を経口投与で 200 mg QD と決定した。第 1 相パートに参加した日本人被験者でも同様に RP2D を 200 mg QD とすることが適切であることを確認した（第 2.7.6.16 項）。第 2 相パートでは、疾患特性別の各コホートでピルトブルチニブを RP2D の 200 mg QD で経口投与した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v[redacted]で開始）。

表 2.5.1-1 18001 試験の第 1 相用量拡大パート及び第 2 相パートの各コホートの対象被験者概要

第 1 相：ピルトブルチニブ単剤療法での用量漸増及び用量拡大	
用量レベルコホート	CLL/SLL 又は NHL （ピルトブルチニブを 25、 50、100、150、200、250、又は 300 mg QD で経口投与）
第 2 相：ピルトブルチニブ単剤療法	
コホート 1	BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある非芽球様細胞性 MCL
コホート 2	BTK 阻害薬を含む 2 剤以上の治療による前治療歴がある CLL/SLL
コホート 3	前治療歴がない CLL/SLL
コホート 4	BTK 阻害薬による治療歴のない前治療歴がある CLL/SLL
コホート 5	BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある WM
コホート 6	BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある MZL
コホート 7	分類不能な被験者（コホート 1～6 に分類されない CLL/SLL 又は NHL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度 NHL、芽球様細胞性 MCL、もしくは CNS 浸潤又は原発性 CNS リンパ腫の既往がある被験者を含む）
第 1b 相：ピルトブルチニブ併用療法パート [a]	
A 群	再発又は難治性の CLL/SLL （ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与）
B 群	再発又は難治性の CLL/SLL （ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与） + リツキシマブ

Abbreviations: BTK = Bruton's tyrosine kinase; CLL/SLL = chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma; CNS = central nervous system; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinaemia.

a 米国のみで実施しており、日本では第 1b 相は実施していない。

本試験の結果から、既存の共有結合型 BTK 阻害剤の治療歴を有する MCL に対して、新規の可逆的な非共有結合型 BTK 阻害剤であるピルトブルチニブの良好なベネフィットとリスクのバランスを示したこと、並びに日本人被験者においても日本人以外の被験者又は全体集団と同様のピルトブルチニブの有効性及び安全性が認められたことから、本製造販売承認申請に至った。

本申請を裏づける解析は、18001 試験の 3 つデータカットオフ日の中間データに基づいている（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-2 18001 試験の 3 つの中間データカットオフ

データカットオフ日	ピルトブルチニブ単剤療法による投与を受けた被験者数（日本人被験者 a 数）	ピルトブルチニブ単剤療法を受けた MCL の被験者数（日本人被験者 a 数）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	618 例 （13 例）	134 例 （0 例）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	725 例 （22 例）	164 例 （10 例）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－ （29 例）	－ （12 例）

a 日本の施設から組み入れられた被験者。

本申請を裏づけるために用いた有効性及び安全性の解析対象集団の詳細は、それぞれ第 2.5.4.3 項及び第 2.5.5.2.1 項に示した。

2.5.1.2.4 COVID-19 世界的流行の影響

18001 試験への MCL の組み入れ速度は、COVID-19 のパンデミック初期にわずかに低下した。しかし、COVID-19 が原因となる欠測値、来院間隔の変化、又は中止に明らかな傾向は認められず、本治験での有効性又は安全性の解析の結果に影響を及ぼさなかったと判断した。

2.5.1.2.5 臨床薬理試験

18001 試験に加えて、既に完了した 14 の臨床薬理試験からなる包括的な臨床薬理プログラムを、健康被験者、肝機能障害を有する被験者、及び腎機能障害を有する被験者を対象に実施した（第 2.7.2 項）。臨床薬理プログラムで新たな重要な安全性所見は確認されなかった。

2.5.1.3 規制当局からの助言の経緯

2.5.1.3.1 米国及び EU での経緯

ピルトブルチニブの MCL 治療に関する米国及び EU の主要な規制上の関連事項及び規制当局からの助言の経緯を表 2.5.1-3 にまとめた。治験実施計画及び統計解析計画に関する FDA の助言にはすべて対処済みである。

表 2.5.1-3 米国及び EU での助言の経緯

2020 年 5 月 1 日	**<u>18001 試験：End of Phase 1 meeting</u>** ● FDA は[redacted]した。 ● FDA は[redacted]した。 ● FDA は BTK 阻害剤無効の MCL がアンメットメディカルニーズの高い重篤な 疾患であり、非無作為化試験での「Accelerated approval」の可能性があることを否定しなかった。 ● FDA は[redacted]

	[redacted]と助言した。
2020 年 8 月 28 日	FDA はピルトブルチニブを MCL に対する希少疾病用医薬品に指定した。
20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]
2020 年 12 月 4 日	FDA はピルトブルチニブを「BTK 阻害薬の前治療歴のある再発又は難治性の MCL の成人患者の治療」の早期承認指定を行った。
2020 年 12 月 10 日	**18001 試験：Type C meeting** ● FDA は[redacted]した。 ● FDA は MCL の承認申請のために、55 例よりも多い MCL 患者のデータが必要であると判断した。 ● FDA は安全性評価のための必要例数として、本剤を十分な期間投与された再発又は難治性の MCL 患者で、100 例以上を推奨とする見解を示した。 ● FDA は 200 mg QD が推奨用量として適切であると判断した。
2021 年 6 月 21 日	EU はピルトブルチニブを MCL に対する希少疾病用医薬品に指定した。
2021 年 10 月 18 日	**18001 試験：Type B pre-NDA meeting** FDA と NDA 臨床データパッケージについての合意を取得した。以下に、FDA の助言の要約を示した。 ● 再発又は難治性 MCL 患者は 65 例以上とし、治療開始から少なくとも 9 ヵ月のフォローアップを含めることの推奨。また、そのデータを含む臨床データパッケージを提供することの推奨。 ● 順次審査のために申請資料を順次提出を行うことの推奨。 ● [redacted]
2021 年 11 月 19 日	FDA は NDA 順次審査のリクエストを受理した。 ● G-PAS のサンプルサイズを 90 例とし、その 90%以上の被験者の 9 ヵ月以上のフォローアップ期間のデータを含めるという申請者からの NDA 臨床データパッケージの提案を、FDA は受理した。
2023 年 1 月 27 日	FDA は、ピルトブルチニブを、「BTK 阻害薬の前治療歴のある再発又は難治性 MCL の成人患者の治療」として承認した。

2.5.1.3.2 日本での経緯

日本においても、ピルトブルチニブの MCL を対象とした臨床開発の実施について、表 2.5.1-4 に示す治験相談等を PMDA と実施した。

表 2.5.1-4 日本での助言の経緯

20[redacted]年 （令和[redacted]年） [redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]） [redacted] ことについて相談した。 MDA からは、[redacted] 助言を受けた。また、[redacted]、[redacted] についても助言を受けた。
20[redacted]年 （令和[redacted]年） [redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]） [redacted] ことを相談し、[redacted]の見解を得た。また、[redacted]、[redacted]、[redacted] などの助言を得た。

2.5.1.4 申請データパッケージ

評価資料及び参考資料として本申請に含めた臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。本申請では、国際共同第 1/2 相の 18001 試験を評価資料とした。

本申請の有効性及び安全性のデータ解析では 18001 試験の 3 つの中間カットオフデータを元にしている（表 2.5.1-2 及び表 2.5.1-5）。

日本の承認申請における 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータを用いた解析方針は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータベースロック前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追加の SAP 補遺（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）として最終化した。なお、日本での承認申請における有効性の主解析は、18001 試験の中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）以前に作成された 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書 第[redacted]版（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v[redacted]）に記載した解析対象集団に基づき実施する方針としている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータに用いた解析は、FDA との協議を踏まえて改訂した SAP 第[redacted]版に基づき実施した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR-SAP v[redacted]、SCE-SAP v[redacted]、SCS-SAP v[redacted]）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータについては、上述の J-SAP に解析方法を定義している。

表 2.5.1-5 本申請で提示する 18001 試験の有効性及び安全性の解析対象集団の概要

データカットオフ日	有効性の解析対象集団		安全性の解析対象集団	
20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	J-PAS	第 2.7.3.1.5.1.1 項 及び第 2.7.6.16.3 項	OMTSAS MSAS	第 2.7.6.16.3 項
20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	G-PAS	第 2.7.3.1.5.1.2 項	OMTSAS MSAS	第 2.7.4.1.1.2.2.1 項 及び第 2.7.6.16.2 項
			MSAS-PBI-200	第 2.7.4.1.1.2.2.2 項
20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	J-MEAS	第 2.7.3.1.5.1.3 項 及び第 2.7.6.16.4 項	J-OMTSAS J-MSAS	第 2.7.4.1.1.2.2.3 項 及び第 2.7.6.16.4 項

2.5.1.4.1 有効性の主要な解析対象集団について

有効性の主要な解析は、J-PAS（第 2.7.3.1.5.1 項）に基づいて実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した PMDA との医薬品[redacted]面談及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した PMDA との[redacted]を元に、本邦での有効性の主要な解析対象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフの J-PAS と決定した（表 2.5.1-4）。

J-PAS は、J-SAP に規定したとおり、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、かつ以下に示す 3 点を含む第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たす最初の 65 例からなる。

- 組織学的に確認された非芽球様細胞性マントル細胞リンパ腫（MCL）を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある
- ベースライン時に Lugano 基準を用いて評価した測定可能病変がある
- ピルトブルチニブを単剤で 1 回以上投与された

J-PAS を構成する MCL 65 例は第 1 相パート又は第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた。第 1 相パートでは開始用量は限定されておらず、第 2 相パートのコホート 1（表 2.5.1-1）では、開始用量として RP2D のピルトブルチニブ 200 mg QD の経口投与を受けた。J-PAS の被験者の大半（52/65 例、80.0%）は、投与開始時からピルトブルチニブの申請用量（200 mg QD）を投与されていた（第 2.7.3.2.1.5.1 項）。なお、より症例数が多く観察期間の長い G-PAS（後述）のデータを用いて、ピルトブルチニブ開始用量 200 mg QD の被験者に限定した第 2 相パートの感度分析も別途実施し、G-PAS 第 2 相パート解析対象集団と G-PAS 全体集団との間で IRC 評価による ORR が同様であることなどを確認している（第 2.7.3.2.2.2.3 項）。

G-PAS は US 及び EU の申請時の主たる解析対象集団として用いられた。G-PAS のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、FDA との合意に基づき 90 例が含まれた。

全体集団と日本人被験者での結果の一貫性を確認するための解析も行った。日本人被験者に特化した解析の対象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点で有効性評価が実施されていない、かつ J-SAP の固定前に有効性の主要評価項目に関する情報が確認可能でない被験者であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点で 18001 試験に日本の施設から組み入れられた最初（投与開始順）の 8 例とし、J-MEAS と定義した。日本人被験者での有効性解析の評価方法については、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフの J-PAS に日本人被験者が含まれない見込みであったことから、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した PMDA との[redacted]、決定している（表 2.5.1-4）。

2.5.1.4.2 安全性の主要な解析対象集団について

安全性の主要な解析は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフの OMTSAS に基づいて実施した（第 2.7.4.1.1.2.2 項）。OMTSAS には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 18001 試験に組み入れられ、ピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた合計 725 例が含まれた。したがって、OMTSAS は MCL、CLL/SLL、又は他の NHL のすべての症例から構成され、本解析対象集団はピルトブルチニブの安全性評価に利用可能な最大かつ最も包括的なデータセットであった（第 2.5.5 項）。また、ピ

ルトブルチニブ単剤療法を受けた MCL に特化した 2 つの追加の安全性解析対象集団として MSAS 及び MSAS-PBI-200 を、安全性での疾患特性の差を評価するために定義し、評価を行った（第 2.7.4.1.1.2.2 項）。

全体集団と日本人被験者での結果の一貫性を確認するための解析も行った。日本人被験者に特化した解析の対象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点で 18001 試験に日本の施設から組み入れられ、ピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた被験者であり、J-OMTSAS、J-MSAS と定義した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発プログラムを通して、ピルトブルチニブの 2 つの異なる錠剤（T1 錠及び T2 錠）を使用した。

ピルトブルチニブ原薬は生理学的 pH での溶解性が低い。ピルトブルチニブ原薬の溶解性を向上させるため、錠剤の製造過程に噴霧乾燥分散法を組み入れ、in vivo での溶解性を向上させた（第 3.2.P.2 項）。第 1/2 相 18001 試験の第 1 相パートで使用した初期の錠剤（T1 錠）はピルトブルチニブを噴霧乾燥させた製剤である。T1 錠には、ピルトブルチニブの含量が 25 及び 100 mg の 2 つの製剤があり、これらの製剤の処方は異なる（第 2.7.1.1.1.1.1 項）。

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

T1 錠は、18001 試験の第 1 相パートの大部分、及び食事の影響を評価した臨床薬理試験である LOXO-BTK-20014 試験で使用した。T2 錠は、LOXO-BTK-20014 試験を除くすべての臨床薬理試験及び第 1/2 相 18001 試験の第 2 相パートの大部分で使用した。T2 錠の市販用製剤の製造プロセスを最適化する過程で溶出プロファイルが異なるものが確認されたが、臨床試験用の T2 錠と市販用製剤の T2 錠の PK を確認するための追加の試験（LOXO-BTK-21050 試験）で、PK は同様であることが確認された（第 2.7.1.2.5 項）。

母集団 PK 解析の結果、錠剤の種類（T1 錠又は T2 錠）の違いはピルトブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（第 2.7.1.3 項）。開発早期から T2 錠を使用したことから、正式な生物学的同等性試験を実施しなかった。

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理プログラムの概要

ピルトブルチニブの PK 特性を、臨床薬理試験（14 試験）、造血器腫瘍患者*を対象とした第 1/2 相試験（1 試験）、母集団 PK 解析及び曝露量-反応解析（1 件）、PBPK モデル解析（1 件）、及び in vitro 試験（15 試験）を用いて評価した。

2.5.3.2 薬物動態

臨床試験では、ピルトブルチニブを、健康被験者に対して 200～900 mg を単回投与及び 200 mg QD で反復投与、並びに造血器腫瘍患者に対して 25～300 mg QD で反復投与した（第 2.7.2.2.2 項）。

ピルトブルチニブは、経口投与後約 2 時間で C_{max} に達した（第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 解析 Report）。ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 85.5%であった。ピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定され、QD 投与の約 5 日後に定常状態に達した（第 2.7.2.1.2.1 項）。

ピルトブルチニブは血漿中タンパク及び血清アルブミンと中程度結合し、平均結合率はそれぞれ約 95%及び 98%であった（第 2.7.2.2.1.1.1 項及び第 2.7.2.2.1.1.3 項）。造血器腫瘍患者のピルトブルチニブのみかけの経口分布容積の平均は 52.3 L であった（第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 解析 Report）。

ピルトブルチニブの代謝に関与する主要なクリアランス経路は、酸化、加水分解、及び直接グルクロン酸抱合である（第 2.7.2.2.2.1.2 項）。未変化体ピルトブルチニブは血漿中の主要なピルトブルチニブ関連成分であり、放射性物質で標識したピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、循環血中の投与放射能の 86.7%（平均値）を占めた。未変化体ピルトブルチニブの他に、3 つの微量代謝物である M1（酸化代謝物）、M2（N-グルクロン酸抱合体）、及び M4（O-グルクロン酸抱合体）が血漿中に認められ、それぞれ循環血中の投与放射能の 7.8%、3.3%、及び 2.3%（いずれも平均値）であった。投与放射能の 18.2%が未変化体として糞便中に、約 10%が未変化体として尿中から回収された。

ピルトブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、造血器腫瘍患者に QD 投与したとき 25～300 mg の範囲で用量に比例して増加し、健康被験者に単回投与したとき 300～800 mg の範囲で用量に比例して増加した（第 2.7.2.2.2.1.3 項）。

母集団 PK モデルシュミレーションで、ピルトブルチニブ 200 mg QD を投与したときのピルトブルチニブの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の平均値（CV）は、それぞれ 6460（26%）、2260（65%）、及び 91300 ng･h/mL（41%）であった（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

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

* 18001 試験の組み入れ基準による。本項では以下同様。

2.5.3.3 ピルトブルチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.3.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対する被験者の特性による影響

造血器腫瘍患者を対象にした母集団 PK 解析の結果、ピルトブルチニブの PK は、体重、年齢、性別、人種、血清アルブミン、軽度の肝機能障害、又は腎機能障害により臨床的に意味のある影響を受けなかった（第 2.7.2.3.2 項及び第 5.3.3.5.1 項）。

ピルトブルチニブを 200 mg QD の開始用量で投与された日本人被験者 28 例でのピルトブルチニブの血漿中濃度データ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を、外国人被験者 487 例のデータ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と比較した結果、日本人被験者のピルトブルチニブの血漿中濃度データのほとんど（97%）は、外国人被験者でのピルトブルチニブ血漿中濃度の個体間変動の範囲内に収まっていた（第 2.7.2.3.2.3.1 項）。

2.5.3.3.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対する臓器障害による影響

2.5.3.3.2.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対する肝機能障害による影響

臨床薬理試験の結果、軽度の肝機能障害（NCI 分類基準）はピルトブルチニブの PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。ピルトブルチニブの AUC は肝機能が正常な被験者よりも中等度及び重度の肝機能障害の被験者で低値となったが、非結合型ピルトブルチニブの曝露量パラメータは肝機能障害レベル間で同程度であった（第 2.7.2.2.2.3.1 項）。

したがって、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた（第 2.7.2.3.2.4 項）。

2.5.3.3.2.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対する腎機能障害による影響

臨床薬理試験の結果、ピルトブルチニブの曝露量は、腎機能が正常な被験者（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）よりも重度腎機能障害を有する被験者（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）で 36%高かった（第 2.7.2.2.2.3.2 項）。母集団 PK 解析の結果、みかけのクリアランスの母集団平均値は、腎機能が正常な被験者（eGFR=90 mL/min/1.73 m^2）よりも中等度の腎機能障害を有する被験者（eGFR=45 mL/min/1.73 m^2）で 14%低いと予測された。しかし、これらの変化は、造血器腫瘍患者のピルトブルチニブの PK の個体間変動の範囲内に含まれており、臨床的に意味のある影響ではないと考えた（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

したがって、腎機能障害を有する被験者でのピルトブルチニブの用量調節は必要ないと考えた（第 2.7.2.3.2.5 項）。なお、透析を受けている被験者を対象とした試験は実施しなかった。

2.5.3.4 ピルトブルチニブの薬物動態に対する外因性要因の影響

2.5.3.4.1 ピルトブルチニブの薬物動態に対する CYP3A 阻害薬による影響

健康被験者を対象に、強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールの反復経口投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したとき、ピルトブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 49%増加した（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。PBPK モデルシミュレーションでは強い CYP3A 阻害薬であるリトナビルが定常状態のピルトブルチニブの全身曝露量を 51%増加させることが示された（第 2.7.2.2.2.4.3 項）。また、健康被験者を対象に、強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンの反復経口投与とピルトブルチニブ 200 mg 単回経口投与を併用したとき、ピルトブルチニブの全身曝露量は約

71%減少した（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。曝露量-反応解析の結果、ピルトブルチニブを開始用量として 200 mg QD 投与した被験者での血漿中ピルトブルチニブ濃度より 2 倍の高値になっても安全性に対する影響がなく、1/4 倍の低値になっても有効性に対する影響がないことが示された（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

したがって、ピルトブルチニブは CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬との併用の有無に関わらず投与することができると考えた（第 2.7.2.3.3.1.1 項）。

2.5.3.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態に対する P-gp 阻害薬 による影響

健康被験者を対象に、P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールの反復経口投与又はリファンピシン単回経口投与とピルトブルチニブ経口投与を併用したとき、ピルトブルチニブの吸収に対する影響は認められなかった（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。

したがって、ピルトブルチニブは P-gp 阻害薬との併用の有無に関わらず投与することができると考えた（第 2.7.2.3.3.1.2 項）。

2.5.3.4.3 ピルトブルチニブの薬物動態に対する胃酸分泌抑制薬による影響

健康被験者を対象とした試験で、オメプラゾールはピルトブルチニブの吸収に影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.2.2.4.2 項）。

したがって、ピルトブルチニブは胃酸分泌抑制薬との併用の有無に関わらず投与することができると考えた（第 2.7.2.3.3.1.3 項）。

2.5.3.4.4 ピルトブルチニブの薬物動態に対する食事による影響

標準食及び高脂肪高カロリー食のいずれもピルトブルチニブの吸収に臨床的に意味がある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.2.2.4.2 項）。

