ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　有効性に関する臨床開発プログラムの概観 4
2.7.3.1.2　ピルトブルチニブの第 2 相推奨用量 4
2.7.3.1.3　18001 試験デザイン 4
2.7.3.1.4　有効性の主な評価項目 6
2.7.3.1.4.1　主要評価項目 6
2.7.3.1.4.2　副次評価項目 7
2.7.3.1.4.3　有効性評価項目の評価方法 7
2.7.3.1.5　有効性評価の統計手法 8
2.7.3.1.5.1　解析対象集団 8
2.7.3.1.5.1.1　J-PAS 9
2.7.3.1.5.1.2　G-PAS 10
2.7.3.1.5.1.3　J-MEAS 11
2.7.3.1.5.2　症例数の検討 11
2.7.3.1.5.2.1　J-PAS 11
2.7.3.1.5.2.2　G-PAS 12
2.7.3.1.5.2.3　J-MEAS 12
2.7.3.1.5.3　解析手法 12
2.7.3.1.6　COVID-19 世界的流行への対応及び有効性評価への影響 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1　被験者の背景情報 14
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 14
2.7.3.2.1.1.1　J-PAS の被験者の内訳 14
2.7.3.2.1.1.2　G-PAS の被験者の内訳 14
2.7.3.2.1.1.3　J-MEAS の被験者の内訳 14
2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.2.1　J-PAS の人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.2.2　G-PAS の人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.2.3　J-MEAS の人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.3　ベースラインでの疾患特性 21
2.7.3.2.1.3.1　J-PAS のベースラインでの疾患特性 21
2.7.3.2.1.3.2　G-PAS のベースラインでの疾患特性 21
2.7.3.2.1.3.3　J-MEAS のベースラインでの疾患特性 21
2.7.3.2.1.4　ベースライン時の前治療歴 25
2.7.3.2.1.4.1　J-PAS のベースライン時の前治療歴 25
2.7.3.2.1.4.2　G-PAS のベースライン時の前治療歴 25
2.7.3.2.1.4.3　J-MEAS のベースライン時の前治療歴 25
2.7.3.2.1.5　ピルトブルチニブの投与量 29
2.7.3.2.1.5.1　J-PAS のピルトブルチニブの投与量 29
2.7.3.2.1.5.2　G-PAS のピルトブルチニブの投与量 29
2.7.3.2.1.5.3　J-MEAS のピルトブルチニブの投与量 29
2.7.3.2.1.6　投与期間及び試験期間 31
2.7.3.2.1.6.1　J-PAS の投与期間及び試験期間 31
2.7.3.2.1.6.2　G-PAS の投与期間及び試験期間 31
2.7.3.2.1.6.3　J-MEAS の投与期間及び試験期間 31
2.7.3.2.2　有効性の結果 33
2.7.3.2.2.1　主たる解析結果 33

2.7.3.2.2.1.1　ORR 33
2.7.3.2.2.1.1.1　J-PAS の ORR 33
2.7.3.2.2.1.1.2　G-PAS の ORR 33
2.7.3.2.2.1.1.3　J-MEAS の ORR 33
2.7.3.2.2.1.2　DOR 38
2.7.3.2.2.1.2.1　J-PAS の DOR 38
2.7.3.2.2.1.2.2　G-PAS の DOR 38
2.7.3.2.2.1.3　TTR 及び TTBR 44
2.7.3.2.2.1.3.1　J-PAS の TTR 及び TTBR 44
2.7.3.2.2.1.3.2　G-PAS の TTR 及び TTBR 44
2.7.3.2.2.1.4　PFS 45
2.7.3.2.2.1.4.1　J-PAS の PFS 45
2.7.3.2.2.1.4.2　G-PAS の PFS 46
2.7.3.2.2.1.5　OS 50
2.7.3.2.2.1.5.1　J-PAS の OS 50
2.7.3.2.2.1.5.2　G-PAS の OS 50
2.7.3.2.2.2　部分集団解析 53
2.7.3.2.2.2.1　人口統計学的特性ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR 53
2.7.3.2.2.2.1.1　J-PAS の人口統計学的特性ごとの ORR 及び DOR の部分集団解析 53
2.7.3.2.2.2.1.2　G-PAS の人口統計学的特性ごとの ORR 及び DOR の部分集団解析 55
2.7.3.2.2.2.2　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR 57
2.7.3.2.2.2.2.1　J-PAS の疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR 57
2.7.3.2.2.2.2.2　G-PAS の疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR 63
2.7.3.2.2.2.3　第 2 相パートの感度分析（G-PAS） 68
2.7.3.2.2.3　G-PAS の補助的解析対象集団での解析 70
2.7.3.2.2.3.1　ORR（G-PAS 補助的解析対象集団） 70
2.7.3.2.2.3.2　DOR（G-PAS 補助的解析対象集団） 71
2.7.3.2.2.3.3　PFS（G-PAS 補助的解析対象集団） 73
2.7.3.2.2.3.4　OS（G-PAS 補助的解析対象集団） 75
2.7.3.2.2.4　日本人被験者での有効性の結果 76
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 78
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 79
2.7.3.6　参考文献 80

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

略語	定義
BCL2	B-cell lymphoma 2 protein
BOR	最良総合効果（best overall response）
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）
CI	信頼区間（confidence interval）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
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）
CYP	シトクローム P450（cytochrome P450）
DOR	奏効期間（duration of response）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EU	欧州連合（European Union）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
G-PAS	Global-Primary Analysis Set
IC_{50}	50%阻害濃度（drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect）
IC_{90}	90%阻害濃度（drug concentration that produces 90% of maximum inhibitory effect）
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）
iwCLL	international workshop on CLL
J-MEAS	Japan-MCL Efficacy Analysis Set
J-PAS	Japan-Primary Analysis Set
LDi	最長径（longest diameter）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MRI	磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
MSAS	MCL Safety Analysis Set
NE	評価不能（not estimable）
NHL	非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin lymphoma）
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
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）
PR	部分奏効（partial response）
QD	1 日 1 回（once daily）
RP2D	第 2 相推奨用量（recommended phase 2 dose）
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）
SCT	幹細胞移植（stem cell transplantation）
SD	安定（stable disease）

略語	定義
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
sMIPI	simplified MCL international prognostic index
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）

試験名一覧

略号	試験名	
18001	LOXO-BTK-18001	J2N-OX-JZNA

2.7.3.1　背景及び概観

本項（第 2.7.3 項）では、18001 試験で評価した、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臨床的有効性の概要を示す。

2.7.3.1.1　有効性に関する臨床開発プログラムの概観

臨床的有効性の解析は、18001 試験のデータに基づき実施した。解析は、3 回のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータに基づき行った（第 2.7.3.1.5.1 項）。

日本の申請で有効性の主要解析に用いるデータカットオフの時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、前治療歴のある多様な B 細胞性悪性腫瘍の被験者 618 例がピルトブルチニブの投与を受けた。そのうちの 134 例が MCL 患者であった。618 例の被験者は、オーストラリア、イタリア、ポーランド、英国、及び米国等で組み入れられていた。有効性の主たる解析は、J-PAS の 65 例に対して実施した（第 2.7.3.1.5.1.1 項）。

2.7.3.1.2　ピルトブルチニブの第 2 相推奨用量

18001 試験第 1 相の用量漸増パート及び用量拡大パートから得られた、安全性及び PK のデータから、ピルトブルチニブの RP2D を 200 mg QD と設定した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v[redacted]）。18001 試験の第 2 相パートは、RP2D に基づき開始した。18001 試験に組み入れられた被験者（第 1 相パートと第 2 相パートを含む）の 86.2%（533/618 例）が、開始用量としてピルトブルチニブ 200 mg QD の投与を受けた。

なお、J-MEAS に含まれる日本人被験者は 8 例全例が、開始用量として RP2D のピルトブルチニブ 200 mg QD の投与を受けた。

2.7.3.1.3　18001 試験デザイン

18001 試験は、BTK 阻害薬に抵抗性又は不耐容の、MCL を含む B 細胞性 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、多施設共同試験であった。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 試験の第 1 相パートの主要目的及び副次目的は以下のとおりであった。

主要目的	ピルトブルチニブの MTD 及び RP2D を決定すること
副次目的	ピルトブルチニブの以下の評価をすること ● 安全性及び忍容性 ● PK プロファイル ● 治験担当医師評価による抗腫瘍活性（ORR）

18001 試験の第 2 相パートの主要目的及び副次目的は以下の通りであった。

主要目的	IRC 評価による ORR に基づいて、ピルトブルチニブの抗腫瘍活性を評価すること
副次目的	ピルトブルチニブの以下の評価をすること ● 治験担当医師評価による ORR ● IRC 評価及び治験担当医師評価による BOR ● IRC 評価及び治験担当医師評価による DOR ● IRC 評価及び治験担当医師評価による PFS ● OS ● 安全性及び忍容性 ● PK プロファイル

18001 試験には多様な B 細胞性悪性腫瘍の被験者が組み入れられたため、抗腫瘍活性の有効性基準は腫瘍の種類ごとに設定した。MCL を含む NHL では Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）を使用し、CLL/SLL では iwCLL を使用した。なお、有効性評価項目の統計学的アプローチは第 2.7.3.1.5 項に示した。

第 1 相の用量拡大パート及び第 2 相パートの疾患特性別コホートの対象被験者概要を表 2.7.3.1-1 に示した。第 1 相の用量拡大パートでは、同一被験者での用量漸増を可能とし、25～300 mg QD の範囲で用量を漸増して評価した。安全性が確認された用量レベルでは、PK、及び予備的な有効性を検討した。その後、特定された RP2D（200 mg QD）を用いて、第 2 相パートを開始した。

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が、18001 試験 治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR）で結果の参照が可能である。

表 2.7.3.1-1 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	NHL 又は CLL/SLL （ピルトブルチニブを 25、50、100、150、200、250、又は 300 mg QD で投与）
第 2 相：ピルトブルチニブ単剤療法	
コホート 1	BTK 阻害薬の前治療歴のある非芽球様細胞性 MCL
コホート 2	BTK 阻害薬を含む 2 ライン以上の治療による前治療歴のある CLL/SLL
コホート 3	前治療歴のない CLL/SLL
コホート 4	前治療歴があるが BTK 阻害薬による治療歴のない CLL/SLL
コホート 5	BTK 阻害薬の前治療歴のある WM
コホート 6	BTK 阻害薬の前治療歴のある MZL
コホート 7	分類不能な被験者 （上記コホート 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）
第 1b 相*：ピルトブルチニブ併用療法パート	
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 leukemia/small lymphocytic lymphoma; CNS = central nervous system; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; WM = Waldenstrom macroglobinemia.

* 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。

2.7.3.1.4 有効性の主な評価項目

以下の第 2.7.3.1.4.1 項～第 2.7.3.1.4.3 項に示す評価項目は、IRC による評価を臨床的有効性の解析の主たる評価とし、治験担当医師による評価を補助的な評価とした。詳細は、MCL SCE SAP（第 5.3.5.2.1 項 SCE SAP v[redacted]）で定義した。

2.7.3.1.4.1 主要評価項目

主要評価項目は、IRC 評価による ORR とした。

ORR は、悪性リンパ腫の Lugano 治療効果判定基準（CR、PR、反応なし又は安定、又は進行のいずれかの判定となる）（Cheson et al. 2014）を用い、BOR が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。

BOR は、各被験者で以下のいずれかの期間のうち最も早い時点までに記録された最良の効果判定と定義した。

- ピルトブルチニブの初回投与時から、データカットオフ日まで

- ピルトブルチニブの初回投与時から、原疾患の増悪の記録日まで
- ピルトブルチニブの初回投与時から、次治療の開始日まで

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）。

2.7.3.1.4.2 副次評価項目

副次評価項目は、以下のとおりとした。

- 治験担当医師評価による ORR
- IRC 評価及び治験担当医師評価による BOR
- IRC 評価及び治験担当医師評価による DOR
- IRC 評価及び治験担当医師評価による TTR
- IRC 評価及び治験担当医師評価による TTBR
- IRC 評価及び治験担当医師評価による PFS
- OS

2.7.3.1.4.3 有効性評価項目の評価方法

有効性は、臨床検査、臨床データ、及び X 線画像診断を用いて、疾患ごとの有効性基準により評価した。

X 線画像診断を用いた疾患評価として、PET スキャン実施の有無と関係なく、CT スキャンを行った。CT スキャンが禁忌の被験者では、MRI を代用した。ベースラインの画像診断は、胸部、腹部、骨盤、及びその他の疾患病変を伴う領域（頸部、頭部、又は四肢など）を対象に、サイクル[1]1 Day 1 の前の 28 日間のスクリーニング期間中に実施した。ベースライン後の画像診断は、胸部、腹部、骨盤、及びベースライン時に疾患病変が認められたすべての領域で実施した。ベースライン後の画像診断は、ベースライン時の画像評価と同じ方法を用いて、以下の頻度で実施した。

- サイクル 3 Day 1 からサイクル 12 の終わりまでは、8 週間ごと
- サイクル 13 Day 1 から 1 年間は、12 週間ごと
- 投与開始より 1 年経過後から、PD、同意撤回、又は新たな抗がん療法の開始のタイミングまでは、6 サイクルごと

さらに、治験担当医師は、初回の効果判定をサイクル 2 Day 1 に実施できることとした。そこで PR 以上の効果が認められた場合は、その初回の効果判定の 4 週間後に抗腫瘍効果の確定評価を行った。

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

すべての評価用画像を中央の施設に収集し、中央の判定員が評価できるように保管した。

MCL のうちスクリーニング時に血球減少症の事象が認められた被験者では、スクリーニング時に骨髄の穿刺吸引及び生検を実施した。ベースライン時に骨髄浸潤が認められた被験者では、CR 確認に X 線撮影だけでなく骨髄サンプルでの評価も必要とした。同様に、ベースライン時に消化管浸潤が認められた被験者では、CR 確認に消化管の内視鏡検査も必要とした。

2.7.3.1.5 有効性評価の統計手法

日本の申請では、J-PAS に基づく有効性評価を主解析として行った。

J-PAS は 18001 試験 治験実施計画書 第[redacted]版（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v[redacted]）で定義した。J-PAS での解析及び日本人集団である J-MEAS の解析については、J-SAP（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）で規定した。SAP は、ICH E9 ガイドライン（Guidance for Industry: Statistical Principles for Clinical Trials、1998 年 2 月）（US FDA 1998）及び米国 FDA Guidance for Industry（Integrated Summary of Effectiveness 及び Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics）を含める規制当局の重要なガイダンスで推奨された概要を検討し作成した。

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

本項では、主解析の J-PAS の結果を含む、以下の複数の解析対象集団での有効性の結果を示した。

- J-PAS（主解析）
- G-PAS
- J-MEAS

18001 試験の各解析対象集団の対象プロファイル及び被験者数などの概要を表 2.7.3.1-2 に示した。詳細をそれぞれ第 2.7.3.1.5.1.1 項、第 2.7.3.1.5.1.2 項、及び第 2.7.3.1.5.1.3 項で説明する。

表 2.7.3.1-2　3 つの解析対象集団の対象プロファイル（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

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 への浸潤が認めなれていない	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。

2.7.3.1.5.1.1　J-PAS

日本の承認申請では、18001 試験の中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）以前に作成された治験実施計画書 第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v[redacted]）に基づき、第 1 相パートに登録され、かつ第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たす被験者、もしくは第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた被験者のうち、最初の 65 例（投与開始順）を日本の申請の PAS（J-PAS）と設定し、有効性の主解析を実施した（表 2.7.3.1-2）。J-PAS のデータカットオフは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

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 以外の被験者を含む）33 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 の被験者 32 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 相パートでピルトブルチニブの治療を開始した、第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たした被験者の有効性データは、第 2 相パートのコホート 1 から試験に組み入れられた被験者の有効性データと併合し、J-PAS として解析を行った。

G-PAS は米国及び欧州での申請の有効性の主要解析対象集団であり、J-PAS とはわずかに異なる集団を解析対象としている。具体的には、J-PAS は非芽球様細胞性 MCL のみを対象としてい

るのに対し、G-PAS は芽球様細胞性及び非芽球様細胞性 MCL を対象としている。つまり、J-PAS には第 2 相パートのコホート 1 の被験者のみが含まれるのに対し、G-PAS には第 2 相パートのコホート 1 の被験者と第 2 相パートコホート 7 の一部の被験者（芽球様細胞性 MCL の被験者）が含まれた（表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2）。

J-PAS の解析方針を、本データカットオフのデータ固定（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、J-SAP（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）に定めた。J-SAP は、US 及び EU での申請に用いる有効性解析の SAP の[redacted]版である MCL SCE SAP 第[redacted]版（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE SAP v[redacted]）に準じ、日本の申請に必要な解析を追加する形で作成した。

2.7.3.1.5.1.2 G-PAS

G-PAS は MCL SCE SAP 第[redacted]版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE SAP v[redacted]）で定義され、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、J-PAS のデータカットオフの[redacted]であった。

G-PAS には、ピルトブルチニブの開始用量にかかわらず、第 1 相パート又は第 2 相パートのいずれかに組み入れられ、BTK 阻害薬の前治療歴がある芽球様細胞性及び非芽球様細胞性 MCL の最初の 90 例が含まれた（表 2.7.3.1-2）。前述の通り、G-PAS の対象集団は、J-PAS の対象集団に、コホート 7 のうちの芽球様細胞性 MCL を追加した集団である。

G-PAS の有効性解析の結果を裏付けるための補助的解析として、追跡調査時間がより短い MCL（SAS1、46 例）、G-PAS の定義とは部分的に異なる疾患特性の MCL（SAS2、14 例）、又は BTK 阻害薬による治療歴のない MCL（SAS3、14 例）をそれぞれ対象にした 3 つの解析を実施した（表 2.7.3.1-3）。SAS1、SAS2、及び SAS3 は、MCL SCE SAP 第[redacted]版（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE SAP v[redacted]）で定義した。

また、第 1 相パートと第 2 相パートを併合したデータでのパートによるデータの不均一の有無を確認する目的で、感度分析も実施した。G-PAS の全体集団（90 例）と、G-PAS の中で第 2 相パートに組み入れられた被験者（G-PAS 第 2 相パート解析対象集団、56 例）との間の、ORR 及び DOR の差の有無を評価した（第 2.7.3.2.2.2.3 項）。

表 2.7.3.1-3 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	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
* 90 例目までの被験者は G-PAS 被験者である

2.7.3.1.5.1.3 J-MEAS

J-PAS に基づく有効性の主解析に日本人が含まれないことから、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を対象とした追加解析を実施した。J-MEAS の解析方針は、J-SAP（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）に定めた。第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた既存の BTK 阻害薬の治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL のうちの、日本人被験者の最初の 8 例（投与開始順）を J-MEAS の対象被験者とした（表 2.7.3.1-2）。

有効性の主要解析である J-PAS の対象集団と日本人集団での結果で一貫した評価を行うために、J-MEAS を対象とした解析のデータカットオフは、ピルトブルチニブを少なくとも 1 回投与後に、1 回以上の画像評価が実施され、ORR の評価に十分なデータが得られた時点で実施するものとした。J-MEAS のデータカットオフは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

なお、J-SAP に規定したとおり、以下 2 つの基準のいずれかを満たした被験者は J-MEAS から除外した。既存の BTK 阻害薬の治療歴を有する日本人 MCL 被験者のうち、この条件に該当し J-MEAS から除外された被験者は 3 例であった。

- MCL SCE SAP 第[redacted]版で規定したカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でベースライン後の疾患評価が 1 回以上実施されていた被験者
- ベースライン後の疾患評価が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降であり、その結果を J-SAP 第[redacted]版の最終化前に治験依頼者が確認可能であった被験者

J-MEAS では、以下の評価項目の結果を要約した。

- IRC 評価による ORR 及び BOR
- 治験担当医師評価による ORR 及び BOR
- IRC 評価による腫瘍量の最良変化の waterfall plot

また、その他の有効性の評価項目について一覧表を作成した。

J-MEAS の ORR の点推定値が、主解析と同様の閾値 ORR 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。

なお、治験担当医師評価による腫瘍量の最良変化の waterfall plot 及び治験担当医師評価による投与期間及び腫瘍縮小効果の swimmer's plot は、本項に含めないが、18001 試験 治験総括報告書（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden）で参照が可能である。

2.7.3.1.5.2 症例数の検討

2.7.3.1.5.2.1 J-PAS

18001 試験のコホート 1 の 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。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。

BTK 阻害薬の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では、ORR は 20～30%と報告されている（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］）。一方で、これらの薬剤を、J-PAS と類似の条件である BTK 阻害薬による前治療に抵抗性を示した MCL 集団へ投

与したときの、有効性に関するデータはまだ公表されていないため、18001 試験で直接参考にできる ORR 値は公表データからは得られていない。そのため、BTK 阻害薬の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試験で報告されている ORR の下限値 20%を上回れば臨床的に意味のある有効性といえると考えた。ORR の点推定値が 32%以上のとき、Clopper-Pearson 法による 95% CI の下限は 20%を超える。

なお、J-PAS 65 例の内訳は、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 J-PAS に含まれた被験者が 32 例と、第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた被験者が 33 例であった（表 2.7.3.1-1）。

2.7.3.1.5.2.2　G-PAS

J-PAS の症例数の検討と同様に、BTK 阻害薬の前治療歴のある MCL にピルトブルチニブが投与されたときの真の ORR は 40%以上になると仮説を立てた。FDA との申請前相談で、被験者数の追加を推奨する助言を受け、G-PAS の症例数を 90 例へ増やした。

2.7.3.1.5.2.3　J-MEAS

18001 試験の第 2 相パートのコホート 1 で 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。

奏効者数が二項分布に従うと仮定した場合、J-MEAS の症例数を 8 例とすると、ORR の点推定値が 20%を超える（奏効者数が 2 例以上となる）確率として約 89.4%を担保することができる（表 2.7.3.1-4）。

表 2.7.3.1-4　日本人症例数と ORR の点推定値

日本人 症例数	ORRの点推定値が20%を超えるために必要な奏効例数	ORRの点推定値が20%を超える確率（%）
10	>= 3	83.3
9	>= 2	92.9
8	>= 2	89.4
7	>= 2	84.1
6	>= 2	76.7

略語：ORR = overall response rate

2.7.3.1.5.3　解析手法

解析手法の詳細は MCL SCE SAP（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE SAP v[redacted]）及び J-SAP（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]）に示した。以下に簡単に要約した。

被験者の特性の解析	被験者の内訳、人口統計学的特性、及び疾患種別や前治療歴などのベースライン特性は、要約統計量で示した。
有効性の解析	有効性の主な評価項目（第 2.7.3.1.4 項）の解析は、J-PAS、G-PAS、J-MEAS、及び SAS1～SAS3 を対象に実施した。

2.7.3.1.6 COVID-19 世界的流行への対応及び有効性評価への影響

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。継続的な治験実施施設とのコミュニケーション、必要に応じて COVID-19 に対応するための治験実施計画書補遺（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol Addendum v[redacted] 及び Addendum v[redacted]）の作成などの対処を行うことで、登録の回復を促進した。

18001 試験の欠測値、来院間隔の変化、又は中止のデータからは、有効性の評価項目の結果に COVID-19 が影響を及ぼすと予測される明らかな傾向は認められなかった。

また、安全性評価で用いた MCL の解析対象集団である MSAS[2]（第 2.7.4.1.1.2.2.1 項）でのデータでは、統合語『COVID-19』（SMQ「COVID-19」に含まれる PT すべてを対象とする）として発現割合を評価したところ、統合語『COVID-19』に該当する有害事象が発現した被験者数は 164 例中 10 例（6.1%）であった。このように 18001 試験で COVID-19 に罹患した MCL の例数は少なく、MCL 全体並びに J-PAS での有効性評価に大きく影響したとは考えにくかった。

[2] MSAS は、データカットオフが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、被験者数は 164 例である。J-PAS は、データカットオフが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、被験者数は 65 例である。MSAS と J-PAS の対象被験者の条件には相違点もある（J-PAS 説明：第 2.7.3.1.5.1.1 項及び J-SAP［第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 J-SAP v[redacted]］、MSAS 説明：第 2.7.4.1.1.2.2.1 項及び SCS-SAP［第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS-SAP v[redacted]］）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項（第 2.7.3.2 項）では、18001 試験の J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS の被験者集団の結果を示す。

2.7.3.2.1 被験者の背景情報

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

3 つのデータセットの被験者の内訳の要約を表 2.7.3.2-1 に示した。

2.7.3.2.1.1.1 J-PAS の被験者の内訳

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

J-PAS 65 例のうち、20 例（30.8%）はデータカットオフ時点でピルトブルチニブの投与を継続していた（表 2.7.3.2-1）。J-PAS のうちの 45 例（69.2%）は、ピルトブルチニブの投与を中止した。

J-PAS で最も多く認められたピルトブルチニブの投与中止理由は病勢進行（44.6%）であり、次いで有害事象（13.8%）であった。

2.7.3.2.1.1.2 G-PAS の被験者の内訳

G-PAS には、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 90 例が含まれた。

G-PAS 90 例のうち、18 例（20.0%）はデータカットオフ時点で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（表 2.7.3.2-1）。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。

また、G-PAS のデータカットオフ時点では、ピルトブルチニブを単剤で 1 回以上投与された全 MCL 164 例のうち、55 例（33.5%）はピルトブルチニブ投与継続中であり、その内訳は G-PAS 18 例（20.0%）、SAS1 22 例（47.8%）、SAS2 5 例（35.7%）、及び SAS3 4 例（28.6%）であった。

2.7.3.2.1.1.3 J-MEAS の被験者の内訳

J-MEAS には 8 例が含まれた。

J-MEAS では、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でピルトブルチニブ投与が継続中の被験者の割合は 25%（2/8 例）であり、J-PAS（30.8%）と G-PAS（20.0%）と類似していた。J-MEAS でピルトブルチニブを投与中止した被験者の中止理由は全例が病勢進行であった。J-MEAS のカットオフ時点の状況の内訳は J-PAS と比較して特筆すべき大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.2-1）。

J-MEAS データカットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全日本人 MCL（J-MEAS 対象被験者を含む）は、12 例であった。

表 2.7.3.2-1　被験者の内訳（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS	G-PAS	SAS1	SAS2	SAS3	MCL Total[*1]	J-MEAS	Japanese MCL Total[*2]
Data Cut off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Pirtobrutinib Treatment status, n (%)								
Subjects Treated [n of Japanese]	65 [0]	90 [2]	46 [7]	14 [0]	14 [1]	164 [16]	8 [8]	12 [12]
Subjects continuing to receive pirtobrutinib	20 (30.8)	18 (20.0)	22 (47.8)	5 (35.7)	10 (71.4)	55 (33.5)	2 (25.0)	3 (25.0)
Subjects discontinued from pirtobrutinib treatment	45 (69.2)	72 (80.0)	24 (52.2)	9 (64.3)	4 (28.6)	109 (66.5)	6 (75.0)	9 (75.0)
Progressive disease	29 (44.6)	49 (54.4)	20 (43.5)	7 (50.0)	2 (14.3)	78 (47.6)	6 (75.0)	8 (66.7)
Adverse events	9 (13.8)	11 (12.2)	1 (2.2)	0	1 (7.1)	13 (7.9)	0	1 (8.3)
Requirement for alternative treatment in the opinion of the Investigator	2 (3.1)	3 (3.3)	0	1 (7.1)	0	4 (2.4)	0	0
Withdrawal of consent by the patient	1 (1.5)	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.8)	0	0
Death	3 (4.6)	5 (5.6)	2 (4.3)	0	0	7 (4.3)	0	0
Other	1 (1.5)	2 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (7.1)	4 (2.4)	0	0
Study Status, n (%)								
Subjects still on study	38 (58.5)	46 (51.1)	33 (71.7)	9 (64.3)	12 (85.7)	100 (61.0)	6 (75.0)	7 (58.3)
Subjects discontinued study	27 (41.5)	44 (48.9)	13 (28.3)	5 (35.7)	2 (14.3)	64 (39.0)	2 (25.0)	5 (41.7)
Withdrawal of consent	4 (6.2)	9 (10.0)	3 (6.5)	2 (14.3)	1 (7.1)	15 (9.1)	1 (12.5)	1 (8.3)
Death	20 (30.8)	30 (33.3)	9 (19.6)	3 (21.4)	1 (7.1)	43 (26.2)	1 (12.5)	4 (33.3)
Other	3 (4.6)	5 (5.6)	1 (2.2)	0	0	6 (3.7)	0	0

Abbreviations: n = number of participants in the specified category.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.1 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.1.2 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.1

2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3 に示した。

2.7.3.2.1.2.1　J-PAS の人口統計学的特性

J-PAS での年齢の中央値（最小値～最大値）は 69.0 歳（50～87 歳）であり、最も割合が高い年齢区分は 65～74 歳（44.6%）であった。被験者の多くは男性（81.5%）であった。J-PAS での体重の中央値（最小値～最大値）は 78.2 kg（47.9～149.5 kg）であった（表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3）。

J-PAS では、被験者の多くは米国で組み入れられた（51/65 例、78.5%）。欧州では 13.8%、オーストラリアでは 7.7%が組み入れられ、アジアでの組入れは 0%であった（表 2.7.3.2-3）。

2.7.3.2.1.2.2　G-PAS の人口統計学的特性

J-PAS、G-PAS、G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1～SAS3）、及び全 MCL 集団での人口統計学的特性に、臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3）。日本と韓国の医療機関の試験開始時期の影響で、アジア人被験者の割合は、G-PAS（3.3%）よりも SAS1（21.7%）の方が高かった（表 2.7.3.2-3）。

2.7.3.2.1.2.3　J-MEAS の人口統計学的特性

J-MEAS は日本人のみの集団である。J-MEAS の人口統計学的特性は、人種、並びに人種に関連する身長及び体重を除き、J-PAS と比較して大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　人口統計学的特性–解析対象集団ごとの MCL（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Age at Enrollment (years)								
Median	69.0	70.0	72.0	66.5	67.0	70.0	70.5	74.0
Range	50, 87	46, 87	54, 88	50, 85	60, 86	46, 88	60, 78	60, 88
Categorical age (years)								
< 50	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
50 to < 65	18 (27.7)	23 (25.6)	11 (23.9)	6 (42.9)	6 (42.9)	46 (28.0)	3 (37.5)	3 (25.0)
65 to < 75	29 (44.6)	39 (43.3)	21 (45.7)	4 (28.6)	6 (42.9)	70 (42.7)	3 (37.5)	4 (33.3)
75 to < 85	15 (23.1)	24 (26.7)	11 (23.9)	3 (21.4)	1 (7.1)	39 (23.8)	2 (25.0)	4 (33.3)
≥ 85	3 (4.6)	3 (3.3)	3 (6.5)	1 (7.1)	1 (7.1)	8 (4.9)	0	1 (8.3)
Sex, n (%)								
Male	53 (81.5)	72 (80.0)	34 (73.9)	12 (85.7)	10 (71.4)	128 (78.0)	7 (87.5)	10 (83.3)
Female	12 (18.5)	18 (20.0)	12 (26.1)	2 (14.3)	4 (28.6)	36 (22.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
Race, n (%)								
American Indian or Alaskan Native	0	0	2 (4.3)	0	0	2 (1.2)	0	0
Asian	1 (1.5)	6 (6.7)	11 (23.9)	1 (7.1)	2 (14.3)	20 (12.2)	8 (100.0)	12 (100.0)
Black or African American	1 (1.5)	1 (1.1)	1 (2.2)	1 (7.1)	0	3 (1.8)	0	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
White	59 (90.8)	76 (84.4)	32 (69.6)	12 (85.7)	9 (64.3)	129 (78.7)	0	0

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Other	4 (6.2)	7 (7.8)	0	0	3 (21.4)	10 (6.1)	0	0
Height (cm)								
Median	172.7	172.70	168.93	173.18	166.70	170.00	165.45	164.35
Range	146.2, 193.0	146.2, 193.0	146.0, 188.2	166.0, 190.0	150.8, 180.0	146.0, 193.0	154.6, 170.7	152.2, 171.2
Weight (kg)								
Median	78.2	78.10	69.50	81.15	76.80	76.70	65.90	65.90
Range	47.9, 149.5	46.6, 149.5	40.0, 120.0	66.0, 103.7	51.6, 105.3	40.0, 149.5	40.0, 80.2	40.0, 80.2

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.2 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.2.1 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.3

表 2.7.3.2-3　組み入れ地域ごとの人口統計学的特性（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Region, n (%)								
North America	51 (78.5)	68 (75.6)	19 (41.3)	11 (78.6)	5 (35.7)	103 (62.8)	0	0
United States	51 (78.5)	68 (75.6)	19 (41.3)	11 (78.6)	5 (35.7)	103 (62.8)	0	0
Europe	9 (13.8)	13 (14.4)	14 (30.4)	2 (14.3)	7 (50.0)	36 (22.0)	0	0
France	0	1 (1.1)	0	0	3 (21.4)	4 (2.4)	0	0
Italy	1 (1.5)	3 (3.3)	5 (10.9)	0	0	8 (4.9)	0	0
Poland	4 (6.2)	4 (4.4)	5 (10.9)	0	3 (21.4)	12 (7.3)	0	0
United Kingdom	4 (6.2)	5 (5.6)	4 (8.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	12 (7.3)	0	0
Australia	5 (7.7)	6 (6.7)	3 (6.5)	0	0	9 (5.5)	0	0
Asia	0	3 (3.3)	10 (21.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	16 (9.8)	8 (100.0)	12 (100.0)
Japan	0	2 (2.2)	7 (15.2)	0	1 (7.1)	10 (6.1)	8 (100.0)	12 (100.0)
South Korea	0	1 (1.1)	3 (6.5)	1 (7.1)	1 (7.1)	6 (3.7)	0	0

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.2 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.1.1 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.3

2.7.3.2.1.3　ベースラインでの疾患特性

ベースラインでの疾患特性の要約を、表 2.7.3.2-4 に示した。

2.7.3.2.1.3.1　J-PAS のベースラインでの疾患特性

J-PAS の被験者の多くは、ベースラインの ECOG PS スコアが 0（70.8%）又は 1（27.7%）であった。ベースラインの sMIPI では、intermediate に分類される被験者が最も多く（50.8%）、high と low に分類される被験者の割合は同じであった（いずれも 24.6%）。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 に分類された被験者が最も多かった（80.0%）。

ベースライン時、腫瘍の大きさが 5 cm 以上の被験者は 24.6%であった。リンパ節外病変が 35.4%で、骨髄浸潤が 52.3%で、消化管浸潤が 6.2%で認められた。

MCL の組織型では、95.4%が古典性及び白血病性に、4.6%が多形性に分類された。

J-PAS では、疾患の診断からピルトブルチニブの投与開始までの期間の中央値は 73.0 ヵ月であった。ピルトブルチニブの投与開始までの期間の長さは、被験者が受けた複数の治療法を反映していると考えられた。J-PAS での期間は G-PAS 及び全 MCL 集団での期間（70.34 ヵ月及び 72.38 ヵ月）と類似していた。

2.7.3.2.1.3.2　G-PAS のベースラインでの疾患特性

G-PAS では、芽球様細胞性 MCL の被験者 8 例（8.9%）が組み入れられた。J-PAS では芽球様細胞性 MCL が組み入れられていなかったことから、ベースラインでの疾患特性として MCL の組織型の分類に J-PAS と G-PAS で違いが認められた。それ以外の G-PAS の疾患特性は、J-PAS と大きな違いが認められなかった。また、G-PAS の被験者での疾患特性は全 MCL 集団と同様であった（表 2.7.3.2-4）。

2.7.3.2.1.3.3　J-MEAS のベースラインでの疾患特性

J-MEAS のベースラインでの疾患特性は、ECOG PS スコア及び疾患の診断からピルトブルチニブの投与開始までの期間を除き、J-PAS のベースラインでの疾患特性と比較して大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.2-4）。疾患の診断からピルトブルチニブの投与開始までの期間は、J-PAS 及び G-PAS では期間の中央値が 73.0 及び 70.34 ヵ月であったのに対し、J-MEAS は 107.5 ヵ月であり、より期間が長い傾向にあった。ECOG PS スコアは、J-PAS 及び G-PAS では 0 が多かったのに対し、J-MEAS では、0 が 25%、1 が 75%であり、1 の方が多く、スコアが高い傾向にあった。

表 2.7.3.2-4　ベースラインでの疾患特性（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
ECOG Performance Status Score at Baseline, n (%)								
0	46 (70.8)	61 (67.8)	20 (43.5)	11 (78.6)	5 (35.7)	97 (59.1)	2 (25.0)	5 (41.7)
1	18 (27.7)	28 (31.1)	24 (52.2)	3 (21.4)	8 (57.1)	63 (38.4)	6 (75.0)	7 (58.3)
2	1 (1.5)	1 (1.1)	2 (4.3)	0	1 (7.1)	4 (2.4)	0	0
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Pirtobrutinib Dose (months)								
n	65	89	46	14	14	163	8	12
Median	73.0	70.34	70.83	82.38	61.22	72.38	107.5	99.2
Min, Max	4.5, 182.5	4.5, 183.7	6.6, 209.6	22.6, 199.1	10.0, 159.2	4.5, 209.6	21.3, 209.6	14.4, 209.6
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)								
Stage I	2 (3.1)	4 (4.4)	0	0	0	4 (2.4)	0	0
Stage II	4 (6.2)	7 (7.8)	4 (8.7)	0	0	11 (6.7)	0	1 (8.3)
Stage III	6 (9.2)	8 (8.9)	6 (13.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	22 (13.4)	0	0
Stage IV	52 (80.0)	69 (76.7)	35 (76.1)	13 (92.9)	7 (50.0)	124 (75.6)	7 (87.5)	10 (83.3)
Missing	1 (1.5)	2 (2.2)	1 (2.2)	0	0	3 (1.8)	1 (12.5)	1 (8.3)
sMIPI Score, n (%)								
Low Risk	16 (24.6)	20 (22.2)	5 (10.9)	4 (28.6)	3 (21.4)	32 (19.5)	1 (12.5)	1 (8.3)
Intermediate Risk	33 (50.8)	50 (55.6)	26 (56.5)	3 (21.4)	5 (35.7)	84 (51.2)	6 (75.0)	8 (66.7)
High Risk	16 (24.6)	20 (22.2)	15 (32.6)	7 (50.0)	6 (42.9)	48 (29.3)	1 (12.5)	3 (25.0)

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Tumor Bulk (cm), n (%)								
< 5	46 (70.8)	59 (65.6)	30 (65.2)	3 (21.4)	8 (57.1)	100 (61.0)	6 (75.0)	9 (75.0)
≥ 5	16 (24.6)	24 (26.7)	12 (26.1)	0	5 (35.7)	41 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
< 10	59 (90.8)	80 (88.9)	41 (89.1)	3 (21.4)	11 (78.6)	135 (82.3)	7 (87.5)	11 (91.7)
≥ 10	3 (4.6)	3 (3.3)	1 (2.2)	0	2 (14.3)	6 (3.7)	0	0
Nonmeasurable Lymph Node	3 (4.6)	7 (7.8)	4 (8.7)	11 (78.6)	1 (7.1)	23 (14.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Extranodal Disease, n (%)								
Yes	23 (35.4)	35 (38.9)	19 (41.3)	3 (21.4)	6 (42.9)	63 (38.4)	3 (37.5)	6 (50.0)
No	42 (64.6)	55 (61.1)	27 (58.7)	11 (78.6)	8 (57.1)	101 (61.6)	5 (62.5)	6 (50.0)
Bone Marrow Involvement, n (%)								
Yes	34 (52.3)	46 (51.1)	23 (50.0)	11 (78.6)	4 (28.6)	84 (51.2)	3 (37.5)	5 (41.7)
No	31 (47.7)	44 (48.9)	23 (50.0)	3 (21.4)	10 (71.4)	80 (48.8)	5 (62.5)	7 (58.3)
Gastrointestinal Involvement, n (%)								
Yes	4 (6.2)	7 (7.8)	4 (8.7)	0	1 (7.1)	12 (7.3)	1 (12.5)	2 (16.7)
No	61 (93.8)	83 (92.2)	42 (91.3)	14 (100.0)	13 (92.9)	152 (92.7)	7 (87.5)	10 (83.3)
MCL Histology, n (%)								
Classic/Leukemic	62 (95.4)	70 (77.8)	35 (76.1)	13 (92.9)	11 (78.6)	129 (78.7)	7 (87.5)	11 (91.7)
Blastoid	0	8 (8.9)	6 (13.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	16 (9.8)	0	0
Pleomorphic	3 (4.6)	12 (13.3)	5 (10.9)	0	2 (14.3)	19 (11.6)	1 (12.5)	1 (8.3)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; Max = maximum; Min = minimum; sMIPI = MCL International Prognostic Index.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.3 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.2.2 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.4

2.7.3.2.1.4 ベースライン時の前治療歴

ベースライン時の前治療歴の要約を表 2.7.3.2-5 に示した。

2.7.3.2.1.4.1 J-PAS のベースライン時の前治療歴

J-PAS 対象被験者では、組み入れ基準のとおり、すべての被験者が少なくとも 1 ラインの共有結合型 BTK 阻害薬の前治療を受けていた。同一の BTK 阻害薬を複数回投与された被験者、及び異なる複数の BTK 阻害薬の投与を受けた被験者含めた、2 ライン以上の BTK 阻害薬の前治療を受けた被験者は 13 例（20.0%）であった（表 2.7.3.2-5）。

BTK 阻害薬を除いて最も多かった全身性の前治療は、抗 CD20 抗体（96.9%）であり、次いで化学療法（92.3%）であった。その他、免疫調節剤（23.1%）、幹細胞移植（同種 SCT と自家 SCT の両方）（23.1%）、BCL2 阻害剤（15.4%）、CAR-T（6.2%）、プロテアソーム阻害剤（15.4%）を含むその他の全身性治療（24.6%）も行われていた。

J-PAS では、ベースライン時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 ライン（1～8 ライン）であった。

J-PAS では、直近の BTK 阻害薬の中止理由として最も多いものは、原疾患の増悪（80.0%）であり、次いで毒性発現（15.4%）であった。

2.7.3.2.1.4.2 G-PAS のベースライン時の前治療歴

G-PAS のベースラインでの前治療歴には、J-PAS と大きな傾向の違いが認められなかった（表 2.7.3.2-5）。

全 MCL 集団では、164 例中 14 例（8.5%）が BTK 阻害薬の前治療歴がなく、残りのすべての被験者（150 例、91.5%）は共有結合型 BTK 阻害薬の前治療歴があった。MCL 被験者での前治療歴の傾向は、BTK 阻害薬による治療歴のない被験者を組み入れた SAS3 を除く、G-PAS、SAS1、SAS2、及び全 MCL 集団で同様であった。

2.7.3.2.1.4.3 J-MEAS のベースライン時の前治療歴

J-MEAS では、前治療のライン数の中央値（最小値～最大値）が 4.5 ライン（3～7 ライン）であり、J-PAS 及び G-PAS よりもライン数が多い傾向にあった。再発治療を施すごとに治療効果は低下すると報告されていること（Kumar et al. 2019）を考慮すると、J-MEAS で前治療のライン数が比較的多いことは、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。

前治療のライン数以外には、ベースラインでの前治療歴の傾向に J-MEAS と J-PAS とで大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5　前治療歴（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Prior Systemic Therapies, n (%)	65 (100.0)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	164 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Prior BTK inhibitor	65 (100.0)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	0	150 (91.5)	8 (100.0)	11 (91.7)
Prior BCL2 inhibitor	10 (15.4)	14 (15.6)	8 (17.4)	2 (14.3)	0	24 (14.6)	0	0
Prior Chemotherapy	60 (92.3)	79 (87.8)	43 (93.5)	13 (92.9)	14 (100.0)	149 (90.9)	8 (100.0)	11 (91.7)
Prior Anti-CD20 Antibody	63 (96.9)	86 (95.6)	45 (97.8)	14 (100.0)	14 (100.0)	159 (97.0)	8 (100.0)	11 (91.7)
Prior PI3K Agent	2 (3.1)	3 (3.3)	3 (6.5)	0	1 (7.1)	7 (4.3)	0	0
Prior Immunomodulator	15 (23.1)	19 (21.1)	5 (10.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	27 (16.5)	0	0
Prior CAR-T	4 (6.2)	4 (4.4)	7 (15.2)	2 (14.3)	0	13 (7.9)	0	0
Prior Stem Cell Transplant	15 (23.1)	19 (21.1)	8 (17.4)	6 (42.9)	7 (50.0)	40 (24.4)	1 (12.5)	2 (16.7)
Auto-SCT	13 (20.0)	17 (18.9)	7 (15.2)	6 (42.9)	7 (50.0)	37 (22.6)	1 (12.5)	2 (16.7)
Allo-SCT	4 (6.2)	4 (4.4)	3 (6.5)	0	0	7 (4.3)	0	0
Other Systemic Therapy	16 (24.6)	22 (24.4)	11 (23.9)	4 (28.6)	2 (14.3)	39 (23.8)	3 (37.5)	3 (25.0)
Prior mTOR inhibitors	2 (3.1)	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.2)	0	0
Prior other immunotherapies excluding anti-CD20	2 (3.1)	5 (5.6)	2 (4.3)	0	1 (7.1)	8 (4.9)	0	0
Prior PD/PDL1 immunotherapies	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.6)	0	0
Prior Proteasome inhibitors	10 (15.4)	14 (15.6)	8 (17.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	25 (15.2)	3 (37.5)	3 (25.0)

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Other Prior Molecular Pathways/small molecule inhibitors	4 (6.2)	3 (3.3)	1 (2.2)	2 (14.3)	0	6 (3.7)	0	0
Number of Lines of Prior Systemic Therapy, n (%)								
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0	4.5	4.0
Range	1, 8	1, 8	1, 9	2, 7	1, 3	1, 9	3, 7	1, 7
1	2 (3.1)	6 (6.7)	3 (6.5)	0	4 (28.6)	13 (7.9)	0	1 (8.3)
2	22 (33.8)	35 (38.9)	14 (30.4)	5 (35.7)	6 (42.9)	60 (36.6)	0	1 (8.3)
3	19 (29.2)	18 (20.0)	9 (19.6)	3 (21.4)	4 (28.6)	34 (20.7)	3 (37.5)	3 (25.0)
≥ 4	22 (33.8)	31 (34.4)	20 (43.5)	6 (42.9)	0	57 (34.8)	5 (62.5)	7 (58.3)
Number of Lines of Prior BTK Inhibitor, n (%)								
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0	1.0	1.0
Range	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3	0, 0	0, 3	1, 2	0, 2
0	0	0	0	0	14 (100.0)	14 (8.5)	0	1 (8.3)
1	52 (80.0)	72 (80.0)	39 (84.8)	11 (78.6)	0	122 (74.4)	5 (62.5)	8 (66.7)
2	12 (18.5)	17 (18.9)	5 (10.9)	2 (14.3)	0	24 (14.6)	3 (37.5)	3 (25.0)
≥ 3	1 (1.5)	1 (1.1)	2 (4.3)	1 (7.1)	0	4 (2.4)	0	0
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK Inhibitor, n (%)	65 (100.0)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	NA	150 (91.5)	8 (100.0)	11 (91.7)
Disease Progression	52 (80.0)	73 (81.1)	39 (84.8)	13 (92.9)	NA	125 (76.2)	8 (100.0)	11 (91.7)
Toxicity	10 (15.4)	12 (13.3)	3 (6.5)	0	NA	15 (9.1)	0	0
Other Reason for Discontinuation	3 (4.6)	5 (5.6)	2 (4.3)	1 (7.1)	NA	8 (4.9)	0	0

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Missing	0	0	2 (4.3)	0	NA	2 (1.2)	0	0
Reason for Discontinuation from Any Prior BTK Inhibitor, n (%)	65 (100.0)	90 (100.0)	46 (100.0)	14 (100.0)	NA	150 (91.5)	8 (100.0)	11 (91.7)
Disease Progression	53 (81.5)	74 (82.2)	39 (84.8)	14 (100.0)	NA	127 (77.4)	8 (100.0)	11 (91.7)
Toxicity	10 (15.4)	12 (13.3)	3 (6.5)	0	NA	15 (9.1)	0	0
Other Reason for Discontinuation	2 (3.1)	4 (4.4)	2 (4.3)	0	NA	6 (3.7)	0	0
Missing	0	0	2 (4.3)	0	NA	2 (1.2)	0	0

Abbreviations: BCL2 = B-cell lymphoma 2 protein; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T-cells; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; mTOR = mammalian target of rapamycin; SCT = stem cell transplantation; PD/PDL1 = programmed death/programmed death-ligand 1; PI3K = phosphatidyl inositol kinase 3.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.4 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.2.3 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.5

2.7.3.2.1.5　ピルトブルチニブの投与量

ピルトブルチニブの開始用量と投与用量の要約を、表 2.7.3.2-6 に示した。

2.7.3.2.1.5.1　J-PAS のピルトブルチニブの投与量

J-PAS の被験者の多く（52/65 例、80.0%）は、200 mg QD の開始用量でピルトブルチニブの投与を受けた。

第 1 相パートに組み入れられ開始用量が 200 mg ではない被験者のうちの 1 例は用量漸増により 200 mg でもピルトブルチニブを投与され、また別の 1 例は減量によりピルトブルチニブ 200 mg も投与されていた。そのため、J-PAS でピルトブルチニブ 200 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は 54 例（83.1%）であった（表 2.7.3.2-6）。

J-PAS に含まれる 18001 試験 第 2 相パートに組み入れられたすべての被験者は、開始用量としてピルトブルチニブ 200 mg QD の投与を受けた。

2.7.3.2.1.5.2　G-PAS のピルトブルチニブの投与量

G-PAS のピルトブルチニブの開始用量及び 200 mg QD の投与を 1 回以上受けた被験者の割合の傾向は、J-PAS と大きな違いが認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

2.7.3.2.1.5.3　J-MEAS のピルトブルチニブの投与量

J-MEAS では全例がピルトブルチニブの開始用量として 200 mg QD の投与を受けた（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　ピルトブルチニブの開始用量と投与用量（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]			[redacted], 20[redacted]	
Starting dose of pirtobrutinib, n (%)								
25 mg QD	3 (4.6)	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.8)	0	0
50 mg QD	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg QD	2 (3.1)	2 (2.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.8)	0	0
150 mg QD	1 (1.5)	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
200 mg QD	52 (80.0)	77 (85.6)	46 (100.0)	14 (100.0)	11 (78.6)	148 (90.2)	8 (100.0)	12 (100.0)
250 mg QD	2 (3.1)	2 (2.2)	0	0	1 (7.1)	3 (1.8)	0	0
300 mg QD	5 (7.7)	5 (5.6)	0	0	1 (7.1)	6 (3.7)	0	0
Patients who received at least one dose of 200 mg QD, n (%)	54 (83.1)	79 (87.8)	46 (100.0)	14 (100.0)	12 (85.7)	151 (92.1)	8 (100.0)	12 (100.0)
Intrapatient dose escalated to 200 mg QD	1 (1.5)	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Dose reduced to 200 mg QD	1 (1.5)	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.2)	0	0
Patients who received at least one dose of 200 mg QD or above, n (%)	61 (93.8)	86 (95.6)	46 (100.0)	14 (100.0)	13 (92.9)	159 (97.0)	8 (100.0)	12 (100.0)

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category; QD = once daily.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.1 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.1.2 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.1

2.7.3.2.1.6　投与期間及び試験期間

投与期間及び試験期間の要約を、表 2.7.3.2-7 に示した。

2.7.3.2.1.6.1　J-PAS の投与期間及び試験期間

J-PAS では、投与期間の中央値（最小値～最大値）が 5.0 ヵ月（0.2～27.9 ヵ月）であった。投与開始から試験の中止又はデータカットオフのいずれか早い方までの期間を示した試験期間の中央値（最小値～最大値）は 8.6 ヵ月（0.5～27.9 ヵ月）であった（表 2.7.3.2-7）。

2.7.3.2.1.6.2　G-PAS の投与期間及び試験期間

G-PAS では、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 5.24 ヵ月（0.2～33.7 ヵ月）であり、試験期間の中央値（最小値～最大値）は 10.45 ヵ月（0.5～34.4 ヵ月）であった（表 2.7.3.2-7）。

G-PAS のデータカットオフ日は J-PAS よりも後であったこともあり、投与期間及び試験期間が J-PAS よりも全体的に長くなった。

2.7.3.2.1.6.3　J-MEAS の投与期間及び試験期間

J-MEAS では、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 7.4 ヵ月（1.6～13.8 ヵ月）であり、試験期間の中央値（最小値～最大値）は 10.2 ヵ月（2.1～16.8 ヵ月）であった（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7　投与期間及び試験期間（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)	MCL Total*1 (N = 164)	J-MEAS (N = 8)	Japanese MCL Total*2 (N = 12)
Data Cutoff	[redacted], 20[redacted]	[redacted], 20[redacted]					[redacted], 20[redacted]	
Time on Treatment (months)								
Median	5.0	5.24	3.52	3.40	8.82	4.52	7.4	6.1
Range	0.2, 27.9	0.2, 33.7	0.3, 8.0	1.0, 22.4	1.0, 31.2	0.2, 33.7	1.6, 13.8	0.6, 22.0
Time on Study (months)								
Median	8.6	10.45	5.03	12.47	9.13	8.07	10.2	10.2
Range	0.5, 27.9	0.5, 34.4	0.7, 8.0	1.5, 22.4	1.6, 31.2	0.5, 34.4	2.1, 16.8	2.1, 22.0

Abbreviations: N = number of participants.