したがって、ピルトブルチニブは食事摂取の有無及び食事内容に関わらず投与することができると考えた。

2.5.3.5 他の併用薬剤の薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

2.5.3.5.1 CYP 基質の薬物動態に対するピルトブルチニブによる影響

ピルトブルチニブはレパグリニド（CYP2C8 の基質）の曝露量を約 130%増加させた。このことにより、ピルトブルチニブは中程度の CYP2C8 活性阻害作用を示した（第 2.7.2.2.2.5.3 項）。したがって、相互作用を受けやすい CYP2C8 の基質とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした（第 2.7.2.3.3.2.1.1 項）。

ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、カフェイン（CYP1A2 の基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 の基質）の PK に対するピルトブルチニブの臨床的に意味のある影響は認められなかった（第 2.7.2.2.2.5.1 項及び第 2.7.2.2.2.5.2 項）。したがって、ピルトブルチニブは CYP3A、CYP1A2、CYP2C9、及び CYP2C19 の基質となる薬剤と併用投与が可能と考えた（第 2.7.2.3.3.2.1.1 項）。

2.5.3.5.2 トランスポーター基質の薬物動態に対するピルトブルチニブによる影響

ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与と併用したとき、ジゴキシン（P-gp の基質）の全身曝露量は 35%増加し、腎クリアランスは 12%低下した（第 2.7.2.2.2.5.4 項）。この結果は、ピルトブルチニブが腸及び腎近位尿細管で P-gp を阻害していると考えられ、特に腎近位尿細管での阻害作用が大きいと考えられた。したがって、相互作用を受けやすい P-gp の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした（第 2.7.2.3.3.2.2.1 項）。

ピルトブルチニブ 200 mg 経口投与と併用したとき、ロスバスタチン（BCRP の基質）の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 140%及び 146%増加した（第 2.7.2.3.3.2.2.2 項）。したがって、相互作用を受けやすい BCRP の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載することとした（第 2.7.2.3.3.2.2.2 項）。

ピルトブルチニブは血清クレアチニン（MATE1 及び MATE2-K の内因性基質）、並びに血漿中 Coproporphyrin-1（OATP1B1 及び OATP1B3 の内因性基質）濃度に影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.3.2.2.3 項及び第 2.7.2.3.3.2.2.4 項）。したがって、ピルトブルチニブは MATE1、MATE2-K、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質となる薬剤との併用が可能と考えた（第 2.7.2.3.2.2 項）。

2.5.3.6 曝露量-反応関係

2.5.3.6.1 安全性及び有効性の曝露量-反応関係

18001 試験から得た有効性及び安全性データ（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフデータ）を用いて、曝露量-反応関係を評価した（第 2.7.2.2.2.3.3 項及び第 2.7.2.3.4.1 項）。これらの解析の目的は、造血器腫瘍患者での安全かつ有効なピルトブルチニブ濃度の範囲を検討することであった。

有効性では、ピルトブルチニブの曝露量と有効性（G-PAS での ORR）との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。安全性では、ピルトブルチニブの曝露量と安全性（OMTSAS でのグレード 3 以上の貧血、好中球減少、及び感染症、並びにグレードを問わない高血圧で評価）との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。

上述の曝露量-反応解析は、日本人 21 例のデータ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータセットの 88%）を含めて総合的に評価している（第 2.7.2.3.4.2）。また、第 2.7.2.3.2.3.1 項及び第 2.5.3.3.1 項に示したとおり、日本人被験者のピルトブルチニブの曝露量はほぼ外国人被験者での曝露量の個体間変動の範囲内（97%）に収まっており、明らかな差異はみられなかった。よって、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータセットを用いた日本人被験者と外国人被験者を比較する新たな曝露量-反応解析は実施していない。

2.5.3.6.2 QTc 間隔の濃度-反応関係

健康被験者を対象に、臨床用量より高用量のピルトブルチニブが心拍数で補正した QT（QTc）間隔に及ぼす影響をプラセボと比較して評価した。200 mg QD の約 2 倍の曝露量をもたらす高用量ピルトブルチニブ 900 mg を単回投与したとき、ECG パラメータに臨床的に意味がある影響を及ぼさず、被験者への忍容性も良好であった。また、濃度-QTc 解析に基づき、25100 ng/mL までの血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲で、QTcF 効果（ΔΔQTcF）は 10 msec を超えなかった。こ

の濃度は、200 mg QD 投与後の定常状態におけるピルトブルチニブの平均 C_{max} より 3.9 倍高かった（第 2.7.2.2.2.2.2 項）。

2.5.3.7　推奨用量

臨床薬理プログラムの複数の試験、並びに用量又は曝露量-反応関係の解析により、ピルトブルチニブの推奨用法及び用量が適切であることが裏付けられた。ピルトブルチニブを推奨用法及び用量で投与することで、最適なベネフィット-リスクプロファイルが得られると考えた。

2.5.3.7.1　推奨用法及び用量の検討

18001 試験の第 1 相パートの終了時点で得られた PK、安全性、及び有効性のデータに基づき、ピルトブルチニブの RP2D を 200 mg QD と決定した。この用量は 18001 試験の第 2 相パートのすべての被験者の開始用量として選択され、ピルトブルチニブの単剤療法を受けている造血器腫瘍患者の集団で許容可能な安全性プロファイルを有する用量であり、MCL 集団で意味のあるベネフィットをもつ用量であることが示された。そのため、ピルトブルチニブの推奨市販用量を 200 mg QD 投与とした。

母集団 PK モデルでシミュレートした各投与量のピルトブルチニブの PK プロファイルを、in vitro でのタンパク結合率で調整した BTK に対する IC_{90} と比較することにより予測した。ピルトブルチニブ 100 mg QD 投与では、79%以上の被験者で、投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 90%超となるピルトブルチニブ濃度に達すると予測された。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 BTK 阻害率 90%超を超えると予測された。したがって、MCL へ 200 mg QD 投与の推奨開始用量でピルトブルチニブを経口投与することは、広範かつ持続的に BTK が阻害され、治療上のベネフィットが得られる用量であると予測した。

MCL での安全かつ有効な曝露量の範囲を評価するために実施した曝露量-反応解析より、ピルトブルチニブの幅広い治療域が同定された。18001 試験で検討したすべての用量での平均濃度範囲（25 mg QD 投与：平均 $C_{av,ss}$=399 ng/mL、300 mg QD 投与：平均 $C_{av,ss}$=6370 ng/mL）で、ピルトブルチニブの安全性プロファイルに変化は認められなかった。同様に、多くの MCL で、50～300 mg QD 投与（平均 C_{av}=848～6370 ng/mL）に相当する平均濃度で治療に対する反応が示された。第 2 相パートの被験者で、200 mg QD 投与の平均 Cav,ss が 3800 ng/mL であることを考慮すると、有効濃度の範囲は 200 mg QD 投与の推奨開始用量を投与された被験者の平均濃度の約 1/4 倍～2 倍であった。したがって、推奨開始用量である 200 mg QD でのピルトブルチニブの投与は、MCL にとって有効かつ安全な用量であると考えた。

また、広範な内因性及び外因性の要因（例えば腎機能障害や CYP3A 阻害薬の併用など）に対してもピルトブルチニブの推奨開始用量を調節する必要はなく、安全性や有効性の変化を伴うことなく柔軟に対応することができると考えた。

日本人被験者でのピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、外国人被験者の個体間変動の範囲内に収まっていることが確認された。このことから、日本人で特別な用量及び用量の設定は不要であると考えた。

2.5.3.7.2　忍容性、内因性要因、及び外因性患者要因による調節

18001 試験のデータを用いて評価した曝露量-反応解析では、ピルトブルチニブは広範な曝露量で、忍容性が良好であり、MCL に意味のあるベネフィットをもたらすことを示した。解析の結果、曝露量が 1/4 倍の低値又は 2 倍の高値になっても、安全かつ有効なピルトブルチニブ治療のベネフィットが得られると考えた。そのため、有害事象により、推奨開始用量である 200 mg QD 投与から 100 mg QD 投与へ、さらに 100 mg QD 投与から 50 mg QD 投与へ投与量を減量しても、治療継続のベネフィットは十分に維持されると予測し、有害事象に対してピルトブルチニブの用量調節を検討できるようにした。

同様に、開始用量の 200 mg QD 投与でのピルトブルチニブの曝露量を最大 2 倍に増加させる又は最大 1/4 倍に減少させる内因性要因又は外因性要因（体重、腎機能障害、並びに CYP3A 阻害薬の併用など）があっても、ピルトブルチニブは用量を調節せずに使用できると考えた。

なお、前述のとおり、ピルトブルチニブとの併用に注意が必要な薬剤については添付文書等により注意喚起することとした。

2.5.4 有効性の概括評価

BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL に対するピルトブルチニブの臨床的有効性は、18001 試験の中間カットオフデータから確認した。本申請での有効性の主要解析には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフのデータを用いた。

ピルトブルチニブは、前治療のライン数や種類にかかわらず、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL に単剤投与したとき、臨床的に意味のある有効性を示した。

2.5.4.1 主要評価項目及び副次評価項目

有効性解析の主要評価項目は、IRC 評価による ORR とした。ORR は、BOR が Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）にて PR 以上（PR 又は CR）であった被験者の割合とした。臨床的有効性の裏付けのための副次評価項目として、OS、並びに治験担当医師評価による ORR、BOR、DOR、TTR、TTBR、及び PFS を規定した（第 2.7.3.1.4 項）。

有効性の主要評価項目とした ORR は、臨床的に意味のある有効性の持続を確認するために用いられる評価項目である。ORR を主要評価項目として評価することで、OS や PFS を用いた臨床的ベネフィット評価よりも早期に有効性判定が可能である。そのため、MCL を含む悪性度の高い NHL では、ORR は PFS や OS の代替エンドポイントとして用いることが可能であると報告されている（Mangal et al. 2018、Zhu et al. 2020）。

2.5.4.2 統計学的考察

多くの有効性評価項目では IRC 評価による結果と治験担当医師評価による結果の両方を集めたが、臨床データ評価の偏りと変動を最小限にするために、IRC 評価による結果を主要評価とし、治験担当医師評価による結果を副次評価とした。なお、PET スキャン実施の有無と関係なく CT スキャンを実施し、CT スキャンで得られた画像やその他の臨床データを主要評価項目である ORR の評価に用いた。

BTK 阻害薬の前治療歴のある MCL にピルトブルチニブを投与したとき、真の ORR は 40%以上になると仮説を立てた。日本の承認申請で、有効性の主要解析対象集団（J-PAS）（第 2.7.3.1.5.1.1 項）の被験者数 65 例では、ORR の正確な 95% CI の下限が 20%を超える検出力は 92%となる。

有効性評価の参考とする値として、BTK 阻害薬による前治療歴のない進行性 MCL に他の薬剤で単剤療法を行った過去の臨床試験の結果がある。これらの試験では、ORR は約 20%～30%と報告されていた（テムシロリムス：22%［Hess et al. 2009］、ボルテゾミブ：31%［VELCADE® 米国添付文書］、レナリドミド：28%［Goy et al. 2015］）。一方、本治験の対象としている BTK 阻害薬による前治療に抵抗性を示した MCL 集団へこれらの薬剤を単剤療法で投与した時の有効性に関する臨床試験データは、まだ公表されておらず、直接参考にできる結果はない。しかし、本治験の対象としている前治療の BTK 阻害薬に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性を示した MCL では、BTK 阻害薬による治療歴のない MCL よりも治療抵抗性が高いことが考えられるため、前述の有効性と同様のレベルである ORR の下限値 20%を上回る有効性が本治験でも示せれば、BTK 阻害薬の前治療歴がある MCL にとって臨床的に意味がある結果であると考えた。

本申請での DOR は、CR 又は PR を BOR とした被験者を対象に算出した。DOR は、最初に記録された奏効（CR 又は PR）の時点を開始日として、PD 又は何らかの原因による死亡の記録日までの期間（月数）と定義した。PFS 及び OS は、ORR 及び DOR で示した有効性をさらに裏づけるために、副次評価項目として含めた。

2.5.4.3 解析対象集団

2.5.4.3.1 J-PAS の定義

日本の承認申請では、治験実施計画書（第[redacted]版［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成］以降）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol）に基づき、18001 試験の第 1 相パート又は第 2 相パートに登録され、かつ以下に示す 3 点を含む第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たす最初の 65 例（投与開始順）を J-PAS と設定し、有効性の主たる解析を実施した。

- 組織学的に確認された非芽球様細胞性マントル細胞リンパ腫（MCL）を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある
- ベースライン時に Lugano 基準を用いて評価した測定可能病変がある
- ピルトブルチニブを単剤で 1 回以上投与されている

J-SAP（統計解析計画書の日本での申請のための補遺）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）には、US 及び EU での申請で用いる SAP の[redacted]版である CSR SAP 第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR-SAP v[redacted]）及び MCL SCE SAP 第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、第 5.3.5.2.1 項 SCE-SAP v[redacted]）に準じ、日本の申請に必要な独自の設定を追加し作成し、J-PAS も J-SAP にて定義した。

2.5.4.3.2 J-PAS データの取扱い

J-PAS の 65 例には、18001 試験の第 1 相パートに組み入れられ、かつ第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たした被験者（ピルトブルチニブの開始用量が 200 mg QD 経口投与以外の被験者を含む）32 例、並びに 18001 試験の第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられピルトブルチニブの開始用量が RP2D の 200 mg QD 経口投与の被験者 33 例が含まれた。適格性基準、疾患評価の方法、及び効果判定基準は、第 1 相パートと第 2 相パートで一貫しており、18001 試験の治験実施計画書の改訂による変更もなかった。そのため、第 1 相パートで開始した被験者の有効性データと第 2 相パートで開始した被験者の有効性データを併合し、J-PAS として解析を行った。J-PAS の被験者で 200 mg 以外のピルトブルチニブの開始用量が投与された被験者は少なかった（25～150 mg：6/65 例［9.2%］、250～300 mg：7/65 例［10.8%］）（表 2.7.3.2-6）。このことから、ピルトブルチニブの開始用量の違いは有効性評価に影響を及ぼさないと考えた。なお、18001 試験の第 2 相パートの被験者での有効性を第 1 相パートから治験に参加した被験者を含む全体集団での有効性と比較する第 2 相パートの感度分析も実施し、IRC 評価による ORR で同様であることを確認している（感度分析は G-PAS データで実施、第 2.7.3.2.2.2.3 項）。また、RP2D 以外のピルトブルチニブの開始用量であっても、投与期間中の増量又は減量で RP2D を投与されることもあり、J-PAS でピルトブルチニブ 200 mg を 1 回以上投与された被験者は 83.1%（54/65 例）であった。

J-PAS のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。このタイミングのデータカットオフでは、J-PAS の大部分が、最初の治験薬投与から少なくとも 6 ヵ月の追跡調査を受けていた。

本申請では、J-PAS の結果を主解析とし、その結果を補足するために米国及び欧州での申請で有効性の主要解析対象集団として用いた G-PAS の結果も示した。G-PAS は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でピルトブルチニブを単剤で 1 回以上投与された全 MCL 被験者 164 例のうちの 90 例を含んだ。

2.5.4.3.3 日本人被験者の解析対象集団（J-MEAS）の定義

J-PAS のデータカットオフ時点では日本人被験者の組み入れが不十分であったため、主解析とは別解析として日本人を対象とした追加解析を実施し、全体集団（J-PAS）と日本人集団との結果の一貫性を確認した。

第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた日本人被験者のうち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で抗腫瘍効果のデータが確認可能であった被験者等を除く、最初の 8 例（投与開始順）を J-MEAS の対象被験者とした。

J-MEAS の ORR の点推定値が、主解析と同様の閾値奏効率 20%を上回ることを示すことで、主解析と日本人集団の結果との ORR の一貫性評価を行った。18001 試験の第 2 相パートのコホート 1 での期待 ORR を 40%と仮定し、ORR の点推定値が主解析における閾値（20%）を超える確率が約 89%となる例数として、J-MEAS の症例数を 8 例とした。

2.5.4.4 人口統計学的特性、前治療歴、及びベースラインでの疾患特性

J-PAS のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、J-PAS に 65 例が含まれた。

J-PAS では、80.0%が 200 mg の開始用量でピルトブルチニブの投与を受けた。開始用量が 200 mg 以外だった被験者のうち、2 例は途中でピルトブルチニブ 200 mg を 1 回以上投与された。そのため、試験期間中に 1 回以上の 200 mg のピルトブルチニブ投与を受けた被験者の割合としては、83.1%（54/65 例）となった（第 2.7.3.2.1.5.1 項）。

J-PAS は、BTK 阻害薬による前治療歴がある MCL を対象としており、臨床現場での再発又は難治性の MCL 患者の特性を反映するように治験実施計画書で設定されていた。J-PAS の被験者の 100%が BTK 阻害薬による前治療があった。J-PAS での年齢の中央値は 69.0 歳であり、81.5%が男性であった。被験者の多くは白人であった（第 2.7.3.2.1.2.1 項）。

ベースラインの ECOG PS スコアは、0（70.8%）又は 1（27.7%）の被験者が多かった。ベースラインの sMIPI で intermediate に分類される被験者が多く（50.8%）、ベースラインの Ann Arbor 分類による病期ステージではステージ IV に分類される被験者が多かった（80.0%）（第 2.7.3.2.1.3.1 項）。

18001 試験に組み入れられた被験者は、前治療歴のライン数が比較的多い被験者集団であった。J-PAS の全身性の前治療のライン数の中央値（最小値～最大値）は 3（1～8）であり、被験者の 63.1%が 3 ライン以上、33.8%が 4 ライン以上の前治療を受けていた。J-PAS で多かった前治療は BTK 阻害薬（100%）、抗 CD20 抗体（96.9%）、及び化学療法（92.3%）であり、これは MCL 治療ガイドラインのデータと概ね同様であった。しかし、J-PAS 被験者の 18001 試験組み入れ前の治療パターンは多様であり、また、前述の多かった前治療以外の治療方法も多く実施されており、最初の治療の後続治療には明らかなベネフィットを有する標準的アプローチが欠如している実態

を反映した結果となった。前述の多かった前治療以外の治療としては、レナリドミドなどの免疫調節剤（23.1%）、BCL2 阻害剤（15.4%）、及びプロテアソーム阻害剤などのその他の全身性治療（24.6%）があった。また、幹細胞移植後又は CAR-T 治療の不良後に 18001 試験に組み入れられた被験者もいた（それぞれ 23.1%、6.2%）。J-PAS では、すべての被験者が BTK 阻害薬の前治療を 1 ライン以上受けており、その前治療の BTK 阻害薬を中止した理由は、80.0%が原疾患の増悪のため、15.4%が毒性発現のためであった。これらの前治療歴のデータは、18001 試験の J-PAS 被験者が、試験組入れ前に MCL の治療として BTK 阻害薬を含む一般的な治療法を実施してきていたことを示した。

以上のとおり、J-PAS の MCL は、年齢、臨床像、及び前治療歴などからみて、BTK 阻害薬の治療歴を有し次の治療を必要としている MCL の典型的な患者像を示していた。

J-MEAS と J-PAS の被験者背景は、人種並びに人種に関連する身長及び体重などの条件、並びに前治療歴のライン数を除いて、人口統計学的特性、前治療、及びベースラインでの疾患特性について類似していた。前治療のライン数の中央値は、わずかに J-PAS より J-MEAS で高い傾向にあったが、J-MEAS の有効性評価において過小評価になる可能性はあっても偏った高い有効性を導く要因にはならないと考えた。J-MEAS では、全例が推奨用量である 200 mg QD の開始用量で投与を受けていた。

2.5.4.5 18001 試験の有効性評価

2.5.4.5.1 ORR 及び DOR の結果

ピルトブルチニブ投与は主要評価項目で意味のあるベネフィットをもたらした。J-PAS の IRC 評価による ORR は 56.9%（37/65 例、95% CI：44.0%～69.2%）であり、CR の 13 例（20.0%）が含まれた。IRC 評価による ORR の 95% CI の下限は 44.0%であり、事前に規定した閾値奏効率である 20%を上回った（表 2.5.4-1、第 2.7.3.2.2.1.1.1 項）。J-PAS での IRC 評価による腫瘍縮小効果及び Lugano 基準の BOR を示した waterfall plot を図 2.5.4.5-1 に示した。なお、J-PAS の治験担当医師評価による ORR は 47.7%（31/65 例、95% CI：35.1%～60.5%）であった（表 2.5.4-1）。

ピルトブルチニブは ORR で有効性が認められただけでなく、再発又は難治性という厳しい状況の患者で、奏効の持続性というベネフィットも認められた。J-PAS では、IRC 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI：8.31～NE）であった（表 2.5.4-1）。DOR の追跡調査期間の中央値（Q1、Q3）は 9.10 ヵ月（3.52 ヵ月、15.31 ヵ月）であった（表 2.5.4-1、第 2.7.3.2.2.1.2.1 項）。IRC 評価による DOR の Kaplan-Meier 法による解析では、9 ヵ月及び 12 ヵ月時のいずれでも奏効例の 67.2%（95% CI：45.3%～81.9%）が奏効を維持していた（図 2.5.4.5-2）。

なお、J-PAS の治験担当医師評価による DOR の中央値は 17.94 ヵ月（95% CI：6.47 ヵ月～NE）であった（表 2.5.4-1）。治験担当医師評価による DOR の Kaplan-Meier 法による解析では、9 ヵ月時点で奏効例の 69.1%が奏効を維持し、12 ヵ月時点で奏効例の 62.8%が奏効を維持していた（図 2.7.3.2-5）。

BTK 阻害薬の前治療歴があるが治療後に増悪となった MCL の生存率は極めて不良であり、報告されている OS の中央値は 2.5～8.4 ヵ月である（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）。これに対し、上述のとおり、J-PAS のデータカットオフ時点の DOR の中央値（未到達）

の 95% CI の下限値は上述のとおり 8.31 ヵ月であり、最初の奏効から 9 ヵ月及び 12 ヵ月時のいずれでも 67.2%（95% CI：45.3%～81.9%）で奏効を維持されていたことから、J-PAS の DOR の結果には臨床的な意味があると考えた。

J-MEAS の ORR は J-PAS と大きな違いは認められなかった。J-MEAS の IRC 評価での奏効例は 4 例であり解釈に限界があることに留意する必要があるものの、データカットオフ時点で約 12 ヵ月の奏効維持が確認された被験者が存在していた。J-MEAS の個々の被験者の TTR、TTBR、及び PFS の結果は J-PAS と明らかな傾向の違いは認められなかった。これらの結果より、日本人被験者でも全体集団（J-PAS）と同様にピルトブルチニブは臨床的に意味のある有効性を持つことが示唆された（第 2.7.3.2.2.1.1.3 項及び第 2.7.3.2.2.4 項）。

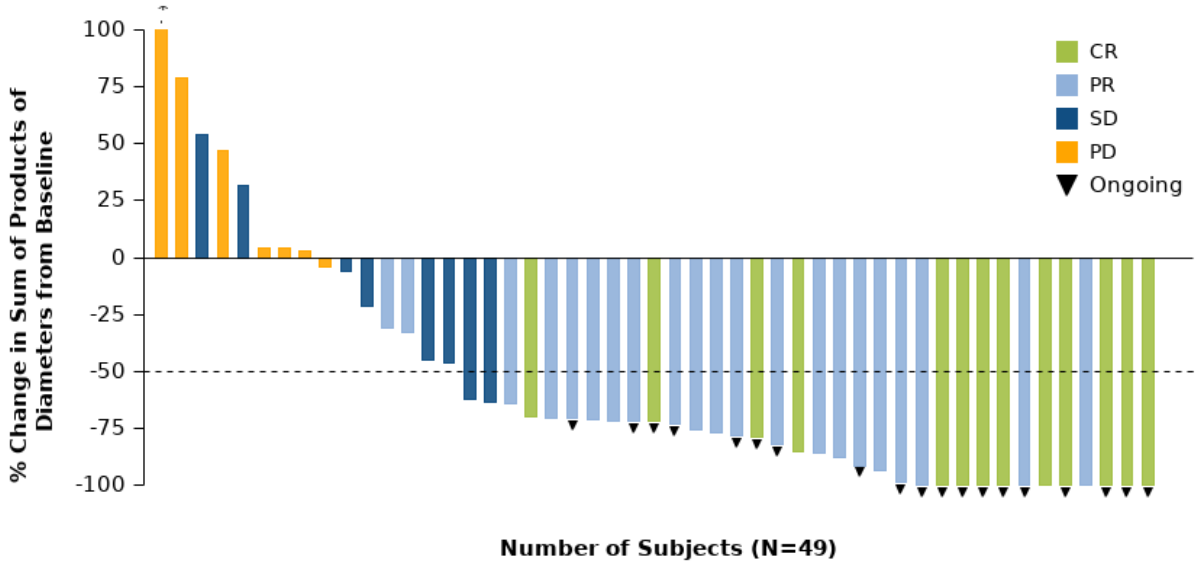
表 2.5.4-1　ORR 及び DOR（J-PAS）

	IRC Assessment (N = 65)	**Investigator Assessment (N = 65)**
Best Overall Response, n (%)		
CR	13 (20.0)	16 (24.6)
PR	24 (36.9)	15 (23.1)
SD	9 (13.8)	12 (18.5)
PD	10 (15.4)	13 (20.0)
NE	9 (13.8)	9 (13.8)
Overall Response Rate		
n (%)	37 (56.9)	31 (47.7)
95% Confidence Interval	44.0, 69.2	35.1, 60.5
Number of Responders	37	31
Duration of Response (months), n (%)		
< 6	21 (56.8)	16 (51.6)
6 to < 9	3 (8.1)	2 (6.5)
9 to < 12	2 (5.4)	3 (9.7)
12 to < 18	9 (24.3)	8 (25.8)
≥ 18	2 (5.4)	2 (6.5)
Duration of Response (months)		
Median	NE	17.94
95% Confidence Interval for Median	8.31, NE	6.47, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 19.29+	0.03+, 23.03+
Duration of Follow-up (months)		
Median	9.10	12.06
Q1, Q3	3.52, 15.31	5.78, 17.51
Rate (%) of Duration of Response		
6 months or more	77.2	74.1
95% Confidence Interval	57.7, 88.5	53.1, 86.7
9 months or more	67.2	69.1
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	47.2, 83.4

	IRC Assessment (N = 65)	Investigator Assessment (N = 65)
12 months or more	67.2	62.8
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	39.5, 79.2
18 months or more	57.6	47.1
95% Confidence Interval	31.5, 76.8	16.7, 72.8

Abbreviations: CR = complete response; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

<Data source>第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.5.1



Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

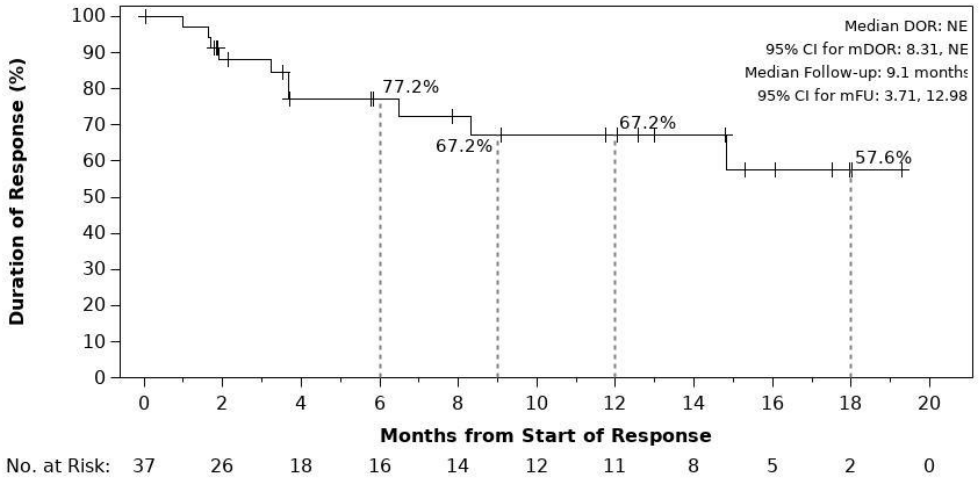
Waterfall plot includes subjects with baseline and at least one evaluable post baseline tumor measurement.

*Indicates patients with >100% increase in sum of the products diameters, and the corresponding % change from baseline is 385.1.

“Ongoing” refers to the participants that are still receiving study intervention at the time of data cut-off.

<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA 5.1

図 2.5.4.5-1　IRC 評価による腫瘍サイズの最良変化の Waterfall plot（J-PAS）



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; mDOR = median duration of response; mFU = median follow-up; NE = not estimable.
<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.5.2

図 2.5.4.5-2　IRC 評価による DOR の Kaplan-Meier plot（J-PAS）

2.5.4.5.2　その他の副次評価項目の結果

その他の副次評価項目である BOR 及び TTR の結果でも、ピルトブルチニブの臨床的ベネフィットが裏づけられた。また、PFS 及び OS の結果でも、臨床的ベネフィットの持続性が裏づけられた。

全体的に、奏効例では、ピルトブルチニブ投与開始後速やかな奏効が観察された。J-PAS 被験者での IRC 評価による TTR の中央値は 1.84 ヵ月であった。治療に反応した被験者の多くは、投与開始後の初回の腫瘍評価時点で反応を示していた（第 2.7.3.2.2.1.3.1 項）。

J-PAS での IRC 評価による PFS の中央値は 6.90 ヵ月（95% CI：3.98 ヵ月～NE）であった。Kaplan-Meier 法による解析では、IRC 評価による PFS 率は 9 ヵ月時点では 45.7%（95% CI：30.9%～59.3%）であり、12 ヵ月時では 45.7%（95% CI：30.9%～59.3%）であった（第 2.7.3.2.2.1.4.1 項）。

J-PAS での OS は中央値に到達せず（95% CI：13.34 ヵ月～NE）、追跡調査期間（中央値 16.46 ヵ月）の間に確認された死亡は 30.8%（20/65 例）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の OS 率は、66.0%（95% CI：51.1%～77.4%）であった（第 2.7.3.2.2.1.5.1 項）。

このカットオフ時点のデータでも、J-PAS の OS の結果は、実臨床下の同患者集団で報告されている OS（2.5 ヵ月～8.4 ヵ月、Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）を上回っており、J-PAS の DOR の結果で認められた奏効の持続性の結果を支持している。これらの PFS 及び OS の結果は、進行性 NHL での PFS 及び OS の延長をより早期に示すとされる代替エンドポイントである ORR で観察された結果と一貫していた。

J-MEAS の副次評価項目の結果は J-PAS の結果と概ね類似しており、日本人被験者でも同様にピルトブルチニブの一貫した有効性が認められた（第 2.7.3.2.2.4 項）。

副次評価項目の包括的な解析結果は第 2.7.3.2.2 項に示した。

2.5.4.5.3 有効性の部分集団解析の結果

J-PAS でピルトブルチニブの人口統計学的特性、疾患特性、前治療歴、及び開始用量による有効性の部分集団解析を実施し、いずれの部分集団でも一貫した有効性が認められた。人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性による部分集団解析では、ORR は概ね 50%を超えていた（図 2.5.4.5-3）。

特に関心の高い部分集団（年齢、性別、人種、ECOG PS スコア、Ann Arbor 分類、sMIPI、腫瘍の大きさ、節外病変の有無、前治療歴、及び開始用量別）を中心に、以下に結果の要約を示す。

2.5.4.5.3.1 人口統計学的特性による部分集団解析の結果の要約

年齢、性別、人種、及び民族による部分集団解析では、一部の部分集団で ORR に数値的な差が認められたが、これらの差は臨床的に意味のあるものではないと考えた（図 2.5.4.5-3 及び第 2.7.3.2.2.2.1.1 項）。

2.5.4.5.3.2 疾患特性による部分集団解析の結果の要約

病期及びリスクの分類ごとの部分集団解析では、ECOG PS スコアが 2 以上の部分集団（1 例の集団で奏効例 0 例）を除き、いずれの部分集団でも奏効例が観察された（図 2.5.4.5-3 及び第 2.7.3.2.2.2.1 項）。

ECOG PS スコア及び Ann Arbor 分類による部分集団解析では、部分集団による明らかな ORR の差は認められなかった。

一方で、予後と関連のあるいくつかの分類では、以下のとおり、ベースラインの予後因子と ORR の値に関係が認められた。

- sMIPI による部分集団では、sMIPI で low に分類された被験者では ORR が 75.0%、intermediate に分類された被験者では 60.6%、high に分類された被験者では 31.3%であり、ベースライン時の予後のリスク分類と ORR の傾向が一貫していた。
- ベースラインの腫瘍の大きさが 5 cm 未満の被験者の ORR は 60.9%であったが、腫瘍の大きさが 5 cm 以上の被験者の ORR は 37.5%であった。
- 節外病変を有する被験者の ORR は 69.6%であり、節外病変を有さない被験者では 50.0%であった。
- 骨髄浸潤を認める被験者の ORR は 55.9%であり、骨髄浸潤を認めない被験者では 58.1%であった。

ただし、これらの部分集団では ORR の数値上の違いはあるものの、いずれの部分集団でも ORR の点数値は閾値奏効率の 20%を超えており、ピルトブルチニブによるベネフィットは期待できることが示唆された。

2.5.4.5.3.3 前治療歴による部分集団解析の結果の要約

前治療歴別の部分集団解析では、前治療のライン数や種類にかかわらず、ピルトブルチニブの有効性が示された（図 2.5.4.5-3 及び第 2.7.3.2.2.2.1 項）。前治療のライン数による ORR の数値的な差は認められたが、これらの差はいずれも臨床的に意味のあるものではなかった。BCL2 阻害剤の前治療歴のある被験者の ORR は 40.0%、幹細胞移植歴のある被験者の ORR は 46.7%、

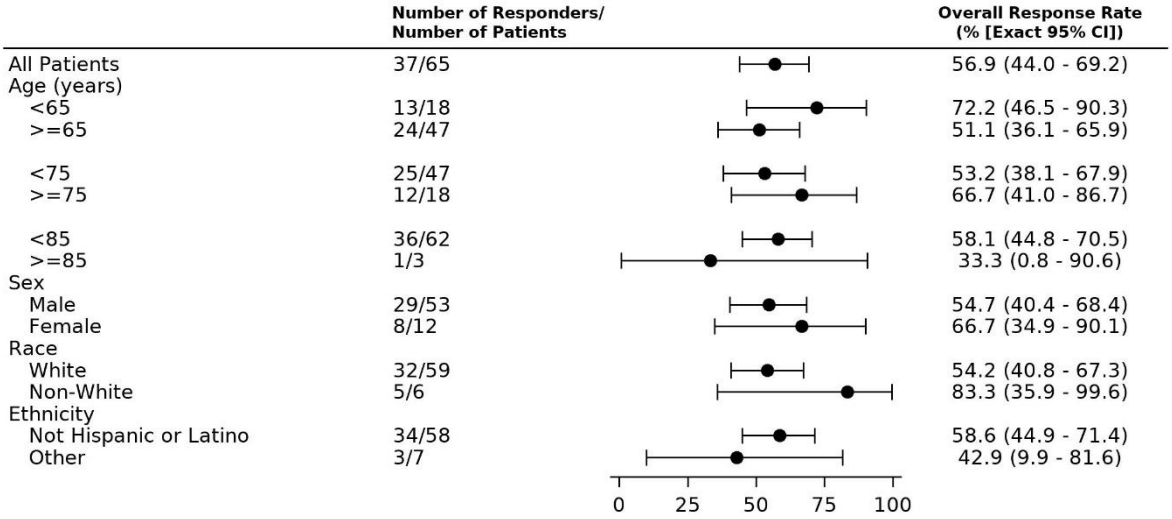
CAR-T 療法の前治療歴のある被験者の ORR は 50.0%であった。これらの各部分集団の評価された被験者数は少ないが、これらの ORR のデータは、最新の細胞療法アプローチの前治療を経た最も重度と予測される被験者でもピルトブルチニブが有効であることを示唆していると考えた。

また、前治療としての直近の BTK 阻害薬治療を病勢進行の理由で中止した被験者の ORR は 49.3%であり、過去の BTK 阻害薬治療を一度でも病勢進行を理由に中止したことのある被験者の ORR である 50.0%と類似していた。このように、前治療の BTK 阻害薬の中止の理由にかかわらずピルトブルチニブは意味のあるベネフィットを示すことが示唆された。

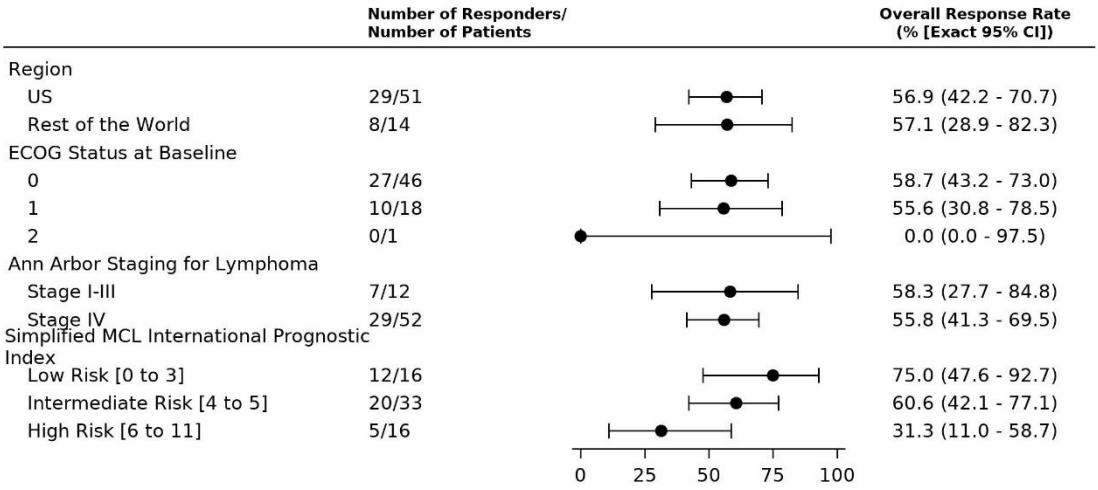
2.5.4.5.3.4　開始用量別の部分集団解析の結果の要約

開始用量別の部分集団解析では、200 mg 未満、200 mg、及び 200 mg 超のいずれの部分集団でも有効性が認められた（ORR はそれぞれ 50.0%、57.7%、及び 57.1%）（図 2.5.4.5-3 及び第 2.7.3.2.2.2.2.1 項）。

(1/5)

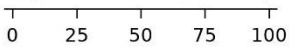

Number of Responders/ Number of Patients
Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
All Patients 37/65 56.9 (44.0 - 69.2)
Age (years)
<65 13/18 72.2 (46.5 - 90.3)
>=65 24/47 51.1 (36.1 - 65.9)
<75 25/47 53.2 (38.1 - 67.9)
>=75 12/18 66.7 (41.0 - 86.7)
<85 36/62 58.1 (44.8 - 70.5)
>=85 1/3 33.3 (0.8 - 90.6)
Sex
Male 29/53 54.7 (40.4 - 68.4)
Female 8/12 66.7 (34.9 - 90.1)
Race
White 32/59 54.2 (40.8 - 67.3)
Non-White 5/6 83.3 (35.9 - 99.6)
Ethnicity
Not Hispanic or Latino 34/58 58.6 (44.9 - 71.4)
Other 3/7 42.9 (9.9 - 81.6)
0 25 50 75 100

(2/5)


Number of Responders/ Number of Patients
Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Region
US 29/51 56.9 (42.2 - 70.7)
Rest of the World 8/14 57.1 (28.9 - 82.3)
ECOG Status at Baseline
0 27/46 58.7 (43.2 - 73.0)
1 10/18 55.6 (30.8 - 78.5)
2 0/1 0.0 (0.0 - 97.5)
Ann Arbor Staging for Lymphoma
Stage I-III 7/12 58.3 (27.7 - 84.8)
Stage IV 29/52 55.8 (41.3 - 69.5)
Simplified MCL International Prognostic Index
Low Risk [0 to 3] 12/16 75.0 (47.6 - 92.7)
Intermediate Risk [4 to 5] 20/33 60.6 (42.1 - 77.1)
High Risk [6 to 11] 5/16 31.3 (11.0 - 58.7)
0 25 50 75 100

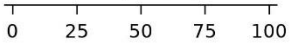
(3/5)