*1: MCL Total として、G-PAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 集団を集計した。G-PAS と G-PAS の補助的解析対象集団（SAS1、SAS2、及び SAS3）の対象被験者数合計が MCL Total の被験者数となる。

*2: Japanese MCL Total として、J-MEAS カットオフ時点で 18001 試験に組み入れられた全 MCL 日本人被験者集団を集計した。Japanese MCL Total 対象被験者には、J-MEAS 対象被験者が含まれる。

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.1 / G-PAS, SAS1, SAS2, SAS3, MCL Total: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.1.2 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.1

2.7.3.2.2 有効性の結果

2.7.3.2.2.1 主たる解析結果

有効性の主要解析の結果として、J-PAS の結果を示す。また、より症例数が多く観察期間の長い G-PAS の結果も示し、結果の一貫性を確認した。さらに、日本人被験者 8 例の J-MEAS の解析データも示し、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。

2.7.3.2.2.1.1 ORR

ORR 及び BOR の結果の要約を、表 2.7.3.2-8 に示した。

2.7.3.2.2.1.1.1 J-PAS の ORR

J-PAS では、IRC 評価による ORR（95% CI）は 56.9%（44.0%～69.2%）であった。治験担当医師評価による ORR（95% CI）は 47.7%（35.1%～60.5%）であった（表 2.7.3.2-8）。IRC の評価による ORR の推定値の両側 95% CI の下限が、事前に規定した閾値である 20%を上回ったことから、統計的有意差が示された。

BTK 阻害薬による治療歴のない再発性の MCL に対し、他の薬剤で単剤療法を行った過去の臨床試験では、ORR は 20%～30%と報告されていた（Goy et al. 2009、Hess et al. 2009、Trněný et al. 2016）。そのため、ピルトブルチニブで前述の ORR の結果が得られたことは、臨床的に意味があると考えた（第 2.7.3.1.5.2.1 項）。

なお、ORR の評価に含まれていないが、IRC 評価による BOR が SD の被験者は 9 例（13.8%）であった。

J-PAS での IRC 評価による腫瘍縮小効果の順に被験者を並べ、各被験者の BOR を色分けで図示した waterfall plot を図 2.7.3.2-1 に示した。

2.7.3.2.2.1.1.2 G-PAS の ORR

G-PAS では、IRC 評価による ORR（95% CI）は 57.8%（46.9%～68.1%）であり、治験担当医師評価による ORR（95% CI）は 52.2%（41.4%～62.9%）であった。J-PAS と G-PAS の ORR は類似していた（表 2.7.3.2-8）。G-PAS での IRC 評価による腫瘍縮小効果と BOR を図示した waterfall plot を図 2.7.3.2-2 に示した。

なお、G-PAS での IRC 評価及び治験担当医師評価間で BOR 評価が一致した被験者は 83/90 例（奏効で一致が 46 例、非奏効で一致が 37 例）であり、一致率は 92.2%（95% CI：84.5%～96.8%）であった（表 2.7.3.2-9）。

2.7.3.2.2.1.1.3 J-MEAS の ORR

J-MEAS では、IRC 評価による ORR（95% CI）は 50.0%（15.7%～84.3%）であり、治験担当医師評価による ORR（95% CI）も同様に 50.0%（15.7%～84.3%）であった。J-MEAS の ORR は、J-PAS と大きな違いが認められなかった（表 2.7.3.2-8）。なお、ORR の評価に含まれていないが、SD の被験者は 3 例（37.5%）であり、うち 1 例はデータカットオフ時点でピルトブルチニブの投与を継続中であった。

J-MEAS での IRC 評価による腫瘍縮小効果と BOR を図 2.7.3.2-3 に示した。

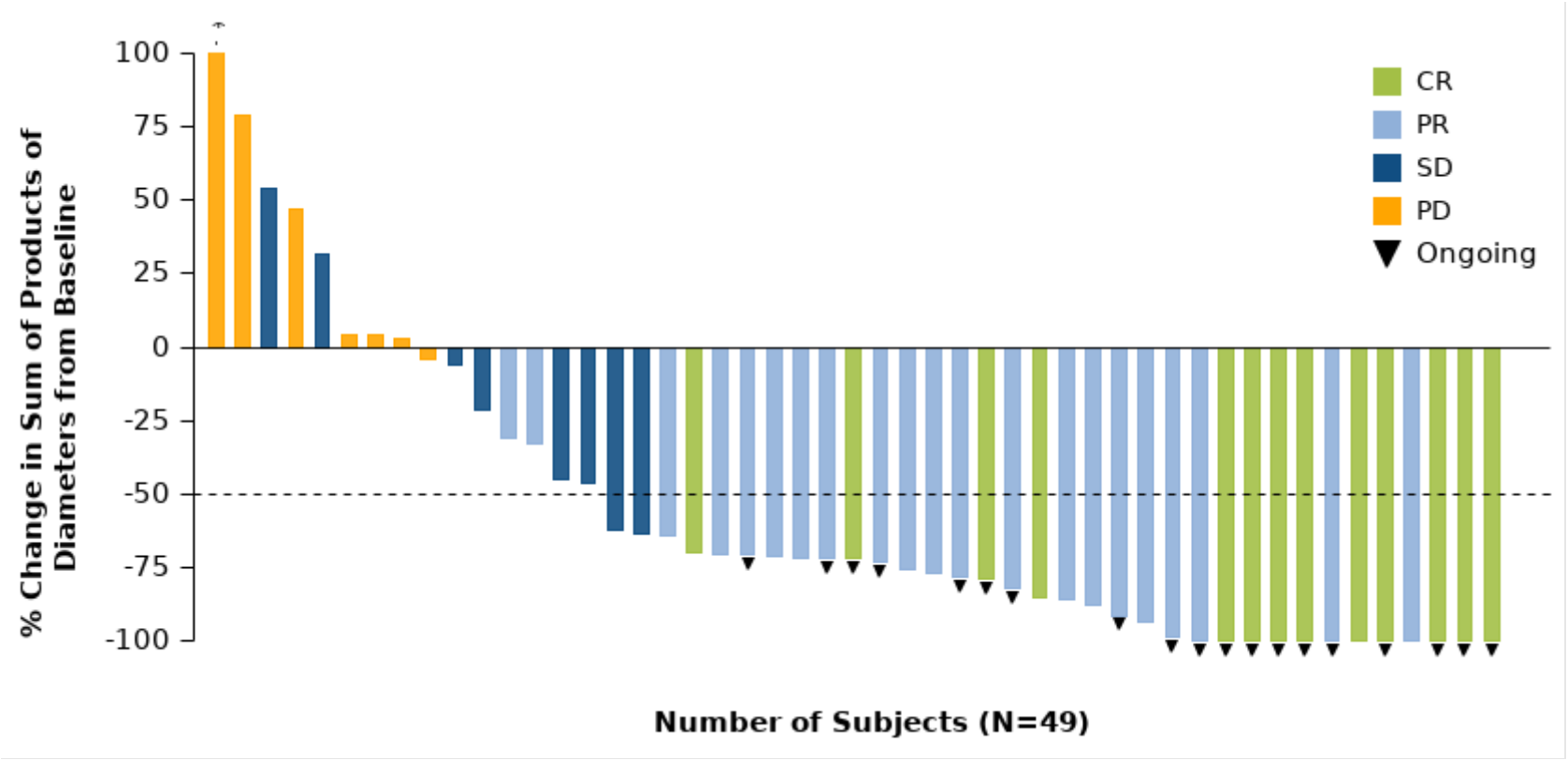
表 2.7.3.2-8　BOR 及び ORR（J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS）

	J-PAS		G-PAS		J-MEAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
	IRC Assessment (N = 65)	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**	**IRC Assessment (N = 8)**	**Investigator Assessment (N = 8)**
Best Overall Response, n (%)						
CR	13 (20.0)	16 (24.6)	18 (20.0)	24 (26.7)	2 (25.0)	2 (25.0)
PR	24 (36.9)	15 (23.1)	34 (37.8)	23 (25.6)	2 (25.0)	2 (25.0)
SD	9 (13.8)	12 (18.5)	14 (15.6)	13 (14.4)	3 (37.5)	3 (37.5)
PD	10 (15.4)	13 (20.0)	15 (16.7)	21 (23.3)	1 (12.5)	1 (12.5)
NE	9 (13.8)	9 (13.8)	9 (10.0)	9 (10.0)	0	0
Overall Response Rate						
n (%)	37 (56.9)	31 (47.7)	52 (57.8)	47 (52.2)	4 (50.0)	4 (50.0)
95% Confidence Interval	44.0, 69.2	35.1, 60.5	46.9, 68.1	41.4, 62.9	15.7, 84.3	15.7, 84.3

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete 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.

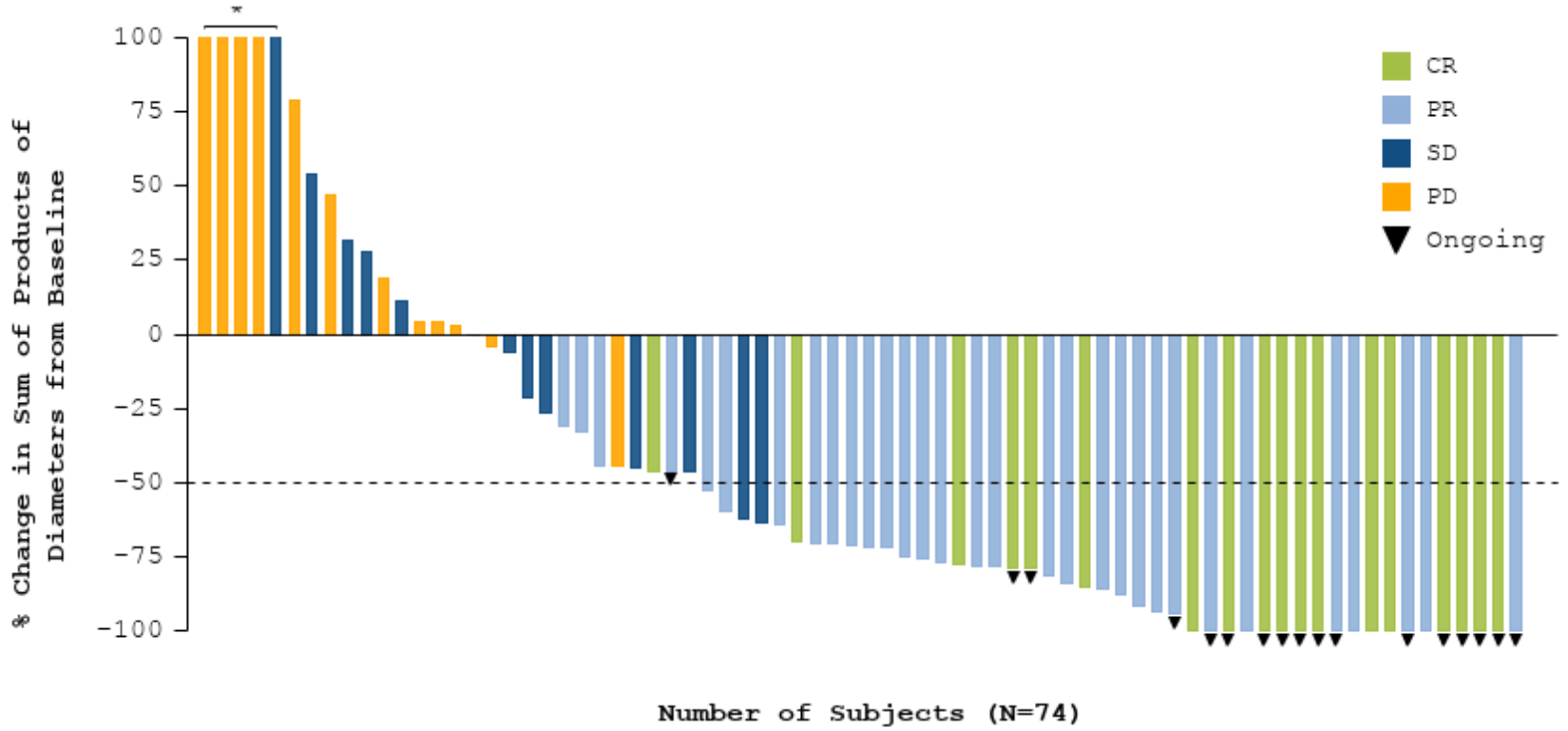
Two-sided confidence intervals based on the exact binomial method (Clopper-Pearson)

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.6 and Table JZNA.8.7 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.2.1 / J-MEAS, Japanese MCL Total: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-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 JZ NA.5.1

図 2.7.3.2-1　IRC 評価による腫瘍サイズの最良変化の waterfall plot（J-PAS）



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

* Indicates patients with >100% increase in sum of the products diameters, and the corresponding percent change from baseline is 560.5, 354.0, 134.2, 115.1, 103.8, respectively.

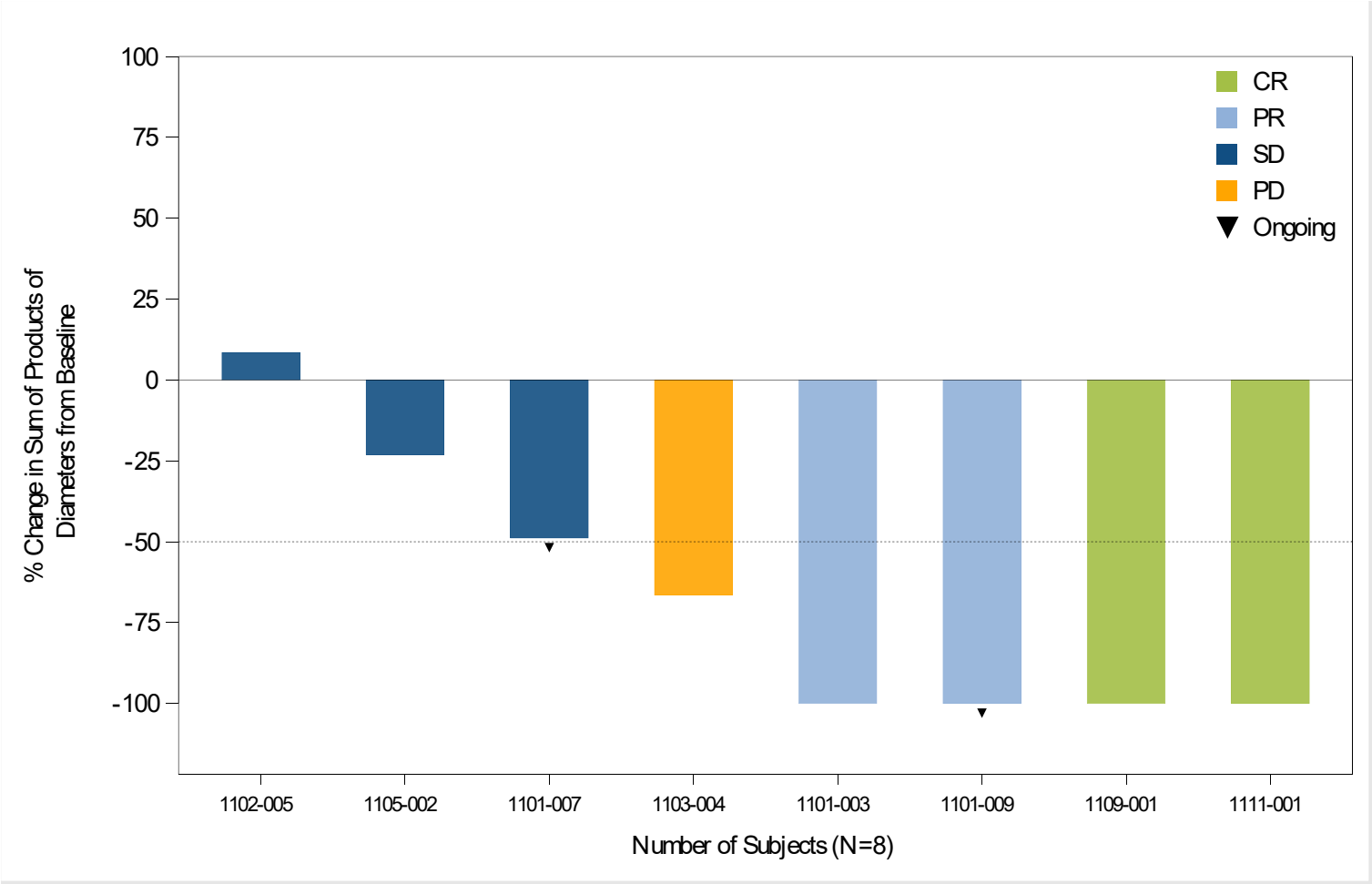
Responses are based on Lugano Treatment Response Criteria classification (Cheson et al. 2014), which includes evaluation by PET imaging.

BOR for each patient is represented by colour.

Fifteen patients are not depicted in the plot because of either nonmeasurable disease at baseline or discontinuation of treatment prior to first postbaseline assessment.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.2.1

図 2.7.3.2-2　IRC 評価による腫瘍サイズの最良変化の waterfall plot（G-PAS）



Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Figure JZNA. 5.1

図 2.7.3.2-3　IRC 評価による腫瘍サイズの最良変化の waterfall plot（J-MEAS）

表 2.7.3.2-9　IRC 評価及び治験担当医師評価間の BOR の一致率（G-PAS）

IRC Assessment, n (%)	Investigator Assessment, n (%)	
	Responder	Nonresponder
Responder	46	6
Nonresponder	1	37
Concordance Rate		
n (%)	83 (92.2)	
95% Confidence Interval	84.6, 96.8	

Abbreviations: BOR = best overall response; IRC = Independent Review Committee; n = number of participants in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.6

2.7.3.2.2.1.2　DOR

DOR の概要を、表 2.7.3.2-10 に示した。なお、日本人被験者の DOR は第 2.7.3.2.2.4 項に一覧表で示した。

2.7.3.2.2.1.2.1　J-PAS の DOR

J-PAS では、IRC 評価による DOR の中央値（95% CI）は未到達（8.31 ヵ月～NE）であった。データカットオフ時点で、最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 9.10 ヵ月であり、奏効例 37 例のうち 10 例（27.0%）に増悪又は死亡が確認されたが、27 例（73.0%）は奏効が持続していた。9 ヵ月時及び 12 ヵ月時に奏効が持続していた割合（95% CI）は、いずれの時点でも 67.2%（45.3%～81.9%）であり、18 ヵ月時点でも 57.6%（31.5%～76.8%）であった（表 2.7.3.2-10 及び図 2.7.3.2-4）。

治験担当医師評価による DOR の中央値（95% CI）は 17.94 ヵ月（6.47 ヵ月～NE）であった。データカットオフ時点で、最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 12.06 ヵ月であり、奏効例 31 例のうち 10 例（32.3%）に増悪又は死亡が確認されたが、21 例（67.7%）は奏効が持続していた。9 ヵ月及び 12 ヵ月時に奏効が持続していた割合（95% CI）は、それぞれ 69.1%（47.2%～83.4%）及び 62.8%（39.5%～79.2%）であった（表 2.7.3.2-10 及び図 2.7.3.2-5）。

2.7.3.2.2.1.2.2　G-PAS の DOR

G-PAS の IRC 評価による DOR の中央値（95% CI）は 21.59 ヵ月（7.46 ヵ月～NE）であり、治験担当医師評価による DOR の中央値（95% CI）は 11.93 ヵ月（5.55 ヵ月～NE）であった（表 2.7.3.2-10、図 2.7.3.2-4、及び図 2.7.3.2-5）。G-PAS の DOR は、J-PAS の結果と大きな違いはなかった（表 2.7.3.2-10）。

G-PAS の IRC 評価による DOR と治験担当医師評価による DOR を同時に示した Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.2-6 に示した。IRC 評価及び治験担当医師評価のいずれでも奏効例とされた被験者に限定して、IRC 評価及び治験担当医師評価による DOR を同時に示した Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.2-7 に示した。いずれの図でも、IRC 評価による Kaplan-Meier 曲線と治験担当医師評価によ

る Kaplan-Meier 曲線には部分的な差が認められた。これは、治験担当医師の評価では、IRC の評価よりも早期にイベントの発現と判断された被験者が多かったためであった。その理由としては、18001 試験では治験実施計画書に基づいて被験者が原疾患の増悪後も試験を継続することが可能であり、IRC の評価が継続時になされたためと考えられた。IRC 評価及び治験担当医師評価のいずれの Kaplan-Meier 曲線でも、6～8 ヵ月の時点以降はなだらかに推移した。

表 2.7.3.2-10　DOR（J-PAS 及び G-PAS）

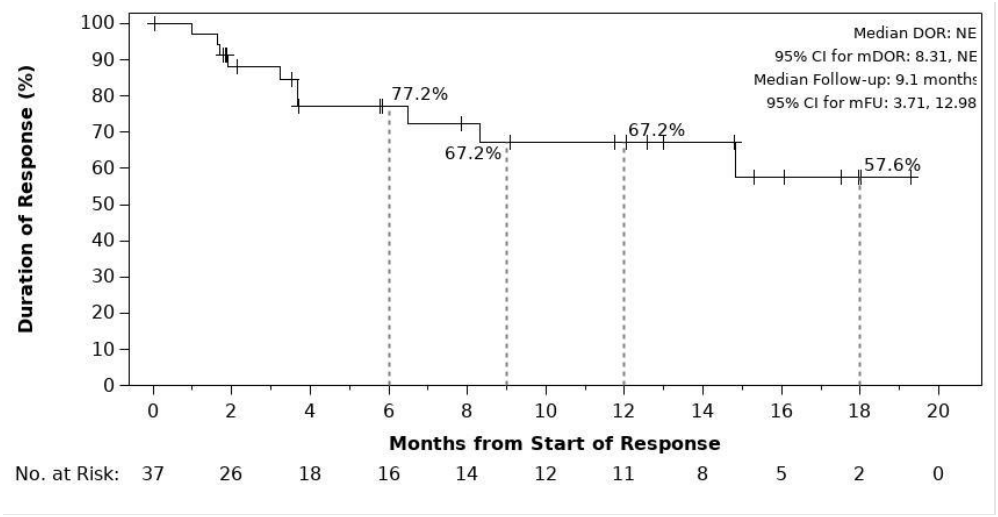
	J-PAS		G-PAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
	IRC Assessment (N = 65)	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**
Number of Responders	37	31	52	47
Overall Response Status, n (%)				
Disease Progression	8 (21.6)	6 (19.4)	15 (28.8)	17 (36.2)
Died (No Disease Progression Beforehand)	2 (5.4)	4 (12.9)	4 (7.7)	6 (12.8)
Censored	27 (73.0)	21 (67.7)	33 (63.5)	24 (51.1)
Reason Censored, n (%)				
Alive without documented PD on or before Data Cutoff	20 (54.1)	18 (58.1)	18 (34.6)	15 (31.9)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	4 (10.8)	1 (3.2)	9 (17.3)	4 (8.5)
Documented PD or Death after Subsequent Anticancer Therapy	1 (2.7)	1 (3.2)	3 (5.8)	2 (4.3)
Discontinued from Study without Documented PD or Death	1 (2.7)	-	2 (3.8)	2 (4.3)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	1 (2.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	1 (2.1)
Duration of Response (months), n (%)				
< 6	21 (56.8)	16 (51.6)	27 (51.9)	24 (51.1)
6 to < 9	3 (8.1)	2 (6.5)	10 (19.2)	7 (14.9)
9 to < 12	2 (5.4)	3 (9.7)	1 (1.9)	2 (4.3)
12 to < 18	9 (24.3)	8 (25.8)	5 (9.6)	6 (12.8)
≥ 18	2 (5.4)	2 (6.5)	9 (17.3)	8 (17.0)
Duration of Response (months)				
Median	NE	17.94	21.59	11.93
95% Confidence Interval for Median	8.31, NE	6.47, NE	7.46, NE	5.55, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 19.29+	0.03+, 23.03+	0.03+, 24.71+	0.03+, 28.45+

	J-PAS		G-PAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
	IRC Assessment (N = 65)	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**
Duration of Follow-up (months)				
Median	9.10	12.06	11.93	15.84
Q1, Q3	3.52, 15.31	5.78, 17.51	5.55, 20.34	7.39, 21.39
Rate (%) of Duration of Response				
6 months or more	77.2	74.1	73.6	65.4
95% Confidence Interval	57.7, 88.5	53.1, 86.7	58.0, 84.2	49.2, 77.5
9 months or more	67.2	69.1	57.1	53.7
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	47.2, 83.4	39.3, 71.5	37.0, 67.7
12 months or more	67.2	62.8	57.1	47.0
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	39.5, 79.2	39.3, 71.5	30.3, 62.0
18 months or more	57.6	47.1	52.4	41.7
95% Confidence Interval	31.5, 76.8	16.7, 72.8	33.9, 67.9	24.5, 58.1

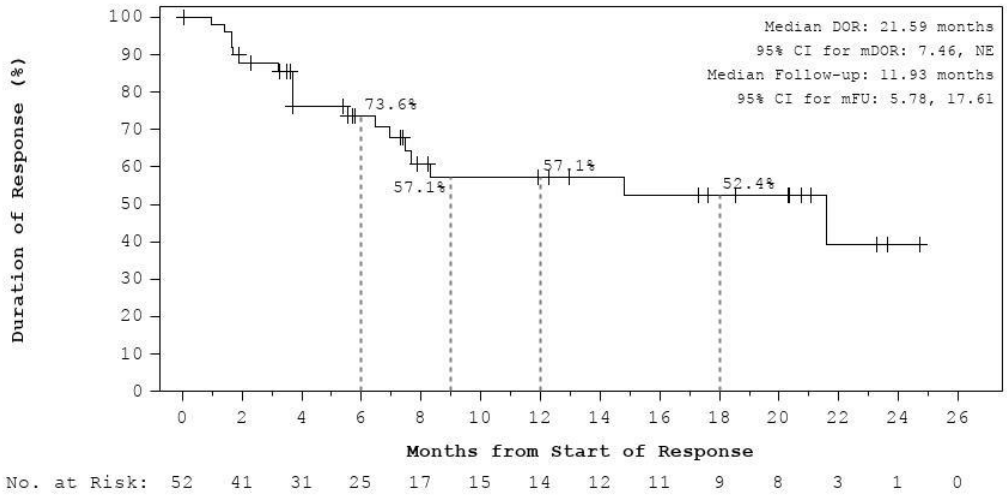
Abbreviations: DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease.

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.8 and Table JZNA.8.9 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.2.1.1 and Table 14.3.2.2.1

J-PAS



G-PAS

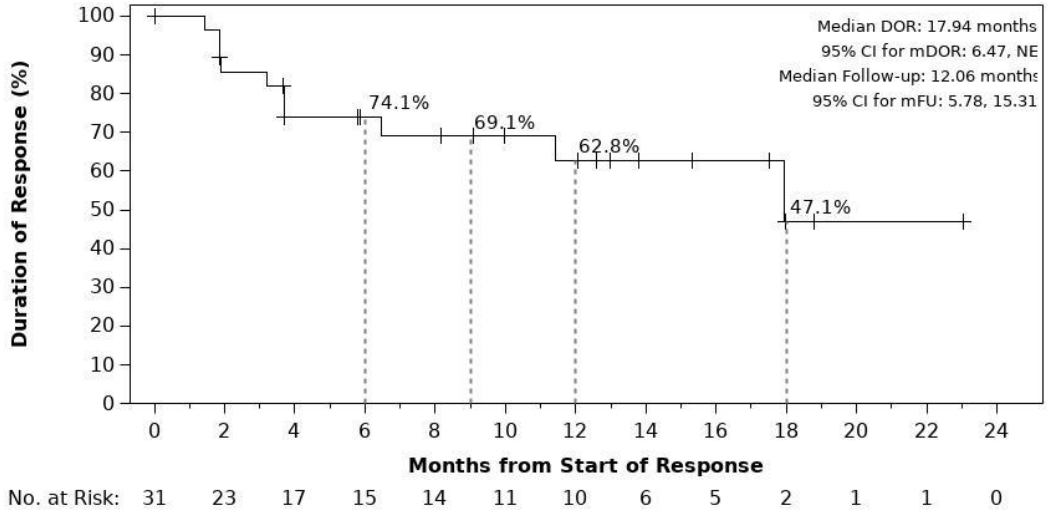


Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; mDOR = median duration of response; mFU = median follow-up; NE = not estimable.

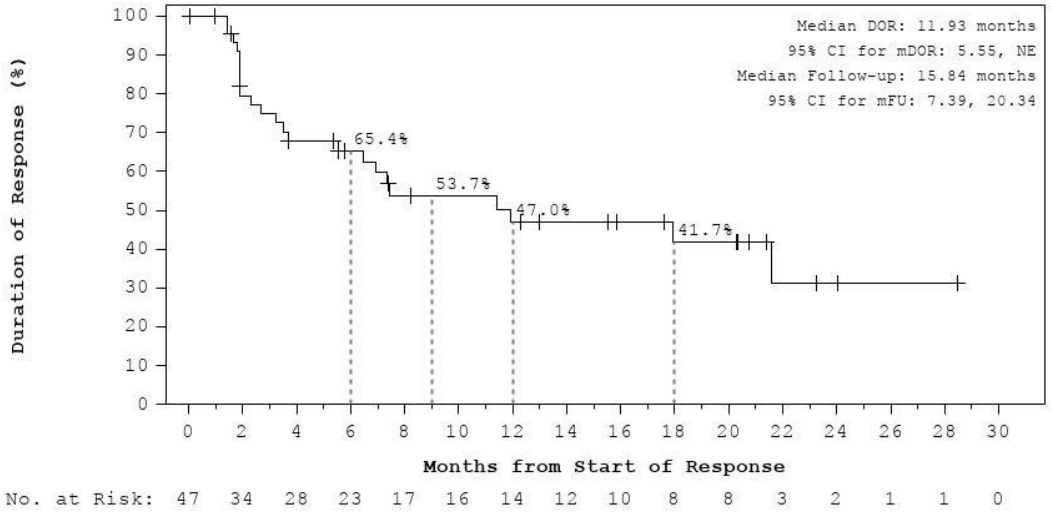
<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.5.2 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.3.1

図 2.7.3.2-4 IRC 評価による DOR の Kaplan-Meier plot（上：J- PAS、下：G-PAS）

J-PAS



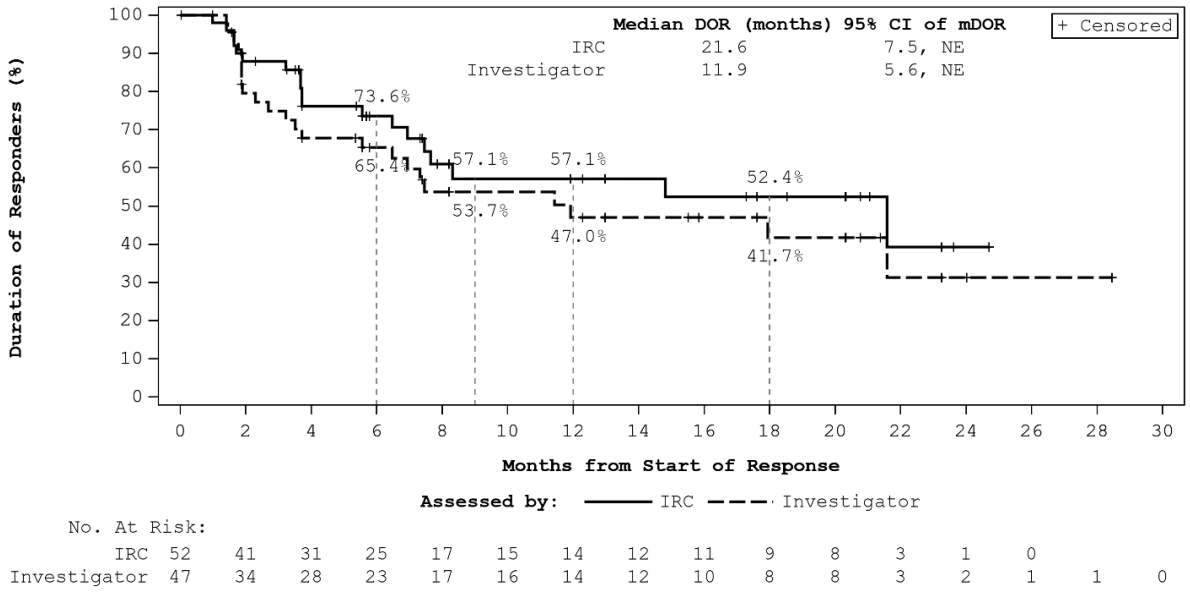
G-PAS



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; mDOR = median duration of response; mFU = median follow-up; NE = not estimable.

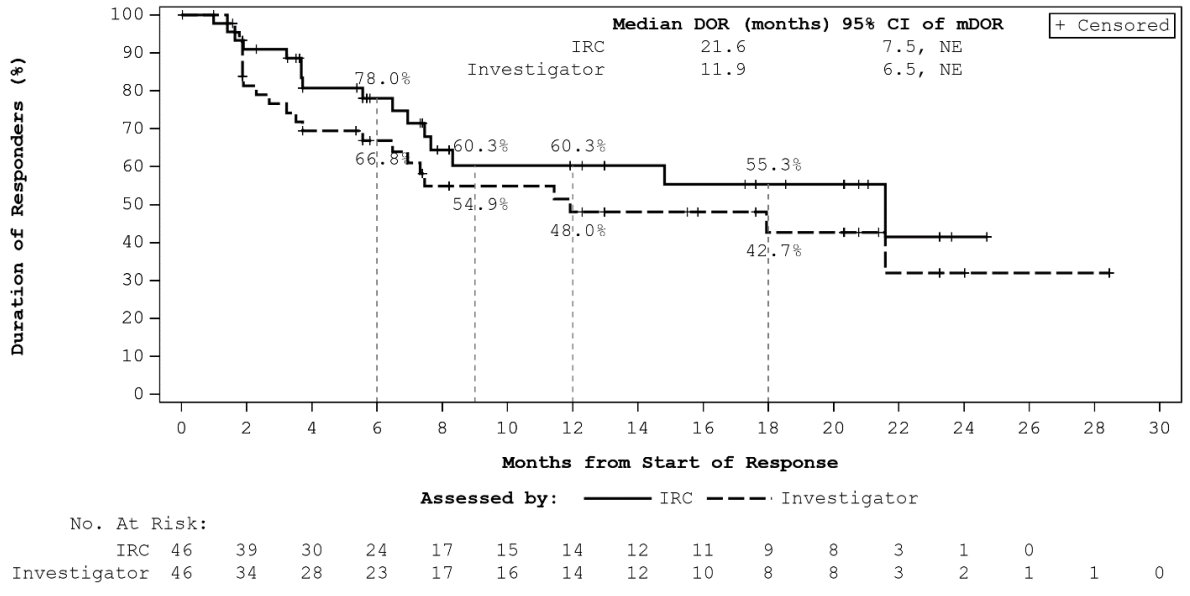
<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.3 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.3.2

図 2.7.3.2-5　治験担当医師評価による DOR の Kaplan-Meier plot（上：J-PAS、下：G-PAS）



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; mDOR = median duration of response; NE = not estimable.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.3.3

図 2.7.3.2-6　DOR の Kaplan-Meier plot（IRC 評価及び治験担当医師評価）（G-PAS）



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; mDOR = median duration of response; NE = not estimable.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.3.4

図 2.7.3.2-7　IRC 評価及び治験担当医師評価のいずれでも奏効であった被験者での DOR の Kaplan-Meier plot（IRC 評価及び治験担当医師評価）（G-PAS）

2.7.3.2.2.1.3　TTR 及び TTBR

TTR と TTBR の要約を、表 2.7.3.2-11 に示した。なお、日本人被験者の TTR 及び TTBR は第 2.7.3.2.2.4 項に一覧表で示した。

2.7.3.2.2.1.3.1　J-PAS の TTR 及び TTBR

J-PAS では、IRC 評価及び治験担当医師評価による TTR の中央値は、それぞれ 1.84 ヵ月及び 1.87 ヵ月であった。ほとんどの奏効は初回の疾患評価時で認められていた。また、IRC 評価及び治験担当医師評価のいずれでも被験者の約 9 割で、6 ヵ月未満に最良効果が認められた。TTR 及び TTBR のいずれでも、IRC 評価と治験担当医師評価の結果は類似していた（表 2.7.3.2-11）。

2.7.3.2.2.1.3.2　G-PAS の TTR 及び TTBR

G-PAS の TTR 及び TTBR は、J-PAS の結果と大きな傾向の違いはなかった（表 2.7.3.2-11）。

表 2.7.3.2-11 IRC 及び治験担当医師評価による TTR 及び TTBR（J-PAS 及び G-PAS）

	J-PAS		G-PAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
Parameter	**IRC Assessment (N = 65)**	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**
Number of Responders	37	31	52	47
Time to Response (months)				
Median	1.84	1.87	1.84	1.87
Q1, Q3	1.84, 1.91	1.84, 2.00	1.84, 1.87	1.84, 1.94
Min, Max	1.64, 7.52	0.36, 9.66	1.0, 7.5	0.4, 6.0
Time to response (n, %)				
< 2 months	29 (78.4)	23 (74.2)	43 (82.7)	36 (76.6)
2 to < 4 months	5 (13.5)	7 (22.6)	6 (11.5)	8 (17.0)
4 to < 6 months	2 (5.4)	0	2 (3.8)	3 (6.4)
≥ 6 months	1 (2.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	0
Time to Best Response (months)				
Median	1.87	1.91	1.87	1.87
Q1, Q3	1.84, 2.10	1.84, 3.68	1.84, 2.05	1.84, 3.71
Min, Max	1.64, 16.36	0.36, 15.64	1.0, 16.5	0.4, 15.6
Time to Best Response (n, %)				
< 2 months	26 (70.3)	19 (61.3)	38 (73.1)	29 (61.7)
2 to < 4 months	5 (13.5)	6 (19.4)	7 (13.5)	8 (17.0)
4 to < 6 months	2 (5.4)	2 (6.5)	3 (5.8)	6 (12.8)
≥ 6 months	4 (10.8)	4 (12.9)	4 (7.7)	4 (8.5)

Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; TTBR = time to best response; TTR = time to response.
<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.10 and Table JZNA.8.11 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.3.1.1 and Table 14.3.3.2.1

2.7.3.2.2.1.4 PFS

PFS の結果の要約を、表 2.7.3.2-12 に示した。なお、日本人被験者の PFS は第 2.7.3.2.2.4 項に一覧表で示した。

2.7.3.2.2.1.4.1 J-PAS の PFS

J-PAS では、IRC 評価による PFS の中央値（95% CI）は 6.90 ヵ月（3.98 ヵ月～NE）であった。IRC 評価による 9 ヵ月時及び 12 ヵ月時の PFS 率（95% CI）は、それぞれ 45.7%（30.9%～59.3%）及び 45.7%（30.9%～59.3%）であった（表 2.7.3.2-12）。

治験担当医師評価による PFS の中央値（95% CI）は 5.55 ヵ月（3.71～19.94 ヵ月）であった。治験担当医師評価による 9 ヵ月時及び 12 ヵ月時の PFS 率（95% CI）は、それぞれ 41.0%（27.2%～54.3%）及び 41.0%（27.2%～54.3%）であった。

J-PAS の IRC 評価による PFS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.2-8 に示した。

2.7.3.2.2.1.4.2　G-PAS の PFS

G-PAS の PFS は、J-PAS の結果と大きな傾向の違いはなかった（表 2.7.3.2-12 及び図 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-12　IRC 及び治験担当医師評価による PFS（J-PAS 及び G-PAS）

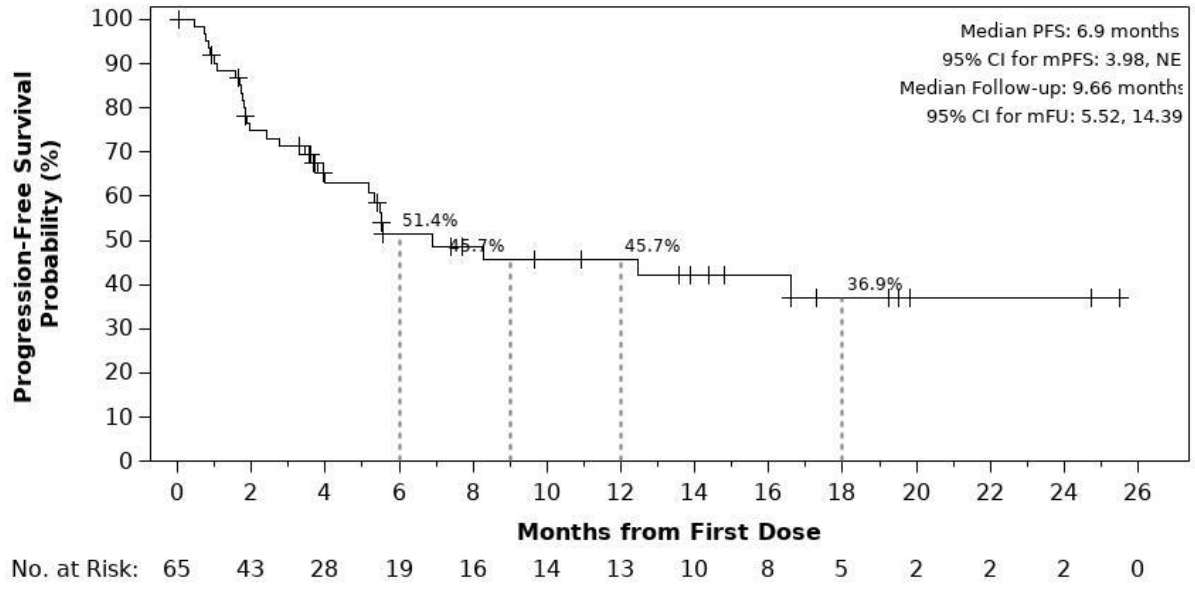
	J-PAS		G-PAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
Parameter	**IRC Assessment (N = 65)**	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**
Progression Status, n (%)				
Disease Progression	22 (33.8)	25 (38.5)	35 (38.9)	46 (51.1)
Died (No Disease Progression Beforehand)	8 (12.3)	9 (13.8)	10 (11.1)	11 (12.2)
Censored	35 (53.8)	31 (47.7)	45 (50.0)	33 (36.7)
Reason Censored, n (%)				
Alive without Documented PD on or before Data Cut-off	21 (32.3)	20 (30.8)	18 (20.0)	15 (16.7)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	4 (6.2)	1 (1.5)	9 (10.0)	4 (4.4)
Documented PD or Death after Subsequent Anticancer Therapy	3 (4.6)	4 (6.2)	7 (7.8)	6 (6.7)
Discontinued from Study without Documented PD or Death	4 (6.2)	3 (4.6)	7 (7.8)	6 (6.7)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	3 (4.6)	3 (4.6)	4 (4.4)	2 (2.2)
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)				
< 6	46 (70.8)	46 (70.8)	58 (64.4)	58 (64.4)
6 to < 9	4 (6.2)	4 (6.2)	9 (10.0)	10 (11.1)
9 to < 12	2 (3.1)	3 (4.6)	7 (7.8)	6 (6.7)
12 to < 18	8 (12.3)	7 (10.8)	5 (5.6)	4 (4.4)
≥ 18	5 (7.7)	5 (7.7)	11 (12.2)	12 (13.3)
Duration of Progression-free Survival (months)				
Median	6.90	5.55	7.36	5.32
95% Confidence Interval for Median	3.98, NE	3.71, 19.94	5.32, 12.45	3.71, 7.62
Minimum, Maximum	0.03+, 25.49+	0.03+, 24.74+	0.03+, 31.11+	0.03+, 30.16+
Duration of Follow-up (months)				
Median	9.66	9.99	9.23	14.82
Q1, Q3	3.68, 17.28	3.94, 16.59	5.03, 22.11	7.36, 22.18
Rate (%) of Progression-free Survival				
6 months	51.4	46.2	51.9	44.1
95% Confidence Interval	36.8, 64.2	32.3, 59.0	39.8, 62.7	32.9, 54.7
9 months	45.7	41.0	44.7	35.1

	J-PAS		G-PAS	
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
Parameter	**IRC Assessment (N = 65)**	**Investigator Assessment (N = 65)**	**IRC Assessment (N = 90)**	**Investigator Assessment (N = 90)**
95% Confidence Interval	30.9, 59.3	27.2, 54.3	32.5, 56.1	24.5, 45.9
12 months	45.7	41.0	40.0	31.6
95% Confidence Interval	30.9, 59.3	27.2, 54.3	27.7, 52.0	21.2, 42.5
18 months	36.9	37.6	34.4	27.6
95% Confidence Interval	21.2, 52.6	23.7, 51.5	21.9, 47.1	17.5, 38.7

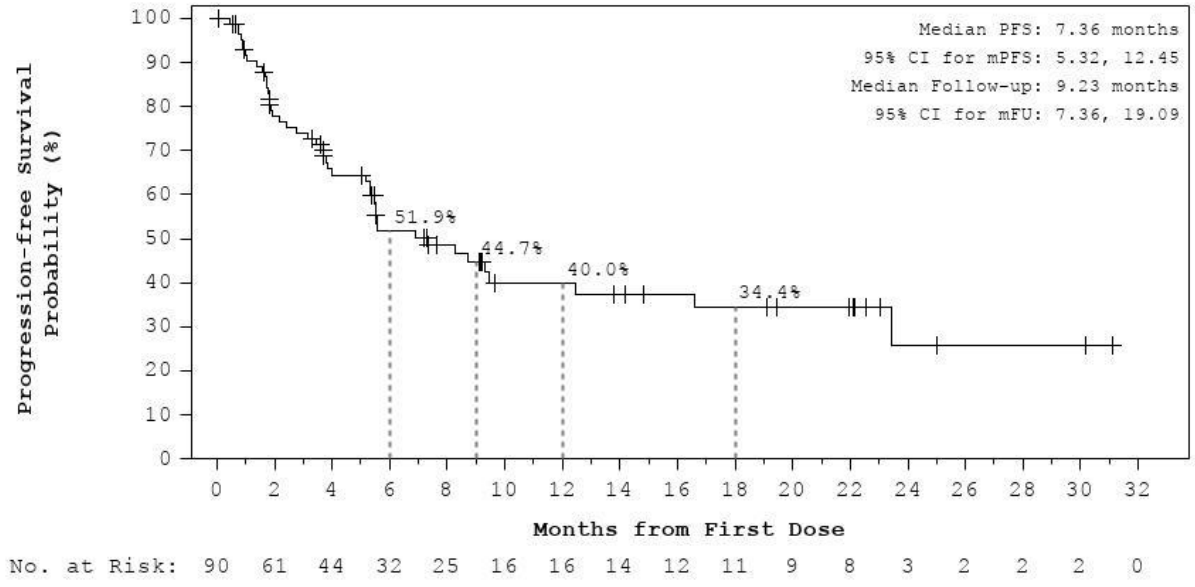
Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.12 and Table JZNA.8.13 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE, Tables 14.3.4.1.1 and Table 14.3.4.2.1

J-PAS



G-PAS



Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; mFU = median follow-up; PFS = progression-free survival.

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.4 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.4.1

図 2.7.3.2-8　IRC 評価による PFS の Kaplan-Meier plot（上：J-PAS、下： G-PAS）

2.7.3.2.2.1.5　OS

OS の結果の要約を、表 2.7.3.2-13 に示した。なお、日本人被験者のデータカットオフ時点の死亡転帰の状況は第 2.7.3.2.2.4 項に一覧表で示した。

2.7.3.2.2.1.5.1　J-PAS の OS

J-PAS では、OS は中央値に到達しなかった。追跡調査期間は、中央値が 16.46 ヵ月であり、第一四分位数及び第三四分位数はそれぞれ 7.46 ヵ月及び 20.17 ヵ月であった。

12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の OS 率（95% CI）は、66.0%（51.1%～77.4%）及び 58.9%（42.2%～72.3%）であった（表 2.7.3.2-13）。

J-PAS の OS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.2-9 に示した。

2.7.3.2.2.1.5.2　G-PAS の OS

G-PAS の OS も中央値に到達せず、J-PAS の結果と大きな傾向の違いはなかった（表 2.7.3.2-13 及び図 2.7.3.2-9）。なお、G-PAS の追跡調査期間は、中央値が 16.56 ヵ月であり、第一四分位数及び第三四分位数はそれぞれ 10.32 ヵ月及び 23.46 ヵ月であった。

表 2.7.3.2-13　OS（J-PAS 及び G-PAS）

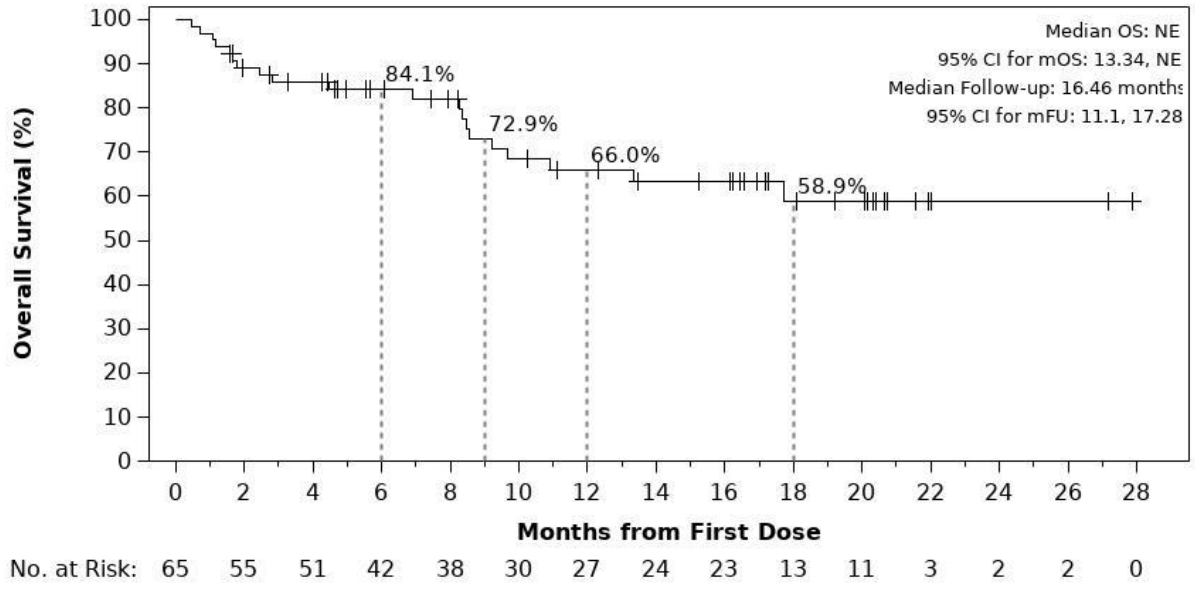
Status	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]	[redacted], 20[redacted]
Survival Status, n (%)		
Died	20 (30.8)	30 (33.3)
Censored	45 (69.2)	60 (66.7)
Reason of Censored, n (%)		
Alive	38 (58.5)	44 (48.9)
Discontinued from Study	7 (10.8)	14 (15.6)
Lost to Follow-up	-	2 (2.2)
Duration of Overall Survival (months), n (%)		
< 6	23 (35.4)	23 (25.6)
6 to < 9	10 (15.4)	12 (13.3)
9 to < 12	5 (7.7)	17 (18.9)
12 to < 18	14 (21.5)	13 (14.4)
≥ 18	13 (20.0)	25 (27.8)
Duration of Overall Survival (months)		
Median	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	13.34, NE	14.75, NE
Minimum, Maximum	0.46, 27.89+	0.46, 34.43+
Duration of Follow-up (months)		
Median	16.46	16.56
Q1, Q3	7.46, 20.17	10.32, 23.46

Status	J-PAS (N = 65)	G-PAS (N = 90)
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]	[redacted], 20[redacted]
Rate (%) of Overall Survival		
6 months or more	84.1	84.7
95% Confidence Interval	72.4, 91.1	75.1, 90.8
9 months or more	72.9	75.4
95% Confidence Interval	58.7, 82.9	64.4, 83.4
12 months or more	66.0	67.6
95% Confidence Interval	51.1, 77.4	55.7, 77.0
18 months or more	58.9	59.3
95% Confidence Interval	42.2, 72.3	46.1, 70.2

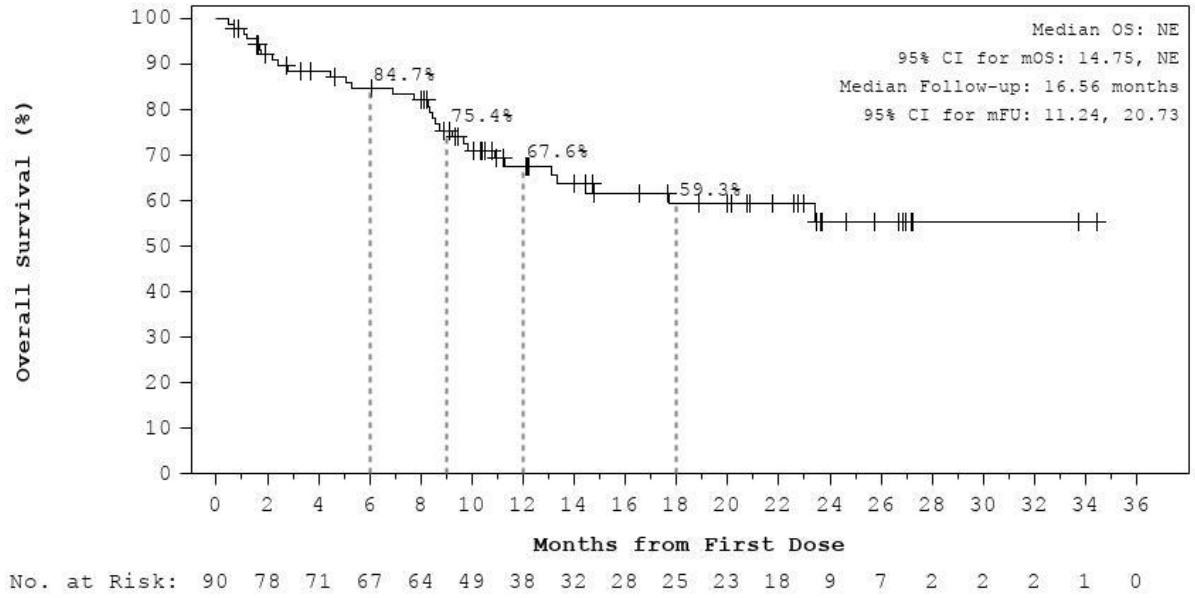
Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; OS = overall survival.

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.14 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.5.1

J-PAS



G-PAS



Abbreviations: CI = confidence interval; mFU = median follow-up; mOS = median overall survival; NE = not estimable; OS = overall survival.

<Data source> J-PAS: 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.6 / G-PAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.5.1

図 2.7.3.2-9　OS の Kaplan-Meier plot（上：J-PAS、下：G-PAS）

2.7.3.2.2.2　部分集団解析

2.7.3.2.2.2.1　人口統計学的特性ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR

2.7.3.2.2.2.1.1　J-PAS の人口統計学的特性ごとの ORR 及び DOR の部分集団解析

J-PAS 被験者を対象に、人口統計学的特性ごとの部分集団で、ピルトブルチニブの有効性を評価した（表 2.7.3.2-14）。人口統計学的特性の部分集団での IRC 評価による ORR の forest plot 解析を図 2.7.3.2-10 に示した。ほとんどの部分集団では、J-PAS 全体集団の ORR（56.9%、95% CI：44.0%～69.2%、表 2.7.3.2-8）と概ね一貫した ORR が示された。

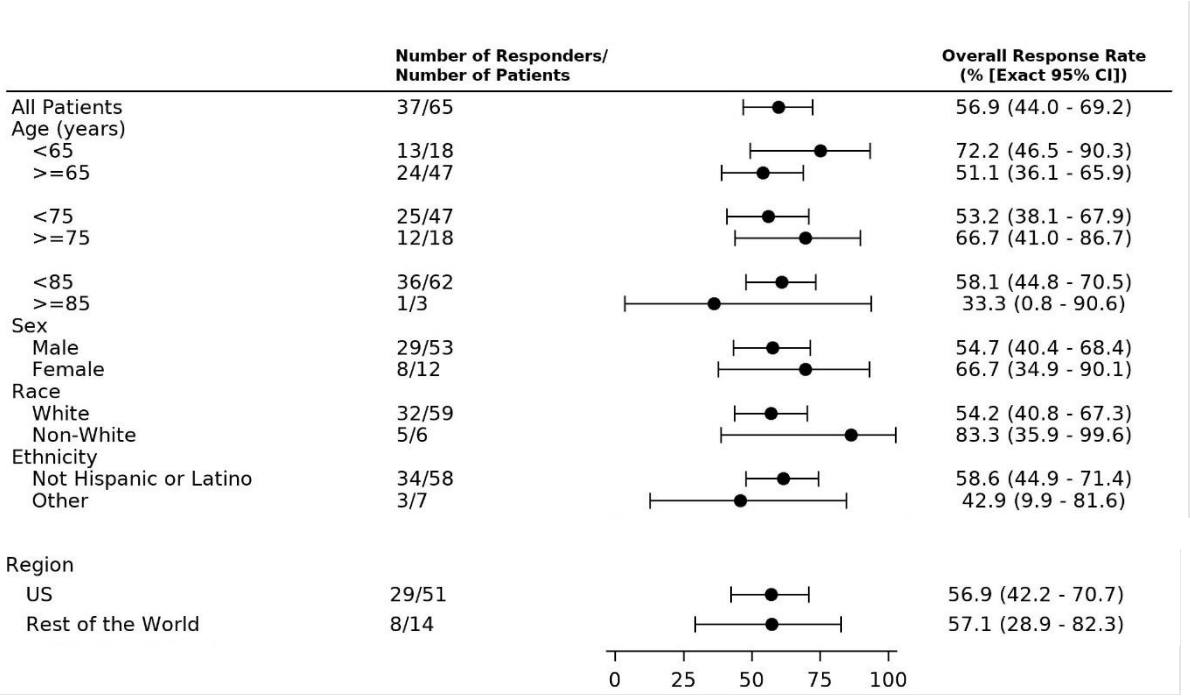
複数の年齢区分別の ORR において、一定の傾向は認められなかった。性別、人種、民族又は地域ごとの ORR に明らかな意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.3.2-14　人口統計学的特性の部分集団ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR
（J-PAS の部分集団解析）

		ORR			DOR (Months)	
Parameter	**N**	**Responders (n)**	**%**	**95% CI**	**Median**	**95% CI**
Age at Enrollment (years) **< 65 versus ≥ 65**						
< 65	18	13	72.2	46.5, 90.3	6.47	3.68, NE
≥ 65	47	24	51.1	36.1, 65.9	NE	8.31, NE
< 75 versus ≥ 75						
< 75	47	25	53.2	38.1, 67.9	NE	3.68, NE
≥ 75	18	12	66.7	41.0, 86.7	NE	1.91, NE
< 85 versus ≥ 85						
< 85	62	36	58.1	44.9, 70.5	NE	6.47, NE
≥ 85	3	1	33.3	0.8, 90.6	NE	NE, NE
Sex						
Male	53	29	54.7	40.5, 68.4	NE	6.47, NE
Female	12	8	66.7	34.9, 90.1	14.82	1.91, NE
Race						
White	59	32	54.2	40.8, 67.3	NE	6.47, NE
Nonwhite	6	5	83.3	35.9, 99.6	NE	NE, NE
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	58	34	58.6	44.9, 71.4	NE	6.47, NE
Other	7	3	42.9	9.9, 81.6	NE	8.31, NE
Region						
US	51	29	56.9	42.3, 70.7	NE	8.31, NE
Rest of the World	14	8	57.1	28.9, 82.3	NE	3.68, NE

Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable.

<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.15



Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate.
<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.7

図 2.7.3.2-10　人口統計学的特性の部分集団ごとの IRC 評価による ORR の forest plot（J-PAS の部分集団解析）

2.7.3.2.2.2.1.2　G-PAS の人口統計学的特性ごとの ORR 及び DOR の部分集団解析

G-PAS 被験者を対象にした、人口統計学的特性ごとの有効性の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-15 に、IRC 評価による ORR の forest plot 解析を図 2.7.3.2-11 に示した。

人口統計学的特性の部分集団のほとんどは、ORR 及び DOR が G-PAS 全体集団と同様であり、明らかな意味のある違いは認められなかった。

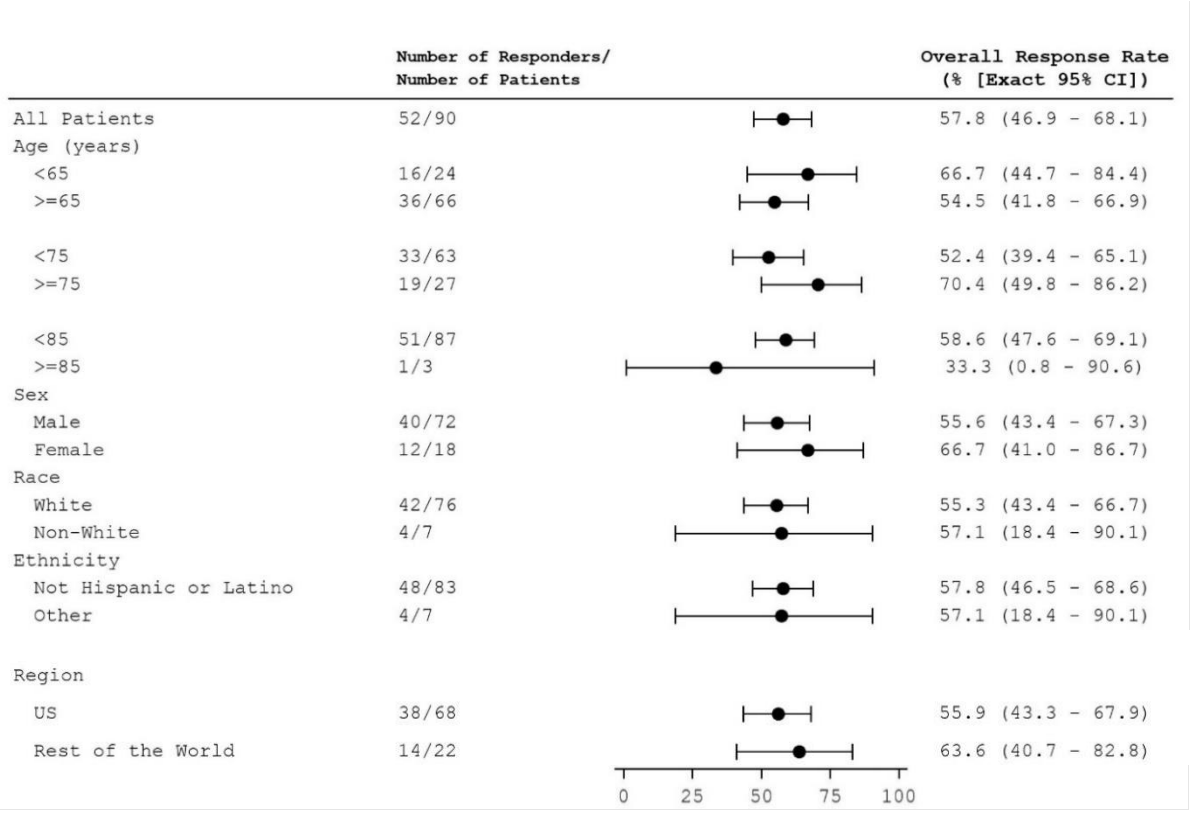
治験担当医師評価による同様の部分集団解析結果及び forest plot（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.7.2 及び Table 14.6.2）からは、特記すべき所見は確認されなかった。

表 2.7.3.2-15　人口統計学的特性の部分集団ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR
（G-PAS の部分集団解析）

		ORR			DOR (Months)	
Parameter	**N**	**Responders (n)**	**%**	**95% CI**	**Median**	**95% CI**
Age at Enrollment (years) **< 65 versus ≥ 65**						
< 65	24	16	66.7	44.7, 84.4	NE	3.68, NE
≥ 65	66	36	54.5	41.8, 66.9	14.82	7.46, NE
< 75 versus ≥ 75						
< 75	63	33	52.4	39.4, 65.1	8.31	6.47, NE
≥ 75	27	19	70.4	49.8, 86.2	21.59	5.55, NE
< 85 versus ≥ 85						
< 85	87	51	58.6	47.6, 69.1	21.59	7.46, NE
≥ 85	3	1	33.3	0.8, 90.6	NE	NE, NE
Sex						
Male	72	40	55.6	43.4, 67.3	21.59	6.93, NE
Female	18	12	66.7	41.0, 86.7	14.82	1.64, NE
Race						
White	76	42	55.3	43.4, 66.7	21.59	6.93, NE
Nonwhite	7	4	57.1	18.4, 90.1	NE	5.55, NE
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	83	48	57.8	46.5, 68.6	21.59	6.93, NE
Other	7	4	57.1	18.4, 90.1	8.31	7.66, NE
Region						
US	68	38	55.9	43.3, 67.9	14.82	6.93, NE
Rest of the World	22	14	63.6	40.7, 82.8	NE	3.68, NE

Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; US = United States.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.7.1



Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; US = United States.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.6.1

図 2.7.3.2-11　人口統計学的特性の部分集団ごとの IRC 評価による ORR の forest plot（G-PAS の部分集団解析）

2.7.3.2.2.2.2　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR

2.7.3.2.2.2.2.1　J-PAS の疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR

J-PAS での、これらの部分集団ごとの ORR 及び DOR に対する有効性の結果を表 2.7.3.2-16 に要約した。また、これらの部分集団での IRC 評価による ORR の forest plot 解析を図 2.7.3.2-12 に示した。

ベースライン時の疾患特性、前治療歴の数や種類、及び開始用量別のほとんどの部分集団ごとの ORR 及び DOR に対する有効性の結果は、J-PAS の全体集団といずれも同様であった。

J-PAS の部分集団解析での IRC 評価による ORR 及び DOR の主な結果を以下に示す。

- J-PAS では、ECOG PS スコアが 0 又は 1 で組み入れられた被験者がほとんどであり、ORR は両部分集団間で類似していた（58.7%及び 55.6%）。いずれの部分集団でも意味のある有効性が認められた。

- Ann Arbor 分類による病期ステージでは、ステージ IV に分類された被験者が多かったが、ステージ I～III の被験者及びステージ IV の被験者で、ORR はそれぞれ 58.3%及び 55.8%であり、いずれの部分集団でも意味のある有効性が認められた。
- sMIPI で high に分類された被験者及び腫瘍の大きさが 5 cm 以上の被験者は、いずれも予後不良と予測されるプロファイルである。sMIPI が high に分類された被験者の部分集団、及び腫瘍の大きさが 5 cm 以上の被験者の部分集団は、他の部分集団に比べて ORR がわずかに低かった。
- ベースラインで節外病変を有する被験者の ORR は 69.6%であり、ベースラインで節外病変のない被験者の ORR は 50.0%であった。
- ベースラインでの骨髄浸潤の有無別の ORR は、骨髄浸潤有りで 55.9%、骨髄浸潤無しで 58.1%であった。また、ベースラインでの消化管浸潤の有無別の ORR は、消化管浸潤有りで 50.0%、消化管浸潤無しで 57.4%であった。
- 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、意味のある有効性を示した。
- J-PAS のすべての被験者は、原疾患の増悪（52/65 例）、毒性発現（10/65 例）、又はその他の理由（3/65 例）のいずれかにより、直近の BTK 阻害薬による前治療を中止していた。毒性発現により直近の BTK 阻害薬の前治療を中止した被験者の ORR は 90.0%であったが、原疾患の増悪により直近の BTK 阻害薬による前治療を中止した被験者の ORR は 48.1%でより低かった。BTK 阻害薬による治療で原疾患が増悪した被験者では BTK 阻害薬による前治療を不耐のために中止した被験者よりも疾患予後が悪いことが知られていること、並びに毒性発現により直近の BTK 阻害薬の前治療を中止した被験者が少ないことによる ORR の推定精度が低いことも考慮に入れると、前述の差は想定し得る範囲の結果であった。
- 開始用量別では、200 mg 未満、200 mg、及び 200 mg 超の被験者がそれぞれ 6、52、及び 7 例であり、ORR はそれぞれ 50.0%、57.7%、及び 57.1%であった。

表 2.7.3.2-16　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及びピルトブルチニブの開始用量による部分集団ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR の解析（J-PAS の部分集団解析）

Parameter	Number of patients(N)	ORR			DOR (Months)	
		Responders (n)	%	95% CI	Median	95% CI
ECOG Performance Status Score at Baseline						
0	46	27	58.7	43.23, 73.00	NE	8.31, NE
1	18	10	55.6	30.76, 78.47	3.68	1.71, NE
≥ 2	1	0	0.0	0.00, 97.50	NE	NE, NE
Ann Arbor Staging for Lymphoma						
Stage I-III	12	7	58.3	27.67, 84.83	NE	3.22, NE
Stage IV	52	29	55.8	41.33, 69.53	NE	6.47, NE
Simplified MCL International Prognostic Index						
Low Risk (0 to 3)	16	12	75.0	47.62, 92.73	NE	1.71, NE
Intermediate Risk (4 to 5)	33	20	60.6	42.14, 77.09	NE	NE, NE
High Risk (6 to 11)	16	5	31.3	11.02, 58.66	8.31	0.99, NE
Tumor Bulk (largest diameter)						
< 5 cm	46	28	60.9	45.37, 74.91	NE	8.31, NE
≥ 5 cm	16	6	37.5	15.20, 64.57	NE	3.68, NE
Extranodal Disease						
Yes	23	16	69.6	47.08, 86.79	NE	1.91, NE
No	42	21	50.0	34.19, 65.81	NE	3.68, NE
Bone Marrow Involvement						
Yes	34	19	55.9	37.89, 72.81	NE	3.68, NE
No	31	18	58.1	39.08, 75.45	NE	3.22, NE
Gastrointestinal Involvement						
Yes	4	2	50.0	6.76, 93.24	NE	NE, NE
No	61	35	57.4	44.06, 69.96	NE	6.47, NE
MCL Histology						
Classic/Leukemic	62	35	56.5	43.26, 69.01	NE	8.31, NE
Pleomorphic	3	2	66.7	9.43, 99.16	3.68	NE, NE
Prior Lines of Systemic Therapies						
≤3	43	22	51.2	35.46, 66.69	NE	14.82, NE
>3	22	15	68.2	45.13, 86.14	NE	3.68, NE
Prior BCL2 Inhibitor						
Yes	10	4	40.0	12.16, 73.76	NE	1.71, NE

Parameter	Number of patients(N)	ORR			DOR (Months)	
		Responders (n)	%	95% CI	Median	95% CI
No	55	33	60.0	45.91, 72.98	NE	8.31, NE
Prior Stem Cell Transplant						
Yes	15	7	46.7	21.27, 73.41	6.47	3.68, NE
No	50	30	60.0	45.18, 73.59	NE	14.82, NE
Prior Anti-CD20 and Chemo						
Yes	60	36	60.0	46.54, 72.44	NE	6.47, NE
No	5	1	20.0	0.51, 71.64	NE	NE, NE
Prior CAR-T						
Yes	4	2	50.0	6.76, 93.24	8.31	NE, NE
No	61	35	57.4	44.06, 69.96	NE	6.47, NE
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK inhibitor						
Disease Progression	52	25	48.1	34.01, 62.37	14.82	3.68, NE
Toxicity	10	9	90.0	55.50, 99.75	NE	8.31, NE
Other	3	3	100.0	29.24, 100.00	NE	1.71, NE
Starting Dose						
< 200 mg QD	6	3	50.0	11.81, 88.19	NE	NE, NE
200 mg QD	52	30	57.7	43.20, 71.27	NE	6.47, NE
> 200 mg QD	7	4	57.1	18.41, 90.10	14.82	1.71, NE

Abbreviations: BCL2 = B-cell lymphoma 2 protein; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T-cells; CI = confidence interval; DOR = duration of response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; ORR = overall response rate; QD = once daily.

<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Table JZNA.8.15

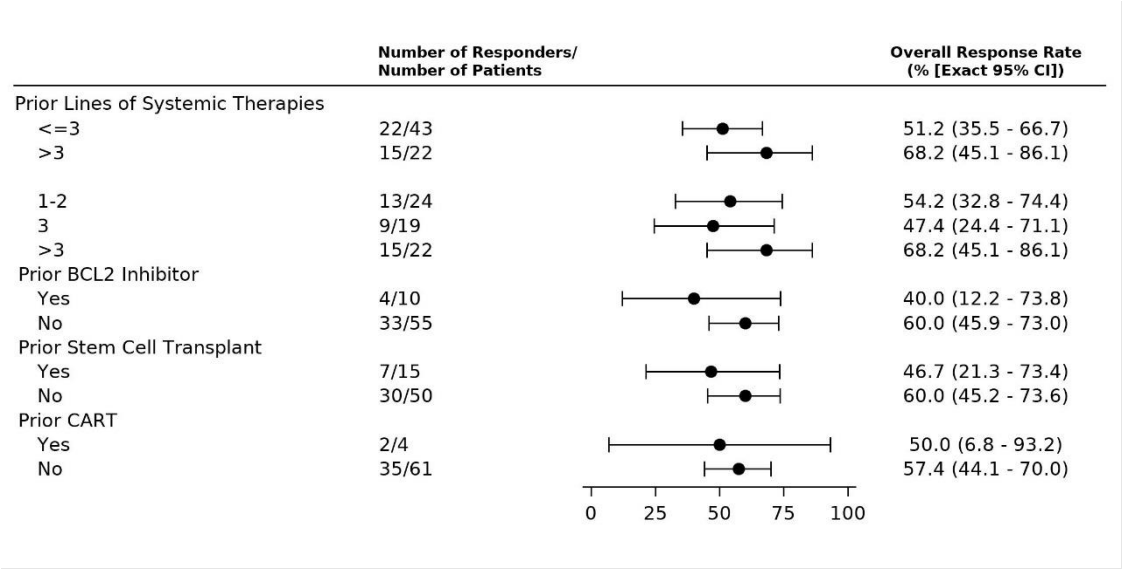
(1/4)

	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
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)

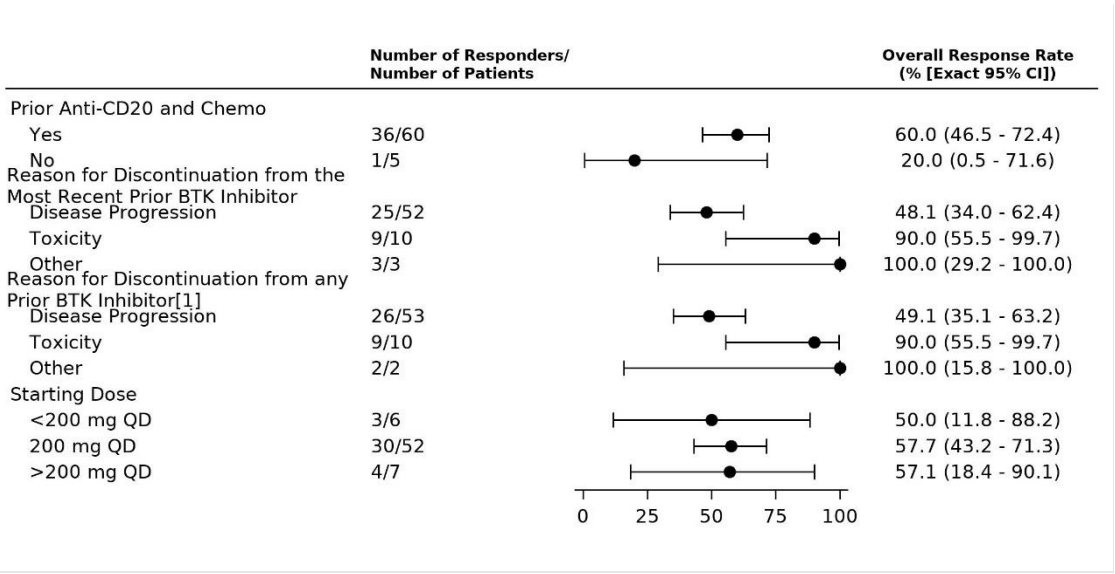
(2/4)

	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)

(3/4)



(4/4)



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; ORR = overall response rate; QD = once daily.

<Data source> 第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden Figure JZNA.8.7

図 2.7.3.2-12　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及びピルトブルチニブの開始用量による部分集団ごとの IRC 評価による ORR の forest plot（J-PAS の部分集団解析）

2.7.3.2.2.2.2.2　G-PAS の疾患特性、前治療歴、及び開始用量ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR

G-PAS での、これらの部分集団ごとの ORR 及び DOR に対する有効性の結果を表 2.7.3.2-17 に要約した。また、これらの部分集団での IRC 評価による ORR の forest plot 解析を図 2.7.3.2-13 に示した。

J-PAS での部分集団解析の結果（第 2.7.3.2.2.2.2.1 項）と同様に、ベースライン時の疾患特性、前治療歴の数や種類、及び開始用量別のほとんどの部分集団ごとの ORR 及び DOR に対する有効性の結果は、G-PAS 全体集団の結果といずれも同様であった。

G-PAS の部分集団解析での IRC 評価による ORR 及び DOR の主な結果を以下に示す。

- 組織学的検査による部分集団解析では、ピルトブルチニブは、遺伝学的に複雑でより予後不良とされている進行性の芽球様細胞性 MCL（ORR：75.0%［6/8 例］）を含むすべての組織型の MCL に効果的であった。
- SCT 失敗後に組み入れられた G-PAS 被験者 19 例では、57.9%の ORR を達成した。18001 試験に組み入れる前に、この 19 例のうち、2 例は同種 SCT、17 例は自家 SCT、2 例は前治療の一部として自家移植と同種移植の両方を受けていた（二重移植）。移植に必要な集中的アプローチを受けても治療が失敗していたにもかかわらず、2 例の二重移植被験者は、ピルトブルチニブ投与後にいずれも奏効（それぞれ CR 及び PR）を達成した。
  - なお、G-PAS の補助的解析対象集団で SCT の前治療後に組み入れられた被験者は 16 例（SAS1 で 6 例、SAS2 で 6 例、SAS3 で 4 例）であり、このうち SAS1 及び SAS2（G-PAS に類似した集団を解析対象にしている）の被験者 12 例のピルトブルチニブ投与後の ORR は 50%であった（SAS1 及び SAS2 で 6 例の PR）。このことからも、SCT 失敗後の被験者でのピルトブルチニブの有効性の一貫性が確認された。
- CAR-T 療法失敗後に組み入れられた G-PAS 被験者 4 例（同種移植の前治療も受けた被験者 1 例を含む）では、50%の ORR を達成した。
  - なお、G-PAS の補助的解析対象集団で CAR-T 療法後に組み入れられた被験者は 3 例（SAS1 で 2 例、SAS2 で 1 例）であり、ピルトブルチニブ投与後にはこのうちの 1 例が PR、1 例が SD、1 例が NE となった。例数は少ないが、CAR-T 療法の前治療歴のある被験者でのこれらの結果は、ピルトブルチニブが最新の細胞療法アプローチで管理された最も重度の前治療を受けた被験者でも有効であることを示唆している。

治験担当医師解析による forest plot では、IRC 評価による結果と同様であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.7.2 及び Figure 14.6.2）。

表 2.7.3.2-17　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及びピルトブルチニブの開始用量による部分集団ごとの IRC 評価による ORR 及び DOR の解析（G-PAS の部分集団解析）

		ORR			DOR (Months)	
Parameter	**Number of patients (N)**	**Responders (n)**	**%**	**95% CI**	**Median**	**95% CI**
ECOG Performance Status Score at Baseline						
0	61	36	59.0	45.7, 71.4	21.59	8.31, NE
1	28	16	57.1	37.2, 75.5	7.46	1.91, NE
≥ 2	1	0	0.0	0.0, 97.5	-	-
Ann Arbor Staging for Lymphoma						
Stage I-III	19	12	63.2	38.4, 83.7	NE	14.82, NE
Stage IV	69	38	55.1	42.6, 67.1	8.31	6.47, NE
Simplified MCL International Prognostic Index						
Low Risk (0 to 3)	20	15	75.0	50.9, 91.3	NE	3.68, NE
Intermediate Risk (4 to 5)	50	32	64.0	49.2, 77.1	NE	6.93, NE
High Risk (6 to 11)	20	5	25.0	8.7, 49.1	8.31	0.99, NE
Tumor Bulk (largest diameter)						
< 5 cm	59	34	57.6	44.1, 70.4	21.59	7.66, NE
≥ 5 cm	24	11	45.8	25.6, 67.2	6.93	3.68, NE
Extranodal Disease						
Yes	35	24	68.6	50.7, 83.1	7.46	3.71, NE
No	55	28	50.9	37.1, 64.6	21.59	8.31, NE
Bone Marrow Involvement						
Yes	46	25	54.3	39.0, 69.1	21.59	5.55, NE
No	44	27	61.4	45.5, 75.6	7.66	6.47, NE
Gastrointestinal Involvement						
Yes	7	3	42.9	9.9, 81.6	7.66	3.71, NE
No	83	49	59.0	47.7, 69.7	21.59	7.46, NE
MCL Histology						
Classic/Leukemic	70	40	57.1	44.7, 68.9	21.59	7.46, NE
Blastoid	8	6	75.0	34.9, 96.8	NE	1.41, NE
Pleomorphic	12	6	50.0	21.1, 78.9	NE	3.68, NE
Prior Lines of Systemic Therapies						
≤3	59	30	50.8	37.5, 64.1	NE	7.66, NE
>3	31	22	71.0	52.0, 85.8	7.46	3.71, NE

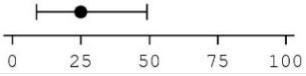
Parameter	Number of patients (N)	ORR			DOR (Months)	
		Responders (n)	%	95% CI	Median	95% CI
Prior BCL2 Inhibitor						
Yes	14	7	50.0	23.0, 77.0	3.71	1.41, NE
No	76	45	59.2	47.3, 70.4	21.59	7.46, NE
Prior Stem Cell Transplant						
Yes	19	11	57.9	33.5, 79.7	NE	3.68, NE
No	71	41	57.7	45.4, 69.4	21.59	7.46, NE
Prior Anti-CD20 and Chemo						
Yes	79	49	62.0	50.4, 72.7	21.59	7.46, NE
No	11	3	27.3	6.0, 61.0	NE	3.71, NE
Prior CAR-T						
Yes	4	2	50.0	6.8, 93.2	8.31	NE, NE
No	86	50	58.1	47.0, 68.7	21.59	6.93, NE
Reason for Discontinuation from the Most Recent Prior BTK inhibitor						
Disease Progression	73	36	49.3	37.4, 61.3	7.66	3.71, NE
Toxicity	12	11	91.7	61.5, 99.8	NE	7.46, NE
Other	5	5	100.0	47.8, 100.0	NE	1.64, NE
Starting Dose						
< 200 mg QD	6	3	50.0	11.8, 88.2	NE	NE, NE
200 mg QD	77	45	58.4	46.6, 69.6	21.59	6.93, NE
> 200 mg QD	7	4	57.1	18.4, 90.1	14.82	1.71, NE

Abbreviations: BCL2 = B-cell lymphoma 2 protein; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR-T = chimeric antigen receptor-modified T-cells; DOR = duration of response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; ORR = overall response rate; QD = once daily.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.7.1

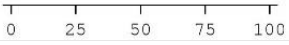
(1/4)

	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
ECOG Status at Baseline		
0	36/61	59.0 (45.7 - 71.4)
1	16/28	57.1 (37.2 - 75.5)
>=2	0/1	0.0 (0.0 - 97.5)
Ann Arbor Staging for Lymphoma		
Stage I-III	12/19	63.2 (38.4 - 83.7)
Stage IV	38/69	55.1 (42.6 - 67.1)
Simplified MCL International Prognostic Index		
Low Risk [0 to 3]	15/20	75.0 (50.9 - 91.3)
Intermediate Risk [4 to 5]	32/50	64.0 (49.2 - 77.1)
High Risk [6 to 11]	5/20	25.0 (8.7 - 49.1)

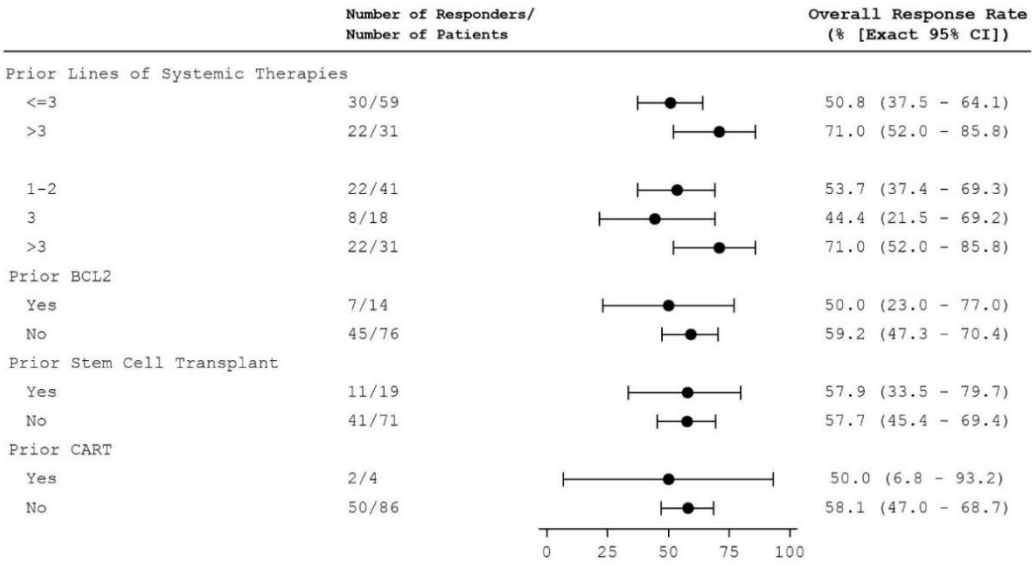


(2/4)

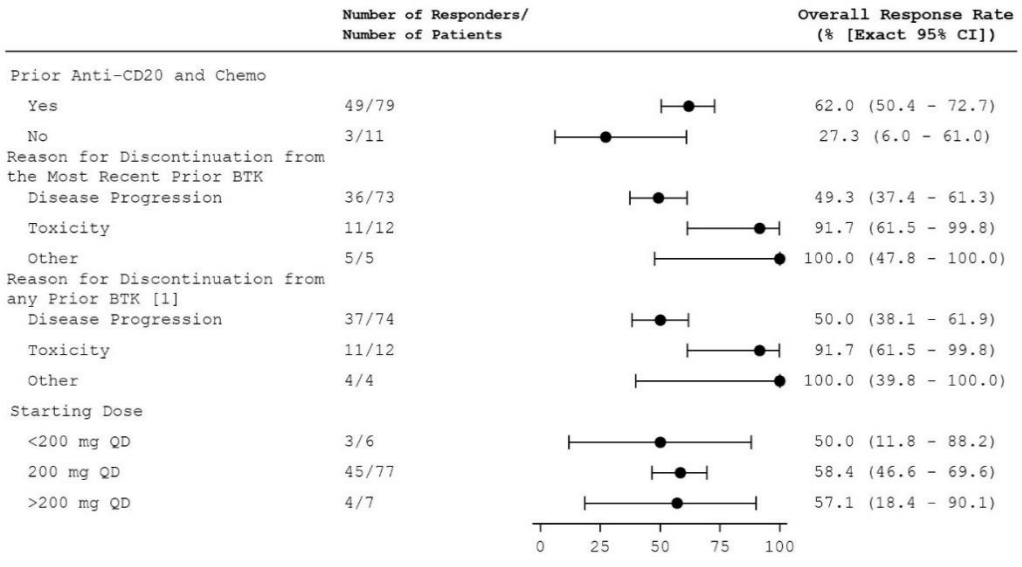
	Number of Responders/ Number of Patients	Overall Response Rate (% [Exact 95% CI])
Tumor Bulk (largest diameter)		
<5cm	34/59	57.6 (44.1 - 70.4)
>=5cm	11/24	45.8 (25.6 - 67.2)
Extranodal Disease		
Yes	24/35	68.6 (50.7 - 83.1)
No	28/55	50.9 (37.1 - 64.6)
Bone Marrow Involvement		
Yes	25/46	54.3 (39.0 - 69.1)
No	27/44	61.4 (45.5 - 75.6)
Gastrointestinal Involvement		
Yes	3/7	42.9 (9.9 - 81.6)
No	49/83	59.0 (47.7 - 69.7)
MCL Histology		
Classic/Leukemic	40/70	57.1 (44.7 - 68.9)
Blastoid	6/8	75.0 (34.9 - 96.8)
Pleomorphic	6/12	50.0 (21.1 - 78.9)



(3/4)



(4/4)



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; N = number of participants; n = number of participants in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.6.1

図 2.7.3.2-13　ベースラインでの疾患特性、前治療歴、及びピルトブルチニブの開始用量による部分集団ごとの IRC 評価による ORR の forest plot（G-PAS の部分集団解析）

2.7.3.2.2.2.3 第 2 相パートの感度分析（G-PAS）

J-PAS と G-PAS の ORR 及び DOR 結果に大きな違いが認められなかったことから、J-PAS より症例数が多く観察期間の長い G-PAS 被験者を対象にした、第 2 相パートの感度分析の結果を示す。

G-PAS には、18001 試験の第 1 相パートに組み入れられた被験者と第 2 相パートに組み入れられた被験者（G-PAS 第 2 相パート解析対象集団、56 例）が含まれている。G-PAS の適格基準と効果判定基準は、第 1 相パートと第 2 相パートで同じであった。

第 2 相パートの感度分析は、主に開始時用量に関して、第 1 相パートと第 2 相パートの被験者を併合することによって生じる不均一性という潜在的な懸念を評価するために実施した。なお、この第 2 相パート感度分析は G-PAS を対象に実施しているため、コホート 1 以外の被験者（コホート 7 の MCL）も含まれた結果である。

G-PAS 第 2 相パート解析対象集団のベースラインでの疾患特性には、G-PAS と比較して、以下の特徴が認められた（表 2.7.3.2-4）。

- sMIPI で low に分類される被験者の割合がより低い
  （G-PAS 第 2 相パート解析対象集団対 G-PAS、14.3%対 22.2%、以下同順で示す）
- sMIPI で intermediate に分類される被験者の割合がより高い（66.1%対 55.6%）
- 腫瘍の大きさが 5 cm 以上の被験者の割合がより高い（32.1%対 26.7%）
- 節外病変を有する被験者の割合がより高い（48.2%対 38.9%）。

G-PAS 第 2 相パート解析対象集団での有効性を G-PAS 全体集団の有効性と比較した結果を表 2.7.3.2-18 及び表 2.7.3.2-19 に示した。

ベースラインでの疾患特性の差にもかかわらず、IRC 評価による ORR は、G-PAS 第 2 相パート解析対象集団と G-PAS 全体集団との間で同様であった。G-PAS 第 2 相パート解析対象集団での IRC 評価による DOR の中央値（95% CI）は 7.46 ヵ月（3.71 ヵ月～NE）であり、G-PAS 全体集団よりも短いものの、臨床的に意味がある期間であった。G-PAS 第 2 相パート解析対象集団での IRC 評価による DOR の追跡調査期間の中央値は 7.33 ヵ月であり、G-PAS 全体集団では 11.93 ヵ月であった。

G-PAS 第 2 相パート解析対象集団の人口統計学的特性およびベースライン特性の評価結果、並びに本項に示した結果以外の有効性評価結果を、付録として第 2.7.3.7.1 項に示した。

表 2.7.3.2-18　IRC 評価及び治験担当医師評価による BOR を含む ORR
（G-PAS 及び G-PAS 第 2 相パート解析対象集団）

	G-PAS		G-PAS 第 2 相パート解析対象集団	
	IRC Assessment (N = 90)	**Investigator Assessment (N = 90)**	**IRC Assessment (N = 56)**	**Investigator Assessment (N = 56)**
Data Cut Off	[redacted], 20[redacted]		[redacted], 20[redacted]	
Best Overall Response, n (%)				
CR	18 (20.0)	24 (26.7)	9 (16.1)	12 (21.4)
PR	34 (37.8)	23 (25.6)	20 (35.7)	13 (23.2)
SD	14 (15.6)	13 (14.4)	13 (23.2)	12 (21.4)
PD	15 (16.7)	21 (23.3)	6 (10.7)	12 (21.4)
NE	9 (10.0)	9 (10.0)	8 (14.3)	7 (12.5)
Overall Response Rate				
n (%)	52 (57.8)	47 (52.2)	29 (51.8)	25 (44.6)
95% Confidence Interval	46.9, 68.1	41.4, 62.9	38.0, 65.3	31.3, 58.5

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete 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 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Tables 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.1, 14.3.1.5, and 14.3.1.6

表 2.7.3.2-19　IRC 評価及び治験担当医師評価に基づく DOR
（G-PAS 及び G-PAS 第 2 相パート解析対象集団）

	G-PAS		G-PAS 第 2 相パート解析対象集団	
	IRC Assessment (N = 90)	**Investigator Assessment (N = 90)**	**IRC Assessment (N = 56)**	**Investigator Assessment (N = 56)**
Number of Responders	52	47	29	25
Overall Response Status, n (%)				
Disease Progression	15 (28.8)	17 (36.2)	9 (31.0)	11 (44.0)
Died (No Disease Progression Beforehand)	4 (7.7)	6 (12.8)	3 (10.3)	3 (12.0)
Censored	33 (63.5)	24 (51.1)	17 (58.6)	11 (44.0)
Reason of Censored, n (%)				
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	18 (34.6)	15 (31.9)	9 (31.0)	7 (28.0)
Subsequent Anti-cancer Therapy without Documented PD	9 (17.3)	4 (8.5)	5 (17.2)	2 (8.0)
Documented PD or Death after Subsequent Anti-cancer Therapy	3 (5.8)	2 (4.3)	0	0

	G-PAS		G-PAS 第 2 相パート解析対象集団	
	IRC Assessment (N = 90)	**Investigator Assessment (N = 90)**	**IRC Assessment (N = 56)**	**Investigator Assessment (N = 56)**
Discontinued from Study without Documented PD or Death	2 (3.8)	2 (4.3)	2 (6.9)	1 (4.0)
Death or PD after 2 or More Missed Disease Assessments	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (3.4)	1 (4.0)
Duration of Response (months), n (%)				
<6	27 (51.9)	24 (51.1)	19 (65.5)	16 (64.0)
6 to <9	10 (19.2)	7 (14.9)	8 (27.6)	7 (28.0)
9 to <12	1 (1.9)	2 (4.3)	0	0
12 to <18	5 (9.6)	6 (12.8)	2 (6.9)	2 (8.0)
≥18	9 (17.3)	8 (17.0)	0	0
Duration of Response (months)				
Median	21.59	11.93	7.46	6.93
95% Confidence Interval for Median	7.46, NE	5.55, NE	3.71, NE	2.69, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 24.71+	0.03+, 28.45+	1.41, 17.61+	1.41, 17.61+
Duration of Follow-up (months)				
Median	11.93	15.84	7.33	7.39
Q1, Q3	5.55, 20.34	7.39, 21.39	5.39, 8.21	5.78, 12.29
Rate (%) of Duration of Response				
6 months or more	73.6	65.4	67.4	56.9
95% Confidence Interval	58.0, 84.2	49.2, 77.5	44.7, 82.4	34.6, 74.2
9 months or more	57.1	53.7	32.4	28.5
95% Confidence Interval	39.3, 71.5	37.0, 67.7	9.5, 58.2	9.1, 51.8
12 months or more	57.1	47.0	32.4	28.5
95% Confidence Interval	39.3, 71.5	30.3, 62.0	9.5, 58.2	9.1, 51.8
18 months or more	52.4	41.7		
95% Confidence Interval	33.9, 67.9	24.5, 58.1		

Abbreviations: DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Tables 14.3.2.1.1, 14.3.2.2.1, 14.3.2.5, and 14.3.2.6

2.7.3.2.2.3 G-PAS の補助的解析対象集団での解析

G-PAS の 3 つの補助的解析対象集団は、J-PAS 及び G-PAS の主要な解析結果を裏づけるデータとなる。SAS1、SAS2、及び SAS3 の定義及び症例数は表 2.7.3.1-3 に示した。

2.7.3.2.2.3.1 ORR（G-PAS 補助的解析対象集団）

SAS1 の BTK 阻害薬による治療歴がある被験者では、IRC 評価による ORR は 39.1%（95% CI：25.1%～54.6%）であった（表 2.7.3.2-20）。SAS1 で G-PAS よりも低い ORR となった理由と

しては、SAS1 の被験者の追跡調査期間（中央値：7.33 ヵ月）が G-PAS（中央値：11.93 ヵ月）よりも短いことにより、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 での被験者の G-PAS 適格性にばらつきがあることから、SAS2 での G-PAS との ORR の比較には限界があった。

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付けるためには意味がある結果であった。

SAS3 の被験者の 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。SAS3 の被験者は、BTK 阻害薬による治療歴がなく、前治療の治療ラインが少ないため（SAS3 の前治療の治療ライン数中央値：2、最小値～最大値：1～3／G-PAS の前治療の治療ライン数中央値：3、最小値～最大値：1～8）、これは予測可能な結果であった。他の共有結合型の BTK 阻害薬で治療された、BTK 阻害薬による治療歴がない被験者集団でも、同様の 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%）が観察されたとする報告がある。

SAS1、SAS2、及び SAS3 では、治験担当医師の評価による ORR は、IRC の結果と同様であった。IRC 評価に基づく腫瘍量の最良変化の waterfall plot を第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Figure 14.2.3.1、Figure 14.2.3.2、及び Figure 14.2.3.3 に示した。