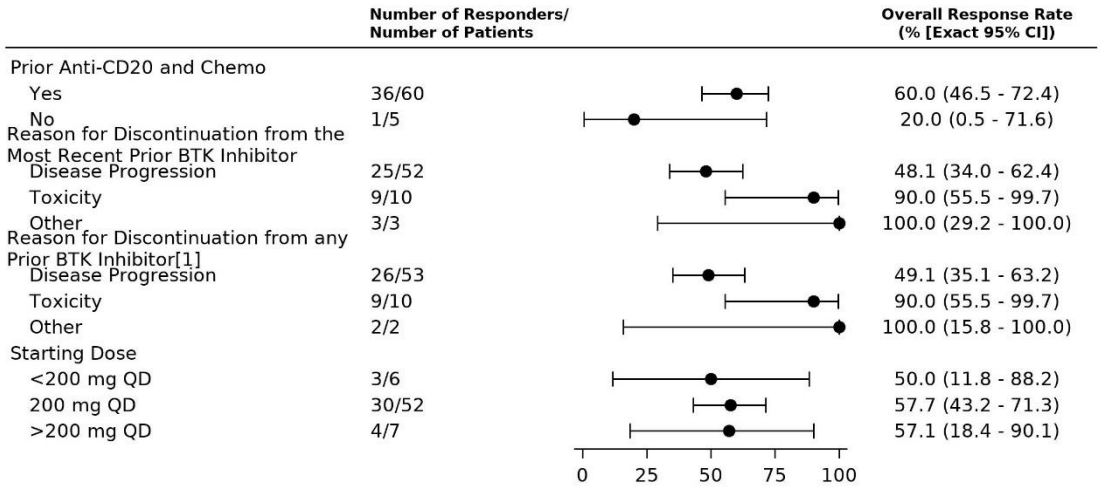
	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Tumor Bulk (largest diameter)		
<5cm	28/46	60.9 (45.4 - 74.9)
>=5cm	6/16	37.5 (15.2 - 64.6)
Extranodal Disease		
Yes	16/23	69.6 (47.1 - 86.8)
No	21/42	50.0 (34.2 - 65.8)
Bone Marrow Involvement		
Yes	19/34	55.9 (37.9 - 72.8)
No	18/31	58.1 (39.1 - 75.5)
Gastrointestinal Involvement		
Yes	2/4	50.0 (6.8 - 93.2)
No	35/61	57.4 (44.1 - 70.0)
MCL Histology		
Classic/Leukemic	35/62	56.5 (43.3 - 69.0)
Pleomorphic	2/3	66.7 (9.4 - 99.2)



(4/5)

	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Prior Lines of Systemic Therapies		
<=3	22/43	51.2 (35.5 - 66.7)
>3	15/22	68.2 (45.1 - 86.1)
1-2	13/24	54.2 (32.8 - 74.4)
3	9/19	47.4 (24.4 - 71.1)
>3	15/22	68.2 (45.1 - 86.1)
Prior BCL2 Inhibitor		
Yes	4/10	40.0 (12.2 - 73.8)
No	33/55	60.0 (45.9 - 73.0)
Prior Stem Cell Transplant		
Yes	7/15	46.7 (21.3 - 73.4)
No	30/50	60.0 (45.2 - 73.6)
Prior CART		
Yes	2/4	50.0 (6.8 - 93.2)
No	35/61	57.4 (44.1 - 70.0)





Abbreviations: BCL2 = B-cell lymphoma 2 protein; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CART = chimeric antigen receptor-modified T-cells; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; MCL = mantle cell lymphoma; ORR = overall response rate.
<Data source>第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.7

図 2.5.4.5-3　部分集団ごとの IRC 評価による ORR の forest plot（J-PAS）

2.5.4.5.4 米国及び EU の承認申請で用いた解析対象集団（G-PAS）の有効性の結果

米国及び EU では、承認申請の有効性の主要な解析対象集団を G-PAS とした。本申請では、G-PAS の有効性の結果を、J-PAS の有効性の結果を補足するために用いている。

G-PAS のデータカットオフは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。このデータカットオフ時点では、G-PAS の奏効例の大部分が、最初の奏効から少なくとも 9 ヵ月の追跡調査を受けていた。

J-PAS と G-PAS、並びに日本人集団である J-MEAS の、定義の違いを表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 有効性解析集団（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）の定義

対象プロファイル（被験者数）		適用 [a]		
		J-PAS [b,d] （N = 65）	**G-PAS** [b] （N = 90）	**J-MEAS** [c] （N = 8）
データカットオフ日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
スクリーニング時医療機関の病理報告で MCL と確定診断され、CNS への浸潤が認められていない	芽球様細胞性 MCL	×	○	×
	非芽球様細胞性 MCL	○	○	○
BTK 阻害薬の前治療歴がある		○	○	○
CT で LDi が 1.5 cm を超える又は LDi のリンパ節外部位が 1.0 cm を超えると定義される、X 線検査で評価可能な病変が 1 ヵ所以上、治験担当医師により測定される		○	○	○
ピルトブルチニブを単剤で 1 回以上投与された		○	○	○

略語：BTK = ブルトン型チロシンキナーゼ; CNS = 中枢神経系; CT = コンピュータ断層撮影; MCL = マントル細胞リンパ腫; LDi = 最長径; J-PAS = Japan-Primary Analysis Set; G-PAS = Global-Primary Analysis Set; J-MEAS = Japan-MCL Efficacy Analysis Set.

a ○：該当する、×：該当せず

b 適格性基準、疾患評価の方法、及び効果判定基準は、第 1 相パート及び第 2 相パートで一貫していたため、第 1 相パートでピルトブルチニブの治療を開始した被験者のうち、対象プロファイルの基準を満たす被験者もそれぞれの有効性解析対象集団に含めた。

c J-MEAS は日本人被験者のみである。

d 結果的に、J-PAS に日本人被験者は含まれなかった。

2.5.4.5.4.1 人口統計学的特性、前治療歴、及びベースラインでの疾患特性

G-PAS のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、G-PAS には 90 例が含まれた。そのうち、18 例（20.0%）ではピルトブルチニブの投与を継続しており、J-PAS での割合（30.8%）より低かった。その他、G-PAS と J-PAS の被験者の内訳で特筆すべき大きな違いは認められなかった。

人口統計学的特性及び前治療歴では、J-PAS と G-PAS で大きな違いは認められなかった。

G-PAS のベースラインでの疾患特性では、J-PAS では組み入れられていなかった芽球様細胞性 MCL の被験者 8 例（8.9%）が組み入れられたことで、MCL の組織型の分類に少し J-PAS との違いが認められた（この後の第 2.5.4.5.4.3 項で詳述する）。それ以外の G-PAS の疾患特性は、J-PAS と大きな違いは認められなかった。

2.5.4.5.4.2　ORR、DOR、及びその他の副次評価項目の結果

G-PAS での ORR、DOR、BOR、TTR、PFS、及び OS の結果は、J-PAS と大きく違いが認められなかった（表 2.5.4-3、第 2.7.3.2.2.1.1.2 項、第 2.7.3.2.2.1.2.2 項、第 2.7.3.2.2.1.3.2 項、第 2.7.3.2.2.1.4.2 項、及び第 2.7.3.2.2.1.5.2 項）。

表 2.5.4-3 各有効性評価項目の結果（G-PAS）

	IRC Assessment (N =90)	Investigator Assessment (N = 90)
Best Overall Response, n (%)		
CR	18 (20.0)	24 (26.7)
PR	34 (37.8)	23 (25.6)
SD	14 (15.6)	13 (14.4)
PD	15 (16.7)	21 (23.3)
NE	9 (10.0)	9 (10.0)
Overall Response Rate		
n (%)	52 (57.8)	47 (52.2)
95% Confidence Interval	46.9, 68.1	41.4, 62.9
Number of Responders	52	47
Duration of Response (months), n (%)		
< 6	27 (51.9)	24 (51.1)
6 to < 9	10 (19.2)	7 (14.9)
9 to < 12	1 (1.9)	2 (4.3)
12 to < 18	5 (9.6)	6 (12.8)
≥ 18	9 (17.3)	8 (17.0)
Duration of Response (months)		
Median	21.59	11.93
95% Confidence Interval for Median	7.46, NE	5.55, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 24.71+	0.03+, 28.45+
Duration of Follow-up (months)		
Median	11.93	15.84
Q1, Q3	5.55, 20.34	7.39, 21.39
Rate (%) of Duration of Response		
6 months or more	73.6	65.4
95% Confidence Interval	58.0, 84.2	49.2, 77.5
9 months or more	57.1	53.7
95% Confidence Interval	39.3, 71.5	37.0, 67.7
12 months or more	57.1	47.0
95% Confidence Interval	39.3, 71.5	30.3, 62.0
18 months or more	52.4	41.7
95% Confidence Interval	33.9, 67.9	24.5, 58.1

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

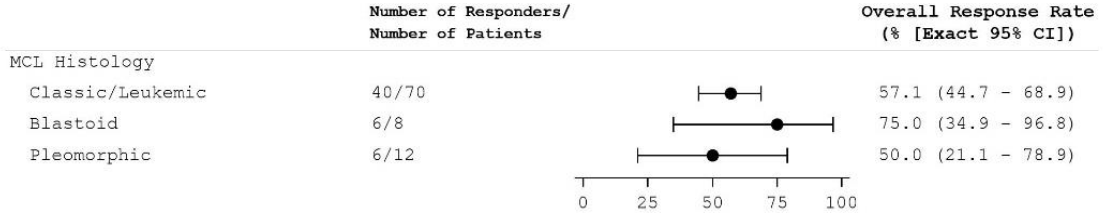
<Data source>第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.2.1.1

2.5.4.5.4.3 MCL の組織型による部分集団解析の結果の要約

J-PAS では組み入れられた MCL の組織型は「古典性及び白血病性 MCL」及び「多形性 MCL」のいずれかのみであったが、G-PAS では「古典性及び白血病性 MCL」、「芽球様細胞性 MCL」、

及び「多形性 MCL」の被験者割合がそれぞれ 77.8%、8.9%、及び 13.3%であった。そのため、MCL の組織型別の部分集団解析の結果については、G-PAS での部分集団解析の結果を参照するとより広範な評価が可能となると考えた。

「芽球様細胞性 MCL」及び「多形性 MCL」はより進行性であり遺伝学的にも複雑であるためより予後不良とされているが、G-PAS の組織学的検査による部分集団解析では、「芽球様細胞性 MCL」及び「多形性 MCL」でもピルトブルチニブの有効性が示された。ORR は、芽球様細胞性 MCL で 75.0%（6/8 例）、多形性 MCL で 50.0%（6/12 例）であった（図 2.5.4.5-4）。G-PAS で芽球様細胞性又は多形性の組織型を有する被験者数は少なかったが、この ORR のデータは、予後不良といわれている集団でのピルトブルチニブの有効性を示唆していると考える。



Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; MCL = mantle cell lymphoma; ORR = overall response rate.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.6.1

図 2.5.4.5-4　MCL 組織型別部分集団の IRC 評価による ORR の forest plot（G-PAS）

2.5.4.5.4.4　補助的解析対象集団の結果の要約

MCL でのピルトブルチニブ投与の有効性をより広範な条件で検討するために解析を実施した、3 つの G-PAS の補助的解析対象集団の概要を表 2.5.4-4 に示した。

表 2.5.4-4　G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）

解析対象集団名	対象プロファイル	被験者数（N）
SAS1	G-PAS 適格基準を満たすが、初回投与のタイミングが 90 例目の G-PAS 被験者*より後かつデータカットオフ日までの MCL 被験者 （* 90 例目までの被験者は G-PAS 被験者である）	46
SAS2	BTK 阻害薬の前治療歴があるが、他の G-PAS 適格基準の 1 項目以上を満たさない MCL	14
SAS3	BTK 阻害薬の前治療歴のない MCL	14

略語：BTK = ブルトン型チロシンキナーゼ; G-PAS = Global-Primary Analysis Set; MCL = マントル細胞リンパ腫
SAS = Supplemental Analysis Set.

ピルトブルチニブは、SAS1、SAS2、及び SAS3 の補助的解析対象集団でも意味のあるベネフィットを示した（表 2.5.4-4）。

SAS1 の BTK 阻害薬による治療歴のある被験者では、IRC 評価による ORR は 39.1%（95% CI：25.1%～54.6%）であった。G-PAS と比較して ORR が低くなったが、これは G-PAS よりも SAS1 の被験者の追跡調査期間が短く、奏効を確認するための観察期間が十分でなかった可能性が考えられた。

SAS2 の BTK 阻害薬による治療歴のある被験者では、IRC 評価による ORR は 28.6%（95% CI：8.4%～58.1%）であった。しかし、被験者数が少なく（14 例）、SAS2 被験者の満たしている G-PAS 基準の項目にばらつきがあることから、SAS2 と G-PAS の ORR 比較の解釈には限界があった。SAS1 及び SAS2 での ORR は、解釈に配慮する点はあるものの、ピルトブルチニブの有効性を裏づけるためには意味がある結果であった。

SAS3 の被験者（14 例）では、ORR は 85.7%（95% CI：57.2%～98.2%）であり、G-PAS よりも顕著に高かった。他の共有結合型の BTK 阻害薬のデータでも、BTK 阻害薬による治療歴がない被験者集団では同様に高い ORR（イブルチニブ 65.8%、アカラブルチニブ 80%、ザヌブルチニブ 84%）の報告がある。

表 2.5.4-5　IRC 評価及び治験担当医師評価に基づく BOR 及び ORR（補助的解析対象集団）

	SAS1 (N = 46)		**SAS2 (N = 14)**		**SAS3 (N = 14)**	
	IRC	**INV**	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Eligible Patients, n	46	46	14	14	14	14
BOR, n (%)						
CR	3 (6.5)	6 (13.0)	0	3 (21.4)	5 (35.7)	5 (35.7)
PR	15 (32.6)	13 (28.3)	4 (28.6)	5 (35.7)	7 (50.0)	7 (50.0)
SD	13 (28.3)	11 (23.9)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0
PD	12 (26.1)	15 (32.6)	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
NE	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
ORR						
n (%)	18 (39.1)	19 (41.3)	4 (28.6)	8 (57.1)	12 (85.7)	12 (85.7)
95% CI	25.1, 54.6	27.0, 56.8	8.4, 58.1	28.9, 82.3	57.2, 98.2	57.2, 98.2

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; INV = Investigator; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; ORR = overall response rate PD = progressive disease; PR = partial response; SAS = Supplemental Analysis Set; SD = stable disease.
<Data source>第5.3.5.2.1項 18001試験 SCE Table 14.3.1.3 and Table 14.3.1.4

2.5.4.5.4.5　第 2 相パートの感度分析

18001 試験の第 2 相パートの被験者での有効性を、第 1 相パートで治験に参加した被験者を含む G-PAS 全体と第 2 相パートで参加した被験者のみとで比較する感度分析を実施し、IRC 評価による ORR で同様であることを確認した（第 2.7.3.2.2.2.3 項）。

2.5.4.6 有効性の結論

18001 試験では、他の BTK 阻害薬の治療を含む前治療歴を有する MCL の集団を対象に、新規の可逆的非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブの臨床的有効性が確認された。

有効性の主要評価を行った J-PAS の被験者は、BTK 阻害薬による前治療を 1 ライン以上受けており、さらなる有効な治療選択肢に対するアンメットニーズが高い治療集団であった。人口統計学的特性及び疾患特性では、典型的な BTK 阻害薬抵抗性又は不耐容な再発又は難治性の MCL の特徴を有していた。

J-PAS のピルトブルチニブ投与での IRC 評価による ORR は 56.9%（95% CI：44.0%～69.2%）であり、これは臨床的に意味のある結果であった。この ORR の 95% CI の下限の 44.0%は、事前に規定した閾値奏効率である 20%を上回り、また、BTK 阻害薬による前治療歴のない進行性 MCL に対しレナリドミド、テムシロリムス、及びボルテゾミブという既承認薬の単剤療法で報告されている ORR（約 20%～30%）よりも上回っていた。このことからピルトブルチニブが対象被験者集団に対し臨床的に意味のある奏効性を示したことになると考えた。

また、ピルトブルチニブ投与での IRC 評価による DOR は、有効性の主要な解析対象集団である J-PAS のデータカットオフ時点（DOR の追跡調査期間中央値は 9.10 ヵ月）では中央値に未到達であり、DOR の 95% CI の下限値は 8.31 ヵ月であった。9 ヵ月時及び 12 ヵ月時に奏効が持続していた割合は、いずれの時点でも 67.2%であり、18 ヵ月時点でも 57.6%であった。既承認の共有結合型 BTK 阻害薬の DOR 中央値は、5.8 ヵ月（最小値～最大値：0.9～10.1 ヵ月、Cheah et al. 2015）とする報告、並びに 3 ヵ月（最小値～最大値：1～12.8 ヵ月、Epperla et al. 2017）とする報告がある。J-PAS の DOR の 95% CI の下限値である 8.31 ヵ月が、前述の共有結合型 BTL 阻害薬の DOR 中央値のデータを上回っていることは、ピルトブルチニブの臨床的有効性に意味のある持続性があることを強く示す結果であると考えた。

さらに、ピルトブルチニブ投与での OS は、J-PAS のデータカットオフ時点（OS の追跡調査期間中央値は 16.46 ヵ月）では中央値に未到達であり、Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の OS 率は、66.0%（95% CI：51.1%～77.4%）であった。前治療歴のある被験者に対するイブルチニブによる一般的な治療で報告されている OS は 2.4～8.4 ヵ月（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）である。これらの他薬剤での OS 報告値と、前述のピルトブルチニブの DOR 及び OS の結果を比較すると、ピルトブルチニブには奏効の持続性のベネフィットもあることが示唆された。

このように、ORR、DOR、及び OS のいずれの結果からも示されたように、ピルトブルチニブは BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL 被験者に提供できる新しい治療選択肢となると考えた。

J-PAS でのピルトブルチニブの有効性は、前治療のライン数又は種類に影響されず、幹細胞移植又は CAR-T 療法による前治療が不良であった被験者でも認められた。ORR は、ベースライン時の ECOG PS スコア、疾患の病期、節外病変の有無、骨髄浸潤の有無、及び開始用量別による部分集団間で概ね一貫していた。ピルトブルチニブの有効性は、65 歳以上又は 65 歳未満の年齢

区分のいずれでも示された。ただし、ベースライン時の予後因子が不良な被験者ほど ORR が低い傾向があった。

J-MEAS の結果は、概して J-PAS の結果と類似しており、全体集団（J-PAS）と日本人集団との結果の一貫性が示された。これにより、18001 試験の結果より、ピルトブルチニブは日本人被験者でも意味のある有効性をもつことが示唆された。

G-PAS では、J-PAS の対象でなかった「芽球様細胞性 MCL」や J-PAS では 3 例と少数であった「多形性 MCL」でも有効性の評価を行い、ORR はそれぞれ 75.0%（6/8 例）及び 50.0%（6/12 例）であり、これらの組織型の MCL でのピルトブルチニブの有効性が示された。このデータは、予後不良といわれている集団でのピルトブルチニブの有効性を示唆していると考えた。

また、G-PAS の 3 つの補助的解析対象集団から得られた結果からは、ピルトブルチニブの有効性がさらに裏付けされた。BTK 阻害薬による治療歴のない MCL を対象にしたときのピルトブルチニブの ORR が 85.7%という結果（SAS3）は、既承認の共有結合型 BTK 阻害薬で同様の被験者集団を対象として報告されている有効性データと近いものであった。前述のとおり、ピルトブルチニブは既承認の共有結合型 BTK 阻害薬とは異なる作用機序をもち（BTK 阻害作用が維持される PK 特性［第 2.7.2.2.2.項］、非共有結合型の可逆的な作用機序［第 2.6.2.2 項］、及び高いターゲット選択性［第 2.6.2.3 項］）、他の BTK 阻害薬に抵抗性の患者に対しても使用が可能であった。これらを踏まえると、BTK 阻害薬の前治療歴のある患者及び BTK 阻害薬の前治療歴のない患者のいずれでも有効性が認められるピルトブルチニブは、広い有用性をもつ治療法であると考えられた。

以上のとおり、可逆的非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブは、申請用量である 200 mg QD で経口投与したときに、既存の共有結合型 BTK 阻害薬の治療歴がある再発又は難治性 MCL に対して、臨床的に意味のある有効性を示した。

2.5.5　安全性の概括評価

ピルトブルチニブの全般的で包括的な安全性を、18001 試験をもとに、MCL を含む NHL の被験者及び CLL/SLL の被験者で確認した。ピルトブルチニブの臨床的安全性の主要解析には、18001 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフの OMTSAS という解析対象集団のデータを用いた。OMTSAS は、18001 試験に組み入れられピルトブルチニブ単剤投与を受けた B 細胞性悪性腫瘍被験者 725 例からなる包括的な安全性データセットである。

OMTSAS の解析の結果、比較的高齢であり、多数の前治療を受けている、又は複数の併存疾患をもっている傾向のある、重度の B 細胞性悪性腫瘍患者被験者集団でも、ピルトブルチニブの忍容性は良好であることが示された。ピルトブルチニブで認められた安全性上の所見は、BTK 阻害薬の副作用として知られているもの（イムブルビカ®添付文書、CALQUENCE®米国添付文書、及び BRUKINSA®米国添付文書）と全体的に類似しており、18001 試験に組み入れられた MCL を含む各がん種でも共通していた。