表 2.7.3.2-20 IRC 評価及び治験担当医師評価に基づく BOR 及び ORR（G-PAS の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; SD = stable disease.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Tables 14.3.1.3 and 14.3.1.4

2.7.3.2.2.3.2 DOR（G-PAS 補助的解析対象集団）

G-PAS 補助的解析対象集団での IRC 評価による DOR の中央値は、すべての補助的解析対象集団で未到達であった（SAS1 の 95% CI：1.87 ヵ月～NE、SAS2 の 95% CI：1.28 ヵ月～NE、SAS3

の 95% CI：NE～NE）。G-PAS 補助的解析対象集団での IRC 評価による追跡調査期間の中央値は SAS1 が 3.71 ヵ月、SAS2 が 7.20 ヵ月、SAS3 が 7.06 ヵ月であった（表 2.7.3.2-21）。

SAS1、SAS2、及び SAS3 では、治験担当医師評価による DOR でも、IRC 評価による DOR と同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.2-21　IRC 評価及び治験担当医師評価に基づく DOR（G-PAS の補助的解析対象集団）

	SAS1 (N = 46)		SAS2 (N = 14)		SAS3 (N = 14)	
Status	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Number of Responders	18	19	4	8	12	12
Overall Response Status, n (%)						
Disease Progression	4 (22.2)	4 (21.1)	1 (25.0)	3 (37.5)	0	1 (8.3)
Died (no disease progression beforehand)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	1 (12.5)	0	0
Censored	13 (72.2)	14 (73.7)	3 (75.0)	4 (50.0)	12 (100.0)	11 (91.7)
Reason Censored, n (%)						
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	13 (72.2)	14 (73.7)	2 (50.0)	4 (50.0)	11 (91.7)	11 (91.7)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	0	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)	0
Documented PD or Death after Subsequent Anticancer Therapy	0	0	0	0	0	0
Discontinued from Study without Documented PD or Death	0	0	0	0	0	0
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	0	0	0	0	0	0
Duration of Response (months), n (%)						
< 6	17 (94.4)	18 (94.7)	2 (50.0)	4 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
6 to < 9	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)	2 (16.7)
9 to < 12	0	0	0	1 (12.5)	2 (16.7)	3 (25.0)
12 to < 18	0	0	0	1 (12.5)	0	0
≥ 18	0	0	1 (25.0)	1 (12.5)	3 (25.0)	2 (16.7)
Duration of Response (months)						
Median	NE	NE	NE	NE	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	1.87, NE	3.22, NE	1.28, NE	1.28, NE	NE, NE	6.70, NE

	SAS1 (N = 46)		SAS2 (N = 14)		SAS3 (N = 14)	
Status	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Minimum, Maximum	0.03+, 6.60+	0.03+, 6.44+	1.28, 20.27+	1.28, 20.27+	3.71+, 26.22+	3.71+, 26.22+
Duration of Follow-up (months)						
Median	3.71	3.71	7.20	11.61	7.06	7.46
Q1, Q3	1.81, 5.36	1.81, 5.55	1.87, 20.27	8.26, 17.08	5.55, 14.26	5.57, 10.15
Rate (%) of Duration of Response						
6 months	51.9	54.5	75.0	50.0	100.0	100.0
95% Confidence Interval	16.1, 79.0	20.3, 79.4	12.8, 96.1	15.2, 77.5	100.0, 100.0	100.0, 100.0
9 months	NE	NE	75.0	50.0	100.0	85.7
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	12.8, 96.1	15.2, 77.5	100.0, 100.0	33.4, 97.9
12 months	NE	NE	75.0	50.0	100.0	85.7
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	12.8, 96.1	15.2, 77.5	100.0, 100.0	33.4, 97.9
18 months	NE	NE	75.0	50.0	100.0	85.7
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	12.8, 96.1	15.2, 77.5	100.0, 100.0	33.4, 97.9

Abbreviations: DOR = duration of response; INV = Investigator; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Tables 14.3.2.3 and 14.3.2.4

2.7.3.2.2.3.3 PFS（G-PAS 補助的解析対象集団）

G-PAS 補助的解析対象集団での IRC 評価による PFS 中央値は、SAS1 で 5.03 ヵ月（95% CI：2.63 ヵ月～NE）、SAS2 で 5.49 ヵ月（95% CI：1.84 ヵ月～NE）、SAS3 では未到達であった（95% CI：NE～NE）。IRC 評価による Kaplan-Meier 推定値により、9 ヵ月時点での PFS 率は、SAS1 では推定不能（追跡調査期間が短いため）、SAS2 では 39.0%（95% CI：10.6%～67.3%）、SAS3 では 92.3%（95% CI：56.6%～98.9%）であった（表 2.7.3.2-22）。

SAS1、SAS2、及び SAS3 では、治験担当医師評価による PFS でも、IRC 評価による PFS と同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.2-22 IRC 評価及び治験担当医師評価による PFS（G-PAS の補助的対象集団）

	SAS1 (N = 46)		SAS2 (N = 14)		SAS3 (N = 14)	
Status	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Progression Status, n (%)						
Disease Progression	19 (41.3)	22 (47.8)	5 (35.7)	6 (42.9)	1 (7.1)	2 (14.3)
Died (No Disease Progression Beforehand)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
Censored	25 (54.3)	23 (50.0)	8 (57.1)	7 (50.0)	13 (92.9)	12 (85.7)
Reason Censored, n (%)						
Alive without Documented PD on or before Data Cut-off	21 (45.7)	21 (45.7)	5 (35.7)	5 (35.7)	11 (78.6)	11 (78.6)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	1 (2.2)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0
Documented PD or Death after Subsequent Anticancer Therapy	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Discontinued from Study without Documented PD or Death	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	0	0	0	0	0	0
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)						
< 6	41 (89.1)	41 (89.1)	11 (78.6)	9 (64.3)	2 (14.3)	3 (21.4)
6 to < 9	5 (10.9)	5 (10.9)	1 (7.1)	2 (14.3)	6 (42.9)	5 (35.7)
9 to < 12	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)	3 (21.4)
12 to < 18	0	0	0	0	0	0
≥ 18	0	0	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (21.4)	3 (21.4)
Duration of Progression-free Survival (months)						
Median	5.03	5.52	5.49	5.49	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	2.63, NE	2.07, NE	1.84, NE	1.84, NE	NE, NE	8.54, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 7.39+	0.03+, 7.39+	0.03+, 22.05+	0.03+, 22.05+	0.03+, 28.06+	0.03+, 28.06+
Duration of Follow-up (months)						
Median	5.49	5.29	8.80	11.07	8.61	9.00
Q1, Q3	1.94, 7.16	3.68, 7.16	1.91, 11.07	8.80, 19.22	7.36, 11.07	7.36, 20.17

	SAS1 (N = 46)		SAS2 (N = 14)		SAS3 (N = 14)	
Status	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Rate (%) of Progression-free Survival						
6 months or more	41.4	38.9	39.0	46.9	92.3	92.3
95% Confidence Interval	23.3, 58.7	20.9, 56.6	10.6, 67.3	17.6, 71.8	56.6, 98.9	56.6, 98.9
9 months or more	NE	NE	39.0	37.5	92.3	79.1
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	10.6, 67.3	11.7, 63.8	56.6, 98.9	36.7, 94.7
12 months or more	NE	NE	39.0	37.5	92.3	79.1
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	10.6, 67.3	11.7, 63.8	56.6, 98.9	36.7, 94.7
18 months or more	NE	NE	39.0	37.5	92.3	79.1
95% Confidence Interval	NE, NE	NE, NE	10.6, 67.3	11.7, 63.8	56.6, 98.9	36.7, 94.7

Abbreviations: INV = Investigator; IRC = Independent Review Committee; N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.4.3 and Table 14.3.4.4

2.7.3.2.2.3.4 OS（G-PAS 補助的解析対象集団）

G-PAS 補助的解析対象集団での追跡調査期間の中央値は、SAS1 で 5.98 ヵ月、SAS2 で 15.61 ヵ月、及び SAS3 で 9.40 ヵ月であり、OS の中央値は未到達であった（表 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-23 OS（G-PAS の補助的解析対象集団）

Status	**SAS1 (N = 46)**	**SAS2 (N = 14)**	**SAS3 (N = 14)**
Survival Status, n (%)			
Died	9 (19.6)	3 (21.4)	1 (7.1)
Censored	37 (80.4)	11 (78.6)	13 (92.9)
Reason Censored, n (%)			
Alive	33 (71.7)	9 (64.3)	12 (85.7)
Discontinued from Study	4 (8.7)	2 (14.3)	1 (7.1)
Duration of Overall Survival (months), n (%)			
< 6	30 (65.2)	4 (28.6)	2 (14.3)
6 to < 9	16 (34.8)	1 (7.1)	5 (35.7)
9 to < 12	0	2 (14.3)	1 (7.1)
12 to < 18	0	3 (21.4)	3 (21.4)
≥ 18	0	4 (28.6)	3 (21.4)

Status	SAS1 (N = 46)	SAS2 (N = 14)	SAS3 (N = 14)
Duration of Overall Survival (months)			
Median	NE	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	NE, NE	5.49, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.69+, 7.95+	1.51+, 22.44+	1.61+, 31.24+
Duration of Follow-up (months)			
Median	5.98	15.61	9.40
Q1, Q3	3.22, 7.36	11.30, 19.78	8.41, 13.24
Rate (%) of Overall Survival			
6 months or more	73.6	83.3	92.3
95% Confidence Interval	54.7, 85.5	48.2, 95.6	56.6, 98.9
9 months or more	NE	75.0	92.3
95% Confidence Interval	NE, NE	40.8, 91.2	56.6, 98.9
12 months or more	NE	75.0	92.3
95% Confidence Interval	NE, NE	40.8, 91.2	56.6, 98.9
18 months or more	NE	75.0	92.3
95% Confidence Interval	NE, NE	40.8, 91.2	56.6, 98.9

Abbreviations: N = number of participants; n = number of participants in the specified category; NE = not estimable; OS = overall survival.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCE Table 14.3.5.2

2.7.3.2.2.4 日本人被験者での有効性の結果

J-MEAS での IRC 評価による BOR、TTR、TTBR、DOR、PFS、及び OS の結果を、被験者一覧として示した（表 2.7.3.2-24）。なお、J-MEAS の ORR が、J-PAS と大きな違いは認められなったことは、先に第 2.7.3.2.2.1.1 項で示した。

J-MEAS での 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ることは、進行した侵襲性がん患者でのピルトブルチニブの臨床的ベネフィットを支持するものであると考えられた。同様に、J-MEAS の個々の被験者の TTR 及び TTBR の結果は、J-PAS の TTR 及び TTBR の中央値（それぞれ 1.84 ヵ月及び 1.87 ヵ月）と比較して、大きな違いが認められなかった。また、J-PAS では IRC 評価による PFS の中央値（95%CI）が 6.90 ヵ月（3.98 ヵ月～NE）であったが、これと J-MEAS の個々の PFS の結果を比較しても、明らかな傾向の違いは認められなかった。

J-MEAS ではカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、1/8 例（12.5%）が病勢進行で死亡している。

これらの結果より、日本人被験者での有効性は全体集団と明らかな違いはないと考えた。

表 2.7.3.2-24　BOR、TTR、TTBR、DOR、及び死亡の結果（日本人被験者）

J-MEAS	IRC Assessment									Overall Survival (months)	OS Event / Censoring Status	Primary cause of death	Reason for OS Censoring
	Best Overall Response	Time to Initial Response (months)	Time to Best Response (months)	Duration of Response (months)	DOR Event/ Censoring Status	Reason for DOR Censoring	Progression-free Survival (months)	PFS Event / Censoring Status	Reason for PFS Censoring				
Yes	PR	1.84	1.84	5.55	PD	-	7.36	PD		16.82	Cens.	NA	Alive on.
Yes	SD	-	-	-	-	-	11.53	Cens.	Alive	12.65	Cens.	NA	Alive on.
Yes	PR	1.87	1.87	3.71	Cens.	Alive.	5.55	Cens.	Alive	6.51	Cens.	NA	Alive on.
Yes	SD	-	-	-	-	-	3.81	PD		7.66	Cens.	NA	Alive on.
Yes	PD	-	-	-	-	-	1.61	PD		4.53	Death	Progressive disease	NA
Yes	SD	-	-	-	-	-	1.87	Cens.	Discont.	2.14	Cens.	NA	Discont.
Yes	CR	1.87	13.83	11.99	Cens.	Alive.	13.83	Cens.	Alive	15.67	Cens.	NA	Alive on.
Yes	CR	1.84	1.84	7.39	PD	-	9.20	PD		15.44	Cens.	NA	Alive on.

Data cutoff Date: [redacted] 20[redacted]

Abbreviations: Alive = Alive without Documented PD on or before Data Cutoff; Alive on. = Alive on or before Data Cutoff; BOR = best overall response; Cens. = Censored; CR = complete response; Discont. = discontinuation; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; OS = overall survival; NA = not applicable; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease; TTBR = time to best response; TTR = time to response.

<Data source> J-MEAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Appendix 16.2.6

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項（第 2.7.3 項）では、18001 試験に組み入れた MCL を対象にした有効性の結果を評価した。18001 試験の J-PAS、G-PAS、及び J-MEAS の結果は第 2.7.3.2 項に示した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

18001 試験の第 1 相パートまでに得られた PK、安全性、及び有効性のデータに基づき、RP2D を 200 mg QD とした。

200 mg QD の用量は、第 2 相パートのすべての被験者の開始用量とした。18001 試験の結果から、BTK 阻害薬に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL がピルトブルチニブ単剤療法を受けたときの許容可能な安全性プロファイルが示され、MCL 集団で意味のある有効性ベネフィットをもたらすことが示された。これらの結果から、ピルトブルチニブの推奨用量は 200 mg QD とした。

各用量でのピルトブルチニブのシミュレートした 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、100 mg QD 以上の投与量では、79%以上の被験者で投与間隔（24 時間）を通して BTK 阻害率が 90%超となるピルトブルチニブ濃度に達すると予測された。RP2D かつ推奨市販開始用量である 200 mg QD の投与では、投与間隔（24 時間）を通して 96%の患者で BTK 阻害率 90%を超えると予測した（第 2.7.2.3.5.1 項）。したがって、200 mg QD 投与の推奨市販開始用量では、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ことが期待される。

18001 試験では、MCL の多数が RP2D であるピルトブルチニブ 200 mg QD を開始用量として単剤投与された。J-PAS の 80.0%の被験者が 200 mg の開始用量を投与され、83.1%の被験者が 200 mg の用量を 1 回以上投与された。J-PAS での IRC 評価による ORR は 56.9%であった。開始用量と奏効との間に意味のある関連は認められなかったが、第 1 相パートでは被験者内での増量が可能であったことから、曝露量-反応解析を用いて、ピルトブルチニブの曝露量と治療反応性との関連性を総合的に評価した。MCL 被験者での安全かつ有効な曝露量の範囲を評価するための曝露量-反応解析では、ピルトブルチニブの治療域が広いことが確認された（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

したがって、推奨開始用量である 200 mg QD は、有効かつ安全な用量であり、内因性又は外因性の被験者因子（例えば、腎機能障害や CYP3A 阻害薬との併用など）により予測される有効性や安全性の変化がなく広範に適応できるため、医師及び被験者にとって柔軟な使用が可能であると考えられる。

なお、第 1 相パートに組み入れられた日本人被験者において、用量制限毒性の発現が認められていないことを確認しており、日本人に対しても同様の RP2D で、日本人特有な安全性上の懸念はないと考えた（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Section 5.3.2）。また、第 2 相パートも含めた日本人被験者のみを対象とした全般的な安全性データ（J-OMTSAS 及び J-MSAS）で日本人特有の安全性上の懸念がないこと（第 2.7.4.5.1.3.1 項）、並びに日本人被験者のみを対象とした有効性評価対象集団（J-MEAS）で IRC 評価による ORR が 50%であるなどの全体集団と大き

な違いが認められない有効性を示すこと（第 2.7.3.2.2.1.1.3 項及び第 2.7.3.2.2.4 項）も確認している。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

DOR、PFS 及び OS の要約を含めた有効性の結果は、第 2.7.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.6　参考文献

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 May 8, 2023

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 May 8, 2023

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 May 8, 2023

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 May 8, 2023

Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2019;9(10):75. https://doi.org/10.1038/s41408-019-0237-1. Accessed May 8, 2023

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 May 8, 2023

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 May 8, 2023

United States Food and Drug Administration. ICH E9 statistical principles for clinical trials. September 1998. https://www.fda.gov/media/71336/download

VELCADE® (bortezomib) United States Prescribing Information (USPI). Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Lexington, MA. 2003 (revised 2021)

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 May 8, 2023

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　安全性評価のための臨床開発計画の背景 4
2.7.4.1.1.1.1　BTK 阻害薬としての特徴 4
2.7.4.1.1.1.2　非臨床プログラムの安全性の結果の概要 4
2.7.4.1.1.1.3　申請適応症以外の疾患の被験者の安全性データの取扱い 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.2.1　ピルトブルチニブの安全性データベース 5
2.7.4.1.1.2.2　18001 試験の解析対象集団 9
2.7.4.1.1.2.2.1　OMTSAS 及び MSAS 9
2.7.4.1.1.2.2.2　MSAS-PBI-200 11
2.7.4.1.1.2.2.3　J-OMTSAS 及び J-MSAS 11
2.7.4.1.1.2.3　解析方法 11
2.7.4.1.1.2.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性の解析 11
2.7.4.1.1.2.3.2　有害事象の解析 11
2.7.4.1.1.2.3.3　AESI と AEPCS の解析 12
2.7.4.1.1.2.3.4　COVID-19 に関する解析 13
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1　全体及び解析対象集団ごとの対象被験者の内訳 13
2.7.4.1.2.2　ピルトブルチニブの曝露状況 14
2.7.4.1.2.3　ピルトブルチニブの投与量 15
2.7.4.1.2.3.1　ピルトブルチニブの相対用量強度 15
2.7.4.1.2.3.2　ピルトブルチニブの休薬、減量、及び増量 16
2.7.4.1.2.3.2.1　18001 試験で許容されたピルトブルチニブの用量調節 16
2.7.4.1.2.3.2.2　18001 試験で行われたピルトブルチニブの用量調節 18
2.7.4.1.2.4　推奨される用量及び用量調節 20
2.7.4.1.2.4.1　推奨される用量 20
2.7.4.1.2.4.2　推奨される用量調節 20
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 20
2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性 22
2.7.4.1.3.2.1　対象疾患の診断から治験薬投与開始までの期間、及び診断分類 22
2.7.4.1.3.2.2　対象疾患の前治療歴 23
2.7.4.1.3.2.3　併用薬 25
2.7.4.2　有害事象 25
2.7.4.2.1　有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.1　比較的多く認められた有害事象 28
2.7.4.2.1.1.1　PT 別の比較的多く認められた有害事象 28
2.7.4.2.1.1.2　SOC 別の比較的多く認められた有害事象 32
2.7.4.2.1.1.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 35
2.7.4.2.1.1.4　最悪重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象 38
2.7.4.2.1.2　死亡 42
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 49
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の休薬に至った有害事象 51
2.7.4.2.1.4.2　治験薬の減量に至った有害事象 55
2.7.4.2.1.4.3　治験薬の投与中止に至った有害事象 57
2.7.4.2.1.4.4　AESI 61

2.7.4.2.1.4.4.1 感染症 63
2.7.4.2.1.4.4.1.1 感染症の発現割合と多く認められた PT 63
2.7.4.2.1.4.4.1.2 感染症の重症度と重篤性 63
2.7.4.2.1.4.4.1.3 死亡に至った感染症 64
2.7.4.2.1.4.4.1.4 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った感染症 64
2.7.4.2.1.4.4.1.5 感染症への COVID-19 の影響 64
2.7.4.2.1.4.4.1.6 感染症のまとめ 65
2.7.4.2.1.4.4.2 出血 66
2.7.4.2.1.4.4.2.1 出血の発現割合と多く認められた PT 66
2.7.4.2.1.4.4.2.2 出血の重症度と重篤性 67
2.7.4.2.1.4.4.2.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った出血 67
2.7.4.2.1.4.4.2.4 抗凝固薬との併用による出血への影響の検討 68
2.7.4.2.1.4.4.2.5 出血のまとめ 68
2.7.4.2.1.4.4.3 血球減少症 72
2.7.4.2.1.4.4.3.1 血球減少症の発現割合 72
2.7.4.2.1.4.4.3.2 血球減少症の重症度と重篤性 72
2.7.4.2.1.4.4.3.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った血球減少症 72
2.7.4.2.1.4.4.3.4 血球数のシフトテーブル 75
2.7.4.2.1.4.4.3.5 血球減少症のまとめ 78
2.7.4.2.1.4.4.4 心房細動又は心房粗動 78
2.7.4.2.1.4.4.4.1 心房細動又は心房粗動の発現割合 78
2.7.4.2.1.4.4.4.2 心房細動又は心房粗動の重症度と重篤性 78
2.7.4.2.1.4.4.4.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った心房細動又は心房粗動 79
2.7.4.2.1.4.4.4.4 心房細動又は心房粗動のまとめ 79
2.7.4.2.1.4.5 AEPCS 80
2.7.4.2.1.4.5.1 二次性悪性腫瘍 83
2.7.4.2.1.4.5.1.1 二次性悪性腫瘍の発現割合と多く認められた PT 83
2.7.4.2.1.4.5.1.2 二次性悪性腫瘍の重症度と重篤性 83
2.7.4.2.1.4.5.1.3 治験薬の休薬、投与中止に至った二次性悪性腫瘍 84
2.7.4.2.1.4.5.1.4 二次性悪性腫瘍の既往歴と発現時期 84
2.7.4.2.1.4.5.1.5 二次性悪性腫瘍のまとめ 84
2.7.4.2.1.4.5.2 TLS 87
2.7.4.2.1.4.5.3 リンパ球増加症 88
2.7.4.2.1.4.5.3.1 リンパ球増加症の発現割合と多く認められた PT 88
2.7.4.2.1.4.5.3.2 リンパ球増加症の重症度と重篤性 89
2.7.4.2.1.4.5.3.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至ったリンパ球増加症 89
2.7.4.2.1.4.5.3.4 リンパ球増加症の発現時期 89
2.7.4.2.1.4.5.3.5 リンパ球増加症のまとめ 89
2.7.4.2.1.4.5.4 心血管イベント 90
2.7.4.2.1.4.5.4.1 心血管イベントの発現結果 90
2.7.4.2.1.4.5.4.2 心血管イベントのまとめ 92
2.7.4.2.1.4.5.5 発疹 93
2.7.4.2.1.4.5.6 間質性肺疾患 95
2.7.4.2.1.4.6 COVID-19 95
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 97
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 97
2.7.4.3 臨床検査値の評価 99
2.7.4.3.1 血液学的検査 99
2.7.4.3.1.1 好中球数減少 102
2.7.4.3.1.2 リンパ球数増加 103
2.7.4.3.1.3 ヘモグロビン値低下 105

2.7.4.3.1.4　血小板数減少 106
2.7.4.3.2　血液生化学検査及び肝機能検査 106
2.7.4.3.2.1　ALT 及び AST 110
2.7.4.3.2.2　ALP 111
2.7.4.3.2.3　T-Bil 111
2.7.4.3.2.4　Cre 112
2.7.4.3.2.5　LIP 112
2.7.4.3.3　Hy's Law に従った薬剤性肝障害の評価 113
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 114
2.7.4.4.1　バイタルサイン 114
2.7.4.4.2　ECOG PS 114
2.7.4.4.3　心電図 115
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 116
2.7.4.5.1　内因性要因 116
2.7.4.5.1.1　年齢 116
2.7.4.5.1.2　性別 119
2.7.4.5.1.3　人種 120
2.7.4.5.1.3.1　日本人と全体集団の比較 121
2.7.4.5.2　外因性要因 121
2.7.4.5.2.1　地域 121
2.7.4.5.2.2　BTK 阻害薬による治療歴 122
2.7.4.5.2.3　副作用 123
2.7.4.5.3　薬物相互作用 123
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 124
2.7.4.5.5　過量投与 124
2.7.4.5.6　薬物乱用 124
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 124
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 125
2.7.4.6　市販後データ 125
2.7.4.7　参考文献 126

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
AEPCS	臨床的に重要と考えられる有害事象（adverse events of potential clinical significance）
AESI	注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
ALP	アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransaminase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BID	1 日 2 回（bis in die）
BCL2	B 細胞性リンパ腫-2（B-cell lymphoma-2）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukaemia）
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）
Cre	クレアチニン（creatinine）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
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）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
IRC	独立判定委員会（Independent Review Committee）
LIP	リパーゼ（lipase）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MSAS	MCL Safety Analysis Set
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
MZL	辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma）
NHL	非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma）
OMTSAS	Overall Monotherapy Safety Analysis Set
ORR	奏効率（overall response rate）
PT	MedDRA 基本語（Preferred term）
QD	1 日 1 回（once daily）

略語	定義
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）
ROW	フランス、イタリア、日本、ポーランド、韓国、スウェーデン、スイス、及び英国（rest of world）
RP2D	第 2 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SCS	Summary of Clinical Safety
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA query）
SOC	MedDRA 器官別大分類（System organ class）
T-Bil	総ビリルビン（total bilirubin）
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）
TLS	腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）
WM	原発性マクログロブリン血症（Waldenström’s macroglobulinemia）

試験名一覧

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

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価のための臨床開発計画の背景

2.7.4.1.1.1.1　BTK 阻害薬としての特徴

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。

既承認の BTK 阻害薬は、ピルトブルチニブの「可逆的非共有結合型」とは異なる「共有結合型」の BTK 阻害薬であるが、それらでの一般的な副作用としては、血小板減少症、好中球減少症、下痢、貧血、疲労、筋肉痛、挫傷、悪心、感染症、発疹などが確認されている。BTK 阻害薬としては同様であるため、既承認の BTK 阻害薬で知られるこれらの副作用も踏まえて、ピルトブルチニブの安全性評価のための臨床開発を計画した。

2.7.4.1.1.1.2　非臨床プログラムの安全性の結果の概要

ピルトブルチニブは、動物で比較的低毒性の毒性プロファイルを有していた。非臨床プログラムでの安全性は第 2.4 項及び第 2.6 項で詳細に示したが、以下に概要を示す。

動物へ耐用量レベルのピルトブルチニブを投与したときの主な影響は、リンパ系器官及び免疫系の変化であり、これはピルトブルチニブの BTK 阻害薬としての薬理作用に関連していると考えた。軽度の赤血球数の減少が、ラット及びイヌで一貫して認められた。この所見は臨床試験の被験者で観察された貧血と関連している可能性があると考えた。

イヌを用いた 1 ヵ月反復投与試験では、MTD を超える用量レベルでのみ、骨髄毒性、消化管の変化、及び肺の炎症所見が観察されたが、これらの所見は臨床試験の被験者では観察されなかった。また、イヌを用いた 3 ヵ月反復投与試験で、ピルトブルチニブの最高用量（5 mg/kg BID）を投与された 2 例に軽微から軽度の角膜病変が観察された（第 2.4.5.2 項）が、臨床試験の被験者では明らかなこれらの所見は認められていない。

安全性薬理試験では、ピルトブルチニブが心血管系、CNS、及び呼吸器系などの生命維持に不可欠な器官に悪影響を与えるリスクはほとんどないことが示された。BTK 以外のキナーゼ、酵素、トランスポーター、イオンチャネル、及び受容体に対するパネルを用いたスクリーニング試験で、ピルトブルチニブは、BTK 阻害作用を除くオフターゲット毒性を示す可能性が低いことが示された。また、ピルトブルチニブに光毒性はなかった。

非臨床試験で、ピルトブルチニブは染色体数的異常誘発性物質であると考えられた。ただし、ヒトに 200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、ラットでの遺伝毒性の無影響量の 12 分の 1 になる。したがって、ヒトに 200 mg のピルトブルチニブを QD で経口投与した場合、曝露量のばらつきを考慮しても、ピルトブルチニブの遺伝毒性はヒトがん患者にとって重大なリスクではないと考えた。また、ピルトブルチニブに変異原性はなかった。

ピルトブルチニブは、ラットで胚毒性及び催奇形性を示した。これらの影響は、ヒトに 200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の 3 倍の全身曝露量で認められた。このリスクに関連し、妊娠可能な女性及び妊婦に対して適切な避妊を行うことと投与しないことが望ましいことを注意として添付文書に記載する予定である。

ピルトブルチニブは、がん原性を評価する正式ながん原性試験は実施していないが、動物を用いて実施した試験では、ピルトブルチニブのがん原性リスクを示唆する前腫瘍変化などの過形成性の所見などは認めなかった。

2.7.4.1.1.1.3　申請適応症以外の疾患の被験者の安全性データの取扱い

ピルトブルチニブの臨床開発プログラムの一部として、MCL 以外のいくつかの B 細胞性悪性腫瘍に対してもピルトブルチニブを投与した。本申請で安全性評価に用いた 18001 試験では、MCL を含む B 細胞性 NHL の患者及び CLL/SLL の患者が対象であった。

MCL は、発現頻度が低く、ほとんどの患者で治療が必要となる中悪性度リンパ腫である。CLL/SLL は、標準治療での治癒は困難であるが全生存期間が長いという特徴があり、複数の連続した治療や再発後の再治療を必要とする臨床経過をたどることが一般的である。MCL と CLL/SLL はいずれも B 細胞性悪性腫瘍の一種であり、DLBCL や WM などの他の NHL とともに、治療法は共通している。

複数の造血器腫瘍に共通するピルトブルチニブの安全性プロファイルを包括的に考察するために、一部の安全性解析では、18001 試験の MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍の結果も含めた（第 2.7.4.1.1.2.2 項）。

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験

2.7.4.1.1.2.1　ピルトブルチニブの安全性データベース

本項に示す主要な安全性データは、18001 試験でピルトブルチニブ単剤療法を受けた被験者の中間解析結果（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）である（表 2.7.4.1-1）。

18001 試験は、用量漸増と用量拡大の第 1 相パートと、腫瘍の種類や背景から被験者をコホート分類して実施した第 2 相パートから構成された（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Figure 1 及び第 2.7.6.16.1 項図 2.7.6.16-1）。第 1 相パートの主要目的は、安全性評価結果に基づくピルトブルチニブの MTD 及び RP2D を決定することであった。第 1 相パートの結果、ピルトブルチニブの RP2D を 200 mg QD と決定し、第 2 相パートの用量として用いた。第 2 相パートの主要目的は、IRC 評価による ORR を主要評価項目とし、ピルトブルチニブの抗腫瘍効果を評価することであった。

18001 試験の安全性の主要な解析には、第 1 相パートのすべての投与量[1]でのピルトブルチニブの安全性データと、第 2 相パートのピルトブルチニブ単剤療法での安全性データを併合した。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータで、日本人での安全性の評価も行った。なお、18001 試験の最初の被験者は 20[redacted]年[redacted]月に組み入れられ、本申請時点で 18001 試験は実施中である。

また、包括的な臨床薬理プログラムとして、健康被験者、腎機能障害を有する被験者、及び肝機能障害を有する被験者を対象に、15 の臨床薬理試験を実施した（表 2.7.4.1-2）。これらの

[1] 本試験の第 1 相パートでは、被験者はピルトブルチニブ 25～300 mg QD の投与を受けた（第 2.7.4.1.2.2 項及び第 2.7.4.1.2.3 項）。

臨床薬理試験からピルトブルチニブの新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらの臨床薬理試験は、結果の概要を第 2.7.1.2 項及び第 2.7.2.2 項に示した。また、各臨床薬理試験の要約を第 2.7.6 項に示し、その CSR を第 5.3 項に添付した。

表 2.7.4.1-1　本申請の主要な安全性データに含まれる被験者数

Study / Data Description	**Patient Description**	**Number of Patients** （Number of Japanese Patients）
Study 18001 / Patients treated with pirtobrutinib monotherapy as of data cut-off of [redacted] 20[redacted]	MCL	164（10）
	CLL/SLL	311（2）
	Others	250（10）
	［Total］[1]	［725（22）］

Abbreviations: CLL = chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinemia.

1　Total includes patients with other NHL as presented in the Study 18001 CSR, CSR Table 14.1.1.1 and includes patients with DLBCL, MZL, Richter´s Transformation, FL, and WM.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Table 14.1.1.1

表 2.7.4.1-2　臨床的安全性の評価に用いた臨床薬理試験一覧

Study Number	Study Title	Number of Subjects	CSR	試験デザイン及び結果の要約
LOXO-BTK-20007	A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [^{14}C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects	9	第 5.3.1.1.1 項	第 2.7.6.2 項
LOXO-BTK-20014	A Phase1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	10	第 5.3.1.1.2 項	第 2.7.6.3 項
LOXO-BTK-20009	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of LOXO-305 in Healthy Subjects	20	第 5.3.1.1.3 項	第 2.7.6.4 項
LOXO-BTK-21050	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets	28	第 5.3.1.2.1 項	第 2.7.6.5 項
LOXO-BTK-20017	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	24	第 5.3.3.1.1 項	第 2.7.6.6 項
LOXO-BTK-20012	An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects	36	第 5.3.3.3.1 項	第 2.7.6.7 項
LOXO-BTK-20013	An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects	16	第 5.3.3.3.2 項	第 2.7.6.8 項
LOXO-BTK-20006	A Phase 1, Open-label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects	27	第 5.3.3.4.1 項	第 2.7.6.9 項
LOXO-BTK-20008	A Phase I, Open Label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects	15	第 5.3.3.4.2 項	第 2.7.6.10 項
LOXO-BTK-20010	A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates using a Probe Drug Cocktail in	16	第 5.3.3.4.3 項	第 2.7.6.11 項

Study Number	Study Title	Number of Subjects	CSR	試験デザイン及び結果の要約
	Healthy Subjects			
LOXO-BTK-20016	A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects	16	第 5.3.3.4.4 項	第 2.7.6.12 項
LOXO-BTK-20021	A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects	16	第 5.3.3.4.5 項	第 2.7.6.13 項
J2N-MC-JZNW	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants	32	第 5.3.3.4.6 項	第 2.7.6.14 項
LOXO-BTK-20011	A Phase I, Single-Dose, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-305 on QTc Interval in Healthy Subjects	31	第 5.3.4.1.1 項	第 2.7.6.15 項

2.7.4.1.1.2.2　18001 試験の解析対象集団

5 つの解析対象集団を設定し、臨床的安全性を評価した。5 つの解析対象集団の説明と解析対象となった被験者数を表 2.7.4.1-3 に示し、第 2.7.4.1.1.2.2.1 項、第 2.7.4.1.1.2.2.2 項、及び第 2.7.4.1.1.2.2.3 項で順に説明する。

表 2.7.4.1-3　臨床的安全性の解析対象集団

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)	日本の申請のための 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: BTK = Bruton's tyrosine kinase; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FL = follicular lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma; QD = once daily; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinemia.

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

2.7.4.1.1.2.2.1 OMTSAS 及び MSAS

OMTSAS 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（経口投与）を 1 回以上受けたすべての被験者（MCL、CLL/SLL、及び他の NHL の被験者）を対象とした（表 2.7.4.1-3）。OMTSAS は、表 2.7.4.1-3 に示した 5 つの解析対象集団のうち、最も対象被験者数が多い最も総括的な解析対象集団であるため、本申請の安全性評価の主要な解析対象集団とした。

また、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、がん種によって安全性の結果が著しく異ならない結果となっている。このことからも、ピルトブルチニブでもがん種による安全性プロファイルへの著しい影響はない可能性が高いと考え、OMTSAS を安全性評価の主要な解析対象集団として問題ないと考えた。

一方で、OMTSAS のうち MCL の被験者に限定した解析対象集団を MSAS として設け、MCL の被験者に限定した安全性データも解析した。MSAS のデータを用いて、がん種を問わないピルトブルチニブの安全性プロファイルと MCL の被験者に限定したときのピルトブルチニブの安全性プロファイルの違いを評価し、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。OMTSAS 及び MSAS の定義を記載した SCS SAP 第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は第 5.3.5.2.1 項に添付した。

18001 試験には異なる開始用量の被験者が含まれている。開始用量別の安全性プロファイルを確認した結果、開始用量に関わらず安全性プロファイルが一貫していることが示されている（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR 第 12.2.1.1 項）。このことから、OMTSAS 及び MSAS で開始用量に関わらずピルトブルチニブを投与された被験者を解析対象集団の対象に含めていることは適切であると考えた。

なお、本申請では、BTK 阻害薬を含む前治療歴があり開始用量がピルトブルチニブ 200 mg QD の MCL の被験者に限定した解析対象集団（第 2.7.4.1.1.2.2.2 項）である MSAS-PBI-200 の安全性解析結果も提示する。

18001 試験には、主に北米、欧州、オーストラリア、及びアジアから、世界で 10 ヵ国の被験者が組み入れられた（表 2.7.4.1-4）。OMTSAS 及び MSAS の大半は米国で組み入れられ（62.5% 及び 62.8%）、2 番目に多くの被験者が組み入れられたのは欧州であった（26.5%及び 22.0%）。

表 2.7.4.1-4　OMTSAS 及び MSAS へ組み入れられた国別の被験者数

Region **Country, n(%)**	**OMTSAS** **(N = 725)**	**MSAS** **(N = 164)**
North America	453 (62.5)	103 (62.8)
United States of America	453 (62.5)	103 (62.8)
Europe	192 (26.5)	36 (22.0)
France	12 (1.7)	4 (2.4)
Italy	45 (6.2)	8 (4.9)
Poland	70 (9.7)	12 (7.3)
Sweden	1 (0.1)	0
Switzerland	1 (0.1)	0
United Kingdom	63 (8.7)	12 (7.3)
Australia	48 (6.6)	9 (5.5)
Asia	32 (4.4)	16 (9.8)
Japan	22 (3.0)	10 (6.1)
South Korea	10 (1.4)	6 (3.7)

Abbreviations: MCL = mantle cell lymphoma; MSAS = MCL Safety Analysis Set; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; OMTSAS = Overall Monotherapy Safety Analysis Set.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.1.1

2.7.4.1.1.2.2.2 MSAS-PBI-200

MSAS-PBI-200 は、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 を経口投与された被験者に限定した解析対象集団である。MSAS-PBI-200 の定義は、統計解析計画書の日本での申請のための補遺（J-SAP）第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に記載した（第 5.3.5.2.3 項）。

2.7.4.1.1.2.2.3 J-OMTSAS 及び J-MSAS

日本人での安全性を確認する目的で、J-OMTSAS 及び J-MSAS を設定した。J-OMTSAS は、OMTSAS と同じ対象被験者の定義（ピルトブルチニブ単剤療法を 1 回以上受けた被験者）であるが、日本の施設で組み入れられた被験者に限定し、カットオフ日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に設定した解析対象集団である。J-MSAS は、MSAS と同じ対象被験者の定義（ピルトブルチニブ単剤療法［経口投与］を 1 回以上受けた MCL 被験者）であるが、日本の施設で組み入れられた被験者に限定し、カットオフ日を J-OMTSAS と同様の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に設定した解析対象集団である。

J-MSAS 及び J-OMTSAS の被験者は、いずれも日本人であった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS の定義は J-SAP 第[redacted]版に記載した（第 5.3.5.2.3 項）。

2.7.4.1.1.2.3　解析方法

2.7.4.1.1.2.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性の解析

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は、通常の要約統計量（カテゴリーごとの被験者数、割合、連続変数の平均値、標準偏差、中央値、並びに最小値及び最大値）を算出した。

2.7.4.1.1.2.3.2 有害事象の解析

18001 試験では、有害事象の報告用語は MedDRA Version 24.0 を用いて集計した。被験者ごとの有害事象の記録は、文書による同意取得時点から開始した。TEAE は、「治験薬投与開始以降に発現した事象（ピルトブルチニブ投与開始日以降、ピルトブルチニブ最終投与日の 30 日［+7 日］後又は新規の抗がん治療開始日のいずれか早い方までに発現した有害事象）」と定義し、本項では「有害事象」と表記した。有害事象と治験薬投与との関連性は、治験担当医師が判定した。本項では、治験薬投与との関連性について言及するときは、「治験薬との因果関係を問わない有害事象」又は「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として表記した。有害事象の発現割合の算出には通常の要約統計（被験者数及び割合）を用い、以下のカテゴリーごとに集計した。

- 治験薬との因果関係を問わない有害事象
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象
- 最悪重症度別有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象

- 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象
- 治験薬の休薬、減量、又は投与中止に至った有害事象

各有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準 Version 5.0 を用いて Grade 分類した。年齢、性別、人種、及び過去の BTK 阻害薬の使用歴等に基づき、特別な被験者集団及び特別な状況下における安全性も解析した。MedDRA SOC 及び PT 分類で同じ有害事象が同一被験者で繰り返し発現した場合は、最も高い重症度及び最も強い因果関係判定に従って集計した。

重篤な有害事象は、「有害事象のうち死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、障害／機能不全に陥るもの、患者の子孫に先天異常／出生異常を来すもの、及びその他の重大な事象」と定義した。

2.7.4.1.1.2.3.3 AESI と AEPCS の解析

ピルトブルチニブの AESI は、共有結合型 BTK 阻害薬治療の一般的な安全性プロファイル、非臨床の毒性データ、及び試験の実施中に認められた事象をもとに、以下のように設定した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS SAP 第 [redacted] 版）。

- 感染症
- 出血
- 血球減少症
- 心房細動及び心房粗動

ピルトブルチニブの AEPCS は、本剤に起因すると考えられる事象のみならず、この被験者集団における一般的に抗がん治療に起因すると考えられる事象や、BTK 阻害薬の影響としては特定されていないが潜在的に関連が示唆されている事象をもとに、以下のように設定した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS SAP 第 [redacted] 版）。なお、間質性肺疾患は日本の申請のために日本独自に AEPCS に含め、追加解析を行った。

- 二次性悪性腫瘍
- TLS
- リンパ球増加症
- 発疹
- 心血管イベント
- 間質性肺疾患

AESI 及び AEPCS は統合語を用いて解析した。統合語に含まれる SMQ、SOC、又は構成 PT の定義は、表 2.7.4.8-1 に示した。AESI 及び AEPCS に関する解析の結果は、それぞれ第 2.7.4.2.1.4.4 項及び第 2.7.4.2.1.4.5 項に示した。

2.7.4.1.1.2.3.4 COVID-19 に関する解析

安全性解析に及ぼす COVID-19 の影響を評価するために、COVID-19 関連事象について検討を行った。

AESI の一つとして統合語『感染症』に COVID-19 関連事象を含めて評価を行った（第 2.7.4.2.1.4.4.1.5 項）。また、統合語『COVID-19』としても発現割合を示し、また、COVID-19 に関連する事象のうち、重篤な事象、死亡に至った事象、治験薬投与の変更又は中止に至った事象、並びにその他の潜在的な影響を評価し、要約した（第 2.7.4.2.1.4.6 項）。

『感染症』及び『COVID-19』の統合語に含まれる SMQ、SOC、又は構成 PT の定義は、表 2.7.4.8-1 に示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　全体及び解析対象集団ごとの対象被験者の内訳

18001 試験に組み入れられ、OMTSAS のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにピルトブルチニブ単剤療法を受けた 725 例全例が、OMTSAS の対象になった。OMTSAS ではデータカットオフ時点で大半（69.8%）の被験者が試験継続中であり、49.7%はピルトブルチニブ投与を継続中であった（表 2.7.4.1-5）。OMTSAS での治験薬の投与中止の主な理由は、病勢進行（33.8%）であり、続いて有害事象（5.5%）であった。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項に示した。

MSAS では 164 例が解析対象となった。MSAS の結果は、OMTSAS と概ね同様であり、治験薬の投与中止の主な理由の傾向は類似していた（表 2.7.4.1-5）。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS としてそれぞれ 29 例及び 12 例が解析対象となった。J-OMTSAS 及び J-MSAS でも、OMTSAS 及び MSAS と同様に、治験薬の投与中止の主な理由は病勢進行であった（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5　対象被験者のデータカットオフ日時点の状況の内訳

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[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

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
Based on Subject-Level Analysis Dataset.
<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

2.7.4.1.2.2　ピルトブルチニブの曝露状況

18001 試験 第 1 相パートの主要目的は、前治療歴のある NHL 又は CLL/SLL の被験者での MTD 及び RP2D を決定することであった。臨床的安全性を評価した第 1 相パートのピルトブルチニブの開始用量は、25～300 mg QD の範囲であった。第 1 相パートでの投与用量では、DLT は認められず、MTD に到達しなかった。第 1 相パートの臨床的安全性データ、並びに安全性及び有効性に関する曝露量-反応関係のデータに基づき、RP2D 及びピルトブルチニブの申請用量は 200 mg QD に決定した（第 2.7.4.1.2.4 項）。

第 1 相パートと第 2 相パートを合わせた OMTSAS のデータでは、ピルトブルチニブ 200 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は OMTSAS の 90.3%であり、200 mg 以上の投与を 1 回以上受けた被験者は 96.4%であった（表 2.7.4.1-6）。MSAS でのピルトブルチニブ投与用量の内訳は、OMTSAS の傾向と同様であった。OMTSAS 及び MSAS の投与期間の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 8.05 ヵ月（0～34.0 ヵ月）及び 4.52 ヵ月（0.2～33.7 ヵ月）であった。これらの投与例数及び投与期間の結果をもとに、18001 試験では、臨床推奨用量であるピルトブルチニブ 200 mg QD 経口投与時の広範なデータが集められたと考えた。

なお、日本では RP2D が決まってから被験者の組み入れを開始したため、安全性評価を行った日本人被験者全例（J-OMTSAS の 29 例）の開始用量は、申請用量である 200 mg QD であった（表 2.7.4.1-6）。J-OMTSAS 及び J-MSAS の投与期間は、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と大きく変わらなかった。

表 2.7.4.1-6 ピルトブルチニブの曝露状況

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Starting dose, n (%)				
25 mg QD	5 (0.7)	0	3 (1.8)	0
50 mg QD	6 (0.8)	0	0	0
100 mg QD	9 (1.2)	0	3 (1.8)	0
150 mg QD	20 (2.8)	0	1 (0.6)	0
200 mg QD (proposed dose)	640 (88.3)	29 (100.0)	148 (90.2)	12 (100.0)
250 mg QD	25 (3.4)	0	3 (1.8)	0
300 mg QD	20 (2.8)	0	6 (3.7)	0
Received at least 1 dose of 200 mg QD	655 (90.3)	29 (100.0)	151 (92.1)	12 (100.0)
Intrapatient dose escalated to 200 mg QD	9 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Dose reduced to 200 mg QD	5 (0.7)	0	2 (1.2)	0
Other	1 (0.1)	0	0	0
Received at least 1 dose of 200 mg QD or above	699 (96.4)	29 (100.0)	159 (97.0)	12 (100.0)
Time on treatment, months				
Mean (SD)	9.70 (7.770)	8.4 (6.50)	6.75 (7.038)	7.3 (6.41)
Median	8.05	7.4	4.52	6.1
Range	0.0, 34.0	0.6, 22.0	0.2, 33.7	0.6, 22.0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; QD = once daily; SD = standard deviation.

<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

2.7.4.1.2.3 ピルトブルチニブの投与量

18001 試験では、治験担当医師の判断で、治験薬投与の休薬、減量、及び増量を認めた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol Section 6.2.2）。

2.7.4.1.2.3.1 ピルトブルチニブの相対用量強度

相対用量強度は、「治験薬の投与中止までの期間の計画された投与量に対する実際の投与量の割合」と定義した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS SAP）。

OMTSAS での相対用量強度の中央値は 99.68%であり、解析対象集団を通じて相対用量強度の結果はほぼ一貫していた（表 2.7.4.1-7）。OMTSAS では、1.0%（7 例）のみが計画された投与量に対する相対用量強度が 50%未満であり、1.1%（8 例）が計画された投与量を超えて増量された。

MSAS、J-OMTSAS、及び J-MSAS の相対用量強度は、いずれも OMTSAS と同様であった（表 2.7.4.1-7）。

表 2.7.4.1-7 ピルトブルチニブの相対用量強度

	OMTSAS (N = 725)	**J-OMTSAS (N = 29)**	**MSAS (N = 164)**	**J-MSAS (N = 12)**
Data cut off Date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Relative dose intensity (%)				
Mean (SD)	95.99 (9.195)	90.9 (18.95)	95.64 (8.825)	93.0 (11.81)
Median	99.68	100.0	100.00	99.2
Range	17.9, 116.6	15.8, 100.0	54.2, 108.8	59.5, 100.0
Category, n (%)				
> 100%	8 (1.1)	0	1 (0.6)	0
> 90-≤ 100%	631 (87.0)	22 (75.9)	140 (85.4)	9 (75.0)
> 75-≤ 90%	62 (8.6)	4 (13.8)	15 (9.1)	2 (16.7)
> 50-≤ 75%	17 (2.3)	1 (3.4)	8 (4.9)	1 (8.3)
≤ 50%	7 (1.0)	2 (6.9)	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.3.1 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.4

2.7.4.1.2.3.2 ピルトブルチニブの休薬、減量、及び増量

2.7.4.1.2.3.2.1 18001 試験で許容されたピルトブルチニブの用量調節

18001 試験の第 1 相パートで得られた薬物動態、安全性、及び有効性の結果に基づき、ピルトブルチニブの RP2D は 200 mg QD と決定した。その一方で、18001 試験データに基づく曝露量-反応解析の結果より、ピルトブルチニブの広い濃度範囲での有効性及び忍容性も認められたことから、ピルトブルチニブは広い濃度範囲の治療域を有するとも考えた（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。

そのため、18001 試験 第 1 相パートの結果をもとに RP2D を決定したときに、18001 試験 治験実施計画書 第 [redacted] 版（第 5.3.5.2.1 項、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Japan Only）及び第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から、臨床的に重大な有害事象が発現した場合の用量調節ガイダンスをより詳細に整備した。臨床的に重大な有害事象（例として、忍容できない Grade 2 以上の有害事象、又はベースラインが Grade 2 以上の場合はベースラインから 1 Grade 以上の変化）が発現した場合、治験薬の一時的な休薬か減量が選択可能とした。

18001 試験 第 1 相パートのサイクル 1（DLT[2]評価期間）では、臨床的に重大な有害事象が認められた時に最大 28 日間の休薬が許容され、Grade 1 以下又はベースラインで Grade 2 以上の場合はベースラインのレベルまで有害事象が回復した場合に、投与を再開することができることとした。投与再開時に用量を 1 レベルずつ減らす（それまでの投与量から 50 mg 減らす）ことができ、被験者ごとに最大 3 回（18001 試験 治験実施計画書 第[redacted]版より前は最大 2 回）の減量が許容された（表 2.7.4.1-8）。なお、この DLT 評価期間では、DLT は認められなかった（第 2.7.4.1.2.2 項）。

18001 試験 第 1 相パートのサイクル 2 から第 2 相パートでは、臨床的に重大な有害事象が認められた時に最大 28 日間の休薬が許容され、Grade 1 以下又はベースラインで Grade 2 以上の場合はベースラインのレベルまで有害事象が回復した場合に、投与を再開することができることとした。投与再開時に用量を 1 レベルずつ減らす（それまでの投与量の半量へ減らす）ことができ、被験者ごとに最大 2 段階の減量（200 mg→100 mg→50 mg）が許容された（表 2.7.4.1-8）。また、減量した用量で少なくとも 2 週間の忍容性が確認された場合、用量レベルを段階的に戻すことを可能とした。

28 日以上の休薬が必要だと治験担当医師に判断された場合、治験薬の投与中止とした。

[2] DLT の定義は、18001 試験 治験総括報告書「9.1.1.3. Dose-Limiting Toxicity Definition」（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR ）に示した。

表 2.7.4.1-8　臨床的に重大な有害事象に対するピルトブルチニブの用量調節ガイダンスの概要（18001 試験　治験実施計画書 第[redacted]版）

第 1 相パート サイクル 1	
用量レベル	**用量調節**
開始用量	（割り当てられた用量レベル）
1 回目の減量	開始用量*1 から 50 mg へ減量
2 回目の減量	開始用量*1 から 100 mg へ減量
3 回目以降の減量	開始用量*1 から 150 mg へ減量
4 回目の減量	臨床的に妥当な根拠を治験医師が明確に示し、治験依頼者が承認した場合のみに減量が許容される
第 1 相パート サイクル 2、及び第 2 相	
用量レベル	**投与用量**
開始用量	200 mg QD を投与 臨床的に重大な有害事象が発現した時は、Grade 1 又はベースラインへ回復するまで休薬する。 元の用量レベルで再開することも可能。
1 回目の減量	臨床的に重大な有害事象が発現した時は、Grade 1 又はベースラインへ回復するまで休薬し、 減量する場合はそれまでの投与量の半量に減らして投与再開する（100 mg を投与）。
2 回目の減量	臨床的に重大な有害事象が発現した時は、Grade 1 又はベースラインへ回復するまで休薬し、 減量する場合はそれまでの投与量の半量に減らして投与再開する（50 mg を投与）。
3 回目の減量	ピルトブルチニブを投与中止する。

略語：QD = 1 日 1 回
*1 第 1 相パートでは、開始用量は登録されたコホートによって異なる

50%ずつの投与量減少により、ピルトブルチニブの曝露量は意味のある低下を示すことが期待され、高い確率で有害事象が改善すると考えられた。曝露量-反応解析でピルトブルチニブは広い範囲の濃度で有効性が維持されたことから、ピルトブルチニブ投与時に有害事象が発現してもピルトブルチニブの用量を調節することで同薬での治療継続が可能になり、これはピルトブルチニブのベネフィットの一つになると考えた。

2.7.4.1.2.3.2.2 18001 試験で行われたピルトブルチニブの用量調節

18001 試験で 1 回以上の休薬を行った被験者の割合は、OMTSAS 及び MSAS で、それぞれ 51.7%及び 42.7%であった。有害事象が起因となり 1 回以上の休薬を行った被験者は、OMTSAS 及び MSAS で、それぞれ 29.8%及び 25.6%であった（表 2.7.4.1-9）。

また、18001 試験で 1 回以上の減量を行った被験者は、OMTSAS 及び MSAS で、それぞれ 6.5%及び 5.5%であった。有害事象が起因となり 1 回以上の減量を行った被験者は、OMTSAS 及び MSAS で、それぞれ 5.2%及び 4.9%であった（表 2.7.4.1-9）。

有害事象が起因となり 1 回以上の休薬を行った被験者の割合は、OMTSAS よりも MSAS で低かった。一方、有害事象が起因となり 1 回以上の減量を行った被験者は、OMTSAS と MSAS で同程度であった。なお、有害事象が起因となり治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も、OMTSAS（6.2%）及び MSAS（9.1%）で同程度であった（第 2.7.4.2.1.4 項）。

日本人被験者では、有害事象が起因となり 1 回以上の休薬を行った被験者が J-OMTSAS 及び J-MSAS でそれぞれ 24.1%及び 33.3%であり、OMTSAS 及び MSAS と大きく変わらなかった（表 2.7.4.1-9）。有害事象が起因となり 1 回以上の減量を行った被験者は、J-OMTSAS 及び J-MSAS でそれぞれ 13.8%及び 16.7%であり、それぞれ OMTSAS 及び MSAS より高い割合であった。J-OMTSAS の 4 例の被験者でピルトブルチニブ投与量の増量があったが、そのうちの 2 例は有害事象により一旦減量をした後の増量であり、残りの 2 例はプロトコールからの逸脱であった。プロトコールからの逸脱の 2 例は、いずれの被験者も被験者の過失による 2 倍量の内服であり、過量投与による有害事象発現もその後の投与中止もなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.4 項に示した。

表 2.7.4.1-9　18001 試験で行われたピルトブルチニブの用量調節

	OMTSAS (N = 725)	**J-OMTSAS (N = 29)**	**MSAS (N = 164)**	**J-MSAS (N = 12)**
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Dose interruption, n (%)				
Any dose interruption	375 (51.7)	12 (41.4)	70 (42.7)	6 (50.0)
Patient error	138 (19.0)	4 (13.8)	26 (15.9)	2 (16.7)
Procedure	121 (16.7)	1 (3.4)	17 (10.4)	0
AE	216 (29.8)	7 (24.1)	42 (25.6)	4 (33.3)
Other	52 (7.2)	2 (6.9)	8 (4.9)	1 (8.3)
Dose reduction, n (%)				
Any dose reduction	47 (6.5)	4 (13.8)	9 (5.5)	2 (16.7)
Patient error	7 (1.0)	0	1 (0.6)	0
AE	38 (5.2)	4 (13.8)	8 (4.9)	2 (16.7)
Other	6 (0.8)	1 (3.4)	2 (1.2)	1 (8.3)
Dose increase, n (%)				
Any dose increase	106 (14.6)	4 (13.8)	18 (11.0)	3 (25.0)
Intrapatient dose escalation	97 (13.4)	0	15 (9.1)	0
Other	13 (1.8)	4 (13.8)	3 (1.8)	3 (25.0)

Abbreviations: AE = adverse event; 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 14.3.2 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-adden Table JZNA.4.7

OMTSAS で、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 5.1%（37/725 例）と少数であった（表 2.7.4.2-22）。有害事象が起因となり 2 回以上の減量が行われた被験者は 1.5%（11/725 例）とさらに少なかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.5.2）。OMTSAS で有害事象が起因となり 2 回以上の減量が行われた 11 例には、開始用量が 200 mg QD より多い被験者 2 例と

200 mg QD より少ない被験者 1 例が含まれていた。そのため、OMTSAS で開始用量が 200 mg QD で有害事象が起因となり 2 回以上の減量が行われた被験者とすると、8 例のみであった。また、OMTSAS で有害事象が起因となり 2 回以上の減量が行われた 11 例のうち、50 mg までの減量が行われた被験者は 5 例のみであった。

以上のように、18001 試験では有害事象による治験薬の減量自体が少なかったが、2 回以上の減量が必要な被験者の数がさらに少ないこと、並びに治験薬の投与中止にまで至った被験者が少なかった（OMTSAS で 45/725 例、6.2%）ことから、用量調節ガイダンスを適用した結果、ピルトブルチニブ投与時の有害事象は効果的に管理されたと考えた。

2.7.4.1.2.4　推奨される用量及び用量調節

2.7.4.1.2.4.1　推奨される用量

ピルトブルチニブの推奨開始用量は、ピルトブルチニブの臨床開発を通じて得られた薬物動態、安全性、及び有効性のデータに基づいて 200 mg QD とした（第 2.7.4.1.2.2 項及び第 2.7.3.4 項）。

200 mg QD という開始用量は、その用量での有効性と安全性が認められているだけでなく、様々な内因性及び外因性要因（例えば、腎機能障害や CYP3A の阻害薬の併用など）に対しても、安全性及び有効性を維持したまま使用可能な用量であった。

2.7.4.1.2.4.2　推奨される用量調節

18001 試験では、有害事象が起因となり 1 回以上の休薬を行った被験者は 29.8%であったが、有害事象が起因となり 1 回以上の減量を行った被験者は 5.2%と少なく、2 回以上の減量を行った被験者は 1.5%とさらに少なかった（第 2.7.4.1.2.3.2.2 項、OMTSAS）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.2%であり（第 2.7.4.2.1.4.3 項、OMTSAS）、休薬よりも少なかった。このことから、ピルトブルチニブ投与により起こ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又は減量により、効果的に管理できると考えた。

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。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

OMTSAS の対象被験者は合計 725 例であった（表 2.7.4.1-10）。

18001 試験に組み入れ対象となった B 細胞性悪性腫瘍の主な被験者集団と同様に、OMTSAS の多くの被験者（65.0%）が 65 歳以上であり、75 歳以上は 24.4%であった。OMTSAS の年齢の平均値（最小値～最大値）は 67.8 歳（27～95 歳）であり、多くが男性（66.5%）であった。OMTSAS の大半の被験者は白人（86.6%）であり、次いでアジア人（5.8%）であった。

MSAS の対象被験者は 164 例であり、人口統計学的特性は OMTSAS と大きく変わらなかった。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS の人口統計学特性は、人種及び民族を除き、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（表 2.7.4.1-10）。

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Parameter				
Sex, n (%)				
Male	482 (66.5)	19 (65.5)	128 (78.0)	10 (83.3)
Female	243 (33.5)	10 (34.5)	36 (22.0)	2 (16.7)
Race, n (%)				
White	628 (86.6)	0	129 (78.7)	0
Black or African American	22 (3.0)	0	3 (1.8)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.4)	0	0	0
Asian	42 (5.8)	29 (100.0)	20 (12.2)	12 (100.0)
American Indian or Alaska Native	3 (0.4)	0	2 (1.2)	0
Other	26 (3.6)	0	10 (6.1)	0
Unknown	1 (0.1)	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	27 (3.7)	0	3 (1.8)	0
Not Hispanic or Latino	667 (92.0)	29 (100.0)	154 (93.9)	12 (100.0)
Unknown	31 (4.3)	0	7 (4.3)	0
Age group, n (%)				
< 50 years	31 (4.3)	1 (3.4)	1 (0.6)	0
50 - < 65	223 (30.8)	10 (34.5)	46 (28.0)	3 (25.0)
65 - < 75	294 (40.6)	8 (27.6)	70 (42.7)	4 (33.3)
75 - < 85	153 (21.1)	8 (27.6)	39 (23.8)	4 (33.3)
≥ 85 years	24 (3.3)	2 (6.9)	8 (4.9)	1 (8.3)
Age at Enrollment, years				
Mean (SD)	67.8 (9.88)	69.7 (10.13)	69.5 (8.60)	72.2 (8.07)
Median	68.0	67.0	70.0	74.0
Range	27, 95	49, 88	46, 88	60, 88

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.1 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.3

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.2.1 対象疾患の診断から治験薬投与開始までの期間、及び診断分類

OMTSAS の大半の被験者のベースラインの ECOG PS スコアは、0（50.2%）又は 1（44.1%）であった（表 2.7.4.1-11）。疾患の診断から治験薬投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は、OMTSAS で 97.95 ヵ月（0.5～736.4 ヵ月）、MSAS で 72.38 ヵ月（4.5～209.6 ヵ月）であり、一般的な疾病ごとの疾患経過及び治療選択肢を反映し、OMTSAS より MSAS の方が短かった。

MSAS では、組み入れ時の病期分類が Ann Arbor 分類の IV 期の被験者が 75.6%であり、骨髄浸潤を有している被験者が 51.2%であった。ベースラインの組織分類は、古典的 MCL 又は白血病性 MCL が最も多く 78.7%であり、次いで多形性 MCL が 11.6%、芽球様細胞性 MCL が 9.8%であった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS（いずれも日本人被験者集団）での対象疾患の診断から治験薬投与開始までの期間、及び複数の診断分類を、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と比較した。J-OMTSAS では OMTSAS よりも対象疾患の診断から治験薬投与開始までの期間が短い傾向が認められた。一方で、J-MSAS では MSAS よりも対象疾患の診断から治験薬投与開始までの期間がより長い傾向にあった。その他の項目で、明らかな傾向の違いは認められなかった（表 2.7.4.1-11）。

表 2.7.4.1-11 ベースラインの疾患特性

Parameter	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Time since initial diagnosis to first dose (months)				
Mean (SD)	108.24 (76.762)	82.5 (44.91)	74.77 (48.167)	94.7 (56.44)
Median	97.95	77.8	72.38	99.2
Range	0.5, 739.4	14.4, 209.6	4.5, 209.6	14.4, 209.6
ECOG PS at enrollment, n (%)				
0	364 (50.2)	16 (55.2)	97 (59.1)	5 (41.7)
1	320 (44.1)	12 (41.4)	63 (38.4)	7 (58.3)
2	40 (5.5)	1 (3.4)	4 (2.4)	0
Bone marrow involvement (MSAS), n (%)				
Yes	NA	NA	84 (51.2)	5 (41.7)
No	NA	NA	80 (48.8)	7 (58.3)
Ann Arbor staging for Lymphoma at enrollment (MSAS), n (%)				
I	NA	NA	4 (2.4)	0
II	NA	NA	11 (6.7)	1 (8.3)
III	NA	NA	22 (13.4)	0
IV	NA	NA	124 (75.6)	10 (83.3)
Missing	NA	NA	3 (1.8)	1 (8.3)
MCL histology (MSAS), n (%)				
Classic or Leukemic	NA	NA	129 (78.7)	11 (91.7)

Parameter	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Blastoid	NA	NA	16 (9.8)	0
Pleomorphic	NA	NA	19 (11.6)	1 (8.3)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.2 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.4

2.7.4.1.3.2.2　対象疾患の前治療歴

OMTSAS 及び MSAS の、前治療として使用した薬剤数の中央値はいずれも 3 剤であり、最小値～最大値はそれぞれ 0～13 剤及び 1～9 剤であった（表 2.7.4.1-12）。

OMTSAS の被験者で前治療として最も多く使用された薬剤分類は抗 CD20 抗体（93.2%）であり、次いで化学療法（86.8%）、及び BTK 阻害薬（78.1%）であった。

OMTSAS の被験者での前治療歴での BTK 阻害薬の使用状況としては、1 ラインの治療を受けていた被験者が最も多く（62.6%）、次いで使用なし（21.9%）、2 ライン（12.8%）、及び 3 ライン以上（2.6%）であった。2 ライン以上の BTK 阻害薬の前治療歴をもつ被験者には、同一の BTK 阻害薬を複数回投与された被験者、及び複数の BTK 阻害薬の投与を受けた被験者が含まれた。OMTSAS の被験者で、直近の BTK 阻害薬の前治療を中止した理由は、病勢進行（58.6%）が最も多く、次いで有害事象の発現（13.1%）であった。

MSAS の被験者での前治療歴の特性は、OMTSAS の被験者と概ね同様であった。MSAS の被験者で前治療として最も多く使用された薬剤分類は抗 CD20 抗体（97.0%）であり、次いで BTK 阻害薬（91.5%）、及び化学療法（90.9%）であった（表 2.7.4.1-12）。MSAS では、自家幹細胞移植を受けた被験者の割合は 22.6%であり、OMTSAS の 7.6%よりも多かった。

日本人被験者では、J-OMTSAS の前治療で BTK 阻害剤及び BCL2 阻害剤を使用した割合は、OMTSAS より少ない傾向であったが、MSAS と J-MSAS では大きく異ならなかった。総じて、明らかな傾向の違いは認められなかった（表 2.7.4.1-12）。

表 2.7.4.1-12　対象疾患の前治療の要約

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Parameter				
Prior Systemic Therapies, n (%)				
Prior BTK inhibitor	566 (78.1)	15 (51.7)	150 (91.5)	11 (91.7)
Prior BCL2 inhibitor	203 (28.0)	2 (6.9)	24 (14.6)	0
Prior chemotherapy	629 (86.8)	24 (82.8)	149 (90.9)	11 (91.7)
Prior anti-CD20 antibody	676 (93.2)	26 (89.7)	159 (97.0)	11 (91.7)
Prior PI3K agent	117 (16.1)	3 (10.3)	7 (4.3)	0
Prior immunomodulator	97 (13.4)	2 (6.9)	27 (16.5)	0
Prior CAR-T	50 (6.9)	1 (3.4)	13 (7.9)	0
Prior stem cell transplant	67 (9.2)	3 (10.3)	40 (24.4)	2 (16.7)
Auto-SCT	55 (7.6)	3 (10.3)	37 (22.6)	2 (16.7)
Allo-SCT	17 (2.3)	0	7 (4.3)	0
Other systemic therapy[1]	200 (27.6)	6 (20.7)	39 (23.8)	3 (25.0)
Number of lines of prior systemic therapy				
Mean (SD)	3.8 (2.17)	3.5 (2.05)	3.2 (1.64)	4.2 (1.85)
Median	3.0	3.0	3.0	4.0
Range	0, 13	1.0, 8.0	1, 9	1.0, 7.0
n (%)				
0	1 (0.1)	0	0	0
1	48 (6.6)	4 (13.8)	13 (7.9)	1 (8.3)
2	199 (27.4)	8 (27.6)	60 (36.6)	1 (8.3)
3	153 (21.1)	6 (20.7)	34 (20.7)	3 (25.0)
≥ 4	324 (44.7)	11 (37.9)	57 (34.8)	7 (58.3)
Number of lines of prior BTK inhibitor treatment, n (%)				
0	159 (21.9)	14 (48.3)	14 (8.5)	1 (8.3)
1	454 (62.6)	12 (41.4)	122 (74.4)	8 (66.7)
2	93 (12.8)	3 (10.3)	24 (14.6)	3 (25.0)
≥ 3	19 (2.6)	0	4 (2.4)	0
Reason for discontinuation from most recent prior BTK inhibitor, n (%)				
Disease progression	425 (58.6)	14 (48.3)	125 (76.2)	11 (91.7)
Toxicity	95 (13.1)	0	15 (9.1)	0
Other	41 (5.7)	1 (3.4)	8 (4.9)	0

Abbreviations: BCL2 = B-cell lymphoma 2; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CART = combination antiretroviral therapy; CD = cluster of differentiation; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PI3K = phosphoinositide 3-kinase; SCT = stem cell transplantation; SD = standard deviation.

1 Other systemic therapies included: MTOR inhibitors, immunotherapies excluding antiCD20, PD/PDL1 immunotherapies, proteasome inhibitors, and other molecular pathways/small molecule inhibitors.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.3 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.4.5

2.7.4.1.3.2.3　併用薬

18001 試験では、併用薬を「試験に組み入れる 14 日前から試験終了までの期間に使用した薬剤」と定義して調査した。OMTSAS 及び MSAS では、それぞれ 96.3%及び 93.3%の被験者が何らかの併用薬投与を受けていた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.3.3）。

OMTSAS の被験者の併用薬には支持療法の薬剤が多い傾向が認められ、抗生物質（61.0%）、抗ウイルス薬（56.7%）、及び鎮痛剤（47.2%）等が高い割合で使用されていた。MSAS でも同様の傾向が認められた。その他に OMTSAS で広く使用された B 細胞性悪性腫瘍の支持療法には、抗痛風剤（41.9%）、免疫賦活剤（18.6%）、代用血液及びかん流液（17.0%）、並びに免疫血清及び免疫グロブリン（12.4%）の使用があった。これらの併用薬は、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。

また、OMTSAS の被験者では、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%）等の複数の薬剤が併用薬として報告された。心血管疾患は OMTSAS の集団特性の一つである高齢者集団でリスクが高いとされている。前述の心血管疾患に対する薬剤は高齢者集団でよく使用されている薬剤であり、OMTSAS の集団背景を踏まえると想定の通りの併用薬であった。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS で、いずれも 100%の被験者が何らかの併用薬投与を受けていた（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.3）。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。

2.7.4.2　有害事象

実施中の 18001 試験の中間解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で得られた安全性データを以下に示した。

他の既承認の共有結合型 BTK 阻害薬と同様に、安全性プロファイルががん種によって大きく異ならないと考えられることから、本項では最も被験者数が多く包括的な解析対象集団である OMTSAS の安全性データを主に記載する。MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS で解析したデータを OMTSAS の結果とともに示し、臨床的に意味のある違いの可能性がある場合など特筆すべき場合に記述する。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

OMTSAS では、1 件以上の有害事象を発現した被験者が 93.9%（681/725 例）であり、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者が 58.3%（423/725 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

OMTSAS の、有害事象の最悪重症度別の被験者の割合は以下の通りであった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.1）。なお、Grade 3 又は 4 の有害事象の詳細は、第 2.7.4.2.1.1.4 項に示した。

- 有害事象の最悪重症度が Grade 1 又は 2：40.8%（296/725 例）
- 有害事象の最悪重症度が Grade 3 又は 4：46.9%（340/725 例）
  - 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の最悪重症度が Grade 3 又は 4：20.6%（149/725 例）

MSAS 及び MSAS-PBI-200 での有害事象の発現割合、並びに Grade 3 又は 4 の割合は、OMTSAS と概ね同様で、明らかな傾向の違いは認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

また、日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS の有害事象の発現割合、並びに Grade 3 又は 4 の割合は、それぞれ OMTSAS 及び MSAS の結果との明らかな傾向の違いは認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約

	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]
AE Category, n (%)					
Any AEs					
All	681 (93.9)	29 (100)	146 (89.0)	12 (100)	122 (89.1)
Related to pirtobrutinib	423 (58.3)	24 (82.8)	104 (63.4)	10 (83.3)	88 (64.2)
Grade 3 or 4 AE					
All	340 (46.9)	15 (51.7)	65 (39.6)	7 (58.3)	57 (41.6)
Related to pirtobrutinib	149 (20.6)	11 (37.9)	35 (21.3)	6 (50.0)	30 (21.9)
AE leading to treatment discontinuation					
All	45 (6.2)	3 (10.3)	15 (9.1)	1 (8.3)	12 (8.8)
Related to pirtobrutinib	15 (2.1)	3 (10.3)	5 (3.0)	1 (8.3)	3 (2.2)
SAE					
All	255 (35.2)	8 (27.6)	55 (33.5)	5 (41.7)	51 (37.2)
Related to pirtobrutinib	41 (5.7)	5 (17.2)	8 (4.9)	4 (33.3)	6 (4.4)
Fatal AE					
All	45 (6.2)	0	11 (6.7)	0	10 (7.3)
Related to pirtobrutinib	4 (0.6)	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.1 / 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.5.2

2.7.4.2.1.1　比較的多く認められた有害事象

2.7.4.2.1.1.1　PT 別の比較的多く認められた有害事象

OMTSAS で 15%以上の被験者に発現した有害事象（PT）は、疲労（26.3%）、下痢（22.1%）、及び挫傷（19.0%）であった（表 2.7.4.2-2）。これらの事象は OMTSAS の既往歴としても同様に多く見られる事象であり（疲労：30.2%、下痢：10.3%、挫傷：7.9%）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.4）、治験薬投与により発現しただけでなく、基礎疾患特性の反映の可能性も示唆された。

20%以上の被験者に発現した有害事象（PT）は、MSAS では疲労（29.9%）及び下痢（21.3%）であり、MSAS-PBI-200 では疲労（27.0%）であった（表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3）。J-OMTSAS では貧血（24.1%）及び血小板数減少（20.7%）であり、J-MSAS では血小板数減少（50.0%）、発熱（33.3%）、貧血（25.0%）、及び発疹（25.0%）であった（表 2.7.4.2-4）。

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 増加と ALT 増加が認められた。

	OMTSAS	J-OMTSAS	MSAS	J-MSAS
AST 増加	3.9% (28/725 例)	17.2 % (5/29 例)	5.5% (9/164 例)	16.7% (2/12 例)
ALT 増加	3.7% (27/725 例)	13.8% (4/29 例)	4.9% (8/164 例)	8.3% (1/12 例)

J-OMTSAS での AST 増加の 1 件では治験担当医師から治験薬との因果関係が否定され、残り被験者では因果関係が否定されなかった。しかし、すべての症例で非重篤であり、かつ Hy's Law 基準にも合致しなかった。これらの AST 増加又は ALT 増加の症例では、用量調節の必要がなく、本剤の投与が継続できていた。

比較的多く認められた有害事象は、全体的に、既存の共有結合型 BTK 阻害薬でも認められる有害事象又は B 細胞性悪性腫瘍の疾患特性を反映したものであった。中には症例数が限られている解析対象集団もあり、割合の数値では違いがあったが、MSAS（表 2.7.4.2-2）及び MSAS-PBI-200（表 2.7.4.2-3）で比較的多く認められた有害事象（PT）は OMTSAS の比較的多く認められた有害事象と類似した傾向があり、J-OMTSAS 及び J-MSAS（表 2.7.4.2-4）の日本人被験者の解析対象集団でもそれぞれ OMTSAS 及び MSAS の比較的多く認められた有害事象（PT）と類似した傾向があった。これらの結果からも、ピルトブルチニブの安全性を評価する主たる解析対象集団として OMTSAS を使用することは妥当であると考えた。

表 2.7.4.2-2　OMTSAS で 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）

		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
PT		n	(%)	n	(%)
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;PT = preferred term;
TEAE = treatment-emergent adverse event.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.3

表 2.7.4.2-3　10%以上の被験者に認められた有害事象（MSAS-PBI-200）

		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
PT		**n**	**(%)**
Any TEAEs		122	(89.1)
Fatigue	疲労	37	(27.0)
Diarrhoea	下痢	26	(19.0)
Dyspnoea	呼吸困難	22	(16.1)
Anaemia	貧血	21	(15.3)
Contusion	挫傷	20	(14.6)
Constipation	便秘	17	(12.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	17	(12.4)
Back pain	背部痛	16	(11.7)
Cough	咳嗽	16	(11.7)
Myalgia	筋肉痛	16	(11.7)
Pyrexia	発熱	16	(11.7)
Arthralgia	関節痛	14	(10.2)
Nausea	悪心	14	(10.2)
Paraesthesia	錯感覚	14	(10.2)
Pneumonia	肺炎	14	(10.2)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term;
TEAE = treatment-emergent adverse event.
<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-6

表 2.7.4.2-4　いずれかの解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）
（J-OMTSAS の発現割合順）

		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
PT		n	(%)	n	(%)
Any study treatment-related AE		29	(100)	12	(100)
Anaemia	貧血	7	(24.1)	3	(25.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	6	(20.7)	6	(50.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(17.2)	2	(16.7)
Pyrexia	発熱	5	(17.2)	4	(33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(13.8)	1	(8.3)
Hypertension	高血圧	4	(13.8)	1	(8.3)
Nausea	悪心	4	(13.8)	1	(8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4	(13.8)	1	(8.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4	(13.8)	2	(16.7)
Diarrhoea	下痢	3	(10.3)	2	(16.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3	(10.3)	2	(16.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3	(10.3)	2	(16.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3	(10.3)	2	(16.7)
Purpura	紫斑	3	(10.3)	1	(8.3)
Rash	発疹	3	(10.3)	3	(25.0)
Stomatitis	口内炎	3	(10.3)	1	(8.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2	(6.9)	2	(16.7)
COVID-19	COVID-19	2	(6.9)	2	(16.7)
Constipation	便秘	2	(6.9)	2	(16.7)
Pneumonia	肺炎	2	(6.9)	2	(16.7)
Pruritus	そう痒症	2	(6.9)	2	(16.7)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n =number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.5.3

2.7.4.2.1.1.2　SOC 別の比較的多く認められた有害事象

SOC 別の有害事象の発現事象及び発現割合を評価した。OMTSAS で 40%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）（以後 SOC は「」を付けて示す）は、「胃腸障害」（50.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（47.9%）及び「感染症および寄生虫症」（46.9%）であった（表 2.7.4.2-5）。

感染症は、B 細胞性悪性腫瘍で発現しやすいという特性がある上に、BTK 阻害薬の薬剤クラスでの発現リスク又は重症度の増加のリスクが高いことが知られている。また、18001 試験の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ため、COVID-19 の関連事象の発現が一定数報告され感染症の発現割合がさらに高くなり、また重症度の増加もあったと考えられる。なお、COVID-19 による 18001 試験の安全性評価への影響については、第 2.7.4.2.1.4.6 項に記載した。

SOC 別の有害事象の「感染症および寄生虫症」の発現割合は、OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 でそれぞれ 46.9%、36.0%、及び 37.2%であり、概ね同様であった。これは、OMTSAS に含まれる MCL 以外の主な疾患である CLL/SLL の被験者で、感染に対する感受性が高かったことに起因していると考えられた。BTK 阻害薬で治療された CLL/SLL の患者では感染のリスクが高いことが報告されている（Tillman et al. 2018）。

上述の「感染症および寄生虫症」の発現割合を除くと、J-OMTSAS 及び J-MSAS での全体的な SOC 別の有害事象の発現状況は、OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 と概ね同様で、傾向に臨床的に問題となるような重大な違いは認められなかった（表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6、表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.2-5　OMTSAS で 10%以上の被験者に発現が認められた SOC 別の有害事象（OMTSAS 及び MSAS）（OMTSAS の発現割合順）

MedDRA SOC	MedDRA SOC	OMTSAS (N = 725)	MSAS (N = 164)
Any AEs	**Any AE**s	681 (93.9)	146 (89.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	367 (50.6)	76 (46.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	347 (47.9)	82 (50.0)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	340 (46.9)	59 (36.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	284 (39.2)	53 (32.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	277 (38.2)	59 (36.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	266 (36.7)	42 (25.6)
Investigations	臨床検査	260 (35.9)	48 (29.3)
Nervous System Disorders	神経系障害	237 (32.7)	40 (24.4)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	211 (29.1)	36 (22.0)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	203 (28.0)	40 (24.4)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	197 (27.2)	35 (21.3)
Vascular Disorders	血管障害	119 (16.4)	17 (10.4)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	101 (13.9)	17 (10.4)
Cardiac Disorders	心臓障害	97 (13.4)	23 (14.0)
Eye Disorders	眼障害	84 (11.6)	29 (17.7)
Psychiatric Disorders	精神障害	82 (11.3)	10 (6.1)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; SOC = system organ class.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.2

表 2.7.4.2-6　10%以上の被験者に発現が認められた SOC 別の有害事象（MSAS-PBI-200）

MedDRA SOC	**MedDRA SOC**	**MSAS-PBI-200 (N = 137)**
Any AEs	Any AE	122 (89.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	68 (49.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	61 (44.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	51 (37.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (35.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	45 (32.8)
Investigations	臨床検査	42 (30.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	36 (26.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	36 (26.3)
Nervous system disorders	神経系障害	33 (24.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	31 (22.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	29 (21.2)
Cardiac disorders	心臓障害	22 (16.1)
Eye disorders	眼障害	22 (16.1)
Vascular disorders	血管障害	15 (10.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (10.2)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; SOC = system organ class.

<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-7

表 2.7.4.2-7　いずれかの解析対象集団で 10%以上の被験者で発現が認められた SOC 別の有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）（J-OMTSAS の発現割合順）

MedDRA SOC	MedDRA SOC	J-OMTSAS (N = 29)	J-MSAS (N = 12)
Any AEs	**Any AEs**	29 (100)	12 (100)
Investigations	臨床検査	14 (48.3)	8 (66.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (44.8)	7 (58.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (37.9)	6 (50.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (37.9)	4 (33.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	10 (34.5)	6 (50.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (34.5)	6 (50.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (34.5)	4 (33.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (17.2)	1 (8.3)
Vascular disorders	血管障害	4 (13.8)	1 (8.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.3)	3 (25.0)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (10.3)	2 (16.7)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (10.3)	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (10.3)	0

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SOC = System organ class.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.5.3

2.7.4.2.1.1.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

OMTSAS で、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された、Grade を問わない 5%以上の被験者に発現した有害事象（PT）は挫傷（12.6%）、疲労（8.8%）、下痢（8.4%）、好中球数減少（7.0%）、及び好中球減少症（6.5%）であった（表 2.7.4.2-8）。

MSAS 及び MSAS-PBI-200 では、治験薬との因果関係が否定できない疲労の発現割合が OMTSAS よりも高かった（OMTSAS 8.8%、MSAS 20.7%、MSAS-PBI-200 20.4%）が、因果関係を問わない疲労の発現割合は各解析対象集団で同様であった（OMTSAS 26.3%、MSAS 29.9%、MSAS-PBI-200 27.0%）。疲労以外では、MSAS 及び MSAS-PBI-200 での因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、OMTSAS と明らかな傾向の違いはなかった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS では解析対象集団の例数が少なく、J-OMTSAS では 2 例、J-MSAS では 1 例の発現があった場合に発現割合が 5%以上になってしまう。そのため、J-OMTSAS 及び J-MSAS については、J-OMTSAS の発現割合順で 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果

関係が否定できないと判断された有害事象を表にまとめた（表 2.7.4.2-10）。J-OMTSAS 及び J-MSAS での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の結果は、第 2.7.4.2.1.1.1 項（PT 別の比較的多く認められた有害事象）及び第 2.7.4.2.1.1.2 項（SOC 別の比較的多く認められた有害事象）で観察された結果と同様に、全体的な傾向としてはそれぞれ OMTSAS 及び MSAS と概ね同様であり、明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-8　OMTSAS で 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（OMTSAS 及び MSAS）（OMTSAS の発現割合順）

		OMTSAS (N = 725)		**MSAS (N = 164)**	
PT		**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Any study treatment-related AE		421	(58.1)	102	(62.2)
Contusion	挫傷	91	(12.6)	16	(9.8)
Fatigue	疲労	64	(8.8)	34	(20.7)
Diarrhoea	下痢	62	(8.6)	20	(12.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	51	(7.0)	8	(4.9)
Neutropenia	好中球減少症	47	(6.5)	7	(4.3)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.5

表 2.7.4.2-9　5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（MSAS-PBI-200）

		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
PT		**n**	**(%)**
Any study treatment-related AE		88	(64.2)
Fatigue	疲労	28	(20.4)
Diarrhoea	下痢	14	(10.2)
Contusion	挫傷	13	(9.5)
Myalgia	筋肉痛	13	(9.5)
Dyspnoea	呼吸困難	11	(8.0)
Anaemia	貧血	10	(7.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	10	(7.3)
Cough	咳嗽	8	(5.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	7	(5.1)

Abbreviations: AE = adverse event; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-8

表 2.7.4.2-10　いずれかの解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）（J-OMTSAS の発現割合順）

		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
PT		n	(%)	n	(%)
Any study treatment-related AE		24	(82.8)	10	(83.3)
Anaemia	貧血	4	(13.8)	3	(25.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(13.8)	1	(8.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(13.8)	1	(8.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	3	(10.3)	3	(25.0)
Rash	発疹	3	(10.3)	3	(25.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3	(10.3)	2	(16.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3	(10.3)	1	(8.3)
Purpura	紫斑	3	(10.3)	1	(8.3)
Hypertension	高血圧	3	(10.3)	0	(0.0)
Nausea	悪心	3	(10.3)	0	(0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.10

2.7.4.2.1.1.4　最悪重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象

OMTSAS では、最悪重症度別有害事象として、1 件以上の Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた被験者は 46.9%であった（表 2.7.4.2-11）。Grade 3 の有害事象が認められた被験者は 33.8%、Grade 4 の有害事象が認められた被験者は 13.1%であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4）。OMTSAS で 5%以上の被験者に認められた 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。

OMTSAS では、Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、20.6%の被験者に認められた。1%以上の被験者に発現が認められた Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好中球数減少（5.9%）、好中球減少症（5.1%）、貧血（1.8%）、発熱性好中球減少症（1.2%）、肺炎（1.2%）、血小板数減少（1.1%）、白血球増加症（1.0%）、及びリパーゼ増加（1.0%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.7）。これらはいずれも、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用又は疾患に関連した合併症として知られるものであり、詳細は AESI 及び AEPCS の項で検討する（第 2.7.4.2.1.4.4 項及び第 2.7.4.2.1.4.5 項）。

1 件以上の Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた割合は、J-OMTSAS で 51.7%、J-MSAS で 58.3%であった。J-OMTSAS 及び J-MSAS の発現状況は、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と概ね同様であり、明らかな傾向の違いは認められなかった（表 2.7.4.2-11、表 2.7.4.2-12、及び表 2.7.4.2-13）。

表 2.7.4.2-11　OMTSAS で 1%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象
（OMTSAS 及び MSAS）
（OMTSAS の発現割合順）

		OMTSAS (N = 725)	MSAS (N = 164)
PT		**n**	**(%)**
Any Grade 3 or 4 AE		340 (46.9)	65 (39.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	77 (10.6)	14 (8.5)
Neutropenia	好中球減少症	62 (8.6)	6 (3.7)
Anaemia	貧血	56 (7.7)	8 (4.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	35 (4.8)	9 (5.5)
Pneumonia	肺炎	33 (4.6)	13 (7.9)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	18 (2.5)	4 (2.4)
COVID-19	COVID-19	11 (1.5)	4 (2.4)
Acute kidney injury	急性腎障害	16 (2.2)	3 (1.8)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	16 (2.2)	2 (1.2)
Hypertension	高血圧	16 (2.2)	0
Sepsis	敗血症	14 (1.9)	5 (3.0)
Leukocytosis	白血球増加症	14 (1.9)	6 (3.7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	13 (1.8)	2 (1.2)
Fatigue	疲労	12 (1.7)	4 (2.4)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.4)	2 (1.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (1.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	10 (1.4)	0
Hypotension	低血圧	8 (1.1)	4 (2.4)
Atrial fibrillation	心房細動	7 (1.0)	2 (1.2)
Pleural effusion	胸水	7 (1.0)	4 (2.4)

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.6

表 2.7.4.2-12　1%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象（MSAS-PBI-200）

		MSAS-PBI-200 (N = 137)
PT		**n (%)**
Any Grade 3 or 4 AEs		57 (41.6)
Pneumonia	肺炎	12 (8.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (8.8)
Anaemia	貧血	8 (5.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (5.8)
Leukocytosis	白血球増加症	5 (3.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (3.6)
Sepsis	敗血症	5 (3.6)
Pleural effusion	胸水	4 (2.9)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	4 (2.9)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (2.2)
COVID-19	COVID-19	3 (2.2)
Hypotension	低血圧	3 (2.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (2.2)
Fatigue	疲労	2 (1.5)
Back pain	背部痛	2 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.5)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.5)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (1.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (1.5)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	2 (1.5)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2 (1.5)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-6

表 2.7.4.2-13　いずれかの解析対象集団で 1%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）（J-OMTSAS の発現割合順）

		J-OMTSAS (N = 29)	J-MSAS (N = 12)
PT		n (%)	n (%)
Any Grade 3 or 4 AEs		15 (51.7)	7 (58.3)
Anaemia	貧血	3 (10.3)	1 (8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (10.3)	1 (8.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (10.3)	1 (8.3)
Pneumonia	肺炎	2 (6.9)	2 (16.7)
Neutropenia	好中球減少症	2 (6.9)	1 (8.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (6.9)	1 (8.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.4)	1 (8.3)
Pyrexia	発熱	1 (3.4)	1 (8.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (3.4)	1 (8.3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (3.4)	1 (8.3)
Aspiration	誤嚥	1 (3.4)	1 (8.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (3.4)	1 (8.3)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (3.4)	1 (8.3)
Leukopenia	白血球減少症	1 (3.4)	1 (8.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	0
Stomatitis	口内炎	1 (3.4)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (3.4)	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (3.4)	0
Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群	1 (3.4)	0
Dehydration	脱水	1 (3.4)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (3.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.9

2.7.4.2.1.2 死亡

OMTSAS では、カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 155/725 例（21.4%）が死亡した（表 2.7.4.2-14）。OMTSAS で最も多かった死亡の原因は病勢進行であった（86 例、11.9%）。なお、MSAS 及び MSAS-PBI-200 のいずれでも、最も多かった死亡の原因は病勢進行であった（12.8%及び 14.6%）。

OMTSAS では、45 例（6.2%）が死亡に至った有害事象を発現し（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.6）、そのうち 4 例（0.6%）では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と判断された（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.7）。

死亡に至った有害事象 45 件のうちの 29 件（64.4%）の有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり（表 2.7.4.2-29）、その約半数（15/29 件、51.7%）は COVID-19 に関連していた（表 2.7.4.2-47）。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象（PT）は、COVID-19 肺炎（9 例）、COVID-19（6 例）、呼吸不全（4 例）、並びに呼吸困難、多臓器機能不全症候群、肺炎、敗血症、及び敗血症性ショック（各 2 例）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.6）。なお、感染症は AESI の一つと定義しており、感染症に関する結果の詳細は第 2.7.4.2.1.4.4.1 項に示した。また、COVID-19 については第 2.7.4.2.1.4.6 項に示した。

OMTSAS で、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の 4 例（4 件）はいずれも感染症であり、PT の内訳は呼吸不全、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った。なお、死亡に至った有害事象の壊死性肺炎及び呼吸不全の各 1 例（各 1 件）での事象は、いずれも COVID-19 肺炎の発現下で認められた。4 例（4 件）のいずれの事象も、ピルトブルチニブ投与が死亡に至った有害事象の直接的な原因ではないが、この薬剤クラスで感染リスクが高いことを考慮すると治験薬投与が有害事象の重症度に大きく寄与している、と治験担当医師は判断した。

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（表 2.7.4.2-14）。J-OMTSAS 及び J-MSAS でそれぞれ死亡が 5 例（17.2%）及び 4 例（33.3%）認められたが、いずれも死亡の原因は病勢進行であった。

ピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に有害事象が発現し、データカットオフ前に報告された死亡についても集計を行った（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS SAP v[redacted]）。OMTSAS でピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に発現し、データカットオフ前に認められた死亡は 68/725 例（9.4%）であった（表 2.7.4.2-14）。そのうち 30 例は病勢進行に関連し、残りの 38 例は有害事象に関連していた。このピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に発現した死亡に至った有害事象の 38 例のうち、3 例ではピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断されており、上述のとおり、COVID-19 肺炎、呼吸不全、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った（表 2.7.4.2-15）。

ピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に有害事象が発現し、データカットオフ前に報告された死亡の 38 例のうち、MSAS に含まれる被験者は 10 例であり、表 2.7.4.2-15 で「*」を付けて示した。また、「*」を付けたこの 10 例の MSAS の被験者はすべて、MSAS-PBI-200 にも含まれる被験者であった。MSAS 及び MSAS-PBI-200 でピルトブルチニブ投

与期間中又は最終投与日から 28 日以内に発現した有害事象に関連して死亡した 10 例は、いずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

ピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内の死亡 68 例の叙述は、18001 試験 CSR Section 14.3.3（第 5.3.5.2.1 項）に示す。そのうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された 3 例は有害事象の叙述（日本語）を第 2.7.6.16.5.2 項に示した。

全体的に、18001 試験で報告された死亡は、主に被験者集団の疾患特性に関連した要因を反映していた。

表 2.7.4.2-14　死亡

	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)	MSAS-PBI-200 (N = 114)
Data cut off Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
All Deaths, n (%)	155 (21.4)	5 (17.2)	43 (26.2)	4 (33.3)	38 (27.7)
Progressive Disease	86 (11.9)	5 (17.2)	21 (12.8)	4 (33.3)	20 (14.6)
Adverse Event	42 (5.8)	0	11 (6.7)	0	10 (7.3)
Other	27 (3.7)	0	11 (6.7)	0	8 (5.8)
Missing	0	0	0	0	0
Within 28 Days of Last Dose, n (%)	68 (9.4)	1 (3.4)	15 (9.1)	0	15 (10.9)
Progressive Disease	30 (4.1)	1 (3.4)	5 (3.0)	0	5 (3.6)
Adverse Event	38 (5.2)	0	10 (6.1)	0	10 (7.3)
Other	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0
Number of days between the date of the last dose of study drug and death					
n	155	5	43	4	38
Mean (SD)	70.76 (91.835)	125.4 (120.29)	92.02 (113.409)	151.0 (122.16)	75.2 (92.31)
Median	38.00	90.0	47.00	118.5	43.5
Q1, Q3	13.00, 93.00	44.0, 147.0	22.00, 109.00	67.0, 235.0	21.0, 98.0
Min, Max	0.0, 461.0	23.0, 323.0	0.0, 461.0	44.0, 323.0	0.0, 431.0

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.18 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-9 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.7.

表 2.7.4.2-15　ピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に発現した死亡に至った有害事象（38 例）

Patient	Pirtobrutinib dose	Disease Type	Total days of treatment	Study day of death	Days from last dose	SOC/PT/VERBATIM	Start date of AE	Relationship[1] of death to Pirtobrutinib
AE related to pirtobrutinib								
[redacted]	200 mg QD	CLL	183	197	14	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全/COVID-19 肺炎の低酸素性呼吸不全による死亡	197	Related
	200 mg QD	CLL	84	108	24	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/ COVID-19 肺感染症	89	Related
	200 mg QD	CLL	23	31	8	感染症および寄生虫症/敗血症性ショック/ Enterococcus faecium 関連の敗血症性ショック	24	Related
AE not related to pirtobrutinib								
[redacted]	200 mg QD	CLL	36	48	12	感染症および寄生虫症/真菌性肺炎/真菌性肺炎	47	Not Related
	200 mg QD	CLL	241	247	6	感染症および寄生虫症/敗血症性ショック/感染症及び感染症蔓延による敗血症性ショック	246	Not Related
	200 mg QD	CLL	15	19	4	血管障害/ショック/血液及びリンパ障害－血行動態ショック	18	Not Related
	200 mg QD	B-PLL	5	8	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全/呼吸不全	4	Not Related
	200 mg QD	CLL	14	16	2	傷害、中毒および処置合併症/脾破裂/脾破裂	16	Not Related
	200 mg QD	CLL	159	160	1	代謝および栄養障害/発育不全/発育不全	160	Not Related
	200 mg QD	DLBCL	94	119	25	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸困難/呼吸困難	119	Not Related
	200 mg QD	MCL	56	79	23	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全/呼吸不全	63	Not Related
	200 mg QD	MCL	686	713	27	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/ COVID-19 肺炎	696	Not Related
	200 mg QD	MCL	34	36	2	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）/悪性胸水/悪性胸水	35	Not Related

Patient	Pirtobrutinib dose	Disease Type	Total days of treatment	Study day of death	Days from last dose	SOC/PT/VERBATIM	Start date of AE	Relationship[1] of death to Pirtobrutinib
	200 mg QD	MCL	21	22	1	一般・全身障害および投与部位の状態/突然死/突然死 NOS	22	Not Related
	200 mg QD	WM	445	461	16	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/COVID-19 肺炎	448	Not Related
	200 mg QD	MCL	26	33	7	一般・全身障害および投与部位の状態/多臓器機能不全症候群/多臓器不全	26	Not Related
	200 mg QD	MCL	243	266	23	心臓障害/心停止/心停止	266	Not Related
	200 mg QD	CLL	173	185	12	一般・全身障害および投与部位の状態/多臓器機能不全症候群/多臓器不全（呼吸器不全及び腎不全）	185	Not Related
	300 mg QD	CLL	542	561	19	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸困難/呼吸湖南 R/T/COVID-19 感染症	548	Not Related
	200 mg QD	MCL	201	210	9	感染症および寄生虫症/ムコール症/ムコール症	204	Not Related
	200 mg QD	CLL	401	424	23	感染症および寄生虫症/敗血症/敗血症	410	Not Related
	200 mg QD	MCL	38	51	13	感染症および寄生虫症/レンサ球菌感染/感染症及び感染症その他、Streptococcus salivarius 及びゴルドニア	32	Not Related
	200 mg QD	CLL	27	37	10	感染症および寄生虫症/レジオネラ感染/レジオネラ・ニューモフィラ感染	28	Not Related
	200 mg QD	MCL	28	45	17	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全/呼吸不全	36	Not Related
	200 mg QD	CLL	235	254	19	感染症および寄生虫症/COVID-19/SARS-COV-2	235	Not Related
	200 mg QD	CLL	562	570	8	感染症および寄生虫症/大腸菌性敗血症/大腸菌性敗血症	563	Not Related

Patient	Pirtobrutinib dose	Disease Type	Total days of treatment	Study day of death	Days from last dose	SOC/PT/VERBATIM	Start date of AE	Relationship[1] of death to Pirtobrutinib
[redacted]	200 mg QD	CLL	276	279	3	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/ COVID-19 肺炎	269	Not Related
	200 mg QD	CLL	125	128	3	感染症および寄生虫症/COVID-19/SARS-COV-2 感染	128	Not Related
	200 mg QD	SLL	10	19	9	感染症および寄生虫症/COVID-19/SARS-COV-2 感染	9	Not Related
	200 mg QD	RICHTER'S SYNDROME/ TRANSFORMATION	297	318	21	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/SARS-COV-2 肺炎	297	Not Related
	200 mg QD	CLL	446	458	12	感染症および寄生虫症/COVID-19/COVID 19	446	Not Related
	200 mg QD	CLL	292	315	23	感染症および寄生虫症/敗血症/敗血症	292	Not Related
	200 mg QD	CLL	106	126	20	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/COVID 関連肺炎	106	Not Related
			106	126	20	神経系障害/脳血管発作/大規模 CVA 脳卒中	124	Not Related
	200 mg QD	WM	305	320	15	感染症および寄生虫症/細菌性敗血症/モルガネラ関連敗血症	307	Not Related
	200 mg QD	CLL	532	534	2	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/ COVID-19 肺炎	531	Not Related
	200 mg QD	MZL	404	404	0	一般・全身障害および投与部位の状態/発熱/発熱	387	Not Related
	200 mg QD	CLL	43	53	10	感染症および寄生虫症/COVID-19 肺炎/C COVID-19 肺炎	41	Not Related
	200 mg QD	CLL	6	25	19	感染症および寄生虫症/感染性胸水/大腸菌関連右胸水	5	Not Related

Patient	Pirtobrutinib dose	Disease Type	Total days of treatment	Study day of death	Days from last dose	SOC/PT/VERBATIM	Start date of AE	Relationship[1] of death to Pirtobrutinib
[redacted]	200 mg QD	MCL	56	56	0	血管障害/出血/大規模出血	56	Not Related

Abbreviations: AE = adverse event; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; PT = preferred term; QD = once daily; SARS-COV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SLL = small lymphocytic lymphoma; SOC = system organ class; WM = Waldenström's macroglobulinemia.