2.5.5.1　非臨床プログラムの安全性の結果の概要

非臨床試験で観察されたピルトブルチニブの安全性所見は、臨床的には重要な影響を及ぼす所見ではないと考えられたものか、臨床試験でも同様に観察されたもの（リンパ系器官及び免疫系の変化、並びに赤血球数の減少）であった。

なお、その他の所見として、イヌでの角膜病変、並びにラットの胚及び胎児での毒性のリスクがあった。これらについては、ヒトで同様に発現するかどうかは明確ではないが、以下で詳述するとおり、モニタリングを行う、もしくは避妊又は投与しないなどの方法をとることで対応可能であると考えた。

＜イヌの角膜病変＞

共有結合型 BTK 阻害薬であるイブルチニブでは、非臨床試験でイヌで眼の変化が認められていたが、ヒトでの臨床試験結果との関連はなかったとされている。イブルチニブを含む一部の共有結合型 BTK 阻害薬の添付文書に眼障害が副作用として記載されているが、眼毒性は BTK 阻害薬のクラスエフェクトとしてこれまで特定されていない。

ピルトチニブでは、イヌでの 3 ヵ月反復投与の毒性試験でイヌの眼の変化が認められたが、そこで観察された変化は、ピルトブルチニブの最高用量（5 mg/kg BID）を投与されたイヌ 2 例で認められた軽微から軽度の角膜病変であった（第 2.4.5.2 項）。また、ピルトブルチニブの臨床試験では、眼毒性の明らかな安全性シグナルは認められなかった。18001 試験の OMTSAS で SOC「眼障害」が認められた被験者は 11.6%（84/725 例）であり、そのうち SAE は失明及び眼瞼下垂の各 1 例でいずれもピルトブルチニブとの因果関係はないと判断された有害事象であった。

以上の、類薬での状況、並びにピルトブルチニブの臨床試験での結果を踏まえると、ピルトブルチニブの毒性試験でイヌに認められた眼の変化は、臨床下で患者の重要なリスクとなるとは考えにくいと結論付けた。

また、動物の眼所見は認識されないまま経過してしまう可能性があるが、ヒトでは眼分泌物又は眼痛等の臨床所見とともに発生することが予想される。患者がタイムリーに眼の異常を認識すると考えられることから、ヒトと動物で検出可能性が異なると考えられる。そのため、眼毒性が

潜在的にある場合でも、非臨床試験で認められたような異常はヒトでは検出及びモニタリングが可能であり、臨床的に管理可能であると考えた。

したがって、定期的な眼科検査の実施を事前に規定する必要はないと判断したが、添付文書等に非臨床試験での眼の変化の所見について記載して注意を促すこととした。

＜ラットの胚及び胎児での毒性＞

ラットを用いたピルトブルチニブの胚及び胎児の発生に関する試験から、ピルトブルチニブを投与した妊娠ラットでは総吸収率及び着床後胚損失率が高く、胎児では腎臓、尿路、卵巣、子宮、及び骨の奇形及び変異が認められた（第 2.4.5.6 項）。ヒトの 18001 試験では妊娠中及び授乳中の患者の組み入れを禁止した。これらの結果に基づき、妊婦可能な女性には適切な避妊を行うこと、及び妊婦には投与しないことが望ましいことを、ピルトブルチニブの添付文書に記載する予定である。

2.5.5.2 臨床試験の安全性評価の被験者集団

BTK は、様々な B 細胞性リンパ腫の病因に重要な役割を持ち、MCL、CLL/SLL、及び他の NHL で共通の標的として機能している。この標的の共通性があるため、ピルトブルチニブの臨床開発プログラムの一つである 18001 試験では、複数の種類の B 細胞性悪性腫瘍に対してピルトブルチニブを投与した。ピルトブルチニブの全般的で包括的な安全性プロファイルを得るために、ピルトブルチニブの安全性解析には MCL を含む複数の B 細胞性悪性腫瘍の被験者の安全性データを含めた。18001 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ時点では、MCL、CLL/SLL、WM、DLBCL、MZL、FL、RT CLL、B 細胞性前リンパ球性白血病、低グレード組織転換、ヘアリー細胞白血病、及びその他の NHL タイプを含む様々な B 細胞性悪性腫瘍をもつ合計 725 例が、ピルトブルチニブ単剤療法を受けていた。

2.5.5.2.1 解析対象集団

18001 試験の最も総括的な解析対象集団である OMTSAS を、ピルトブルチニブの安全性を評価する主要な解析対象集団とした。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療法を 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（表 2.5.5-1）。

B 細胞性悪性腫瘍は、がん種により進行性などの性質が異なるが、安全性及び忍容性はがん種に関わらず同様であることが予想されるため、並びにピルトブルチニブの安全性の総合的な評価を行うため、複数のがん種を含む OMTSAS での安全性の解析を主要な解析とした。なお、他の既承認の共有結合型 BTK 阻害薬でも同様に、がん種を問わない被験者を対象とした安全性評価を実施し、B 細胞性悪性腫瘍の全体の総合的な安全性所見を活用して、それぞれの薬剤の安全性プロファイルを示している（ヤンセンファーマ, 2023; AstraZeneca 2017; BeiGene USA, 2019）。

また、OMTSAS が MCL でのピルトブルチニブの安全性を評価するのに適切な解析対象集団であることを裏付けするため、MCL に限定した解析対象集団である MSAS を追加の安全性解析対象集団として設けた。OMTSAS と MSAS で安全性プロファイルに大きな違いが見られない場合、OMTSAS を主要な解析対象集団とすることの適切性の裏付けができると考えた。

さらに、MSAS の対象被験者のうち、BTK 阻害薬を含む前治療歴があり、18001 試験の開始用量として単剤療法でピルトブルチニブ 200 mg QD を投与された被験者に限定した解析対象集団として MSAS-PBI-200 を設定し、安全性評価を行った。

日本人被験者での安全性は、OMTSAS 及び MSAS のうち、日本の施設で組み入れられたという条件を追加した被験者を解析対象集団としたそれぞれ J-OMTSAS 及び J-MSAS を設定し、評価を行った。

表 2.5.5-1　臨床的安全性の解析対象集団（18001 試験）

解析対象集団	解析対象集団の説明	被験者数
OMTSAS (Overall Monotherapy Safety Analysis Set)	18001 試験に組み入れられ、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた MCL、CLL/SLL、及び他の NHL[1] のすべての被験者	725
MSAS (MCL Safety Analysis Set)	18001 試験に組み入れられ、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けたすべての MCL の被験者	164
MSAS-PBI-200 (MCL Safety Analysis Set---with prior BTK Inhibitor and with Pirtobrutinib 200 mg as starting dose)	18001 試験に組み入れられ、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けたすべての MCL の被験者のうち、BTK 阻害薬を含む前治療歴があり、18001 試験の開始用量として単剤療法でピルトブルチニブ 200 mg QD を投与された被験者	137
J-OMTSAS (Japan-Overall Monotherapy Safety Analysis Set)	日本申請のための OMTSAS 解析対象集団：18001 試験に日本の施設で組み入れられ、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた MCL、CLL/SLL、及び他の NHL のすべての被験者	29
J-MSAS (Japan-MCL Safety Analysis Set)	日本の申請のための MSAS 解析対象集団：18001 試験に日本の施設で組み入れられ、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた MCL の被験者	12

Abbreviations: CLL = chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinaemia.

1　Other NHL includes DLBCL, MZL, Richter´s Transformation, FL, and WM.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-5 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.1

2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

OMTSAS の対象被験者は 725 例であった。OMTSAS は、臨床下で成人の B 細胞性悪性腫瘍として典型的な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を有していた（第 2.7.4.1.3.1 項）。被験者の多くは男性（66.5%）であった。65 歳以上の被験者が多く（65.0%、平均値 67.8 歳）、75 歳以上は被験者の 24.4%であった。大半の被験者は白人（86.6%）であり、次いでアジア人（5.8%）、その他（3.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（3.0%）の順であった。ベースラインの ECOG PS は、大半が 0（50.2%）又は 1（44.1%）であった（第 2.7.4.1.3.1 項）。

MSAS 及び MSAS-PBI-200 の対象被験者はそれぞれ 164 及び 137 例であり、MSAS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は OMTSAS と同様の分布であった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS の対象被験者はそれぞれ 29 及び 12 例であり、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、人種及び民族を除き、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と類似していた（第 2.7.4.1.3.1 項及び第 2.7.4.1.3.2 項）。

2.5.5.2.3　治験薬の曝露状況及び被験者の内訳

OMTSAS でのピルトブルチニブの開始用量は 25～300 mg QD であった。開始用量が推奨用量の 200 mg QD の被験者は 640/725 例（88.3%）であり、開始用量が 200 mg QD 以上の被験者は 699/725 例（96.4%）であった。OMTSAS での投与量の中央値は 200 mg/日であり、推奨用量の 200 mg QD と一致していた（第 2.7.4.1.2.2 項）。

OMTSAS の約半数が休薬を経験した（375 例、51.7%）が、減量は少数であった（47 例、6.5%）。また、有害事象によりピルトブルチニブの投与を中止した被験者も少数であった（40 例、5.5%）（第 2.7.4.1.2.3.2 項）。

OMTSAS のデータカットオフ時点で、360 例（49.7%）がピルトブルチニブ投与を継続中であった。治験薬の投与中止を行った被験者での主な投与中止理由は病勢進行（33.8%）であり、有害事象による投与中止は 5.5%と少なかった（第 2.7.4.1.2.1 項及び表 2.5.5-2）。

OMTSAS で、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上で認められたものは、COVID-19 肺炎（4 例、0.6%）、COVID-19 及び骨髄異形成症候群（各 3 例、各 0.4%）、並びに、肺炎、敗血症、及び扁平上皮癌（各 2 例、各 0.3%）であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象は、1 例ずつの報告であった（第 2.7.4.2.1.4.3 項）。

治験薬投与期間は、中央値が 8.05 ヵ月であり、最長で 34.0 ヵ月であった（第 2.7.4.1.2.2 項）。治験薬投与期間の第 3 四分位数は 14.19 ヵ月であった（第 5.3.5.2.1 項 SCS Table 14.1.2）。

MSAS は、データカットオフ時点でピルトブルチニブ投与を継続中の被験者の割合が、OMTSAS と比べて低かった（OMTSAS で 49.7%、MSAS で 33.5%）。OMTSAS と同様に MSAS でも、投与中止の主な理由は病勢進行（47.6%）であり、有害事象による投与中止は 7.9%と少なかった（表 2.5.5-2）。

J-OMTSAS 及び J-MSAS では、データカットオフ時点でピルトブルチニブ投与を継続中の被験者の割合がそれぞれ 37.9%及び 25.0%であり、いずれでも投与中止の主な理由は病勢進行（それぞれ 48.3%及び 66.7%）であった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2　対象被験者のデータカットオフ日時点の状況の内訳（18001 試験）

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patients treated	725	29	164	12
On treatment, n (%)	360 (49.7)	11 (37.9)	55 (33.5)	3 (25.0)
Off treatment, n (%)	365 (50.3)	18 (62.1)	109 (66.5)	9 (75.0)
Progressive disease	245 (33.8)	14 (48.3)	78 (47.6)	8 (66.7)
Adverse event	40 (5.5)	3 (10.3)	13 (7.9)	1 (8.3)
Intercurrent illness	3 (0.4)	0	0	0
Requirement for alternative treatment	12 (1.7)	0	4 (2.4)	0
Withdrawal of consent	12 (1.7)	1 (3.4)	3 (1.8)	0
Death	31 (4.3)	0	7 (4.3)	0
Other	22 (3.0)	0	4 (2.4)	0
Patient Status, n (%)				
On study	506 (69.8)	22 (75.9)	100 (61.0)	7 (58.3)
Discontinued	219 (30.2)	7 (24.1)	64 (39.0)	5 (41.7)
Withdrawal of consent	51 (7.0)	2 (6.9)	15 (9.1)	1 (8.3)
Lost to follow-up	3 (0.4)	0	0	0
Death	155 (21.4)	5 (17.2)	43 (26.2)	4 (33.3)
Other	10 (1.4)	0	6 (3.7)	0

Based on Subject-Level Analysis Dataset.
Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.1.2 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.1

2.5.5.3　併用薬

18001 試験でよく使用された併用薬（併用した被験者の割合）は、抗生物質（61.0%）、抗ウィルス薬（56.7%）、及び鎮痛剤（47.2%）であった。OMTSAS の被験者は、基礎疾患や年齢などの内在的リスク要因、及び治験薬の影響である免疫抑制効果などにより、被験者集団における感染症の発現率が高く、それと同様に、抗生物質及び抗ウィルス薬を使用した被験者の割合はそれぞれ 61.0%及び 56.7%と高かった（第 2.7.4.1.3.2.3 項）。

また、OMTSAS では、抗血栓薬（30.1%）、脂質修飾薬（26.9%）、ベータ遮断薬（24.4%）、レニン-アンギオテンシン系作用薬（23.4%）、利尿薬（18.6%）、及びカルシウムチャネル拮抗薬（18.1%）などを含む複数の併用薬が報告された。これの併用薬は、心血管疾患に対してよく使用される薬剤であり、ベースラインで心血管疾患の発現リスクが高い高齢者集団であることと整合しており、また、実際の臨床現場でも MCL を含む NHL に対して使用が想定される薬剤であった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS での併用薬の使用状況は、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と概ね同様で、明らかな傾向の違いは認められなかった。

2.5.5.4　比較的多く認められた有害事象

2.5.5.4.1　Grade を問わない比較的多く認められた有害事象

Grade を問わない 1 件以上の有害事象が OMTSAS の被験者のほとんど（93.9%）で認められた（第 2.7.4.2.1 項）。また、治験薬と因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上認められた被験者は 58.3%であった。

OMTSAS で比較的多く認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象（PT）は、疲労（26.3%）、下痢（22.1%）、及び挫傷（19.0%）であった（表 2.5.5-3）。これらの有害事象の大半は Grade が低かった。

これらの比較的多く認められた有害事象は、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用であった。しかし、これらの有害事象は OMTSAS の既往歴としても同様に多く報告されており（疲労［30.2%］、下痢［10.3%］、挫傷［7.9%］）、治験薬投与により発現しただけでなく、基礎疾患の特性を反映していた可能性も示唆された（第 2.7.4.2.1.1 項）。

20%以上の被験者に発現した有害事象（PT）は、MSAS では疲労及び下痢、MSAS-PBI-200 では疲労、J-OMTSAS では貧血及び血小板数減少、J-MSAS では血漿半数減少、発熱、及び貧血であった。J-OMTSAS 及び J-MSAS では、それぞれ OMTSAS 及び MSAS よりも高い割合で AST 増加及び ALT 増加が認められたが、いずれの症例でも非重篤であり、かつ Hy’s Law 基準にも合致しなかった。それ以外の比較的多く認められた有害事象の発現状況は MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS で、OMTSAS と概ね同様で、傾向に明らかな違いは認められなかった。

2.5.5.4.2　Grade 3 又は 4 の比較的多く認められた有害事象

OMTSAS では、治験薬との因果関係を問わない最悪重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は、46.9%であった（第 2.7.4.2.1.1.4 項）。最悪重症度が Grade 3 だった被験者は 33.8%、Grade 4 は 13.1%であった。

OMTSAS で多く認められた（5%以上の被験者で発現した）Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）は、好中球数減少（10.6%）、好中球減少症（8.6%）、及び貧血（7.7%）であった。これらの有害事象も、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対処された。

OMTSAS での治験薬との因果関係が否定できない有害事象としては、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。

治験薬との因果関係を問わない最悪重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象の発現について、OMTSAS（46.9%）と J-OMTSAS（37.9%）、並びに MSAS（39.6%）と J-MSAS（50.0%）と MSAS-PBI-200（41.6%）でそれぞれ比べると、発現割合の数値のばらつきはあるものの、全体的な発現状況は概ね同様であり、明らかな傾向の違いは認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.4 項）。

表 2.5.5-3 10%以上の被験者に認められた有害事象（OMTSAS 及び MSAS）（OMTSAS の発現割合順）（18001 試験）

		OMTSAS (N = 725)	**MSAS (N = 164)**
PT, n (%)		Total	Total
Any TEAEs		681 (93.9)	146 (89.0)
Fatigue	疲労	191 (26.3)	49 (29.9)
Diarrhoea	下痢	160 (22.1)	35 (21.3)
Contusion	挫傷	138 (19.0)	24(14.6)
Nausea	悪心	108 (14.9)	18 (11.0)
Cough	咳嗽	107 (14.8)	20 (12.2)
Anaemia	貧血	101 (13.9)	21 (12.8)
Dyspnoea	呼吸困難	99 (13.7)	27 (16.5)
Arthralgia	関節痛	94 (13.0)	15 (9.1)
Constipation	便秘	93 (12.8)	18 (11.0)
Back pain	背部痛	91 (12.6)	21 (12.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	89 (12.3)	14 (8.5)
Headache	頭痛	88 (12.1)	11 (6.7)
Pyrexia	発熱	87 (12.0)	19 (11.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	83 (11.4)	14 (8.5)
Abdominal pain	腹痛	80(11.0)	14 (8.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	74 (10.2)	19 (11.6)
Neutropenia	好中球減少症	73 (10.1)	7 (4.3)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; PT = preferred term
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.3

2.5.5.5 死亡

OMTSAS では、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ピルトブルチニブ投与中又は最終投与 28 日後までに死亡した被験者は 68/725 例（9.4%）であった（第 2.7.4.2.1.2 項）。このうち、30 例（4.1%）は病態進行によるものであり、38 例（5.2%）は有害事象によるものであった。また、治験期間外に認められた死亡に至った有害事象が 7 例で報告された。

OMTSAS では、前述のとおり、治験期間（38 例）及び治験期間外（7 例）を合わせると、死亡に至った有害事象は 45 例（6.2%）で認められた。そのうち 29 例（64.4%）の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、さらにその約半数（15/29 例［51.7%］）は COVID-19 に関連していた。また、45 例のうち 4 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った有害事象であり、いずれも感染症に関連がある事象であった。具体的には、4 例それぞれの PT は呼吸不

全、壊死性肺炎、COVID-19 肺炎、及びエンテロコッカス・フェシウムに関連した敗血症性ショックであり、呼吸不全及び壊死性肺炎の 2 事象（各 1 例）はいずれも COVID-19 肺炎の発現下で認められた。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の 4 例のいずれでも、ピルトブルチニブ投与は、死亡に至った有害事象の主要因ではなく、それらの有害事象の発現に寄与するものであったと治験担当医師は判断している（第 2.7.4.2.1.2 項）。

日本人被験者では、死亡に至った有害事象は認められなかった（第 2.7.4.2.1.2 項）。J-OMTSAS 及び J-MSAS でそれぞれ死亡が 5 例及び 4 例認められたが、いずれも死亡の原因は病勢進行であった。

2.5.5.6　重篤な有害事象

OMTSAS では、重篤な有害事象が 255/725 例（35.2%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 41 例（5.7%）であった（第 2.7.4.2.1.3 項）。

治験薬との因果関係や重症度を問わない、比較的多く認められた重篤な有害事象（1%以上の被験者に発現した）（PT）は肺炎（4.7%）、COVID-19 肺炎（3.9%）、COVID-19（2.3%）、発熱性好中球減少（1.8%）、貧血（1.7%）、発熱及び敗血症（各 1.5%）、並びに急性腎障害（1.4%）であった。これらの事象は BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用であり、疾患（B 細胞性悪性腫瘍）関連の合併症でもあった。治験薬投与との因果関係が否定できない、比較的多く認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び肺炎（各 1.1%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、OMTSAS、J-OMTSAS、MSAS、J-MSAS、MSAS-PBI-200 でそれぞれ 35.2%、27.6%、33.5%、41.7%、及び 37.2%であり、明らかな傾向の違いは認められなかった。

2.5.5.7　有害事象による治験薬投与中止

OMTSAS では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 45/725 例（6.2%）に認められ、このうち治験薬投与との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（2.1%）であった（第 2.7.4.2.1.4.3 項）。

治験薬投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に認められた事象（PT）は、COVID-19 肺炎（4 例［0.6%］）、COVID-19 及び骨髄異形成症候群（各 3 例［0.4%］）、並びに肺炎、敗血症、及び扁平上皮癌（各 2 例［0.3%］）であった。それ以外の治験薬投与中止に至った有害事象は 1 例ずつで認められ、PT は異なるものの感染症関連の事象であった。第 2 原発性悪性疾患により治験薬投与を中止した 1 例は、上述の扁平上皮癌に加えて急性骨髄性白血病が発現し、治験薬投与を中止した。感染症及び第 2 原発性悪性疾患は、OMTSAS の被験者では疾患特性や過去の治療による免疫抑制状態により発現リスクが増加していることが考えられるうえに、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、OMTSAS、J-OMTSAS、MSAS、J-MSAS、MSAS-PBI-200 でそれぞれ 6.2%、10.3%、9.1%、8.3%、及び 8.8%であり、同程度であった。

有害事象による治験薬の減量及び休薬については、第 2.5.5.11 項で記述した。

2.5.5.8 AESI

ピルトブルチニブの AESI は、以下の統合語の事象と設定した（第 2.7.4.2.1.4.4 項及び表 2.7.4.8-1）。なお、以後、統合語には『』を付けて示す。

- 『感染症』
  - 『COVID-19 を除く感染症』
  - 『COVID-19』
- 『出血』
  - 『表在性挫傷』
  - 『表在性挫傷を除く出血』
- 『血球減少症』
  - 『好中球減少症』
  - 『貧血』
  - 『血小板減少症』
- 『心房細動又は心房粗動』

AESI は、既存の共有結合型 BTK 阻害薬で確認されている安全性プロファイルや、非臨床試験で確認された毒性、及び臨床試験期間中に集められた安全性データに基づき設定した。

OMTSAS で比較的多く認められた（15%以上の被験者に発現した）AESI は、『感染症』（47.2%）、『表在性挫傷』（23.2%）、『好中球減少症』（22.8%）であった（表 2.5.5-4）。大半の AESI の Grade は低かった。『好中球減少症』では Grade 3 又は 4 の事象が多く見られたが、重篤なものは少なく、治験薬投与中止に至った有害事象はごく少数であった。これらの所見は、BTK 阻害薬一般的に知られている副作用や傾向と同様であった。

これらの AESI に関連した安全性の注意事項は添付文書に含めることとした。

AESI の解析では、OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 で明らかな傾向の違いは認められなかった。J-OMTSAS 及び J-MSAS は、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と、AESI の発現割合の数値のばらつきが認められたものの、明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.5.5-4 AESI の要約（18001 試験）

	OMTSAS (N = 725)	**J-OMTSAS (N = 29)**	**MSAS (N = 164)**	**J-MSAS (N = 12)**	**MSAS-PBI-200 (N = 137)**
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
統合語, n (%)					
『感染症』					
Any grade	342 (47.2)	10 (34.5)	59 (36.0)	4 (33.3)	51 (37.2)
Grade 3 or 4	99 (13.7)	2 (6.9)	24 (14.6)	2 (16.7)	22 (16.1)
Grade 5	29 (4.0)	0	4 (2.4)	0	3 (2.2)

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)	MSAS-PBI-200 (N = 137)
『COVID-19 を除く感染症』					
Any grade	300 (41.4)	8 (27.6)	54 (32.9)	2 (16.7)	47 (34.3)
Grade 3 or 4	81 (11.2)	2 (6.9)	20 (12.2)	2 (16.7)	19 (13.9)
Grade 5	14 (1.9)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)
『出血』					
『表在性挫傷』[1]					
Any grade	168 (23.2)	3 (10.3)	27 (16.5)	0	21 (15.3)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
『表在性挫傷を除く出血』					
Any grade	126 (17.4)	4 (13.8)	25 (15.2)	1 (8.3)	21 (15.3)
Grade 3 or 4	15 (2.1)	0	5 (3.0)	0	5 (3.6)
Grade 5	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
『好中球減少症』[1]					
Any grade	165 (22.8)	7 (24.1)	23 (14.0)	3 (25.0)	20 (14.6)
Grade 3 or 4	143 (19.7)	6 (20.7)	22 (13.4)	3 (25.0)	20 (14.6)
『貧血』[1]					
Any grade	102 (14.1)	7 (24.1)	21 (12.8)	3 (25.0)	21 (15.3)
Grade 3 or 4	57 (7.9)	3 (10.3)	8 (4.9)	1 (8.3)	8 (5.8)
『血小板減少症』[1]					
Any grade	94 (13.0)	8 (27.6)	24 (14.6)	7 (58.3)	21 (15.3)
Grade 3 or 4	48 (6.6)	2 (6.9)	11 (6.7)	1 (8.3)	10 (7.3)
『心房細動又は心房粗動』[1]					
Any grade	19 (2.6)	1 (3.4)	6 (3.7)	1 (8.3)	6 (4.4)
Grade 3 or 4	7 (1.0)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category.

1　No Grade 5 AESI was reported for this category in Study 18001.

2.5.5.8.1　感染症

18001 試験期間中に COVID-19 パンデミックが発生したことにより、感染症を適切に評価するために、SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT で構成する広範囲の統合語である『感染症』と、『感染症』から COVID-19 に関連する 12 事象を除いた統合語である『COVID-19 を除く感染症』とで解析を行った。また、SMQ「COVID-19」の PT で構成される統合語『COVID-19』でも解析を行った。

感染症全体的の発現割合は COVID-19 関連事象を除外しても大きな影響を受けなかったが、重篤な有害事象又は Grade 5 の有害事象の発現割合は COVID-19 関連事象を除外することで低くなった。この結果は、この被験者集団でのパンデミックの影響の大きさと深刻さを示すものであった。これは、公表されている同様の被験者集団での COVID-19 の影響についての所見と同様である（Mato et al. 2020）。

感染症の発現割合の増加や重症度の増加は、BTK 阻害薬治療の副作用としても認識されており、ピルトブルチニブの投与時にも、日和見感染、重篤な感染症、及び死亡に至る感染症を含めて、治験薬との因果関係が否定できない感染症が認められた。しかし、感染症の発現割合の増加や重症度の増加には治療歴や原疾患による影響も考えられ、感染症の発現割合や重症度に対する BTK 阻害薬治療による真の影響のみが反映されたわけではないと考えられた。なお、これは後に記載する血小板減少症でも同様である。

OMTSAS では、ピルトブルチニブを投与された被験者の約半数（342/725 例、47.2%）で『感染症』が報告された。この『感染症』の大半は Grade が低く Grade 1 又は 2 であった（29.4%）が、Grade 3 又は 4 の Grade が高い事象も認められた（13.7%）。死亡に至った『感染症』は 29 例（4.0%）に認められ、このうち 3 例では治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された（第 2.5.5.5 項及び第 2.7.4.2.1.4.4.1.3 項）。

Grade 3 又は 4、もしくは重篤な『感染症』は、呼吸器系の事象が多く、COVID-19 関連事象や尿路感染症事象が含まれた（第 2.7.4.2.1.4.4.1.2 項）。これらの被験者の大半は支持療法によって回復した。しかし、一部の被験者では『感染症』により休薬（113 例、15.6%）、減量（2 例、0.3%）、又は治験薬の投与中止（17 例、2.3%）が必要となった（第 2.7.4.2.1.4.1 項、第 2.7.4.2.1.4.2 項及び第 2.7.4.2.1.4.3 項）。

2.5.5.8.2　出血

重篤な出血性事象を含む出血及び表在性挫傷は、BTK 阻害薬治療の一般的な副作用として認識されているが、そのメカニズムは明らかではない。18001 試験でピルトブルチニブ投与を受けた被験者でも出血の有害事象が認められた。認められた出血関連事象は、主として低 Grade で非重篤であり、Grade が高い又は重篤な出血は少なかった。これは選択性の高い BTK 阻害薬の副作用プロファイルと同様でであった。

統合語『出血』の発現割合は、SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に含まれるすべての PT を用いて解析した。また、『出血』をさらに『表在性挫傷』と『表在性挫傷を除く出血』の 2 つの統合語に分類した。

OMTSAS で、『出血』は 249 例（34.3%）に認められた。『出血』のほとんど（233/249 例、93.6%）は Grade が低く Grade 1～2 であった。『表在性挫傷』が認められた 168 例は、いずれも Grade が低く、Grade 1～2 であった。『表在性挫傷を除く出血』では、Grade 3 が 15 例（2.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められず、Grade 5 は 1 例（0.1%）であった。なお、Grade 5 の 1 例については、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されている。Grade 3 以上の『表在性挫傷を除く出血』を発現した 16 例のうち、抗血栓療法を受けていたのは 5 例であった。

休薬に至った『表在性挫傷』は 4 例（0.6%）であり、休薬に至った『表在性挫傷を除く出血』は 16 例（2.2%）であった。減量に至った『出血』は認められなかった。治験薬の投与中止に至った『出血』は 1 例に認められ、非重篤の Grade 3 の胃腸出血であったが、治験薬との因果関係は治験担当医師により否定された（第 2.7.4.2.1.4.4.2.3 項）。

このことから、ピルトブルチニブ投与時に発現する出血は概して非重篤で、モニタリングが可能であり、添付文書のガイダンスなどで適切な注意喚起を行うことにより管理可能であると考えた。

2.5.5.8.3　血球減少症

血球減少症イベントとして、統合語『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』を用い、発現割合を評価した。血球減少症は BTK 阻害薬治療の一般的な副作用として認識されており、最もよく認められる血球減少症は好中球減少症とされている。BTK 阻害薬の治療を受け、18001 試験でピルトブルチニブを投与された被験者集団は、概して治療歴や疾患特性により血球

減少症の発現リスクがすでに高く、ピルトブルチニブの投与によりさらにリスクを悪化させる可能性があった。

OMTSAS で最もよく認められた血球減少症は『好中球減少症』であり、次いで『貧血』及び『血小板減少症』であった。これらの血球減少症の有害事象には Grade が高いものも含まれたが、因果関係を問わない重篤な有害事象は『好中球減少症』2.2%、『貧血』1.7%、及び『血小板減少症』0.4%と少なかった。また、休薬に至った血球減少症の有害事象もそれぞれ 6.1%、1.9%、及び 1.1%と少なく、治験薬の減量や投与中止に至った血球減少症の有害事象はさらに少なかった（治験薬の減量はそれぞれ 1.8%、0.3%、及び 0.3%、治験薬の投与中止はそれぞれ 0.4%、0.1%、及び 0%）。このことから、治験薬投与がこれらの重篤な血球減少症、並びに治験薬の休薬、減量、又は投与中止に至る血小板減少症の有害事象の発現に影響を与えることはまれであると考えた（第 2.7.4.2.1.4.4.3 項）。

血液学的検査値を十分にモニタリングし、支持療法や治験薬の用量調節で対処することにより、血球減少症を発現した被験者の過半数では試験継続が可能であった。

このように、重篤な血小板減少症の発現はまれであり、また、適切に対処すれば管理可能であったことから、血球減少症はピルトブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルに大きな影響を与えないと評価し、重要なリスクではないと考えた。

2.5.5.8.4 心房細動又は心房粗動

心房細動及び心房粗動の発現割合の増加は、BTK 阻害薬治療の一般的な副作用として認識されている。このことは、第一世代の BTK 阻害薬（イブルチニブ）の投与を受けた患者でより顕著であることから、阻害作用の特異性の低さによる off-target 毒性が増加するためだと考えられる。また、MCL を含む B 細胞性悪性腫瘍の患者は、概して高齢であり、不整脈を含む心血管疾患の発現リスクが高い。18001 試験では定期的に心電図検査を実施して被験者をモニタリングし、必要に応じ、心臓関連の症候についても臨床的に適切に評価した。

B 細胞性悪性腫瘍の集団ではすでに心房細動及び心房粗動の増加の知見が確立されているものの、ピルトブルチニブを投与されている被験者では心房細動及び心房粗動の報告は少数であった。OMTSAS では、『心房細動又は心房粗動』は 19 例（2.6%）に認められた。この 19 例のうち、10 例は何らかの既往歴又は合併症を有し、その内訳は心房細動の既往が 2 例、全身性感染症の合併が 4 例、及びその両方を有する被験者が 4 例であった（第 5.3.5.2.1 項 SCS Listing 16.2.3.1.5 及び Listing 16.2.3.1）。『心房細動又は心房粗動』の多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の『心房細動又は心房粗動』は 7 例（1.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された『心房細動又は心房粗動』の事象はなかった。

『心房細動又は心房粗動』により 4 例（0.6%）が休薬したが、減量又は治験薬の投与中止をした被験者はいなかった。

重篤な『心房細動又は心房粗動』は 5 例に認められ、死亡に至った事象は認められなかった。

以上のことから、ピルトブルチニブ投与時の心房細動及び心房粗動については、添付文書等による注意喚起を行えば十分管理可能であると考えた（第 2.7.4.2.1.4.4.4 項）。

2.5.5.9 AEPCS

ピルトブルチニブの AEPCS は、以下の統合語の事象と設定した（第 2.7.4.2.1.4.5 項及び表 2.7.4.8-1）。

『二次性悪性腫瘍』の多くは『非黒色腫皮膚癌』であった（33/48 例）。『非黒色腫皮膚癌』が認められた 33 例のうち 15 例には、皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、又は黒色腫）又は前癌病変（光線角化症）の既往歴があった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.6 及び Listing 16.2.2.2）。

『二次性悪性腫瘍』により休薬に至った被験者は 6 例（0.8%）、減量に至った被験者はなく、治験薬の投与中止に至った被験者は 4 例（0.6%）であった。治験薬の投与中止に至った被験者では、新規に発現した二次性悪性腫瘍に対処するため、治験実施計画書で認められていない全身療法の併用投与を行う可能性が高く、治験薬投与の中止を選択した。

この被験者集団では、疾患特性や過去の治療、併用療法などによる免疫機能障害や DNA 損傷のため、二次性悪性腫瘍の発現リスクが増加していることが知られているが、18001 試験のデザインの追跡調査期間を踏まえると、この臨床試験から得られたデータの範囲ではピルトブルチニブの安全性プロファイルを確立するための安全性シグナルの正確な評価に限界があると考えた。

2.5.5.9.1 腫瘍崩壊症候群（TLS）

悪性腫瘍の治療を受けている患者では、特に造血器腫瘍などで高腫瘍量であるとき、TLS の発現リスクが高い。TLS は自然発生的に発現することもあるが、BTK 阻害薬投与などの治療で誘発されることもある。TLS は抗癌剤を投与されているすべての患者で知られている副作用であるが、選択的 BTK 阻害薬の投与ではリスクとして特定されるに至っておらず、ピルトブルチニブでも同様である。

OMTSAS では『TLS』は 3 例（0.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。『TLS』が認められた 3 例のうち 2 例では重篤と判断され、いずれも休薬に至った。『TLS』が認められたすべての被験者は、病勢進行に伴って TLS の発現後に死亡した（第 5.3.5.2.1 項 SCS Listing 16.2.1.2 及び Listing 16.2.3.1.7）。

2.5.5.9.2 リンパ球増加症

リンパ球増加症は、特に MCL 及び CLL/SLL の患者で、共有結合型 BTK 阻害薬の投与時に発現することが知られており、ピルトブルチニブを投与された被験者でも発現が認められた。病勢進行による又は活動性疾患としての重度のリンパ球増加症は、ピルトブルチニブを含む BTK 阻害薬治療によるリンパ球増加症とは区別されるものであり、白血球停滞などの合併症を引き起こし、結果として心肺イベントなどの臨床的合併症につながる可能性がある。まれにではあるが、白血球アフェレーシスなどの医療手技の介入を必要とすることもある。このように、リンパ球増加症の発現は、疾患の状態によるもの可能性と治療の有効性を反映した結果である可能性があるため、必ずしも安全性の所見のみを示すものでないことに注意が必要である。

OMTSAS では、『リンパ球増加症』は 35 例（4.8%）に認められ、20 例（2.8%）では治験薬との因果関係が否定できないと判断された。『リンパ球増加症』の多く（21/35 例）が Grade 3 であり、Grade 4 は 1 例であった。重篤な『リンパ球増加症』は 6 例（0.8%）に認められた。『リン

パ球増加症』により休薬に至った被験者は 4 例（0.6%）、減量に至った被験者は 1 例であり、治験薬の中止に至った被験者はいなかった。

前述のとおり、リンパ球増加症は BTK 阻害薬の on-target 効果として知られるが、被験者集団の疾患の状態を示すものでもあることから、必ずしも安全性所見を示すものではない。背景にある原因を理解し、またピルトブルチニブ投与下でのリンパ球増加症の発現に適切に対処するために、臨床的な判断が必要となる。

2.5.5.9.3　心血管イベント

心血管イベントは、共有結合型 BTK 阻害薬で発現リスクが知られている。薬剤クラスの発現リスクとして挙げられる事象は主に心房細動であり、しばしば治療不耐の原因や、治験薬の投与中止に至る原因になる（Woyach et al. 2018; Salem et al. 2019）。その他の心血管イベントとしては、高血圧、心不全、並びに心房性及び心室性不整脈などが報告されている。第一世代の共有結合型 BTK 阻害薬では心血管イベントが安全性プロファイルとして最も顕著なものであるが、第二世代以降の BTK 阻害薬では、標的選択性がより優れていることから、全般的に心血管イベントのプロファイルが改善しているとされている（Pineda-Gayoso et al. 2020）。そのため、ピルトブルチニブでは心血管イベントを AEPCS に設定した。

SOC 別の解析では、SOC「心臓障害」に該当する有害事象は、OMTSAS で 13.4%の被験者に認められた。一方で、SOC「心臓障害」に該当する既往歴を有する被験者は 28.7%であった。統合語『心房細動又は心房粗動』は、AESI の項で記述した（第 2.5.5.8.4 項）。バイタルサインに特筆すべき傾向は認められなかった。

現時点で得られているデータの評価では、ピルトブルチニブの心血管イベントに関する忍容性は良好である。

2.5.5.9.4　発疹

発疹は、BTK 阻害薬治療時に頻繁に見られる事象とされている。発疹に関連する PT は多いことから、発疹を正確に評価するため、“rash”を用語中に含むすべての PT（9 用語）を統合語『発疹』として解析した。18001 試験では、『発疹』の解析に含める全 PT（9 用語）の報告があった。

『発疹』は OMTSAS で 89 例（12.3%）に認められたものの、ほとんど（86/89 例、96.6%）が Grade 2 以下であり、すべて非重篤であった。比較的多く認められた『発疹』に含まれる PT は、斑状丘疹状皮疹（6.8%）及び発疹（3.7%）であり、それ以外の PT の発現割合はそれぞれ 1%未満であった。『発疹』で休薬、減量、又は治験薬投与中止に至った被験者はそれぞれ 1.1%以下であり、少なかった。

以上のとおり、18001 試験で認められた『発疹』の大半は Grade が低く、併用薬などの支持療法で改善し、治験薬の投与量調節に至った事象は少数であった。発疹イベントは BTK 阻害薬治療で多く認められる有害事象であるが、ピルトブルチニブで臨床的に重要となる安全性所見はなかった。

2.5.5.9.5 間質性肺疾患

「間質性肺疾患」（SMQ）に含まれる PT 全体を集めた、統合語の『間質性肺疾患』（PT71 用語）として解析を行った。

OMTSAS では、『間質性肺疾患』が 15 例（2.1%）認められた（表 2.7.4.8-4）。治験薬との因果関係が否定されなかった『間質性肺疾患』は 2 例（0.3%）であり、2 例の PT はそれぞれ肺浸潤及び肺臓炎であった。OMTSAS の『間質性肺疾患』の 15 例はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS（いずれも日本人被験者集団）では『間質性肺疾患』は報告されなかった。

2.5.5.10 COVID-19

18001 試験では、被験者の大半が試験期間中であった時期に COVID-19 のパンデミックが発生した。

OMTSAS では、統合語『COVID-19』（第 2.7.4.2.1.4.6 項及び表 2.7.4.2-47）が 12.7%（92/725 例）に認められた。このうち 2 例では治験薬との因果関係が否定できないと判断され、重篤であった（第 2.7.4.2.1.4.6 項）。死亡に至った『COVID-19』は 15 例であった。18001 試験で報告された『COVID-19』は、地域ごとの COVID-19 の流行状況、COVID-19 の治療へのアクセス環境、及び試験期間中のワクチン接種状況など地域による偏りがあった。

『COVID-19』の発現割合は OMTSAS（12.7%）よりも MSAS で低かった（6.1%）。MSAS では、死亡に至った『COVID-19』は 1 例のみに認められた。

AESI に特定した全般的な『感染症』（第 2.5.5.8.1 項）と同様に、18001 試験の被験者集団では COVID-19 の発現リスクが高いと考えられた。COVID-19 発現リスクは、COVID-19 パンデミックの発生や試験参加中の被験者はワクチン接種ができないという背景によって、さらに増加したと考えた。また、全般的な『感染症』よりも、『COVID-19』はより重症、重篤、及び致死的な傾向があった。

2.5.5.11 有害事象発現と投与との関連性

2.5.5.11.1 18001 試験の用量設定と用量調節基準

18001 試験では、有効性が期待できるピルトブルチニブの曝露量を確保するために薬物動態データに基づいて RP2D を選択し、毒性が発現した場合には意味のある減量を行うために用量調節基準を治験実施計画書で設定した（第 2.7.4.1.2.3.2.1 項）。18001 試験の用量調節基準では、臨床的に重大な有害事象が発現した場合に、ピルトブルチニブの休薬、減量、及び投与中止が選択できた。18001 試験を通して、有害事象発現時に休薬又は減量が適切であるかを判断する際には、基準に厳格に従うことよりも臨床的判断を優先することが許容された。

2.5.5.11.2 有害事象の発現による治験薬の減量、休薬、及び投与中止

OMTSAS で休薬に至った有害事象は 34.8%の被験者に認められた。最も多く認められた SOC 別の休薬に至った有害事象は「感染症および寄生虫症」（15.4%）であり、次いで「臨床検査」

（7.3%）であった。比較的多く認められた休薬に至った有害事象（PT）は、COVID-19（3.4%）、好中球数減少（3.2%）、肺炎（3.2%）、及び COVID-19 肺炎（2.6%）であった。

OMTSAS で減量が報告された被験者は 5.1%と、休薬が報告された被験者より少なく、臨床的に重大な有害事象が発現したことによる減量はあまり行われなかった。減量された被験者のうち、2 回目の減量が行われた被験者はさらに少なく（1.5%）、3 回以上の減量を必要とした被験者はいなかった。最も多く認められた SOC 別の治験薬の減量に至った有害事象は、「臨床検査」（1.7%）であり、次いで「血液およびリンパ系障害」（1.0%）であった。比較的多く認められた治験薬の減量に至った有害事象のうち 2 例以上に発現した事象（PT）は、好中球数減少（1.2%）、好中球減少症（0.6%）、疲労（0.4%）、及び貧血（0.3%）であった。

OMTSAS で治験薬の投与中止に至った有害事象は 45 例（6.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（2.1%）であった。最も多く認められた SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、「感染症および寄生虫症」（2.3%）であり、次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（1.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に発現した事象（PT）は、COVID-19 肺炎（0.6%）、COVID-19 及び骨髄異形成症候群（各 0.4%）、肺炎、敗血症、及び扁平上皮癌（各 0.3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が減量に至った有害事象の発現割合よりも多かったが、これは、主として治験薬投与再開が不可能な死亡に至った事象の発現に起因して投与中止が多くなっていると考えられた。

このように、OMTSAS では、休薬に至った有害事象が 34.8%に認められたが、有害事象による減量を必要とした被験者並びに 2 回以上の減量を必要とした被験者のいずれも少なく（5.1%及び 1.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も低かった（6.2%）。これらの結果より、この被験者集団でのピルトブルチニブの安全性プロファイルは良好であり、ピルトブルチニブ投与時に発現す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を行うことにより、効果的に管理できると考えられた。

ピルトブルチニブの投与で有害事象が発現したときに推奨する用量調節については、添付文書案（第 1.8 項）に示した。

2.5.5.12　18001 試験で認められた副作用

18001 試験でピルトブルチニブ単剤療法を受けた被験者で認められた副作用を OMTSAS での発現割合とともに表 2.5.5-5 に示す。なお、副作用の評価に使用したスクリーニング基準は第 2.7.4.8.2 項に示した。

表 2.5.5-5 ピルトブルチニブ単剤療法を受けたB細胞性悪性腫瘍被験者で認められた副作用（18001 試験、OMTSAS）

System Organ Class (MedDRA)		ADR		All Grades (%)	Grade ≥ 3 [2] (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	8.7	4.8
		Urinary tract infection	尿路感染	8.0	1.4
		Upper respiratory tract infection	上気道感染	8.3	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Neutropenia[1]	好中球減少症	22.8	19.7
		Thrombocytopenia[1]	血小板減少症	13.0	6.6
		Anaemia[1]	貧血	14.1	7.9
		Lymphocytosis[1]	リンパ球増加症	4.8	3.0
Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛	12.1	0.3
Vascular disorders	血管障害	Haematoma	血腫	2.1	0.1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Epistaxis	鼻出血	3.7	0.1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢	22.1	0.8
		Nausea	悪心	14.9	0.1
		Abdominal Pain	腹痛	11.0	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash[1]	発疹	12.3	0.4
		Petechiae	点状出血	4.0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Arthralgia	関節痛	13.0	0.4
General disorders and administration site disorders	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	26.2	1.7
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Contusion	挫傷	19.0	0

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute.

1 Includes multiple adverse reaction terms

2 Severity grade assignment based on NCI CTCAE Version 5.0

2.5.5.13 安全性の部分集団解析

いずれの部分集団解析でも有害事象の発現状況は全体集団と類似しており、安全性に特別な傾向のある部分集団はなかった。

＜年齢＞

ピルトブルチニブの有害事象発現状況は年齢別の部分集団間で全体的に違いはなかった（第2.7.4.5.1.1 項）。65 歳未満と 65 歳以上、75 歳未満と 75 歳以上、及び 85 歳未満と 85 歳以上の各部分集団間では、明らかな傾向の違いは認められなかった。ピルトブルチニブは年齢に関係なく忍容性は良好であった。

＜性別＞

OMTSAS の性別の被験者の割合は、男性で MCL 及び CLL/SLL の有病率が高いことを反映して、男性（66.5%）のほうが女性（33.5%）より高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は、男性 7.1%及び女性 4.5%であった。性別間で有害事象の重症度、重篤度、及び有害事象に対する対応に違いはなかった。

挫傷（男性 15.8%、女性 25.5%）及び悪心（男性 11.8%、女性 21.0%）を除き、性別間で有害事象の発現割合に注目すべき差はなかった（第 2.7.4.5.1.2 項）。

＜人種＞

全体として人種別の部分集団間で有害事象の発現割合、重症度、重篤度、又は有害事象に対する対応に注目すべき差はなかった（第 2.7.4.1.3 項）。

＜地域＞

OMTSAS の地域別の被験者割合は、米国が 62.5%、米国以外が 37.5%（うち EU が 17.7%）であった。有害事象の発現割合は、US で 95.8%、ROW で 90.8%であり同程度であった（第2.7.4.5.2.1 項）。

＜BTK 阻害薬による前治療歴＞

OMTSAS で BTK 阻害薬による前治療歴がある被験者の割合は 78.1%であった。有害事象の発現割合は、BTK 阻害薬による前治療歴がある被験者で 95.2%、BTK 阻害薬による前治療歴がない被験者で 89.3%であった。治験薬の減量に至った有害事象は、BTK 阻害薬による前治療歴がある被験者の 4.2%及び BTK 阻害薬による前治療歴がない被験者の 8.2%に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は、BTK 阻害薬による前治療歴がある被験者の 7.4%、BTK 阻害薬による前治療歴がない被験者の 1.9%に認められた（第 2.7.4.5.2.2 項）。

2.5.5.14　過量投与時の反応、薬物依存、反跳現象、及び薬物乱用の可能性

ピルトブルチニブの薬物乱用及び薬物依存の可能性に関する利用可能な情報はまだない。

ピルトブルチニブの作用機序は中毒や依存に関連する分子経路を標的にしていないことから、ピルトブルチニブに薬物乱用又は薬物依存を予期する背景はない。また、ピルトブルチニブが造血器腫瘍患者に身体的又は心理的依存を引き起こすというエビデンスは得られていない。

2.5.5.15　心電図 QT 延長

ピルトブルチニブの治療用量を超える 900 mg を単回投与した臨床薬理試験（LOXO-BTK-20011 試験）では、心電図パラメータに臨床的に関連のある影響がなく、忍容性にも問題はなかった（第 2.7.4.4.3 項）。血中濃度-QTc 解析の結果、血漿中ピルトブルチニブ濃度が 25～100 ng/mL の観測範囲全体で、10 ms を超える QTcF 延長効果は認められなかった。

18001 試験では、有害事象として心電図 QT 延長が OMTSAS の 10 例（1.4%）の被験者で報告され、そのうち 6 例の被験者では治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。OMTSAS で発現した心電図 QT 延長は Grade 1（7 例）又は Grade 2（3 例）であった。QT 延長のために治験薬の休薬に至った被験者が 1 例認められたが、重篤な QT 延長を発現した被験者はいなかった。QT 延長のために治験薬の減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。

2.5.5.16　市販後データ

本申請時点で、ピルトブルチニブは以下の国で申請又は承認を取得している。

国・地域	承認取得日	発売開始日
US	2023 年 1 月 27 日	2023 年 2 月予定
EU	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日申請済み、本申請準備時点では承認取得日未定	承認取得日前のため発売開始日も未定

提示できる、市販後データはまだ得られていない。

2.5.5.17　安全性の結論

MCL を含む NHL の被験者及び CLL/SLL の被験者のデータを含む包括的な安全性データセットを用い、ピルトブルチニブの臨床的安全性の評価を行い、ピルトブルチニブの忍容性が良好であることが示された。ピルトブルチニブは、BTK 阻害薬で一般的に知られている副作用や疾患背景に合致した有害事象はある程度認められたものの、ピルトブルチニブの選択性の高さから予期される通りの良好な安全性プロファイルを有していると考えた。また、有害事象は支持療法、並びに第 1.8 項に示した用量調節基準案に従い休薬及び減量を行うことによって管理が可能であると考えた。

以下に、安全性の結果の概要を改めて示す。

＜予期とおりの有害事象の発現割合と Grade＞

OMTSAS は、主に進行がんのある高齢者であり、複数の前治療（前治療ライン数の中央値は 3、最小～最大：1～13）や合併症を有する被験者で構成されていた。そのため、18001 試験の OMTSAS での、1 件以上の有害事象が報告された被験者の 93.9%という発現割合は、この被験者集団の特性から予期される範囲内であった。報告された有害事象の大半は低い Grade の事象であった。

＜重症度の高い有害事象の考察と COVID-19 パンデミックの影響＞

Grade 3 の有害事象が発現した被験者の割合は 33.8%、Grade 4 の有害事象が発現した被験者の割合は 13.1%であり、合計で 46.7%であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された

Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者の割合は 20.6%であった。死亡に至った有害事象の大半（29/38 例）は感染症が原因であり、そのうち COVID-19 感染に関連するものが 15 例であった。COVID-19 感染の発現は、本試験実施中に発生した COVID-19 パンデミックの影響を受けていると考えられた。

全体として、ピルトブルチニブを投与された被験者で報告された有害事象の内容と重症度は、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用と対象被験者の疾患特性及び治療歴から予期される範囲内であった。

＜用量調節による有害事象のコントロール＞

本試験に組み入れられた被験者の大半は、治験薬の休薬、減量、又は併用薬の使用によって有害事象を管理することができた。このことから、ピルトブルチニブにより発現する有害事象の多くは支持療法及び用量調節により管理が可能であると考えた。

18001 試験の OMTSAS には、複数の前治療を受けており、共有結合型 BTK 阻害薬による前治療を有害事象のために中止した被験者（92 例、12.7%）が含まれていた。BTK 阻害薬による前治療を有害事象により中止したこれらの MCL 患者にとって、ピルトブルチニブを次治療として選択でき、そこで有害事象が発現した場合でも用量調節等の対処を行い BTK 阻害薬治療が継続できることは重要であると考えた。

＜日本人での安全性＞

日本人被験者と全体集団との間で安全性の明らかな違いは認められておらず、日本人患者においても同様にピルトブルチニブは使用できると考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

MCL は、NHL の希少な亜型であり、1 年当たりの全新規 NHL の 3%～10%を占めるとされている。米国及び欧州での MCL の典型的な発現割合は 0.001～0.002%（10 万人に 1～2 人）であり、稀な疾患である（Howlader et al. 2021; ECIS 2021）。日本での MCL の発症頻度は全悪性リンパ腫の 3%程度であり、1 年当たりの日本での新規 MCL 罹患数は 900 例と推定される（国立がん研究センターがん情報サービスの全国がん罹患データ［2016～2017］より算出）。また、厚生労働省の令和 2 年 患者調査では、本邦における MCL の総患者数は約 2000 人であった。

MCL は男性に多く（男女比は 3:1）、典型的には 60～70 歳で診断され、診断時の年齢は一次治療や再発時の治療方法の選択に影響を与えるとされている（Swerdlow et al. 2016; Cheah et al. 2016）。MCL の一部では緩徐な病勢進行が報告されているが、典型的な MCL では進行性及び難治性であり、診断時には進行期であり治療を必要としていることが多い。

MCL 診断時の OS はわずか 3～5 年であるとされている（Dreyling et al. 2018）。MCL に対する一次治療は非常に効果的であることが多いが、そのほとんどは完治せずに再発すると報告されている（Kumar et al. 2019）。再発後、再発治療を施すごとに治療効果は低下し、MCL の病状が進行してくると、寝汗、発熱、及び体重減少などの全身症状、並びにリンパ節腫大がより顕著になっていく（Kumar et al. 2019）。MCL の後期には次第に治療選択肢が限られていき、患者は慢性的に衰弱し、最終的にはほとんどの患者が死亡する転帰となる。

なお、本申請の対象と同じ「BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL」という集団では、BTK 阻害薬中止後からの OS の中央値が 2.5～8.4 ヵ月と報告されている（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017; Rai et al 2022）。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.6.1.2.1 現行の MCL 一次治療と再発性

MCL の現行の一次治療法としては、長年にわたり、自己幹細胞移植と抗 CD20 免疫療法、もしくは化学療法が選択されてきている（NCCN 2021b; Flinn et al. 2014; Lenz et al. 2005）。一次治療の PFS は 4 年を超える可能性があるが、これらの治療法ではほとんどの患者が完治に至らず、ほぼ再発する（Kumar et al. 2019）。

また、2023 年に日本でイブルチニブがベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブとの併用で MCL の一次治療として承認され使用できるようになった。なお、この場合でも 84.3%の患者がデータカットオフまでの期間に治療を中止しており、その理由としては、有害事象による中止が 39.5%、病勢進行や再発による中止が 10.7%、死亡中止が 10.0%であった。また、PFS の延長は認められるものの、OS の延長は認められていなかった（Wang et al. 2022）。

これらの結果からも、安全で有効な二次治療以降の治療方法が依然必要とされていると考える。

2.5.6.1.2.2 MCL 再発治療の限界

一次治療（第 2.5.6.1.2.1 項）を受け再発した MCL（BTK 阻害薬による治療歴のない再発 MCL）を共有結合型 BTK 阻害薬[1]であるイブルチニブ、アカラブルチニブ、又はザヌブルチニブで治療した場合、ORR は 70%～84%、PFS の中央値は 12～22 ヵ月と報告されている（イムブルビカ®添付文書、CALQUENCE®米国添付文書、及び BRUKINSA®米国添付文書）。現在、共有結合型の BTK 阻害薬は、“fit”又は“unfit”に関わらず、いずれの再発又は難治性の MCL でも用いられている標準治療の一つであるが、前述の薬剤の MCL での有効性を直接比較した無作為化試験データは得られていない。

イブルチニブは再発又は難治性 MCL で主に使用される薬剤であるが、イブルチニブによる再発治療を中止する患者は一定数以上存在する。また、イブルチニブによる再発治療の中止後に次治療を受ける場合でも、その次治療の種類は様々で標準化されておらず、いずれの場合でも治療期間及び OS が短いことが示されている。さらに、イブルチニブによる再発治療中止後に次治療を受けなかった患者では、OS の中央値は 2.3 ヵ月となり、その臨床転帰は非常に悪い。

MCL を最新の化学免疫療法で治療し、その後の再発に対して共有結合型 BTK 阻害薬で治療したとしても、多くの患者ではその後 MCL が再発する。その場合の次治療の選択肢は、非常に限られる。再発 MCL で共有結合型 BTK 阻害薬の治療を受けた後に、現在取り得る治療選択肢としては、ボルテゾミブ、レナリドミド、及びテムシロリムスが挙げられる（Goy et al. 2009; Trněný et al. 2016; Hess et al. 2009）。日本ではボルテゾミブが他の悪性腫瘍剤との併用で MCL に対して承認されているが、レナリドミド及びテムシロリムスは MCL に対して未承認である。共有結合型 BTK 阻害薬による前治療歴のない MCL をこれらの薬剤で治療した場合、ORR はいずれも 40%未満、CR はいずれも 10%未満、PFS の中央値は 9 ヵ月未満という成績であった（Goy et al. 2009; Trněný et al. 2016; Hess et al. 2009）。しかし、共有結合型 BTK 阻害薬であるイブルチニブの前治療歴のある MCL にこれらの薬剤の治療を実施した場合のデータとしては、単一施設の患者を対象とした後向き観察研究のレナリドミドの限られたデータではあるが、ORR は 29%と報告されている（Wang et al. 2017）。このように、共有結合型 BTK 阻害薬の前治療歴がある MCL の場合には、これらの薬剤のベネフィットが限定的になることが示唆されている。

同様に、共有結合型 BTK 阻害薬であるイブルチニブ投与後の MCL に化学免疫療法を実施したときの ORR は低く、27%とする報告がある（Martin et al. 2016; Jain et al. 2018）。中には、再発 MCL を対象とした最近の小規模（36 例）な後向き研究で、再発 MCL に R-BAC 療法（リツキシマブ、ベンダムスチン、シタラビン併用療法）を実施したときの ORR が 83%であったという報告もある（McCulloch et al. 2020）。しかし、ベンダムスチンの前治療歴のある再発患者での R-BAC 療法の結果を示す前向き研究は未報告又は未実施である上に、R-BAC は毒性が問題となるケースがある。そのため、現時点で R-BAC は、MCL での有用性は限定的であり、広範な患者での使用は難しいものとして考えられている（Eichhorst et al. 2021）。

また、近年米国及び EU で、BTK 阻害薬治療後に再発した MCL を対象とした単一群での試験に基づいて、CD19 を標的とした CAR-T 療法が承認されているが（米国では迅速承認、EU では

[1] 日本ではイブルチニブのみが再発又は難治性 MCL に対して承認されている。

条件付き承認）、CAR-T 療法には重大な毒性が認められている上に、MCL を対象とした CAR-T 療法は日本では開発されていない。

2.5.6.1.2.3 共有結合型 BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL の転帰

前述のとおり、共有結合型 BTK 阻害薬に抵抗性の患者に分子標的薬又は化学免疫療法による再治療をした場合の有効性は限定的である。本申請の対象である「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（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）、予後は極めて不良であるといえる。

共有結合型 BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL の転帰が悪いことは、最近日本で実際の医療現場でのデータベースを利用して実施された、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL 354 例の転帰を評価した研究によっても、同様に報告されている。この研究では、BTK 阻害薬投与中止後に次の治療を受けた患者は 55.5%であり、次の治療を実施した場合のその治療を中止するまでの期間又は死亡まで期間の中央値は 1.5 ヵ月であった。BTK 阻害薬治療中止後の全患者及び次治療を実施した患者の OS の中央値は、それぞれ 5.6 及び 8.7 ヵ月であった（Rai et al. 2022）。

以上のことから、後向き研究のデータ及び実際の医療現場でのデータで示されているように、共有結合型 BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL は、依然としてアンメットニーズの高い集団であると言える。

2.5.6.1.2.4 現行の治療とアンメットメディカルニーズのまとめ

BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL での治療選択肢は限られており、適切な治療選択肢がない患者も多い。進行性疾患である MCL では、現在取り得る治療法を施しても依然平均余命は短く、迅速に有効性を示しかつ忍容性のある新しい治療法が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

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主要なベネフィットは以下の通りであった（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、観察された ORR の結果よりピルトブルチニブによる良好な奏効性が示され、DOR の結果よりピルトブルチニブへ反応の持続性が示された。また、ピルトブルチニブによる患者への総合的なベネフィットとして高い OS 率（18001 試験の追跡調査期間の中では 18 ヵ月時点で OS 率 58.9%）も認められ、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。

2.5.6.2.2 ベネフィットに関するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性

2.5.6.2.2.1 単一群、非盲検試験デザインの適切性

18001 試験は、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL でのピルトブルチニブの評価を行った、前向きデザインで適切に実施された単一群による国際共同非盲検試験である。試験を通じて、疾患の評価及び管理は、確立されたガイドラインに従った。

単一群の非盲検試験のデザインは、一般的に、他の利用可能な治療法と直接比較することに限界があると考えられる。しかし、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL を対象に有効性が評価され承認された治療法は現在のところ存在しない。第 2.5.6.1.2.4 項でも示したように、米国及び EU では CAR-T 療法が最近迅速承認及び条件付き承認されているが、CAR-T 療法の有効性は無作為化第 3 相試験ではまだ確認されていないため一般的に利用可能な治療法とはまだ言えず、さらに、この治療方法が使用可能な患者は限られている。また、日本ではこの CAR-T 療法は承認されておらず、現在利用可能ではない。

したがって、BTK 阻害薬の前治療歴のある MCL に広く使用可能で有効な他の治療法が存在しないことから、18001 試験で計画された単一群で非盲検の試験デザインは現状では適切と考えた。

2.5.6.2.2.2 設定した達成目標に対する試験結果

2.5.6.2.2.2.1 ORR の考察

BTK 阻害薬による前治療歴のない MCL に対する既承認の単剤療法の臨床試験での結果として、ORR が 20～30%と報告されていることを考慮し（テムシロリムス 22%［Hess et al. 2009］、ボルテゾミブ 31%［VELCADE® 米国添付文書］、レナリドミド 28%［Goy et al. 2015］）、18001 試験では ORR の CI 下限値が 20%を下回らないことを達成するようにデザインした。

18001 試験の結果として、J-PAS では、IRC 評価による ORR は 56.9%であり、ORR の 95% CI の下限値の推定値は 44.0%であった。ORR の点推定値が高く、上述のとおり事前に設定していた 20%の閾値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。

2.5.6.2.2.2.2 DOR 及び OS の考察

J-PAS のデータでは、最初の奏効からの追跡調査期間の中央値が 9.1 ヵ月であるが、IRC 評価による DOR の中央値は未到達となった（95% CI：8.31、NE）。最初の奏効から 9 ヵ月及び 12 ヵ月時に奏効が持続していた割合は、それぞれ 67.2%（95% CI：45.3～81.9%）及び 67.2%（95% CI：45.3～81.9%）であった。

既承認の共有結合型 BTK 阻害薬の DOR 中央値は、5.8 ヵ月（最小値～最大値：0.9～10.1 ヵ月、Cheah et al. 2015）とする報告、並びに 3 ヵ月（最小値～最大値：1～12.8 ヵ月、Epperla et al. 2017）とする報告がある。J-PAS の DOR の 95% CI の下限値である 8.31 ヵ月が、前述の共有結合型 BTK 阻害薬の DOR 中央値のデータを上回っていることは、ピルトブルチニブの臨床的有効性に意味のある持続性があることを強く示す結果であると考えた。

J-PAS の OS は、追跡調査期間中（追跡調査期間中央値：16.46 ヵ月）には中央値に到達せず（95% CI：13.34～NE）、12 ヵ月時点の OS 率（95% CI）は 66.0%（51.1%～77.4%）であった。

現在の J-PAS の中間カットオフデータからはピルトブルチニブの OS 中央値が算出されなかったため、既承認の共有結合型 BTK 阻害薬の試験で報告された OS の中央値（2.5～8.4 ヵ月）（Martin et al. 2016; Cheah et al. 2015; Epperla et al. 2017）と、中央値の数値で直接比較することはできない。ただし、ピルトブルチニブ投与 12 ヵ月時点の OS 率が 66.0%であるのに対し、前述の共有結合型 BTK 阻害薬の OS の中央値が 12 ヵ月よりも短い結果などから、ピルトブルチニブの OS のほうが共有結合型 BTK 阻害薬での OS のデータを上回る結果であると考えることができる。

これらの結果から、ピルトブルチニブの有効性の持続性と、治療を受ける MCL 患者にとって最も得たい総合的なベネフィットである OS に対するピルトブルチニブの意味のある寄与が示された。

2.5.6.2.2.3 有効性を裏付ける副次評価項目

2.5.6.2.2.3.1 ORR 及び DOR の IRC 評価の結果を裏付けた治験担当医師評価の結果の考察

J-PAS での有効性の主要解析は IRC 評価による ORR で行われたが、治験担当医師評価による ORR でも IRC 評価の場合と同様の結果が得られたことによって、ピルトブルチニブの有効性が裏づけられた。

DOR での IRC 評価と治験担当医師評価の結果の感度分析（G-PAS データで実施）では、DOR の中央値に違いがあるものの、両評価間の差は治験担当医師の評価によって早期にイベントとされた少数の事象によって生じたと考えられ、最終的に IRC 及び治験担当医師は同様の奏効の持続性を示していた（第 2.7.3.2.2.2.3 項）。

2.5.6.2.2.3.2 ORR 及び DOR の結果を裏付けた TTR の考察

TTR は、ORR 及び DOR によって示された臨床的ベネフィットを裏づける目的で有効性の副次評価項目として評価を行った。

J-PAS での IRC による TTR の中央値は 1.84 ヵ月であり、被験者の多くはベースライン後の初回腫瘍評価時点で既に奏効を示していることが確認された。J-PAS で観察されたこの TTR は、既承認の BTK 阻害薬で観察されたものと同様であった。

2.5.6.2.2.3.3 部分集団での結果の一貫性の考察

事前に定義した複数の部分集団間で、有効性の結果に意味のある違いは認められず、結果の一貫性が示された。これはピルトブルチニブ投与でのベネフィットが診療下での患者に対しても一般化可能であることを示唆していると考えた。

本試験は、人口統計学的特性、前治療の種類又は数、及びベースラインの疾患特性により定義される広範な被験者集団を含む国際共同試験の被験者集団であった。sMIPI が high リスクの被験者では他の部分集団に比べて ORR が数値的にわずかに低かったが、予後不良と予測されるプロファイルの他の部分集団（Ann Arbor 分類で IV 期、腫瘍の大きさが 5cm 以上、骨髄浸潤有り、消化管浸潤有り、及び多形性組織像を含む）では一貫した有効性が認められた。一部の部分集団

では、部分集団での評価に不確実性をもたらす限られた被験者数であったが、全体で観察された結果は一貫しており、被験者の多くでベネフィットが得られることが示されている。

なお、日本人被験者でも全体集団と同様の有効性が観察され、特筆すべき違いは認められていない。

2.5.6.2.2.4 ピルトブルチニブの曝露量の変化がある場合の有効性及び安全性

ORR に関する曝露-反応解析（第 5.3.3.5.1 項 LOXO-305-DMPK-081 Report）では、ピルトブルチニブ 200 mg QD で投与したときの曝露量が高い又は低い被験者で意味のある有効性の違いは確認されなかった（第 2.7.2.2.2.3.3.2.3 項）。また、300 mg QD までの用量を含めて、平均薬物濃度よりも高い被験者での安全性及び忍容性は維持されていた（第 2.7.2.2.2.3.3.2.4 項）。

このことから、ピルトブルチニブの曝露量を最大 1/4 倍～2 倍に変化させる内因性要因又は外因性要因があっても、ピルトブルチニブは用量を調節せずに使用できると考えた。なお、有害事象により、ピルトブルチニブの推奨開始用量である 200 mg QD 投与から 100 mg QD 投与へ、さらに 100 mg QD 投与から 50 mg QD 投与へ投与量を減量することができると考えた（第 2.5.3.7 項及び第 2.7.2.3.5 項）。

また、日本人被験者と外国人被験者とで、薬物動態に特筆すべき違いは認められていない。

2.5.6.2.2.5 エビデンスの強さ、限界、又は不確実性に関する考察のまとめ

ベネフィット評価での主な不確実性は、対照薬が設定できないこと、並びに希少疾病であり被験者数が限られていることに関連している。しかし、現状取り得る最適な試験設定を十分に検討して 18001 試験を実施した。そして、得られた ORR 及び DOR のデータから、他の治療選択肢がなくアンメットメディカルニーズが多く残る「BTK 阻害薬による前治療歴のある再発又は難治性 MCL」という被験者集団に対して、ピルトブルチニブはベネフィットをもたらす選択肢であることが示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 重要なリスク

BTK 阻害薬の前治療歴のある再発又は難治性 MCL に対してピルトブルチニブを投与する際、重篤な感染症、重篤な出血、並びに心房細動又は心房粗動が重要なリスクであると考えた。これらのリスクについて、リスク管理計画で潜在的なリスクとして管理し、リスク最小化として添付文書で注意喚起を記載する。

2.5.6.3.1.1 重篤な感染症

重篤な感染症は、MCL の疾患病態、年齢（高齢）、併用薬のリスク因子、又は前治療歴からくるリスク因子などと連動して、患者の病勢進行又は死亡率と潜在的に関連することから、重要なリスクと考えた。

ピルトブルチニブが投与された MCL では、重篤な日和見感染症、及び致死的な感染症が観察された。ピルトブルチニブ投与後に発現した感染症の多くは、治験担当医師の評価により、ピルトブルチニブとの因果関係がないと判断された。これは、これらの有害事象の発現又は重症度に

対し、被験者の原疾患又は併用薬によるリスク因子が、より重要な役割を果たしていることを示唆している。

感染症が発現した場合、ピルトブルチニブの休薬を必要とする被験者が多かったが、その多くは休薬後継続投与可能となり、減量を必要とした感染症を発現した被験者の割合はごくわずかであった。また、感染症により試験を中止した被験者は少数であった。

2.5.6.3.1.2 重篤な出血

重篤な出血は、致死的な転帰、重度の衰弱、又は後遺症を引き起こす可能性があることから、重要なリスクと考えた。出血は、血球減少症（血小板減少症を含む）を伴う原疾患、年齢（高齢）、及び合併症に対する抗凝固療法の使用などの因子などと連動し、この被験者集団で発現する可能性があった。

BTK 阻害薬の前治療歴のある再発又は難治性 MCL にピルトブルチニブを投与した時に発現した出血性事象の多くは、低グレードで非重篤な出血（表在性挫傷を含む）であったが、一部の被験者で重篤な出血が発現している。

2.5.6.3.1.3 心房細動又は心房粗動

ピルトブルチニブを投与された被験者での心房細動又は心房粗動の発現は少なかったが、心房細動又は心房粗動は BTK 阻害薬による治療法の既知の薬剤クラスエフェクトである可能性があったことから、ピルトブルチニブでも重要なリスクと考えた。このイベントの発現では、虚血や心血管障害の結果として生じる合併症や不良な転帰を避けるため、迅速な診断と介入が必要である。さらに、心房細動又は心房粗動の治療には継続的な抗凝固療法の使用が含まれる場合があるが、慢性的な抗凝固療法は前述の出血リスクを潜在的に高める可能性がある。

2.5.6.3.2 リスクに関連するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性

18001 試験では 725 例がピルトブルチニブの単剤療法で投与を受けた。ピルトブルチニブの安全性データベースのサイズ及び被験者の特性は、対象となる被験者集団での安全性プロファイルを適切に特徴づけるために十分と考えた。

人口統計学的特性に関する部分集団解析及びその他の部分集団解析を通じて、有害事象の発現に明らかな傾向の違いは認められなかった。18001 試験の OMTSAS でのピルトブルチニブの安全性解析では、試験に組み入れられたすべての腫瘍タイプの患者を通じてピルトブルチニブの良好な忍容性が示された。18001 試験では、対象となる被験者集団でのピルトブルチニブの全般的な安全性及び忍容性が確認された。

なお、日本人被験者を全体集団と比較して、安全性上の特筆すべき違いは認められていない。

2.5.6.3.3 リスク管理

ピルトブルチニブを安全に使用するための重要なリスクの情報は、添付文書に記載し、注意喚起を行う。ピルトブルチニブでのリスクは、既存の BTK 阻害薬でも認められている事象であり、対象となる集団では新規の事項ではないため、添付文書の記載以外のさらなるリスク最小化措置は必要ないと考えた。

2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価の概要

BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL では、生存期間が短いが、現在広く利用可能で有効な治療法はなく、アンメットメディカルニーズが残っている。ピルトブルチニブは、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL での治療法に大きな進歩をもたらす薬剤であることが示された。

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時の、IRC 評価による ORR は 56.9%（95% CI：44.0%～69.2%）であり、これは臨床的に意味がある結果であった。EU で再発性 MCL に対する薬剤として承認されているレナリドミド、ボルテゾミブ、及びテムシロリムスなどでは、BTK 阻害薬の治療歴のない MCL を対象とした単一群のデータとして、ORR はそれぞれ 28%、33%、及び 22%であり（Fisher et al. 2006; Hess et al. 2009; Goy et al. 2013）、ピルトブルチニブの有効性はこれらの既存薬剤の結果と比較しても臨床的に意味のあるものだと考えた。

対象集団にピルトブルチニブを投与した時の奏効までの時間は迅速であり、IRC 評価による TTR の中央値 1.84 ヵ月であった。これは投与開始後の初回の疾患評価時点までの期間と一致しており、ほとんどの奏効は投与開始後の初回の疾患評価時点で認められていた。

また、有効性の持続も認められ、追跡調査期間中（最初の奏効からの追跡調査期間中央値：9.1 ヵ月）には IRC 評価による DOR は中央値に到達しなかった（95% CI：8.31 ヵ月、NE）。また、OS も、OS の追跡調査期間中央値 16.46 ヵ月の J-PAS のカットオフ時点では、中央値に到達しなかった。12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の OS 率は、それぞれ 66.0%及び 58.9%であった。

このように、18001 試験で観察されたピルトブルチニブによる奏効の程度、持続性、並びに治療を受ける患者にとっての最終的なベネフィットである OS への寄与は、BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL でピルトブルチニブが意味のある臨床的有効性を示すことを十分に結論づけた。

18001 試験の有効性評価の対象集団は、共有結合型 BTK 阻害薬の前治療歴のある被験者であり、予後不良の特徴（sMIPI が Moderate 又は High、腫瘍サイズが大きい、及び多形性組織像など）のある被験者も含まれており、そのなかでも上述のような有効性の結果が示されたことは特に注目すべきであった。

18001 試験で確認されたピルトブルチニブ投与での重要なリスクは、重篤な感染症、重篤な出血、及び心房細動又は心房粗動であった。これらのリスクはクラスエフェクトに基づく可能性があるが、第 2.5.6.3.1 項に記載のとおり、適切なモニタリングのもと、添付文書に記載予定の用量調節基準に基づき必要に応じて休薬、減量、又は投与中止を行うことで管理可能であると考えた。既承認の BTK 阻害薬のクラスエフェクトに基づいたこれらの重要なリスクは、標的特異性が高い第二世代の BTK 阻害薬を投与された患者では発現割合が低い傾向にあるとされている（Owen et al. 2019; Pineda-Gayoso et al. 2020）。標的特異性の高さはピルトブルチニブの特徴の一つであり、18001 試験でもピルトブルチニブ投与時のこれらの事象の発現頻度や重症度の高い事象の発現頻度はいずれも低いことが示された。さらに、これらの重要なリスクは、既承認の BTK 阻害薬の使用経験のある医師には既知のものであり、医師らがこれらのリスクを管理するための十分な対応を行うことは可能であると考えた。

18001 試験でピルトブルチニブの投与を受けた被験者集団は、高齢者を多く含む（中央値：68 歳、最小値～最大値：27～95 歳）、前治療歴のライン数が多く疾患が進行しリスク因子を併発している被験者も多く含まれていた。18001 試験の被験者集団には、共有結合型の BTK 阻害薬による前治療を有害事象の発現により中止した被験者も多く含まれていたが、ピルトブルチニブを減量又は中止した被験者の割合は低かった。これらの結果からピルトブルチニブの高い忍容性が示唆され、ピルトブルチニブの頑健な安全性プロファイルの根拠の一つとなった。

対照薬とできる既承認薬の有無及び疾患特性などの様々な制限があり単一群デザインを選択したためこのデザインでは一般的な限界が伴うものではあるが、18001 試験ではピルトブルチニブの説得力のある ORR、DOR、及び OS が示され、ピルトブルチニブの好ましいベネフィットがより長期的に継続することも示された。また、ピルトブルチニブの良好な安全性及び忍容性が確認された。リスクと考えられた事象は BTK 阻害薬のクラスエフェクトとされているものであり、新たな安全性上の懸念となるものは認められていない。

全体として、共有結合型の BTK 阻害薬による前治療歴のある MCL では、ピルトブルチニブのベネフィット-リスクプロファイルは良好であった。ピルトブルチニブは、アンメットニーズのある重要な領域に、忍容性良好で有効な別の治療方法として新たな治療アプローチを提供できると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
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.	有
BRUKINSA® (zanabrutinib) United States Prescribing Information (USPI). BeiGene USA, Inc. 2019 (revised 2021).	有
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 April 28, 2023	有
CALQUENCE® (acalabrutinib) United States Prescribing Information (USPI). AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2017.	有
Cerrano M, Ruella M, Perales MA, et al. The advent of CAR T-cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: integrating research into clinical practice. *Front Immunol*. 2020;11:888. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00888. Accessed April 28, 2023	有
Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1175-1179. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv111. Accessed April 28, 2023	有
Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1256-1269. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5904. Accessed April 28, 2023	有
Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800. Accessed April 28, 2023	有
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-19-1135. Accessed April 28, 2023	有
Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1814-1828. https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1403602. Accessed April 28, 2023	有
ECIS - European Cancer Information System.https://ecis.jrc.ec.europa.eu. Accessed April 28, 2023	無
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019. Accessed April 28, 2023	有
Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):528-535. https://doi.org/10.1002/hon.2380. Accessed April 28, 2023	有
Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4867-4874. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9665. Accessed April 28, 2023	有
Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-2952. https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-531327. Accessed April 28, 2023	有
Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol*. 2009;20(3):520-525. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656. Accessed April 28, 2023	有

参考文献	文献添付の有無
Goy A, Besisik SK, Drach J, et al. 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. *Br J Haematol*. 2015;170(4):496-503. https://doi.org/10.1111/bjh.13456. Accessed April 28, 2023	有
Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3688-3695. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2835. Accessed April 28, 2023	有
Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822-3829. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977. Accessed April 28, 2023	有
Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER cancer statistics review, 1975-2018. *National Cancer Institute.* April 2021 (based on November 2020 SEER data submission). https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018. Accessed April 28, 2023	無
Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;183(4):578-587. https://doi.org/10.1111/bjh.15567. Accessed April 28, 2023	有
Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019;9(6):50. https://doi.org/10.1038/s41408-019-0209-5. Accessed April 28, 2023	有
Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. 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). *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1984-1992. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.133. Accessed April 28, 2023	有
Mangal N, Salem AH, Li M, et al. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):37-43. https://doi.org/10.1002/hon.2463. Accessed April 28, 2023	有
Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-1563. https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145. Accessed April 28, 2023	有
Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134-1143. https://doi.org/10.1182/blood.2020006965. Accessed April 28, 2023	有
McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684-688. https://doi.org/10.1111/bjh.16416. Accessed April 28, 2023	有
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. B-cell lymphomas (version 5.2021). https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0054. Accessed April 28, 2023	無
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (version 3.2022). https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0031. Accessed April 28, 2023	無
Owen C, Berinstein NL, Christofides A, et al. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e233-e240. https://doi.org/10.3747/co.26.4345. Accessed April 28, 2023	有
Pineda-Gayoso R, Alomar M, Lee DH, et al. Cardiovascular toxicities of Bruton's tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(8):67. https://doi.org/10.1007/s11864-020-00764-6. Accessed April 28, 2023	有
Rai S, Tanizawa Y, Cai Z, et al. Outcomes for recurrent mantle cell lymphoma post-Ibrutinib therapy; a retrospective cohort study from a Japanese administrative database.	有

参考文献	文献添付の有無
Adv Ther. 2022;39(10):4792-4807. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02258-3. Accessed April 28, 2023	
Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211-e214. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205229. Accessed April 28, 2023	有
Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1667-1678. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056. Accessed April 28, 2023	有
Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4216-4224. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3703. Accessed April 28, 2023	有
Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569. Accessed April 28, 2023	有
Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):319-331. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8. Accessed April 28, 2023	有
VELCADE® (bortezomib) United States Prescribing Information (USPI). Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Lexington, MA. 2003 (revised 2021).	有
Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(26):2482-2494. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201817. Accessed April 28, 2023	有
Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347. Accessed April 28, 2023	有
Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(11):2762-2766. https://doi.org/10.1038/s41375-019-0575-9. Accessed April 28, 2023	有
Wang Z, Wu Z, Liu Y, et al. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):53. https://doi.org/10.1186/s13045-017-0423-1. Accessed April 28, 2023	有
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. https://doi.org/10.1182/blood-2019-127674. Accessed April 28, 2023	有
Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836. Accessed April 28, 2023	有
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 April 28, 2023	有
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 April 28, 2023	有
Zhu J, Yang Y, Tao J, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia*. 2020;34(10):2576-2591. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0963-1. Accessed April 28, 2023	有
イムブルビカ®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 2023 年 2 月改訂版.	有
[日本血液学会] 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html. Accessed April 28, 2023	無