Per Investigator assessment.

*　MSAS に含まれる被験者（結果的に、MSAS-PBI-200 に含まれる被験者でもあった）

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第5.3.5.2.1項 18001 試験　SCS Listing 16.2.3.2

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

OMTSAS では、1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者が 255/725 例（35.2%）であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象を発現した被験者が 41 例（5.7%）であった（表 2.7.4.2-16）。OMTSAS の因果関係を問わない重篤な有害事象のうち、1%超の被験者に認められた重篤な有害事象は、肺炎（4.7%）、COVID-19 肺炎（3.9%）、COVID-19（2.3%）、発熱性好中球減少症（1.8%）、貧血（1.7%）、発熱（1.5%）、敗血症（1.5%）、及び急性腎障害（1.4%）であった。1%超の被験者に発現が認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、肺炎及び発熱性好中球減少症（各 1.1%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.15）。

OMTSAS で、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現したのは 30 例（4.1%）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象のうちで治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 8 例（1.1%）であり、その内訳（PT）は COVID-19 肺炎、胆嚢炎、発熱性好中球減少症、骨髄異形成症候群、末梢性ニューロパチー、呼吸不全（COVID-19 肺炎に起因する低酸素性呼吸不全）、敗血症性ショック、及びブドウ球菌性敗血症が各 1 例であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.1.3）。

MSAS 及び MSAS-PBI-200 での、治験薬との因果関係を問わない、又は因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現事象及び発現割合は、概ね OMTSAS と同様であった（表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17）。

J-OMTSAS 及び J-MSAS での重篤な有害事象の発現状況は、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（表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-18）。

ピルトブルチニブ投与期間中又は最終投与日から 28 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者の叙述（英語）は、CSR に示した（第 2.7.4.2.2 項）。

表 2.7.4.2-16　OMTSAS で 1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（OMTSAS 及び MSAS）（OMTSAS の発現割合順）

		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
PT, n (%)		All	Related	All	Related
Any SAE		255 (35.2)	41 (5.7)	55 (33.5)	8 (4.9)
Pneumonia	肺炎	34 (4.7)	8 (1.1)	13 (7.9)	3 (1.8)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	28 (3.9)	2 (0.3)	5 (3.0)	0
COVID-19	COVID-19	17 (2.3)	0	2 (1.2)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	13 (1.8)	8 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Anaemia	貧血	12 (1.7)	2 (0.3)	1 (0.6)	0
Pyrexia	発熱	11 (1.5)	1 (0.1)	1 (0.6)	0
Sepsis	敗血症	11 (1.5)	2 (0.3)	3 (1.8)	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	10 (1.4)	0	2 (1.2)	0
Bacteraemia	菌血症	7 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.6)	0
Pleural effusion	胸水	7 (1.0)	0	3 (1.8)	0
Respiratory failure	呼吸不全	7 (1.0)	1 (0.1)	2 (1.2)	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (1.0)	0	0	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.14 及び Table 14.4.15

表 2.7.4.2-17　1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（MSAS-PBI-200）

		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
PT, n (%)		All	Related
Any SAE		51 (37.2)	6 (4.4)
Pneumonia	肺炎	11 (8.0)	2 (1.5)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	5 (3.6)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (2.2)	0
Pleural effusion	胸水	3 (2.2)	0
Sepsis	敗血症	3 (2.2)	1 (0.7)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (1.5)	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (1.5)	1 (0.7)
Respiratory failure	呼吸不全	2 (1.5)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-10 及び表 2.7.4.8-11

表 2.7.4.2-18 いずれかの解析対象集団で 1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）
（J-OMTSAS の発現割合順）

		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
PT, n (%)		All	Related	All	Related
Any SAE		8 (27.6)	5 (17.2)	5 (41.7)	4 (33.3)
Pneumonia	肺炎	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (16.7)	2 (16.7)
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (3.4)	0	0	0
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Aspiration	誤嚥	1 (3.4)	0	1 (8.3)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Dehydration	脱水	1 (3.4)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1 (3.4)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Stomatitis	口内炎	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n =number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.5.5 及び Table JZNA.8.19

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の休薬に至った有害事象

18001 試験では、治験担当医師の判断で、治験薬の休薬及び減量を認めた（第 2.7.4.1.2.4.2 項）。休薬は、有害事象の評価と回復の期間を設けるために行い、28 日以内とした。発現した有害事象が 28 日以内に回復せず、治験担当医師によりさらに減量する妥当な臨床的な根拠がないと判断された場合、又は申請者が承認しない場合は、治験薬投与を中止した。減量は、18001 試験 用量調節ガイダンスに従って行った。

OMTSAS では、休薬に至った有害事象は 252 例（34.8%）に認められた（表 2.7.4.2-19）。OMTSAS で多く認められた休薬に至った有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（15.4%）及び「臨床検査」（7.3%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.8.1）。2%以上の被験者に発現が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%）、COVID-19 肺炎（2.6%）、及び好中球減少症（2.1%）であった。OMTSAS で 1%以上の被験者に発現が認められた、治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った有害事象（PT）は、好中球数減少（2.3%）、好中球減少症（1.7%）、肺炎（1.1%）、及び血小板数減少（1.0%）であった。

休薬に至った有害事象で治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現割合は、OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 の各解析対象集団で同程度であった（13.9%、17.7%、及び 19.7%）（表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20）。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS で休薬に至った有害事象の発現割合がそれぞれ 37.9%及び 58.3%であり、休薬に至った有害事象で治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現割合はそれぞれ 20.7%及び 33.3%であった（表 2.7.4.2-21）。

表 2.7.4.2-19　OMTSAS で 1%以上の被験者に認められた休薬に至った有害事象（OMTSAS 及び MSAS）
（OMTSAS の発現割合順）

		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
PT, n (%)		**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any AEs leading to dose interruption		252 (34.8)	101 (13.9)	47 (28.7)	29 (17.7)
COVID-19	COVID-19	25 (3.4)	0	2 (1.2)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	23 (3.2)	17 (2.3)	6 (3.7)	4 (2.4)
Pneumonia	肺炎	23 (3.2)	8 (1.1)	8 (4.9)	5 (3.0)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	19 (2.6)	1 (0.1)	2 (1.2)	0
Neutropenia	好中球減少症	15 (2.1)	12 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Anaemia	貧血	14 (1.9)	5 (0.7)	3 (1.8)	1 (0.6)
Diarrhoea	下痢	12 (1.7)	6 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	8 (1.1)	6 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	8 (1.1)	6 (0.8)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (1.1)	7 (1.0)	4 (2.4)	3 (1.8)
Acute kidney injury	急性腎障害	7 (1.0)	0	1 (0.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.0)	4 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
Fatigue	疲労	7 (1.0)	3 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	7 (1.0)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (1.0)	5 (0.7)	4 (2.4)	4 (2.4)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.8、Table 14.4.9

表 2.7.4.2-20　1%以上の被験者に認められた休薬に至った有害事象（MSAS-PBI-200）

		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
PT, n (%)		**All**	**Related**
Any AEs leading to dose interruption		43 (31.4)	27 (19.7)
Pneumonia	肺炎	7 (5.1)	4 (2.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (4.4)	4 (2.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (2.9)	4 (2.9)
Anaemia	貧血	3 (2.2)	1 (0.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (2.2)	3 (2.2)
Abdominal pain	腹痛	2 (1.5)	1 (0.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.7)
COVID-19	COVID-19	2 (1.5)	0
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (1.5)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (1.5)	1 (0.7)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (1.5)	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (1.5)	0
Pleural effusion	胸水	2 (1.5)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (1.5)	1 (0.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (1.5)	2 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-12 及び表 2.7.4.8-13

表 2.7.4.2-21　いずれかの解析対象集団で 1%以上の被験者に認められた休薬に至った有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）（J-OMTSAS の発現割合順）

		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
PT, n (%)		**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any AEs leading to dose interruption		11 (37.9)	6 (20.7)	7 (58.3)	4 (33.3)
COVID-19	COVID-19	2 (6.9)	0	2 (16.7)	0
Pneumonia	肺炎	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (16.7)	2 (16.7)
Anaemia	貧血	1 (3.4)	0	0	0
Aspiration	誤嚥	1 (3.4)	0	1 (8.3)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
Dehydration	脱水	1 (3.4)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Proctitis	直腸炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.5.7 及び Table JANZA.8.15

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象

OMTSAS では、休薬に至った有害事象を発現した被験者数は 252 例（34.8%）と一定数存在したが、減量にまで至った有害事象は少なかった（37 例、5.1%）（表 2.7.4.2-22）。

OMTSAS で 1%以上の被験者で認められた減量に至った有害事象（SOC）は、「臨床検査」（1.7%）及び「血液およびリンパ系障害」（1.0%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.10.1）。2 例以上の被験者に発現した減量に至った有害事象（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 の減量に至った有害事象を発現した被験者の一覧を、第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.1.2 に示す。

減量に至った有害事象の発現割合は OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 でそれぞれ 5.1%、4.9%、及び 4.4%で、減量に至った有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現割合はそれぞれ 4.1%、4.3%、及び 3.6%であり、これらの各解析対象集団で同程度であった（表 2.7.4.2-22 及び表 2.7.4.2-23）。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS で、減量に至った有害事象の発現割合が 13.8%及び 16.7%であり、すべての症例で治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2-24）。

表 2.7.4.2-22 治験薬の減量に至った有害事象（OMTSAS 及び MSAS）
（OMTSAS の発現割合順）

PT, n (%)		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
		All	Related	All	Related
Any AEs leading to dose reduction		37 (5.1)	30 (4.1)	8 (4.9)	7 (4.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	9 (1.2)	8 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)
Neutropenia	好中球減少症	4 (0.6)	4 (0.6)	0	0
Fatigue	疲労	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0
Anaemia	貧血	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Asthenia	無力症	1 (0.1)	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	1 (0.1)	0	0	0
Bone pain	骨痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
COVID-19	COVID-19	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Cough	咳嗽	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Diplopia	複視	1 (0.1)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Erythema	紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Headache	頭痛	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.1)	0	0	0

PT, n (%)		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
		All	Related	All	Related
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Nausea	悪心	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.1)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Rash	発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第5.3.5.2.1項 18001 試験 SCS Table 14.4.10、Table 14.4.11

表 2.7.4.2-23 治験薬の減量に至った有害事象（MSAS-PBI-200）

PT, n (%)		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
		All	Related
Any AEs leading to dose reduction		6 (4.4)	5 (3.6)
COVID-19	COVID-19	1 (0.7)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.7)	1 (0.7)
Cough	咳嗽	1 (0.7)	1 (0.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)
Rash	発疹	1 (0.7)	1 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-14 及び表 2.7.4.8-15

表 2.7.4.2-24　治験薬の減量に至った有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）
（J-OMTSAS の発現割合順）

PT, n (%)		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
		All	Related	All	Related
Any AEs leading to dose reduction		4 (13.8)	4 (13.8)	2 (16.7)	2 (16.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (8.3)	1 (8.3)
Rash	発疹	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Stomatitis	口内炎	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.16 及び Table JZNA.8.18

2.7.4.2.1.4.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、OMTSAS、MSAS、及び MSAS-PBI-200 でそれぞれ 6.2%、9.1%、及び 8.8%であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現割合はそれぞれ 2.1%、3.0%、及び 2.2%であり、これらの各解析対象集団で同程度であった（表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26）。

日本人被験者では、J-OMTSAS 及び J-MSAS で中止に至った有害事象の発現割合がそれぞれ 10.3%及び 8.3%であり、すべての症例で治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2-27）。

2 例以上の被験者で発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は、COVID-19 肺炎（4 例）、COVID-19 及び骨髄異形成症候群（各 3 例）、並びに肺炎、敗血症、及び扁平上皮癌（各 2 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で発現割合の高い事象（統合語）（以後統合語は『』を付けて示す）は、『感染症』（第 2.7.4.2.1.4.4.1 項）及び『二次性悪性腫瘍』（第 2.7.4.2.1.4.5.1 項）であった。1%以上の被験者に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（2.3%）及び「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（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.12.1）。

OMTSAS の治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧及び叙述を、それぞれ第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.1.3 及び第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2-25　治験薬の投与中止に至った有害事象（OMTSAS 及び MSAS）
（OMTSAS の発現割合順）

PT, n (%)		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
		All	Related	All	Related
Any AEs leading to discontinuation of study treatment		45 (6.2)	15 (2.1)	15 (9.1)	5 (3.0)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.6)	0
COVID-19	COVID-19	3 (0.4)	0	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.6)	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.3)	0	2 (1.2)	0
Sepsis	敗血症	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	2 (0.3)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.1)	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Anaemia	貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Anal squamous cell carcinoma	肛門扁平上皮癌	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Anxiety	不安	1 (0.1)	0	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.1)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	1 (0.1)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (0.1)	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.1)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.1)	0	0	0
Infective aneurysm	感染性動脈瘤	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Mucormycosis	ムコール症	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)

PT, n (%)		OMTSAS (N = 725)		MSAS (N = 164)	
		All	Related	All	Related
Pancreatic duct rupture	膵管破裂	1 (0.1)	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.1)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (0.1)	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.1)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (0.6)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.12 及び Table 14.4.13

表 2.7.4.2-26　治験薬の投与中止に至った有害事象（MSAS-PBI-200）

PT, n (%)		MSAS-PBI-200 (N = 137)	
		All	Related
Any AEs leading to discontinuation of study treatment		12 (8.8)	3 (2.2)
Pneumonia	肺炎	2 (1.5)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.7)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.7)	1 (0.7)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	1 (0.7)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.7)	1 (0.7)
Fatigue	疲労	1 (0.7)	1 (0.7)
Infective aneurysm	感染性動脈瘤	1 (0.7)	0
Mucormycosis	ムコール症	1 (0.7)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1 (0.7)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)
Sepsis	敗血症	1 (0.7)	0
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.7)	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (0.7)	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.7)	1 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-16 及び表 2.7.4.8-17

表 2.7.4.2-27　治験薬の投与中止に至った有害事象（J-OMTSAS 及び J-MSAS）
（J-OMTSAS の発現割合順）

PT, n (%)		J-OMTSAS (N = 29)		J-MSAS (N = 12)	
		All	Related	All	Related
Any AEs leading to discontinuation of study treatment		3 (10.3)	3 (10.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
Cryptococcosis	クリプトコッカス症	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source>第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.5.6 及び Table JZNA.8.13

2.7.4.2.1.4.4 AESI

AESIは、以下の背景に基づき設定した。

- 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
- 非臨床試験で確認された毒性
- 臨床試験期間中に集められた安全性データ

ピルトブルチニブの安全性プロファイルの特徴を明らかにするため、AESIの解析として、以下の統合語について解析した（表 2.7.4.2-28）。統合語に含まれる構成 PT の定義を含めた、AESIに関する解析の詳細を第2.7.4.8.1項に示した。

表 2.7.4.2-28 AESIの解析で用いた統合語

統合語	定義
『感染症』	「感染症および寄生虫症」（SOC）に含まれるPT全体*1
➢ 『COVID-19を除く感染症』	「感染症および寄生虫症」（SOC）に含まれる PT 全体*1 のうち、“COVID-19に関連する12事象”*2を除いたもの
➢ 『COVID-19』	「COVID-19」（SMQ）に含まれるPT全体
『出血』	「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）に含まれるPT全体
➢ 『表在性挫傷』	「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）に含まれるPTのうち、表在性の挫傷を表すPT
➢ 『表在性挫傷を除く出血』	「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）に含まれるPTのうち、表在性の挫傷を表すPTを除いたもの
血球減少症	
➢ 『好中球減少症』	「造血障害による白血球減少症」（SMQ）に含まれる PT のうち、好中球減少に関連するPT
➢ 『貧血』	「造血障害による赤血球減少症」（SMQ）に含まれるPT全体
➢ 『血小板減少症』	「造血障害による血小板減少症」（SMQ）に含まれるPT全体
『心房細動又は心房粗動』	心房細動（PT）及び心房粗動（PT）

1* Primary SOCに含まれる事象に限定せず、Secondary SOCに含まれる事象も合わせて、『感染症』の統合語として用いた。

2* “COVID-19に関連する12事象”：無症候性COVID-19、先天性COVID-19、コロナウイルス感染、COVID-19、COVID-19肺炎、小児多臓器炎症症候群、急性COVID-19後症候群、SARS-CoV-2キャリアー、SARS-CoV-2性敗血症、SARS-CoV-2ウイルス血症、COVID-19の疑い、ワクチン由来SARS-CoV-2感染（注：統合語『COVID-19』の定義である、「COVID-19」（SMQ）に含まれるPT全体（35事象）とは異なる。）

OMTSASでは、15%以上の被験者に発現が認められたAESIは、COVID-19を含む『感染症』（47.2%）、『表在性挫傷』（23.2%）、及び『好中球減少症』（22.8%）であった。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（表

2.7.4.2-29）。J-OMTSAS 及び J-MSAS での AESI の発現状況は、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。

表 2.7.4.2-29　AESI の要約

	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)
『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.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.20

2.7.4.2.1.4.4.1 感染症

感染症は 18001 試験で治験薬を投与された被験者で発現の多かった有害事象の一つである。重篤な感染症は、疾病率又は死亡率に潜在的に関連するため、評価が必要な重要な事象である。高齢、進行性疾患、及び治療歴などの、18001 試験の被験者のリスク因子として既に挙げられていた項目と同様に、原疾患の性質もあり、感染症事象の発現又は重症化のリスクはベースラインの時点で既に高かった。このリスクは、BTK 阻害薬の on-target 効果による免疫抑制によってさらに悪化する可能性があると予想された。

感染症に関連する PT が様々なカテゴリーに分かれているため、SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT 全体を集めた、統合語の『感染症』（PT 2197 用語）として解析を行った。また、『COVID-19』（PT 35 用語）及び『COVID-19 を除く感染症』（PT 2185 用語）の統合語を用いた解析も行った（表 2.7.4.8-1）。18001 試験で報告された『感染症』及び『COVID-19』の統合語に含まれた構成 PT の一覧を、表 2.7.4.8-2 に示した。

2.7.4.2.1.4.4.1.1 感染症の発現割合と多く認められた PT

OMTSAS の SOC 別の有害事象の解析では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は 46.9%であり、3 番目に多く認められた SOC であった（第 2.7.4.2.1.1.2 項）。

OMTSAS の統合語を用いた解析では、『感染症』が 47.2%（342/725 例）の被験者に認められた（表 2.7.4.2-30）。『感染症』のうち、3%以上の被験者に発現が認められた事象（PT）は、以下のとおりであった（PT、発現例数［発現割合%］、治験薬との因果関係が否定できない事象の例数の順）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1 及び Table 14.4.5）。

- COVID-19 ：67 例（9.2%） ：0 例
- 肺炎 ：63 例（8.7%） ：14 例
- 上気道感染 ：60 例（8.3%） ：16 例
- 尿路感染 ：58 例（8.0%） ：11 例
- COVID-19 肺炎 ：29 例（4.0%） ：2 例
- 副鼻腔炎 ：27 例（3.7%） ：0 例

2.7.4.2.1.4.4.1.2 感染症の重症度と重篤性

OMTSAS では、『感染症』を発現した被験者の多く（213/342 例）は、最悪重症度が Grade 1 又は 2 と低 Grade であった。

Grade 3 又は 4 の『感染症』は 99 例（OMTSAS の 13.7%）に認められた（表 2.7.4.2-30）。Grade 3 又は 4 の『感染症』のうち、1%以上の被験者に発現が認められた PT は、以下のとおりであった（PT、発現例数［発現割合%］の順）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1）。

- 肺炎 ：33 例（4.6%）
- COVID-19 肺炎 ：18 例（2.5%）
- 敗血症 ：14 例（1.9%）
- COVID-19 ：11 例（1.5%）

- 尿路感染　　：10 例（1.4%）

OMTSAS 及び MSAS では、重篤な『感染症』はそれぞれ 130 例（OMTSAS の 17.9%）及び 27 例（MSAS の 16.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な『感染症』はそれぞれ 18 例（OMTSAS の 2.5%）及び 4 例（MSAS の 2.4%）であった（表 2.7.4.2-30）。

J-OMTSAS 及び J-MSAS では、Grade 3 の『感染症』がそれぞれ 6.9%及び 14.6%で認められ、Grade 4 以上の『感染症』はいずれでも認められなかった。J-OMTSAS 及び J-MSAS では、重篤な『感染症』及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な『感染症』は、いずれも 2 例（J-OMTSAS の 6.9%）であった。

2.7.4.2.1.4.4.1.3　　死亡に至った感染症

OMTSAS では、死亡に至った『感染症』は 29 例（OMTSAS の 4.0%）であった。死亡に至った『COVID-19 を除く感染症』では 14 例（OMTSAS の 1.9%）であった（表 2.7.4.2-30）。この 14 例の内訳は以下のとおりであった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.2）。

- 肺炎、敗血症、及び敗血症性ショック：各 2 例
- 細菌性敗血症、大腸菌性敗血症、感染性胸水、ムコール症、レジオネラ感染、真菌性肺炎、壊死性肺炎、及びレンサ球菌感染：各 1 例

OMTSAS で治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った『感染症』は 3 例 3 件であった（COVID-19 肺炎、壊死性肺炎、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）。この 3 例の詳細は第 2.7.4.2.1.2 項で示した。

2.7.4.2.1.4.4.1.4　　治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った感染症

OMTSAS で治験薬の休薬に至った『感染症』は 113 例に認められた（表 2.7.4.2-30）。治験薬の減量に至った『感染症』は、2 例で認められた。治験薬投与の中止に至った『感染症』は 17 例で認められ、そのうちの 3 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.2.1.4.4.1.5　　感染症への COVID-19 の影響

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。これにより、同じような被験者集団を対象として過去に実施された BTK 阻害治療薬の臨床試験と比較して、感染症の安全性リスク評価に一定の影響があったと考えた。

COVID-19 の影響の適切な評価のために、広範囲の SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT から COVID-19 に関連する PT を除いた統合語『COVID-19 を除く感染症』として、追加の解析も実施した。18001 試験で報告された『COVID-19』の統合語に含まれた構成 PT の一覧を表 2.7.4.8-2 に示した。

OMTSAS での『感染症』の発現例数は 342 例（47.2%）であり、そのうちの『COVID-19 を除く感染症』の発現例数は 300 例（41.4%）であった。また、重篤な『感染症』が 130 例（17.9%）であり、そのうちの重篤な『COVID-19 を除く感染症』では 91 例（12.6%）であった。また、

Grade 5 に該当し死亡に至った『感染症』のうちの過半数（15/29 例、51.7%）は COVID-19 に関連する感染症であった（表 2.7.4.2-30）ことから、重篤な感染症及び死亡に至った感染症の発現状況は特に COVID-19 に大きく影響されていたと考える。

日本人被験者では、COVID-19 を含む『感染症』及び『COVID-19 を除く感染症』の発現割合が、J-OMTSAS で 34.5%及び 27.6%、J-MSAS で 33.3%及び 16.7%であり、それぞれ OMTSAS 及び MSAS と明らかな傾向の違いは認められなかった。J-OMTSAS 及び J-MSAS のいずれでも、COVID-19 を除くことで発現割合が減少し、『感染症』の発現割合は COVID-19 の影響を受けていた。J-OMTSAS 及び J-MSAS では、Grade4 以上の COVID-19 を含む『感染症』は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.1.6　　感染症のまとめ

上述のとおり、18001 試験の被験者集団では、原疾患の性質もあり感染症を発現する可能性が高いと考えられた。解析の結果から、BTK 阻害薬治療の on-target 効果による免疫抑制は、重篤及び致死的なものを含む、感染症の発現又は重症度の増大を引き起こした可能性が考えられた。しかし、18001 試験で観察された感染症事象は全体的に Grade が低いものが多かったことから、モニタリングの実施、支持療法、及び添付文書のガイダンスなどにより管理可能であると考えた。

なお、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS の結果は全体的な傾向が OMTSAS と類似していた。

表 2.7.4.2-30　『感染症』の有害事象

	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]
『感染症』を発現した被験者数, **n (%)**					
Any grade	342 (47.2)	10 (34.5)	59 (36.0)	4 (33.3)	51 (37.2)
Any grade (COVID-19 を除く)	300 (41.4)	8 (27.6)	54 (32.9)	2 (16.7)	47 (34.3)
Highest grade					
Grade 1	33 (4.6)	4 (13.8)	4 (2.4)	2 (16.7)	4 (2.9)
Grade 2	180 (24.8)	4 (13.8)	26 (15.9)	0	21 (15.3)
Grade 3	89 (12.3)	2 (6.9)	22 (13.4)	2 (16.7)	20 (14.6)
Grade 3 (COVID-19 を除く)	76 (10.5)	2 (6.9)	19 (11.6)	2 (16.7)	18 (13.1)
Grade 4	10 (1.4)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
Grade 4 (COVID-19 を除く)	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 5	29 (4.0)	0	4 (2.4)	0	3 (2.2)
Grade 5 (COVID-19 を除く)	14 (1.9)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)

	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]
Related to study treatment	63 (8.7)	4 (13.8)	23 (14.0)	2 (16.7)	20 (14.6)
SAE	130 (17.9)	2 (6.9)	27 (16.5)	2 (16.7)	24 (17.5)
SAE (COVID-19 を除く)	91 (12.6)	2 (6.9)	22 (13.4)	2 (16.7)	20 (14.6)
SAE related to study treatment	18 (2.5)	2 (6.9)	4 (2.4)	2 (16.7)	3 (2.2)
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	113 (15.6)	4 (13.8)	21 (12.8)	4 (33.3)	20 (14.6)
Dose reduction	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Drug discontinuation	17 (2.3)	1 (3.4)	6 (3.7)	0	6 (4.4)
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	83 (11.4)	3 (10.3)	14 (8.5)	1 (8.3)	12 (8.8)
> 4 to 8	46 (6.3)	0	11 (6.7)	0	10 (7.3)
> 8 to 12	28 (3.9)	0	9 (5.5)	0	7 (5.1)
> 12	184 (25.4)	7 (24.1)	25 (15.2)	3 (25.0)	22 (16.1)
Time to first onset, weeks					
N	341	10	59	4	51
Mean (SD)	22.31 (23.664)	26.1 (21.13)	19.07 (25.422)	19.5 (16.95)	18.3 (23.49)
Median	14.71	25.3	9.57	16.1	9.7
Range	0.1, 116.3	0.3, 51.4	0.1, 110.9	2.6, 43.0	0.1, 99.4

Abbreviations: AE = adverse event;; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category;; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

2.7.4.2.1.4.4.2 出血

統合語『出血』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用語（PT 493 用語）を用いて解析した。また、SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に含まれる出血の範囲が広いことから、『出血』をさらに『表在性挫傷』（PT 22 用語）と『表在性挫傷を除く出血』（PT 471 用語）の 2 つの統合語に分類した解析も行った（表 2.7.4.8-1）。これらのサブセット解析は、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用の一つに、主に Grade 1 又は 2 の表在性挫傷からなる出血事象の増加があるという背景に基づいて設定した。

18001 試験で報告された『出血』、『表在性挫傷』、及び『表在性挫傷を除く出血』の統合語に含まれた構成 PT の一覧を、表 2.7.4.8-1 に示した。

2.7.4.2.1.4.4.2.1 出血の発現割合と多く認められた PT

OMTSAS では、『出血』が 34.3%（249/725 例）に認められ、この大半（168/249 例）が Grade 1 又は 2 の『表在性挫傷』であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断さ

れた『出血』は 134 例（18.5%）に認められ、このうちの多く（108/134 例）が Grade 1 又は 2 の『表在性挫傷』であった（表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32）。

『表在性挫傷を除く出血』を発現した被験者は 17.4%（126/725 例）であり、そのうちの大半（110/126 例）は Grade 1 又は 2 の事象であった（表 2.7.4.2-33）。

『出血』のうち、3%以上の被験者に発現が認められた事象（PT）は、以下のとおりであった（PT、発現割合の順）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1）。

- 挫傷　：（19.0%）
- 点状出血　：（4.0%）
- 鼻出血　：（3.7%）
- 血尿　：（3.2%）

なお、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS、の『出血』が発現した割合は、それぞれ 27.4%、26.3%、24.1%、及び 8.3%であった。いずれの解析集団でも OMTSAS と明らかな傾向の違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.2.2　　出血の重症度と重篤性

OMTSAS では、Grade 3 以上の『出血』は 16 例（2.2%）に認められ、Grade 4 の『出血』に該当する事象はなかった（表 2.7.4.2-31）。

Grade 5 の『出血』に該当し死亡に至った被験者は 1 例（0.1%）であった。死亡に至った当該被験者は 7[redacted] 歳の MCL の男性であり、本薬の投与前から血小板減少症があり（ベースラインの血小板数は 41 × 10^9/L）、慢性の錯乱及び健忘の既往歴があった。サイクル 3 の開始時に、当該被験者は自宅で転倒し、死亡に至った。当該被験者の配偶者によると、大量の外出血があり、既往歴に基づきその大量出血が死亡の原因と推測された。病院の記録はなく、剖検は実施されなかった。治験担当医師は、この出血はピルトブルチニブと因果関係がないと判断した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR Section 14.3.3）。

OMTSAS で重篤な『出血』は 15 例（2.1%）に認められ、そのうち 3 例（0.4%）では治験薬との因果関係が否定できないと判断された。この重篤な『出血』の 15 例は、いずれも『表在性挫傷を除く出血』に分類される出血であった。

MSAS 及び MSAS-PBI-200 では、重篤な『出血』がいずれも 3 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

J-OMTSAS 及び J-MSAS では、Grade 3 以上の『出血』並びに重篤な『出血』は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.2.3　　治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った出血

OMTSAS では、治験薬の休薬に至った『表在性挫傷』が 4 例（0.6%）、『表在性挫傷を除く出血』が 16 例（2.2%）発現した。

治験薬の減量に至った『出血』は発現しなかった。

治験薬の投与中止に至った『出血』が 1 例（0.1%）で発現した。この被験者で発現した事象は非重篤な Grade 3 の胃腸出血（PT）であり、治験薬との因果関係は否定された（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.4）。

J-OMTSAS 及び J-MSAS では、治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った『出血』は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.2.4　　抗凝固薬との併用による出血への影響の検討

OMTSAS の 218 例（30.1%）、MSAS の 43 例（26.2%）は 18001 試験でピルトブルチニブと抗血栓薬を併用していた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.3.3）。なお、既存の BTK 阻害薬の臨床試験での併用禁忌の設定と同様に、18001 試験でも、ビタミン K 依存性抗凝固薬とピルトブルチニブの併用を禁止した。しかし、ビタミン K 依存性抗凝固薬以外の抗凝固薬は、直接作用型経口抗凝固薬としての利点があり、またワルファリン（ビタミン K 依存性抗凝固薬）と比べて出血リスクが低いとされていることから（Eikelboom and Merli 2016）、18001 試験では、ビタミン K 依存性抗凝固薬以外のすべての抗凝固薬はピルトブルチニブと併用可能としていた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol）。

OMTSAS で、16 例（2.2%）が Grade 3 以上の『出血』を発現した。このうち、11 例は抗血栓療法を受けておらず、5 例（Grade 3 の上部消化管出血の 2 例、膝蓋骨上血腫、術後出血、及び硬膜下血腫の各 1 例）は抗血栓薬を併用していた。具体的には、上部消化管出血の 2 例及び術後出血の 1 例は心疾患予防のためにアスピリン 81 mg の連日投与を、硬膜下血腫の 1 例では心疾患予防のためにアスピリン 325 mg の連日投与を、膝蓋骨上血腫の 1 例では心房細動の既往歴のためにアピキサバン 2.5 mg の連日投与を、それぞれ受けていた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.5.1）。

OMTSAS で Grade 3 以上の『出血』を発現した被験者のうちで抗血栓薬の併用があった被験者は 31.3%（5/16 例）であった。OMTSAS でベースラインで抗血栓薬を併用していた被験者の割合は 30.1%であった（第 2.7.4.1.3.2.3 項）。このことから、ピルトブルチニブと抗血栓薬を併用することにより出血が増加するという明らかな所見は認められていない。

2.7.4.2.1.4.4.2.5　　出血のまとめ

出血は BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用の一つである。BTK 阻害剤を投与したときに出血が発現する機序は十分には解明されていないが、BTK 阻害薬を投与されている被験者集団（すなわち複数の合併症を有し、同時に抗凝固療法を必要とする高齢の患者）では出血が発現する可能性がより増加すると報告されている（von Hundelshausen and Siess 2021）。一方で、BTK 阻害薬治療で報告されている出血関連の事象は、概して Grade が低く非重篤の表在性挫傷が多い。

ピルトブルチニブの出血に関する安全性プロファイルは、上述の BTK 阻害薬の薬剤クラスの安全性プロファイルと同様であった。18001 試験で、『出血』は発現割合が高い事象であったが、その多くは Grade が低く、主に『表在性挫傷』であった。Grade の高い『出血』はごく少数であった。死に至った『出血』が 1 件発現したが、その死因は特定されず、血小板減少症に関連した

既往歴と当該事象の外傷性の性質から、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った『出血』は 1 例に認められ、治験薬の減量に至った『出血』は認められなかった。

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、これらは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。

なお、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS の『出血』、『表在性挫傷』、及び『表在性挫傷を除く出血』の全体的な傾向は、OMTSAS と類似していた。

表 2.7.4.2-31　『出血』[1]の有害事象

	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]
『出血』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	249 (34.3)	7 (24.1)	45 (27.4)	1 (8.3)	36 (26.3)
Highest grade					
Grade 1	189 (26.1)	6 (20.7)	31 (18.9)	1 (8.3)	23 (16.8)
Grade 2	44 (6.1)	1 (3.4)	8 (4.9)	0	7 (5.1)
Grade 3	15 (2.1)	0	5 (3.0)	0	5 (3.6)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Related to study treatment	134 (18.5)	5 (17.2)	26 (15.9)	1 (8.3)	20 (14.6)
SAE	15 (2.1)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
SAE related to study treatment	3 (0.4)	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	19 (2.6)	0	6 (3.7)	0	6 (4.4)
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	1 (0.1)	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	108 (14.9)	2 (6.9)	19 (11.6)	0	14 (10.2)
> 4 to 8	32 (4.4)	0	9 (5.5)	0	8 (5.8)
> 8 to 12	29 (4.0)	0	6 (3.7)	0	6 (4.4)
> 12	78 (10.8)	5 (17.2)	9 (5.5)	1 (8.3)	6 (4.4)
Time to first onset, weeks					
N	247	7	43	1	34
Mean (SD)	12.90 (18.718)	18.7 (15.74)	12.08 (23.096)	20.0 (NA)	7.8 (7.29)
Median	5.43	20.0	5.14	20.0	5.4
Range	0.1, 123.1	0.3, 45.1	0.1, 123.1	20.0, 20.0	1.3, 28.7

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation; SMQ = standardized standardized MedDRA query.

1 Bleeding reflects the entire SMQ of *hemorrhage terms, excluding lab terms* (493 PTs).

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

表 2.7.4.2-32　『表在性挫傷』[1] の有害事象

	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]
『表在性挫傷』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	168 (23.2)	3 (10.3)	27 (16.5)	0	21 (15.3)
Highest grade					
Grade 1	146 (20.1)	3 (10.3)	24 (14.6)	0	19 (13.9)
Grade 2	22 (3.0)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	108 (14.9)	1 (3.4)	19 (11.6)	0	14 (10.2)
SAE	0	0	0	0	0
SAE related to study treatment	0	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	4 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	0	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	74 (10.2)	1 (3.4)	12 (7.3)	0	10 (7.3)
> 4 to 8	21 (2.9)	0	5 (3.0)	0	4 (2.9)
> 8 to 12	25 (3.4)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
> 12	46 (6.3)	2 (6.9)	7 (4.3)	0	4 (2.9)
Time to first onset, weeks					
N	166	3	27	0	21
Mean (SD)	12.81 (19.474)	24.3 (22.01)	15.93 (28.687)	NA	8.5 (9.69)
Median	4.64	26.6	5.14	NA	4.1
Range	0.1, 123.1	1.3, 45.1	0.1, 123.1	NA	1.3, 37.6

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation; SMQ = standardized standardized MedDRA query.

1 Bruising is a subset of terms included in SMQ that reflect bruising events (21 PTs).

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

表 2.7.4.2-33 『表在性挫傷を除く出血』[1]の有害事象

	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]
『表在性出血を除く出血』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	126 (17.4)	4 (13.8)	25 (15.2)	1 (8.3)	21 (15.3)
Highest grade					
Grade 1	84 (11.6)	3 (10.3)	13 (7.9)	1 (8.3)	9 (6.6)
Grade 2	26 (3.6)	1 (3.4)	6 (3.7)	0	6 (4.4)
Grade 3	15 (2.1)	0	5 (3.0)	0	5 (3.6)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Related to study treatment	44 (6.1)	4 (13.8)	11 (6.7)	1 (8.3)	9 (6.6)
SAE	15 (2.1)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
SAE related to study treatment	3 (0.4)	0	0	0	0
Number of patients with Aes leading to:					
Dose interruption	16 (2.2)	0	6 (3.7)	0	6 (4.4)
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	1 (0.1)	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	41 (5.7)	1 (3.4)	8 (4.9)	0	5 (3.6)
> 4 to 8	15 (2.1)	0	5 (3.0)	0	4 (2.9)
> 8 to 12	9 (1.2)	0	4 (2.4)	0	4 (2.9)
> 12	59 (8.1)	3 (10.3)	6 (3.7)	1 (8.3)	6 (4.4)
Time to first onset, weeks					
N	124	4	23	1	19
Mean (SD)	18.88 (21.313)	14.5 (10.80)	11.35 (13.502)	20.0 (NA)	13.2 (14.15)
Median	11.93	16.2	7.57	20.0	8.3
Range	0.1, 98.0	0.3, 25.1	0.1, 56.6	20.0, 20.0	1.7, 56.6

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation; SMQ = standardized standardized MedDRA query.

1 Hemorrhage includes all terms in the SMQ excluding bruising terms (472 PTs).
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

2.7.4.2.1.4.4.3 血球減少症

血球減少症については、AESI として、関連する SMQ を元とした『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』の三つの統合語で解析した。

『好中球減少症』は、SMQ「造血障害による白血球減少症」に含まれる用語のうち、好中球減少に関連する事象（PT 8 用語）として解析した。『貧血』は、SMQ「造血障害による赤血球減少症」に含まれるすべての用語（PT 29 用語）を用いて解析した。『血小板減少症』は、SMQ「造血障害による血小板減少症」に含まれるすべての用語（PT 13 用語）を用いて解析した（表 2.7.4.8-1）。

18001 試験で報告された、『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』の統合語に含まれた構成 PT の一覧を表 2.7.4.8-2 に示した。

2.7.4.2.1.4.4.3.1 血球減少症の発現割合

OMTSAS で認められた主な血球減少症は、『好中球減少症』が 22.8%（165/725 例）、『貧血』が 14.1%（102/725 例）、及び『血小板減少症』が 13.0%（94 例）であった（それぞれ表 2.7.4.2-34、表 2.7.4.2-35、及び表 2.7.4.2-36）。

全 Grade での『好中球減少症』の発現割合は、OMTSAS、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS で、それぞれ 22.8%、14.0%、14.6%、24.1%、及び 25.0%であった（表 2.7.4.2-34）。『貧血』の発現割合は、それぞれ 14.1%、12.8%、15.3%、24.1%、及び 25.0%であった（表 2.7.4.2-35）。『血小板減少症』の発現状況は、それぞれ 13.0%、14.6%、15.3%、27.6%、及び 58.3%であった（表 2.7.4.2-36）。

2.7.4.2.1.4.4.3.2 血球減少症の重症度と重篤性

血球減少症では Grade 3 又は 4 の事象も認められた（『好中球減少症』143 例、『貧血』57 例、『血小板減少症』48 例）が、Grade 5 の死亡に至った血球減少症は認められなかった。また、重篤な血球減少症は少なかった（『好中球減少症』16 例、『貧血』12 例、『血小板減少症』3 例）（表 2.7.4.2-34、表 2.7.4.2-35、及び表 2.7.4.2-36）。

2.7.4.2.1.4.4.3.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った血球減少症

OMTSAS では、『好中球減少症』により 44/725 例（6.1%）が治験薬を休薬したが、『好中球減少症』により治験薬の減量又は投与中止に至った被験者は少なかった（減量：13 例、治験薬の投与中止：3 例）（表 2.7.4.2-34）。

『貧血』により治験薬の休薬、減量、又は投与中止に至った被験者は少数であった（休薬：14 例、減量：2 例、治験薬の投与中止：1 例）（表 2.7.4.2-35）。

『血小板減少症』により休薬又は治験薬の投与中止に至った被験者は少数であった（休薬：8例、治験薬の投与中止：1 例）。『血小板減少症』により治験薬を減量した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-36）。

免疫賦活薬（顆粒球コロニー刺激因子など）、血液代替物の使用、及び輸血などの併用療法によって血球減少症は管理が可能であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.3.3）。

表 2.7.4.2-34　『好中球減少症』の有害事象

	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]
『好中球減少症』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	165 (22.8)	7 (24.1)	23 (14.0)	3 (25.0)	20 (14.6)
Highest grade					
Grade 1	7 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0
Grade 2	15 (2.1)	1 (3.4)	0	0	0
Grade 3	77 (10.6)	3 (10.3)	11 (6.7)	1 (8.3)	10 (7.3)
Grade 4	66 (9.1)	3 (10.3)	11 (6.7)	2 (16.7)	10 (7.3)
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	99 (13.7)	6 (20.7)	15 (9.1)	3 (25.0)	13 (9.5)
SAE	16 (2.2)	1 (3.4)	2 (1.2)	1 (8.3)	2 (1.5)
SAE related to study treatment	9 (1.2)	1 (3.4)	1 (0.6)	1 (8.3)	1 (0.7)
Number of patients with Aes leading to:					
Dose interruption	44 (6.1)	2 (6.9)	8 (4.9)	2 (16.7)	8 (5.8)
Dose reduction	13 (1.8)	2 (6.9)	2 (1.2)	1 (8.3)	1 (0.7)
Drug discontinuation	3 (0.4)	0	2 (1.2)	0	1 (0.7)
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	63 (8.7)	3 (10.3)	7 (4.3)	0	6 (4.4)
> 4 to 8	21 (2.9)	3 (10.3)	6 (3.7)	3 (25.0)	5 (3.6)
> 8 to 12	13 (1.8)	0	4 (2.4)	0	3 (2.2)
> 12	68 (9.4)	1 (3.4)	6 (3.7)	0	6 (4.4)
Time to first onset, weeks					
N	165	7	23	3	20
Mean (SD)	17.83 (24.917)	4.9 (4.80)	8.70 (8.321)	5.9 (1.90)	9.2 (8.81)
Median	8.00	4.3	7.71	5.4	7.9
Range	0.1, 136.3	0.1, 13.9	0.1, 34.1	4.3, 8.0	0.1, 34.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

表 2.7.4.2-35 『貧血』の有害事象

	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]
『貧血』を発現した被験者, n (%)					
Any grade	102 (14.1)	7 (24.1)	21 (12.8)	3 (25.0)	21 (15.3)
Highest grade					
Grade 1	16 (2.2)	0	5 (3.0)	0	5 (3.6)
Grade 2	29 (4.0)	4 (13.8)	8 (4.9)	2 (16.7)	8 (5.8)
Grade 3	56 (7.7)	3 (10.3)	8 (4.9)	1 (8.3)	8 (5.8)
Grade 4	1 (0.1)	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	34 (4.7)	4 (13.8)	10 (6.1)	3 (25.0)	10 (7.3)
SAE	12 (1.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
SAE related to study treatment	2 (0.3)	0	0	0	0
Number of patients with Aes leading to:					
Dose interruption	14 (1.9)	1 (3.4)	3 (1.8)	0	3 (2.2)
Dose reduction	2 (0.3)	0	0	0	0
Drug discontinuation	1 (0.1)	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	54 (7.4)	6 (20.7)	10 (6.1)	2 (16.7)	10 (7.3)
> 4 to 8	10 (1.4)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
> 8 to 12	6 (0.8)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
> 12	32 (4.4)	1 (3.4)	7 (4.3)	1 (8.3)	7 (5.1)
Time to first onset, weeks					
N	102	7	21	3	21
Mean (SD)	12.68 (20.333)	3.4 (7.36)	12.80 (25.020)	7.7 (10.77)	12.8 (25.02)
Median	2.14	0.3	5.14	2.9	5.1
Range	0.1, 116.0	0.1, 20.0	0.1, 116.0	0.1, 20.0	0.1, 116.0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

表 2.7.4.2-36 『血小板減少症』の有害事象

	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]
『血小板減少症』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	94 (13.0)	8 (27.6)	24 (14.6)	7 (58.3)	21 (15.3)
Highest grade					
Grade 1	27 (3.7)	2 (6.9)	7 (4.3)	2 (16.7)	5 (3.6)
Grade 2	19 (2.6)	4 (13.8)	6 (3.7)	4 (33.3)	6 (4.4)
Grade 3	28 (3.9)	1 (3.4)	4 (2.4)	0	4 (2.9)
Grade 4	20 (2.8)	1 (3.4)	7 (4.3)	1 (8.3)	6 (4.4)
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	40 (5.5)	4 (13.8)	13 (7.9)	4 (33.3)	11 (8.0)
SAE	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
SAE related to study treatment	1 (0.1)	0	0	0	0
Number of patients with Aes leading to:					
Dose interruption	8 (1.1)	0	4 (2.4)	0	3 (2.2)
Dose reduction	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Drug discontinuation	0	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	46 (6.3)	5 (17.2)	15 (9.1)	4 (33.3)	14 (10.2)
> 4 to 8	10 (1.4)	0	0	0	0
> 8 to 12	4 (0.6)	0	2 (1.2)	0	1 (0.7)
> 12	34 (4.7)	3 (10.3)	7 (4.3)	3 (25.0)	6 (4.4)
Time to first onset, weeks					
N	94	8	24	7	21
Mean (SD)	15.61 (24.059)	14.3 (20.61)	11.90 (24.270)	16.3 (21.39)	12.0 (25.77)
Median	4.14	2.2	2.14	2.7	2.1
Range	0.1, 116.0	0.1, 56.1	0.1, 116.0	1.1, 56.1	0.1, 116.0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.21

2.7.4.2.1.4.4.3.4 血球数のシフトテーブル

18001 試験を通じて、各血球数は 1 サイクルにつき 1 回以上測定し、血球減少症を断続的に評価した。好中球減少、貧血、及び血小板減少に関する血液学的検査の結果は、本項で示し、それ以外の血液学的検査の結果は第 2.7.4.3.1 項で示した。

治療開始後の好中球減少症、ヘモグロビン値、及び血小板数の変化量について、有害事象共通用語規準 Version 5.0 を用いて Grade 化し、シフトテーブルを作成した（表 2.7.4.2-37）。

OMTSAS で、ベースラインで Grade 2 以上の血球減少症が見られた被験者の割合は、好中球数で 13.7%、ヘモグロビン値で 23.8%、及び血小板数で 19.9%であった。OMTSAS で、ベースライン後の最悪値で Grade 2 以上の血球減少症が認められた被験者の割合は、好中球数で 30.8%、ヘモグロビン値で 7.8%、及び血小板数で 6.8%であった。

最終測定時の好中球数の中央値はベースラインと同程度であり（ベースライン：3.40 × 10^9/L、最終測定時：3.19 × 10^9/L）（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22）、大半の被験者（好中球減少が認められた被験者の 87.4%）で最終測定時の好中球数はベースラインと同程度かそれ以上であった。同様に、最終測定時のヘモグロビン値及び血小板数も、大半の被験者（ヘモグロビン値及び血小板数でそれぞれの血球減少が認められた被験者の 82.9%及び 84.9%）でベースラインと同程度かそれ以上であり、最終測定時のヘモグロビン値及び血小板数の中央値はベースラインよりも増加した（ヘモグロビン値　ベースライン：116.0 g/L、最終測定時：122.0 g/L、血小板数　ベースライン：141.0 × 10^9/L、最終測定時：158.0 × 10^9/L）。

全体的に、18001 試験の血液検査値での血球数の異常は最終測定時点で回復傾向が見られ、有害事象の解析結果での回復傾向と同様であった。

MSAS の血球数のシフトテーブルの結果（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23）は、OMTSAS（表 2.7.4.2-35）と概して同様であった。また、J-OMTSAS と J-MSAS での血球数のシフトテーブルの結果は、それぞれ OMTSAS と 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（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.24）。

表 2.7.4.2-37　好中球数、ヘモグロビン値、及び血小板数のシフトテーブル（OMTSAS）

	OMTSAS, Baseline grade (N = 725), n (%)																	
	好中球減少 (n = 708)						ヘモグロビン値低下(n = 714)						血小板減少(n = 703)					
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Worst postbaseline grade, n (%)																		
0	345 (48.7)	7 (1.0)	6 (0.8)	1 (0.1)	0	359 (50.7)	118 (16.5)	6 (0.8)	0	0	0	124 (17.4)	219 (31.2)	19 (2.7)	0	0	0	238 (33.9)
1	41 (5.8)	7 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	50 (7.1)	103 (14.4)	187 (26.2)	8 (1.1)	0	0	298 (41.7)	97 (13.8)	156 (22.2)	16 (2.3)	1 (0.1)	0	270 (38.4)
2	68 (9.6)	12 (1.7)	10 (1.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	93 (13.1)	23 (3.2)	74 (10.4)	80 (11.2)	12 (1.7)	0	189 (26.5)	6 (0.9)	30 (4.3)	26 (3.7)	12 (1.7)	0	74 (10.5)
3	65 (9.2)	4 (0.6)	14 (2.0)	15 (2.1)	5 (0.7)	103 (14.5)	5 (0.7)	28 (3.9)	47 (6.6)	23 (3.2)	0	103 (14.4)	4 (0.6)	15 (2.1)	20 (2.8)	17 (2.4)	4 (0.6)	60 (8.5)
4	58 (8.2)	4 (0.6)	19 (2.7)	13 (1.8)	9 (1.3)	103 (14.5)	0	0	0	0	0	0	9 (1.3)	8 (1.1)	6 (0.9)	14 (2.0)	24 (3.4)	61 (8.7)
Total	577 (81.5)	34 (4.8)	50 (7.1)	31 (4.4)	16 (2.3)	708 (100)	249 (34.9)	295 (41.3)	135 (18.9)	35 (4.9)	0	714 (100)	335 (47.7)	228 (32.4)	68 (9.7)	44 (6.3)	28 (4.0)	703 (100)
Last postbaseline grade, n (%)																		
0	504 (71.2)	23 (3.2)	26 (3.7)	16 (2.3)	7 (1.0)	576 (81.4)	192 (26.9)	96 (13.4)	26 (3.6)	7 (1.0)	0	321 (45.0)	277 (39.4)	89 (12.7)	13 (1.8)	7 (1.0)	6 (0.9)	392 (55.8)
1	15 (2.1)	6 (0.8)	4 (0.6)	3 (0.4)	2 (0.3)	30 (4.2)	39 (5.5)	149 (20.9)	47 (6.6)	8 (1.1)	0	243 (34.0)	49 (7.0)	109 (15.5)	30 (4.3)	11 (1.6)	6 (0.9)	205 (29.2)
2	29 (4.1)	4 (0.6)	11 (1.6)	7 (1.0)	4 (0.6)	55 (7.8)	14 (2.0)	37 (5.2)	47 (6.6)	13 (1.8)	0	111 (15.5)	3 (0.4)	12 (1.7)	13 (1.8)	9 (1.3)	8 (1.1)	45 (6.4)
3	20 (2.8)	0	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	27 (3.8)	4 (0.6)	13 (1.8)	15 (2.1)	7 (1.0)	0	39 (5.5)	1 (0.1)	12 (1.7)	7 (1.0)	11 (1.6)	1 (0.1)	32 (4.6)
4	9 (1.3)	1 (0.1)	7 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	20 (2.8)	0	0	0	0	0	0	5 (0.7)	6 (0.9)	5 (0.7)	6 (0.9)	7 (1.0)	29 (4.1)
Total	577 (81.5)	34 (4.8)	50 (7.1)	31 (4.4)	16 (2.3)	708 (100)	249 (34.9)	295 (41.3)	135 (18.9)	35 (4.9)	0	714 (100)	335 (47.7)	228 (32.4)	68 (9.7)	44 (6.3)	28 (4.0)	703 (100)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23

2.7.4.2.1.4.4.3.5 血球減少症のまとめ

感染症と同様に、血球減少症も、18001 試験の被験者の疾患の性質により発現する可能性が高いと考えられた。B 細胞性悪性腫瘍では、疾患の性質、複数ラインの治療歴、年齢、及び機能不全を伴う骨髄浸潤などの要因により、血球減少症が発現する可能性が増大すると考えられている。また、前述のとおり、主に好中球減少症、貧血、及び血小板減少症などの血球減少症は、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用である。

ピルトブルチニブの血球減少症の安全性プロファイルは、既存の BTK 阻害薬のプロファイルと大きく異ならなかった。18001 試験では血球減少症、特に『好中球減少症』の発現割合が高かったが、これらはモニタリングが可能であり、支持療法や添付文書のガイダンスなどにより管理可能であると考えた。

2.7.4.2.1.4.4.4 心房細動又は心房粗動

18001 試験の被験者集団では、疾患の進行状態、合併症、複数の治療歴、及び年齢などの状況から、不整脈を含めた心血管イベントを発現する可能性が高いと考えた。また、心房細動又は心房粗動は、BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用の一つである。

統合語『心房細動又は心房粗動』は、有害事象共通用語規準 Version 5.0 を用いて Grade 分類をした。試験期間を通して定期的に ECG をモニタリングし、心房細動又は心房粗動の可能性がある動悸の徴候なども評価した。

2.7.4.2.1.4.4.4.1 心房細動又は心房粗動の発現割合

OMTSAS では、『心房細動又は心房粗動』が 2.6%（19/725 例）に認められ、このうち 5 例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（表 2.7.4.2-38）。

『心房細動又は心房粗動』を発現した 19 例のうち、10 例にリスク因子となる既往歴があった。この 10 例の既往歴の内訳は、心房細動が 2 例、全身性感染症の同時発現が 4 例、又はその両方が 4 例であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.5 及び Listing 16.2.3.1）。

また、『心房細動又は心房粗動』を発現した 19 例のうち 17 例には心血管疾患の既往歴があった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.5 及び Listing 16.2.2.2）。残りの 2 例は一時的な発熱を伴う心房細動があり、1 例では心不全の悪化中に心房細動を発現し、もう 1 例では内視鏡の検査中に心房細動を発現した。

『心房細動又は心房粗動』の発現割合は、OMTSAS、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS の各解析対象集団で概ね同様であった（それぞれ 2.6%、3.7%、4.4%、3.4%、及び 8.3%）。

2.7.4.2.1.4.4.4.2 心房細動又は心房粗動の重症度と重篤性

OMTSAS で認められた『心房細動又は心房粗動』は大半（12/19 例）が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の『心房細動又は心房粗動』は 7 例に認められた（表 2.7.4.2-38）。Grade 3 又は 4 の『心房細動又は心房粗動』を発現した 7 例のうち 6 例は、リスク因子となる既往歴があるか、他の重篤な有害事象の同時発現があった。

OMTSAS では、重篤な『心房細動又は心房粗動』は 5 例であった。重篤な『心房細動又は心房粗動』のうち、治験薬投与との因果関係が否定できないと判断されたのは 2 例であり、このいずれの被験者でも関連する合併症があった。また、いずれの重篤な『心房細動又は心房粗動』も、併用薬又は処置によって回復した。

2.7.4.2.1.4.4.4.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った心房細動又は心房粗動

OMTSAS では、『心房細動又は心房粗動』により 4 例（0.6%）が治験薬を休薬したが、いずれの被験者でもデータカットオフ時点で回復していた（表 2.7.4.2-38）。『心房細動又は心房粗動』により治験薬の減量又は投与中止に至った被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.4.4 心房細動又は心房粗動のまとめ

心房細動は BTK 阻害薬で知られている一般的な副作用の一つであるが、BTK 阻害薬の投与開始後早期に発現することが多く、off-target 効果により起きている可能性があると考えられている（Pineda-Gayoso et al. 2020）。一般的に BTK 阻害薬の治療を受ける被験者集団は、心房細動等を発現しやすいリスク因子（高齢や心血管疾患の合併など）を持つことが多いため、不整脈が発現する可能性が高いと考えられる。

18001 試験の被験者集団でも、合併症のリスクと同様に心房細動の発現リスクは高いと考えられたが、18001 試験では心房細動の発現割合は低く、ほぼすべての事象が Grade 1 又は 2 であった。18001 試験では、既往歴がある又は敗血症が発現しているなど、心房細動を発現しやすい状況にある被験者で、心房細動が多く発現した。また、OMTSAS の 86 例（11.9%）に心房細動又は心房粗動の既往歴があった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.4）が、ピルトブルチニブ投与下で『心房細動又は心房粗動』を発現した割合はこの既往歴の割合よりも少なかったことは注目すべき点である。

このことから、18001 試験の被験者集団では、心房細動又は心房粗動に対して慎重にモニタリングする必要があるが、ピルトブルチニブを投与された被験者では心房細動又は心房粗動の発現は少なく、重篤な『心房細動又は心房粗動』の転帰も「回復」であった。定期的な診察や心電図等検査でモニタリングが可能であり、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。

表 2.7.4.2-38 『心房細動又は心房粗動』の有害事象

	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]
『心房細動又は心房粗動』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	19 (2.6)	1 (3.4)	6 (3.7)	1 (8.3)	6 (4.4)
Highest grade					
Grade 1	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 2	9 (1.2)	1 (3.4)	3 (1.8)	1 (8.3)	3 (2.2)
Grade 3	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)

	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]
Grade 4	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
SAE	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
SAE related to study treatment	2 (0.3)	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	4 (0.6)	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	0	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	1 (0.1)	0	0	0	0
> 4 to 8	4 (0.6)	1 (3.4)	3 (1.8)	1 (8.3)	3 (2.2)
> 8 to 12	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
> 12	12 (1.7)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
Time to first onset, weeks					
n	19	1	6	1	6
Mean (SD)	27.59 (26.203)	7.6 (NA)	11.57 (8.720)	7.6 (NA)	11.6 (8.72)
Median	16.71	7.6	8.79	7.6	8.8
Range	1.1, 106.9	7.6, 7.6	5.1, 28.6	7.6, 7.6	5.1, 28.6

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.1.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-18 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden JZNA.8.21

2.7.4.2.1.4.5 AEPCS

AEPCS は、以下の背景に基づき設定した。

- 18001 試験の被験者集団での抗がん治療に関連する一般的なリスク
- BTK 阻害薬のクラスで知られている on-target 効果の安全性リスクとして特定されてはいないが、BTK 阻害薬の on-target 効果の可能性があるため臨床的に重要となる可能性があるもの
- 日本で副作用報告が多くリスクや性質を把握するべき事象（間質性肺疾患）

ピルトブルチニブの安全性プロファイルの特徴を明らかにするため、AEPCS の解析として、以下の統合語について解析した（表 2.7.4.2-39）。統合語に含まれる構成 PT の定義を含めた、AEPCS に関する解析の詳細を第 2.7.4.8.1 項に示した。

表 2.7.4.2-39 AEPCS の解析で用いた統合語

統合語	定義
『二次性悪性腫瘍』	「悪性腫瘍」（SMQ）（「血液学的悪性腫瘍」（SMQ）及び「非血液学的悪性腫瘍」（SMQ）からなる）に含まれる PT 全体
➢ 『非黒色腫皮膚癌』	「非血液学的悪性腫瘍」（SMQ）に含まれる PT のうち、非黒色腫皮膚癌 を表す PT
➢ 『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』	「悪性腫瘍」（SMQ）（「血液学的悪性腫瘍」（SMQ）及び「非血液学的悪性腫瘍」（SMQ）からなる）に含まれる PT のうち、『非黒色腫皮膚癌』に含まれる PT を除いたもの
『TLS』	TLS を表す PT
『リンパ球増加症』	リンパ球増加症を表す PT
『発疹』	“rash”を用語中に含む PT
心血管イベント	
➢ 『心不全』	心不全を表す PT
➢ 『高血圧』	高血圧を表す PT
➢ 『上室性頻脈性不整脈』	「上室性頻脈性不整脈」（SMQ）に含まれる PT のうち、心房細動（PT）及び心房粗動（PT）を除いたもの
➢ 『心室性頻脈性不整脈』	「心室性頻脈性不整脈」（SMQ）に含まれる PT 全体
『間質性肺炎』	「間質性肺疾患」（SMQ）に含まれる PT 全体

OMTSAS では、AEPCS は、以下の発現例数及び発現割合の順で認められた（表 2.7.4.2-40）。

- 『発疹』 : 89 例（12.3%）
- 『高血圧』 : 69 例（9.5%）
- 『二次性悪性腫瘍』 : 48 例（6.6%）
- 『リンパ球増加症』 : 35 例（4.8%）
- 『上室性頻脈性不整脈』 : 5 例（0.7%）
- 『間質性肺疾患』 : 15 例（2.1%）
- 『心不全』 : 10 例（1.4%）
- 『心室性頻脈性不整脈』 : 21 例（2.9%）
- 『TLS』 : 3 例（0.4%）

AEPCS 解析では、OMTSAS、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS で明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-40 AEPCS[1]の有害事象

n (%)	OMTSAS (N = 725)	J-OMTSAS (N = 29)	MSAS (N = 164)	J-MSAS (N = 12)	MSAS-PBI-200 (N = 137)
『二次性悪性腫瘍』					
Any grade	48 (6.6)	1 (3.4)	6 (3.7)	0	5 (3.6)
Grade 3 or 4	9 (1.2)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
『非黒色腫皮膚癌』					
Any grade	33 (4.6)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
Grade 3 or 4	1 (0.1)	0	0	0	0
『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』					
Any grade	17 (2.3)	1 (3.4)	4 (2.4)	0	3 (2.2)
Grade 3 or 4	8 (1.1)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
『TLS』					
Any grade	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 3 or 4	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
『リンパ球増加症』					
Any grade	35 (4.8)	2 (6.9)	10 (6.1)	2 (16.7)	8 (5.8)
Grade 3 or 4	22 (3.0)	0	7 (4.3)	0	6 (4.4)
心血管イベント					
『心不全』					
Any grade	10 (1.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 3 or 4	5 (0.7)	0	0	0	0
『高血圧』					
Any grade	69 (9.5)	4 (13.8)	6 (3.7)	1 (8.3)	5 (3.6)
Grade 3 or 4	20 (2.8)	1 (3.4)	0	0	0
『上室性頻脈性不整脈』					
Any grade	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	4 (2.9)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
『心室性頻脈性不整脈』[2]					
Any grade	21 (2.9)	0	4 (2.4)	0	1 (0.7)
Grade 3 or 4	4 (0.6)	0	0	0	0
『発疹』					
Any grade	89 (12.3)	4 (13.8)	14 (8.5)	3 (25.0)	13 (9.5)
Grade 3 or 4	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
『間質性肺疾患』					
Any grade	15 (2.1%)	0	3 (1.8%)	0	1 (0.7%)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0

Abbreviations: AEPCS = adverse event of potential clinical significance; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; TLS = tumor lysis syndrome.
1 No Grade 5 AEPCS was reported in Study 18001.
2 Supraventricular tachyarrhythmias excludes adverse events of atrial fibrillation and atrial flutter.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-19 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.22

2.7.4.2.1.4.5.1 二次性悪性腫瘍

18001 試験に参加の被験者は末期疾患集団であり、複数の治療歴や慢性的な免疫抑制状態にある場合が多く、二次性悪性腫瘍の発現リスクが増加していると考え、AEPCS に設定した。このことは、OMTSAS の 25.0%の被験者が SOC「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）」の既往歴を有していたことからも示されていた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.4）。

18001 試験では、SMQ「血液学的悪性腫瘍」及び SMQ「非血液学的悪性腫瘍」に含まれる PT 合計 1484 用語を用いた統合語『二次性悪性腫瘍』で解析を行い、発現を評価した（表 2.7.4.8-2）。また、『二次性悪性腫瘍』をさらに『非黒色腫皮膚癌』（PT 16 用語）及び『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』（PT 1468 用語）の 2 つの統合語に分類した解析も行った（表 2.7.4.8-2）。

2.7.4.2.1.4.5.1.1 二次性悪性腫瘍の発現割合と多く認められた PT

OMTSAS では、『二次性悪性腫瘍』が 6.6%（48/725 例）に認められ（表 2.7.4.2-41）、そのうち 5 例では治験薬との因果関係が否定できないと判断された（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1）。MSAS では『二次性悪性腫瘍』の発現割合は 3.7%であった（表 2.7.4.2-41）。二次性悪性腫瘍の発現リスクは前治療の影響で慢性的に免疫抑制状態にあることや年齢によって増加するといわれており（Kumar et al. 2019）、OMTSAS には治療が長期化する傾向のある CLL/SLL の被験者も含まれており、これらの被験者の存在が OMTSAS での『二次性悪性腫瘍』の発現割合に影響している可能性が考えられた。なお、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS の各解析対象集団での『二次性悪性腫瘍』の発現割合は、それぞれ 3.6%、3.4%、及び 0%であった（表 2.7.4.2-41）。

他の BTK 阻害薬での結果と同様に、OMTSAS で認められた『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）（表 2.7.4.2-42）。OMTSAS では、『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』で 2 例以上に認められた PT は、悪性黒色腫（3 例）、並びに表皮内悪性黒色腫、第 2 原発性悪性疾患、及び頭頚部扁平上皮癌、（各 2 例）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2）。

2.7.4.2.1.4.5.1.2 二次性悪性腫瘍の重症度と重篤性

『非黒色腫皮膚癌』を発現した 33 例のうち、最悪重症度が Grade 1 又は 2 であったのは 32 例であり、Grade 3 は 1 例であった（表 2.7.4.2-42）。33 例のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 3 例であり、いずれも Grade 2 であった。

重篤な『非黒色腫皮膚癌』は 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った『非黒色腫皮膚癌』は認められなかった。

『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』を発現した 17 例のうち、最悪重症度が Grade 1 又は 2 なのは 9 例であり、Grade 3 又は 4 は 8 例であった（表 2.7.4.2-43）。17 例のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 2 例であり、いずれも Grade 3 であった。

重篤な『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』が認められた 8 例のうち、1 例で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『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.5.1.3　　治験薬の休薬、投与中止に至った二次性悪性腫瘍

OMTSAS で、『非黒色腫皮膚癌』を発現した 33 例のうちの 4 例は治験薬の休薬に至り、2 例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-42）。

OMTSAS で『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』を発現した 17 例のうち 2 例は治験薬の休薬に至り、2 例は治験薬の投与中止に至った（表 2.7.4.2-43）。治験薬の休薬に至った 1 例と治験薬の投与中止に至った 2 例は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.4.5.1.4　　二次性悪性腫瘍の既往歴と発現時期

OMTSAS で『非黒色腫皮膚癌』を発現した 33 例のうち 15 例（45.5%）には、皮膚がん（基底細胞癌、扁平上皮癌、又は黒色腫）あるいは前癌病変（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 16.2.2.2）。

『二次性悪性腫瘍』の発現時期は、理論上の経時的な免疫抑制リスクの上昇や慢性的な治療曝露経過に関連していた。『二次性悪性腫瘍』の発現時期が遅いものはピルトブルチニブの on-target 効果と結果としての免疫抑制機能も受けている可能性が考えられ、発現時期の早いものはピルトブルチニブ投与の影響よりも疾患特性や治療歴の影響を受けている可能性があると考えられた。

『二次性悪性腫瘍』の発現までの期間の中央値（最小値～最大値）は、OMTSAS で 35.57 週間（0.3～94.7 週間）であった（表 2.7.4.2-41）。発現時期別では、投与開始後 4 週以内が 4 例、投与開始後 5～8 週が 5 例、投与開始後 9～12 週が 3 例、投与開始後 12 週以降が 34 例であった。

2.7.4.2.1.4.5.1.5　　二次性悪性腫瘍のまとめ

18001 試験の被験者集団は、過去の治療、ピルトブルチニブ投与、及び併用免疫抑制療法による慢性的な免疫機能不全にある上に、疾患固有因子に由来した DNA 損傷によっても、二次性悪性腫瘍が発現する可能性が増加していると予想した。

OMTSAS では『二次性悪性腫瘍』が 6.6%で発現したが、認められた『二次性悪性腫瘍』は『非黒色腫皮膚癌』がほとんどであった。ピルトブルチニブの on-target 効果による免疫抑制は二次性悪性腫瘍の発現に寄与した可能性があるが、18001 試験でピルトブルチニブを投与された被験者ではデータカットオフにより追跡調査期間が短く、市場に出ている BTK 阻害薬と比較して、累積的な発現リスクの評価は限定的であった。

二次性悪性腫瘍は、患者の状態を観察すること、並びに添付文書等による注意喚起を行うことで、管理可能であると考えた。

表 2.7.4.2-41 『二次性悪性腫瘍』の有害事象

	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]
『二次性悪性腫瘍』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	48 (6.6)	1 (3.4)	6 (3.7)	0	5 (3.6)
Highest grade					
Grade 1	4 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 2	35 (4.8)	0	4 (2.4)	0	3 (2.2)
Grade 3	8 (1.1)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 4	1 (0.1)	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	5 (0.7)	0	0	0	0
SAE	9 (1.2)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
SAE related to study treatment	1 (0.1)	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	6 (0.8)	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	4 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	4 (0.6)	0	0	0	0
> 4 to 8	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
> 8 to 12	3 (0.4)	0	0	0	0
> 12	34 (4.7)	1 (3.4)	5 (3.0)	0	3 (2.2)
Time to first onset, weeks					
n	46	1	6	0	4
Mean (SD)	36.40 (25.956)	36.3 (NA)	52.60 (30.774)	NA	46.8 (34.44)
Median	35.57	36.3	57.43	NA	50.2
Range	0.3, 94.7	36.3, 36.3	6.4, 83.9	NA	6.4, 80.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-20 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.23

表 2.7.4.2-42 『非黒色腫皮膚癌』の有害事象

	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]
『非黒色腫皮膚癌』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	33 (4.6)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
Highest grade					
Grade 1	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 2	29 (4.0)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
Grade 3	1 (0.1)	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	3 (0.4)	0	0	0	0
SAE	1 (0.1)	0	0	0	0
SAE related to study treatment	0	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	4 (0.6)	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	2 (0.3)	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	3 (0.4)	0	0	0	0
> 4 to 8	3 (0.4)	0	0	0	0
> 8 to 12	3 (0.4)	0	0	0	0
> 12	22 (3.0)	0	3 (1.8)	0	3 (2.2)
Time to first onset, weeks					
n	31	0	3	0	3
Mean (SD)	36.68 (27.101)	NA	65.00 (18.266)	NA	65.0 (18.27)
Median	39.00	NA	70.14	NA	70.1
Range	0.3, 94.7	NA	44.7, 80.1	NA	44.7, 80.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-20 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.23

表 2.7.4.2-43 『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』の有害事象

	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]
『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	17 (2.3)	1 (3.4)	4 (2.4)	0	3 (2.2)
Highest grade					
Grade 1	1 (0.1)	0	0	0	0
Grade 2	8 (1.1)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)
Grade 3	7 (1.0)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 4	1 (0.1)	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	2 (0.3)	0	0	0	0
SAE	8 (1.1)	1 (3.4)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
SAE related to study treatment	1 (0.1)	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	2 (0.3)	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0
Drug discontinuation	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	1 (0.1)	0	0	0	0
> 4 to 8	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
> 8 to 12	0	0	0	0	0
> 12	13 (1.8)	1 (3.4)	2 (1.2)	0	1 (0.7)
Time to first onset, weeks					
n	16	1	3	0	2
Mean (SD)	36.22 (23.546)	36.3 (NA)	40.19 (39.653)	NA	18.4 (16.87)
Median	35.79	36.3	30.29	NA	18.4
Range	3.3, 83.9	36.3, 36.3	6.4, 83.9	NA	6.4, 30.3

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-20 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.23

2.7.4.2.1.4.5.2 TLS

悪性腫瘍の治療を受けている場合、特に造血器腫瘍などの治療では、高腫瘍量であるとき、TLS の理論上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。

統合語『TLS』として PT 8 用語を用いた解析を行った（表 2.7.4.8-1）。OMTSAS では、3 例（0.4%）で腫瘍崩壊症候群（PT）の発現が報告された（18001 試験 SCS Table 14.4.17.2）。治験薬との因果関係が否定できないと判断された『TLS』事象はなかった。重篤な『TLS』は 2 例（0.3%）で認められ（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1）、いずれも休薬に至った。TLS を発現した 3 例すべての被験者は、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 18001 試験 SCS Listing 16.2.1.2 及び SCS Listing 16.2.3.1.7）。

MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS では、それぞれ TLS が 1 例（0.6%）、1 例（0.7%）、0 例、及び 0 例認められた。

イブルチニブでも重篤な TLS が遅発性にまれにあらわれることが知られている（イムブルビカ® カプセル 国内添付文書）が、TLS は抗がん治療（特に分子標的療法）を受けている患者、特に造血器腫瘍、又は広範囲の腫瘍量の患者で知られているリスクであり、BTK 阻害薬の性質や使用に特有のリスクではない。

TLS に関連した臨床検査結果は第 2.7.4.3.2 項で要約した。

2.7.4.2.1.4.5.3 リンパ球増加症

リンパ球増加症は、特に MCL 及び CLL の患者で、共有結合型 BTK 阻害薬の on-target 効果として知られており（Barrientos et al. 2019）、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、疾患の状態や治療の有効性を反映した結果である可能性があるため、必ずしも被験者の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。

18001 試験では、『リンパ球増加症』は、生理的に関連がある 5 用語の PT（リンパ球数増加、リンパ球増加症、白血球増加症、リンパ球百分率増加、及び白血球数増加）を用いて解析した（表 2.7.4.8-2）。

2.7.4.2.1.4.5.3.1 リンパ球増加症の発現割合と多く認められた PT

OMTSAS では、『リンパ球増加症』は 4.8%（35/725 例）に認められ、20 例では治験薬との因果関係が否定できないと判断された（表 2.7.4.2-44）。

比較的多く見られた事象（PT）は、リンパ球数増加（17 例）、白血球増加症（14 例）、リンパ球増加症（6 例）、及び白血球数増加（3 例）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2）。

リンパ球増加症の発現割合は MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、及び J-MSAS の各解析対象集団で、それぞれ 6.1%、5.8%、6.9%、及び 16.7%）であった（表 2.7.4.2-44）。

2.7.4.2.1.4.5.3.2 リンパ球増加症の重症度と重篤性

OMTSAS では、『リンパ球増加症』を発現した 35/725 例（4.8%）のうち、最悪重症度が Grade 3 の被験者は 21 例であり、Grade 4 は 1 例であった（表 2.7.4.2-44）。死亡に至った『リンパ球増加症』は認められなかった。

なお、OMTSAS の 36.9%の被験者ではベースラインで有害事象共通用語規準 Grade 2 以上のリンパ球数上昇が見られていた。ベースライン後の最悪値では、OMTSAS の 18.5%の被験者に Grade 2 以上のリンパ球数増加が認められた。最終測定時で Grade 2 以上のリンパ球数増加が認められた被験者は 7.9%のみであり、他の BTK 阻害薬での傾向と同様に、18001 試験で観察された大半のリンパ球数増加は一時的なものであった。なお、臨床検査のリンパ球数の詳細は第 2.7.4.3.1 項に示した。

OMTSAS で重篤な『リンパ球増加症』は 6 例（0.8%）に認められ、そのうちの 3 例（0.4%）では治験薬との因果関係が否定できないと判断された（表 2.7.4.2-44）。

2.7.4.2.1.4.5.3.3 治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至ったリンパ球増加症

『リンパ球増加症』により、治験薬の休薬に至った被験者は 4 例、減量に至った被験者は 1 例であった。『リンパ球増加症』による治験薬の投与中止は認められなかった（表 2.7.4.2-44）。

2.7.4.2.1.4.5.3.4 リンパ球増加症の発現時期

『リンパ球増加症』発現までの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.86 週間（0.1～88.1 週間）であった（表 2.7.4.2-44）。

2.7.4.2.1.4.5.3.5 リンパ球増加症のまとめ

前述のとおり、リンパ球増加症は BTK 阻害薬の一般的な副作用の 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、安全性所見を直接示すものではないと考えた。

表 2.7.4.2-44 リンパ球増加症の有害事象

	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]
『リンパ球増加症』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	35 (4.8)	2 (6.9)	10 (6.1)	2 (16.7)	8 (5.8)
Highest grade					
Grade 1	4 (0.6)	2 (6.9)	2 (1.2)	2 (16.7)	1 (0.7)
Grade 2	9 (1.2)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 3	21 (2.9)	0	6 (3.7)	0	5 (3.6)
Grade 4	1 (0.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	20 (2.8)	2 (6.9)	8 (4.9)	2 (16.7)	6 (4.4)

	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]
SAE	6 (0.8)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)
SAE related to study treatment	3 (0.4)	0	2 (1.2)	0	1 (0.7)
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	4 (0.6)	0	3 (1.8)	0	2 (1.5)
Dose reduction	1 (0.1)	0	0	0	0
Drug discontinuation	0	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	23 (3.2)	2 (6.9)	9 (5.5)	2 (16.7)	7 (5.1)
> 4 to 8	3 (0.4)	0	0	0	0
> 8 to 12	2 (0.3)	0	0	0	0
> 12	7 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Time to first onset, weeks					
n	35	2	10	2	8
Mean (SD)	13.76 (24.681)	1.3 (1.21)	6.64 (16.721)	1.3 (1.21)	8.1 (18.63)
Median	1.86	1.3	1.14	1.3	1.2
Range	0.1, 88.1	0.4, 2.1	0.1, 54.1	0.4, 2.1	0.1, 54.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-20 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.23

2.7.4.2.1.4.5.4 心血管イベント

共有結合型 BTK 阻害薬では心血管毒性の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）。その他の心血管毒性としては、高血圧、心不全、並びに心房性又は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 阻害薬では心血管毒性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、全般的に心血管毒性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、心血管イベントを AEPCS に特定した。なお、心房細動については、第 2.7.4.2.1.4.4.4 項に AESI の一つとして詳述した。

18001 試験では、『心不全』（PT 31 用語）、『高血圧』（PT 15 用語）、『上室性不整脈』（PT 15 用語）、及び『心室性不整脈』（PT 13 用語）の 4 つの統合語で心血管イベントの解析を行い、評価した（表 2.7.4.8-1）。

2.7.4.2.1.4.5.4.1 心血管イベントの発現結果

SOC 別の解析では、OMTSAS が主に複数の治療歴や合併症を有する末期疾患の高齢者で構成される被験者集団であるものの、SOC「心臓障害」に該当する有害事象は 13.4%であった。一方

で、既往歴として高血圧（PT）を有する被験者は 41.8%、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（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.4）。

各解析対象集団での AEPCS として設定した 4 つの統合語の結果を以下のとおり示した。

OMTSAS	表 2.7.4.2-45
J-OMTSAS	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.22
MSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1
J-MSAS	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.22
MSAS-PBI-200	表 2.7.4.8-19 及び表 2.7.4.8-20

OMTSAS では、『心不全』が 1.4%（10/725 例）に認められ、このうち 5 例では最悪重症度が Grade 3 又は 4 であった（表 2.7.4.2-45）。OMTSAS で重篤な『心不全』は 4 例で認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な『心不全』の発現はなかった。『心不全』により治験薬の休薬に至った被験者は 2 例、減量に至った被験者は 1 例であった。

OMTSAS で『高血圧』は 9.5%（69/725 例）に認められたが、その多く（49/69 例）は最悪重症度が Grade 2 以下であった（表 2.7.4.2-45）。OMTSAS で Grade 3 の『高血圧』は 20 例に認められたが、その多く（15/20 例）の被験者では高血圧の既往歴があった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.5.3）。治験薬との因果関係が否定できないと判断された『高血圧』は 23 例に認められたが、その多く（19/23 例）は最悪重症度が Grade 2 以下であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.9.4）。

OMTSAS で『上室性頻脈性不整脈』は 2.9%（21/725 例）に認められたが、その多く（17/21 例）は最悪重症度が Grade 2 以下であった（表 2.7.4.2-45）。OMTSAS で治験薬との因果関係が否定できないと判断された『上室性頻脈性不整脈』は 4 例に認められたが、いずれも Grade 2 以下であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.1.9.1）。重篤な『上室性頻脈性不整脈』は 4 例に認められたが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な『上室性頻脈性不整脈』はなかった。重篤な『上室性頻脈性不整脈』の 1 例は重篤な感染症を同時に発現し、休薬に至った。

OMTSAS で『心室性頻脈性不整脈』は 0.7%（5/725 例）に認められた（表 2.7.4.2-45）。いずれも最悪重症度が Grade 2 以下で、非重篤であり、治験薬の休薬、減量、及び投与中止に至った被験者はいなかった。『心室性頻脈性不整脈』を発現した被験者のうち 2 例は二段脈、2 例は心室性期外収縮、1 例はそれ以上の情報なしであった。

全般的に、心血管イベントの発現割合は各解析対象集団で以下のとおりであった。

	OMTSAS	J-OMTSAS	MSAS	J-MSAS	MSAS-PBI-200
『心不全』	1.4% (10/725 例)	0% (0/29 例)	0.6% (1/164 例)	0% (0/12 例)	0.7% (1/137 例)
『高血圧』	9.5% (69/725 例)	13.8% (4/29 例)	3.7% (6/164 例)	8.3% (1/12 例)	3.6% (5/137 例)
『上室性頻脈性不整脈』	2.9% (21/725 例)	0% (0/29 例)	0.6% (1/164 例)	0% (0/12 例)	2.9% (4/137 例)

	OMTSAS	J-OMTSAS	MSAS	J-MSAS	MSAS-PBI-200
『心室性頻脈性不整脈』	0.7% (5/725 例)	0% (0/29 例)	2.4% (4/164 例)	0% (0/12 例)	0.7% (1/137 例)

OMTSAS、J-OMTSAS、MSAS、J-MSAS、及び MSAS-PBI-200 の発現割合は概ね同様で、明らかな傾向の違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.4.5.4.2　　心血管イベントのまとめ

心血管イベントとしては、AESI として『心房細動又は心房粗動』について評価を行い（第 2.7.4.2.1.4.4.4 項）、AEPCS として『心不全』、『高血圧』、『上室性頻脈性不整脈』、及び『心室性頻脈性不整脈』について評価を行った。これらの心血管イベントが散見されたが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な心血管イベント、並びに治験薬の投与中止に至る心血管イベントは認められなかった。なお、18001 試験ではバイタルサインについても観察を行ったが、そこでも特筆すべき傾向は認められなかった（第 2.7.4.4 項）。

今後もピルトブルチニブの安全性プロファイルとして評価を続けるが、AEPCS として評価を行った結果を含め、現在までの心血管イベントに関する安全性の評価では、許容可能であると考えた。

表 2.7.4.2-45 心血管イベントの有害事象（OMTSAS）

	OMTSAS (N = 725)			
	Heart failure 『心不全』	**Hyper-tension 『高血圧』**	**Supraventricular tachyarrhythmias 『上室性頻脈性不整脈』**	**Ventricular tachyarrhythmias 『心室性頻脈性不整脈』**
心血管イベントを発現した被験者数, n (%)				
Any grade	10 (1.4)	69 (9.5)	21 (2.9)	5 (0.7)
Highest grade				
Grade 1	1 (0.1)	18 (2.5)	14 (1.9)	2 (0.3)
Grade 2	4 (0.6)	31 (4.3)	3 (0.4)	3 (0.4)
Grade 3	4 (0.6)	20 (2.8)	3 (0.4)	0
Grade 4	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Grade 5	0	0	0	0
Related to study treatment	2 (0.3)	23 (3.2)	4 (0.6)	2 (0.3)
SAE	4 (0.6)	0	4 (0.6)	0
SAE related to study treatment	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:				
Dose interruption	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)	0
Dose reduction	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Drug discontinuation	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)				
0 to 4	0	16 (2.2)	7 (1.0)	1 (0.1)
> 4 to 8	0	6 (0.8)	4 (0.6)	0
> 8 to 12	6 (0.8)	4 (0.6)	2 (0.3)	0
> 12	4 (0.6)	43 (5.9)	8 (1.1)	4 (0.6)
Time to first onset, weeks				
n	10	69	21	5
Mean (SD)	29.83 (31.061)	27.25 (25.894)	13.49 (15.987)	20.69 (16.524)
Median	11.79	23.71	7.29	16.00
Range	8.1, 87.3	0.1, 96.0	0.1, 56.7	0.1, 39.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.

1 Supraventricular Tachyarrhythmias excludes adverse events of atrial fibrillation and atrial flutter.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1

2.7.4.2.1.4.5.5 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 を統合語『発疹』として解析した。18001 試験で報告された『発疹』の統合語に含まれた構成 PT は 9 用語であった（表 2.7.4.8-2）。

OMTSAS では、『発疹』が 12.3%（89/725 例）の被験者に認められたものの、そのほとんど（86/89 例）で最悪重症度が Grade 2 以下であり、89 例すべてが非重篤であった（表 2.7.4.2-46）。MSAS、MSAS-PBI-200、 J-OMTSAS、及び J-MSAS での『発疹』の発現は、それぞれ 8.5%、9.5%、13.8%、及び 25.0%であった。

OMTSAS の『発疹』のうち発現割合の高い PT は、斑状丘疹状皮疹（6.8%）及び発疹（3.7%）であり、それ以外の発現割合は 1%未満であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2）。

OMTSAS で治験薬の休薬に至った『発疹』は 8 例、減量に至った『発疹』は 2 例であった。治験薬の投与中止に至った『発疹』は 1 例で認められ、当該事象（PT：斑状丘疹状皮疹）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治験薬投与開始後 4 週以内に『発疹』の初回発現があった被験者は 4.6%のみであったが、治験薬の投与期間が長くなるにつれて発現も増加した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1）。

以上より、BTK 阻害薬治療でよく見られる有害事象である発疹は、ピルトブルチニブ投与下でも発現が認められたが、そのほとんどが低 Grade かつ非重篤であったことから、実臨床での管理に問題はないと考えた。

表 2.7.4.2-46 『発疹』の有害事象

	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]
『発疹』を発現した被験者数, n (%)					
Any grade	89 (12.3)	4 (13.8)	14 (8.5)	3 (25.0)	13 (9.5)
Highest grade					
Grade 1	69 (9.5)	3 (10.3)	8 (4.9)	2 (16.7)	8 (5.8)
Grade 2	17 (2.3)	1 (3.4)	5 (3.0)	1 (8.3)	4 (2.9)
Grade 3	3 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Related to study treatment	40 (5.5)	4 (13.8)	8 (4.9)	3 (25.0)	7 (5.1)
SAE	0	0	0	0	0
SAE related to study treatment	0	0	0	0	0
Number of patients with AEs leading to:					
Dose interruption	8 (1.1)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
Dose reduction	2 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.6)	1 (8.3)	1 (0.7)
Drug discontinuation	1 (0.1)	0	0	0	0
Time to first onset (weeks), n (%)					
0 to 4	33 (4.6)	2 (6.9)	4 (2.4)	1 (8.3)	4 (2.9)

	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]
> 4 to 8	16 (2.2)	1 (3.4)	3 (1.8)	1 (8.3)	3 (2.2)
> 8 to 12	9 (1.2)	0	2 (1.2)	0	2 (1.5)
> 12	27 (3.7)	1 (3.4)	4 (2.4)	1 (8.3)	3 (2.2)
Time to first onset, weeks					
n	85	4	13	3	12
Mean (SD)	15.85 (23.584)	9.0 (11.51)	18.34 (32.969)	11.1 (13.08)	9.7 (10.76)
Median	6.14	3.9	6.71	5.1	5.9
Range	0.1, 122.6	2.1, 26.1	0.1, 122.6	2.1, 26.1	0.1, 35.1

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.
<Data source> OMTSAS 及び MSAS: 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.2.1 / MSAS-PBI-200: 第 2.7.4.8.4 項 表 2.7.4.8-20 / J-OMTSAS 及び J-MSAS: 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.23

2.7.4.2.1.4.5.6 間質性肺疾患

間質性肺疾患は、日本で副作用報告が多く、リスクや性質を把握すべき事象であることから、AEPCS に設定した。「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』（PT 約 71 用語）として解析を行った。18001 試験で報告された『間質性肺疾患』に含まれた構成 PT の一覧を、表 2.7.4.8-2 に示した。

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。

OMTSAS の『間質性肺疾患』の 15 例のうち、3 例は MSAS にも含まれている被験者であり、この 3 例のうち 1 例はさらに MSAS-PBI-200 にも含まれる被験者であった。MSAS 及び MSAS-PBI-200 での『間質性肺疾患』の発現割合は、それぞれ 1.8%及び 0.7%であった。MSAS 及び MSAS-PBI-200 での『間質性肺疾患』の発現は、OMTSAS と概ね同様であり、『間質性肺疾患』に関する特別な傾向は認められなかった。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。

以上の結果より、現時点において間質性肺疾患をピルトブルチニブ投与時の副作用として記載することは不要であると考えるが、臨床試験で間質性肺疾患（肺臓炎）の報告があった旨を添付文書に記載し注意を促す。

2.7.4.2.1.4.6 COVID-19

第 2.7.4.2.1.4.4.1.5 項では、COVID-19 パンデミック発生による、AESI『感染症』での COVID-19 関連事象の影響について示したが、本項ではピルトブルチニブの安全性プロファイルの一つとして COVID-19 に関する結果を記載する。

OMTSAS では、『COVID-19』が 12.7%（92/725 例）に認められ、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た（表 2.7.4.2-47）。『COVID-19』で比較的多く認められた PT は、COVID-19（65 例）、COVID-19 肺炎（29 例）、SARS-CoV-2 検査陽性（7 例）、及びコロナウイルス検査陽性及び急性 COVID-19 後症候群（各 1 例）であった。

最悪重症度が Grade 3 又は 4 の『COVID-19』は 29 例（4.0%）であった。

重篤な『COVID-19』は OMTSAS で 47 例に認められ、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た。死亡に至った『COVID-19』は 15 例であった。この 15 例中 12 例は CLL/SLL の被験者であった。

『COVID-19』により治験薬の休薬に至った被験者は 45 例、減量に至った被験者は 1 例、投与中止に至った被験者は 7 例であった。

『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。

18001 試験で報告された『COVID-19』の発現割合及び重症度は、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って異なるファクターを反映していた。例えば、18001 試験に組み入れられた被験者数が OMTSAS 全体の 9.7%であった国では、『COVID-19』の発現割合が OMTSAS 全体の 21.7%（20/92 例）であり、同国の死亡に至った『COVID-19』の発現割合は OMTSAS 全体の 46.7%（7/15 例）であった。このように、『COVID-19』の発現状況は地域による偏りがあった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Listing 16.2.3.3 及び SCS Table 14.1.1）。

AESI に特定した全般的な『感染症』（第 2.7.4.2.1.4.4.1 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。この 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。なお、OMTSAS では COVID-19 のワクチン接種率は 13.7%と低かった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.3.3）。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。

COVID-19 の予防と対策については日本では蔓延状況に応じた適切な対応が取られていることから、他の感染症と同様に注意深くモニタリングし、支持療法やガイダンスによって管理する必要があると考えた。

表 2.7.4.2-47 『COVID-19』の有害事象（OMTSAS 及び MSAS）（OMTSAS の発現割合順）

	OMTSAS (N = 725)	MSAS (N = 164)
『COVID-19』を発現した被験者数, n (%)		
Any grade	92 (12.7)	10 (6.1)
Highest grade		
Grade 1	13 (1.8)	1 (0.6)
Grade 2	33 (4.6)	1 (0.6)
Grade 3	23 (3.2)	5 (3.0)
Grade 4	6 (0.8)	1 (0.6)
Grade 5	15 (2.1)	1 (0.6)
Related to study treatment	2 (0.3)	0
SAE	47 (6.5)	7 (4.3)
SAE related to study treatment	2 (0.3)	0
Number of patients with AEs leading to:		
Dose interruption	45 (6.2)	4 (2.4)
Dose reduction	1 (0.1)	1 (0.6)
Drug discontinuation	7 (1.0)	1 (0.6)
Time to first onset (weeks), n (%)		
0 to 4	3 (0.4)	0
> 4 to 8	10 (1.4)	1 (0.6)
> 8 to 12	2 (0.3)	0
> 12	77 (10.6)	9 (5.5)
Time to first onset, weeks		
n	92	10
Mean (SD)	43.27 (30.365)	40.07 (27.998)
Median	39.86	32.07
Range	0.1, 120.6	5.1, 99.1

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.17.3.1

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOC ごとの有害事象の発現状況は第 2.7.4.2.1.1.2 項に示した。統合語を用いた解析は、AESI（第 2.7.4.2.1.4.4 項）及び AEPCS（第 2.7.4.2.1.4.5 項）として実施した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

以下の叙述を、別項に示した。

対象		データカットオフ日	提示先
18001 試験の OMTSAS のうち、ピルトブルチニブ投与中及びピルトブルチニブ最終投与後 28 日以内に発現した死亡	全体	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR
	日本人 *	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden
18001 試験の OMTSAS のうち、ピルトブルチニブ投与から 28 日以内に認められた有害事象による死亡で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象	全体	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 2.7.6.16.5.2 項（日本語）
18001 試験の OMTSAS のうち、ピルトブルチニブ投与中及びピルトブルチニブ最終投与後 28 日以内に発現した重篤な有害事象	全体	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR
	日本人 *	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden
18001 試験の OMTSAS のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象	全体	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR
	日本人 *	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden

*　日本人：日本の施設で組み入れられた被験者

なお、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、18001 試験 SCS SAP（第 5.3.5.2.1 項）では、治験薬最終投与後 30 ± 7 日までに治験薬投与下で発現した被験者について作成することとしていた。しかし、18001 試験の治験実施計画書（第 5.3.5.2.1 項）に基づき、治験薬最終投与後 28 日までに治験薬投与下で発現した被験者について、叙述を作成した。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

18001 試験の臨床検査値の解析結果は、OMTSAS、MSAS、MSAS-PBI-200、J-OMTSAS、並びに J-MSAS の各解析対象集団間で明らかな傾向の違いはなかった。

疾患の性質もあり、ベースラインでも、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、及びリンパ球数などの血液学的検査の異常値は認められた。治験薬投与中に検査値が悪化することもあったが、それらの変動の大半で一過性であり、その後ベースラインに戻るか、最終測定値で悪化した数値からの改善が示された。

臨床検査値の評価から、新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

2.7.4.3.1　　血液学的検査

血液学的検査値の評価のため、要約統計量を算出し、臨床検査値異常は有害事象共通用語規準 Version 5.0 を用いて Grade 化した。また、シフトテーブルを作成した。各解析対象集団のデータの参照先を以下に示した。

項目	解析対象集団	要約統計量	ベースライン後の最悪値の要約	シフトテーブル
好中球数、ヘモグロビン、及び血小板	OMTSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22	表 2.7.4.3-1	表 2.7.4.2-37
	J-OMTSAS		表 2.7.4.3-2	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.26
	MSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22	表 2.7.4.3-1	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23
	J-MSAS		表 2.7.4.3-2	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.26
リンパ球数	OMTSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22	表 2.7.4.3-1	表 2.7.4.3-3
	J-OMTSAS		表 2.7.4.3-2	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.26
	MSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22	表 2.7.4.3-1	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23
	J-MSAS		表 2.7.4.3-2	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.26

OMTSAS では、ベースラインで Grade 2 以上の異常値が、血小板数減少では 19.9%の被験者、好中球数減少では 13.7%の被験者、リンパ球数増加では 36.9%の被験者に認められていた（表 2.7.4.2-37、第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23）。

血液学的検査値の異常変動の解析結果の傾向は、血液学的な有害事象の解析結果（第2.7.4.2.1.4 項）と同様であった。全体として、治験薬投与中の血液学的検査値の異常変動は一過性であり、最終測定値では悪化した数値から改善する傾向が認められた。

18001 試験で有害事象として報告された血球数減少は、既存の BTK 阻害薬のプロファイルと大きく異ならず、18001 試験では血球減少症、特に『好中球減少症』の発現割合が高かったが、これらはモニタリングが可能であり、支持療法や添付文書のガイダンスなどにより管理可能であると考えた（第 2.7.4.2.1.4.4.3.5 項）。血液学的検査値の評価からは有害事象として報告されている血球数減少以上の新たな安全性上の問題点は認められていない。

血液学的検査では、OMTSAS、MSAS、 J-OMTSAS、及び J-MSAS の各解析対象集団間で、明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-1　血液学的検査値の異常変動（ベースライン後の最悪値）の要約
（OMTSAS 及び MSAS）

Abnormal laboratory test	n	Any Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
OMTSAS (N = 725)							
白血球数減少	714	206 (28.9)	80 (11.2)	77 (10.8)	35 (4.9)	14 (2.0)	49 (6.9)
白血球数増加	714	62 (8.7)	0	0	62 (8.7)	0	62 (8.7)
好中球数減少	708	298 (42.1)	41 (5.8)	80 (11.3)	83 (11.7)	94 (13.3)	177 (25.0)
リンパ球数減少	696	176 (25.3)	36 (5.2)	61 (8.8)	47 (6.8)	32 (4.6)	79 (11.4)
リンパ球数増加	696	204 (29.3)	0	89 (12.8)	115 (16.5)	0	115 (16.5)
ヘモグロビン値減少	714	280 (39.2)	103 (14.4)	97 (13.6)	80 (11.2)	0	80 (11.2)
ヘモグロビン値増加	714	10 (1.4)	9 (1.3)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数減少	703	209 (29.7)	97 (13.8)	36 (5.1)	39 (5.5)	37 (5.3)	76 (10.8)
MSAS (N = 164)							
白血球数減少	163	44 (27.0)	16 (9.8)	19 (11.7)	7 (4.3)	2 (1.2)	9 (5.5)
白血球数増加	163	6 (3.7)	0	0	6 (3.7)	0	6 (3.7)
好中球数減少	161	56 (34.8)	12 (7.5)	18 (11.2)	11 (6.8)	15 (9.3)	26 (16.1)
リンパ球数減少	155	50 (32.3)	9 (5.8)	18 (11.6)	16 (10.3)	7 (4.5)	23 (14.8)
リンパ球数増加	155	53 (34.2)	0	26 (16.8)	27 (17.4)	0	27 (17.4)
ヘモグロビン値減少	163	66 (40.5)	24 (14.7)	29 (17.8)	13 (8.0)	0	13 (8.0)
ヘモグロビン値増加	163	5 (3.1)	4 (2.5)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血小板数減少	157	62 (39.5)	34 (21.7)	7 (4.5)	9 (5.7)	12 (7.6)	21 (13.4)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category;.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.25

表 2.7.4.3-2　血液学的検査値の異常変動（ベースライン後の最悪値）の要約
（J-OMTSAS 及び J-MSAS）

Abnormal laboratory test	n	Any Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
J-OMTSAS (N = 29)							
白血球数減少	29	9 (31.0)	2 (6.9)	3 (10.3)	4 (13.8)	0	4 (13.8)
白血球数増加	29	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
好中球数減少	22	8 (36.4)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	4 (18.2)	5 (22.7)
リンパ球数減少	22	6 (27.3)	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (13.6)
リンパ球数増加	22	6 (27.3)	0	3 (13.6)	3 (13.6)	0	3 (13.6)
ヘモグロビン値低下	29	12 (41.4)	4 (13.8)	6 (20.7)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
ヘモグロビン値上昇	29	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	29	14 (48.3)	7 (24.1)	5 (17.2)	0	2 (6.9)	2 (6.9)
J-MSAS (N = 12)							
白血球数減少	12	3 (25.0)	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (16.7)
白血球数増加	12	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
好中球数減少	11	4 (36.4)	0	1 (9.1)	0	3 (27.3)	3 (27.3)
リンパ球数減少	11	2 (18.2)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
リンパ球数増加	11	3 (27.3)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	1 (9.1)
ヘモグロビン値低下	12	6 (50.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ヘモグロビン値上昇	12	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	12	8 (66.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden JZNA.8.26

2.7.4.3.1.1　好中球数減少

OMTSAS では、好中球数のベースライン値、ベースライン後の最低値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 3.40、1.72、及び 3.19× 10^9/L であった。最終測定値は、ベースライン値よりわずかに低値であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22）。

OMTSAS では、ベースライン後に好中球数の減少が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 42.1%であり、ベースライン後の好中球数減少の最悪値が Grade 3 又は 4 の被験者では 25.0%であった（表 2.7.4.3-1）。

ベースライン後の好中球減少の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者の割合は 57.9%であった。ベースライン後の好中球減少の最悪値がベースラインより Grade が 2 以上悪化した被験者は 30.8%の割合でいたが、最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半（87.4%）になり、一過性の変動である被験者が多かった（表 2.7.4.2-37）。

なお、AESI の 1 つとして、統合語としての『好中球減少症』の解析も行った（第 2.7.4.2.1.4.4.3 項）。OMTSAS では、Grade を問わない『好中球減少症』が認められた被験者の割合は 22.8%であり、Grade 3 又は 4 の『好中球減少症』は 19.7%であった。

2.7.4.3.1.2　リンパ球数増加

OMTSAS では、リンパ球数のベースライン値、ベースライン後の最高値、ベースライン後の最低値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 1.90、5.60、1.30、及び 1.91 × 10^9/L であった。最終測定値はベースラインとほぼ同様であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22）。

OMTSAS では、ベースライン後にリンパ球数増加が認められた被験者の割合は 29.3%であり、いずれの被験者もベースライン後のリンパ球数増加の最悪値は Grade 2 が 17.5%、Grade3 が 37.6%であり、Grade 4 以上の被験者はいなかった（表 2.7.4.3-3）。

ベースライン後のリンパ球増加の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者の割合は 70.7%であった。ベースライン後のリンパ球増加の最悪値がベースラインより Grade が 2 以上悪化した被験者は 18.5%の割合でいたが、最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半（88.6%）になり、一過性の変動である被験者が多かった（表 2.7.4.3-3）。

なお、AEPCS の 1 つとして、統合語としての『リンパ球増加症』の解析も行った（第 2.7.4.2.1.4.5.3 項）。OMTSAS では、Grade を問わない『リンパ球増加症』が認められた被験者の割合は 4.8%であり、Grade 3 又は 4 の『リンパ球増加症』は 3.0%であった。

表 2.7.4.3-3　リンパ球数の有害事象共通用語規準 Grade によるシフトテーブル（OMTSAS）

	Baseline grade					
	Grade 0	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
OMTSAS (N = 725)						
リンパ球数増加（n = 696）						
Worst postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	310 (44.5)	0	2 (0.3)	0	0	312 (44.8)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	89 (12.8)	0	32 (4.6)	1 (0.1)	0	122 (17.5)
Grade 3	40 (5.7)	0	75 (10.8)	147 (21.1)	0	262 (37.6)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	439 (63.1)	0	109 (15.7)	148 (21.3)	0	696 (100.0)
Last postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	384 (55.2)	0	47 (6.8)	49 (7.0)	0	480 (69.0)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	41 (5.9)	0	38 (5.5)	51 (7.3)	0	130 (18.7)
Grade 3	14 (2.0)	0	24 (3.4)	48 (6.9)	0	86 (12.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	439 (63.1)	0	109 (15.7)	148 (21.3)	0	696 (100.0)
リンパ球数減少（n = 696）						
Worst postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	396 (56.9)	2 (0.3)	14 (2.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	415 (59.6)
Grade 1	36 (5.2)	12 (1.7)	5 (0.7)	3 (0.4)	0	56 (8.0)
Grade 2	41 (5.9)	20 (2.9)	27 (3.9)	12 (1.7)	0	100 (14.4)
Grade 3	17 (2.4)	8 (1.1)	22 (3.2)	30 (4.3)	7 (1.0)	84 (12.1)
Grade 4	16 (2.3)	2 (0.3)	5 (0.7)	9 (1.3)	9 (1.3)	41 (5.9)
Total	506 (72.7)	44 (6.3)	73 (10.5)	56 (8.0)	17 (2.4)	696 (100.0)
Last postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	448 (64.4)	11 (1.6)	28 (4.0)	14 (2.0)	2 (0.3)	503 (72.3)
Grade 1	21 (3.0)	12 (1.7)	11 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	46 (6.6)
Grade 2	22 (3.2)	16 (2.3)	22 (3.2)	15 (2.2)	0	75 (10.8)
Grade 3	10 (1.4)	4 (0.6)	9 (1.3)	20 (2.9)	10 (1.4)	53 (7.6)
Grade 4	5 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	6 (0.9)	4 (0.6)	19 (2.7)
Total	506 (72.7)	44 (6.3)	73 (10.5)	56 (8.0)	17 (2.4)	696 (100.0)
MSAS (N = 164)						
リンパ球数増加（n = 155）						
Worst postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	91 (58.7)	0	0	0	0	91 (58.7)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	26 (16.8)	0	6 (3.9)	0	0	32 (20.6)
Grade 3	14 (9.0)	0	13 (8.4)	5 (3.2)	0	32 (20.6)

	Baseline grade					
	Grade 0	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	131 (84.5)	0	19 (12.3)	5 (3.2)	0	155 (100.0)
Last postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	116 (74.8)	0	4 (2.6)	0	0	120 (77.4)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	10 (6.5)	0	9 (5.8)	3 (1.9)	0	22 (14.2)
Grade 3	5 (3.2)	0	6 (3.9)	2 (1.3)	0	13 (8.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	131 (84.5)	0	19 (12.3)	5 (3.2)	0	155 (100.0)
リンパ球数減少（n = 155）						
Worst postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	70 (45.2)	2 (1.3)	3 (1.9)	0	0	75 (48.4)
Grade 1	9 (5.8)	4 (2.6)	0	3 (1.9)	0	16 (10.3)
Grade 2	10 (6.5)	8 (5.2)	7 (4.5)	6 (3.9)	0	31 (20.0)
Grade 3	4 (2.6)	6 (3.9)	6 (3.9)	9 (5.8)	0	25 (16.1)
Grade 4	3 (1.9)	0	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (5.2)
Total	96 (61.9)	20 (12.9)	19 (12.3)	19 (12.3)	1 (0.6)	155 (100.0)
Last postbaseline grade, n (%)						
Grade 0	81 (52.3)	7 (4.5)	4 (2.6)	6 (3.9)	0	98 (63.2)
Grade 1	6 (3.9)	2 (1.3)	4 (2.6)	0	0	12 (7.7)
Grade 2	6 (3.9)	8 (5.2)	5 (3.2)	4 (2.6)	0	23 (14.8)
Grade 3	3 (1.9)	3 (1.9)	4 (2.6)	8 (5.2)	0	18 (11.6)
Grade 4	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)
Total	96 (61.9)	20 (12.9)	19 (12.3)	19 (12.3)	1 (0.6)	155 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category;.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.23

2.7.4.3.1.3　ヘモグロビン値低下

OMTSAS では、ヘモグロビン値のベースライン値、ベースライン後の最高値、ベースライン後の最低値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 116.00、131.50、105.00、及び 122.00 g/L であった。最終測定値は、ベースライン値と類似していた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22）。

OMTSAS では、ベースライン後にヘモグロビン値の低下が認められた被験者の割合は 39.2%であった。ベースライン後のヘモグロビン値低下の最悪値が Grade 3 の被験者は 11.2%であり、Grade 4 以上の被験者はいなかった（表 2.7.4.3-1）。

ベースライン後のヘモグロビン値低下の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者の割合は 60.8%であった。ベースライン後のヘモグロビン値低下の最悪値がベースラインより Grade が 2 以上悪化した被験者は 7.8%の割合でいたが、最

終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半（82.9%）になり、一過性の変動である被験者が多かった（表 2.7.4.2-37）。

なお、AESI の 1 つとして、統合語としての『貧血』の解析も行った（第 2.7.4.2.1.4.4.3 項）。OMTSAS では、Grade を問わない『貧血』が認められた被験者の割合は 14.1%であった。Grade 3 の『貧血』は 7.7%であり、Grade 4 の『貧血』は 0.1%であった（表 2.7.4.2-35）。

2.7.4.3.1.4　血小板数減少

OMTSAS では、血小板数のベースライン値、ベースライン後の最高値、ベースライン後の最低値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 141.00、206.00、121.00、及び 158.00 × 10^9/L であった。最終測定値は、ベースラインより少し高かった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.22）。

OMTSAS では、ベースライン後に血小板数減少が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 29.7%であり、ベースライン後の血小板数減少の最悪値が Grade 3 又は 4 の被験者では 10.8%であった（表 2.7.4.3-1）。

ベースライン後の血小板減少の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者の割合は 70.3%であった。ベースライン後の血小板減少の最悪値がベースラインより Grade が 2 以上悪化した被験者は 6.8%の割合でいたが、最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半（84.9%）になり、一過性の変動である被験者が多かった（表 2.7.4.2-37）。

なお、AESI の 1 つとして、統合語としての『血小板減少症』の解析も行った（第 2.7.4.2.1.4.4.3 項）。OMTSAS では、Grade を問わない『血小板減少症』が認められた被験者の割合は 13.0%であり、Grade 3 又は 4 の『血小板減少症』は 6.6%であった。

2.7.4.3.2　血液生化学検査及び肝機能検査

血液生化学検査値の評価のため、有害事象共通用語規準 Version 5.0 を用いた治験薬投与下での血液生化学検査値の異常変動の要約を示した。

肝機能検査値は、有害事象共通用語規準 Version 5.0 と比較するために有害事象共通用語規準 Version 4.03 での Grade も評価し、検査値の異常変動の発現割合に明らかな違いがないことを確認した。またシフトテーブルを作成した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20.1 及び Table 14.4.25.1）。

各解析対象集団のデータの参照先を以下に示した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19 及び Table 14.4.20）。

解析対象集団	要約統計量	ベースライン後の最悪値の要約	シフトテーブル
OMTSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19	表 2.7.4.3-4	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20 及び Table 14.4.21

解析対象集団	要約統計量	ベースライン後の最悪値の要約	シフトテーブル
J-OMTSAS		表 2.7.4.3-5	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.22 及び Table JZNA.8.23
MSAS	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19	表 2.7.4.3-4	第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20 及び Table 14.4.21
J-MSAS		表 2.7.4.3-5	第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.22 及び Table JZNA.8.23

全体的に、血液生化学検査値の解析結果の傾向は有害事象の解析結果と同様であり、血液生化学検査値の評価から、新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

血液生化学検査では、OMTSAS、MSAS、J-OMTSAS、及び J-MSAS の各解析対象集団間で、明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-4　血液生化学検査値の異常変動（ベースライン後の最悪値）の要約
（OMTSAS 及び MSAS）

Abnormal laboratory test	n	Any grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
OMTSAS (N = 725)							
ALT 増加	710	107 (15.1)	85 (12.0)	10 (1.4)	12 (1.7)	0	12 (1.7)
アルブミン減少	713	130 (18.2)	80 (11.2)	44 (6.2)	6 (0.8)	0	6 (0.8)
ALP 増加	710	102 (14.4)	86 (12.1)	14 (2.0)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
AST 増加	713	137 (19.2)	114 (16.0)	17 (2.4)	6 (0.8)	0	6 (0.8)
ビリルビン増加	713	70 (9.8)	55 (7.7)	12 (1.7)	3 (0.4)	0	3 (0.4)
カルシウム減少	713	170 (23.8)	123 (17.3)	37 (5.2)	5 (0.7)	5 (0.7)	10 (1.4)
カルシウム増加	713	56 (7.9)	49 (6.9)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)
クレアチニン増加	713	189 (26.5)	112 (15.7)	72 (10.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.7)
グルコース減少	712	60 (8.4)	45 (6.3)	15 (2.1)	0	0	0
LDH 増加	711	139 (19.5)	139 (19.5)	0	0	0	0
リパーゼ増加	490	90 (18.4)	43 (8.8)	18 (3.7)	23 (4.7)	6 (1.2)	29 (5.9)
マグネシウム減少	698	87 (12.5)	81 (11.6)	5 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
マグネシウム増加	698	53 (7.6)	45 (6.4)	0	8 (1.1)	0	8 (1.1)
カリウム減少	713	85 (11.9)	77 (10.8)	0	8 (1.1)	0	8 (1.1)
カリウム増加	713	95 (13.3)	72 (10.1)	14 (2.0)	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (1.3)
ナトリウム減少	713	148 (20.8)	120 (16.8)	24 (3.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
ナトリウム増加	713	70 (9.8)	66 (9.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
MSAS (N = 164)							
ALT 増加	162	20 (12.3)	16 (9.9)	1 (0.6)	3 (1.9)	0	3 (1.9)
アルブミン減少	163	28 (17.2)	17 (10.4)	9 (5.5)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
ALP 増加	163	21 (12.9)	20 (12.3)	1 (0.6)	0	0	0
AST 増加	163	31 (19.0)	25 (15.3)	4 (2.5)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
ビリルビン増加	163	12 (7.4)	9 (5.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
カルシウム減少	163	27 (16.6)	17 (10.4)	8 (4.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
カルシウム増加	163	10 (6.1)	10 (6.1)	0	0	0	0
クレアチニン増加	163	49 (30.1)	29 (17.8)	17 (10.4)	0	3 (1.8)	3 (1.8)
グルコース減少	163	7 (4.3)	5 (3.1)	2 (1.2)	0	0	0
LDH 増加	162	39 (24.1)	39 (24.1)	0	0	0	0
リパーゼ増加	110	14 (12.7)	7 (6.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (5.5)
マグネシウム減少	155	10 (6.5)	8 (5.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
マグネシウム増加	155	11 (7.1)	9 (5.8)	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
カリウム減少	163	19 (11.7)	17 (10.4)	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
カリウム増加	163	20 (12.3)	13 (8.0)	5 (3.1)	2 (1.2)	0	2 (1.2)

Abnormal laboratory test	n	Any grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
ナトリウム減少	163	24 (14.7)	21 (12.9)	3 (1.8)	0	0	0
ナトリウム増加	163	12 (7.4)	10 (6.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; LDH = lactate dehydrogenaseN = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.25

表 2.7.4.3-5　血液生化学検査値の異常変動（ベースライン後の最悪値）の要約（J-OMTSAS 及び J-MSAS）

Abnormal laboratory test	n	Any grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
J-OMTSAS (N = 29)							
ALT 増加	29	9 (31.0)	7 (24.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
アルブミン減少	29	7 (24.1)	1 (3.4)	5 (17.2)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
ALP 増加	29	6 (20.7)	5 (17.2)	1 (3.4)	0	0	0
AST 増加	29	11 (37.9)	8 (27.6)	2 (6.9)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
ビリルビン増加	29	2 (6.9)	2 (6.9)	0	0	0	0
カルシウム減少	29	5 (17.2)	5 (17.2)	0	0	0	0
カルシウム増加	29	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
クレアチニン増加	29	15 (51.7)	9 (31.0)	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)
グルコース減少	29	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
LDH 増加	29	7 (24.1)	7 (24.1)	0	0	0	0
リパーゼ増加	28	5 (17.9)	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)
マグネシウム減少	29	7 (24.1)	7 (24.1)	0	0	0	0
マグネシウム増加	29	7 (24.1)	7 (24.1)	0	0	0	0
カリウム減少	29	10 (34.5)	6 (20.7)	0	4 (13.8)	0	4 (13.8)
カリウム増加	29	6 (20.7)	4 (13.8)	2 (6.9)	0	0	0
ナトリウム減少	29	4 (13.8)	4 (13.8)	0	0	0	0
ナトリウム増加	29	6 (20.7)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)

Abnormal laboratory test	n	Any grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 – 4 n (%)
J-MSAS (N = 12)							
ALT 増加	12	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
アルブミン減少	12	6 (50.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ALP 増加	12	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
AST 増加	12	5 (41.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ビリルビン増加	12	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
カルシウム減少	12	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
カルシウム増加	12	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
クレアチニン増加	12	7 (58.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
グルコース減少	12	0	0	0	0	0	0
LDH 増加	12	4 (33.3)	4 (33.3)	0	0	0	0
リパーゼ増加	11	3 (27.3)	0	0	3 (27.3)	0	3 (27.3)
マグネシウム減少	12	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
マグネシウム増加	12	4 (33.3)	4 (33.3)	0	0	0	0
カリウム減少	12	5 (41.7)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
カリウム増加	12	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
ナトリウム減少	12	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
ナトリウム増加	12	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; LDH = lactate dehydrogenase; N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden Table JZNA.8.24

2.7.4.3.2.1 ALT 及び AST

OMTSAS では、ALT のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 19.00、26.00、及び 16.00 U/L であった。AST のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 22.20、28.00、及び 20.00 U/L であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19）。

OMTSAS では、ベースライン後に ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者の割合は、すべての Grade でそれぞれ 15.1%及び 19.2%であった。ベースライン後の最悪値（高値）が Grade 3 の被験者は、ALT 及び AST でそれぞれ 1.7%及び 0.8%であり、ベースライン後の最悪値（高値）が Grade 4 以上の被験者はいなかった（表 2.7.4.3-4 ）。

OMTSAS のシフトテーブルでは、ベースライン後の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者がほとんどであり、その割合は ALT 及び AST でそれぞれ 84.9%及び 80.8%であった。ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者の大半は、正常から Grade 1 への変動であった。最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半であり、その割合は ALT 及び AST でそれぞれ 96.2%及び 93.3%であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。

なお、ALT 増加及び AST 増加が有害事象として報告された被験者は、それぞれ 27 例（3.7%）及び 28 例（2.9%）であった。Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者は、それぞれ 9 例（1.2%）及び 3 例（0.4%）、Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者は、それぞれ 1 例（0.1%）及び 0 例であり、Grade 5 の被験者はいなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4）。

2.7.4.3.2.2　ALP

OMTSAS では、ALP のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 91.00、104.00、及び 83.00 U/L であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19）。

OMTSAS では、ベースライン後に ALP 増加が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 14.4%であった。ベースライン後の最悪値（高値）が Grade 3 の被験者は 0.3%であり、Grade 4 の被験者はいなかった（表 2.7.4.3-4）。

OMTSAS のシフトテーブルでは、ベースライン後の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善した被験者が大半（85.6%）であった。ALP 増加が認められた被験者の大半は、正常から Grade 1 への変動であった。最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade より改善が認められた被験者が大半（93.4%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。

なお、血中 ALP 増加が有害事象として報告された被験者は 18 例（2.5%）であった。このうち Grade 3 又は 4 の ALP 増加が報告された被験者は 3 例（0.4%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4 及び Table 14.4.6）。

2.7.4.3.2.3　T-Bil

OMTSAS では、T-Bil のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 10.00、13.68、及び 10.00 U/L であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19）。

OMTSAS では、ベースライン後に T-Bil 増加が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 9.8%であった。ベースライン後の最悪値（高値）が、Grade 3 又は 4 の被験者は 0.4%であった（表 2.7.4.3-4 ）。

OMTSAS のシフトテーブルでは、ベースライン後の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善していた被験者が大半（90.2%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。T-Bil 増加が認められた被験者の大半は、正常から Grade 1 への変動であった。最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade より改善が認められた被験者が大半（96.4%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。

なお、T-Bil 増加が有害事象として報告された被験者は 19 例（2.6%）であった。このうち Grade 3 の T-Bil 増加が報告された被験者は 2 例（0.3%）であり、Grade 4 の T-Bil 増加は認められなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4 及び Table 14.4.6）。

2.7.4.3.2.4　Cre

OMTSAS では、血中 Cre のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 87.52、99.89、及び 86.63 μmol/L であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19）。

OMTSAS では、ベースライン後に血中 Cre 増加が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 26.5%であった。ベースライン後の最悪値（高値）が Grade 3 又は 4 の被験者は 0.7%であった（表 2.7.4.3-4 ）。

OMTSAS のシフトテーブルでは、ベースライン後の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善していた被験者が大半（73.5%）であり、ベースラインより Grade が 2 以上増加した被験者の割合は 6.9%であった。最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade より改善が認められた被験者が大半（90.0%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。

なお、血中 Cre 増加が有害事象として報告された被験者は 34 例（4.7%）であった。このうち Grade 3 の血中 Cre 増加が報告された被験者は 1 例（0.1%）であり、Grade 4 の血中 Cre 増加は報告されなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4 及び Table 14.4.6）。

2.7.4.3.2.5　LIP

OMTSAS では、LIP のベースライン値、ベースライン後の最高値、及び最終測定値（いずれも中央値）は、それぞれ 28.00、43.00、及び 29.00 U/L であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.19）。

OMTSAS では、ベースライン後に LIP 増加が認められた被験者の割合は、すべての Grade で 18.4%であり、その 3 分の 1（5.9%）の被験者の LIP 増加は Grade 3 又は 4 への変動であった（表 2.7.4.3-4 ）。

OMTSAS のシフトテーブルでは、ベースライン後の最悪値が、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade から改善していた被験者が大半（81.6%）であり、ベースラインより Grade が 2 以上増加した被験者の割合は 8.4%であった。最終測定時点では、ベースラインの Grade を維持した又はベースラインの Grade より改善が認められた被験者が大半（94.7%）であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.20）。

なお、LIP 増加が有害事象として報告された被験者は 25 例（3.4%）であった。このうち Grade 3 又は 4 の LIP 増加が報告された被験者は 10 例（1.4%）であった。（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4 及び Table 14.4.6）。重篤な LIP 増加は報告されなかった。LIP 増加により治験薬の休薬に至った被験者は 8 例（1.1%）であり、このうち 6 例（0.8%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。LIP 増加のために治験薬の減量に至った被験者は 1 例（0.1%）であった。LIP 増加のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

以上のように、LIP の一過性の増加が一部の治験薬投与中の被験者に認められたが、有害事象として報告される LIP 増加はまれであり、LIP 増加は臨床的に重大な安全上の懸念とは特定されなかった。

2.7.4.3.3　Hy's Law に従った薬剤性肝障害の評価

薬剤性肝障害の可能性がある事象の、Hy's Law に従った解析手順を、SCS SAP（第 5.3.5.2.1 項）に示した。

ALT、AST、T-Bil、及び ALP のそれぞれの基準に該当する変動が、数例の被験者で確認され、Hy's Law に該当する薬剤性肝障害の可能性がある被験者は 1 例であった（表 2.7.4.3-6）。当該被験者は Stage IV の MCL を有する 7[redacted] 歳白人男性で、サイクル 3 の Day 1 及びサイクル 7 の Day 1 に実施した 2 回の肝機能検査で異常値が Hy's Law 基準に該当すると判断された。この 2 回の肝機能検査の異常値はいずれも治験薬との因果関係が否定された。被験者は、2 回の肝機能検査前にアセトアミノフェンを増量したと述べている。いずれの肝機能検査でも、被験者はアセトアミノフェンの中止を指示され、肝機能検査値は回復した。当該被験者はサイクル 18 まで試験を継続し、肝機能検査値はピルトブルチニブ投与期間を通じて上記 2 回の肝機能検査を除いて正常であった。上述の肝機能検査値の異常では Hy's Law 基準に該当する薬剤性肝障害の可能性が考えられたが、更なる検討の結果、併用薬のアセトアミノフェンの影響が考えられることから、Hy's Law のすべての基準を満たす事例ではないとされた。したがって、最終的には、本事象は Hy's Law 基準に該当しないと判断された。

カットオフ日時点の安全性データからは、ピルトブルチニブによる薬剤性肝障害のリスクは特定されなかった。

日本人被験者で Hy's Law 基準に該当する被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-6　Hy's Law 基準の要約（OMTSAS 及び MSAS）

	OMTSAS (N = 725)	**MSAS (N = 164)**
Patients with at least one postbaseline assessment, n (%)	713 (98.3)	163 (99.4)
ALT ≥ 3 × ULN	26 (3.6)	5 (3.0)
AST ≥ 3 × ULN	23 (3.2)	6 (3.7)
ALT or AST ≥ 3 × ULN	34 (4.7)	7 (4.3)
Total bilirubin ≥ 2 × ULN	15 (2.1)	3 (1.8)
Alkaline phosphatase < 2 × ULN	706 (97.4)	159 (97.0)
Patients potentially meeting Hy's Law criteria[1]	1 (0.1)	1 (0.6)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; n = number of patients in the specified category; ULN = upper limit of normal.

1　Potential Hy's Law case is defined as ALT or AST ≥ 3 × ULN, total bilirubin ≥ 2 × ULN, and alkaline phosphatase < 2 × ULN.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.29

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

18001 試験での拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温の要約統計量を要約した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.30）。拡張期血圧、収縮期血圧、及び脈拍数の、ベースライン値と最終測定値のそれぞれの中央値の比較では、注目すべき変化は見られなかった（表 2.7.4.4-1）。18001 試験 OMTSAS でのバイタルサインの解析から、新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

表 2.7.4.4-1 バイタルサインの要約（OMTSAS 及び MSAS）

	OMTSAS (N = 725)	**MSAS (N = 164)**
Systolic blood pressure, median (min, max), (mmHg)		
Baseline	125.0 (80, 189)	125.0 (88, 169)
Maximum	146.0 (96, 213)	143.0 (100, 213)
Last	128.0 (0, 213)	126.0 (0, 213)
Diastolic blood pressure, median (min, max), (mmHg)		
Baseline	72.0 (37, 122)	73.0 (51, 96)
Maximum	83.0 (53, 114)	82.5 (59, 112)
Last	72.0 (0, 112)	72.0 (0, 112)
Pulse rate, median (min, max), (beats/min)		
Baseline	78.0 (42, 130)	76.0 (50, 125)
Maximum	89.0 (48, 145)	88.5 (56, 121)
Last	77.0 (20, 125)	77.5 (20, 120)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.30

2.7.4.4.2 ECOG PS

OMTSAS では、最終評価時点の ECOG PS がベースラインと同じか、又はベースラインより改善した被験者の割合は 86.1%であった（表 2.7.4.4-2）。ECOG PS の悪化が認められた被験者の大半は 1 ポイントの悪化（11.8%）であり、次いで 2 ポイントの悪化（1.4%）及び 3 ポイントの悪化（0.7%）が認められた。最終評価時点の ECOG PS が 4 であった被験者は 3 例（0.4%）であり、MSAS の被験者 1 例（0.6%）が含まれた。MSAS での ECOG PS のシフトテーブルの結果は OMTSAS での結果と類似していた（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.32）。

表 2.7.4.4-2 ECOG PS のシフトテーブル（OMTSAS）

	OMTSAS, baseline score (N = 725)					
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Highest postbaseline score, n (%) (n = 713)						
0	187 (26.2)	15 (2.1)	0	0	0	202 (28.3)
1	159 (22.3)	251 (35.2)	8 (1.1)	0	0	418 (58.6)
2	11 (1.5)	37 (5.2)	26 (3.6)	0	0	74 (10.4)
3	4 (0.6)	6 (0.8)	5 (0.7)	0	0	15 (2.1)
4	0	4 (0.6)	0	0	0	4 (0.6)
Total	361 (50.6)	313 (43.9)	39 (5.5)	0	0	713 (100.0)
Last postbaseline score, n (%) (n = 713)						
0	294 (41.2)	92 (12.9)	5 (0.7)	0	0	391 (54.8)
1	59 (8.3)	190 (26.6)	19 (2.7)	0	0	268 (37.6)
2	6 (0.8)	24 (3.4)	14 (2.0)	0	0	44 (6.2)
3	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)	0	0	7 (1.0)
4	0	3 (0.4)	0	0	0	3 (0.4)
Total	361 (50.6)	313 (43.9)	39 (5.5)	0	0	713 (100.0)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.32

2.7.4.4.3 心電図

18001 試験での心電図パラメータの要約統計量は、第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.33、Table 14.4.34、及び Table 14.4.34.1 に示した。

18001 試験では、試験期間中の QT 間隔は Fridericia 式を用いて補正した（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 Protocol v8.0）。QTcF が算出されなかった場合は、SCS SAP（第 5.3.5.2.1 項）に規定の方法で、心拍数、QT 間隔、及び RR 間隔の値を用いて QT 間隔を算出した。

有害事象として心電図 QT 延長は OMTSAS の 10 例（1.4%）で報告され（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.3）、このうち 6 例（0.8%）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（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.5）。発現した心電図 QT 延長の有害事象は、いずれも Grade 2 以下であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.4）。重篤な心電図 QT 延長が認められた被験者はいなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.14）。心電図 QT 延長のために治験薬の休薬に至った被験者が 1 例（0.1%）認められたが、治験薬の減量に至った被験者又は治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.8、Table 14.4.10、及び Table 14.4.12）。

ベースラインの QTcF（中央値）は 417.667 ms であった。ベースライン後の QTcF 最大値（中央値）は 434.000 ms であり、ベースラインからの最大変化量（中央値）は 16.000 ms であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.33）。最終測定時点での QTcF（中央値）は 420.333 ms であった。

QTcF のシフトテーブルの結果からは、新たな安全性上の問題点は確認されなかった（第 5.3.5.2.1 項）。

なお、LOXO-BTK-20011 試験として、健康被験者を対象に実施した thorough QT 試験も実施した（第 2.7.2.2.2.2.2 項）。当該試験の結果、ピルトブルチニブ 900 mg 単回投与は心電図パラメータに臨床的に関連のある影響を及ぼさないことが確認された。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。全体として、thorough QT 試験で、新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

OMTSAS では、65 歳未満の被験者は 254 例（35.0%）、65 歳以上 75 歳未満の被験者は 294 例（40.6%）、75 歳以上 85 歳未満の被験者は 153 例（21.1%）、85 歳以上の被験者は 24 例（3.3%）であった（表 2.7.4.5-1）。

18001 試験では 85 歳以上の被験者が 24 例と少数であったが、85 歳以上の被験者では 85 歳未満の被験者に比べ、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（85 歳以上で 12.5%、85 歳未満で 4.9%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（85 歳以上で 12.5%、85 歳未満で 6.0%）が高かった。その他には、有害事象の重症度、重篤性、及び有害事象に対する処置について、年齢区分による部分集団間で大きな違いはなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3）。

また、有害事象（PT）の発現割合に年齢区分による大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-1）。

表 2.7.4.5-1　年齢別の 10%以上の被験者で発現した有害事象（OMTSAS、PT の発現割合順）

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)					
		< 65 years (N = 254)	≥ 65 years (N = 471)	< 75 years (N = 548)	≥ 75 years (N = 177)	< 85 years (N = 701)	≥ 85 years (N = 24)
1 or more AEs		233 (91.7)	448 (95.1)	512 (93.4)	169 (95.5)	657 (93.7)	24 (100.0)
Fatigue	疲労	68 (26.8)	123 (26.1)	131 (23.9)	60 (33.9)	181 (25.8)	10 (41.7)
Diarrhoea	下痢	62 (24.4)	98 (20.8)	119 (21.7)	41 (23.2)	151 (21.5)	9 (37.5)
Contusion	挫傷	38 (15.0)	100 (21.2)	93 (17.0)	45 (25.4)	130 (18.5)	8 (33.3)
Nausea	悪心	44 (17.3)	64 (13.6)	85 (15.5)	23 (13.0)	106 (15.1)	2 (8.3)
Cough	咳嗽	37 (14.6)	70 (14.9)	85 (15.5)	22 (12.4)	104 (14.8)	3 (12.5)
Anaemia	貧血	28 (11.0)	73 (15.5)	71 (13.0)	30 (16.9)	96 (13.7)	5 (20.8)
Dyspnoea	呼吸困難	30 (11.8)	69 (14.6)	67 (12.2)	32 (18.1)	93 (13.3)	6 (25.0)
Arthralgia	関節痛	39 (15.4)	55 (11.7)	74 (13.5)	20 (11.3)	93 (13.3)	1 (4.2)
Constipation	便秘	24 (9.4)	69 (14.6)	61 (11.1)	32 (18.1)	89 (12.7)	4 (16.7)
Back pain	背部痛	25 (9.8)	66 (14.0)	66 (12.0)	25 (14.1)	88 (12.6)	3 (12.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	37 (14.6)	52 (11.0)	68 (12.4)	21 (11.9)	87 (12.4)	2 (8.3)
Headache	頭痛	39 (15.4)	49 (10.4)	72 (13.1)	16 (9.0)	85 (12.1)	3 (12.5)
Pyrexia	発熱	27 (10.6)	60 (12.7)	67 (12.2)	20 (11.3)	87 (12.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	16 (6.3)	67 (14.2)	50 (9.1)	33 (18.6)	77 (11.0)	6 (25.0)
Abdominal pain	腹痛	26 (10.2)	54 (11.5)	63 (11.5)	17 (9.6)	79 (11.3)	1 (4.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	22 (8.7)	52 (11.0)	55 (10.0)	19 (10.7)	71 (10.1)	3 (12.5)
Neutropenia	好中球減少症	24 (9.4)	49 (10.4)	57 (10.4)	16 (9.0)	72 (10.3)	1 (4.2)
Dizziness	浮動性めまい	22 (8.7)	48 (10.2)	56 (10.2)	14 (7.9)	69 (9.8)	1 (4.2)
COVID-19	COVID-19	26 (10.2)	41 (8.7)	48 (8.8)	19 (10.7)	65 (9.3)	2 (8.3)

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)					
		< 65 years (N = 254)	≥ 65 years (N = 471)	< 75 years (N = 548)	≥ 75 years (N = 177)	< 85 years (N = 701)	≥ 85 years (N = 24)
Hypertension	高血圧	25 (9.8)	39 (8.3)	45 (8.2)	19 (10.7)	62 (8.8)	2 (8.3)
Pneumonia	肺炎	15 (5.9)	48 (10.2)	46 (8.4)	17 (9.6)	60 (8.6)	3 (12.5)
Decreased appetite	食欲減退	13 (5.1)	34 (7.2)	30 (5.5)	17 (9.6)	44 (6.3)	3 (12.5)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	12 (4.7)	35 (7.4)	34 (6.2)	13 (7.3)	44 (6.3)	3 (12.5)
Fall	転倒	9 (3.5)	36 (7.6)	24 (4.4)	21 (11.9)	42 (6.0)	3 (12.5)
Insomnia	不眠症	12 (4.7)	30 (6.4)	26 (4.7)	16 (9.0)	38 (5.4)	4 (16.7)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.4)	20 (4.2)	14 (2.6)	7 (4.0)	18 (2.6)	3 (12.5)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3.1

2.7.4.5.1.2　性別

OMTSAS での男性の割合は 66.5%であり、MCL 及び CLL/SLL の有病率が男性で高いことを反映していた。

死亡に至った有害事象の発現割合は、男性で 7.1%、女性で 4.5%であった。有害事象の重症度、重篤性、及び有害事象に対する処置に関して、男女間で大きな違いはなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3）。

有害事象（PT）の発現割合は、挫傷（男性で 15.8%、女性で 25.5%）及び悪心（男性で 11.8%、女性で 21.0%）を除き、男女間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-2）。

表 2.7.4.5-2　性別の 10%以上の被験者で発現した有害事象（OMTSAS、PT の発現割合順）

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)	
		Male (N = 482)	Female (N = 243)
1 or more AEs		451 (93.6)	230 (94.7)
Fatigue	疲労	125 (25.9)	66 (27.2)
Diarrhoea	下痢	100 (20.7)	60 (24.7)
Contusion	挫傷	76 (15.8)	62 (25.5)
Nausea	悪心	57 (11.8)	51 (21.0)
Cough	咳嗽	71 (14.7)	36 (14.8)
Anaemia	貧血	65 (13.5)	36 (14.8)
Dyspnoea	呼吸困難	61 (12.7)	38 (15.6)
Arthralgia	関節痛	53 (11.0)	41 (16.9)
Constipation	便秘	55 (11.4)	38 (15.6)
Back pain	背部痛	57 (11.8)	34 (14.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	53 (11.0)	36 (14.8)
Headache	頭痛	46 (9.5)	42 (17.3)
Pyrexia	発熱	57 (11.8)	30 (12.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	54 (11.2)	29 (11.9)
Abdominal pain	腹痛	54 (11.2)	26 (10.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	51 (10.6)	23 (9.5)
Neutropenia	好中球減少症	40 (8.3)	33 (13.6)
Dizziness	浮動性めまい	41 (8.5)	29 (11.9)
COVID-19	COVID-19	42 (8.7)	25 (10.3)
Hypertension	高血圧	35 (7.3)	29 (11.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	32 (6.6)	28 (11.5)
Urinary tract infection	尿路感染	19 (3.9)	39 (16.0)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3.1

2.7.4.5.1.3 人種

OMTSAS では、白人が 86.6%、アジア人が 5.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.0%であり、その他が 3.6%であった（表 2.7.4.1-10）。

全体的に、有害事象（PT）の発現割合、重症度、重篤性、及び有害事象に対する処置に関して、これらの人種間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-3 及び第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3）。

表 2.7.4.5-3 人種別の 10%以上の被験者で発現した有害事象（OMTSAS、PT の発現割合順）

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)			
		White (N = 628)	Asian (N = 42)	Black/African American (N = 22)	Other[1] (N = 32)
1 or more AEs		598 (95.2)	33 (78.6)	21 (95.5)	28 (87.5)
Fatigue	疲労	180 (28.7)	1 (2.4)	6 (27.3)	4 (12.5)
Diarrhoea	下痢	151 (24.0)	3 (7.1)	4 (18.2)	2 (6.3)
Contusion	挫傷	131 (20.9)	4 (9.5)	1 (4.5)	2 (6.3)
Nausea	悪心	97 (15.4)	4 (9.5)	7 (31.8)	0
Cough	咳嗽	97 (15.4)	2 (4.8)	7 (31.8)	1 (3.1)
Anaemia	貧血	83 (13.2)	10 (23.8)	3 (13.6)	5 (15.6)
Dyspnoea	呼吸困難	93 (14.8)	1 (2.4)	3 (13.6)	2 (6.3)
Arthralgia	関節痛	86 (13.7)	1 (2.4)	5 (22.7)	2 (6.3)
Constipation	便秘	84 (13.4)	5 (11.9)	2 (9.1)	2 (6.3)
Back pain	背部痛	80 (12.7)	4 (9.5)	4 (18.2)	3 (9.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	76 (12.1)	8 (19.0)	4 (18.2)	1 (3.1)
Headache	頭痛	80 (12.7)	1 (2.4)	2 (9.1)	5 (15.6)
Pyrexia	発熱	77 (12.3)	7 (16.7)	1 (4.5)	2 (6.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	75 (11.9)	4 (9.5)	3 (13.6)	0
Abdominal pain	腹痛	70 (11.1)	3 (7.1)	2 (9.1)	5 (15.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	62 (9.9)	5 (11.9)	3 (13.6)	4 (12.5)
Neutropenia	好中球減少症	67 (10.7)	2 (4.8)	1 (4.5)	3 (9.4)
Dizziness	浮動性めまい	66 (10.5)	1 (2.4)	3 (13.6)	0
COVID-19	COVID-19	59 (9.4)	0	5 (22.7)	3 (9.4)
Hypertension	高血圧	59 (9.4)	5 (11.9)	0	0
Pneumonia	肺炎	57 (9.1)	2 (4.8)	3 (13.6)	1 (3.1)
Productive cough	湿性咳嗽	25 (4.0)	1 (2.4)	3 (13.6)	1 (3.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	23 (3.7)	5 (11.9)	3 (13.6)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (3.3)	1 (2.4)	3 (13.6)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	11 (1.8)	1 (2.4)	3 (13.6)	1 (3.1)
Pruritus	そう痒症	40 (6.4)	3 (7.1)	2 (9.1)	4 (12.5)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
1 Other includes Native Hawaiian or Other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, Other, and Unknown.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3.1

2.7.4.5.1.3.1 日本人と全体集団の比較

OMTSAS（725 例）と J-OMTSAS（29 例）、並びに MSAS（164 例）と J-MSAS（12 例）で、日本人を含む全体集団と日本人のみの集団での結果を確認した。なお、全体集団に含まれる日本人の数は、OMTSAS では 22/725 例（3.0%）であり、MSAS では 10/164 例（6.1%）であった（表 2.7.4.1-4）。

これらの比較の結果は第 2.7.4.1 項並びに第 2.7.4.2 項で示した。全体をとおして、日本人で特有の安全性上の懸念は認められておらず、日本人のピルトブルチニブの安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルと概して同様であると考えた。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域

OMTSAS では 62.5%が米国の被験者であり、ROW（フランス、イタリア、日本、ポーランド、韓国、スウェーデン、スイス、及び英国）の被験者は 37.5%であった。

個々の有害事象（PT）の発現割合では地域間の違いも認められたが、有害事象全体の発現割合は米国で 95.8%、ROW で 90.8%であり、地域間で大きな違いはなかった。地域間の違いは主として Grade 2 以下の有害事象の発現割合の違いに起因しており、例えば疲労（米国で 36.6%、ROW で 9.2%）、下痢（米国で 26.5%、ROW で 14.7%）、悪心（米国で 18.8%、ROW で 8.5%）、及び咳嗽（米国で 19.6%、ROW で 6.6%）の発現割合（いずれも Grade 2 以下）で差異が認められた（表 2.7.4.5-4）。

好中球に関しては、好中球減少症（米国で 4.0%、ROW で 20.2%）及び好中球数減少（米国で 16.1%、ROW で 5.9%）の発現割合に地域間で大きな違いが認められたが、両者を合計すると米国で 20.1%及び ROW で 15.1%となり、臨床的に重要な違いではないと考えた。

米国では ROW と比較して治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（米国で 6.6%、ROW で 2.6%）が高かったが、それ以外には、有害事象の重症度、重篤性、及び有害事象に対する処置について、地域間の違いはなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3）。

表 2.7.4.5-4 地域別の 10%以上の被験者で発現した有害事象（OMTSAS、PT の発現割合順）

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)	
		US (N = 453)	ROW (N = 272)
1 or more AEs		434 (95.8)	247 (90.8)
Fatigue	疲労	166 (36.6)	25 (9.2)
Diarrhoea	下痢	120 (26.5)	40 (14.7)
Contusion	挫傷	98 (21.6)	40 (14.7)
Nausea	悪心	85 (18.8)	23 (8.5)
Cough	咳嗽	89 (19.6)	18 (6.6)

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)	
		US (N = 453)	ROW (N = 272)
Anaemia	貧血	53 (11.7)	48 (17.6)
Dyspnoea	呼吸困難	83 (18.3)	16 (5.9)
Arthralgia	関節痛	76 (16.8)	18 (6.6)
Constipation	便秘	74 (16.3)	19 (7.0)
Back pain	背部痛	70 (15.5)	21 (7.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	73 (16.1)	16 (5.9)
Headache	頭痛	69 (15.2)	19 (7.0)
Pyrexia	発熱	53 (11.7)	34 (12.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	67 (14.8)	16 (5.9)
Abdominal pain	腹痛	64 (14.1)	16 (5.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	63 (13.9)	11 (4.0)
Neutropenia	好中球減少症	18 (4.0)	55 (20.2)
Dizziness	浮動性めまい	60 (13.2)	10 (3.7)
Pneumonia	肺炎	49 (10.8)	14 (5.1)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; ROW = rest of world; US = United States of America.

<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3.1

2.7.4.5.2.2 BTK 阻害薬による治療歴

OMTSAS では、78.1%の被験者が BTK 阻害薬による治療歴を有していた。

BTK 阻害薬による治療歴のある被験者での有害事象全体の発現割合は 95.2%であり、BTK 阻害薬による治療歴のない被験者での発現割合（89.3%）と類似していた。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、BTK 阻害薬による治療歴のない被験者で 8.2%、BTK 阻害薬による治療歴のある被験者で 4.2%であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、BTK 阻害薬による治療歴のない被験者で 1.9%、BTK 阻害薬による治療歴のある被験者で 7.4%であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3）。

個々の有害事象（PT）の発現割合には、BTK 阻害薬による治療歴のある被験者と治療歴のない被験者の間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-5）。

表 2.7.4.5-5 BTK 阻害薬使用歴の有無別の 10%以上の被験者で発現した有害事象（OMTSAS、PT の発現割合順）

MedDRA PT, n (%)	基本語	OMTSAS (N = 725)	
		No prior BTK inhibitor treatments (N = 159)	≥ 1 BTK inhibitor treatments (N = 566)
1 or more AEs		142 (89.3)	539 (95.2)
Fatigue	疲労	36 (22.6)	155 (27.4)
Diarrhoea	下痢	35 (22.0)	125 (22.1)
Contusion	挫傷	30 (18.9)	108 (19.1)
Nausea	悪心	27 (17.0)	81 (14.3)
Cough	咳嗽	18 (11.3)	89 (15.7)
Anaemia	貧血	22 (13.8)	79 (14.0)
Dyspnoea	呼吸困難	14 (8.8)	85 (15.0)
Arthralgia	関節痛	15 (9.4)	79 (14.0)
Constipation	便秘	19 (11.9)	74 (13.1)
Back pain	背部痛	20 (12.6)	71 (12.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (7.5)	77 (13.6)
Headache	頭痛	16 (10.1)	72 (12.7)
Pyrexia	発熱	19 (11.9)	68 (12.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (7.5)	71 (12.5)
Abdominal pain	腹痛	10 (6.3)	70 (12.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (5.0)	66 (11.7)
Neutropenia	好中球減少症	22 (13.8)	51 (9.0)
Hypertension	高血圧	18 (11.3)	46 (8.1)
Decreased appetite	食欲減退	16 (10.1)	31 (5.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BTK = Bruton's tyrosine kinase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.
<Data source> 第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.35.3.1

2.7.4.5.2.3 副作用

申請者が特定した MCL を含む B 細胞性悪性腫瘍患者の治療におけるピルトブルチニブの副作用を、それらを特定するための評価方法とともに第 2.7.4.8.2 項に示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

臨床薬理試験で、ピルトブルチニブと併用される可能性が高い薬剤との薬物相互作用の影響を検討した。その結果の詳細は第 2.7.2 項に示した。

結論として、CYP 阻害薬、並びに腸、肝臓、又は腎臓のトランスポーター阻害薬と併用する場合でも、ピルトブルチニブは用量調節の必要がなかった。

臨床薬理試験の結果から得られた、CYP 酵素あるいは腸管、肝、又は腎トランスポーターの基質となる薬剤をピルトブルチニブと併用するときの推奨事項は、以下のとおりであった。

CYP2C8 の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは中程度に CYP2C8 を阻害し、CYP2C8 の基質薬の曝露量を増加させる可能性がある。CYP2C8 の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
P-gp の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは P-gp を阻害し、P-gp の基質の曝露量を増加させる可能性がある。相互作用を受けやすい P-gp の基質となる薬剤とピルトブルチニブの併用投与に関する注意をピルトブルチニブの添付文書に記載する。
CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A の基質の PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさない。そのため、これらの基質となる薬剤との併用による用量調節の必要はない。
MATE1、MATE2-K、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質となる薬剤	ピルトブルチニブは MATE1、MATE2-K、OATP1B1 又は OATP1B3 の内因性の基質の PK に臨床的に意味がある影響を及ぼさない。そのため、これらのトランスポーターの基質となる薬剤とピルトプルチニブの併用による用量調節の必要はない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性は、臨床試験から除外された。胎児がピルトブルチニブに曝露されないよう、治験薬投与期間中は避妊及び継続的な妊娠スクリーニングを実施した。

動物の生殖毒性試験では、ヒトでの臨床推奨用量である 200 mg QD と同等の母体曝露量になるようにピルトブルチニブを器官形成期の妊娠ラットに投与したところ、胎児体重の減少、胚胎児死亡、及び胎児奇形などの生殖毒性が認められた。そのため、ピルトブルチニブは妊娠中の女性に投与したときに胎児に害を及ぼす可能性が否定できないと考えた。

2.7.4.5.5 過量投与

18001 試験の試験デザインでは、ピルトブルチニブの最大投与量は 300 mg QD であった。一方で、薬物動態試験での健康被験者に対する最大投与量は、18001 試験の最大投与量よりも高く、900 mg 単回投与であった。

ピルトブルチニブの臨床試験で得られた結果の範囲では、割り当てられた 1 日最大投与量を超える過量投与によって有害事象が発現したことはなかった。

現在までに、ピルトブルチニブの過量投与時に用いることができる解毒薬剤は存在していない。急性の過量投与が発生した場合は、標準的な支持療法を行う必要がある。

また、ピルトブルチニブの慢性的な長期投与による有害な蓄積効果は知られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでにピルトブルチニブの乱用又は誤用に関する情報はなく、ピルトブルチニブが造血器腫瘍患者の薬物乱用薬物の候補になるというエビデンスも得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ピルトブルチニブの離脱症状及び反跳現象を評価する試験又は解析は実施していない。

なお、18001 試験では、OMTSAS の 51.7%の被験者が有害事象又は他の理由によってピルトブルチニブの休薬を行っている（表 2.7.4.1-9）。この休薬をしたいずれの被験者でも、後遺症を残すことなく投与再開が可能であった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ピルトブルチニブの自動車運転及び機械操作に対する影響、又は精神機能の障害の可能性を評価する試験は実施されていない。

1%以上の被験者で報告された運転や機械操作に影響するおそれがある有害事象の発現割合は、疲労（26.3%）、浮動性めまい（9.7%）、霧視（3.0%）、記憶障害（3.0%）、回転性めまい（1.8%）、振戦（1.2%）、及び嗜眠（1.0%）であり、その他の運転や機械操作に影響するおそれがある有害事象（注意力障害、歩行障害、傾眠、平衡障害、認知障害、視力低下）の発現割合は 1%未満であった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.4.3）。これらの有害事象の発現割合は、OMTSAS の患者背景（ベースラインでの腫瘍以外の既往歴）としての発現割合と類似しており、ピルトブルチニブ投与前後での明らかな違いは認められなかった（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 SCS Table 14.2.4）。

これまでに得られているデータから、ピルトブルチニブの自動車運転及び機械操作に対する影響はない、又は軽微な影響であると考えた。

2.7.4.6　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取得をしている。

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。

2.7.4.7　参考文献

Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, et al. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1000-005. https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1512710. Accessed May 08, 2023.

Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med.* 2016;129(11S):S33-S40. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003. Accessed June 09, 2023.

Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2019;9(10):75. https://doi.org/10.1038/s41408-019-0237-1. Accessed May 08, 2023.

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 May 08, 2023.

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 May 08, 2023.

Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2018;100(4):325–334. https://doi.org/10.1111/ejh.13020. Accessed May 08, 2023.

von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1103. Published 2021 Mar 4. https://doi.org/10.3390/cancers13051103. Accessed June 09, 2023.

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 May 08, 2023.

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

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし

(2) 2.7.2 で引用した文献
第 2.7.2.5 項 参考文献 参照

(3) 2.7.3 で引用した文献
第 2.7.3.6 項 参考文献 参照

(4) 2.7.4 で引用した文献
第 2.7.4.7 項 参考文献 参照

(5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし