2.7.6.11　LOXO-BTK-20010 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項）

2.7.6.11.1　試験概要

標題

A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates using a Probe Drug Cocktail in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

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

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブの反復経口投与が、カフェイン（シトクロム P450［CYP］1A2 基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）をプローブ薬カクテルとして同時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

＜副次目的＞

- ピルトブルチニブを単独で反復投与したとき、及びピルトブルチニブの反復投与下でプローブ薬カクテルを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象に、ピルトブルチニブの反復経口投与が、プローブ薬カクテルを単回経口投与したときのカフェイン（CYP1A2 基質）及び代謝物のパラキサンチン、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）、並びにオメプラゾール（CYP2C19 基質）の薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 1 相、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。

本治験の投与期間中、以下の治験薬投与を行った。

第 1 期

＜Day 1＞

Day 1 の朝にプローブ薬カクテル（カフェイン 200 mg、オメプラゾール 40 mg、及びワルファリン 10 mg）をビタミン K 10 mg とともに単回経口投与した。投与 10 時間以上前から投与後 2 時間までの間は絶食とした。

Day 1 のプローブ薬カクテル投与と Day 6 のピルトブルチニブ初回投与の間の休薬期間は 5 日間とした。

第 2 期

＜Day 6～19＞

Day 1 の朝のプローブ薬カクテル投与と同時刻（±1 時間）に、ピルトブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

＜Day 15＞

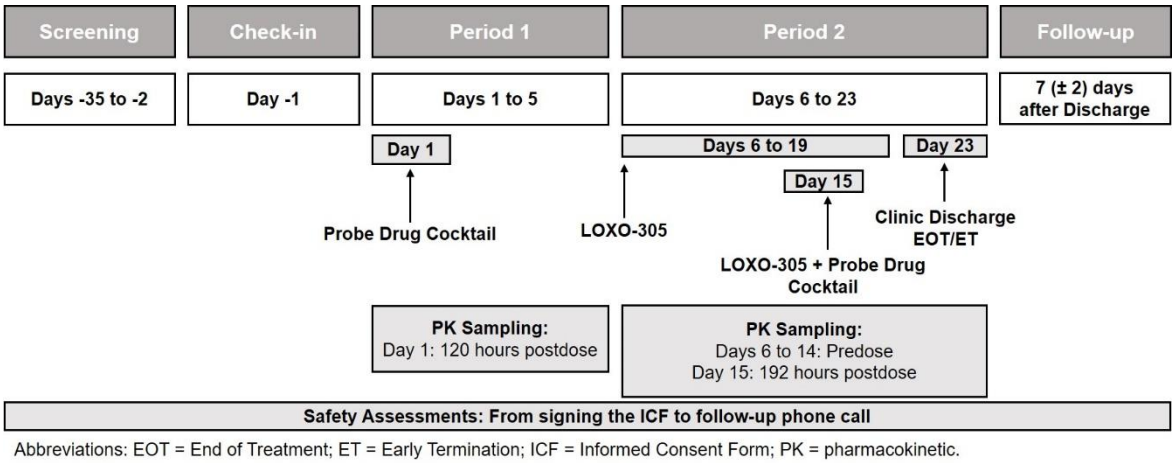
Day 1 の朝のプローブ薬カクテル投与と同時刻（±1 時間）に、プローブ薬カクテル及びビタミン K 10 mg の単回経口投与とともに、ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与した。投与 10 時間以上前から投与後 2 時間までの間は絶食とした。

Day 7～11、Day 13、Day 14、Day 16、Day 18、及び Day 19 は、投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。臨床検査を実施した Day 6、Day 12、及び Day 17 は、投与 8 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。

Day 6～14 の投与前、及び Day 15 の投与前から投与後 192 時間までの間に、血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。Day 15 の投与後 24、48、72、及び 96 時間の検体は、Day 16～19 のピルトブルチニブ投与前に採取した。

また、Day 1 及び Day 15 の投与前から投与後 120 時間までの間に血漿中の基質濃度測定用の血液検体を採取した。

本治験の治験スキームを図 2.7.6.11-1 に示す。



Abbreviations: EOT = End of Treatment; ET = Early Termination; ICF = Informed Consent Form; PK = pharmacokinetic.

Source: LOXO-BTK-20010 CSR Figure 1

図 2.7.6.11-1.　治験スキーム（LOXO-BTK-20010 試験）

評価期間

スクリーニング期間：約 34 日（Day −35～Day −2）

入院期間：最長 24 日（Day −1～Day 23）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 67 日

被験者数

計画例数：最大 16 例

投与例数：16 例

完了例数：16 例

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、統計学的な根拠に基づくものではなく、過去に実施された同デザインの臨床試験の被験者数に基づいて設定した。最大 16 例の被験者数は、薬物相互作用による影響の大きさ及び変動について信頼性のある推定を行うために十分な例数であると予想された。

主な選択基準

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

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 6～19 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与した。

＜プローブ薬カクテル＞

カフェイン 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）、オメプラゾール 40 mg（40 mg カプセルを 1 カプセル）、及びワルファリン 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）をプローブ薬カクテルとした。

Day 1 にプローブ薬カクテルとビタミン K 10 mg（5 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。

Day 15 にプローブ薬カクテルとビタミン K 10 mg（5 mg 錠を 2 錠）をピルトブルチニブとともに単回経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中のプローブ薬（カフェイン及びパラキサンチン、オメプラゾール、並びに S-ワルファリン）の濃度測定用の血液検体は、Day 1 及び Day 15 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、及び 120 時間、又は早期中止時に採取した。

血漿中カフェイン及びパラキサンチン濃度の測定には、投与前から投与後 24 時間までの検体を用いた。血漿中オメプラゾール濃度の測定には、投与前から投与後 48 時間までの検体を用いた。また、血漿中 S-ワルファリン濃度の測定には、投与前から投与後 120 時間までの検体を用いた。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 15 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24（Day 16 の投与前）、48（Day 17 の投与前）、72（Day 18 の投与前）、96（Day 19 の投与前）、120、144、168、及び 192 時間、又は早期中止時に採取した。また、Day 6～14 の投与前にも血液検体を採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度及び血漿中の基質（カフェイン及びパラキサンチン、オメプラゾール、並びに S-ワルファリン）の濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間まで外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの全身クリアランス（CL/F）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）
- $AUC_{0-\infty}$に基づく平均滞留時間（MRT）
- カフェインの AUC に対するパラキサンチンの AUC の比（MRAUC）（可能な場合、AUC_{0-24} に基づく MRAUC を算出）

＜安全性＞

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

＜遺伝子型＞

CYP2C9 の非活性型又は低活性型（CYP2C9 *2/*3 又は CYP2C9 *3/*3）、CYP2C19 の非活性型又は低活性型（CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3、又は CYP2C19 *3/*3）の遺伝子型を有する被験者を除外するため、スクリーニング時に遺伝子型評価用の血液検体を採取した。

解析方法

＜薬物動態＞

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

ピルトブルチニブ及び基質の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを投与条件ごとに要約した。血漿中のピルトブルチニブ、カフェイン、パラキサンチン、オメプラゾール、及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータの記述統計量（平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。薬物動態に対する薬物相互作用を検討するため、以下の投与条件間の比較に関して統計解析を実施した。

- カフェイン及びパラキサンチンの薬物動態に対する薬物相互作用の検討：ピルトブルチニブとカフェインの併用投与時（Test）とピルトブルチニブ非併用下でのカフェイン投与時（Reference）の比較
- オメプラゾールの薬物動態に対する薬物相互作用の検討：ピルトブルチニブとオメプラゾールの併用投与時（Test）とピルトブルチニブ非併用下でのオメプラゾール投与時（Reference）の比較
- S-ワルファリンの薬物動態に対する薬物相互作用の検討：ピルトブルチニブとワルファリンの併用投与時（Test）とピルトブルチニブ非併用下でのワルファリン投与時（Reference）の比較

対数変換した薬物動態パラメータ（カフェイン、パラキサンチン、オメプラゾール、S-ワルファリン、及びピルトブルチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}、並びにパラキサンチンの MRAUC）を混合モデルにより解析した。モデルには、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均値、ピルトブルチニブとの併用投与時（Test）とピルトブルチニブ非併用下での投与時（Reference）の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出し、これらの値を元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。

また、被験者内 CV の推定値（すべての投与間）を算出した。

＜安全性＞

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

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

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

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

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

2.7.6.11.2　試験成績

2.7.6.11.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.11.2.1.1　被験者の内訳

本治験では、16 例全例が治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従い治験を完了した。

2.7.6.11.2.1.2　解析対象集団

16 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.11.2.2　被験者背景

2.7.6.11.2.2.1　人口統計学的特性

本治験に組入れられた被験者は、男性 12 例（75.0%）及び女性 4 例（25.0%）であった。被験者の平均年齢は 39.1 歳、BMI の平均値は 26.76 kg/m^2 であった。被験者の半数以上は白人（56.3%）であった。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20010 試験）

Demographic	Overall (N = 16)
Age (years)	39.1 (9.46)
Sex	
Male	12 (75.0%)
Female	4 (25.0%)
Race	
White	9 (56.3%)
Black or African American	7 (43.8%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	12 (75.0%)
Hispanic or Latino	4 (25.0%)
Height (cm)	173.40 (8.489)
Body Weight (kg)	80.40 (10.84)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.76 (3.127)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Treatment Sequence: Probe Drug Cocktail (D1-5)/ 200 mg LOXO-305 QD (D6-14) / 200 mg LOXO-305 QD + Probe Drug Cocktail (D15-19)/ 200 mg LOXO-305 QD (D20)
Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 5.

2.7.6.11.2.2.2 遺伝子型

CYP2C9 又は CYP2C19 の非活性型又は低活性型の遺伝子型として特定され、除外された被験者は認められなかった。

2.7.6.11.2.3 曝露状況

本治験を完了した 16 例は、14 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 2800 mg）、2 回のカフェイン 200 mg 投与（総投与量 400 mg）、2 回のオメプラゾール 40 mg 投与（総投与量 80 mg）、2 回のビタミン K 10 mg 投与（総投与量 20 mg）、及び 2 回のワルファリン 10 mg 投与（総投与量 20 mg）を受けた。

2.7.6.11.2.4 薬物動態

2.7.6.11.2.4.1 カフェインの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ピルトブルチニブ非併用下でのカフェイン単回投与時（以下、カフェイン単独投与時）、及びピルトブルチニブ反復投与下での単回併用投与時（以下、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時）のカフェインの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.11-2 に示す。また、カフェイン単独投与時とピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時の薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.11-3 に示す。

カフェイン単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、わずかに（約 4%～6%）低下した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、いずれも 1 を下回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 0.928, 0.986、

$AUC_{0-\infty}$ 0.905, 0.976）。カフェイン単独投与時と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの C_{max} は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

カフェインの t_{max} の中央値は、カフェイン単独投与時（0.50 時間）と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時（0.75 時間）で同様であった。カフェイン単独投与時及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 5.96 及び 5.47 時間であった。

カフェイン単独投与時と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時の被験者間変動は、幾何 CV%が AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 31.7%～39.7%、C_{max} では 14.5%～17.6%で同様であった。

被験者内 CV%は、AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 4.9%～6.1%、C_{max} では 10.1%であった。

表 2.7.6.11-2. カフェイン単独投与時、及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Caffeine

Parameter	200 mg caffeine (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.8) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	39100 (31.8) [16]	37400 (31.7) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	42600 (39.7) [16]	40000 (37.5) [16]
C_{max} (ng/mL)	5060 (17.6) [16]	4990 (14.5) [16]
t_{max} (h)	0.500 (0.500-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
λ_z (1/h)	0.116 (37.8) [16]	0.127 (34.6) [16]
$t_{1/2}$ (h)	5.96 (37.8) [16]	5.47 (34.6) [16]
CL/F (L/h)	4.70 (39.7) [16]	5.00 (37.5) [16]
V_z/F (L)	40.4 (16.8) [16]	39.4 (18.1) [16]
MRT_{inf} (h)	8.58 (35.8) [16]	8.03 (30.9) [16]

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

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

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 6.

表 2.7.6.11-3. カフェイン単独投与時、及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Caffeine

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	200 mg caffeine (Reference)	16	39100	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	37400	0.957 (0.928, 0.986)
AUC_{0-inf}	200 mg caffeine (Reference)	16	42600	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	40000	0.940 (0.905, 0.976)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	5060	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	4990	0.986 (0.926, 1.05)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 7.

2.7.6.11.2.4.2 パラキサンチンの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

カフェイン単独投与時、及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェインの主要代謝物であるパラキサンチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.11-4 に示す。また、カフェイン単独投与時及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.11-5 に示す。

カフェイン単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの AUC_{0-t} は、わずかに（約 6%）低下し、AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った（90%信頼区間：0.900, 0.977）。カフェイン単独投与時と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。カフェイン単独投与時に対するピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のカフェイン及びパラキサンチンの AUC_{0-t} の幾何平均値の比は同様であったため、カフェイン単独投与時と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時の AUC_{0-t} に基づく MRAUC は同様で、MRAUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

カフェインの単独投与時と、ピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 10.1%～17.7%、C_{max} では 14.3%～14.6%であった。

被験者内 CV%は、AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 5.4%～6.7%、C_{max} では 6.5%であった。

表 2.7.6.11-4. カフェイン単独投与時、及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	200 mg caffeine (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	20600 (12.1) [16]	18600 (17.7) [4]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	20600 (12.1) [16]	19400 (14.0) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	23100 (10.1) [4]	20300 (17.4) [4]
C_{max} (ng/mL)	1200 (14.3) [16]	1150 (14.6) [16]
t_{max} (h)	10.0 (6.00-24.0) [16]	8.01 (6.00-12.0) [16]
λ_z (1/h)	0.0966 (24.0) [4]	0.120 (21.8) [4]
$t_{1/2}$ (h)	7.17 (24.0) [4]	5.79 (21.8) [4]
MRT_{inf} (h)	12.8 (18.3) [4]	10.9 (14.8) [4]
$MRAUC_{0-24}$	0.528 (29.1) [16]	0.518 (27.8) [16]

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); $MRAUC_{0-24}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0-24} to caffeine AUC_{0-24}; n = number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; λ_z = apparent terminal elimination rate constant

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

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 8.

表 2.7.6.11-5. カフェイン単独投与時、及びピルトブルチニブ+カフェイン併用投与時のパラキサンチンの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Paraxanthine

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	200 mg caffeine (Reference)	16	20600	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	19400	0.938 (0.900, 0.977)
AUC_{0-inf}	200 mg caffeine (Reference)	4	22700	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	4	20500	0.903 (0.802, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	200 mg caffeine (Reference)	16	1200	
	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	1150	0.962 (0.925, 1.00)
$MRAUC_{0-t}$	200 mg caffeine (Reference)	16	0.528	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 200 mg caffeine (Test)	16	0.518	0.980 (0.926, 1.04)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; $MRAUC_{0-t}$ = ratio of paraxanthine AUC_{0-t} to caffeine AUC_{0-t}; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 9.

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

ピルトブルチニブ非併用下でのオメプラゾール単回投与時（以下、オメプラゾール単独投与時）、及びピルトブルチニブ反復投与下でのオメプラゾール単回併用投与時（ピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時）のオメプラゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.11-6 に示す。また、オメプラゾール単独投与時とピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時のオメプラゾールの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.11-7 に示す。

オメプラゾール単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時のオメプラゾールの AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は 56%増加し、C_{max} は 49%増加した。これらの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 1.35, 1.81、$AUC_{0-\infty}$ 1.35, 1.80、C_{max} 1.31, 1.70）。

オメプラゾール単独投与時のオメプラゾールの t_{max} の中央値（2.00 時間）及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（1.13 時間）は、ピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時（それぞれ 2.50 時間及び 1.20 時間）と同様であった。

オメプラゾール単独投与時の被験者間変動（幾何 CV%）は、AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）が約 101%、C_{max} が 58.0%で、ピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時の被験者間変動（幾何 CV%：AUC が約 62%、C_{max} が 42.3%）よりも大きかった。

被験者内 CV%は、AUC では 23.6%、C_{max} では 21.5%であった。

表 2.7.6.11-6. オメプラゾール単独投与時、及びピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時のオメプラゾールの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	40 mg omeprazole (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	2000 (100.9) [16]	3120 (61.6) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	1990 (101.0) [16]	3110 (61.7) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	2000 (101.0) [16]	3120 (61.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	901 (58.0) [16]	1350 (42.3) [16]
t_{max} (h)	2.00 (1.50-4.00) [16]	2.50 (1.50-4.00) [16]
λ_z (1/h)	0.611 (48.4) [16]	0.578 (37.2) [16]
$t_{1/2}$ (h)	1.13 (48.4) [16]	1.20 (37.2) [16]
CL/F (L/h)	20.0 (101.0) [16]	12.8 (61.6) [16]
V_z/F (L)	32.8 (45.7) [16]	22.2 (33.6) [16]
MRT_{inf} (h)	3.22 (32.4) [16]	3.58 (20.1) [16]

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

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

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 10.

表 2.7.6.11-7. オメプラゾール単独投与時、及びピルトブルチニブ+オメプラゾール併用投与時のオメプラゾールの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Omeprazole

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	40 mg omeprazole (Reference)	16	1990	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3110	1.56 (1.35, 1.81)
AUC_{0-inf}	40 mg omeprazole (Reference)	16	2000	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	3120	1.56 (1.35, 1.80)
C_{max} (ng/mL)	40 mg omeprazole (Reference)	16	901	
	200 mg LOXO-305 QD + 40 mg omeprazole (Test)	16	1350	1.49 (1.31, 1.70)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 11.

2.7.6.11.2.4.4 S-ワルファリンの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

ピルトブルチニブ非投与下でのワルファリン単回投与時（以下、ワルファリン単独投与時）、及びピルトブルチニブ反復投与下でのワルファリン単回併用投与時（以下、ピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時）の S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.11-8 に示す。また、ワルファリン単独投与時とピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の S-ワルファリンの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.11-9 に示す。

ワルファリン単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の S-ワルファリンの AUC（AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$）は、わずかに（約 11%）増加した。AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{0-t} 1.08, 1.14、$AUC_{0-\infty}$ 1.08, 1.14）。ワルファリン単独投与時と、ピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の S-ワルファリンの C_{max} は同様で、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。

S-ワルファリンの t_{max} の中央値は、ワルファリン単独投与時と、ピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時で同様であった（いずれも 1.50 時間）。S-ワルファリンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ワルファリン単独投与時（43.2 時間）と、ピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時（42.0 時間）で同様であった。

ワルファリン単独投与時とピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-24}）では 18.3%～21.9%、C_{max} では 25.2%～26.1%であった。

被験者内 CV%は、AUC では 4.2%～4.6%、C_{max} では 6.9%であった。

表 2.7.6.11-8. ワルファリン単独投与時とピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の S-ワルファリンの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	10 mg * warfarin (N=16)	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg * warfarin (N=16)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	7320 (19.7) [16]	7880 (18.3) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	17300 (19.1) [16]	19200 (20.0) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	20100 (21.1) [16]	22400 (21.9) [16]
C_{max} (ng/mL)	585 (26.1) [16]	595 (25.2) [16]
t_{max} (h)	1.50 (0.500-3.00) [16]	1.50 (0.250-3.00) [16]
λ_z (1/h)	0.0160 (17.1) [16]	0.0165 (16.4) [16]
$t_{1/2}$ (h)	43.2 (17.1) [16]	42.0 (16.4) [16]
CL/F (L/h)	0.497 (21.1) [16]	0.447 (21.9) [16]
V_z/F (L)	31.0 (18.4) [16]	27.1 (21.0) [16]
MRT_{inf} (h)	56.8 (18.9) [16]	57.9 (18.7) [16]

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

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

* Warfarin consists of a mixture of two enantiomers; R- and S- forms. Only the S-form was measured for concentration by the bioanalytical laboratory for this study. As the contribution of the R- and S-forms in the lots of warfarin administered in this study are unknown, 10 mg of S-form was used as the dose for calculation of apparent clearance and apparent volume of distribution. Therefore, the values for clearance and volume of distribution would be 2-fold lower if the warfarin administered were a 1:1 mixture of the R- and S-enantiomers.

Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 12.

表 2.7.6.11-9. ワルファリン単独投与時とピルトブルチニブ+ワルファリン併用投与時の S-ワルファリンの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: S-Warfarin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	10 mg warfarin (Reference)	16	17300	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	19200	1.11 (1.08, 1.14)
AUC_{0-inf}	10 mg warfarin (Reference)	16	20100	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	22400	1.11 (1.08, 1.14)
C_{max} (ng/mL)	10 mg warfarin (Reference)	16	585	
	200 mg LOXO-305 QD + 10 mg warfarin (Test)	16	595	1.02 (0.974, 1.06)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.
Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.
Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 13.

2.7.6.11.2.4.5 ピルトブルチニブの薬物動態

ピルトブルチニブ反復投与下でのプローブ薬カクテル単回併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.11-10 に示す。

ピルトブルチニブ反復投与下でのプローブ薬カクテル単回併用投与時のピルトブルチニブの C_{max} は 9430 ng/mL、AUC_{0-t} は 119000 h*ng/mL であった。

表 2.7.6.11-10. ピルトブルチニブ反復投与下でのプローブ薬カクテル単回併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20010 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	**200 mg LOXO-305 QD + Probe Drug Cocktail (N=16)**
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	119000 (24.4) [16]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	119000 (24.4) [16]
C_{max} (ng/mL)	9430 (24.6) [16]
t_{max} (h)	2.50 (0.767-4.00) [16]
CL/F (L/h)	1.68 (24.4) [16]

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from hour 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 14.

2.7.6.11.2.5 安全性

2.7.6.11.2.5.1 有害事象

治験期間中に 16 例中 9 例（56.3%）に 16 件の TEAE が報告された。これらのうち、6 例（37.5%）に報告された 6 件の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できな

いと判断された。6 件のうち、1 件はプローブ薬カクテル及びビタミン K との因果関係が否定できないと判断され、他の 5 件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た。

TEAE は、すべて重症度が Grade 1（軽度）であった。パラフィンの局所適用が必要となった口唇炎（治験薬との因果関係なし）の 1 件を除き、他の TEAE はいずれも処置なく消失した。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

プローブ薬カクテルを単独で単回投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の浮動性めまい（プローブ薬カクテル及びビタミン K との因果関係が否定できない、6 時間 26 分持続）が報告された。
- 1 例に咳嗽及び鼻漏（いずれも因果関係なし、1 日 18 時間 30 分持続）の 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に背部痛（因果関係なし、3 日 8 時間持続）及び季節性アレルギー（因果関係なし、7 日 21 時間 30 分持続）の 2 件の TEAE が報告された（後述の口唇炎及び肋軟骨炎を発現した被験者と同じ被験者）。

プローブ薬カクテルを単独で単回投与した後、ピルトブルチニブの単独での反復投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：右下肢、右大腿部内側、右大腿部外側、左下肢、左大腿部内側、両側足甲部、両側上腹部、両側中背部の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、11 日 12 時間持続］）が報告された。
- 1 例に頭痛（因果関係なし、3 時間持続）及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できない点状出血（報告用語：両腕、右胸部、両側下肢の点状出血性皮疹、2 日 12 時間 30 分持続）の 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に 1 件の血管穿刺部位疼痛（因果関係なし、1 日 15 時間 43 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：右腕、右大腿部、右脛部、右足関節、右頚部、左大腿部、背部の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、10 日 9 分持続］）が報告された。
- 1 例に咳嗽及び鼻漏（いずれも因果関係なし、1 日 9 時間 30 分持続）の 2 件の TEAE が報告された（前述の咳嗽及び鼻漏を発現した被験者と同じ被験者）。
- 1 例に 1 件の口唇炎（因果関係なし、7 時間持続）が報告された（前述の背部痛及び季節性アレルギー、並びに後述の肋軟骨炎を発現した被験者と同じ被験者）。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：両側下肢、左頚部、左眼瞼の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、17 日 22 時間 41 分持続］）が報告された。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：両側下肢の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、15 日 10 時間 40 分持続］）が報告された。

ピルトブルチニブ反復投与下でのプローブ薬カクテルを単回併用投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の肋軟骨炎（因果関係なし、1 日持続）が報告された（前述の背部痛及び季節性アレルギー、並びに口唇炎を発現した被験者と同じ被験者）。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.11-11 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.11-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-11. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20010 試験）

	Probe Drug Cocktail* (N = 16)	**200 mg LOXO-305 QD (N = 16)**	**200 mg LOXO-305 QD + Probe Drug Cocktail* (N = 16)**	**Overall (N = 16)**
TEAEs				
Overall	3 (18.8%) [5]	8 (50.0%) [10]	1 (6.3%) [1]	9 (56.3%) [16]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	3 (18.8%) [5]	8 (50.0%) [10]	1 (6.3%) [1]	9 (56.3%) [16]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs				
Overall	1 (6.3%) [1]	5 (31.3%) [5]	---	6 (37.5%) [6]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	1 (6.3%) [1]	5 (31.3%) [5]	---	6 (37.5%) [6]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
*200 mg caffeine + 40 mg omeprazole + 10 mg warfarin + 10 mg Vitamin K
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0).
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where the severity of a TEAE was missing, the TEAE was counted under the maximum severity possible.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Source: LOXO-BTK-20010 CSR, Table 15.

2.7.6.11.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.11.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.11.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

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

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

2.7.6.11.3 結論

- ピルトブルチニブ反復投与によるカフェイン単回投与時のカフェイン及び代謝物であるパラキサンチンの薬物動態に対する影響は認められなかった。このことから、ピルトブルチニブは CYP1A2 活性に対して影響を及ぼさないことが示唆された。
- ピルトブルチニブ反復併用投与により、オメプラゾール単回投与時のオメプラゾールの C_{max} は 49%、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 56%増加した。この結果から、定常状態のピルトブルチニブによる CYP2C19 活性の阻害が示唆された。
- ピルトブルチニブ反復投与によるワルファリン単回投与時の S-ワルファリンの薬物動態に対してわずかな影響が認められた。しかし、S-ワルファリンの薬物動態に対する影響の程度（約 11%の AUC 増加）から、ピルトブルチニブによる CYP2C9 活性に対する影響は臨床的に重要ではないと考えられた。
- ピルトブルチニブ 200 mg を単独で反復投与したとき、又はピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でプローブ薬カクテルを単回併用投与したときの忍容性は良好であった。ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない TEAE で、最も多く認められた TEAE は点状出血であった。プローブ薬カクテルを単独で単回投与したとき、又はピルトブルチニブ反復投与下でプローブ薬カクテルを単回併用投与したときのプローブ薬カクテルの忍容性に差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれも重症度が Grade 1（軽度）で、治験終了時までに処置なく消失した。本治験中に Grade 3（高度）の TEAE、重篤な有害事象、又は TEAE による中止例は認められなかった。
- ピルトブルチニブを単独で反復投与したとき、又はピルトブルチニブ反復投与下でプローブ薬カクテルを単回併用投与したときの臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.12 LOXO-BTK-20016 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項）

2.7.6.12.1 試験概要

標題

A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

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

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブ反復経口投与が、レパグリニド（シトクロム P450［CYP］2C8 の基質）の単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

＜副次目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブを単独で反復投与したとき、及びピルトブルチニブ反復投与下でレパグリニドを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象に、ピルトブルチニブの反復経口投与が、レパグリニドの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 1 相、非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験であった。

第 1 期

＜Day 1＞

投与 10 時間以上前からの絶食下の朝にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与した。Day 1 のレパグリニド投与による副作用を軽減するため、投与前日（Day −1）には被験者に朝食、昼食、夕食、及び夕食後に任意の軽食を提供した。被験者は Day 1 のレパグリニド投与から 15 分後に朝食（標準食）を摂取した。また、必要に応じて、レパグリニド投与から約 1 時間後に最大 16 g のグルコース錠（4 g チュアブル錠を 4 錠）の提供を可能とした。血糖値の低下又は低血糖が疑われる被験者については、治験担当医師の判断により、グルコース錠の投与前後にフィンガースティック血糖測定器による血糖値のチェックを実施した。

Day 1 のレパグリニド投与前から投与後 24 時間までの間に、血漿中レパグリニド濃度測定用の血液検体を採取した。

第 2 期

＜Day 2～11＞

Day 1 の朝のレパグリニド投与と同時刻（±1 時間）に、ピルトブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。臨床検査を実施した Day 2、Day 6、及び Day 11 を除いて、Day 2～11 の間はピルトブルチニブ投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。Day 2、Day 6、及び Day 11 は、投与 8 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。

＜Day 12＞

Day 1 の朝のレパグリニド投与と同時刻（±1 時間）に、投与 10 時間以上前からの絶食下でピルトブルチニブ 200 mg 及びレパグリニド 0.5 mg を併用投与した。

Day 12 のレパグリニド投与による副作用を軽減するため、被験者は Day 11 に朝食（Day 11 のピルトブルチニブ投与 2 時間後）、昼食、夕食、及び夕食後の任意の軽食を摂取した。被験者は、Day 12 のピルトブルチニブ及びレパグリニドの投与 15 分後に朝食（標準食）を摂取した。また、必要に応じて、ピルトブルチニブ及びレパグリニドの投与から約 1 時間後に最大 16 g のグルコース錠（4 g チュアブル錠を 4 錠）の提供を可能とした。血糖値の低下又は低血糖が疑われる被験者については、治験担当医師の判断により、グルコース錠の投与前後にフィンガースティック血糖測定器による血糖値のチェックを実施した。

Day 2～11 のピルトブルチニブ投与前に血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。また、Day 12 のピルトブルチニブ及びレパグリニドの投与前から投与後 24 時間までの間に、血漿中ピルトブルチニブ濃度及び血漿中レパグリニド濃度測定用の血液検体を採取した。

Day 1 と Day 12 のレパグリニド投与の間の休薬期間は 11 日間であった。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 17 日（Day −1～Day 16）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 54 日

被験者数

計画例数：16 例

投与例数：16 例

完了例数：16 例

被験者数設定根拠

本治験では、最大 16 例の成人の男性及び妊娠の可能性のない女性を組入れることとした。第 1 相試験である本治験では、検出力の計算に基づく被験者数の設定は行わず、これまでの同デザインの臨床試験と同様の例数とした。

主な選択基準

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

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 2～11 に絶食下でピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与した。また、Day 12 に絶食下でピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）をレパグリニド 0.5 mg とともに経口投与した。

＜レパグリニド＞

Day 1 に絶食下でレパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠を 1 錠）を経口投与した。また、Day 12 に絶食下でレパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠を 1 錠）をピルトブルチニブ 200 mg とともに経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中レパグリニド濃度測定用の血液検体は、Day 1 のレパグリニドの投与前（30 分以内）、投与後 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、及び 24 時間、並びに Day 12 のピルトブルチニブ及びレパグリニドの投与前（30 分以内）、投与後 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、及び 24 時間に採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 12 のピルトブルチニブ及びレパグリニドの投与前（30 分以内）、投与後 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、48、72、及び 100 時間に採取した。また、Day 2～11 のピルトブルチニブ投与前（30 分以内）にも血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

血漿中レパグリニド濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

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

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

- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 血漿中トラフ濃度（C_{trough}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）

＜安全性＞

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

解析方法

＜薬物動態＞

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

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ、並びにレパグリニドの血漿中濃度、及び薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。

レパグリニドの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に対するピルトブルチニブの薬物相互作用の可能性を検討するための統計解析を実施した。レパグリニド単回経口投与時の薬物動態（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）に及ぼすピルトブルチニブ反復経口投与の影響を評価するため、以下の比較を行った。

- レパグリニド 0.5 mg 単独での単回投与時（Day 1）と、ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でのレパグリニド 0.5 mg の単回併用投与時（Day 12）のレパグリニドの薬物動態の比較

対数変換したレパグリニドの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max}）を混合モデルにより解析した。モデルには、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

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

また、被験者内 CV の推定値（すべての投与間）を算出した。

＜安全性＞

1 回以上の治験薬（レパグリニド又はピルトブルチニブ）の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際の投与条件（レパグリニドの単独投与時、ピルトブルチニブ 1 日 1 回反復投与時、及びレパグリニドとピルトブルチニブの併用投与時）ごとに分類した。

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

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

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

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

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

合計 16 例の被験者が本治験に組み入れられた。16 例全例が治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従い治験を完了した。

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1. 被験者の内訳（LOXO-BTK-20016 試験）

	Overall (N = 16) n (%)
Population	
Safety	16 (100%)
Pharmacokinetic	16 (100%)
Received at Least 1 Dose Repaglinide	16
Received at Least 1 Dose LOXO-305	16
Completed the Study	16 (100%)
Discontinued the Study	-

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

Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 14.1-1.

2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

16 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（表 2.7.6.12-1）。

2.7.6.12.2.2 被験者背景

本治験に組入れられた被験者は、男性 11 例（68.8%）及び女性 5 例（31.3%）であった。被験者の平均年齢は 39.1 歳、BMI の平均値は 26.70 kg/m2 であった。被験者の大部分は白人（81.3%）であった。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-2. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20016 試験）

Demographic	Overall (N=16)
Age (years)	39.1 (9.20)
Sex	
Female	5 (31.3%)
Male	11 (68.8%)
Race	
White	13 (81.3%)
Black or African American	3 (18.8%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	8 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	8 (50.0%)
Height (cm)	171.50 (10.300)
Body Weight (kg)	78.70 (13.760)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.70 (3.100)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Treatment sequence: 0.5 mg repaglinide alone (Day 1) / 200 mg LOXO-305 QD alone (Day 2 through Day 11) / 200 mg LOXO-305 + 0.5 mg repaglinide (Day 12)
Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 7.

2.7.6.12.2.3 曝露状況

16 例全例が 2 回のレパグリニド 0.5 mg 投与（総投与量 1 mg）及び 11 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 2200 mg）を受けた。

2.7.6.12.2.4 薬物動態

2.7.6.12.2.4.1 レパグリニドの薬物動態に対するピルトブルチニブの影響

レパグリニド単独での単回投与時（以下、レパグリニド単独投与時）、及びピルトブルチニブ反復投与下でのレパグリニド単回併用投与時（ピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時）のレパグリニドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.12-3 に示す。また、レパグリニド単独投与時と、ピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のレパグリニドの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.12-4 に示す。

レパグリニド単独投与時と比較して、ピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のレパグリニドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は増加した。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比は、それぞれ 2.32（90%信頼区間：1.87, 2.87）及び 2.30（90%信頼区間：1.86, 2.84）で、90%信頼区

間の下限はいずれも 1 を上回った。C_{max} の幾何平均値もピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与で増加した（幾何平均値の比：1.98［90%信頼区間：1.62, 2.43］）。

レパグリニドの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、レパグリニド単独投与時（4.86 時間）とピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時（4.11 時間）で同様であった。一方、レパグリニド単独投与時及びピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のレパグリニドの CL/F の幾何平均値はそれぞれ 51.1 及び 22.2 L/h、V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 358 及び 131 L であり、ピルトブルチニブ併用投与下でのレパグリニド投与で低下した。

表 2.7.6.12-3. レパグリニド単独投与時、及びピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のレパグリニドの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20016 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: repaglinide

Parameter	0.5 mg repaglinide alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (N = 16)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	9.59 (36.9) [16]	22.2 (56.1) [16]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	9.79 (36.5) [16]	22.5 (55.7) [16]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.94 (41.8) [16]	1.10 (60.6) [16]
C_{max} (ng/mL)	6.88 (59.3) [16]	13.6 (47.4) [16]
t_{max} (h)	0.625 (0.333-1.00) [16]	0.750 (0.500-1.00) [16]
$t_{1/2}$ (h)	4.86 (34.6) [16]	4.11 (30.0) [16]
CL/F (L/h)	51.1 (36.5) [16]	22.2 (55.7) [16]
V_z/F (L)	358 (39.3) [16]	131 (66.0) [16]

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); QD = once daily; t_{max} = time of the maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; CL/F = apparent systemic clearance; V_z/F = apparent volume of distribution; n = number of subjects with valid observations.

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

Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 8.

表 2.7.6.12-4. レパグリニド単独投与時、及びピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のレパグリニドの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20016 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Repaglinide

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)
AUC_{0-t}	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.59	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.2	2.32 (1.87, 2.87)
AUC_{0-inf}	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	9.79	
(h*ng/mL)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	22.5	2.30 (1.86, 2.84)
C_{max} (ng/mL)	0.5 mg repaglinide alone (Reference)	16	6.88	
	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (Test)	16	13.6	1.98 (1.62, 2.43)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule for increasing and decreasing concentrations; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 9.

2.7.6.12.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態

ピルトブルチニブ+レパグリニド併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.12-5 に示す。

Day 12 のピルトブルチニブ及びレパグリニド投与後、血漿中ピルトブルチニブ濃度は投与後 1.00 時間（t_{max} の中央値）で C_{max} に達した。C_{max} 到達後、ピルトブルチニブは $t_{1/2}$ の幾何平均値が 21.0 時間で血漿中から消失した。

表 2.7.6.12-5. ピルトブルチニブ反復投与下でのレパグリニド単回併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20016 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: LOXO-305

Parameter	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (N = 16)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	184000 (22.1) [16]
AUC_{tau} (h*ng/mL)	105000 (18.0) [16]
C_{max} (ng/mL)	7220 (15.0) [16]
C_{trough} (ng/mL)	3050 (21.8) [16]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-5.00) [16]
$t_{1/2}$ (h)	21.0 (17.3) [16]

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve during a dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration observed at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation (%); t_{max} = time of the maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half life; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 10.

2.7.6.12.2.5 安全性

2.7.6.12.2.5.1 有害事象

治験期間中に 16 例中 7 例（43.8%）に 11 件の TEAE が報告された。レパグリニド 0.5 mg 単独投与後には 2 例（12.5%）に 2 件、ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与中には 6 例（37.5%）に 8 件、ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でのレパグリニド 0.5 mg 単回投与後には 1 例（6.3%）に 1 件の TEAE が報告された。11 件の TEAE は、いずれも重症度が Grade 1（軽度）で、処置なく消失した。これらの TEAE のうち、レパグリニド 0.5 mg 単独単回投与後の 1 件は、治験担当医師によりレパグリニドとの因果関係が否定できないと判断され、ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与中の 8 件は、治験担当医師によりピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でのレパグリニド 0.5 mg 単回投与後の 1 件は、治験担当医師によりピルトブルチニブ及びレパグリニドと因果関係はないと判断された。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

レパグリニドを単独で単回投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の悪心（レパグリニドとの因果関係が否定できない、9 時間持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の背部痛（レパグリニドとの因果関係なし、8 時間持続）が報告された。

ピルトブルチニブを単回投与（初回投与）した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の上腹部痛（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、8 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の異常感（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、43 分持続）が報告された（前述の上腹部痛を発現した被験者と同じ被験者）。

ピルトブルチニブの反復投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：胸部、大腿上部の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、6 日 18 時間持続］）が報告された。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：右大腿部内側、右腰背部の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、1 日 15 時間持続］）が報告された。
- 1 例に 1 件の便秘（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、1 日 21 時間持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の筋痙縮（ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、6 日 15 時間 5 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：左右前腕部、腰背部、胸部上部、左右大腿部内側の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、6 日 7 時間 58 分持続］）が報告された（前述の筋痙縮を発現した被験者と同じ被験者）。
- 1 例に 1 件の点状出血（報告用語：胸部上部、上腹部、腰背部、両側下肢及び足部の点状出血性皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、9 日 18 時間持続］）が報告された。また、同日に 1 件の点状出血（報告用語：首前面付近の体幹部左側の点状出血性

皮疹［ピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、8 日 12 時間 51 分持続］）が報告された。本被験者の 2 回の点状出血の TEAE は同日の報告であったため、本被験者の点状出血は 2 件ではなく 1 件として集計した。

ピルトブルチニブ反復投与下でレパグリニドを単回投与した後に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件のざ瘡（ピルトブルチニブ及びレパグリニドとの因果関係なし、5 日 13 時間 30 分持続）が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.12-6 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.12-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-6. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20016 試験）

	0.5 mg repaglinide alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.5 mg repaglinide (N = 16)	Overall (N = 16)
TEAEs				
Overall	2 (12.5%) [2]	6 (37.5%) [8]	1 (6.3%) [1]	7 (43.8%) [11]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	2 (12.5%) [2]	6 (37.5%) [8]	1 (6.3%) [1]	7 (43.8%) [11]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs				
Overall	1 (6.3%) [1]	6 (37.5%) [8]	---	6 (37.5%) [9]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	1 (6.3%) [1]	6 (37.5%) [8]	---	6 (37.5%) [9]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---

Treatment sequence: 0.5 mg repaglinide alone (Day 1) / 200 mg LOXO-305 QD alone (Day 2 through Day 11) / 200 mg LOXO-305 + 0.5 mg repaglinide (Day 12)

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

The nS (%) [nE] statistics presented.Grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event

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

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

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

Source: LOXO-BTK-20016 CSR, Table 11.

2.7.6.12.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.12.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.12.2.5.4 有害事象による投与中止

本治験で治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

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

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.12.3　結論

- ピルトブルチニブ反復投与後の定常状態において、レパグリニドの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 130%及び 98%増加した。この結果から、ピルトブルチニブによる CYP2C8 の代謝活性に対する阻害作用が示唆された。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見などの評価から、健康被験者に対するピルトブルチニブ単独での反復投与、又はピルトブルチニブ反復投与下でのレパグリニド併用投与は、安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.13　LOXO-BTK-20021 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.5 項）

2.7.6.13.1　試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

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

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与が、P-糖タンパク質（P-gp）の基質であるジゴキシンの反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。
- 健康被験者を対象として、ジゴキシンの反復経口投与時の定常状態で、ピルトブルチニブを併用投与したときのピルトブルチニブの薬物動態を評価すること。

＜副次目的＞

- ジゴキシンの反復経口投与下で、ピルトブルチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象として、ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与が、ジゴキシン（P-gp 基質）の反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 1 相、非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験であった。

本治験の投与期間中、以下の治験薬投与を行った。

＜Day 1＞

ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回（朝夕に各 1 回）経口投与した（負荷投与）。朝及び夕方の投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。

＜Day 2～16＞

Day 1 の朝のジゴキシン投与と同時刻（±1 時間）に、ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した（Day 1 を含めて 16 日間連日投与：合計 17 回投与）。

＜Day 8～16＞

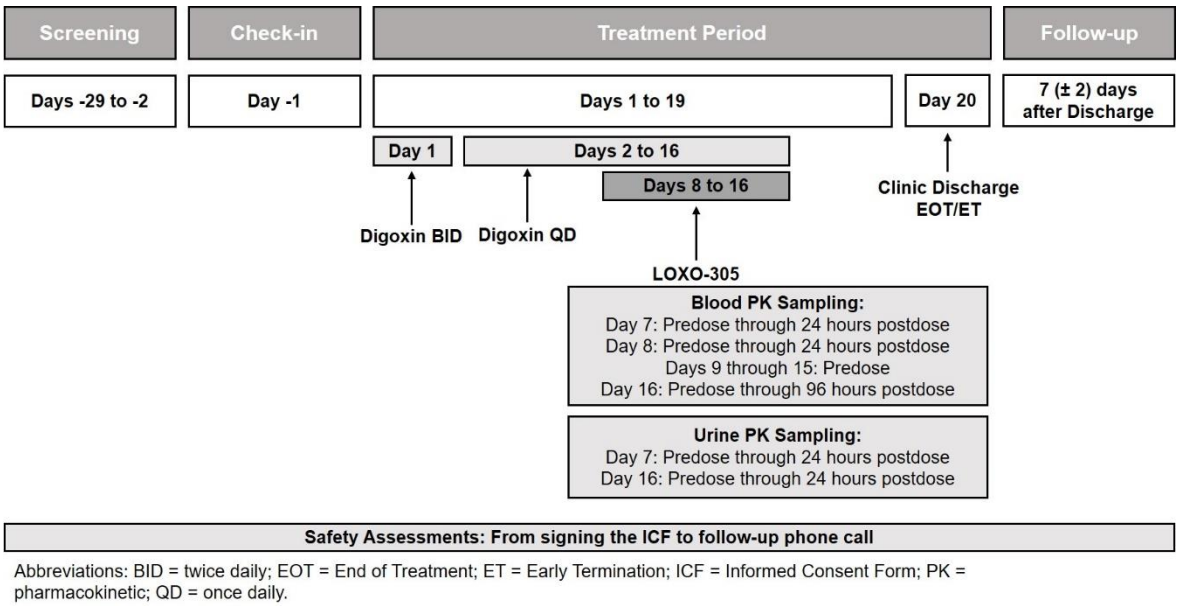
Day 1 の朝のジゴキシン投与と同時刻（±1 時間）に、ピルトブルチニブ 200 mg をジゴキシン 0.25 mg とともに 1 日 1 回経口投与した（9 日間連日投与）。ピルトブルチニブを最初に投与し、ピルトブルチニブ投与直後にジゴキシンを投与した。

Day 2、Day 4～6、Day 9～11、Day 13、及び Day 14 は、投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。臨床検査を実施した Day 3、Day 12、及び Day 15 は、投与 8 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした。Day 7、Day 8、及び Day 16 は、投与 10 時間以上前から投与後 2 時間までの間は絶食とした。

Day 7 の投与前から投与後 24 時間までの間に、血漿中及び尿中のジゴキシン濃度測定用の血液検体及び尿検体を採取した。

Day 8 の投与前及び投与後 24 時間、Day 9～15 の投与前、及び Day 16 の投与前から投与後 96 時間までの間に、血漿中ピルトブルチニブ濃度及び血漿中ジゴキシン濃度測定用の血液検体を採取した。また、Day 16 の投与前から投与後 24 時間までの間に、尿中ジゴキシン濃度測定用の尿検体を採取した。

本治験の治験スキームを図 2.7.6.13-1 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; EOT = End of Treatment; ET = Early Termination; ICF = Informed Consent Form; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.

図 2.7.6.13-1.　治験スキーム（LOXO-BTK-20021 試験）

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 21 日（Day −1～Day 25）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 58 日

被験者数

計画例数：最大 16 例

投与例数：16 例

完了例数：15 例

被験者数設定根拠

本治験の被験者数は、統計学的な根拠に基づくものではなく、過去に実施された同デザインの臨床試験の被験者数に基づいて設定した。最大 16 例の被験者数は、薬物相互作用による影響の大きさ及び変動について信頼性のある推定を行うために十分な例数であると予想された。

主な選択基準

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

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 8～16 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）をジゴキシン 0.25 mg とともに 1 日 1 回経口投与した。

＜ジゴキシン＞

Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回経口投与した（負荷投与）。また、Day 2～16 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した（Day 8～16 はピルトブルチニブ 200 mg と併用投与）。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ジゴキシン濃度測定用の血液検体は、Day 7 及び Day 8 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間、Day 16 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、及び 96 時間、又は早期中止時に採取した。また、Day 9～15 の投与前にも血液検体を採取した。

尿中ジゴキシン濃度測定用の尿検体として、Day 7 及び Day 16 の投与前（−12～0 時間）、投与後 0～6 時間、6～12 時間、及び 12～24 時間の蓄尿を行った。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 8 の投与前（30 分以内）、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、及び 24 時間、Day 16 の投与前（30 分以内）、投

与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、及び 96 時間、又は早期中止時に採取した。また、Day 9～15 の投与前にも血液検体を採取した。

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

- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）に基づく平均滞留時間（MRT）
- AUC_{tau} に基づく蓄積率（AR_{AUC}）

尿中ジゴキシン濃度から以下の尿中の薬物動態パラメータを算出した。

- 蓄尿間隔での尿中排泄量（Ae）
- 0 時間から 24 時間までの累積尿中排泄量（$CumAe_{0-24}$）
- 腎クリアランス（CL_R）
- 蓄尿間隔での尿中排泄率（$\%Fe_u$）

また、評価が適切と考えられる場合、他の薬物動態パラメータ（Day 16 の $t_{1/2}$ など）を算出することとした。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（酸素飽和度、体温、呼吸数、臥位血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）、身体所見、安全性モニタリング用の血清中ジゴキシン濃度

解析方法

＜薬物動態＞

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

ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ、並びにジゴキシンの血漿中濃度、尿中濃度、及び薬物動態パラメータを要約した。ピルトブルチニブ及びジゴキシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ、並びにジゴキシンの血漿中濃度、尿中濃度、及び薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、

中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。血漿中及び尿中のジゴキシンの薬物動態に対する薬物相互作用を検討するため、以下の投与条件間の比較に関して統計解析を実施した。

ジゴキシンの薬物動態（血漿中）

- ジゴキシン単独での反復投与時と、ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態の比較
- ジゴキシン単独での反復投与時と、ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ反復併用投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態の比較

ジゴキシンの薬物動態（尿中）

- ジゴキシン単独での反復投与時と、ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ反復併用投与時の尿中ジゴキシンの薬物動態の比較

対数変換した血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{tau}、C_{max}、CL_R、及び$CumAe_{0-24}$）を混合モデルにより解析した。モデルには、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

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

また、被験者内 CV の推定値（すべての投与間）を算出した。

＜安全性＞

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

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

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

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

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図データ、及び安全性モニタリング用の血清中ジゴキシン濃度の一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

合計 16 例の被験者が本治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。16 例中 15 例が治験実施計画書に従い治験を完了した。1 例は頭痛及び視力障害の TEAE のため治験を中止した。

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1. 被験者の内訳（LOXO-BTK-20021 試験）

	Overall (N = 16)
Population	
Safety	16 (100%)
Pharmacokinetic	16 (100%)
Received at Least 1 Dose of Digoxin	16
Received at Least 1 Dose of LOXO-305	16
Completed the Study	15 (93.8%)
Discontinued the Study	1 (6.3%)
Adverse Event	1 (6.3%)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N× 100)
For 'Received at Least 1 Dose' category, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 6.

2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

16 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（表 2.7.6.13-1）。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

本治験に組入れられた被験者は、男性 14 例（87.5%）及び女性 2 例（12.5%）であった。被験者の平均年齢は 41.8 歳、BMI の平均値は 26.53 kg/m^2 であった。被験者の大部分は白人（75.0%）であった。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-2. 被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20021 試験）

Demographic	Overall (N = 16)
Age (years)	41.8 (8.25)
Sex	
Male	14 (87.5%)
Female	2 (12.5%)
Race	
White	12 (75.0%)
Black or African American	4 (25.0%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	12 (75.0%)
Hispanic or Latino	4 (25.0%)
Height (cm)	174.52 (9.362)
Body Weight (kg)	80.61 (9.581)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.53 (3.045)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation
% = percentage of subjects with valid observations (n/N× 100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 7.

2.7.6.13.2.3 曝露状況

本治験を完了した 15 例は、9 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 1800 mg）及び 17 回のジゴキシン 0.25 mg 投与（総投与量 4.25 mg）を受けた。

TEAE（頭痛及び視力障害）のため治験を中止した 1 例は、6 回のピルトブルチニブ 200 mg 投与（総投与量 1200 mg）及び 14 回のジゴキシン 0.25 mg 投与（総投与量 3.5 mg）を受けた。

2.7.6.13.2.4 薬物動態

2.7.6.13.2.4.1 ジゴキシンの薬物動態

ジゴキシンの単独での反復投与時（以下、ジゴキシン単独反復投与時）、ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与時（以下、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時）、及びジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ反復併用投与時（以下、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時）の血漿中及び尿中のジゴキシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3. ジゴキシン単独反復投与時、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ
（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix	Analyte	Parameter	0.25 mg digoxin alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	Digoxin	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	14.6 (21.1) [16]	17.1 (19.6) [16]	48.9 (22.0) [15]
		AUC_{tau} (h*ng/mL)	14.7 (21.1) [16]	17.2 (19.6) [16]	20.4 (23.4) [15]
		C_{max} (ng/mL)	1.57 (26.1) [16]	2.38 (27.7) [16]	2.45 (42.0) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	17.0 (21.1) [16]	14.5 (19.6) [16]	12.2 (23.4) [15]
		T_{max} (h)	1.27 (0.750-3.00) [16]	1.25 (0.750-3.00) [16]	1.00 (0.750-2.50) [15]
		MRT (h)	52.2 (49.1) [16]	65.2 (47.2) [16]	60.4 (52.5) [15]
		CL_R (L/h)	8.35 (15.0) [16]	NC	7.28 (17.0) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	38.9 (30.7) [15]
Urine	Digoxin	A_e (mg)[a]	0.123 (23.3) [16]	NC	0.148 (18.2) [15]
		F_e (%)[a]	49.2 (23.3) [16]	NC	59.4 (18.2) [15]

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

[a] Parameter for the maximum cumulative time interval (0 to 24 hours) presented.

A_e = amount excreted in urine; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); F_e = percentage of dose excreted in urine per sampling interval; MRT = Mean residence time; N = number of subjects; n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration

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

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 8.

2.7.6.13.2.4.1.1 ジゴキシンの薬物動態に対するピルトブルチニブ単回投与の影響

ジゴキシン単独反復投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を表 2.7.6.13-4 に示す。

ジゴキシン単独反復投与時と比較して、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時のジゴキシンの AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{tau}）及び C_{max} は、それぞれ 17%及び 51%増加した。幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{tau}）及び C_{max} ともに 1 を上回った（90%信頼区間：AUC 1.11, 1.23、C_{max} 1.32, 1.73）。

ジゴキシンの t_{max} の中央値は、ジゴキシン単独反復投与時（1.27 時間）と、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時（1.25 時間）で同様であった。

ジゴキシン単独反復投与時と、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時の被験者間変動は同様で、幾何 CV%は AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{tau}）では 19.6%～21.1%、C_{max} では 26.1%～27.7%であった。

被験者内 CV%は、AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{tau}）では 8.1%～8.5%、C_{max} では 22.9%であった。

表 2.7.6.13-4. ジゴキシン単独反復投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference GMR (90% CI)	Within-subject CV%
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.6		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.1	1.17 (1.11, 1.23)	8.5
AUC_{tau} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	17.2	1.17 (1.11, 1.23)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (Test)	16	2.38	1.51 (1.32, 1.73)	22.9

AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 9.

2.7.6.13.2.4.1.2 ジゴキシンの薬物動態に対するピルトブルチニブ反復投与の影響

ジゴキシン単独反復投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の血漿中及び尿中のジゴキシンの薬物動態パラメータに関する統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.13-5 及び表 2.7.6.13-6 に示す。

ジゴキシン単独反復投与時と比較して、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの AUC_{tau} 及び C_{max} は、それぞれ 35%及び 55%増加した。幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、AUC_{tau} 及び C_{max} ともに 1 を上回った（90%信頼区間：AUC_{tau} 1.29, 1.42、C_{max} 1.35, 1.78）。

ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの C_{max} の増加（55%）は、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時（51%）と同様であった。一方、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの AUC_{tau} の増加（35%）は、ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時（17%）より大きかった。

ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの CL_R は、ジゴキシン単独反復投与時と比較して約 12%低下した。CL_R の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った（90%信頼区間：0.841, 0.917）。一方、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の $CumAe_{0-24}$ は、ジゴキシン単独反復投与時と比較して 19%高かった。この結果は、ジゴキシン単独反復投与時（Day 7）と比較して、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時（Day 16）では、CL_R がやや低下したものの、ジゴキシンの曝露量が増加したことに起因したものであると考えられる。

ジゴキシンの t_{max} の中央値は、ジゴキシン単独反復投与時（1.27 時間）と比較して、ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時（1.00 時間）でわずかに短縮したが、単独及び併用投与間の個々の被験者の t_{max} の範囲は同様であった。

ジゴキシン単独反復投与時とジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の AUC_{tau} の被験者間変動は同様であった（幾何 CV%：21.1%～23.4%）。ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の C_{max} の被験者間変動（42.0%）は、ジゴキシン単独反復投与時（26.1%）と比較して大きかった。

被験者内 CV%は、AUC_{tau} では 8.1%、C_{max} では 22.9%、CL_R では 6.7%であった。

表 2.7.6.13-5. ジゴキシン単独反復投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	GMR (90% CI)	Within-subject CV%
AUC_{tau} (h*ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	14.7		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	19.9	1.35 (1.29, 1.42)	8.1
C_{max} (ng/mL)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	1.57		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	2.44	1.55 (1.35, 1.78)	22.9
CL_R (L/h)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	8.35		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	7.33	0.878 (0.841, 0.917)	6.7

AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); CL_R = renal clearance; GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 10.

表 2.7.6.13-6. ジゴキシン単独反復投与時、及びジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時の尿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	GMR (90% CI)	Within-subject CV%
$CumA_{e0-24}$ (mg)	0.25 mg digoxin alone (Reference)	16	0.123		
	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (Test)	15	0.146	1.19 (1.12, 1.26)	9.5

$CumA_{e0-24}$ = cumulative amount excreted in urine per sampling interval; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; GMR = geometric mean ratio; n = number of subjects with valid observations; QD = once daily.

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

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 11.

2.7.6.13.2.4.2 ピルトブルチニブの薬物動態

ジゴキシン+ピルトブルチニブ単回併用投与時及びジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.13-7 に示す。

ジゴキシン反復投与下でピルトブルチニブを単回及び反復併用投与したときの血漿中ピルトブルチニブ濃度は、投与後 2.50 時間（t_{max} の中央値）で C_{max} に達した。ピルトブルチニブを 1 日 1 回反復投与したときの蓄積率（AR_{AUC}）は 2.19 であった。ジゴキシン+ピルトブルチニブ反復併用投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 19.3 時間であった。

表 2.7.6.13-7. ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与時及び反復併用投与時のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（LOXO-BTK-20021 試験）

Matrix	Analyte	Parameter	200 mg LOXO-305 once + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 15)
Plasma	LOXO-305	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	48400 (16.3) [16]	189000 (25.8) [15]
		AUC_{tau} (h*ng/mL)	48600 (16.3) [16]	106000 (21.0) [15]
		C_{max} (ng/mL)	4330 (17.1) [16]	7530 (17.9) [15]
		CL_{ss}/F (L/h)	NC	1.89 (21.0) [15]
		T_{max} (h)	2.50 (1.00-3.00) [16]	2.50 (0.500-4.00) [15]
		MRT (h)	22.6 (18.7) [16]	30.5 (17.5) [15]
		AR_{AUC}	NC	2.19 (14.8) [15]
		$t_{1/2}$ (h)	NC	19.3 (16.9) [15]

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

AR_{AUC} = accumulation ratio base on AUC_{tau}; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over a dosing interval; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent systemic clearance (steady state); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); MRT = Mean residence time; N = number of subjects; n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration

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

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 12.

2.7.6.13.2.5 安全性

2.7.6.13.2.5.1 有害事象

治験期間中に 16 例中 5 例（31.3%）に 14 件の TEAE が報告された。このうち 1 例（6.3%）に報告された 7 件が治験薬との因果関係が否定できない TEAE と判断され、その内訳は、2 件がピルトブルチニブ及びジゴキシンとの因果関係が否定できない TEAE、5 件がジゴキシンとの因果関係が否定できない TEAE であった。TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。治験薬投与前に報告された熱傷（ピルトブルチニブ及びジゴキシンとの因果関係なし）に対して消毒薬及び殺菌薬の局所適用が必要となったのを除き、TEAE はすべて治療なしで消失した。医療機器使用部位紅斑の 1 例が石油由来のジェルの使用、血管確保部位血腫の 1 例が氷による冷却、及び鼻出血の 1 例が石油由来のジェルの使用を求めた。

1 例が頭痛及び視力障害の TEAE のため治験を中止した。治験担当医師により、頭痛はピルトブルチニブ及びジゴキシンとの因果関係が否定できないと判断され、視力障害はジゴキシンとの因果関係が否定できないと判断された。TEAE はすべて治験終了時までに消失した。

治験薬投与前に報告された有害事象を以下に示す。

- 1 例に 1 件の医療機器使用部位紅斑（15 日 6 時間 23 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の熱傷（28 日 2 時間 52 分持続）が報告された。

ジゴキシンを単独で単回投与した後（初回の朝投与）に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例にジゴキシンとの因果関係が否定できない悪心（10 分持続）、腹部膨満、下痢、及び鼓腸（各 1 日 2 時間持続）の 4 件の TEAE が報告された（前述の治験薬投与前に医療機器使用部位紅斑を発現した被験者と同じ被験者）。

ジゴキシンの単独での反復投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に医療機器使用部位損傷（ジゴキシンとの因果関係なし、8 日 8 時間 30 分持続）、医療機器使用部位そう痒感（ジゴキシンとの因果関係なし、2 日 21 時間持続）、及び医療機器使用部位紅斑（ジゴキシンとの因果関係なし、17 時間 30 分持続）の 3 件の TEAE が報告された。
- 1 例に斑状出血（ジゴキシンとの因果関係なし、1 日 14 時間 17 分持続）及び血管確保部位血腫（ジゴキシンとの因果関係なし、11 日 13 時間 45 分持続）の 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に 1 件の医療機器使用部位紅斑（ジゴキシンとの因果関係なし、4 日 2 時間 6 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の鼻出血（ジゴキシンとの因果関係なし、1 分持続）が報告された。

ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ反復併用投与中に報告された TEAE を以下に示す。

- 1 例に頭痛（ジゴキシン及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、2 日 7 時間 45 分持続）、腹部不快感（ジゴキシン及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できない、3 時間 45 分持続）、視力障害（ジゴキシンとの因果関係が否定できない、1 日 17 時間 30 分持続）の 3 件の TEAE が報告された（前述の治験薬投与前に医療機器使用部位紅斑を発現、並びにジゴキシン単独単回投与後に悪心、腹部膨満、下痢、及び鼓腸を発現した被験者と同じ被験者）。
  本被験者は頭痛及び視力障害のため治験を中止した。

本治験で発現した治験薬との因果関係を問わない又はピルトブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.6.13-8 に、ジゴキシン又はジゴキシンとピルトブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.13-9 に示す。

また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.13-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-8. 有害事象の要約：治験薬との因果関係を問わない、及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象（LOXO-BTK-20021 試験）

	0.25 mg digoxin alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	Overall (N = 16)
TEAEs			
Overall	5 (31.3%) [11]	1 (6.3%) [3]	5 (31.3%) [14]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (6.3%) [2]	1 (6.3%) [2]
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	5 (31.3%) [11]	1 (6.3%) [3]	5 (31.3%) [14]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs – LOXO-305			
Overall	---	1 (6.3%) [2]	1 (6.3%) [2]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (6.3%) [1]	1 (6.3%) [1]
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	1 (6.3%) [2]	1 (6.3%) [2]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)

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

The nS (%) [nE] statistics presented.

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

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

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

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

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

Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 13.

表 2.7.6.13-9. 有害事象の要約：ジゴキシン又はジゴキシンとピルトブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象（LOXO-BTK-20021 試験）

	0.25 mg digoxin alone (N = 16)	200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (N = 16)	Overall (N = 16)
Treatment-related TEAEs – Digoxin			
Overall	1 (6.3%) [4]	1 (6.3%) [1]	1 (6.3%) [5]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (6.3%) [1]	1 (6.3%) [1]
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	1 (6.3%) [4]	1 (6.3%) [1]	1 (6.3%) [5]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---
Treatment-related TEAEs – LOXO-305 and Digoxin			
Overall	---	1 (6.3%) [2]	1 (6.3%) [2]
Serious	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (6.3%) [1]	1 (6.3%) [1]
Leading to Death	---	---	---
Severity			
Grade 1	---	1 (6.3%) [2]	1 (6.3%) [2]
Grade 2	---	---	---
Grade 3	---	---	---
Grade 4	---	---	---
Grade 5	---	---	---

Treatment Sequence: 0.25 mg digoxin BID (D1) / 0.25 mg digoxin QD (D2-7) / 200 mg LOXO-305 QD + 0.25 mg digoxin QD (D8-16)
BID = twice daily; nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N× 100)
The nS (%) [nE] statistics presented.
Severity grades: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death related to adverse event
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0).
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that starts during or after the first dose, or starts prior to the first dose and increases in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment (LOXO-305, digoxin or digoxin + LOXO-305), as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Source: LOXO-BTK-20021 CSR, Table 14.

2.7.6.13.2.5.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.13.2.5.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.13.2.5.4　有害事象による投与中止

1 例にジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ反復併用投与中の Day 14 に視力障害及び頭痛の TEAE が認められた。これらの事象は、いずれも Grade 1（軽度）であった。治験担当医師により、視力障害はジゴキシンとの因果関係が否定できないと判断され、頭痛はジゴキシン及びピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。本被験者は、Day 14 に治験薬投与を中止し、Day 16 に早期中止時の手順を完了したうえで、治験を中止した。

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

臨床検査値、バイタルサイン（臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、又は体温）、安全性モニタリング用の血清中ジゴキシン濃度、及び身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

本治験期間中に Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）の 5.9～29.8 msec の範囲の持続的な短縮が認められた。この QTcF の短縮はジゴキシン単独投与時から認められ、ピルトブルチニブ併用投与時にも認められた。一方、各被験者の個々の値で、450 msec 超の QTcF、又は QTcF のベースラインからの 30 msec 超の増加は認められなかった。また、12 誘導心電図のパラメータの平均値又は個々の値、あるいは 12 誘導心電図の波形に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.13.3　結論

- ピルトブルチニブ単回併用投与及び反復併用投与により、ジゴキシンの AUC_{tau} はそれぞれ 17%及び 35%増加し、ジゴキシンの C_{max} はそれぞれ 51%及び 55%増加した。この結果から、ピルトブルチニブによる P-gp の輸送活性の阻害によるジゴキシン経口投与時のバイオアベイラビリティの増加が示唆された。
- ピルトブルチニブ反復併用投与により、ジゴキシンの CL_R は 12%低下した。この結果から、ピルトブルチニブ反復併用投与による P-gp の輸送活性の阻害によるジゴキシンの腎排泄の低下が示唆された。
- ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与及び反復併用投与の忍容性は、全般的に良好であった。ジゴキシン単独投与時と、ピルトブルチニブを単回併用投与及び反復併用投与したときのジゴキシン反復投与の忍容性に差はなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、すべて Grade 1（軽度）で、治験終了時までに治療を行うことなく消失した。本治験中に Grade 3（高度）の TEAE 又は重篤な有害事象は認められなかった。
- ジゴキシン反復投与下でのピルトブルチニブ単回併用投与及び反復併用投与では、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.14　J2N-MC-JZNW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.6 項）

2.7.6.14.1　試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブの単回及び反復経口投与が、breast cancer resistance protein（BCRP）の輸送活性に及ぼす影響を評価すること。

＜副次目的＞

- 健康被験者を対象として、ピルトブルチニブとロスバスタチンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象に、ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与が、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 1 相、固定投与順、非盲検試験であった。

治験薬の投与開始日（Day 1）の 42 日前から 14 日前までの間にスクリーニングを実施した。被験者は、投与開始日の前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、以下の治験薬投与を受けた。

＜Day 1＞

ロスバスタチン 20 mg を単独で経口投与した。

＜Day 6＞

ロスバスタチン 20 mg をピルトブルチニブ 200 mg とともに経口投与した。

＜Day 7～12＞

ピルトブルチニブ 200 mg を単独で 1 日 1 回経口投与した。

＜Day 13＞

ロスバスタチン 20 mg をピルトブルチニブ 200 mg とともに経口投与した。

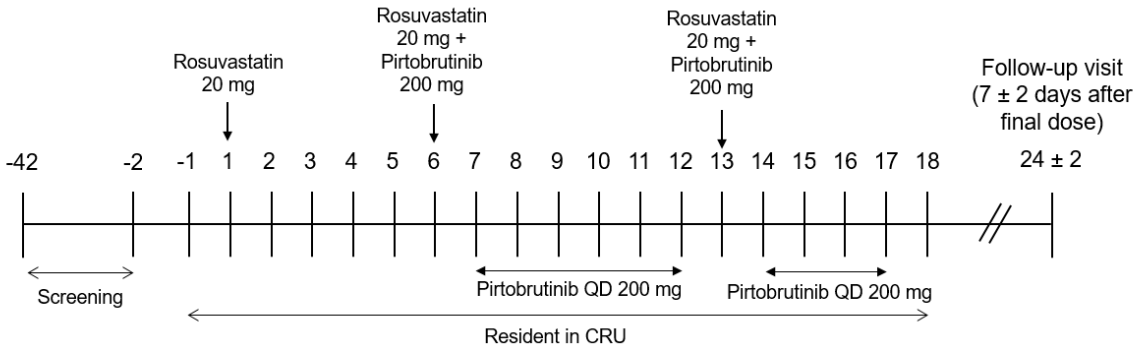
＜Day 14～17＞

ピルトブルチニブ 200 mg を単独で 1 日 1 回経口投与した。

被験者は、Day 18 に退院し、治験薬の最終投与の 7 日（±2 日）後に追跡調査のために来院した。

事前に定めた評価時点で、薬物動態用の血液検体採取、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、心電図、及び有害事象の確認を含む安全性評価を実施した。

本治験の治験スキームを図 2.7.6.14-1 に示す。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; QD = once daily
Screening should not occur less than 14 days prior to enrollment (Day 1), in order to allow sufficient time to receive genotyping results

図 2.7.6.14-1.　治験スキーム（J2N-MC-JZNW 試験）

評価期間

スクリーニング期間：約 41 日（Day −42～Day −2［Day −42～Day −14 にスクリーニング実施］）

入院期間：19 日（Day −1～Day 18）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 68 日

被験者数

計画例数：約 36 例

投与例数：32 例（計画されたすべての投与の実施例数：30 例）

完了例数：28 例

被験者数設定根拠

本治験では、28 例以上の評価可能な被験者を確保するため、約 36 例の被験者の組入れを計画した。

28 例の評価可能な被験者数は、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数［coefficient of variation：CV］を 25.1%、予想される平均値の比を 1.05 と仮定した場合に、C_{max} 及び AUC について、ロスバスタチンの単独投与時に対するピルトブルチニブ併用投与時の幾何

平均値の比の 90%信頼区間がいずれも 80%から 125%の範囲内になることを約 80%の検出力で検出できる。被験者内 CV は、先に実施された試験で得られたロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の CV のうち大きな方の値を用いた。

主な選択基準

年齢 18～64 歳、健康な男性及び女性で、スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18.0～32.0 kg/m2、かつ体重が 50 kg 以上である者を対象とした。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

Day 6 及び Day 13 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）をロスバスタチン 20 mg とともに経口投与した。また、Day 7～12 及び Day 14～17 にピルトブルチニブ 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を単独で 1 日 1 回経口投与した。

＜ロスバスタチン＞

Day 1 にロスバスタチン 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）を単独で経口投与した。また、Day 6 及び Day 13 にロスバスタチン 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）をピルトブルチニブ 200 mg とともに経口投与した。

評価項目

＜薬物動態＞

血漿中ロスバスタチン濃度測定用の血液検体は、Day 1、Day 6、及び Day 13 の投与前（10 分以内）、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、及び 120 時間に採取した。また、Day 9～15 の投与前にも血液検体を採取した。

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、Day 6～17 の投与前（10 分以内）、及び Day 18 に採取した。

ノンコンパートメント法により、血漿中ロスバスタチン濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最終定量可能時点から無限時間まで外挿した曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（CL/F）
- 終末相の見かけの分布容積（V_z/F）
- 定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）

血漿中ピルトブルチニブ濃度に基づく薬物動態パラメータは算出せず、血漿中ピルトブルチニブ濃度のトラフ濃度を要約した。

＜安全性＞

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

解析方法

＜薬物動態＞

1 回以上のロスバスタチン投与を受け、評価可能な薬物動態データが得られたすべての被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。薬物動態を評価する分析物の t_{max} の 2 倍の時点より前に有害事象として嘔吐が発現した被験者は、薬物動態の記述統計量及び統計解析から除外した。

ロスバスタチンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を要約した。

ピルトブルチニブ単回投与（Day 6）及び 1 日 1 回反復投与（Day 13）によるロスバスタチンの薬物動態に対する薬物相互作用を検討するため、Day 6 及び Day 13 のロスバスタチンの薬物動態パラメータをロスバスタチン単独投与時（Day 1）と比較した。

対数変換したロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を線形混合効果モデルにより解析した。モデルには投与条件を固定効果、被験者を変量効果として含めた。投与条件は、ピルトブルチニブ単回投与下又は反復投与下でのロスバスタチン併用投与、あるいはロスバスタチン単独投与とした。

C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について、投与条件ごとの最小二乗平均値、以下の単独投与と併用投与の間の最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を算出した。

- 「ピルトブルチニブ 200 mg 単回投与とロスバスタチン 20 mg の併用投与（Day 6）」－「ロスバスタチン 20 mg 単独投与（Day 1）」
- 「ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でのロスバスタチン 20 mg の併用投与（Day 13）」－「ロスバスタチン 20 mg 単独投与（Day 1）」

最小二乗平均値の差、及び差の 90%信頼区間を元のスケールに逆変換して幾何平均値、幾何平均値の比、及び比の 90%信頼区間を算出した。

t_{max} は Wilcoxon の符号付き順位検定により解析した。以下の単独投与と併用投与の間の差の中央値、90%信頼区間、及び p 値を算出した。

- 「ピルトブルチニブ 200 mg 単回投与とロスバスタチン 20 mg の併用投与（Day 6）」－「ロスバスタチン 20 mg 単独投与（Day 1）」
- 「ピルトブルチニブ 200 mg 反復投与下でのロスバスタチン 20 mg の併用投与（Day 13）」－「ロスバスタチン 20 mg 単独投与（Day 1）」

＜安全性＞

1 回以上のロスバスタチンの投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

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

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

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

臨床検査値は、検査項目及び評価時点ごとの結果をベースラインからの変化量とともに要約した。

バイタルサインは、評価時点ごとの結果をベースラインからの変化量とともに要約した。

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

32例の被験者が本治験に組み入れられた。32例中30例が計画されたすべての治験薬投与を受け、28例が治験を完了した。治験完了例以外の4例のうち、1例はDay 15の投与後に治験を中止し、1例はDay 8の投与後に治験を中止した。両被験者は、それぞれの中止時（Day 15及びDay 8）までのすべての治験薬投与を受けた。他の2例は計画されたすべての治験薬投与を受けたが、追跡調査時に来院しなかった。

2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団

32例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.14.2.2 被験者背景

本治験に組入れられた被験者（32例）は、男性27例（84.4%）及び女性5例（15.6%）であった。スクリーニング時の被験者の年齢の範囲は23～64歳、BMIの範囲は22.6～31.9 kg/m^2、体重の範囲は56.4～108.8 kgであった。

本治験の被験者の人口統計学的特性を表2.7.6.14-1に示す。

表 2.7.6.14-1. 被験者の人口統計学的特性（J2N-MC-JZNW 試験）

Population: Safety population

		Overall
Number of participants studied		32
Age (years)	Mean (SD)	44.6 (10.6)
	Median (Range)	46.0 (23 - 64)
Sex (number)	Male	27 (84.4%)
	Female	5 (15.6%)
Ethnicity (number)	Not Hispanic or Latino	26 (81.3%)
	Hispanic or Latino	6 (18.8%)
Race (number)	Black or African American	15 (46.9%)
	White	15 (46.9%)
	Multiple	2 (6.3%)
Site ID (number)	52950	15 (46.9%)
	80340	17 (53.1%)
Weight (kg)	Mean (SD)	83.09 (13.84)
	Median (Range)	78.95 (56.4 - 108.8)
Height (cm)	Mean (SD)	175.46 (9.98)
	Median (Range)	176.60 (152.3 - 195.
Body mass index (kg/m^2)	Mean (SD)	26.83 (2.50)
	Median (Range)	26.40 (22.6 - 31.9)

Abbreviations: SD = standard deviation

Page 1 of 1
Source: J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW.4.1.

2.7.6.14.2.3　薬物動態

2.7.6.14.2.3.1　ロスバスタチンの薬物動態

ロスバスタチン単独投与時、及びロスバスタチンとピルトブルチニブの併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.14-2 に示す。また、ロスバスタチン単独投与時、及びロスバスタチンとピルトブルチニブの併用投与時の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.14-3 に示す。

ピルトブルチニブ 200 mg との併用投与時（Day 6 及び Day 13）のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、ロスバスタチン単独投与時（Day 1）と比較して、統計学的に有意に増加した（最小二乗幾何平均値の比：2.18～2.46、いずれも $p<0.0001$）。最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を上回った。

ロスバスタチン単独投与時（Day 1）と、ピルトブルチニブ 200 mg との併用投与時（Day 6 及び Day 13）のロスバスタチンの t_{max} の差の中央値の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。しかし、Day 6 及び Day 13 で t_{max} が短縮した被験者の割合は高く、Day 6 及び Day 13 での t_{max} の短縮の程度は、Day 6 及び Day 13 での t_{max} の延長の程度よりも大きい傾向であった。t_{max} の Wilcoxon の符号付き順位検定による p 値は、Day 6 が 0.0306、Day 13 が 0.0764 であった。ロスバスタチン単独投与時（Day 1）とピルトブルチニブとの併用投与時（Day 6 及び Day 13）の t_{max} の中央値の差は、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

血漿中ロスバスタチン濃度は、t_{max} 時点以降、おおむね二相性で低下した。ロスバスタチン単独投与時（Day 1）とピルトブルチニブとの併用投与時（Day 6 及び Day 13）の個々の被験者のロスバスタチンの $t_{1/2}$ の範囲には、重なりが見られた（全体での $t_{1/2}$ の最小値～最大値：3.02～42.7 時間）。

ロスバスタチンをピルトブルチニブの単回投与（Day 6）又は反復投与（Day 13）の条件下で併用投与したときのロスバスタチンの t_{max} の中央値、並びに C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、及び $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ同様であった。このことから、ピルトブルチニブの併用投与によるロスバスタチンの薬物動態への影響には、BCRP 阻害に対するピルトブルチニブ反復投与による時間依存性を含む変化がないことが示唆された。

ロスバスタチンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の被験者間変動（幾何 CV%）は、ロスバスタチン単独投与時では 44%～56%、ピルトブルチニブとの併用投与時では 40%～51%であった。

このことから、ピルトブルチニブの併用投与によるロスバスタチンの薬物動態への影響には、BCRP 阻害に対する時間依存性を含むピルトブルチニブ反復投与による影響はないことが示唆された。

表 2.7.6.14-2. ロスバスタチン単独投与時、及びロスバスタチンとピルトブルチニブの併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（J2N-MC-JZNW 試験）

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin for Study J2N-MC-JZNW

Population: Pharmacokinetic population

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]		
Parameter	20 mg rosuvastatin (Day 1) (N=32)	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (N=32)	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (N=31)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	76.0 (48%) [31]	176 (42%) [31]	193 (41%) [30]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	88.2 (44%) [30]	189 (41%) [31]	207 (40%) [30]
%AUC(tlast-∞) (%)	10.7 (44%) [30]	6.03 (47%) [31]	5.96 (46%) [30]
Cmax (ng/mL)	9.45 (56%) [31]	23.0 (51%) [31]	23.0 (49%) [30]
tmax (h)#	5.00 (0.50-6.00) [31]	2.55 (0.98-5.00) [31]	3.00 (0.52-6.00) [30]
t1/2 (h)~	8.21 (3.02-39.8) [30]	10.2 (4.96-38.3) [31]	10.7 (6.15-42.7) [30]
CL/F (L/h)	227 (44%) [30]	106 (41%) [31]	96.8 (40%) [30]
Vz/F (L)	2690 (62%) [30]	1560 (49%) [31]	1490 (43%) [30]
Vss/F (L)	2530 (55%) [30]	1190 (48%) [31]	1160 (40%) [30]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Page 1 of 1
Source: J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW.5.4.

表 2.7.6.14-3. ロスバスタチン単独投与時、及びロスバスタチンとピルトブルチニブの併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果（J2N-MC-JZNW 試験）

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin for Study J2N-MC-JZNW

Population: Pharmacokinetic population

Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSM (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper) [P-value]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	30	86.6		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	189	2.18	(2.00, 2.37) [<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	208	2.40	(2.21, 2.62) [<.0001]
Cmax (ng/mL)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	9.45		
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	23.0	2.43	(2.18, 2.71) [<.0001]
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	23.2	2.46	(2.20, 2.75) [<.0001]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect and treatment as a fixed effect. The GLSM is analyzed using the procedure PROC MIXED

Page 1 of 2
Source: J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW.5.5.

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin for Study J2N-MC-JZNW

Population: Pharmacokinetic population

Parameter	Treatment	n	Median	Median of Differences (Test - Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	31	5.00			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (Test)	31	2.55	-0.50	(-1.00, 0.00)	0.0306
	20 mg rosuvastatin (Day 1) (Reference)	30	5.00			
	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (Test)	30	3.00	-0.48	(-1.97, 0.00)	0.0764

Abbreviations: n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Page 2 of 2
Source: J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW.5.5.

2.7.6.14.2.3.2　ピルトブルチニブの薬物動態

血漿中ピルトブルチニブのトラフ濃度の幾何平均値から、血漿中ピルトブルチニブ濃度はDay 13（ピルトブルチニブ反復投与下でのロスバスタチン併用投与時点）までに定常状態に達することが示された。

2.7.6.14.2.4　安全性

2.7.6.14.2.4.1　有害事象

ロスバスタチン 20 mg 単独投与後、32 例中 3 例（9.4%）に 8 件の TEAE が報告された。Day 6 のロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg の併用投与後、32 例中 2 例（6.3%）に 2 件の TEAE が報告された。Day 13 のロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg の併用投与後には TEAE の報告はなかった。

Day 7～12 のピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中、32 例中 6 例（18.8%）に 9 件の TEAE が報告された。また、Day 14～17 のピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中、31 例中 3 例（9.7%）に 5 件の TEAE が報告された。

3 例以上に報告された治験薬との因果関係を問わない TEAE を以下に示す。

- 点状出血：5 例（15.6%）5 件
  - ロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg 併用投与後（Day 6）：1 例（3.1%）1 件
  - ピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中（Day 7～12）：3 例（9.4%）3 件
  - ピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中（Day 14～17）：1 例（3.2%）1 件
- 頭痛：4 例（12.5%）5 件
  - ロスバスタチン 20 mg 単独投与後（Day 1）：3 例（9.4%）4 件
  - ピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中（Day 7～12）：1 例（3.1%）1 件

点状出血は、いずれも重症度が軽度で、併用薬の使用なく消失した。点状出血は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。点状出血は、それぞれの被験者の直近の投与の約 9～24 時間後に発現し、約 13 時間後から 14 日後に消失した。発現部位は、右腕、顔、下肢、胸部、両腕、及び眼瞼であった。Day 17 に点状出血が認められた 1 例では、Day 15 及び追跡調査の Day 22 に血小板数の低値が認められたが、Day 18 の血小板数は基準値範囲内であった。

ピルトブルチニブ 200 mg 1 日 1 回反復投与中、2 例（6.3%）に 2 件の消化不良が報告された。1 件は Day 7、他の 1 件は Day 16 に報告された事象であった。これらの消化不良は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

TEAE は、すべて重症度が軽度で、治験終了時までに消失した。

TEAE の大部分（70.1%）は、処置なく自然消失した。5 例（15.6%）では、4 件の頭痛、1 件の背部痛、及び 1 件の筋肉痛に対してパラセタモールの使用が必要であった。また、1 例（3.1%）では、便秘に対して緩下剤（Prunus spp.）の使用が必要であった。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.14-4 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.14-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-4. 有害事象の要約（J2N-MC-JZNW 試験）

	Number of events [number of participants with events] (Percentage of participants with events)				
	20 mg rosuvastatin (Day 1) (N = 32)	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 6) (N = 32)	200 mg pirtobrutinib QD (Days 7 to 12) (N = 32)	20 mg rosuvastatin + 200 mg pirtobrutinib (Day 13) (N = 31)	200 mg pirtobrutinib QD (Days 14 to 17) (N = 31)
All TEAEs	8 [3] (9.4%)	2 [2] (6.3%)	9 [6] (18.8%)	0	5 [3] (9.7%)
Mild	8 [3] (9.4%)	2 [2] (6.3%)	9 [6] (18.8%)	0	5 [3] (9.7%)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Treatment-related AEs	0	2 [2] (6.3%)	4 [4] (12.5%)	0	2 [2] (6.5%)
Fatal AEs	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0	1 [1] (3.2%)

Abbreviations: AE = adverse event; QD = once daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: J2N-MC-JZNW CSR, Table JZNW.5.1.

2.7.6.14.2.4.2 死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.14.2.4.3 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.14.2.4.4 有害事象による投与中止

1 例で Day 15 のピルトブルチニブ 200 mg 投与の約 8 時間後に軽度の嘔吐が認められた。本被験者の予定された治験手順を中断し、Day 16 及び Day 17 のピルトブルチニブ 200 mg 投与を行わなかった。本被験者は、Day 25 に治験を中止した。嘔吐は間欠的で、併用薬を使用することなく約 10 日後に消失した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

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

1 例の Day 15 及び追跡調査の Day 22 時点での血小板数（それぞれ 137×10^9/L 及び 133×10^9/L）が基準範囲（$140〜400 \times 10^9$/L）の下限を下回った。本被験者の Day 18 の血小板数（141×10^9/L）は、基準範囲内であった。本被験者では、Day 17 に点状出血の TEAE が認められた。

他の 1 例では、Day 13 のクレアチンキナーゼ値（896 U/L）が基準範囲（49〜439 U/L）の上限を上回った。また、Day 13 に実施した再検査（1080 U/L）、Day 15（1785 U/L）、Day 15 の再検

査（1596 U/L）、及び Day 18（485 U/L）のクレアチンキナーゼ値も基準範囲の上限を上回った。本被験者のクレアチンキナーゼ値は追跡調査時（238 U/L）に基準範囲に回復した。また、本被験者のクレアチニン値は、すべての評価時点で基準範囲（67.18～112.27 µmol/L）の上限を上回った。本被験者のクレアチニン値は Day 1 の投与前の 114.92 µmol/L が最も低く、Day 8 及び Day 15 の 129.06 µmol/L が最も高かった。クレアチンキナーゼ及びクレアチニンの高値は、治験担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された。

他の臨床検査値に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

また、バイタルサイン、身体所見などに臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.14.3　結論

- ロスバスタチンとピルトブルチニブの併用投与時のロスバスタチンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ロスバスタチン単独投与時と比較して、統計学的に有意に増加した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のロスバスタチン単独投与時に対するピルトブルチニブ併用投与時の最小二乗幾何平均値の比は 2.18～2.46 の範囲であった。
- ピルトブルチニブの単回投与又は反復投与の条件下で、ロスバスタチンを併用投与したときのロスバスタチンの曝露量は同様であった。
- 本治験での条件下での様々なロスバスタチン投与及びピルトブルチニブ投与での安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。最も多く認められた TEAE は、頭痛及び点状出血であった。TEAE は、いずれも重症度が軽度で、治験終了時までに消失した。

2.7.6.15 LOXO-BTK-20011 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項）

2.7.6.15.1 試験概要

標題

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

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

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

開発の相

第 1 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者を対象に、臨床用量より高用量のピルトブルチニブの単回経口投与が心拍数（heart rate：HR）で補正した QT（QTc）間隔に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。

＜副次目的＞

- 健康被験者を対象に、臨床用量より高用量のピルトブルチニブの単回経口投与が QTc 間隔以外の心電図パラメータ（HR、PR 間隔、及び QRS 間隔）及び T 波形の変化に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- 健康被験者を対象に、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を用いて、QTc 間隔に及ぼすわずかな影響を検出できる分析感度を評価すること。
- 健康被験者に臨床用量より高用量のピルトブルチニブを単回経口投与したときの薬物動態を評価すること。
- 健康被験者に臨床用量より高用量のピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、単回投与、無作為化、部分的二重盲検（ピルトブルチニブとプラセボの二重盲検、モキシフロキサシンは非盲検）、プラセボ及び陽性対照、3 期クロスオーバー試験であった。

3 期の投与期に、以下の 3 種類の治験薬を無作為割付された投与順序に従って単回経口投与した（表 2.7.6.15-1）。

- 投与 A：ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与

- 投与 B：ピルトブルチニブのプラセボ単回経口投与
- 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与

被験者は 6 種類の投与順序のいずれかに無作為割付され、A、B、及び C の各 1 回の投与を受けた。各期の投与間の休薬期間は 10 日以上とした。

表 2.7.6.15-1.　治験薬の投与順序（LOXO-BTK-20011 試験）

		Treatment Period		
		1	**2**	**3**
Treatment Sequence	1	A	B	C
	2	B	C	A
	3	C	A	B
	4	A	C	B
	5	C	B	A
	6	B	A	C

Abbreviations: LOXO-305 = pirtobrutinib; Treatment A = 900 mg LOXO-305; Treatment B = 900 mg LOXO-305 matched placebo; Treatment C = 400 mg moxifloxacin.

ピルトブルチニブ投与（投与 A）及びプラセボ投与（投与 B）では、血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体を投与後 96 時間まで採取した。モキシフロキサシン投与（投与 C）では、血漿中モキシフロキサシン濃度測定用の血液検体を投与後 24 時間まで採取した。

ピルトブルチニブ投与（投与 A）では、投与後 96 時間までの血液検体の血漿中ピルトブルチニブ濃度の測定を行った。プラセボ投与（投与 B）では、投与後 2 時間時点の血液検体のみ血漿中ピルトブルチニブ濃度の測定を行った。モキシフロキサシン投与（投与 C）では、投与後 24 時間までの血液検体の血漿中モキシフロキサシン濃度の測定を行った。

すべての投与（投与 A、B、及び C）で、投与後 24 時間まで 12 誘導ホルター心電図により血行動態のデータを収集した。

評価期間

スクリーニング期間：約 28 日（Day −29～Day −2）

入院期間：最長 34 日（Day −1～Day 33）

スクリーニングから追跡調査までの期間：最長 71 日

被験者数

計画例数：合計 30 例（各投与順序 5 例）

投与例数：合計 31 例

完了例数：合計 30 例

被験者数設定根拠

本治験では 3 種類の投与をすべて完了した 24 例以上の評価可能例を確保するため、合計 30 例（各投与順序 5 例）を組み入れることとした。24 例の評価可能例によって、本治験のピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値時点での、モデル予測された QTc 間隔のベースラインからの変化量

のプラセボとの差（ΔΔQTc）の両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を超えないこと、すなわち、臨床上得られる血漿中濃度で 10 msec を超える QTc 延長がないことを 90%以上の検出力で検出できると考えられた。検出力の計算には対応のある t 検定を用い、片側の有意水準を 5%、ピルトブルチニブの QTc 延長の影響を 3 msec、並びにピルトブルチニブ及びプラセボの QTc 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTc）の標準偏差を 8 msec と仮定して算出した。

主な選択基準

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

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

- 投与 A：ピルトブルチニブ 900 mg（25 mg 錠を 36 錠：4 錠ずつカプセルにまとめて 9 カプセル）を単回経口投与した。
- 投与 B：ピルトブルチニブ 900 mg に対応したプラセボ（9 カプセル）を単回投与した。
- 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与した。

投与 A、B、及び C ともに、投与は 8 時間以上の絶食下で実施し、投与後 6 時間は絶食とした。

評価項目

＜心臓力学＞

12 誘導ホルター心電図モニタリングで、以下のパラメータを評価した。

- QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTc）
- Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）
- HR のベースラインからの変化量（ΔHR）
- PR 間隔のベースラインからの変化量（ΔPR）
- QRS 間隔のベースラインからの変化量（ΔQRS）
- HR のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔHR）
- PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔPR）
- QRS 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQRS）
- T 波形及び U 波発現の治験薬の投与に関連した変化の発現割合

＜薬物動態＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度測定用の血液検体は、ピルトブルチニブ投与前 30 分、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8.5、12、24、48、72、及び 96 時間に採取した。

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

- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）

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

また、血漿中モキシフロキサシン濃度測定用の血液検体は、モキシフロキサシン投与前 30 分、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8.5、12、及び 24 時間に採取した。投与後 24 時間までの血漿中モキシフロキサシン濃度を評価した。

＜安全性＞

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

解析方法

＜心臓力学＞

血漿中ピルトブルチニブ濃度と ΔQTcF の関係を線形混合効果モデルにより評価した。モデルには、ΔQTcF を従属変数、血漿中ピルトブルチニブ濃度（プラセボの場合は 0）を説明変数、centered baseline QTc（各被験者のベースライン QTc と同じ投与期の全被験者のベースライン QTc の平均値の差）を追加の共変量、投与群（実薬=1 又はプラセボ=0）、及び時間（投与後の評価時点）を固定効果とし、被験者の切片及び傾きに変量効果を考慮した。定量下限未満の血漿中濃度、及びプラセボ投与時の血漿中濃度は 0 とした。

変量効果には無構造の共分散行列を指定した。血漿中濃度を適切に再スケールしても推定が収束しない場合、傾き及び切片の変量効果をこの順序で収束するまで削除した。固定効果の推定の自由度は Kenward-Roger 法を用いた。モデルにより、傾き（血漿中ピルトブルチニブ濃度の回帰パラメータ）、並びに投与効果（実薬とプラセボの差と定義）の切片の推定値及び両側 90%信頼区間を示した。時間効果の推定値は自由度及び標準誤差とともに示した。

実薬群の被験者の個々の C_{max} の幾何平均値を決定した。このピルトブルチニブの C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTc の予測値及び両側 90%信頼区間（傾きの母集団平均推定値×C_{max} の幾何平均値＋投与効果の切片）を算出した。臨床上得られる血漿中ピルトブルチニブ濃度での、ΔΔQTc の予測効果の両側 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった場合、陽性対照により QT 延長が確認できる条件下において、ピルトブルチニブ投与は、観察された血漿中濃度の範囲内で臨床的に問題となる QTc 延長を引き起こさないと結論付けることとした。

線形を仮定して適用したモデルの適格性を評価するため、モデル推定による集団の時間効果で調整した ΔQTc の観測値を用いた。個々のプラセボで調整した ΔQTci,k（ΔΔQTci,k）は、実薬又はプラセボを投与した被験者「i」の評価時点「k」での ΔQTc の観測値と評価時点「k」でのモデ

ル推定による集団のプラセボ効果（すなわち時間効果）の差となる。観測された血漿中ピルトブルチニブ濃度の十分位点のプロットを作成し、各位ごとに血漿中濃度の中央値時点で、プラセボで調整した ΔQTc（ΔΔQTc）の平均値及び 90%信頼区間を算出した。線形モデルの適合性を評価し、濃度－反応関係を目視するため、モデル予測の ΔΔQTc の回帰直線を加えた。また、目視的及びモデル適合による探索的解析として、遅発効果（ヒステリシス効果）の評価及び薬力学モデル（線形又は非線形）の選択の妥当性の評価を含めた。

＜薬物動態＞

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

血漿中濃度（ピルトブルチニブ及びモキシフロキサシン）及び薬物動態パラメータ（ピルトブルチニブ）を投与群ごとに要約した。ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［coefficient of variation：CV］、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV）を算出した。

＜安全性＞

1 回以上の治験薬（ピルトブルチニブ、モキシフロキサシン、又はプラセボ）投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて分類した。

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

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

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

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

2.7.6.15.2　試験成績

2.7.6.15.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.15.2.1.1　被験者の内訳

本治験では 31 例が治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、30 例が治験を完了した。1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加の TEAE のため、治験を中止した。

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-2. 被験者の内訳（LOXO-BTK-20011 試験）

	ABC (N = 5)	BCA (N = 6)	CAB (N = 5)	ACB (N = 5)	CBA (N = 5)	BAC (N = 5)	Overall (N = 31)
Received 1 Dose of LOXO-305	5	5	5	5	5	5	30
Received 1 Dose of LOXO-305 Matched Placebo	5	6	5	5	5	5	31
Received 1 Dose of Moxifloxacin	5	5	5	5	5	5	30
Completed the Study	5 (100%)	5 (83.3%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	30 (96.8%)
Discontinued the Study	---	---	---	---	---	---	---
Adverse Event	---	1 (16.7%)	---	---	---	---	1 (3.2%)
Withdrawal by Subject	---	---	---	---	---	---	---
Physician Decision	---	---	---	---	---	---	---
Lost to Follow-up	---	---	---	---	---	---	---
Study Terminated by Sponsor	---	---	---	---	---	---	---
Death	---	---	---	---	---	---	---
Protocol Deviation	---	---	---	---	---	---	---
Pregnancy	---	---	---	---	---	---	---
Other	---	---	---	---	---	---	---

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Treatments: A = 900 mg LOXO-305; B = LOXO-305 Matched Placebo; C = 400 mg Moxifloxacin
For 'Screened', 'Received 1 Dose of LOXO 305', and 'Received 1 Dose of Moxifloxacin' categories, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Table 7.

2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団

31 例全例を安全性解析対象集団に含めた。また、ピルトブルチニブ投与又はモキシフロキサシン投与を受け、1 時点以上のピルトブルチニブ又はモキシフロキサシンの定量可能な薬物動態用検体を有し、1 つ以上の薬物動態パラメータが算出できた 30 例を薬物動態解析対象集団に含めた。

2.7.6.15.2.2 被験者背景

男性 24 例（77.4%）及び女性 7 例（22.6%）の被験者が本治験に組入れられた。被験者の平均年齢は 36.7 歳、BMI の平均値は 28.00 kg/m^2 であった。31 例中、黒人又はアフリカ系アメリカ人及び白人がいずれも 14 例であった。各投与順序に割付られた被験者の平均年齢及び BMI は同様であった。

本治験に組入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-3 に示す。

表 2.7.6.15-3.　被験者の人口統計学的特性（LOXO-BTK-20011 試験）

Demographic	ABC (N=5)	BCA (N=6)	CAB (N=5)	ACB (N=5)	CBA (N=5)	BAC (N=5)	Overall (N=31)
Age (years)	35.0 (9.87)	39.0 (8.81)	37.8 (7.95)	35.6 (7.86)	34.4 (6.77)	38.2 (10.01)	36.7 (8.08)
Sex							
Male	4 (80.0%)	4 (66.7%)	3 (60.0%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (60.0%)	24 (77.4%)
Female	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	---	---	2 (40.0%)	7 (22.6%)
Race							
Black or African American	4 (80.0%)	4 (66.7%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	14 (45.2%)
White	---	2 (33.3%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	14 (45.2%)
American Indian or Alaska Native	---	---	---	1 (20.0%)	---	---	1 (3.2%)
Asian	1 (20.0%)	---	---	---	---	---	1 (3.2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	---	---	1 (20.0%)	---	1 (3.2%)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	1 (20.0%)	---	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	8 (25.8%)
Not Hispanic or Latino	4 (80.0%)	6 (100%)	4 (80.0%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	2 (40.0%)	23 (74.2%)
Height (cm)	173.60 (8.580)	170.90 (8.530)	171.00 (11.340)	174.90 (5.090)	178.30 (7.670)	168.60 (7.320)	172.80 (8.220)
Body Weight (kg)	83.20 (14.060)	85.00 (6.680)	77.80 (14.020)	86.70 (9.510)	91.00 (14.700)	80.10 (11.680)	84.00 (11.740)
Body Mass Index (kg/m^2)	27.50 (3.450)	29.10 (1.690)	26.40 (2.480)	28.30 (1.700)	28.50 (2.920)	28.10 (2.240)	28.00 (2.420)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Treatments: A = 900 mg LOXO-305; B = LOXO-305 Matched Placebo; C = 400 mg Moxifloxacin
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Table 8.

2.7.6.15.2.3 曝露状況

30 例がピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与、プラセボ単回経口投与、及びモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を受け、治験を完了した。

ALT 増加及び AST 増加の TEAE のため治験を中止した 1 例は、プラセボ単回経口投与のみを受けた。

2.7.6.15.2.4 薬物動態

2.7.6.15.2.4.1 ピルトブルチニブの薬物動態

ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.15-4 に示す。

ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後、ピルトブルチニブは吸収され、t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 4.01 時間（3.00～24.0 時間）であった。C_{max} 到達後、ピルトブルチニブは消失し、$t_{1/2}$ の平均値は 23.0 時間であった。

ピルトブルチニブの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 480,000 h*ng/mL、C_{max} の幾何平均値は 14300 ng/mL であった。

表 2.7.6.15-4. ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約（LOXO-BTK-20011 試験）

Parameter	900 mg LOXO-305 (N = 30)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	229000 (17.5) [30]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	452000 (20.7) [30]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	480000 (21.4) [30]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	5.41 (42.0) [30]
C_{max} (ng/mL)	14300 (23.1) [30]
t_{max} (h)	4.01 (3.00-24.0) [30]
$t_{1/2}$ (h)	23.0 (14.5) [30]
CL/F (L/h)	1.88 (21.4) [30]
V_z/F (L)	62.1 (22.5) [30]
MRT_{inf} (h)	33.6 (14.6) [30]

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration (t_{last}); AUC_{0-24} = area under the concentration time curve from hour 0 to 24 hours postdose; CL/F = apparent systematic clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; MRT_{inf} = mean residence time (based on AUC_{0-inf}); $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage extrapolation for AUC_{0-inf}

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} median (min-max) [n] statistics presented.
Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Table 9.

2.7.6.15.2.4.2 モキシフロキサシンの薬物動態

大部分の被験者で、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後 0.5 時間までに血漿中モキシフロキサシン濃度が定量可能となった。血漿中モキシフロキサシン濃度は、投与後 2～3 時間の間

に最高値に達した。投与後 2 時間及び 3 時間の血漿中モキシフロキサシン濃度の幾何平均値は 1450 及び 1470 ng/mL であり、投与後 24 時間で 374 ng/mL であった。

モキシフロキサシンの薬物動態パラメータは算出しなかった。

2.7.6.15.2.5　心臓力学解析

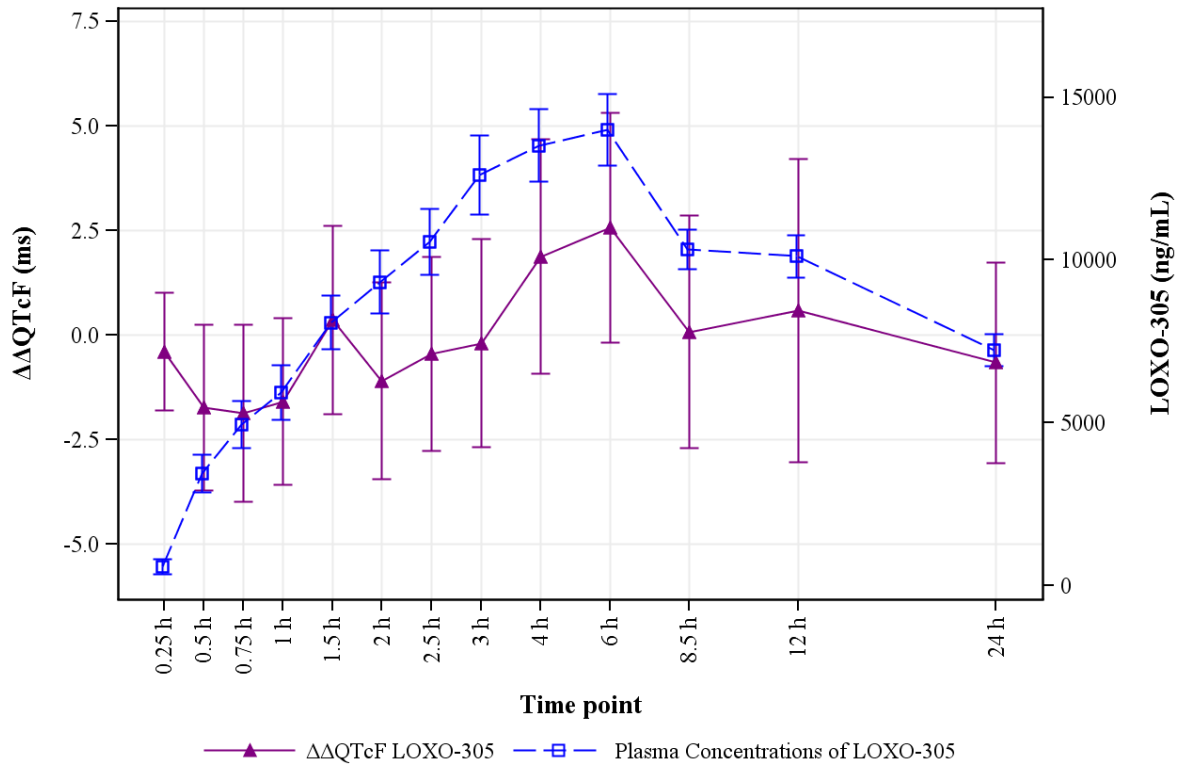
2.7.6.15.2.5.1　ベースライン時の心電図パラメータ

各投与期のベースラインデータとして、ピルトブルチニブ投与期及びプラセボ投与期では各 30 例、モキシフロキサシン投与期では 29 例からのデータが得られた。各投与期のベースラインの心電図パラメータの平均値は、HR が 60.8～62.1 bpm、QTcF が 395.6～399.0 msec、PR が 148.6～151.5 msec、及び QRS が 106.8～107.0 msec で、健康被験者集団で予想される範囲内であった。

2.7.6.15.2.5.2　ヒステリシス効果の評価

血漿中ピルトブルチニブ濃度の推移と投与後の各評価時点での ΔΔQTcF を図 2.7.6.15-1 に示す。

ΔΔQTcF を指標とした QTc に対する最大効果時点は投与後 6 時間であった。QTc に対する最大効果時点は、平均血漿中濃度推移の t_{max} と一致し、ヒステリシス効果は認められなかった。



Abbreviations: CI = confidence interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF.
Error bars for ΔΔQTcF are 90% CI from by-timepoint statistical modeling while the error bars for concentration are 90% CI from descriptive statistics.
Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 5.

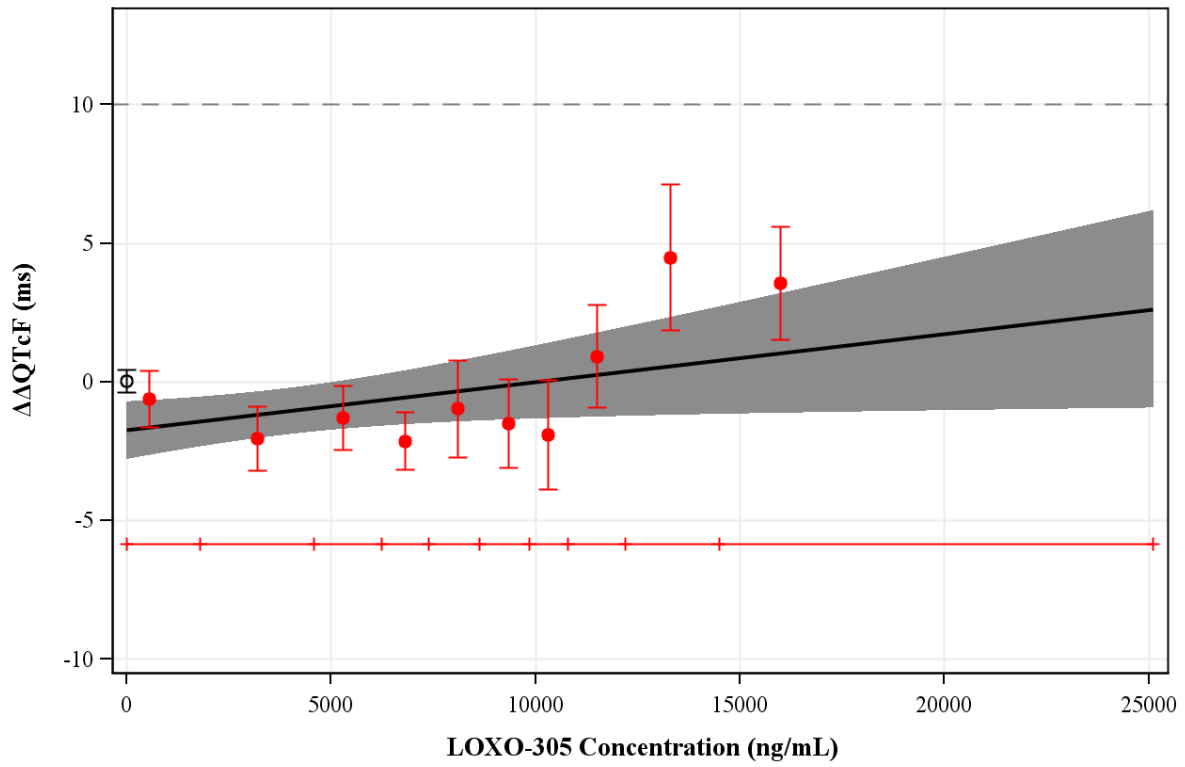
図 2.7.6.15-1　血漿中ピルトブルチニブ濃度推移と投与後の各評価時点での ΔΔQTcF（LOXO-BTK-20011 試験）

2.7.6.15.2.5.3　血漿中ピルトブルチニブ濃度-QTc 関係（主要モデル）

線形混合モデルの適格性の最終評価として、血漿中ピルトブルチニブ濃度の各十分位値での ΔΔQTcF の平均値と 90%信頼区間、及びモデル予測の ΔΔQTcF の平均値と 90%信頼区間を示した（図 2.7.6.15-2）。このプロットでは、モデル予測の ΔΔQTcF は、第 4、第 7、及び第 9 十分位値を除く血漿中ピルトブルチニブ濃度で ΔΔQTcF の推定値と近似した。本モデルは、ΔΔQTcF と血漿中ピルトブルチニブ濃度の関係を表現するモデルとして受け入れ可能であるが、高濃度では ΔΔQTcF に対する効果をある程度過小評価する可能性があると結論付けた。

健康被験者集団での濃度-QTc 関係の傾きの推定値は、血漿中ピルトブルチニブ濃度（ng/mL）に対して 1 ng/mL あたり 0.00017 msec（90%信頼区間：0.000013, 0.000336; p=0.0764）で、投与効果の切片は−1.8 msec（90%信頼区間：−2.797, −0.715; p=0.0056）であった。ΔΔQTcF に対するピルトブルチニブの関係の傾き及び切片は、いずれも有意水準 10%で統計学的に有意であった。

濃度-QTc 解析の結果から、本治験で観測された 25100 ng/mL までの血漿中ピルトブルチニブ濃度による ΔΔQTcF に対する 10 msec を超える作用はないと考えられた。



Abbreviations: CI = confidence interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔQTcF = change from baseline QTcF; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF.

The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF (msec) = −1.76 (msec)+0.00017 (msec per ng/mL)×LOXO-305 plasma concentration (ng/mL).

The red filled circles with vertical bars denote the estimated mean placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) with 90% CI displayed at the associated median plasma concentration within each decile for LOXO-305, among which the individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{i,k}$ ($\Delta\Delta QTcF_{i,k}$) equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for subject $_i$ administered with LOXO-305 at timepoint $_k$ minus the estimation of time effect at timepoint $_k$. The black circle with vertical bars denotes the mean placebo-adjusted ΔQTcF with 90% CI for placebo at a concentration of 0. The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for LOXO-305. The area between each decile represents the point at which 10% of the data are present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10 to 20% of the data and so on.

Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 7.

図 2.7.6.15-2　モデル予測の ΔΔQTcF（平均値及び 90%信頼区間）と血漿中ピルトブルチニブ濃度の各分位数（十分位）での ΔΔQTcF の推定値（LOXO-BTK-20011 試験）

2.7.6.15.2.5.4　HR に対する影響

本治験で検討したピルトブルチニブの用量では、HR に対する臨床的に問題となる影響はなかった。実薬での ΔHR の最小二乗平均値の推移は、プラセボで観測されたパターンに従うものであった。ピルトブルチニブ投与後の評価時点での ΔΔHR の最小二乗平均値は、0.4 bpm（投与後 0.75 及び 24 時間）から 2.6 bpm（投与後 1.5 時間）の範囲であった。HR の変化量の外れ値は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.5　中心傾向の解析及びカテゴリカル解析

ピルトブルチニブによる明確な HR に対する影響が認められなかったため、QT 解析のための HR による QT 間隔の補正には Fridericia 法を用いた。

ピルトブルチニブ投与後の全評価時点において、ΔΔQTcF の最小二乗平均値は、−1.9 msec（投与後 0.75 時間）から 2.6 msec（投与後 6 時間）の範囲であり、90%信頼区間の上限は、すべて 5.3 msec 以下であった。

モキシフロキサシン投与では、投与後 1.5 時間時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均値が 10.8 msec（90%信頼区間：8.54, 13.08）と最大となり、ΔΔQTcF の有意な延長が認められた。

本治験で QTcF が 480 msec 超、又は ΔQTcF が 30 msec 超となった被験者は認められなかった。ピルトブルチニブ投与及びプラセボ投与では各 1 例（1 評価時点）、モキシフロキサシン投与では 2 例（10 評価時点）で QTcF が 450 msec 超かつ 480 msec 以下となった被験者が認められた。

また、T 波形の治験薬の投与に関連した変化、又は U 波存在の変化は認められなかった。

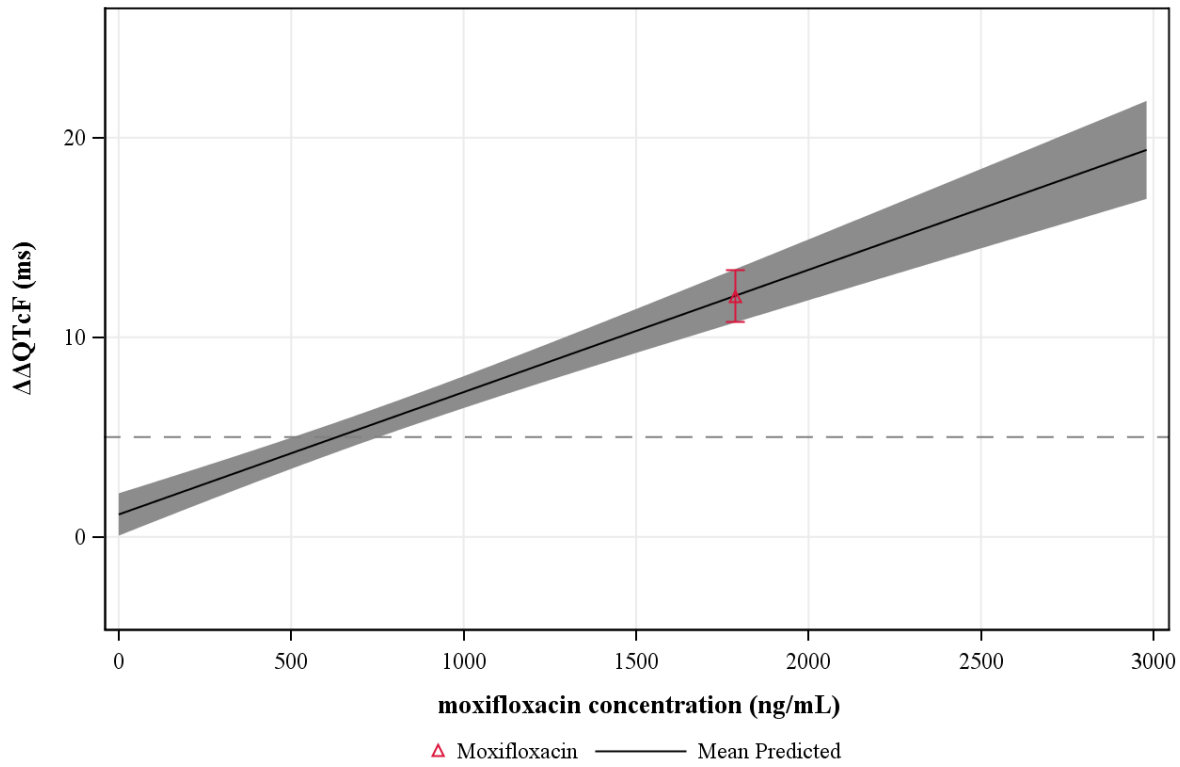
2.7.6.15.2.5.6　心臓伝導に対する影響

本治験で検討したピルトブルチニブの用量で、臨床的に問題となる心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対する影響は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.7　分析感度

健康被験者集団での濃度-QTc 関係の傾きの推定値は、血漿中モキシフロキサシン濃度（ng/mL）に対して 1 ng/mL あたり 0.0061 msec（90%信頼区間：0.00509, 0.00716; p<0.0001）で、投与効果の切片は 1.1 msec（90%信頼区間：0.067, 2.187; p=0.0805）であった。ΔΔQTcF に対するモキシフロキサシンの関係の傾き及び切片は、いずれも有意水準 10%で統計学的に有意であった。切片が有意であることは、生物学的に妥当ではなく、モデルの仕様が正確でないことを示唆している可能性がある。しかし、投与後 0.75 時間から 8.5 時間のすべての評価時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均値の 90%信頼区間の下限が 5 msec を十分に上回っていることから、分析感度は示されていると考えられる。

モキシフロキサシンの最高血漿中濃度の幾何平均値（1786.5 ng/mL）での、モデル予測の ΔΔQTcF の 90%信頼区間の下限は、5 msec を超えていた（図 2.7.6.15-3）。濃度-QTc 関係の傾きは統計学的に有意であり、モキシフロキサシンの最高血漿中濃度の幾何平均値での ΔΔQTcF に対する予測効果の 90%信頼区間が 5 msec 超であったことから、本治験の分析感度が適切であることが示された。



Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF = placebo-corrected change from baseline QTcF.
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF (msec) = 1.13 (msec)+0.0061 (msec per ng/mL)×moxifloxacin plasma concentration (ng/mL).
The non-gray shaded areas denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with plotted points at the geometric mean (90% CI) C_{max} of moxifloxacin.
Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Figure 14.

図 2.7.6.15-3　モキシフロキサシンの最高血漿中濃度の幾何平均値でのモデル予測の ΔΔQTcF（LOXO-BTK-20011 試験）

2.7.6.15.2.6　安全性

2.7.6.15.2.6.1　有害事象

本治験では、16 例（51.6%）に合計 30 件の TEAE が報告された。ピルトブルチニブ 900 mg 投与では 12 例（40.0%）に 15 件の TEAE、プラセボ投与では 6 例（19.4%）に 8 件の TEAE、モキシフロキサシン 400 mg 投与では 4 例（13.3%）に 7 件の TEAE が報告された。これらの TEAE の重症度はすべて Grade 1（軽度）であった。同一被験者での ALT 増加 1 件及び AST 増加 1 件の TEAE が治験終了時に回復中であったのを除き、TEAE はすべて治験終了時までに消失した。治験終了時までに消失した TEAE のうち、便秘 1 件及び頭痛 1 件を除く他の TEAE は、すべて処置なく消失した。モキシフロキサシン 400 mg の投与後約 1.5 日に便秘が認められた 1 例に対して、サクラ属植物（プルーンジュース）を Day 5 及び Day 10 に 1 日 1 回、Day 6 に 1 日 2 回使用した。また、モキシフロキサシン 400 mg の投与後約 9.5 日に頭痛が認められた 1 例に対して、Day 10 にパラセタモールを 1 日 2 回使用した。

各投与期で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

＜1 期目の TEAE＞

1 期目のピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後、3 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の下痢（1 日 4 時間持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の頭痛（8 時間 15 分持続）が報告された。
- 1 例に 1 件の頭痛（6 時間 3 分持続）及び 1 件の下痢（22 時間 26 分持続）の合計 2 件の TEAE が報告された。

1 期目のモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後、1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の悪心（5 時間持続）が報告された。

1 期目のプラセボ単回経口投与後、3 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に膿尿（15 日 10 分持続）及び細菌尿（5 日 1 時間 47 分持続）の合計 2 件の TEAE が報告された。
- 1 例に ALT 増加及び AST 増加の 2 件の TEAE が報告された。これらの TEAE は、実施医療機関からの退院時には回復中であった。
- 1 例に 1 件の頭痛（16 時間 4 分持続）が報告された。

＜2 期目の TEAE＞

1 期目にプラセボ単回経口投与、2 期目にモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与（1 期目の投与後 11 日目）を受けた被験者の 1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の浮動性めまい（1 時間 2 分持続）が報告された。

1 期目にプラセボ単回経口投与、2 期目にピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与（1 期目の投与後 11 日目）を受けた被験者の 1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の頭痛（3 時間 30 分持続）が報告された。

＜3 期目の TEAE＞

1 期目にプラセボ単回経口投与、2 期目にモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与（1 期目の投与後 11 日目）を行い、3 期目にピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与（2 期目の投与後 11 日目）を受けた被験者の 1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の頭痛（13 時間 45 分持続）が報告された。

1 期目にモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与、2 期目にプラセボ単回経口投与（1 期目の投与後 11 日目）を行い、3 期目にピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与（2 期目の投与後 11 日目）を受けた被験者の 1 例に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- 1 例に 1 件の点状出血（4 日 6 時間 25 分持続）が報告された。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.15-5 に示す。また、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.15-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-5. 有害事象の要約（LOXO-BTK-20011 試験）

	900 mg LOXO-305 (N = 30)	LOXO-305 Matched Placebo (N = 31)	400 mg Moxifloxacin (N = 30)	Overall (N = 31)
TEAEs				
Overall	12 (40.0%) [15]	6 (19.4%) [8]	4 (13.3%) [7]	16 (51.6%) [30]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (3.2%) [2]	---	1 (3.2%) [2]
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	12 (40.0%) [15]	6 (19.4%) [8]	4 (13.3%) [7]	16 (51.6%) [30]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs				
Overall	6 (20.0%) [7]	3 (9.7%) [5]	2 (6.7%) [2]	10 (32.3%) [14]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	1 (3.2%) [2]	---	1 (3.2%) [2]
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Grade 1	6 (20.0%) [7]	3 (9.7%) [5]	2 (6.7%) [2]	10 (32.3%) [14]
Grade 2	---	---	---	---
Grade 3	---	---	---	---
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---

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

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

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

The nS (%) [nE] statistics presented.

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

A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.

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

Source: LOXO-BTK-20011 CSR, Table 10.

2.7.6.15.2.6.2　死亡

本治験で死亡の報告はなかった。

2.7.6.15.2.6.3　重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.15.2.6.4　有害事象による投与中止

1 期目のプラセボ単回経口投与後、1 例に ALT 増加及び AST 増加が認められた。これらの事象は、いずれも治験担当医師により、重症度は Grade 1（軽度）で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本被験者は、治験依頼者と相談のうえ、Day 22（2 期目の Day 11）に治験中止とした（2 期目の治験薬投与は実施せず）。

2.7.6.15.2.6.5　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、及び尿検査）に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.15.2.6.6　バイタルサイン

臥位収縮期又は拡張期血圧の平均値又は個々の被験者の値に一定の傾向は認められなかった。ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与では、投与後 8 時間時点の臥位脈拍数のベースラインから変化量の平均値（最小値～最大値）が 5.1 bpm（−11.0～37.0 bpm）増加した。他の評価時点での臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、−0.4（投与後 1 時間）～3.6 bpm（投与後 240 時間）の範囲であった。また、個々の被験者の値は、−15.0（投与後 4、12、及び 24 時間）～20.0 bpm（投与後 96 及び 240 時間）の範囲であった。モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ単回経口投与後の同じ評価時点での臥位脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 4.5 及び 1.9 bpm で、個々の被験者の値は、それぞれ−14.0～27.0 bpm 及び−13.0～11.0 bpm の範囲であった。

呼吸数、口腔温、又は酸素飽和度に臨床的に意義のある基準範囲外の値は認められなかった。

2.7.6.15.2.6.7　12 誘導心電図

ピルトブルチニブ 900 mg 及びプラセボ単回経口投与後に 450 msec を超える QTcF は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後では、450 msec を超える QTcF が 1 例に認められた（投与後 1 時間：453 msec、投与後 2 時間：454 msec、投与後 4 時間：454 msec）。

ピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与後に 30 msec を超える QTcF のベースラインからの増加は認められなかった。プラセボ単回経口投与後では、30 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が 1 例に認められた（投与後 72 時間：32 msec 増加）。本被験者では、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後 1 時間時点でも QTcF のベースラインからの 37 msec の増加が認められた。モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後には、他に 3 例で 30 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が認められた。1 例は投与後 1 時間時点での 34 msec 増加、1 例は投与後 48 時間での 31 msec 増加、1 例は投与後 1 時間及び 24 時間でのそれぞれ 35 及び 34 msec 増加で

あった。また、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後には、60 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が 1 例に認められた（投与後 72 時間：75 msec 増加）。

2.7.6.15.2.6.8　身体所見

Day −1 に実施した身体所見に臨床的に意義のある所見は認められず、治験期間中の身体所見にベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.15.3　結論

- 濃度-QTc 解析の結果から、観測された血漿中ピルトブルチニブ濃度（約 25100 ng/mL）による ΔΔQTcF に対する 10 msec を超える作用はないと考えられた。
- 本治験の結果は、ICH E14 ガイドラインの「QT/QTc 試験で陰性であった場合」を満たすものであった。
- 本治験で検討したピルトブルチニブの用量は、HR 又は心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に影響を及ぼさなかった。
- ピルトブルチニブ単回経口投与後、ピルトブルチニブは吸収され、t_{max} の中央値は 4.01 時間であった。C_{max} 到達後、血漿中ピルトブルチニブ濃度は二相性で低下し、$t_{1/2}$ の平均値は 23.0 時間であった。
- 健康被験者に対するピルトブルチニブ 900 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれも重症度が Grade 1（軽度）であった。本治験では死亡、高度の TEAE、又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.16 LOXO-BTK-18001 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項、第 5.3.5.2.2 項、第 5.3.5.2.3 項）

2.7.6.16.1 試験概要

標題

A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

実施医療機関数及び実施国

57 施設（米国、フランス、イタリア、ポーランド、英国、スウェーデン、スイス、オーストラリア、日本、及び韓国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～実施中

中間報告書のデータカットオフ日

本項では以下の 3 つのデータカットオフの中間報告に基づく結果を示す。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ（第 2.7.6.16.3 項）
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ（第 2.7.6.16.2 項）
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ（第 2.7.6.16.4 項）

開発の相

第 1/2 相

目的

<u>第 1 相パート（単剤投与）</u>

＜主要目的＞

- 前治療歴のある慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia：CLL）及び小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma：SLL）又はマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL）を含む B 細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者におけるピルトブルチニブ経口投与時の最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）及び第 2 相推奨用量（recommended phase 2 dose：RP2D）を決定すること。
- 海外で決定されたピルトブルチニブの RP2D の安全性プロファイル及び忍容性を、同じ基準を用いて日本人患者で確認すること（日本のみ）。

＜副次目的＞

- ピルトブルチニブの単剤投与での急性毒性及び慢性毒性を含む安全性プロファイル、並びに忍容性を評価すること。
- ピルトブルチニブの単剤投与での薬物動態特性を評価すること。

- 疾患ごとの有効性基準に基づいて、治験担当医師評価による奏効率（overall response rate：ORR）により、ピルトブルチニブの単剤投与での抗腫瘍効果を予備的に評価すること。

＜探索目的＞

- 有効性及び安全性を含めた薬剤の効果と薬物動態との関係を評価すること。
- ピルトブルチニブ投与中の一部の被験者で微小残存病変（minimal residual disease：MRD）を評価すること。
- 共通の予後マーカーにより定義した部分集団での探索的解析を実施すること。
- コンパニオン診断の開発のため、投与前の腫瘍検体を解析すること。
- ピルトブルチニブを投与した一部の被験者で、投与前及び投与中、並びに進行（PD）後に、末梢血液（細胞及び血中遊離腫瘍デオキシリボ核酸［circulating free tumor deoxyribonucleic acid：cfDNA］など）、並びに骨髄、腫瘍、及びリンパ節の生検検体を用いて、*Bruton's tyrosine kinase（BTK）*遺伝子及び *phospholipase C gamma 2（PLCg2）*遺伝子の変異、同時に活性化された発がん経路、並びに治験薬に対する薬力学的反応の特性を明らかにすること。
- 臨床反応（最良総合効果［best overall response：BOR］）のカテゴリーと、以下の関係を探索的に評価すること。
  - 症候性反応：CLL/SLL 及び NHL（MCL を除く）患者でのがん関連症状の改善
  - 機能性反応：CLL/SLL 及び NHL（MCL を除く）患者での身体機能の改善
- 無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）と症候性反応：CLL/SLL 及び NHL（MCL を除く）患者でのがん関連症状及び身体機能の悪化までの期間（time to worsening：TtW）の関係を評価すること。
- 主な部分集団での患者報告の疼痛反応（Worst Pain numeric rating scale［NRS］による）、役割機能（European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30［EORTC QLQ-C30］の役割機能サブスケールによる）、症候性反応の期間、及び機能性反応の期間と有効性及び安全性の関連性を探索的に評価すること。

<u>第 2 相パート（単剤投与）</u>

＜主要目的＞

- 独立評価委員会（independent review committee：IRC）評価の ORR により、ピルトブルチニブの抗腫瘍効果を評価すること。

＜副次目的＞

- 第 2 相パートの各コホートでのピルトブルチニブの抗腫瘍効果を以下の項目により予備的に評価すること。
  - 治験担当医師評価による ORR
  - 治験担当医師評価及び IRC 評価による BOR
  - 治験担当医師評価及び IRC 評価による奏効期間（duration of response：DOR）

- 治験担当医師評価及び IRC 評価による PFS
- 全生存期間（overall survival：OS）

- ピルトブルチニブの安全性及び忍容性を評価すること。
- ピルトブルチニブの薬物動態特性を評価すること。
- 臨床反応のカテゴリーと、以下の関係を評価すること。
  - 症候性反応：BOR と MCL 患者でのがん関連症状の改善の関係
  - 機能性反応：BOR と MCL 患者での身体機能の改善の関係

＜探索目的＞
第 1 相パート（単剤投与）の探索目的と同様とした。

第 1b 相パート（併用投与）
＜主要目的＞
- ピルトブルチニブとベネトクラクスの併用投与（A 群）、及びピルトブルチニブとベネトクラクス及びリツキシマブの併用投与（B 群）の安全性を評価すること。

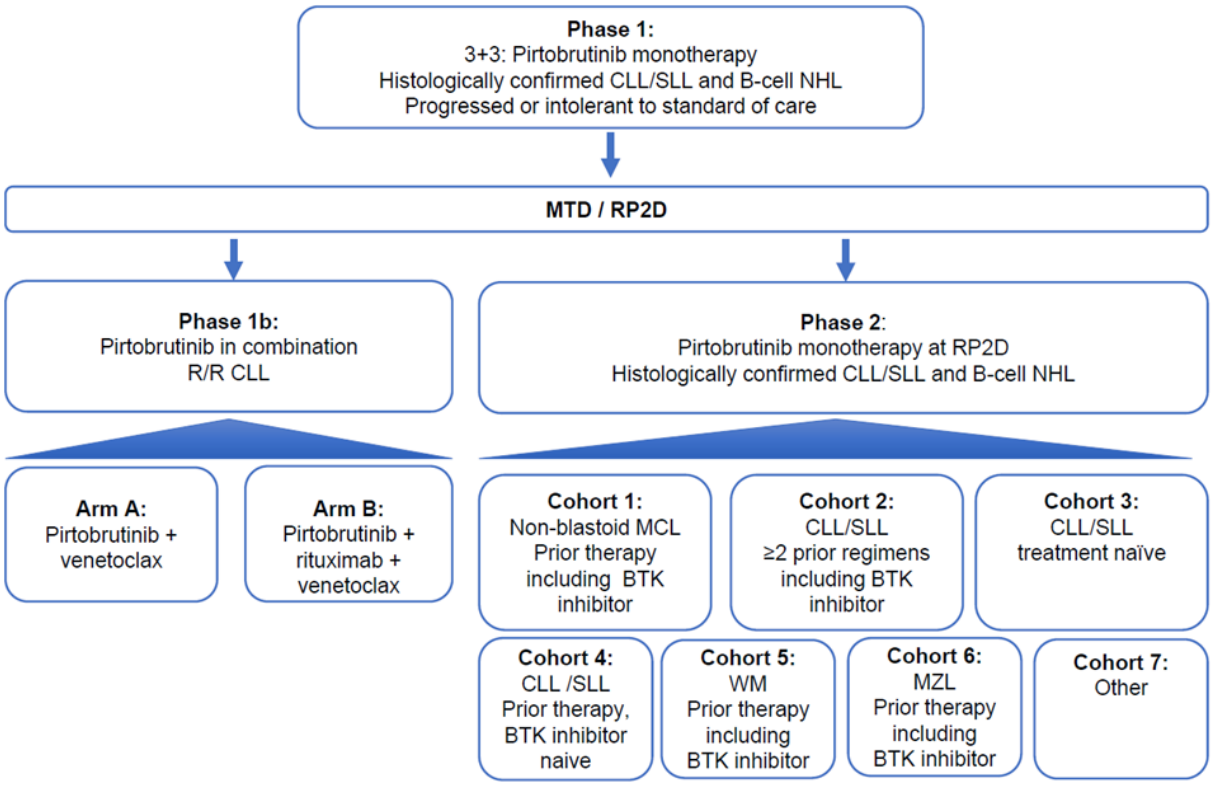
＜副次目的＞
- ピルトブルチニブ及びベネトクラクスの薬物動態特性を評価すること。
- 併用投与でのピルトブルチニブの抗腫瘍効果を治験担当医師評価による ORR（International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Response Assessment 2018［IWCLL 2018］基準）により予備的に評価すること。また、以下の項目による抗腫瘍効果の予備的な評価も実施する。
  - BOR
  - DOR
  - PFS

＜探索目的＞
- 有効性及び安全性を含めた薬剤の効果と薬物動態との関係を評価すること。
- 一部の被験者で MRD を評価すること。
- 共通の予後マーカーにより定義した部分集団での探索的解析を実施すること。
- コンパニオン診断の開発のため、投与前の腫瘍検体を解析すること。
- ピルトブルチニブを投与した一部の被験者で、投与前及び投与中、並びに PD 後に、末梢血液（細胞及び cfDNA など）、並びに骨髄、腫瘍、及びリンパ節の生検検体を用いて、*BTK* 遺伝子及び *PLCg2* 遺伝子の変異、同時に活性化された発がん経路、並びに治験薬に対する薬力学的反応の特性を明らかにすること。

試験デザイン

本治験は、標準治療に抵抗性又は不耐容の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者にピルトブルチニブを経口投与したときの安全性及び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。

本治験の治験スキームを図 2.7.6.16-1 に示す。



Cohort 7 included patients with CLL/SLL or NHL not otherwise specified in Cohorts 1 through 6, inclusive of CLL/SLL, Richter's transformation, or low-grade NHL with transformation, blastoid MCL, and patients with history of CNS involvement or primary CNS lymphoma. A description of safety and efficacy analysis sets is provided in 18001 CSR, Section 9.7.3.

図 2.7.6.16-1.　治験スキーム（18001 試験）

＜単剤投与＞

単剤投与の部分は、第 1 相用量漸増及び用量拡大パート、並びに第 2 相パートで構成された。

第 1 相の用量漸増及び用量拡大パートでは、各用量のピルトブルチニブを経口投与した。第 2 相パート（単剤投与）では RP2D であるピルトブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与した。投与量は、体重又は体表面積に関わらず固定用量とした。

投与サイクルは 28 日とし、投与は PD、忍容できない毒性、又は他の中止理由に該当するまで継続した。治験薬の最終投与から約 4 週間後に安全性追跡調査を実施した。投与継続により被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験担当医師が判断し、かつ治験依頼者が投与継続を承認した場合、PD が確定した被験者の治験薬投与の継続を可能とした。また、全被験者に対して、治験薬投与中止後、その後の抗がん治療及び生存状況などを評価するため、最長 2 年まで 3 ヵ月ごとに電話による長期追跡調査を実施した。

第 1 相用量漸増及び用量拡大パート（単剤投与）

第 1 相のコホート 1 の開始用量は 25 mg QD 投与とした。投与サイクルは 28 日間とした。本治験の用量漸増及び用量拡大パートの用量レベルを表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1.　第 1 相の用量漸増及び用量拡大パートでの用量レベル（18001 試験）

Dose Level Cohort	**Total Daily Dose of Pirtobrutinib (all doses were administered QD)**
Monotherapy	
Dose level Cohort 1 (Starting dose level)	25 mg
Dose level Cohort 2	50 mg
Dose level Cohort 3	100 mg
Dose level Cohort 4	150 mg
Dose level Cohort 5	200 mg
Dose level Cohort 6	250 mg
Dose level Cohort 7	300 mg

用量漸増は、各用量コホートの 6 例のうち最初の 3 例での用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）評価を行う従来の「3+3」デザインを用いて実施した。以下に該当する場合は、安全性評価委員会（safety review committee：SRC）の承認を得て、次の用量コホートの組入れを開始した。

- 前の用量コホートの最初の 3 例がサイクル 1 の計画された総投与量に対し 75%以上の投与（毒性によるものではない）を受け、サイクル 1 の Day 28 までの安全性評価を完了し、DLT の発現がない。
- 前の用量コホートの 3 例中 1 例で DLT が発現し、新たに組み入れられた追加の 3 例に DLT の発現がない。

サイクル 1 の投与が計画された総投与量の 75%に満たない被験者（治験薬の毒性と関連のない理由による投与中止、又は不遵守による投与忘れなど）は、治験薬の不十分な曝露例とし、被験者を補充した。次の用量コホートを開始する場合の DLT の発現率は 33%未満（0/3 例、又は 1/6 例）とした。DLT の発現率に基づき、SRC は前の用量レベルが MTD と判断するか、次の用量との中間の用量の評価を行うか、又は当該用量での安全性を更に推定するため追加の被験者の評価を行うかを検討した。用量漸増は、MTD に達するまで、又は治験依頼者及び SRC が安全性、臨床活性、及び薬物動態などの利用可能なデータから、適切な用量に達したと判断するまで、計画された用量コホートに従って実施した。

用量漸増はサイクル 1 の安全性データに基づいて判断した。また、SRC は各用量コホートに組入れられた被験者のすべての投与サイクルの重篤な有害事象を含む安全性データを確認した。

本治験では、第 1 相で、SRC の判断に基づく安全性がすでに確認されている用量レベルへの被験者の組入れ（backfill 組入れ）を可能とした。この backfill 組入れは、用量拡大パートとして、ピルトブルチニブの忍容性、薬物動態、及び生物学的活性を更に検討し、第 2 相パートで設定した疾患コホートに適用する追加の情報及び安全性を得るために実施した。安全性が確認された最高用量を backfill 組入れ可能な最高用量とした。第 1 相では、用量漸増パートへの被験者の組入れを優先した。また、割付られた用量での忍容性が確認された被験者では、同一被験者での用量漸増を可能とした。ただし、先の用量の 2 倍を超える用量、及び安全性が確認された最高用量を超える用量への漸増は禁止した。

用量拡大パートでは、すでに安全性が確認された用量コホートに、全体で約 150 例までの被験者の組入れを可能とした。SRC はすでに安全性が確認された用量コホート及び評価中の用量コホートから蓄積される安全性データのモニターを継続した。

MTD は各用量コホートに組入れられた最初の 6 例のうち DLT 発現が 1 例以下であった最高用量とした。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）に示す。

なお、本治験では MTD の決定には至らなかった。

第 2 相パート（単剤投与）

第 2 相パートは現在実施中及び継続中である。約 600 例の CLL/SLL 又は NHL 患者を、以下の 7 つの疾患コホートのいずれかに組入れた。

- 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 種類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 阻害薬の前治療歴があるワルデンストレームマクログロブリン血症（Waldenström macroglobulinemia：WM）
- コホート 6：BTK 阻害薬の前治療歴のある辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma：MZL）
- コホート 7：コホート 1～6 に分類されない CLL/SLL 又は NHL（CLL/SLL、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、もしくは中枢神経系［Central Nervous System：CNS］浸潤又は原発性 CNS リンパ腫の既往がある被験者）

本治験の第 1 相及び第 2 相パートの組入れ基準は同様で、すべての被験者の疾患評価基準、抗腫瘍効果の評価の頻度及び方法は一貫していた。第 1 相パートで投与を受けた被験者で、第 2 相パートの疾患コホートのいずれかの組入れ基準に該当する被験者は、該当する疾患コホートの有効性解析の対象とした。

第 2 相パートは、スクリーニング期、投与期、安全性追跡調査、及び長期追跡調査からなり、投与サイクルは 28 日間として、ピルトブルチニブを QD 投与した。評価は、定期的な画像評価及び継続的な安全性評価とした。

日本での第 1 相パート（推奨用量の確認）

海外での第 1 相用量漸増パートで RP2D を決定し、安全性プロファイルを評価後、日本での推奨用量の適切性を確認した。日本での推奨用量の確認は、従来の「3+3」デザインを用いて実施した。用量漸増は実施せず、海外の結果で決定した RP2D の用量を少なくとも 3 例の日本人被験者に投与し、安全性及び薬物動態プロファイルを SRC、日本国内の治験担当医師、及び治験依頼者が評価した。RP2D が日本での推奨用量として確認された後、本治験での第 1 相用量拡大パート又は第 2 相パートに追加の日本人被験者を組み入れた。

日本での被験者組入れのスキームを表 2.7.6.16-2 に示す。

表 2.7.6.16-2.　日本での被験者組入れスキーム（18001 試験）

基準	**3+3 デザイン**
安全性評価に登録する最低患者数	3 例
登録する最大患者数	10 例
3 例から 6 例に拡大する基準	DLT の発現が 3 例中 1 例
日本での RP2D 確認の検討を要する基準	DLT の発現が 6 例中 2 例以上
第 I 相用量拡大パート又は第 II 相パートへの登録を開始する基準	DLT の発現が 3 例中 0 例又は 6 例中 1 例以下

＜併用投与＞

第 1b 相パート

第 1b 相は、現在実施中であるが、組入れは終了している。第 1b 相パートは、リツキシマブ併用下又は非併用下でのベネトクラクスとピルトブルチニブの併用の評価に適切と考えられる DLT 基準を用いた安全性評価のための「3+3」デザインで被験者の組入れを実施した。両併用群（A 群及び B 群）の安全性を判断するための DLT 発現率は 33%未満（0/3 例又は 1/6 例）とした。

第 1b 相の方法の詳細は、18001 試験治験総括報告書「9.1.3. Phase 1b: Pirtobrutinib Combination Therapy」（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR）に示す。

被験者数

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点の本治験全体の被験者数を以下に示す。

組入れ例数：725 例

投与例数：725 例

＜被験者数設定根拠＞

第 1 相用量漸増パート

DLT を評価するため、3+3 デザインに基づき、各用量コホートに最大 6 例の被験者を組み入れた。DLT 評価期間は、各被験者は単一の用量コホートにのみ参加した。

用量漸増パートでは、ピルトブルチニブの MTD/RP2D の決定に約 25 例の被験者が必要であると予想された。用量漸増パートに組み入れる全体の被験者数は、各用量コホートの被験者数、並

びに MTD に達するまでの用量漸増の回数を決定する本治験で観察された安全性プロファイルに応じて変更を行った。

その後、ピルトブルチニブの忍容性、薬物動態、及び生物学的活性を更に検討するため、安全性がすでに SRC により確認されたすべての用量コホートに、約 150 例までの被験者の組入れを可能とした。

第 2 相パート

第 2 相パートでは、腫瘍タイプ及び前治療に基づく 7 つの疾患コホートを定義した。

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）では、被験者にピルトブルチニブを投与したときの真の ORR を 40%以上と仮定した。被験者数 65 例では、ORR の正確な 95%信頼区間の下限が 20%を超える検出力は 92%であると推定された。ORR の信頼区間の下限が 20%を上回れば、BTK 阻害薬の前治療歴のない進行性 MCL の単剤投与として承認されている薬剤の ORR が 20%～30%であることから、BTK 阻害薬の前治療に抵抗性を示した MCL に対して臨床的に意味があると考えられた。

コホート 1 における日本人被験者数は、真の 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、8 例と設定した。

なお、本申請における有効性の主たる解析であるコホート 1（65 例）での解析結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの中間報告）は、第 2.7.6.16.3 項に示す。

コホート 7（分類不能な被験者：コホート 1～6 に分類されない CLL/SLL 又は NHL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度 NHL、芽球様細胞性 MCL、もしくは CNS 浸潤又は原発性 CNS リンパ腫の既往がある被験者）では、これらの被験者にピルトブルチニブを投与し、活性のシグナルを検出し、新たな仮説を設定することが目的であった。コホート 7 では、世界保健機構（World Health Organization：WHO）分類で定義された特定の診断（非胚中心 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など）の被験者を最大 20 例まで組入れ可能とした。特定の診断の約 20 例の被験者での奏効率が 20%未満の場合、その診断の被験者の組入れを中止した。特定の診断での検討を、20 例を超える被験者で更に行うかは、リスク・ベネフィットプロファイルの包括的な評価により決定した。

他の疾患コホート（コホート 2～6）の被験者数の設定根拠は、18001 試験治験総括報告書「9.7.12. Determination of Sample Size」（第 5.3.5.2.1 項 18001 試験 CSR）に示す。

選択基準

＜第 1 相用量漸増及び用量拡大パート、並びに第 2 相パート＞

- 組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍（CLL/SLL、WM、NHL など）を有し、併用又は連続的に投与を受けた 2 種類以上の標準治療が無効であった、もしくは不耐となった患者、あるいは BTK 阻害薬が初回治療として承認されている場合は、BTK 阻害薬を含む 1 種類の治療法による前治療歴がある患者。

＜第 2 相パート＞

- コホート 1 の MCL：非芽球様細胞性 MCL と確定診断され、サイクリン D1 又は t(11;14)の過剰発現のいずれかの記録を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある患者。
- コホート 2 の CLL/SLL：IWCLL 2018 基準を用いて CLL/SLL と確定診断され、BTK 阻害薬を含む 2 種類以上の治療による前治療歴がある患者。
- コホート 3 の CLL/SLL：IWCLL 2018 基準を用いて CLL/SLL と確定診断され、前治療歴がない患者。
- コホート 4 の CLL/SLL：IWCLL 2018 基準を用いて CLL/SLL と確定診断され、前治療歴はあるが BTK 阻害薬による治療歴がない患者。
- コホート 5 の WM：WM と確定診断され、MYD88 変異の記録を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある患者。
- コホート 6 の MZL：MZL と確定診断され、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある患者。
- コホート 7：（別段の規定がなければ）コホート 1～6 に分類されない CLL/SLL 又は NHL と定義された患者。これには、CLL/SLL、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患者を含めた。治験依頼者が治験終了前にコホート 2～4 の組入れを選択的に中止した場合、ピルトブルチニブの後期相の治験への参加が不適格である又はアクセスができない CLL/SLL 患者は、本コホートへの組入れを適格とした。コホート 7 への組入れには、1 種類以上の前治療を受けた患者又は臨床的ベネフィットが確認された使用可能な承認済みの治療法がない患者であることを条件とした。なお、BTK 阻害薬による治療歴のない MCL 患者は除外した。

すべての患者は治療を必要とする疾患を有するものとした。CLL/SLL 患者の場合、治療の適応は IWCLL を用いて定義した。Lugano 基準を用いて評価した測定可能病変を有する NHL 患者は、1 つ以上の画像検査で評価可能な病変（最長径［LDi］が 1.5 cm を超えるリンパ節、LDi が 1 cm を超えるリンパ節病変）を有するものとした。WM 患者は、治験実施医療機関の臨床検査に基づく基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 2 倍を超える血清免疫グロブリン M（immunoglobulin M：IgM）の存在として定義される測定可能病変を有することとした。非測定可能病変を有する患者は適格とし、コホート 7 に割り付けた。

＜第 1b 相（併用投与）＞

- A 群（ピルトブルチニブ及びベネトクラクス併用）：組織学的に確認された再発又は難治性の CLL/SLL を有し、ベネトクラクスが適切なサルベージ療法となる患者。
- B 群（ピルトブルチニブ、ベネトクラクス、及びリツキシマブ併用）：組織学的に確認された再発又は難治性の CLL/SLL を有し、ベネトクラクスとリツキシマブ併用が適切なサルベージ療法となる患者。

＜すべての被験者＞

- 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group）の Performance Status（PS）が 0～2 の患者（日本人は ECOG PS が 0～1 の患者）。
- 年齢 18 歳以上の患者（日本人は年齢 20 歳以上の患者）。

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間

＜ピルトブルチニブ＞

3 規格のフィルムコート錠（25 mg 錠、50 mg 錠、及び 100 mg 錠）を提供した（データカットオフ［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］時点で 50 mg 錠の使用なし）。

ピルトブルチニブ経口投与での吸収の変動を減らすため、スプレードライ分散法（spray-dried dispersion：SDD）によるフィルムコート錠（T2）が開発された。本治験では、初期錠剤（T1）及び T2 の 2 種類の錠剤を使用した。第 1 相パートでは主に T1 が、第 2 相パートでは主に T2 が使用された。

第 1 相パートの各用量コホートの用量（25～300 mg）のピルトブルチニブを QD 投与した。

第 2 相パート及び第 1b 相パートでは、RP2D であるピルトブルチニブ 200 mg を QD 投与した。

ピルトブルチニブの投与サイクルは 28 日間とし、投与は PD、忍容できない毒性、又は他の中止理由に該当するまで継続した。被験者が投与継続により被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験担当医師が判断し、かつ治験依頼者が投与継続を承認した場合、PD が確定した被験者の治験薬投与の継続を可能とした。

評価項目

＜単剤投与＞

<u>第 1 相パート</u>

- 主要評価項目：MTD 及び RP2D
- 副次的評価項目：
  - 有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、並びに心電図
  - ピルトブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
  - 治験担当医師評価による ORR

<u>第 2 相パート</u>

- 主要評価項目：疾患定義の基準ごとの IRC 評価による ORR
- 副次的評価項目：
  - 治験担当医師評価による ORR、並びに治験担当医師評価及び IRC 評価による BOR、DOR、及び PFS
  - OS
  - 有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、並びに心電図
  - ピルトブルチニブの血漿中濃度及びピルトブルチニブの薬物動態パラメータ

- 症候性反応：MCL 患者でのがん関連症状の改善と BOR の関係
- 機能性反応： MCL 患者での身体機能の改善と BOR の関係

＜併用投与＞

第 1b 相パート

- 主要評価項目：有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、並びに心電図
- 副次的評価項目：
  - ピルトブルチニブ、ベネトクラクス、及びリツキシマブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
  - 治験担当医師評価による ORR、BOR、DOR、及び PFS

解析方法

＜解析対象集団＞

第 1 相パート及び第 2 相パートで 1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けた MCL、CLL/SLL、及び NHL の被験者を Overall Monotherapy Safety Analysis Set （OMTSAS）に含めた。ピルトブルチニブ単剤投与の安全性の解析は OMTSAS を用いて実施した。被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び治験薬の曝露状況の記述統計量を示した。

第 1b 相パートで 1 回以上の治験薬投与を受けた再発又は難治性の CLL/SLL のすべての被験者を Combination Therapy Safety Analysis Set（CTSAS）に含めた。ピルトブルチニブとベネトクラクス、又はベネトクラクス及びリツキシマブとの併用投与の安全性の解析には CTSAS を用いた（本項では第 1b 相の結果は示していない）。

＜有効性＞

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ：Efficacy Analysis Set（EAS）（第 2.7.6.16.2 項）

第 1 相パート及び第 2 相パートの MCL 及び CLL/SLL の被験者で、以下の 2 つの基準を満たす被験者を EAS に含めた。

- BTK 阻害薬を含む前治療歴がある被験者
- 1 回以上のピルトブルチニブ投与を受けた被験者

特に記載がない場合、有効性の解析は第 2 相パートの疾患コホートごとの EAS を用いて実施した。第 1 相パートで投与を受けた被験者で、第 2 相パートのいずれかの疾患コホートの組入れ基準に該当する被験者は、該当する疾患コホートの有効性解析の対象とした。EAS には、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 種類以上の治療による前治療歴のある CLL/SLL）、及びコホート 7 の BTK 阻害薬の前治療歴がある MCL 及び CLL/SLL の被験者で、ピルトブルチニブ投与を受けたすべての被験者を含めた。

コホート 3、4、5、及び 6 は、BTK 阻害薬の前治療歴がない被験者、又は EAS に含めない腫瘍タイプであるため、本中間報告の EAS には含めなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ：Japan Primary Analysis Set（J-PAS）（第 2.7.6.16.3 項）

本試験の第 1 相パート又は第 2 相パートに組み入れられ、かつ第 2 相パートのコホート 1（BTK 阻害薬の前治療歴のある非芽球様細胞性 MCL）の基準を満たす最初の 65 例を日本の申請の主要解析集団（J-PAS）とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ：Japan MCL Efficacy Analysis Set（J-MEAS）（第 2.7.6.16.4 項）

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（BTK 阻害薬の前治療歴のある非芽球様細胞性 MCL）に組み入れられた日本人被験者のうち、データ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、及び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、その結果を補遺版の解析計画書（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を除く、最初の 8 例（ピルトブルチニブの初回投与順）を日本人被験者の評価のための解析対象集団（J-MEAS）とした。

有効性データとして、ORR を算出し、その正確な 95%信頼区間を推定した。また、DOR、奏効までの期間（time to response：TTR）、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier（KM）法を用いて要約、又は一覧表に示した。

＜薬物動態＞

1 回以上のピルトブルチニブ投与を受け、1 時点以上の定量可能な薬物動態用検体を有し、単剤投与及び併用投与の安全性の解析対象集団に含まれるすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。なお、本項では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの単剤投与の被験者集団の薬物動態の結果を示す。

以下の時点で、ピルトブルチニブ及び代謝物 M1 の薬物動態評価用の血液検体を採取した。

- 第 1 相用量漸増パート及び第 1b 相パート：
  サイクル 1 の Day 1（C1D1）、サイクル 1 の Day 8（C1D8）、サイクル 2 の Day 1（C2D1）、及びサイクル 4 の Day 1（C4D1）の治験薬の投与前（1 時間以内）、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に血液検体を採取した。
- 第 1 相用量拡大パート及び第 2 相パート：
  C1D8 及び C4D1 の治験薬の投与前（1 時間以内）に血液検体を採取した。

C1D1 及び C1D8 の血漿中ピルトブルチニブ濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- C1D1：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-8}）
- C1D8：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-8}、0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、みかけのクリアランス（CL/F）、消失半減期（$T_{1/2}$）、AUC_{0-8} に基づく蓄積率（AR_{AUC0-8}）、トラフ濃度（C_{trough}）

薬物動態パラメータの記述統計量を C1D1 及び C1D8 での、用量ごと及び錠剤（T1 及び T2）ごとに要約した。

また、定常状態における代謝物の評価を行うため、本評価のための部分集団での C4D1 の血漿中濃度からノンコンパートメント法により、ピルトブルチニブ及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象のうち、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日又は新たな抗がん治療の開始日のいずれか早い日までに発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 24.0 版を用いてコーディングした。

TEAE は、器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）ごとに発現例数及び発現割合を要約した。治験薬との因果関係を問わない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、Grade ごとの TEAE、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、治験薬の中断、減量又は中止に至った TEAE、及び死亡の発現例数及び発現割合を示した。

血液学的検査値及び生化学検査値は、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を示した。

臨床検査値は National Cancer Institute（NCI）の Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第 5.0 版を用いて Grade 分類した。シフトテーブルを用いて、臨床検査値の毒性 Grade の変化（投与後の悪化）を解析した。

バイタルサインは、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を示した。

2.7.6.16.2　試験成績（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本項では、データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点のデータに基づく中間解析の結果を示す。なお、中間報告では、OMTSAS に基づくピルトブルチニブ単剤投与の結果を示す。中間報告の有効性の解析は、BTK 阻害薬の前治療歴がある非芽球様細胞性 MCL（第 2 相パートのコホート 1）、BTK 阻害薬の前治療歴がある CLL/SLL（第 2 相パートのコホート 2）、並びに第 2 相パートのコホート 7 の BTK 阻害薬の前治療歴がある他の MCL 及び CLL/SLL で、ピルトブルチニブ投与を受けた被験者を含む EAS の全被験者を対象に実施した。本項では、主に本申請の適応となる MCL の疾患コホート（コホート 1 及び 7）の結果を示す。

2.7.6.16.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.16.2.1.1　被験者の内訳

2.7.6.16.2.1.1.1　OMTSAS

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、単剤投与としてピルトブルチニブの投与を受けた 725 例全例を OMTSAS に含めた。ピルトブルチニブの投与開始時の用量は、25 mg QD（5

例）、50 mg QD（6 例）、100 mg QD（9 例）、150 mg QD（20 例）、200 mg QD（640 例）、250 mg QD（25 例）、及び 300 mg QD（20 例）であった。

データカットオフ時点で、OMTSAS の 725 例のうち、655 例（90.3%）が 1 回以上のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受け、699 例（96.4%）がピルトブルチニブ 200 mg 以上の QD 投与を受けた。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 8.1 ヵ月（0～34.0 ヵ月）であった。OMTSAS で最も多い中止理由は病勢進行（33.8%）、次いで有害事象（5.5%）であった。

データカットオフ時点で、725 例中 506 例（69.8%）が治験継続中であった。725 例中 365 例（50.3%）が投与を中止し、360 例（49.7%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。ピルトブルチニブの 200 mg QD 投与を受けた 655 例のうち 640 例は 200 mg QD の投与開始例であった。200 mg QD の投与開始例 640 例中 327 例（51.1%）は投与継続中であった。

2.7.6.16.2.1.1.2　EAS

2.7.6.16.2.1.1.2.1　MCL 患者

第 2 相パートで定義した疾患コホートのコホート 1 では、122 例中 71 例（58.2%）が治験継続中で、37 例（30.3%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。データカットオフ時点で、コホート 1 の 111 例（91.0%）が 1 回以上のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受け、118 例（96.7%）がピルトブルチニブ 200 mg 以上の QD 投与を受けた。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 4.39 ヵ月（0.2～33.7 ヵ月）であった。コホート 1 で最も多い中止理由は病勢進行（49.2%）、次いで有害事象（9.8%）であった。

コホート 7 の MCL では、28 例中 17 例（60.7%）が治験継続中で、8 例（28.6%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。データカットオフ時点で、コホート 7 の 28 例全例（100%）が 1 回以上のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受けた。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 3.45 ヵ月（0.6～22.4 ヵ月）であった。コホート 7 で最も多い中止理由は病勢進行（57.1%）、次いで同意撤回（7.1%）及び治験担当医師による治療変更（3.6%）であった。

2.7.6.16.2.1.2　解析対象集団

データカットオフ時点の解析対象集団を表 2.7.6.16-3 に示す。

表 2.7.6.16-3. 解析対象集団：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Analysis Set	Analysis Set Description	Number of Patients
Overall Monotherapy Safety Analysis Set (OMTSAS)	All patients with MCL, CLL/SLL, and other NHL[1] who were enrolled in Study 18001 and received 1 or more doses of pirtobrutinib monotherapy as of the data cut-off date	725
Combination Therapy Safety Analysis Set (CTSAS)	All enrolled R/R CLL/SLL patients from Phase 1b, who received 1 or more doses of any study drug, including pirtobrutinib combination therapy with venetoclax or venetoclax plus rituximab.	25
Efficacy Analysis Set (EAS)	The EAS included all patients with MCL or CLL/SLL enrolled in the Phase 1[2] and Phase 2 portions of the study, who received 1 or more doses of pirtobrutinib as of the data cut-off date and met the following criteria for the following Phase 2 Cohorts:	
	• Cohort 1: Nonblastoid MCL patients treated with a prior BTK inhibitor-containing regimen	122
	• Cohort 2: CLL/SLL patients treated with 2 or more prior regimens, including a BTK-inhibitor containing regimen	257
	• Cohort 7: CLL/SLL or NHL not otherwise specified in Cohorts 1 through 6, inclusive of CLL/SLL or NHL, blastoid MCL, and/or patients with history of CNS involvement or primary CNS lymphoma. Patients enrolling to Cohort 7 must have received one or more prior therapies or have no available approved therapy with demonstrated clinical benefit. MCL without prior BTK inhibitor treatment is excluded.	28 MCL 19 CLL/SLL

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

2 Patients treated during Phase 1 dose escalation and expansion (backfill) who also met the disease definitions and pretreatment criteria for one of the Phase 2 disease-defined cohorts could be considered as part of the efficacy evaluable patients for that Phase 2 cohort.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 11.

2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性

2.7.6.16.2.2.1 OMTSAS

被験者の人口統計学的特性は、疾患の種類から予測される特性とおおむね一貫したものであった。また、人口統計学的特性はピルトブルチニブの開始用量レベル間でおおむね同様であった。

OMTSAS の 725 例では、男性（482 例［66.5%］）及び白人（628 例［86.6%］）の割合が高かった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 68.0 歳（27～95 歳）であった。年齢範囲では、50～64 歳（223 例［30.8%］）、65～74 歳（294 例［40.6%］）、又は 75～84 歳（153 例［21.1%］）の割合が高かった。体重の中央値（最小値～最大値）は 76.60 kg（35.7～152.5 kg）であった。

2.7.6.16.2.2.2 EAS

EAS の被験者の人口統計学的特性は、腫瘍タイプから予測される特性とおおむね一貫したものであった。

2.7.6.16.2.2.2.1　MCL 患者

コホート 1 の 122 例では、男性（96 例［78.7%］）及び白人（100 例［82.0%］）の割合が高かった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 70.0 歳（46～88 歳）であった。65 歳以上の被験者は 91 例（74.6%）であった。体重の中央値（最小値～最大値）は 76.00 kg（40.0～149.5 kg）であった（表 2.7.6.16-4）。

コホート 7 の MCL の 28 例では、男性（22 例［78.6%］）及び白人（20 例［71.4%］）の割合が高かった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 73.5 歳（50～85 歳）であった。65 歳以上の被験者は 18 例（64.3%）であった。体重の中央値（最小値～最大値）は 77.45 kg（46.6～115.5 kg）であった（表 2.7.6.16-4）。

表 2.7.6.16-4.　人口統計学的特性（第 2 相パートの疾患コホート：EAS）：
データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Age at Enrollment (years)				
n	122	257	28	19
Mean (SD)	69.6 (8.53)	67.7 (8.93)	69.8 (9.63)	68.7 (9.22)
Median	70.0	68.0	73.5	70.0
Q1, Q3	64.0, 75.0	62.0, 73.0	61.5, 77.0	61.0, 75.0
Minimum, Maximum	46, 88	36, 88	50, 85	49, 87
Categorical age (years)				
< 50	1 (0.8)	8 (3.1)	0	1 (5.3)
50 to < 65	30 (24.6)	86 (33.5)	10 (35.7)	5 (26.3)
65 to < 75	56 (45.9)	111 (43.2)	8 (28.6)	8 (42.1)
75 to < 85	29 (23.8)	45 (17.5)	9 (32.1)	4 (21.1)
≥ 85	6 (4.9)	7 (2.7)	1 (3.6)	1 (5.3)
Sex, n (%)				
Male	96 (78.7)	175 (68.1)	22 (78.6)	13 (68.4)
Female	26 (21.3)	82 (31.9)	6 (21.4)	6 (31.6)
Race, n (%)				
White	100 (82.0)	235 (91.4)	20 (71.4)	18 (94.7)
Black or African American	1 (0.8)	12 (4.7)	2 (7.1)	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	2 (0.8)	0	0
Asian	14 (11.5)	3 (1.2)	4 (14.3)	1 (5.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.8)	0	1 (3.6)	0
Other	6 (4.9)	4 (1.6)	1 (3.6)	0
Unknown	0	1 (0.4)	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	3 (2.5)	6 (2.3)	0	1 (5.3)
Not Hispanic or Latino	115 (94.3)	242 (94.2)	28 (100.0)	18 (94.7)
Unknown	4 (3.3)	9 (3.5)	0	0

	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Region, n (%)				
United States	75 (61.5)	182 (70.8)	23 (82.1)	14 (73.7)
Rest of the World	47 (38.5)	75 (29.2)	5 (17.9)	5 (26.3)
Australia	9 (7.4)	12 (4.7)	0	0
France	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0
Italy	8 (6.6)	18 (7.0)	0	1 (5.3)
Japan	9 (7.4)	1 (0.4)	0	0
South Korea	2 (1.6)	0	3 (10.7)	0
Poland	9 (7.4)	21 (8.2)	0	1 (5.3)
Sweden	0	1 (0.4)	0	0
United Kingdom	9 (7.4)	21 (8.2)	2 (7.1)	3 (15.8)
Height (cm)				
n	115	237	27	17
Mean (SD)	170.50 (9.336)	171.79 (10.049)	171.24 (9.810)	168.45 (9.719)
Median	171.10	173.00	170.00	167.60
Q1, Q3	165.00, 177.80	165.10, 178.70	164.70, 177.80	164.50, 172.70
Minimum, Maximum	146.0, 193.0	145.2, 198.1	154.0, 190.0	150.0, 187.9
Weight (kg)				
n	121	255	28	19
Mean (SD)	78.46 (18.532)	80.64 (18.308)	78.78 (16.110)	80.07 (18.108)
Median	76.00	80.00	77.45	80.50
Q1, Q3	66.60, 85.70	67.60, 91.00	68.55, 87.50	68.20, 85.80
Minimum, Maximum	40.0, 149.5	37.5, 152.5	46.6, 115.5	50.5, 129.4

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 14.

2.7.6.16.2.3 ベースラインの疾患特性

2.7.6.16.2.3.1 OMTSAS

OMTSAS で最も多く認められた腫瘍タイプは、CLL/SLL（42.9%）で、次いで MCL（22.8%）、WM（10.8%）、リヒター形質転換（7.9%）、濾胞性リンパ腫（5.1%）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（4.4%）、MZL（3.6%）、及びその他の腫瘍タイプ（いずれも 1%未満）であった。

原発腫瘍の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、98.0 ヵ月（0.5～739.4 ヵ月）であった。ECOG PS は、0 が 364 例（50.2%）と最も多く、次いで 1 が 320 例（44.1%）、及び 2 が 40 例（5.5%）であった。

2.7.6.16.2.3.2　EAS

2.7.6.16.2.3.2.1　MCL 患者

コホート 1 では、MCL の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、70.3 ヵ月（4.5～209.6 ヵ月）であった。コホート 1 の MCL の被験者の ECOG PS は、ほとんどが 0（74 例［60.7%］）又は 1（45 例［36.9%］）であった。ベースラインの簡略化したマントル細胞リンパ腫国際予後指数（simplified Mantle Cell International Prognostic Index：sMIPI）は、低リスク群が 24 例（19.7%）、中リスク群が 63 例（51.6%）、及び高リスク群が 35 例（28.7%）であった。投与開始時の Ann Arbor 分類のステージ IV は 93 例（76.2%）であった。ベースライン時に 48 例（39.3%）に節外性病変が報告され、33 例（27.0%）に 5 cm 以上の bulky disease が報告された。MCL の組織型は、classic/leukemic が 105 例（86.1%）及び pleomorphic が 17 例（13.9%）であった。コホート 1 では非芽球様細胞性 MCL が対象であったため、blastoid の組織型の被験者の組入れはなかった。組入れ時に骨髄浸潤が認められた被験者は 64 例（52.5%）、消化管浸潤が認められた被験者は 10 例（8.2%）であった（表 2.7.6.16-5）。

芽球様細胞性、BTK 阻害薬の前治療歴なし、CNS 浸潤又は原発性 CNS リンパ腫の既往あり、もしくは測定可能病変なしなどの理由でコホート 7 に分類された 28 例の MCL の組織型は、classic/leukemic が 13 例（46.4%）及び blastoid が 15 例（53.6%）であった。コホート 7 の MCL の被験者の ECOG PS は、0（64.3%）又は 1（35.7%）であった。ベースラインの sMIPI は、低リスク群が 5 例（17.9%）、中リスク群が 16 例（57.1%）、及び高リスク群が 7 例（25.0%）であった。コホート 7 の MCL とコホート 1 の被験者のベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。一方、コホート 1 と比較して、コホート 7 の MCL では MCL の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値がわずかに長かった（75.6 ヵ月［最小値～最大値：6.6～199.1 ヵ月］）（表 2.7.6.16-5）。

表 2.7.6.16-5.　ベースラインの疾患特性（第 2 相パートの疾患コホート：EAS）：
データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Characteristic	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Dose (months)				
n	121	257	28	19
Mean (SD)	75.97 (48.499)	142.58 (64.964)	76.83 (48.715)	105.29 (77.982)
Median	70.34	138.97	75.56	93.67
Q1, Q3	38.41, 104.57	94.46, 177.81	30.44, 98.05	37.91, 135.75
Min, Max	4.5, 209.6	8.2, 374.5	6.6, 199.1	10.9, 342.7
ECOG Score at Baseline, n (%)				
0	74 (60.7)	132 (51.4)	18 (64.3)	10 (52.6)
1	45 (36.9)	104 (40.5)	10 (35.7)	9 (47.4)
2	3 (2.5)	20 (7.8)	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
Missing	0	1 (0.4)	0	0
Tumor Bulk/Bulky Disease (cm), n (%)				
<5	82 (67.2)	158 (61.5)	10 (35.7)	13 (68.4)
≥5	33 (27.0)	81 (31.5)	3 (10.7)	4 (21.1)
<10	111 (91.0)	224 (87.2)	13 (46.4)	15 (78.9)
≥10	4 (3.3)	15 (5.8)	0	2 (10.5)
No measurable lymph node	7 (5.7)	18 (7.0)	15 (53.6)	2 (10.5)
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)				
Stage I	4 (3.3)	-	0	-
Stage II	10 (8.2)	-	1 (3.6)	-
Stage III	12 (9.8)	-	3 (10.7)	-
Stage IV	93 (76.2)	-	24 (85.7)	-
Missing	3 (2.5)	-	0	-
sMIPI Score, n (%)				
Low Risk	24 (19.7)	-	5 (17.9)	-
Intermediate Risk	63 (51.6)	-	16 (57.1)	-
High Risk	35 (28.7)	-	7 (25.0)	-

Characteristic	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Extranodal Disease, n (%)				
Yes	48 (39.3)	-	9 (32.1)	-
No	74 (60.7)	-	19 (67.9)	-
Bone Marrow Involvement, n (%)				
Yes	64 (52.5)	-	16 (57.1)	-
No	58 (47.5)	-	12 (42.9)	-
Gastrointestinal Involvement, n (%)				
Yes	10 (8.2)	-	1 (3.6)	-
No	112 (91.8)	-	27 (96.4)	-
MCL Histology, n (%)				
Classic or Leukemic	105 (86.1)	-	13 (46.4)	-
Blastoid	0	-	15 (53.6)	-
Pleomorphic	17 (13.9)	-	0	-
CLL/SLL Histology, n (%)				
CLL	-	255 (99.2)	-	19 (100.0)
SLL	-	2 (0.8)	-	0
Rai Stage, n (%)				
Rai Stage 0	-	23 (8.9)	-	1 (5.3)
Rai Stage I	-	50 (19.5)	-	4 (21.1)
Rai Stage II	-	57 (22.2)	-	6 (31.6)
Rai Stage III	-	32 (12.5)	-	4 (21.1)
Rai Stage IV	-	73 (28.4)	-	4 (21.1)
Missing	-	22 (8.6)	-	0
BTK C481 Mutation Status, n (%)				
Mutated	-	87 (33.9)	-	4 (21.1)
Unmutated	-	127 (49.4)	-	12 (63.2)
Missing/Unknown	-	43 (16.7)	-	3 (15.8)
PLCg2 Mutation Status, n (%)				
Mutated	-	18 (7.0)	-	0
Unmutated	-	196 (76.3)	-	16 (84.2)
Missing/Unknown	-	43 (16.7)	-	3 (15.8)

Characteristic	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Beta 2 Microglobulin (mg/L) Group at Baseline, n (%)				
≤ 3.5	-	30 (11.7)	-	0
> 3.5	-	53 (20.6)	-	1 (5.3)
Missing/Unknown	-	174 (67.7)	-	18 (94.7)
IGHV Mutation, n (%)				
Failed Test	-	8 (3.1)	-	2 (10.5)
Mutated	-	30 (11.7)	-	2 (10.5)
Unmutated	-	176 (68.5)	-	12 (63.2)
Missing/Unknown	-	43 (16.7)	-	3 (15.8)
TP53 Mutation, n (%)				
Mutated	-	83 (32.3)	-	8 (42.1)
Unmutated	-	131 (51.0)	-	8 (42.1)
Missing/Unknown	-	43 (16.7)	-	3 (15.8)
Complex Karyotype, n (%)				
Yes	-	27 (10.5)	-	4 (21.1)
No	-	37 (14.4)	-	3 (15.8)
Missing/Unknown	-	193 (75.1)	-	12 (63.2)
Cytogenetic Features (FISH Panel), n (%)				
17p Deletion Presence, n (%)				
Yes	-	51 (19.8)	-	7 (36.8)
No	-	132 (51.4)	-	7 (36.8)
Missing/Unknown	-	74 (28.8)	-	5 (26.3)
11q Deletion Presence, n (%)				
Yes	-	46 (17.9)	-	0
No	-	137 (53.3)	-	14 (73.7)
Missing/Unknown	-	74 (28.8)	-	5 (26.3)
High Risk Features, n (%)				
Del 17p Presence or TP53 Mutation				
Yes	-	91 (35.4)	-	8 (42.1)
No	-	102 (39.7)	-	5 (26.3)
Missing/Unknown	-	64 (24.9)	-	6 (31.6)

Characteristic	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7 Other BTK Pretreated	
			MCL (N = 28)	CLL/SLL (N = 19)
Del 17p Presence and TP53 Mutation				
Yes	-	43 (16.7)	-	7 (36.8)
No	-	121 (47.1)	-	5 (26.3)
Missing/Unknown	-	93 (36.2)	-	7 (36.8)
Cytopenia at Baseline, n (%)				
Neutropenia - ANC ≤ l.5 x 10^9/L	-	49 (19.1)	-	0
Anemia - Hgb ≤ 11 g/dL	-	88 (34.2)	-	6 (31.6)
Thrombocytopenia - platelet counts ≤ 100 x 10^9/L	-	108 (42.0)	-	7 (36.8)
Any of the above	-	147 (57.2)	-	12 (63.2)
Disease Related Symptoms, n (%)				
Weight Loss	4 (3.3)	7 (2.7)	0	0
Fever	2 (1.6)	3 (1.2)	0	0
Night Sweats	6 (4.9)	14 (5.4)	1 (3.6)	3 (15.8)
Fatigue	0	14 (5.4)	2 (7.1)	0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 15.

2.7.6.16.2.4 有効性

中間報告の有効性の解析は、BTK 阻害薬の前治療歴がある非芽球様細胞性 MCL（第 2 相パートのコホート 1）、BTK 阻害薬の前治療歴がある CLL/SLL（第 2 相パートのコホート 2）、並びに第 2 相パートのコホート 7 の BTK 阻害薬の前治療歴がある他の MCL 及び CLL/SLL で、ピルトブルチニブ投与を受けた被験者を含む EAS の全被験者を対象に実施した。有効性データとして、これらのコホートの ORR、TTR、DOR、PFS、及び OS の結果を要約した。

本治験では、IRC 評価による効果指標が主要評価指標であるが、本中間報告では、治験担当医師評価による効果指標を用いた。なお、本中間報告では探索的評価項目の検討は行わなかった。

本項では主に MCL の結果であるコホート 1 及びコホート 7 の MCL の結果について記載する。

2.7.6.16.2.4.1 BOR 及び ORR

コホート 1 の MCL の評価可能例 122 例での治験担当医師評価による ORR は 48.4%（59/122 例、95%信頼区間：39.2%, 57.6%）であった。最良効果は、完全奏効（complete response：CR）が 28 例（23.0%）及び部分奏効（partial response：PR）が 31 例（25.4%）であった（表 2.7.6.16-6）。

コホート 7 の BTK 阻害薬の前治療歴がある MCL の評価可能例 28 例での治験担当医師評価による ORR は 53.6%（15/28 例、95%信頼区間：33.8%, 72.5%）であった。最良効果は、CR が 5 例（17.9%）及び PR が 10 例（35.7%）であった（表 2.7.6.16-6）。

表 2.7.6.16-6. コホート 1 及びコホート 7 の MCL での治験担当医師評価による BOR 及び ORR（EAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 7 Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)
Eligible Patients	122	28
Best Overall Response, n (%)		
CR	28 (23.0)	5 (17.9)
PR	31 (25.4)	10 (35.7)
SD	22 (18.0)	3 (10.7)
PD	31 (25.4)	8 (28.6)
NE	10 (8.2)	2 (7.1)
Overall Response Rate, n (%)		
n (%)	59 (48.4)	15 (53.6)
95% Confidence Interval	39.22, 57.58	33.87, 72.49

Response as assessed by the Investigator based on 2014 Lugano classification.
Note: Two-sided confidence interval is calculated based on the exact binomial method (Clopper-Pearson).
Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 17.

2.7.6.16.2.4.2 DOR

コホート 1 での KM 法で推定した治験担当医師評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は 17.94 ヵ月（6.5 ヵ月, not estimable［NE］）であった。奏効例 59 例中 23 例にイベント（病勢進行又は死亡）が確認された。KM 法で推定した奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 8.21 ヵ月であった。KM 法で推定した 9 及び 12 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合（95%信頼区間）は、それぞれ 54.6%（39.0%, 68.5%）及び 51.0%（34.1%, 65.6%）であった（表 2.7.6.16-7）。

コホート 7 の BTK 阻害薬の前治療歴がある MCL での KM 法で推定した治験担当医師評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は 4.63 ヵ月（1.45 ヵ月, NE）であった。奏効例 15 例中 9 例にイベント（病勢進行又は死亡）が確認された。KM 法で推定した奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 9.33 ヵ月であった。KM 法で推定した最初の奏効から 9 及び 12 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合（95%信頼区間）は、それぞれ 44.4%（18.9%, 67.4%）及び 29.6%（6.4%, 58.4%）であった（表 2.7.6.16-7）。

表 2.7.6.16-7.　コホート 1 及びコホート 7 の MCL での治験担当医師評価による DOR（EAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Number of Responders	59	188	15	13
Overall Response Status, n (%)				
Disease Progression	16 (27.1)	48 (25.5)	8 (53.3)	3 (23.1)
Died (No Disease Progression Beforehand)	7 (11.9)	10 (5.3)	1 (6.7)	0
Censored	36 (61.0)	130 (69.1)	6 (40.0)	10 (76.9)
Reason of Censored, n (%)				
Alive without Documented PD	28 (47.5)	121 (64.4)	5 (33.3)	9 (69.2)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	4 (6.8)	4 (2.1)	0	0
Documented PD or Death after Subsequent Anticancer Therapy	2 (3.4)	1 (0.5)	0	0
Discontinued from Study without Documented PD or Death	1 (1.7)	3 (1.6)	1 (6.7)	1 (7.7)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	1 (1.7)	1 (0.5)	0	0
Duration of Response (months), n (%)				
< 6	36 (61.0)	56 (29.8)	10 (66.7)	6 (46.2)
6 to < 9	8 (13.6)	36 (19.1)	1 (6.7)	1 (7.7)
9 to < 12	1 (1.7)	37 (19.7)	2 (13.3)	4 (30.8)
12 to < 18	6 (10.2)	40 (21.3)	1 (6.7)	2 (15.4)
≥ 18	8 (13.6)	19 (10.1)	1 (6.7)	0
Duration of Response (months)				
Median	17.94	18.33	4.63	NE
95% Confidence Interval for Median	6.47, NE	15.74, NE	1.45, NE	7.39, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 28.45+	0.03+, 29.37+	1.28+, 20.27+	1.87, 14.75+
Duration of Follow-up (months)				
Median	8.21	11.70	9.33	10.15
Q1, Q3	3.91, 20.34	7.33, 17.48	6.49, 13.90	5.59, 11.17

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Rate (%) of Duration of Response				
6 months or more	67.2	89.5	44.4	92.3
95% Confidence Interval	51.9, 78.5	83.8, 93.2	18.9, 67.4	56.6, 98.9
9 months or more	54.6	78.8	44.4	79.1
95% Confidence Interval	39.0, 68.5	71.2, 84.6	18.9, 67.4	36.7, 94.7
12 months or more	51.0	68.3	29.6	65.9
95% Confidence Interval	34.1, 65.6	59.3, 75.7	6.4, 58.4	25.6, 88.1
18 months or more	45.3	51.2	29.6	NE
95% Confidence Interval	27.3, 61.7	39.7, 61.5	6.4, 58.4	NE, NE

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 19.

2.7.6.16.2.4.3　TTR 及び最良奏効までの期間（time to best response：TTBR）

コホート 1 での奏効例（PR 以上）の治験担当医師評価による TTR の中央値（最小値～最大値）は 1.87 ヵ月（0.4～6.0 ヵ月）であった。また、奏効例の治験担当医師評価による TTBR の中央値（最小値～最大値）は 1.87 ヵ月（0.4～15.6 ヵ月）であった（表 2.7.6.16-8）。

コホート 7 の MCL での奏効例（PR 以上）の TTR の中央値（最小値～最大値）は 1.84 ヵ月（1.6～5.4 ヵ月）であった。また、奏効例の治験担当医師評価による TTBR の中央値（最小値～最大値）は 1.84 ヵ月（1.6～5.4 ヵ月）であった（表 2.7.6.16-8）。

表 2.7.6.16-8.　コホート 1 及びコホート 7 の MCL での治験担当医師評価による TTR 及び TTBR（EAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Number of Responders	59	188	15	13
Time to Response (months)				
Median	1.87	1.91	1.84	3.71
Q1, Q3	1.84, 1.94	1.87, 3.73	1.77, 1.87	2.83, 5.55
Min, Max	0.4, 6.0	0.7, 22.1	1.6, 5.4	1.9, 5.6
Time to Response, n (%)				
< 2	47 (79.7)	103 (54.8)	13 (86.7)	3 (23.1)
2 to < 4	10 (16.9)	47 (25.0)	0	5 (38.5)
4 to < 6	2 (3.4)	13 (6.9)	2 (13.3)	5 (38.5)
≥ 6	0	25 (13.3)	0	0
Time to Best Response (months)				
Median	1.87	3.75	1.84	5.55
Q1, Q3	1.84, 3.68	1.94, 7.39	1.77, 1.94	3.71, 5.59
Min, Max	0.4, 15.6	0.7, 22.1	1.6, 5.4	1.9, 9.3
Time to Best Response, n (%)				
< 2	38 (64.4)	51 (27.1)	12 (80.0)	1 (7.7)
2 to < 4	11 (18.6)	52 (27.7)	1 (6.7)	3 (23.1)
4 to < 6	6 (10.2)	30 (16.0)	2 (13.3)	6 (46.2)
≥ 6	4 (6.8)	55 (29.3)	0	3 (23.1)
Follow-up time for Responders (months)				
Median	9.07	11.96	8.28	10.32
Q1, Q3	5.32, 20.90	7.59, 17.48	4.14, 17.18	6.41, 13.50
Min, Max	1.1, 32.4	0.2, 32.1	2.2, 20.7	3.4, 19.8
Time on Treatment for Responders (months)				
Median	7.52	14.03	6.08	12.81
Q1, Q3	5.68, 11.07	10.14, 19.65	3.52, 11.20	10.09, 17.51
Min, Max	0.2, 33.7	2.8, 34.0	2.7, 22.4	4.5, 19.0

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Time on Study for Responders (months)				
Median	10.81	15.75	9.89	14.00
Q1, Q3	7.52, 22.77	10.55, 20.88	6.08, 20.17	10.09, 18.43
Min, Max	1.8, 34.4	3.0, 34.0	4.1, 22.4	5.2, 21.7

Note: Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 20.

2.7.6.16.2.4.4　PFS

コホート 1 での KM 法で推定した治験担当医師評価による PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.39 ヵ月（3.7 ヵ月, 7.6 ヵ月）であった。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 44.3%（34.3%, 53.9%）、35.3%（25.2%, 45.5%）、及び 31.6%（21.6%, 42.0%）であった（表 2.7.6.16-9）。

コホート 7 の MCL での KM 法で推定した治験担当医師評価による PFS の中央値（95%信頼区間）は 3.68 ヵ月（1.9 ヵ月, 7.3 ヵ月）であった。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 39.0%（19.9%, 57.7%）、29.2%（12.5%, 48.3%）、及び 29.2%（12.5%, 48.3%）であった（表 2.7.6.16-9）。

表 2.7.6.16-9.　コホート 1 及びコホート 7 の MCL での治験担当医師評価による PFS（EAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Progression Status, n (%)				
Disease Progression	57 (46.7)	74 (28.8)	17 (60.7)	5 (26.3)
Died (No Disease Progression Beforehand)	12 (9.8)	24 (9.3)	1 (3.6)	1 (5.3)
Censored	53 (43.4)	159 (61.9)	10 (35.7)	13 (68.4)
Reason of Censored, n (%)				
Alive without Documented PD	34 (27.9)	143 (55.6)	7 (25.0)	11 (57.9)
Subsequent Anticancer Therapy without Documented PD	4 (3.3)	6 (2.3)	1 (3.6)	0
Documented PD or Death after Subsequent	6 (4.9)	3 (1.2)	0	0
Discontinued from Study without Documented PD	7 (5.7)	6 (2.3)	2 (7.1)	2 (10.5)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	2 (1.6)	1 (0.4)	0	0
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)				
< 6	88 (72.1)	63 (24.5)	20 (71.4)	4 (21.1)
6 to < 9	13 (10.7)	27 (10.5)	4 (14.3)	1 (5.3)
9 to < 12	6 (4.9)	63 (24.5)	1 (3.6)	8 (42.1)
12 to < 18	3 (2.5)	49 (19.1)	1 (3.6)	6 (31.6)
≥ 18	12 (9.8)	55 (21.4)	2 (7.1)	0
Duration of Progression-free Survival (months)				
Median	5.39	19.35	3.68	NE
95% Confidence Interval for Median	3.71, 7.62	16.56, 22.28	1.87, 7.29	11.07, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 30.16+	0.03+, 31.21+	0.03+, 22.05+	1.22, 16.72+
Duration of Follow-up (months)				
Median	7.35	13.90	8.80	13.83
Q1, Q3	3.81, 22.08	9.26, 22.08	3.94, 19.22	9.30, 16.59

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Rate (%) of Progression-free Survival				
6 months or more	44.3	84.3	39.0	84.2
95% Confidence Interval	34.3, 53.9	79.1, 88.3	19.9, 57.7	58.7, 94.6
9 months or more	35.3	80.3	29.2	78.6
95% Confidence Interval	25.2, 45.5	74.6, 84.8	12.5, 48.3	52.5, 91.4
12 months or more	31.6	68.9	29.2	59.9
95% Confidence Interval	21.6, 42.0	62.2, 74.7	12.5, 48.3	29.2, 80.7
18 months or more	29.5	53.9	19.5	NE
95% Confidence Interval	19.5, 40.1	45.8, 61.3	4.7, 41.8	NE, NE

Note: Estimate based on Kaplan-Meier method.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 21.

2.7.6.16.2.4.5　OS

コホート 1 では OS の中央値は推定できなかった（95%信頼区間：13.34 ヵ月, NE）。KM 法で推定した追跡調査期間の中央値の 10.51 ヵ月時点で、122 例中 36 例（29.5%）に死亡が確認された。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の OS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 79.8%（70.9%, 86.3%）、71.8%（61.4%, 79.8%）、及び 65.2%（53.8%, 74.5%）であった（表 2.7.6.16-10）。

コホート 7 の MCL では OS の中央値は推定できなかった（95%信頼区間：NE, NE）。KM 法で推定した追跡調査期間の中央値が 11.30 ヵ月で、28 例中 6 例（21.4%）に死亡が確認された。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の OS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 91.0%（68.6%, 97.7%）、80.3%（55.4%, 92.2%）、及び 74.2%（48.1%, 88.5%）であった（表 2.7.6.16-10）。

表 2.7.6.16-10. コホート 1 及びコホート 7 の MCL での OS（EAS）：
データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Parameters	Cohort 1 Nonblastoid MCL BTK Treated (N = 122)	Cohort 2 CLL/SLL ≥ 2 Prior Regimens Including BTK (N = 257)	Cohort 7	
			Other Prior BTK Treated MCL (N = 28)	Other Prior BTK Treated CLL/SLL (N = 19)
Survival Status, n (%)				
Died	36 (29.5)	46 (17.9)	6 (21.4)	1 (5.3)
Censored	86 (70.5)	211 (82.1)	22 (78.6)	18 (94.7)
Reason of Censored, n (%)				
Alive	69 (56.6)	195 (75.9)	17 (60.7)	15 (78.9)
Discontinued from Study	15 (12.3)	16 (6.2)	5 (17.9)	3 (15.8)
Lost to Follow-up	2 (1.6)	0	0	0
Duration of Overall Survival (months), n (%)				
< 6	47 (38.5)	35 (13.6)	10 (35.7)	2 (10.5)
6 to < 9	24 (19.7)	23 (8.9)	5 (17.9)	0
9 to < 12	16 (13.1)	48 (18.7)	3 (10.7)	6 (31.6)
12 to < 18	12 (9.8)	65 (25.3)	4 (14.3)	5 (26.3)
≥ 18	23 (18.9)	86 (33.5)	6 (21.4)	6 (31.6)
Duration of Overall Survival (months)				
Median	NE	NE	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	13.34, NE	NE, NE	9.86, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.46, 34.43+	0.13+, 33.97+	1.51+, 22.44+	1.22, 21.65+
Duration of Follow-up (months)				
Median	10.51	16.49	11.30	13.96
Q1, Q3	6.37, 22.57	10.58, 22.24	5.09, 19.78	10.09, 18.60
Rate (%) of Overall Survival				
6 months or more	79.8	92.4	91.0	94.7
95% Confidence Interval	70.9, 86.3	88.3, 95.1	68.6, 97.7	68.1, 99.2
9 months or more	71.8	89.0	80.3	94.7
95% Confidence Interval	61.4, 79.8	84.3, 92.3	55.4, 92.2	68.1, 99.2
12 months or more	65.2	86.0	74.2	94.7
95% Confidence Interval	53.8, 74.5	80.9, 89.9	48.1, 88.5	68.1, 99.2
18 months or more	58.6	80.2	65.9	94.7
95% Confidence Interval	45.9, 69.3	73.7, 85.3	37.8, 83.7	68.1, 99.2

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 22.

2.7.6.16.2.5　薬物動態

2.7.6.16.2.5.1　ピルトブルチニブの薬物動態

ピルトブルチニブの薬物動態解析には、開始用量 25～300 mg でピルトブルチニブの単剤投与を受けた合計 559 例から得られた血漿中ピルトブルチニブ濃度データを用いた。

C1D1 及び C1D8 のピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.16-11 に示す。また、ピルトブルチニブの曝露量の用量比例性の評価結果を表 2.7.6.16-12 に示す

評価した用量範囲（25～300 mg）で、ピルトブルチニブは T_{max} が約 2 時間で吸収された。

ピルトブルチニブ 25～300 mg の初回投与時（C1D1）の C_{max} の平均値は 655～5450 ng/mL、AUC_{0-8} の平均値は 2930～30800 hr･ng/mL の範囲であった。また、C1D8 の C_{max} の平均値は 734～10700 ng/mL、AUC_{0-8} の平均値は 4240～65800 hr･ng/mL、AUC_{0-24} の平均値は 9330～158000 hr･ng/mL の範囲であった。200 mg QD 投与での AR_{AUC0-8} の平均値は 1.63 であった。

ピルトブルチニブ 25～300 mg QD 投与の初回投与時及び反復投与時の C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴って増加した。25 mg に対する各用量の AUC_{0-8} の比は、初回投与時が 0.992～0.972、反復投与時が 0.967～0.887 の範囲であり、評価した用量範囲の間でおおむね一定であった。初回投与時の 25 mg に対する C_{max} の比は、高用量で低下し、比の 90%信頼区間の上限は 1 を下回った。しかし、反復投与時の 25 mg に対する C_{max} の比の 90%信頼区間はいずれも 1 を含んでいた。この結果から、評価した用量範囲（25～300 mg）の臨床投与レジメンである QD 投与で、ピルトブルチニブの薬物動態はおおむね用量比例性であると考えられた。

表 2.7.6.16-11.　ピルトブルチニブの薬物動態パラメータの要約（18001 試験）

	Formulation: T1							Formulation: T2
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	**150 mg QD**	**200 mg QD**	**250 mg QD**	**300 mg QD**	**200 mg QD**
Cycle 1, Day 1	N = 5	N = 6	N = 9	N = 20	N = 89	N = 24	N = 20	N = 12
C_{max} (ng/mL)	655 (21.3)	1180 (23.7)	1950 (26.8)	3140 (25.8)	4240 (34.5)	5450 (18.9)	5300 (22.9)	4440 (23.7)
T_{max} [a] (hr)	1.05 (1.00-2.07)	1.93 (1.15 – 4.10)	2.17 (1.02 – 7.65)	2.02 (0.950 – 7.50)	2.05 (0.817 – 7.67)	2.04 (0.817 – 7.53)	2.06 (0.933 – 7.62)	2.00 (0.833 – 4.15)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2930 (17.1)	5910[c] (20.3)	11000[c] (30.1)	16800[d] (29.4)	24300[e] (27.2)	29200[f] (20.1)	30800[g] (26.3)	25000[h] (27.0)
Cycle 1, Day 8	N = 5	N = 6	N=8	N = 20	N=100	N = 25	N=17	N=373
C_{max} (ng/mL)	734 (11.0)	1420 (19.2)	3700 (33.3)	4680 (29.1)	5940 (48.4)	8100 (28.1)	10700 (26.6)	3670 (89.5)
T_{max} [a] (hr)	1.97 (1.00 – 7.52)	1.48 (0.883 – 4.02)	1.99 (1.08–4.08)	2.01 (0.783 – 8.00)	2.04 (0.00- 7.82)	2.00 (0.800 – 5.77)	1.98 (0.750 – 3.83)	0.00 (0.00- 8.17)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	4240 (12.4)	8650 (24.8)	20500 (32.4)	28000 (29.8)	37900[j] (41.2)	48500 (34.8)	65800 (36.3)	25400 (80.7)
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	9330 (26.9)	20000 (35.1)	48400 (34.9)	62200[i] (38.6)	98700[k] (39.1)	111000 (38.7)	158000 (50.0)	81800[m] (66.6)
CL/F (L/hr)	NC	NC	NC	2.84[c] (65.9)	2.31[l] (36.5)	3.09[o] (35.2)	2.65, 5.70	2.56[n] (32.5)
Half-Life[b] (hr)	NC	NC	NC	9.76[c] (6.89 – 11.9)	11.1 (5.74 – 13.5)	9.55[o] (6.67 - 12.1)	5.54, 12.6	11.0[n] (6.47 – 13.8)
AR-AUC_{0-8}	1.45 (22.8)	1.52 [c] (30.0)	1.58[o] (34.3)	1.68[d] (18.9)	1.63[p] (26.7)	1.63[f] (26.7)	2.10[q] (20.2)	1.48[h] (30.9)
C_{trough} (ng/mL)	241 (50.1)	510 (53.3)	1310 (50.6)	1550 (69.4)	2550 (61.0)	2700 (69.3)	4430 (98.0)	2270[r] (75.7)

Geometric mean (CV%)

[a] Median and range; [b] Geomean and range; [c] N = 5; [d] N = 18; [e] N = 63; [f] N = 20; [g] N = 14; [h] N = 8; [i] N = 19; [j] N = 98; [k] N = 74; [l] N = 17; [m] N = 180; [n] N = 37; [o] N = 4; [p] N = 50; [q] N = 13; [r] N = 372

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 23.

表 2.7.6.16-12. ピルトブルチニブの曝露量の用量比例性（18001 試験）

		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 8	
Parameter	Dose Ratio (to 25 mg)	Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI	Ratio Estimate	Ratio Estimate 90% CI
AUC_{0-8} (hr*ng/mL)	2	0.992	(0.945 - 1.04)	0.967	(0.864 - 1.08)
	4	0.985	(0.892 - 1.09)	0.935	(0.747 - 1.17)
	6	0.980	(0.863 - 1.11)	0.917	(0.686 - 1.23)
	8	0.977	(0.843 - 1.13)	0.905	(0.646 - 1.27)
	10	0.974	(0.828 - 1.15)	0.895	(0.616 - 1.30)
	12	0.972	(0.815 - 1.16)	0.887	(0.593 - 1.33)
C_{max} (ng/mL)	2	0.934	(0.886 - 0.985)	0.927	(0.819 - 1.05)
	4	0.872	(0.785 - 0.970)	0.859	(0.670 - 1.10)
	6	0.838	(0.731 - 0.961)	0.821	(0.596 - 1.13)
	8	0.815	(0.695 - 0.955)	0.796	(0.549 - 1.15)
	10	0.797	(0.668 - 0.951)	0.776	(0.515 - 1.17)
	12	0.783	(0.647 - 0.947)	0.761	(0.488 - 1.19)

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 24.

2.7.6.16.2.5.2 代謝物 M1 の薬物動態

ピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受けた 12 例の部分集団での、C4D1 の代謝物 M1 の薬物動態を評価した。C4D1 のピルトブルチニブ及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.16-13 に示す。

定常状態における AUC_{0-24} に基づく、総曝露量（ピルトブルチニブ及び代謝物 M1）に占める代謝物 M1 の割合は約 14%であった。

表 2.7.6.16-13. ピルトブルチニブ及び代謝物 M1 の薬物動態パラメータ：サイクル 4 の Day 1（18001 試験）

	Formulation: T2, 200 mg QD	
Parameter	Parent N = 12	Metabolite 1 N = 12
C_{max} (ng/mL)	5700 (27.4)	396 (42.9)
T_{max} [a] (hr)	2.13 (1.85-7.53)	5.63 (0.00 – 7.55)
AUC_{0-8} (hr ng/mL)	30300 [b] (31.0)	5910 [c] (27.0)
AUC_{0-24} (hr ng/mL)	57900 [b] (54.7)	9290 [c] (26.9)
C_{trough} (ng/mL)	3700 (56.9)	561[d] (19.9)
AUC_{0-8} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	8.92[e]	
AUC_{0-24} Metabolite Ratio M1 to Total (%)	13.9[e]	

Geometric mean (CV%)
[a] Median and range; [b] N = 9; [c] N = 5; [d] N = 6; [e] N=3
Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 25.

2.7.6.16.2.6　曝露状況

OMTSASの全被験者（725例）の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、全体では8.05ヵ月（0～34.0 ヵ月）で、データカットオフ時点で 360 例（49.7%）の被験者が投与継続中あった。200 mg QD の投与開始例（640 例）の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、7.67 ヵ月（0～28.5ヵ月）で、327例（51.1%）の被験者が投与継続中であった（表2.7.6.16-14）。

全体での投与中止までに予定された投与に対する相対用量強度の中央値は 99.68%であった。各開始時用量レベルでの相対用量強度は一定であった。相対用量強度が 50%以下であった被験者は 7 例（1.0%）のみであった。一方、8 例（1.1%）では相対用量強度が 100%を上回った（表2.7.6.16-14）。

表 2.7.6.16-14.　開始用量レベルごとのピルトブルチニブの曝露状況（OMTSAS：18001 試験）

Status	Total (N = 725) n (%)	25 mg QD (N = 5) n (%)	50 mg QD (N = 6) n (%)	100 mg QD (N = 9) n (%)	150 mg QD (N = 20) n (%)	200 mg QD (N = 640) n (%)	250 mg QD (N = 25) n (%)	300 mg QD (N = 20) n (%)
Actual Dose Intensity (mg/day)								
Median	200.00	131.33	95.68	108.75	150.00	200.00	250.00	299.11
Minimum, Maximum	25.0, 300.6	25.0, 156.4	50.0, 203.6	88.5, 239.0	67.4, 210.1	35.9, 300.0	195.5, 294.7	91.6, 300.6
Relative Dose Intensity (%)								
Median	99.68	99.88	99.27	99.61	98.99	99.69	98.97	99.70
Minimum, Maximum	17.9, 116.6	99.6, 100.0	96.9, 100.0	88.5, 100.0	45.2, 100.0	17.9, 116.6	78.2, 100.0	45.2, 100.0
Relative Dose Intensity Categories, n (%)								
> 100%	8 (1.1)	0	0	0	0	8 (1.3)	0	0
> 90 - ≤ 100%	631 (87.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	17 (85.0)	557 (87.0)	23 (92.0)	15 (75.0)
> 75 - ≤ 90%	62 (8.6)	0	0	1 (11.1)	2 (10.0)	55 (8.6)	2 (8.0)	2 (10.0)
> 50 - ≤ 75%	17 (2.3)	0	0	0	0	15 (2.3)	0	2 (10.0)
≤ 50%	7 (1.0)	0	0	0	1 (5.0)	5 (0.8)	0	1 (5.0)
Duration of Exposure, months								
Median	8.05	30.06	31.52	10.61	14.26	7.67	12.45	17.82
Minimum, Maximum	0.0, 34.0	0.7, 34.0	6.9, 32.7	0.2, 31.5	1.4, 29.6	0.0, 28.5	0.5, 27.1	0.4, 26.0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 26.

2.7.6.16.2.6.1　第 2 相推奨用量の決定

20[redacted]年[redacted]月時点で、第 1 相パート及び第 2 相パートの単剤投与のコホートに組入れられた被験者の集積した安全性及び薬物動態データの SRC によるレビューが行われた。SRC は、DLT の報告がなく、MTD が確認されていないことから、更に安全性及び有効性を評価するため、300 mg QD 及び 200 mg QD の用量への追加の被験者の組入れを推奨した。300 mg QD 及び 200 mg QD 投与の安全性プロファイルは同様であった。また、200 mg QD 投与により血漿中ピルトブルチニブ濃度は、十分に阻害濃度に達し、300 mg QD 投与による血漿中濃度の意味のある増加はなかった。このため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 200 mg QD をピルトブルチニブの RP2D として設定した。20[redacted]年[redacted]月の米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）からのフィードバックを基に、治験依頼者と FDA は、臨床有効性、薬物動態、及び安全性データから、設定された 200 mg QD の用量レジメンは妥当であることを合意した。また、300 mg QD を上回る更なる用量漸増は医学的に妥当ではなく、ピルトブルチニブは MTD に到達しないと決定した。

2.7.6.16.2.6.2　用量変更

開始用量レベルごとの用量変更の要約を表 2.7.6.16-15 に示す。

OMTSAS のピルトブルチニブ単剤投与の被験者では、375 例（51.7%）が投与を中断した。休薬の主な理由は、有害事象（216 例［29.8%］）、被験者の間違い（138 例［19.0%］）、及び手順の間違い（121 例［16.7%］）であった。また、47 例（6.5%）が減量を行った。有害事象による減量は 38 例（5.2%）であった。休薬及び減量を行った被験者の割合は、開始用量レベル間で同様であった。

増量を行った被験者は 106 例（14.6%）であった。

表 2.7.6.16-15.　開始用量レベルごとの用量変更の要約（OMTSAS：18001 試験）

	Total (N = 725) n (%)	**25 mg QD (N = 5) n (%)**	**50 mg QD (N = 6) n (%)**	**100 mg QD (N = 9) n (%)**	**150 mg QD (N = 20) n (%)**	**200 mg QD (N = 640) n (%)**	**250 mg QD (N = 25) n (%)**	**300 mg QD (N = 20) n (%)**
Subjects with Any Dosage Modifications	414 (57.1)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (66.7)	13 (65.0)	361 (56.4)	14 (56.0)	11 (55.0)
Any Dose Reduction	47 (6.5)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	3 (15.0)	35 (5.5)	3 (12.0)	4 (20.0)
Subject Error	7 (1.0)	1 (20.0)	0	0	0	5 (0.8)	1 (4.0)	0
Procedure	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse Event	38 (5.2)	0	0	1 (11.1)	3 (15.0)	28 (4.4)	2 (8.0)	4 (20.0)
Adverse Event Resolution	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	6 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	4 (0.6)	1 (4.0)	0
Any Dose Interruption	375 (51.7)	3 (60.0)	4 (66.7)	6 (66.7)	11 (55.0)	328 (51.3)	13 (52.0)	10 (50.0)
Subject Error	138 (19.0)	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (30.0)	113 (17.7)	8 (32.0)	3 (15.0)
Procedure	121 (16.7)	0	2 (33.3)	0	5 (25.0)	105 (16.4)	6 (24.0)	3 (15.0)
Adverse Event	216 (29.8)		1 (16.7)	4 (44.4)	7 (35.0)	189 (29.5)	7 (28.0)	8 (40.0)
Adverse Event Resolution	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	52 (7.2)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	1 (5.0)	43 (6.7)	4 (16.0)	0
Any Dose Increase	106 (14.6)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (66.7)	4 (20.0)	82 (12.8)	4 (16.0)	1 (5.0)
Intrapatient Dose Escalation	97 (13.4)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (66.7)	4 (20.0)	74 (11.6)	4 (16.0)	0
Other	13 (1.8)	0	0	0	0	12 (1.9)	0	1 (5.0)

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 27.

2.7.6.16.2.7　安全性

本項では、中間報告のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での第 1 相用量漸増及び用量拡大パート、並びに第 2 相パートでピルトブルチニブの単剤投与を受けた被験者 725 例からなる OMTSAS を用いた結果を示す。

2.7.6.16.2.7.1　有害事象

2.7.6.16.2.7.1.1　有害事象の内訳

OMTSAS では、全体で 681 例（93.9%）に TEAE（Grade を問わない）が発現した。TEAE による休薬は 252 例（24.8%）、TEAE による減量は 37 例（5.1%）、TEAE による投与中止は 45 例（6.2%）であった。Grade 1～2 の TEAE が 296 例（40.8%）、Grade 3～4 の TEAE が 340 例（46.9%）に認められた。

全体で、423 例（58.3%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade を問わない）が発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE による休薬は 101 例（13.9%）、減量は 30 例（4.1%）、投与中止は 15 例（2.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE では、Grade 1～2 の TEAE が 268 例（37.0%）、Grade 3～4 の TEAE が 149 例（20.6%）に認められた。

OMTSAS では、全体で 255 例（35.2%）に治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が、41 例（5.7%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が報告された。

OMTSAS では、45 例（6.2%）に死亡に至った TEAE が発現した。このうち 42 例（5.8%）はデータカットオフ時点までに死亡に至った（3 例はデータカットオフ後に死亡）。また、38 例（5.2%）に治験薬の投与中又は最終投与日から 28 日以内に死亡に至った TEAE が発現した。4 例（0.6%）の死亡に至った TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（COVID-19 関連事象［COVID-19 肺炎、壊死性肺炎、及び呼吸不全］及びエンテロコッカス・フェシウム関連の敗血症性ショック）。

本治験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.16-16 に示す。

表 2.7.6.16-16.　有害事象の要約（OMTSAS：18001 試験）

	Total (N = 725) n (%)	25 mg QD (N = 5) n (%)	50 mg QD (N = 6) n (%)	100 mg QD (N = 9) n (%)	150 mg QD (N = 20) n (%)	200 mg QD (N = 640) n (%)	250 mg QD (N = 25) n (%)	300 mg QD (N = 20) n (%)
Any TEAE, n (%)								
Any Grade	681 (93.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	20 (100.0)	598 (93.4)	25 (100.0)	19 (95.0)
Grade 1-2	296 (40.8)	2 (40.0)	5 (83.3)	2 (22.2)	7 (35.0)	261 (40.8)	14 (56.0)	5 (25.0)
Grade 3-4	340 (46.9)	2 (40.0)	1 (16.7)	5 (55.6)	12 (60.0)	296 (46.3)	11 (44.0)	13 (65.0)
Grade 5	45 (6.2)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	1 (5.0)	41 (6.4)	0	1 (5.0)
Any TEAE Related to Pirtobrutinib, n (%)								
Any Grade	423 (58.3)	3 (60.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	15 (75.0)	364 (56.9)	16 (64.0)	12 (60.0)
Grade 1-2	268 (37.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	4 (44.4)	8 (40.0)	229 (35.8)	14 (56.0)	7 (35.0)
Grade 3-4	149 (20.6)	1 (20.0)	1 (16.7)	4 (44.4)	7(35.0)	129 (20.2)	2 (8.0)	5 (25.0)
Grade 5	4 (0.6)	0	0	0	0	4 (0.6)	0	0
Missing	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0
Any Serious TEAEs, n (%)								
Any Grade	255 (35.2)	1 (20.0)	0	3 (33.3)	7 (35.0)	227 (35.5)	8 (32.0)	9 (45.0)
Related to Pirtobrutinib	41 (5.7)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)	35 (5.5)	1 (4.0)	3 (15.0)
TEAE Action Taken, n (%)								
TEAE Leading to Study Drug Interrupted	252 (34.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	5 (55.6)	8 (40.0)	220 (34.4)	8 (32.0)	9 (45.0)
Related TEAE Leading to Study Drug Interrupted	101 (13.9)	0	1 (16.7)	3 (33.3)	3 (15.0)	89 (13.9)	2 (8.0)	3 (15.0)
TEAE Leading to Dosage Reduction	37 (5.1)	0	0	1 (11.1)	3 (15.0)	27 (4.2)	2 (8.0)	4 (20.0)

	Total (N = 725) n (%)	**25 mg QD (N = 5) n (%)**	**50 mg QD (N = 6) n (%)**	**100 mg QD (N = 9) n (%)**	**150 mg QD (N = 20) n (%)**	**200 mg QD (N = 640) n (%)**	**250 mg QD (N = 25) n (%)**	**300 mg QD (N = 20) n (%)**
Related TEAE Leading to Dosage Reduction	30 (4.1)	0	0	1 (11.1)	3 (15.0)	21 (3.3)	2 (8.0)	3 (15.0)
TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	45 (6.2)	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	37 (5.8)	1 (4.0)	5 (25.0)
Related TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	15 (2.1)	0	0	0	1 (5.0)	11 (1.7)	0	3 (15.0)
Fatal TEAE, n (%)								
Any Fatal TEAE	45 (6.2)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	1 (5.0)	41 (6.4)	0	1 (5.0)
Related to Pirtobrutinib	4 (0.6)	0	0	0	0	4 (0.6)	0	0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 28.

2.7.6.16.2.7.1.2　比較的多く認められた有害事象

2.7.6.16.2.7.1.2.1　治験薬との因果関係を問わない有害事象

OMTSAS では、725 例中 681 例（93.9%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も多く報告された TEAE（PT）は、疲労（191 例［26.3%］）で、次いで、下痢（160 例［22.1%］）、挫傷（138 例［19.0%］）、悪心（108 例［14.9%］）、咳嗽（107 例［14.8%］）、貧血（101 例［13.9%］）、呼吸困難（99 例［13.7%］）、関節痛（94 例［13.0%］）、便秘（93 例［12.8%］）、背部痛（91 例［12.6%］）、好中球数減少（89 例［12.3%］）、頭痛（88 例［12.1%］）、発熱（87 例［12.0%］）、末梢性浮腫（83 例［11.4%］）、腹痛（80 例［11.0%］）、血小板数減少（74 例［10.2%］）、及び好中球減少症（73 例［10.1%］）であった。

OMTSAS の 10%以上の被験者に報告された器官別大分類（system organ class：SOC）別の TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16-17 に示す。また、すべての治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.16.5-1 に示す。

表 2.7.6.16-17.　10%以上の被験者に報告された TEAE の発現例数及び発現割合（OMTSAS：18001 試験）

System Organ Class Preferred Term		Total (N = 725) n (%)	25 mg QD (N = 5) n (%)	50 mg QD (N = 6) n (%)	100 mg QD (N = 9) n (%)	150 mg QD (N = 20) n (%)	200 mg QD (N = 640) n (%)	250 mg QD (N = 25) n (%)	300 mg QD (N = 20) n (%)
Subjects with any TEAEs	**すべての TEAE**	681 (93.9)	5 (100.0)	6 (100.0)	8 (88.9)	20 (100.0)	598 (93.4)	25 (100.0)	19 (95.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	367 (50.6)	5 (100.0)	3 (50.0)	6 (66.7)	15 (75.0)	306 (47.8)	19 (76.0)	13 (65.0)
Diarrhoea	下痢	160 (22.1)	4 (80.0)	2 (33.3)	4 (44.4)	8 (40.0)	129 (20.2)	8 (32.0)	5 (25.0)
Nausea	悪心	108 (14.9)	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	90 (14.1)	7 (28.0)	4 (20.0)
Constipation	便秘	93 (12.8)	0	0	0	5 (25.0)	79 (12.3)	5 (20.0)	4 (20.0)
Abdominal pain	腹痛	80 (11.0)	2 (40.0)	0	2 (22.2)	3 (15.0)	68 (10.6)	1 (4.0)	4 (20.0)
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)	4 (80.0)	5 (83.3)	7 (77.8)	10 (50.0)	294 (45.9)	16 (64.0)	11 (55.0)
Fatigue	疲労	191 (26.3)	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (33.3)	7 (35.0)	154 (24.1)	12 (48.0)	6 (30.0)
Pyrexia	発熱	87 (12.0)	2 (40.0)	0	1 (11.0)	2 (10.0)	78 (12.2)	3 (12.0)	1 (5.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	83 (11.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.0)	4 (20.0)	65 (10.2)	5 (20.0)	2 (10.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	340 (46.9)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (44.4)	14 (70.0)	286 (44.7)	13 (52.0)	13 (65.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	284 (39.2)	4 (80.0)	6 (100.0)	4 (44.4)	13 (65.0)	240 (37.5)	7 (28.0)	10 (50.0)
Arthralgia	関節痛	94 (13.0)	1 (20.0)	4 (66.7)	0	5 (25.0)	77 (12.0)	2 (8.0)	5 (25.0)
Back pain	背部痛	91 (12.6)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	7 (35.0)	73 (11.4)	4 (16.0)	2 (10.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	277 (38.2)	5 (100.0)	3 (50.0)	4 (44.4)	12 (60.0)	227 (35.5)	15 (60.0)	11 (55.0)
Cough	咳嗽	107 (14.8)	5 (100.0)	2 (33.3)	0	5 (25.0)	82 (12.8)	9 (36.0)	4 (20.0)
Dyspnoea	呼吸困難	99 (13.7)	0	0	4 (44.4)	2 (10.0)	83 (13.0)	5 (20.0)	5 (25.0)

System Organ Class Preferred Term		Total (N = 725) n (%)	25 mg QD (N = 5) n (%)	50 mg QD (N = 6) n (%)	100 mg QD (N = 9) n (%)	150 mg QD (N = 20) n (%)	200 mg QD (N = 640) n (%)	250 mg QD (N = 25) n (%)	300 mg QD (N = 20) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	266 (36.7)	3 (60.0)	6 (100.0)	5 (55.6)	13 (65.0)	224 (35.0)	8 (32.0)	7 (35.0)
Investigations	**臨床検査**	260 (35.9)	0	4 (66.7)	5 (55.6)	15 (75.0)	219 (34.2)	11 (44.0)	6 (30.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	89 (12.3)	0	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (20.0)	76 (11.9)	2 (8.0)	3 (15.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	74 (10.2)	0	0	1 (11.1)	8 (40.0)	63 (9.8)	2 (8.0)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	237 (32.7)	3 (60.0)	3 (50.0)	7 (77.8)	10 (50.0)	195 (30.5)	11 (44.0)	8 (40.0)
Headache	頭痛	88 (12.1)	3 (60.0)	1 (16.7)	3 (33.3)	6 (30.0)	67 (10.5)	4 (16.0)	4 (20.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	211 (29.1)	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (35.0)	180 (28.1)	10 (40.0)	6 (30.0)
Contusion	挫傷	138 (19.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	4 (20.0)	119 (18.6)	7 (28.0)	4 (20.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	203 (28.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (33.3)	9 (45.0)	175 (27.3)	7 (28.0)	6 (30.0)
Anaemia	貧血	101 (13.9)	0	0	2 (22.2)	4 (20.0)	90 (14.1)	4 (16.0)	1 (5.0)
Neutropenia	好中球減少症	73 (10.1)	0	1 (16.7)	0	5 (25.0)	62 (9.7)	2 (8.0)	3 (15.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	197 (27.2)	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (22.2)	9 (45.0)	169 (26.4)	8 (32.0)	5 (25.0)
Vascular disorders	**血管障害**	119 (16.4)	1 (20.0)	0	4 (44.4)	0	104 (16.3)	7 (28.0)	3 (15.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	101 (13.9)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (33.3)	5 (25.0)	82 (12.8)	5 (20.0)	4 (20.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	97 (13.4)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (10.0)	88 (13.8)	4 (16.0)	0
Eye disorders	**眼障害**	84 (11.6)	1 (20.0)	0	3 (33.3)	1 (5.0)	69 (10.8)	6 (24.0)	4 (20.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	82 (11.3)	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (11.1)	4 (20.0)	68 (10.6)	3 (12.0)	2 (10.0)

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 29.

2.7.6.16.2.7.1.2.2　　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

OMTSAS で、10%超の被験者に報告された治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE（PT）は、挫傷（91 例［12.6%］）のみであった。また、5%超の被験者に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、疲労（66 例［9.1%］）、下痢（62 例［8.6%］）、好中球数減少（51 例［7.0%］）、及び好中球減少症（47 例［6.5%］）であった。

すべての治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.16.5-2 に示す。

2.7.6.16.2.7.1.2.3　　重症度別の有害事象

OMTSAS では、681 例（93.9%）に重症度を問わない TEAE が報告された。Grade 1 の TEAE が報告された被験者は 94 例（13.0%）、Grade 2 の TEAE が報告された被験者は 202 例（27.9%）であった。10%超の被験者に報告された Grade 1 の TEAE（PT）は、下痢（17.1%）、挫傷（16.3%）、悪心（12.0%）、及び咳嗽（11.0%）であった。10%超の被験者に報告された Grade 2 の TEAE（PT）は、疲労（10.6%）のみであった。

OMTSAS では、340 例（46.9%）に Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された。最悪重症度の Grade 3 の TEAE が報告された被験者は 245 例（33.8%）、最悪重症度の Grade 4 の TEAE が報告された被験者は 95 例（13.1%）であった。

治験薬との因果関係を問わず、OMTSAS で最も多く報告された Grade 3 以上の TEAE（PT）は、好中球数減少（10.6%）で、次いで、好中球減少症（8.6%）、及び貧血（7.7%）であった。

OMTSAS では、Grade 4 の TEAE が 95 例（13.1%）、Grade 5 の TEAE が 45 例（6.2%）に報告された。

OMTSAS で 1%以上の被験者に報告された Grade 3 以上の TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16-18 に示す。

表 2.7.6.16-18. 1%以上の被験者に報告された Grade 3 以上の TEAE の発現例数及び発現割合（OMTSAS：18001 試験）

Maximum Severity, n (%)					
Preferred Term		**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Patients with any TEAEs	**すべての TEAE**	385 (53.1)	245 (33.8)	95 (13.1)	45 (6.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	77 (10.6)	42 (5.8)	35 (4.8)	0
Neutropenia	好中球減少症	62 (8.6)	30 (4.1)	32 (4.4)	0
Anaemia	貧血	56 (7.7)	55 (7.6)	1 (0.1)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	35 (4.8)	20 (2.8)	15 (2.1)	0
Pneumonia	肺炎	35 (4.8)	33 (4.6)	0	2 (0.3)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	27 (3.7)	14 (1.9)	4 (0.6)	9 (1.2)
COVID-19	COVID-19	17 (2.3)	10 (1.4)	1 (0.1)	6 (0.8)
Acute kidney injury	急性腎障害	16 (2.2)	10 (1.4)	6 (0.8)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	16 (2.2)	16 (2.2)	0	0
Hypertension	高血圧	16 (2.2)	16 (2.2)	0	0
Sepsis	敗血症	16 (2.2)	11 (1.5)	3 (0.4)	2 (0.3)
Leukocytosis	白血球増加症	14 (1.9)	13 (1.8)	1 (0.1)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	13 (1.8)	8 (1.1)	5 (0.7)	0
Fatigue	疲労	12 (1.7)	12 (1.7)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.4)	9 (1.2)	1 (0.1)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (1.4)	6 (0.8)	4 (0.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	10 (1.4)	9 (1.2)	1 (0.1)	0
Hypotension	低血圧	8 (1.1)	7 (1.0)	1 (0.1)	0
Respiratory Failure	呼吸不全	8 (1.1)	0	4 (0.6)	4 (0.6)
Atrial Fibrillation	心房細動	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)	0
Dyspnoea	呼吸困難	7 (1.0)	5 (0.7)	0	2 (0.3)
Pleural effusion	胸水	7 (1.0)	7 (1.0)	0	0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 31.

2.7.6.16.2.7.1.3 死亡

OMTSAS では、データカットオフ時点までに 725 例中 155 例（21.4%）が死亡した。このうち治験薬の投与中又は最終投与から 28 日以内の死亡は 68 例（9.4%）であった。全体で最も多かっ

た死因は病勢進行（86 例［11.9%］）で、治験薬の投与中又は最終投与から 28 日以内の病勢進行による死亡は 38 例［5.2%］であった。

治験薬の最終投与日から 29 日以降の死亡は 87 例（12.0%）で、死因は病勢進行が 56 例（7.7%）、有害事象が 4 例（0.6%、うち因果関係が否定できない有害事象は 3 例［0.4%］）であった。

死亡に至った有害事象の詳細は付録表 2.7.6.16.5-3 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例の叙述（日本語訳）は第 2.7.6.16.5.2 項 付録に示す。

2.7.6.16.2.7.1.4 重篤な有害事象

OMTSAS では、255 例（35.2%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち、41 例（5.7%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、肺炎（34 例［4.7%］）、COVID-19 肺炎（28 例［3.9%］）、COVID-19（17 例［2.3%］）、発熱性好中球減少症（13 例［1.8%］）、貧血（12 例［1.7%］）、発熱（11 例［1.5%］）、敗血症（11 例［1.5%］）、急性腎障害（10 例［1.4%］）、菌血症（7 例［1.0%］）、胸水（7 例［1.0%］）、呼吸不全（7 例［1.0%］）、及び尿路感染（7 例［1.0%］）であった。

最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び肺炎（各 8 例［1.1%］）であった。

重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.16.5-4 に示す。

2.7.6.16.2.7.1.5 有害事象による投与中止

OMTSAS では、45 例（6.2%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。このうち 37 例（5.8%）の治験薬の投与中止に至った TEAE は、200 mg QD コホートで報告された事象であった。2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、COVID-19 肺炎（4 例［0.6%］）、COVID-19（3 例［0.4%］）、骨髄異形成症候群（3 例［0.4%］）、肺炎（2 例［0.3%］）、敗血症（2 例［0.3%］）、及び扁平上皮癌（2 例［0.3%］）であった。

15 例（2.1%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が発現したが、2 例以上の被験者に発現した単一の PT の事象は認められなかった。

2.7.6.16.2.7.1.6 有害事象による投与変更

2.7.6.16.2.7.1.6.1 治験薬の休薬に至った TEAE

OMTSAS では、252 例（34.8%）に治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬の休薬に至った TEAE は、COVID-19（25 例［3.4%］）、好中球数減少（23 例［3.2%］）、肺炎（23 例［3.2%］）、COVID-19 肺炎（19 例［2.6%］）、好中球減少症（15 例［2.1%］）、貧血（14 例［1.9%］）、下痢（12 例［1.7%］）、リパーゼ増加（8 例［1.1%］）、血小板数減少（8 例［1.8%］）、急性腎障害（7 例［1.0%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 例［1.0%］）、疲労（7 例［1.0%］）、発熱（7 例［1.0%］）、及び上気道感染（7 例［1.0%］）であった。

101 例（13.9%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った TEAE は、好中球数減少（17 例［2.3%］）、好中球減少症（12 例［1.7%］）、肺炎（8 例［1.1%］）、及び血小板数減少（7 例［1.0%］）であった。

2.7.6.16.2.7.1.6.2　　治験薬の減量に至った TEAE

OMTSAS では、37 例（5.1%）に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬の減量に至った TEAE は、好中球数減少（9 例［1.2%］）のみであった。

30 例（4.1%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE は、好中球数減少（8 例［1.1%］）のみであった。

2.7.6.16.2.7.2　注目すべき有害事象

既知の BTK 阻害薬の安全性プロファイル、非臨床の毒性データ、及び本治験実施中に得られた安全性データをもとに、注目すべき有害事象（adverse events of special interest : AESI）を設定した。以下の統合語を含む事象の安全性プロファイルを明らかにするため、AESI の解析の一つとして統合語の集計解析を実施した。

- 『感染症』
- 『出血』（『表在性挫傷』及び『表在性挫傷を除く出血』を含む）
- 『血球減少症』（特に『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』）
- 『心房細動又は心房粗動』

OMTSAS で、15%以上の被験者に報告された AESI は、『感染症』（342 例［47.2%］）、『出血』（249 例［34.3%］）、及び『好中球減少症』（165 例［22.8%］）であった（表 2.7.6.16-19）。

表 2.7.6.16-19.　注目すべき有害事象の要約（OMTSAS：18001 試験）

Composite term, n (%)	**OMTSAS (N = 725)**
Infections (including COVID-19)：『感染症』（COVID-19 を含む）	
Any Grade	342 (47.2)
Grade 3 or 4	99 (13.7)
Grade 5	29 (4.0)
Infections (excluding COVID-19)：『感染症』（COVID-19 を除く）	
Any Grade	300 (41.9)
Grade 3 or 4	81 (11.2)
Grade 5	14 (1.9)
Bleeding：『出血』	
Any Grade	249 (34.3)
Grade 3 or 4	15 (2.1)
Grade 5	1 (0.1)
Bruising：『表在性挫傷』	
Any Grade	168 (23.2)
Grade 3 or 4	0
Grade 5	0
Hemorrhage：『表在性挫傷を除く出血』	
Any Grade	126 (17.4)
Grade 3 or 4	15 (2.1)
Grade 5	1 (0.1)
Neutropenia：『好中球減少症』	
Any Grade	165 (22.8)
Grade 3 or 4	143 (19.7)
Grade 5	0
Anemia：『貧血』	
Any Grade	102 (14.1)
Grade 3 or 4	57 (7.9)
Grade 5	0
Thrombocytopenia：『血小板減少症』	
Any Grade	94 (13.0)
Grade 3 or 4	48 (6.6)
Grade 5	0
Atrial fibrillation/flutter：『心房細動又は心房粗動』	
Any Grade	19 (2.6)
Grade 3 or 4	7 (1.0)
Grade 5	0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 39.

2.7.6.16.2.7.2.1 感染症

OMTSAS では、342 例（47.2%）に『感染症』の事象が報告された。このうち、治験薬との因果関係が否定できない『感染症』の事象が報告された被験者は 63 例（8.7%）であった。3%以上の被験者に報告された『感染症』の PT は、COVID-19（67 例［9.2%］）、肺炎（63 例［8.7%］）、上気道感染（60 例［8.3%］）、COVID-19 肺炎（29 例［4.0%］）、及び副鼻腔炎（27 例［3.7%］）であった。

Grade 3 又は 4 の『感染症』が報告された被験者は 99 例（13.7%）であった。1%以上の被験者に報告された PT は、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%］）、及び尿路感染（10 例［1.4%］）であった。130 例に『感染症』の重篤な有害事象が報告されたが、130 例中 47 例（36.2%）は COVID-19 であった。

死亡に至った『感染症』が報告された被験者は 29 例（4.0%）であった。29 例中 15 例（51.7%）は、COVID-19 による死亡であった。COVID-19 を除く死亡に至った『感染症』が報告された被験者は 14 例（1.9%）であった。COVID-19 以外の死亡に至った『感染症』は、肺炎、敗血症、及び敗血症性ショックが各 2 例（0.3%）、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が各 1 例（0.1%）であった。

2.7.6.16.2.7.2.2 出血（『表在性挫傷』及び『表在性挫傷を除く出血』を含む）

OMTSAS では、249 例（34.3%）に『出血』の事象が報告された。『出血』の事象の多くは低 Grade の『表在性挫傷』（168 例［23.1%］）であった。

また、134 例（18.5%）に治験薬との因果関係が否定できない『出血』の事象が報告された。治験薬との因果関係が否定できない『出血』の事象の多くは低 Grade の『表在性挫傷』（108 例［14.9%］）であった。

126 例（17.4%）に『表在性挫傷を除く出血』が報告された。このうち 110 例（87.3%）は低 Grade の『表在性挫傷を除く出血』であった。

3%以上の被験者に報告された『出血』の PT は、挫傷（138 例［19.0%］）、点状出血（29 例［4.0%］）、鼻出血（27 例［3.7%］）、及び血尿（23 例［3.2%］）であった。

Grade 3 以上の『出血』が報告された被験者は 16 例（2.2%）であった。『出血』によると考えられる死亡に至った事象（Grade 5）は 1 例（0.1%）のみであった。この Grade 5 の事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.16.2.7.2.3 血球減少症（特に『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』）

OMTSAS の主な『血球減少症』は、『好中球減少症』（165 例［22.8%］）、『貧血』（102 例［14.1%］）、及び『血小板減少症』（94 例［13.0%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』の事象が報告された被験者は、それぞれ 99 例（13.7%）、34 例（4.7%）、及び 40 例（5.5%）であった。

Grade 3 又は 4 の『血球減少症』は、『好中球減少症』では 143 例（19.7%）、『貧血』では 57 例（7.9%）、『血小板減少症』では 48 例（6.6%）に報告された。

『血球減少症』の重篤な有害事象は、『好中球減少症』では 16 例（2.2%）、『貧血』では 12 例（1.7%）、『血小板減少症』では 3 例（0.4%）に報告された。

2.7.6.16.2.7.2.4　心房細動又は心房粗動

OMTSAS では、19 例（2.6%）に『心房細動又は心房粗動』の事象が報告された。治験薬との因果関係が否定できない『心房細動又は心房粗動』の事象が報告された被験者は 5 例（0.7%）であった。19 例中 10 例は、心房細動の既往（2 例）、全身性感染の合併（4 例）、又はこれらの両方（4 例）を有していた。また、19 例中 2 例は一過性の発熱を伴う心房細動、1 例は心不全の悪化に伴う一過性の心房細動、他の 1 例は内視鏡検査中に発現した心房細動であった。19 例中 17 例（89.5%）は心血管疾患の既往を有していた。

19 例中 12 例（63.2%）の『心房細動又は心房粗動』の事象は 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』の事象が報告された被験者は 7 例（1.0%）であった。7 例のうち、6 例には重大なリスク因子となる既往又は重篤な有害事象の併存があった。

『心房細動又は心房粗動』の重篤な有害事象が 5 例（0.7%）に認められた。このうち、2 例（0.3%）の重篤な有害事象として報告された『心房細動又は心房粗動』の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。これらの 2 例は、いずれも関連する合併症を有していた。2 例の『心房細動又は心房粗動』の重篤な有害事象は、薬剤投与又は処置により消失した。

2.7.6.16.2.7.3　他の重要な有害事象

2.7.6.16.2.7.3.1　臨床的に重要と考えられる事象

必ずしも BTK 阻害薬の既知の安全性リスクとして特定されていはいないが、この患者集団での抗がん治療に起因すると考えられる一般的な事象、又は BTK 阻害薬と明確な因果関係は確立されていないが、その可能性があり、かつ臨床的に重要と考えられる事象を、臨床的に重要と考えられる事象（adverse event of potential clinical significance：AEPCS）とした。AEPCS の解析の一つとして、以下の統合語の集計解析を実施した。

- 『リンパ球増加症』
- 『腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）』
- 『二次性悪性腫瘍』
- 『心血管イベント』（『心不全』、『上室性頻脈性不整脈』、『心室性頻脈性不整脈』、及び『高血圧』）
- 『発疹』

OMTSAS では、AEPCS として『発疹』が 89 例（12.3%）、『高血圧』が 69 例（9.5%）、『二次性悪性腫瘍』が 48 例（6.6%）、『リンパ球増加症』が 35 例（4.8%）、『上室性頻脈性不整脈』が 21 例（2.9%）、『心不全』が 10 例（1.4%）、『心室性頻脈性不整脈』が 5 例（0.7%）、及び『TLS』が 3 例（0.4%）に報告された（表 2.7.6.16-20）。

表 2.7.6.16-20. 臨床的に重要と考えられる事象（OMTSAS：18001 試験）

n (%)	OMTSAS (N = 725)
Rash：『発疹』	
Any grade	89 (12.3)
Grade 3 or 4	3 (0.4)
Grade 5	0
Second primary malignancy：『二次性悪性腫瘍』	
Any grade	48 (6.6)
Grade 3 or 4	9 (1.2)
Grade 5	0
Second Primary Malignancy: Nonmelanoma Skin Cancer：『非黒色腫皮膚癌』	
Any grade	33 (4.6)
Grade 3 or 4	1 (0.1)
Grade 5	0
Second primary malignancy: Excluding Nonmelanoma Skin Cancer：『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』	
Any grade	17 (2.3)
Grade 3 or 4	8 (1.1)
Grade 5	0
TLS	
Any grade	3 (0.4)
Grade 3 or 4	3 (0.4)
Grade 5	0
Lymphocytosis/Leukocytosis：『リンパ球増加症』／『白血球増加症』	
Any grade	35 (4.8)
Grade 3 or 4	22 (3.0)
Grade 5	0
Cardiovascular events：『心血管イベント』	
Heart Failure：『心不全』	
Any grade	10 (1.4)
Grade 3 or 4	5 (0.7)
Grade 5	0
Hypertension：『高血圧』	
Any grade	69 (9.5)
Grade 3 or 4	20 (2.8)
Grade 5	0
Ventricular Tachyarrhythmias：『心室性頻脈性不整脈』	
Any grade	5 (0.7)
Grade 3 or 4	0
Grade 5	0
Supraventricular Tachyarrhythmias：『上室性頻脈性不整脈』	
Any grade	21 (2.9)
Grade 3 or 4	4 (0.6)
Grade 5	0

Source: LOXO-BTK-18001 CSR, Table 45.

2.7.6.16.2.7.3.2 COVID-19 関連事象

OMTSAS では、92 例（12.7%）に『COVID-19』（統合語）の事象が報告された。治験薬との因果関係が否定できない『COVID-19』の事象が報告された被験者は 2 例（0.3%）であった。最も多く報告された『COVID-19』の事象は、COVID-19（67 例［9.2%］）、次いで、COVID-19 肺炎（29 例［4.0%］）、SARS-COV-2 検査陽性（7 例［1.0%］）、コロナウイルス検査陽性（1 例［0.1%］）、及び急性 COVID-19 後症候群（1 例［0.1%］）であった。

Grade 1 及び Grade 2 の「COVID-19」の事象が報告された被験者は、それぞれ 13 例（1.8%）及び 33 例（4.6%）であった。

Grade 3 又は 4 の『COVID-19』の事象が報告された被験者は 29 例（4.0%）であった。Grade 3 又は 4 の『COVID-19』の事象は、COVID-19 肺炎（18 例［2.5%］）、COVID-19（11 例［1.5%］）、SARS-COV-2 検査陽性（1 例［0.1%］）、及び急性 COVID-19 後症候群（1 例［0.1%］）であった。

死亡に至った『COVID-19』の事象が報告された被験者は 15 例（2.1%）であった。6 例（0.8%）は COVID-19 による死亡、9 例（1.2%）は COVID-19 肺炎による死亡であった。

47 例（6.5%）に『COVID-19』の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 例（0.3%）の『COVID-19』の重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

45 例（6.2%）に治験薬の休薬に至った『COVID-19』の事象、1 例（0.1%）に減量に至った『COVID-19』の事象が報告された。また、7 例（1.0%）に治験薬の投与中止に至った『COVID-19』の事象が報告された。

2.7.6.16.2.7.4 臨床検査値

臨床検査値の解析結果は、有害事象の結果と一貫したものであった。血球減少症に関連した臨床検査値（好中球数、ヘモグロビン値、及び血小板数）に関する、減量又は併用治療により管理可能な一過性の低下が認められた。また、一過性のリパーゼの増加が認められたが、リパーゼの増加は臨床的に重要な安全性の懸念ではないと判断された。

2.7.6.16.2.7.4.1 血液学的検査

2.7.6.16.2.7.4.1.1 好中球数

OMTSAS では、臨床検査値の結果（708 例）に基づく、投与後の Grade を問わない好中球数減少が 298 例（42.1%）に認められた。また、177 例（25.0%）に Grade 3 又は 4 の好中球数減少が認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価において、386 例（54.5%）では投与後の好中球数減少の Grade がベースラインの Grade を維持した。一方、218 例（30.8%）ではベースライン後の 2 段階以上の Grade の悪化が認められた。最終検査時点でベースラインの Grade を維持した、又はベースラインより低い Grade となった被験者は 619 例（87.4%）であった。

2.7.6.16.2.7.4.1.2　リンパ球数

OMTSAS では、臨床検査値の結果（696 例）に基づく、Grade を問わないリンパ球数増加が 204 例（29.3%）に認められた。また、115 例（16.5%）に Grade 3 又は 4 のリンパ球数増加へのシフトが認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価において、492 例（70.7%）では投与後のリンパ球数増加の Grade に、ベースラインより高 Grade へのシフトは認められなかったが、129 例（18.5%）ではベースライン後の 2 段階以上の Grade の悪化が認められた。最終検査時点でベースラインの Grade を維持した、又はベースラインより低い Grade となった被験者は 617 例（88.6%）であった。一方、OMTSAS では、臨床検査値の結果（696 例）に基づく、投与後の Grade を問わないリンパ球数減少が 176 例（25.3%）に認められた。また、79 例（11.4%）に Grade 3 又は 4 のリンパ球数減少が認められた。

2.7.6.16.2.7.4.1.3　ヘモグロビン

OMTSAS では、臨床検査値の結果（714 例）に基づく、投与後の Grade を問わないヘモグロビン減少が 280 例（39.2%）に認められた。また、80 例（11.2%）に Grade 3 又は 4（すべて Grade 3）のヘモグロビン減少が認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価において、434 例（60.8%）では投与後のヘモグロビン減少の Grade に、ベースラインより高 Grade へのシフトは認められなかったが、56 例（7.8%）ではベースライン後の 2 段階以上の Grade の悪化が認められた。最終検査時点でベースラインの Grade を維持した、又はベースラインより低い Grade となった被験者は 592 例（82.9%）であった。

2.7.6.16.2.7.4.1.4　血小板数

OMTSAS では、臨床検査値の結果（703 例）に基づく、投与後の Grade を問わない血小板数減少が 209 例（29.7%）に認められた。また、76 例（10.8%）に Grade 3 又は 4 の血小板数減少へのシフトが認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価において、494 例（70.3%）では投与後の血小板数減少の Grade に、ベースラインより高 Grade へのシフトは認められなかったが、48 例（6.8%）でベースライン後の 2 段階以上の Grade の悪化が認められた。最終検査時点でベースラインの Grade を維持した、又はベースラインより低い Grade となった被験者は 597 例（84.9%）であった。

2.7.6.16.2.7.4.2　生化学検査

2.7.6.16.2.7.4.2.1　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

OMTSAS では、臨床検査の結果（ALT：710 例、AST：713 例）に基づく、投与後の Grade を問わない ALT 増加及び AST 増加が、それぞれ 107 例（15.1%）及び 137 例（19.2%）に認められた。また、Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加が、それぞれ 12 例（1.7%）及び 6 例（0.8%）に認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価では、大部分の被験者（ALT：603 例［84.9%］、AST：576 例［80.8%］）の投与後の ALT 及び ALT の Grade は、ベースラインの Grade 又はより低

Grade を維持した。ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者の Grade のシフトは、大部分が Grade 0 から 1 へのシフトであった。最終検査時点では、ALT では 96.2%、AST では 93.3%の被験者の Grade がベースラインの Grade、又はベースラインより低い Grade であった。

2.7.6.16.2.7.4.2.2　アルカリホスファターゼ（ALP）

OMTSAS では、臨床検査の結果（710 例）に基づく、投与後の Grade を問わない ALP 増加が 102 例（14.4%）に認められた。また、Grade 3 の ALP 増加が 2 例（0.3%）に認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価では、大部分の被験者（608 例［85.6%］）の投与後の ALP 増加の Grade は、ベースラインの Grade 又はより低 Grade を維持した。ALP 増加が認められた被験者の Grade のシフトは、大部分が Grade 0 から 1 へのシフトであった。最終検査時点では、93.4%の被験者の Grade がベースラインの Grade、又はベースラインより低い Grade であった。

2.7.6.16.2.7.4.2.3　ビリルビン

OMTSAS では、臨床検査の結果（713 例）に基づく、投与後の Grade を問わないビリルビン増加が 70 例（9.8%）に認められた。また、Grade 3 のビリルビン増加が 3 例（0.4%）に認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価では、大部分の被験者（643 例［90.2%］）の投与後のビリルビン増加の Grade は、ベースラインの Grade 又はより低 Grade を維持した。ビリルビン増加が認められた被験者の Grade のシフトは、大部分が Grade 0 から 1 へのシフトであった。最終検査時点では、96.4%の被験者の Grade がベースラインの Grade、又はベースラインより低い Grade であった。

2.7.6.16.2.7.4.2.4　クレアチニン

OMTSAS では、臨床検査の結果（713 例）に基づく、投与後の Grade を問わないクレアチニン増加が 189 例（26.5%）に認められた。また、Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加が 5 例（0.7%）に認められた。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価では、大部分の被験者（524 例［73.5%］）の投与後のクレアチニン増加の Grade は、ベースラインの Grade 又はより低 Grade を維持した。一方、49 例（6.9%）ではベースライン後の 2 段階以上の高 Grade へのシフトが認められた。最終検査時点では、90.0%の被験者の Grade がベースラインの Grade、又はベースラインより低い Grade であった。

2.7.6.16.2.7.4.2.5　リパーゼ

OMTSAS では、臨床検査の結果（490 例）に基づく、投与後の Grade を問わないリパーゼ増加が 90 例（18.4%）に認められた。また、このうち約 1/3（29 例［5.9%］）のリパーゼ増加は Grade 3 又は 4 であった。

投与後の最悪 Grade へのシフト評価では、大部分の被験者（400 例［81.6%］）の投与後のリパーゼ増加の Grade は、ベースラインの Grade 又はより低 Grade を維持した。一方、41 例（8.4%）ではベースライン後の 2 段階以上の高 Grade へのシフトが認められた。最終検査時点では、94.7%の被験者の Grade がベースラインの Grade、又はベースラインより低い Grade であった。

2.7.6.16.2.7.4.2.6　　乳酸脱水素酵素（LDH）

OMTSAS では、臨床検査の結果（711 例）に基づく、投与後の Grade を問わない LDH 増加が 139 例（19.5%）に認められた。LDH 増加はすべて Grade 1 であった。

2.7.6.16.2.7.5　バイタルサイン

拡張期及び収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、体重、及び体温に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.16.2.7.6　身体所見及び他の検査項目

2.7.6.16.2.7.6.1　ECOG PS

OMTSAS の最終評価時点では、評価した 713 例中 614 例（86.1%）の ECOG PS がベースラインの PS を維持、又はベースラインより改善した。一方、最終評価時点では、84 例（11.8%）で 1 ポイント低下、10 例（1.4%）で 2 ポイント低下、及び 5 例（0.7%）で 3 ポイントのベースラインからの ECOG PS の低下が認められた。

2.7.6.16.2.7.6.2　心電図

OMTSAS の心電図の結果に安全性上問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.16.2.8　結論

＜評価対象被験者＞

- データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ピルトブルチニブの薬物動態特性の評価、安全かつ有効な用量の決定、並びにピルトブルチニブの抗腫瘍効果の評価を含む本治験の対象とした標準治療に抵抗性又は不耐容の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者での臨床使用に関して、十分なデータが得られた。
- データカットオフ時点で、725 例の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者に単剤投与としてピルトブルチニブ投与が行われた。725 例中 506 例（69.8%）は治験継続中で、360 例（49.7%）が投与継続中であった。
- EAS では、BTK 阻害薬の前治療歴のある非芽球様細胞性 MCL（コホート 1）の 122 例、及び芽球様細胞性 MCL（コホート 7）の 28 例を抗腫瘍効果の解析の評価対象とした。

＜有効性＞

- BTK 阻害薬の前治療歴のある非芽球様細胞性 MCL（コホート 1）及び BTK 阻害薬の前治療歴のある芽球様細胞性 MCL（コホート 7）において、ピルトブルチニブは治験担当医師評価による臨床的に意味のある ORR 及び奏効の持続を示した。

＜薬物動態＞

- 評価した用量範囲（25～300 mg）のピルトブルチニブ投与で、ピルトブルチニブは T_{max} が約 2 時間で吸収された。

- 評価した用量範囲（25～300 mg）の臨床投与レジメンである QD 投与で、ピルトブルチニブの薬物動態は用量比例性である考えられた。

＜推奨用量の決定＞

- 第 1 相用量漸増パートでは、DLT は認められず、MTD に到達しなかった。SRC により 200 mg QD 投与による用量拡大パートの開始が決定された。
- 忍容性が良好な安全性プロファイル、非臨床モデルで予測された標的での十分な阻害濃度に達すると考えられる薬物動態プロファイル、及び有望かつ持続的な抗腫瘍効果が期待できることから、RP2D を 200 mg QD に決定した。
- OMTSAS の 725 例中 699 例（96.4%）が RP2D である 200 mg QD 以上の 1 回以上の投与を受けた。

＜安全性＞

- ピルトブルチニブの安全性評価の一つとして、AESI 及び AEPCS、並びに COVID-19 関連事象の発現割合の統合語による集計解析も実施した。AESI 及び AEPCS、並びに COVID-19 関連事象の評価で、懸念となるような安全性の所見は認められなかった。

＜結論＞

ピルトブルチニブ 200 mg QD 投与による前治療歴がある MCL 患者での臨床的に意義のある持続的な抗腫瘍効果が得られた。ピルトブルチニブの忍容性は良好であり、有害事象による減量及び投与中止が必要となる割合は低かった。

2.7.6.16.3　試験成績（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本項では、日本での承認申請に用いた補遺版治験総括報告書（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden）に基づく結果を示す。本補遺版治験総括報告書の解析は、日本の承認申請の有効性の主要な解析対象である J-PAS、並びに OMTSAS 及び MCL Safety Analysis Set（MSAS）（いずれもデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を対象に実施された。

なお、18001 試験の試験概要は第 2.7.6.16.1 項を参照のこと。

2.7.6.16.3.1　解析対象集団

J-PAS には、本試験の第 1 相パート又は第 2 相パートに組み入れられ、かつ以下の基準を含む第 2 相パートのコホート 1 の基準を満たす最初の 65 例の被験者を含めた。

- 組織学的に確認された非芽球様細胞性 MCL を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある被験者
- Lugano 基準を用いて評価したベースラインの測定可能病変を有する被験者
- 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた被験者

OMTSAS には、データカットオフ時点で 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた MCL、CLL/SLL、及び NHL の被験者を含めた。

MSAS には、データカットオフ時点で 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた MCL の被験者を含めた。

各解析対象集団の被験者数は、J-PAS が 65 例、OMTSAS が 618 例、及び MSAS が 134 例であった。

2.7.6.16.3.2　被験者の内訳

J-PAS での、ピルトブルチニブの投与開始時の用量は、25 mg QD（3 例）、100 mg QD（2 例）、150 mg QD（1 例）、200 mg QD（52 例）、250 mg QD（2 例）、及び 300 mg QD（5 例）であった。投与開始時の用量が 50 mg QD であった被験者はなかった。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、J-PAS の 65 例のうち、54 例（83.1%）が 1 回以上のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受け、61 例（93.8%）がピルトブルチニブ 200 mg 以上の QD 投与を受けた。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 5.0 ヵ月（0.2～27.9 ヵ月）であった。J-PAS で最も多い中止理由は病勢進行（44.6%）、次いで有害事象（13.8%）であった。

データカットオフ時点で、65 例中 38 例（58.5%）が治験継続中であった。65 例中 45 例（69.2%）が投与を中止し、20 例（30.8%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。

J-PAS、OMTSAS、及び MSAS の被験者の内訳を表 2.7.6.16.3-1 に示す。

表 2.7.6.16.3-1. 被験者の内訳（J-PAS、OMTSAS、及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Starting Dose of Pirtobrutinib, n (%)			
25 mg QD	3 (4.6)	3 (2.2)	5 (0.8)
50 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
100 mg QD	2 (3.1)	3 (2.2)	9 (1.5)
150 mg QD	1 (1.5)	1 (0.7)	20 (3.2)
200 mg QD	52 (80.0)	118 (88.1)	533 (86.2)
250 mg QD	2 (3.1)	3 (2.2)	25 (4.0)
300 mg QD	5 (7.7)	6 (4.5)	20 (3.2)
Subjects who received at least one dose of 200 mg QD, n (%)	54 (83.1)	121 (90.3)	548 (88.7)
Intra patient dose escalated to 200 mg QD	1 (1.5)	1 (0.7)	8 (1.3)
Dose reduced to 200 mg QD	1 (1.5)	2 (1.5)	5 (0.8)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Subjects who received at least one dose of 200 mg QD or above, n (%)	61 (93.8)	129 (96.3)	591 (95.6)
Pirtobrutinib Treatment Status, n (%)			
Subjects continuing to receive Pirtobrutinib	20 (30.8)	67 (50.0)	398 (64.4)
Subjects continuing to receive Pirtobrutinib after documented PD per investigator	8 (12.3)	12 (9.0)	36 (5.8)
Subjects discontinued from Pirtobrutinib	45 (69.2)	67 (50.0)	220 (35.6)
Progressive Disease	29 (44.6)	47 (35.1)	145 (23.5)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still in the treatment phase as of the data cutoff date; = (last visit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were in the long-term follow-up as of the data cutoff date.

Treatment and Disposition **Page 2 of 3**
by Analysis Sets (J-PAS, MSAS and OMTSAS)
Overall Monotherapy Safety Analysis Set **PDPM**
J2N-OX-JZNA

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Adverse Events	9 (13.8)	9 (6.7)	29 (4.7)
Intercurrent illness compromising ability to fulfill protocol requirements	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Requirement for alternative treatment in the opinion of the Investigator	2 (3.1)	5 (3.7)	9 (1.5)
Withdrawal of consent by the patient	1 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.1)
Death	3 (4.6)	3 (2.2)	17 (2.8)
Other	1 (1.5)	1 (0.7)	11 (1.8)
Study Status, n (%)			
Subjects still on study	38 (58.5)	103 (76.9)	494 (79.9)
Subjects discontinued study	27 (41.5)	31 (23.1)	124 (20.1)
Withdrawal of consent	4 (6.2)	5 (3.7)	21 (3.4)
Lost to follow up	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.3)
Death	20 (30.8)	22 (16.4)	94 (15.2)
Other	3 (4.6)	3 (2.2)	7 (1.1)
Time on Treatment (months) [1]			
n	65	134	618
Mean (SD)	6.9 (6.85)	5.1 (6.09)	7.3 (6.16)
Median	5.0	2.8	5.4
Q1, Q3	1.8, 7.4	1.1, 6.0	2.4, 11.2
Min, Max	0.2, 27.9	0.0, 27.9	0.0, 27.9

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still in the treatment phase as of the data cutoff date; = (last visit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were in the long-term follow-up as of the data cutoff date.

Treatment and Disposition **Page 3 of 3**
by Analysis Sets (J-PAS, MSAS and OMTSAS)
Overall Monotherapy Safety Analysis Set **PDPM**
J2N-OX-JZNA

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Time on Study (months) [2]			
n	65	134	618
Mean (SD)	10.8 (7.46)	7.6 (7.12)	8.8 (6.50)
Median	8.6	4.7	7.0
Q1, Q3	4.5, 17.0	1.7, 13.2	3.3, 13.4
Min, Max	0.5, 27.9	0.0, 27.9	0.0, 27.9

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still in the treatment phase as of the data cutoff date; = (last visit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were in the long-term follow-up as of the data cutoff date.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.1.

2.7.6.16.3.3　人口統計学的特性

J-PAS では、男性（53 例［81.5%］）及び白人（59 例［90.8%］）の割合が高かった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 69.0 歳（50～87 歳）であった。年齢範囲では、50～64 歳（18 例［27.7%］）、65～74 歳（29 例［44.6%］）、又は 75～84 歳（15 例［23.1%］）の割合が高かった。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。

J-PAS、OMTSAS、及び MSAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.16.3-2 に示す。

表 2.7.6.16.3-2. 人口統計学的特性（J-PAS、OMTSAS、及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Age at Enrollment (years)			
n	65	134	618
Mean (SD)	68.8 (8.82)	69.0 (8.80)	67.7 (9.84)
Median	69.0	70.0	68.5
Q1, Q3	64.0, 75.0	63.0, 75.0	62.0, 74.0
Min, Max	50.0, 87.0	46.0, 88.0	27.0, 93.0
<50 years	0 (0.0)	1 (0.7)	26 (4.2)
50 to <65 years	18 (27.7)	40 (29.9)	189 (30.6)
65 to <75 years	29 (44.6)	57 (42.5)	259 (41.9)
75 to <85 years	15 (23.1)	30 (22.4)	125 (20.2)
>=85 years	3 (4.6)	6 (4.5)	19 (3.1)
<65 years	18 (27.7)	41 (30.6)	215 (34.8)
>=65 years	47 (72.3)	93 (69.4)	403 (65.2)
<75 years	47 (72.3)	98 (73.1)	474 (76.7)
>=75 years	18 (27.7)	36 (26.9)	144 (23.3)
<85 years	62 (95.4)	128 (95.5)	599 (96.9)
>=85 years	3 (4.6)	6 (4.5)	19 (3.1)
Sex, n (%)			
Male	53 (81.5)	104 (77.6)	413 (66.8)
Female	12 (18.5)	30 (22.4)	205 (33.2)
Race, n(%)			
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Asian	1 (1.5)	15 (11.2)	28 (4.5)
Black or African American	1 (1.5)	2 (1.5)	18 (2.9)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
White	59 (90.8)	107 (79.9)	541 (87.5)
Other	4 (6.2)	10 (7.5)	27 (4.4)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.

Demographics **Page 2 of 2**
by Analysis Sets (J-PAS, MSAS and OMTSAS)
Overall Monotherapy Safety Analysis Set **PDPM**
J2N-OX-JZNA

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Ethnicity, n(%)			
Hispanic or Latino	2 (3.1)	3 (2.2)	26 (4.2)
Not Hispanic or Latino	58 (89.2)	122 (91.0)	561 (90.8)
Unknown	5 (7.7)	9 (6.7)	31 (5.0)
Region, n(%)			
United States	51 (78.5)	86 (64.2)	401 (64.9)
Rest of the World	14 (21.5)	48 (35.8)	217 (35.1)
Australia	5 (7.7)	9 (6.7)	41 (6.6)
France	0 (0.0)	4 (3.0)	12 (1.9)
Japan	0 (0.0)	7 (5.2)	13 (2.1)
Italy	1 (1.5)	5 (3.7)	31 (5.0)
Poland	4 (6.2)	11 (8.2)	66 (10.7)
South Korea	0 (0.0)	4 (3.0)	6 (1.0)
United Kingdom	4 (6.2)	8 (6.0)	48 (7.8)
Height (cm)			
n	58	122	574
Mean (SD)	172.4 (8.94)	170.2 (9.41)	170.5 (9.89)
Median	172.7	170.0	170.6
Q1, Q3	167.6, 179.3	165.0, 177.5	163.8, 177.8
Min, Max	146.2, 193.0	146.0, 193.0	143.8, 198.1
Weight (kg)			
n	63	132	613
Mean (SD)	82.6 (20.11)	79.0 (17.99)	78.5 (17.45)
Median	78.2	77.3	77.1
Q1, Q3	71.8, 91.8	68.4, 87.0	66.5, 87.5
Min, Max	47.9, 149.5	46.6, 149.5	35.7, 152.5

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.2.

2.7.6.16.3.4　ベースラインの疾患特性

J-PAS では、MCL の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、73.0 ヵ月（4.5～182.5 ヵ月）であった。ECOG PS は、ほとんどが 0（46 例［70.8%］）又は 1（18 例［27.7%］）であった。ベースラインの簡略化したマントル細胞リンパ腫国際予後指数（simplified Mantle Cell International Prognostic Index：sMIPI）は、低リスク群が 16 例（24.6%）、中リスク群が 33 例（50.8%）、及び高リスク群が 16 例（24.6%）であった。投与開始時の Ann Arbor 分類のステージ IV は 52 例（80.0%）であった。ベースライン時に 23 例（35.4%）に節外性病変が報告され、16 例（24.6%）に 5 cm 以上の bulky disease が報告された。MCL の組織型は、classic/leukemic が 62 例（95.4%）及び pleomorphic が 3 例（4.6%）であった。非芽球様細胞性 MCL が対象であったため、blastoid の組織型の被験者の組入れはなかった。組入れ時に骨髄浸潤が認められた被験者は 34 例（52.3%）、消化管浸潤が認められた被験者は 4 例（6.2%）であった。

J-PAS、OMTSAS、及び MSAS のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.16.3-3 に示す。

表 2.7.6.16.3-3. ベースラインの疾患特性（J-PAS、OMTSAS、及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Dose (months)			
n	65	133	615
Mean (SD)	77.2 (44.92)	74.5 (46.04)	108.2 (71.67)
Median	73.0	72.1	99.3
Q1, Q3	45.1, 103.9	40.6, 102.9	52.4, 152.5
Min, Max	4.5, 182.5	4.5, 199.1	0.8, 433.5
ECOG Score at Baseline, n (%)			
0	46 (70.8)	82 (61.2)	314 (50.8)
1	18 (27.7)	50 (37.3)	271 (43.9)
2	1 (1.5)	2 (1.5)	33 (5.3)
Tumor Bulk (cm), n (%)			
< 5 cm	46 (70.8)	79 (59.0)	
>= 5 cm	16 (24.6)	36 (26.9)	
No Measurable Lymph Node	3 (4.6)	19 (14.2)	
< 10 cm	59 (90.8)	109 (81.3)	
>= 10 cm	3 (4.6)	6 (4.5)	
No Measurable Lymph Node	3 (4.6)	19 (14.2)	
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)			
Stage I	2 (3.1)	2 (1.5)	
Stage II	4 (6.2)	9 (6.7)	
Stage III	6 (9.2)	16 (11.9)	
Stage IV	52 (80.0)	99 (73.9)	
Missing	1 (1.5)	8 (6.0)	
S-MIPI Score, n (%)			

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to receiving the first administration of the study drug.

Baseline Disease Characteristics **Page 2 of 2**
by Analysis Sets (J-PAS, MSAS and OMTSAS)
Overall Monotherapy Safety Analysis Set **PDPM**
J2N-OX-JZNA

	J-PAS (N = 65)	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Low Risk	16 (24.6)	31 (23.1)	
Intermediate Risk	33 (50.8)	68 (50.7)	
High Risk	16 (24.6)	35 (26.1)	
Extranodal Disease, n (%)			
Yes	23 (35.4)	52 (38.8)	
No	42 (64.6)	82 (61.2)	
Bone Marrow Involvement, n (%)			
Yes	34 (52.3)	69 (51.5)	
No	31 (47.7)	65 (48.5)	
Gastrointestinal Involvement, n (%)			
Yes	4 (6.2)	9 (6.7)	
No	61 (93.8)	125 (93.3)	
MCL Histology, n (%)			
Classic/Leukemic	62 (95.4)	108 (80.6)	
Blastoid	0 (0.0)	15 (11.2)	
Pleomorphic	3 (4.6)	11 (8.2)	

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to receiving the first administration of the study drug.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.3.

2.7.6.16.3.5　有効性

2.7.6.16.3.5.1　BOR 及び ORR

J-PAS での IRC 評価による ORR は、56.9%（37/65 例、95%信頼区間：44.0%, 69.2%）であった。IRC 評価による最良効果は、CR が 13 例（20.0%）、PR が 24 例（39.6%）、及び SD が 9 例（13.8%）であった（表 2.7.6.16.3-4）。

また、J-PAS での治験担当医師評価による ORR は、47.7%（31/65 例、95%信頼区間：35.1%, 60.5%）であった。治験担当医師評価による最良効果は、CR が 16 例（24.6%）、PR が 15 例（23.1%）、及び SD が 12 例（18.5%）であった（表 2.7.6.16.3-4）。

IRC 評価による ORR の 95%信頼区間の下限値は 44.0%で、臨床的に意味がある閾値として事前に設定した 20%を上回った。

表 2.7.6.16.3-4. IRC 評価及び治験担当医師評価による BOR 及び ORR（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	IRC Assessment (N=65)	Investigator Assessment (N=65)
Best Overall Response, n (%)		
CR	13 (20.0)	16 (24.6)
PR	24 (36.9)	15 (23.1)
SD	9 (13.8)	12 (18.5)
PD	10 (15.4)	13 (20.0)
NE	9 (13.8)	9 (13.8)
Overall Response Rate		
n (%)	37 (56.9)	31 (47.7)
95% Confidence Interval	44.0, 69.2	35.1, 60.5
Duration of Response (months), n (%)		
<6	21 (56.8)	16 (51.6)
6 to <9	3 (8.1)	2 (6.5)
9 to <12	2 (5.4)	3 (9.7)
12 to <18	9 (24.3)	8 (25.8)
≥ 18	2 (5.4)	2 (6.5)
Duration of Response (months)		
Median	NE	17.94
95% Confidence Interval for Median	8.31, NE	6.47, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 19.29+	0.03+, 23.03+
Duration of Follow-up (months)		
Median	9.10	12.06
Q1, Q3	3.52, 15.31	5.78, 17.51
Rate (%) of Duration of Response		
6 months or more	77.2	74.1
95% Confidence Interval	57.7, 88.5	53.1, 86.7
9 months or more	67.2	69.1
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	47.2, 83.4
12 months or more	67.2	62.8
95% Confidence Interval	45.3, 81.9	39.5, 79.2
18 months or more	57.6	47.1
95% Confidence Interval	31.5, 76.8	16.7, 72.8

Abbreviations: CR = complete response; IRC = independent review committee; J-PAS = primary analysis set for Japan submission; NE = not evaluable; PR = partial response; PD = progressive disease; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = stable disease

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.5.1

2.7.6.16.3.5.2　DOR

J-PAS での KM 法で推定した IRC 評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は未到達（8.31 ヵ月, NE）であった。奏効例 37 例中 10 例にイベント（病勢進行又は死亡）が確認された。KM 法で推定した奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 9.10 ヵ月であった。KM 法で推定した最初の奏効から 9 及び 12 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合（95%信頼区間）は、いずれも 67.2%（45.3%, 81.9%）であった（表 2.7.6.16.3-5）。

J-PAS での KM 法で推定した治験担当医師評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は 17.94 ヵ月（6.47 ヵ月, NE）であった。奏効例 31 例中 10 例にイベント（病勢進行又は死亡）が確認された。KM 法で推定した奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は 12.06 ヵ月であった。KM 法で推定した最初の奏効から 9 及び 12 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合（95%信頼区間）は、それぞれ 69.1%（47.2%, 83.4%）及び 62.8%（39.5%, 79.2%）であった（表 2.7.6.16.3-6）。

表 2.7.6.16.3-5.　IRC 評価による DOR（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Number of Responders [1]	37
Response Status, n (%)	
Disease Progression	8 (21.6)
Died (No Disease Progression Beforehand)	2 (5.4)
Censored	27 (73.0)
Reason of Censored, n (%)	
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	20 (54.1)
Subsequent Anti-cancer Therapy without Documented PD	4 (10.8)
Documented PD or Death after Subsequent Anti-cancer Therapy	1 (2.7)
Discontinued from Study without Documented PD or Death	1 (2.7)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	1 (2.7)
Duration of Response (months), n (%)	
< 6	21 (56.8)
6 to < 9	3 (8.1)
9 to < 12	2 (5.4)
12 to < 18	9 (24.3)
>= 18	2 (5.4)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
Duration of Response (DOR) was calculated for patients who achieved a response of CR or PR as a Best Overall Response (BOR). DOR is defined as the number of months from the start date of the first documented response to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. DOR was calculated as follows: DOR (months) = (Event/Censoring Date - Response Start Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Duration of Response Based on IRC Assessments **Page 2 of 2**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Duration of Response (months) [2, 3]	
Median	NE
95% Confidence Interval for Median	8.31, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 19.29+
Duration of Follow-up (months) [2]	
Median	9.10
Q1, Q3	3.52, 15.31
Rate (%) of Duration of Response [2, 4]	
6 months or more	77.2
95% Confidence Interval	57.7, 88.5
9 months or more	67.2
95% Confidence Interval	45.3, 81.9
12 months or more	67.2
95% Confidence Interval	45.3, 81.9
18 months or more	57.6
95% Confidence Interval	31.5, 76.8

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
Duration of Response (DOR) was calculated for patients who achieved a response of CR or PR as a Best Overall Response (BOR). DOR is defined as the number of months from the start date of the first documented response to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. DOR was calculated as follows: DOR (months) = (Event/Censoring Date - Response Start Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.8.

表 2.7.6.16.3-6. 治験担当医師評価による DOR（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Number of Responders [1]	31
Response Status, n (%)	
Disease Progression	6 (19.4)
Died (No Disease Progression Beforehand)	4 (12.9)
Censored	21 (67.7)
Reason of Censored, n (%)	
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	18 (58.1)
Subsequent Anti-cancer Therapy without Documented PD	1 (3.2)
Documented PD or Death after Subsequent Anti-cancer Therapy	1 (3.2)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	1 (3.2)
Duration of Response (months), n (%)	
< 6	16 (51.6)
6 to < 9	2 (6.5)
9 to < 12	3 (9.7)
12 to < 18	8 (25.8)
>= 18	2 (6.5)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
Duration of Response (DOR) was calculated for patients who achieved a response of CR or PR as a Best Overall Response (BOR). DOR is defined as the number of months from the start date of the first documented response to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. DOR was calculated as follows: DOR (months) = (Event/Censoring Date - Response Start Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Duration of Response Based on Investigator Assessments **Page 2 of 2**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Duration of Response (months) [2, 3]	
Median	17.94
95% Confidence Interval for Median	6.47, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 23.03+
Duration of Follow-up (months) [2]	
Median	12.06
Q1, Q3	5.78, 17.51
Rate (%) of Duration of Response [2, 4]	
6 months or more	74.1
95% Confidence Interval	53.1, 86.7
9 months or more	69.1
95% Confidence Interval	47.2, 83.4
12 months or more	62.8
95% Confidence Interval	39.5, 79.2
18 months or more	47.1
95% Confidence Interval	16.7, 72.8

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
Duration of Response (DOR) was calculated for patients who achieved a response of CR or PR as a Best Overall Response (BOR). DOR is defined as the number of months from the start date of the first documented response to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. DOR was calculated as follows: DOR (months) = (Event/Censoring Date - Response Start Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.9.

2.7.6.16.3.5.3　TTR 及び TTBR

J-PAS での IRC 評価による TTR の中央値（最小値～最大値）は 1.84 ヵ月（1.64～7.52 ヵ月）であった。また、IRC 評価による TTBR の中央値（最小値～最大値）は 1.87 ヵ月（1.64～16.36 ヵ月）であった（表 2.7.6.16.3-7）。

J-PAS での治験担当医師評価による TTR の中央値（最小値～最大値）は 1.87 ヵ月（0.36～9.66 ヵ月）であった。また、治験担当医師評価による TTBR の中央値（最小値～最大値）は 1.91 ヵ月（0.36～15.64 ヵ月）であった（表 2.7.6.16.3-8）。

表 2.7.6.16.3-7. IRC 評価による TTR 及び TTBR（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Number of Responders [1]	37
Time to Response (months) [2]	
n	37
Mean (SD)	2.30 (1.21)
Median	1.84
Q1, Q3	1.84, 1.91
Min, Max	1.64, 7.52
< 2	29 (78.4)
2 to < 4	5 (13.5)
4 to < 6	2 (5.4)
>=6	1 (2.7)
Time to Best Response (months) [3]	
n	37
Mean (SD)	3.13 (3.22)
Median	1.87
Q1, Q3	1.84, 2.10
Min, Max	1.64, 16.36
< 2	26 (70.3)
2 to < 4	5 (13.5)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Time to Response and Time to Best Response Based on IRC Assessments Page 2 of 3
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA PDPM

	J-PAS (N = 65)
4 to < 6	2 (5.4)
>=6	4 (10.8)
Follow-up time for Responders (months) [4]	
n	37
Mean (SD)	11.68 (6.27)
Median	14.36
Q1, Q3	5.59, 16.10
Min, Max	2.46, 21.72
Time on Treatment for Responders (months)	
n	37
Mean (SD)	10.38 (7.18)
Median	6.83
Q1, Q3	5.49, 16.23
Min, Max	1.84, 27.89
Time on Study for Responders (months)	
n	37
Mean (SD)	13.95 (6.73)
Median	16.13

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Time to Response and Time to Best Response Based on IRC Assessments **Page 3 of 3**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Q1, Q3	7.46, 18.10
Min, Max	4.27, 27.89

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.10.

表 2.7.6.16.3-8. 治験担当医師評価による TTR 及び TTBR（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Number of Responders [1]	31
Time to Response (months) [2]	
n	31
Mean (SD)	2.27 (1.55)
Median	1.87
Q1, Q3	1.84, 2.00
Min, Max	0.36, 9.66
< 2	23 (74.2)
2 to < 4	7 (22.6)
4 to < 6	0 (0.0)
>=6	1 (3.2)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Time to Response and Time to Best Response Based on Investigator Assessments **Page 2 of 3**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Time to Best Response (months) [3]	
n	31
Mean (SD)	3.38 (3.14)
Median	1.91
Q1, Q3	1.84, 3.68
Min, Max	0.36, 15.64
< 2	19 (61.3)
2 to < 4	6 (19.4)
4 to < 6	2 (6.5)
>=6	4 (12.9)
Follow-up time for Responders (months) [4]	
n	31
Mean (SD)	12.05 (6.71)
Median	11.66
Q1, Q3	6.34, 15.80
Min, Max	0.79, 25.89

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Time to Response and Time to Best Response Based on Investigator Assessments **Page 3 of 3**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Time on Treatment for Responders (months)	
n	31
Mean (SD)	11.46 (7.40)
Median	8.21
Q1, Q3	5.72, 16.95
Min, Max	0.23, 27.89
Time on Study for Responders (months)	
n	31
Mean (SD)	14.28 (6.73)
Median	16.23
Q1, Q3	8.21, 20.07
Min, Max	1.77, 27.89

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients with response as denominator.
[1] Response as assessed by the investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Time to Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of overall response (CR or PR, whichever occurs earlier), i.e., (Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[3] Time to Best Response (months): defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of Pirtobrutinib and the first documentation of CR (if patient's BOR is CR) or PR (if patient's BOR is PR), i.e., (Best Response Start Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[4] Follow-up time for responders started from initial response to study exit or data cutoff, whichever occurs earlier.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.11.

2.7.6.16.3.5.4　PFS

J-PAS での KM 法で推定した IRC 評価による PFS の中央値（95%信頼区間）は 6.90 ヵ月（3.98 ヵ月, NE）であった。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 51.4%（36.8%, 64.2%）、45.7%（30.9%, 59.3%）、及び 45.7%（30.9%, 59.3%）であった（表 2.7.6.16.3-9）。

J-PAS での KM 法で推定した治験担当医師評価による PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.55 ヵ月（3.71 ヵ月, 19.94 ヵ月）であった。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の PFS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 46.2%（32.3%, 59.0%）、41.0%（27.2%, 54.3%）、及び 41.0%（27.2%, 54.3%）であった（表 2.7.6.16.3-10）。

表 2.7.6.16.3-9. IRC 評価による PFS（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Progression Status, n (%)	
Disease Progression	22 (33.8)
Died (No Disease Progression Beforehand)	8 (12.3)
Censored	35 (53.8)
Reason of Censored, n (%)	
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	21 (32.3)
Subsequent Anti-cancer Therapy without Documented PD	4 (6.2)
Documented PD or Death after Subsequent Anti-cancer Therapy	3 (4.6)
Discontinued from Study without Documented PD or Death	4 (6.2)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	3 (4.6)
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)	
< 6	46 (70.8)
6 to < 9	4 (6.2)
9 to < 12	2 (3.1)
12 to < 18	8 (12.3)
>= 18	5 (7.7)
Duration of Progression-free Survival (months) [2, 3]	

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
Progression-free Survival (PFS) is defined as the number of months from the date of the first dose of Pirtobrutinib to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. PFS was calculated as follows: PFS (months) = (Event or Censoring Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Progression-Free Survival Based on IRC Assessments
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Median	6.90
95% Confidence Interval for Median	3.98, NE
Minimum, Maximum	0.03+, 25.49+
Duration of Follow-up (months) [2]	
Median	9.66
Q1, Q3	3.68, 17.28
Rate (%) of Duration of Progression-free Survival [2, 4]	
6 months or more	51.4
95% Confidence Interval	36.8, 64.2
9 months or more	45.7
95% Confidence Interval	30.9, 59.3
12 months or more	45.7
95% Confidence Interval	30.9, 59.3
18 months or more	36.9
95% Confidence Interval	21.2, 52.6

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
Progression-free Survival (PFS) is defined as the number of months from the date of the first dose of Pirtobrutinib to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. PFS was calculated as follows: PFS (months) = (Event or Censoring Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the IRC assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.12.

表 2.7.6.16.3-10. 治験担当医師評価による PFS（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Progression Status, n (%)	
Disease Progression	25 (38.5)
Died (No Disease Progression Beforehand)	9 (13.8)
Censored	31 (47.7)
Reason of Censored, n (%)	
Alive without Documented PD on or before Data Cutoff	20 (30.8)
Subsequent Anti-cancer Therapy without Documented PD	1 (1.5)
Documented PD or Death after Subsequent Anti-cancer Therapy	4 (6.2)
Discontinued from Study without Documented PD or Death	3 (4.6)
Death or PD after Two or More Missed Disease Assessments	3 (4.6)
Duration of Progression-free Survival (months), n (%)	
< 6	46 (70.8)
6 to < 9	4 (6.2)
9 to < 12	3 (4.6)
12 to < 18	7 (10.8)
>= 18	5 (7.7)
Duration of Progression-free Survival (months) [2, 3]	

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
Progression-free Survival (PFS) is defined as the number of months from the date of the first dose of Pirtobrutinib to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. PFS was calculated as follows: PFS (months) = (Event or Censoring Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the Investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Progression-Free Survival Based on Investigator Assessments
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
Median	5.55
95% Confidence Interval for Median	3.71, 19.94
Minimum, Maximum	0.03+, 24.74+
Duration of Follow-up (months) [2]	
Median	9.99
Q1, Q3	3.94, 16.59
Rate (%) of Duration of Progression-free Survival [2, 4]	
6 months or more	46.2
95% Confidence Interval	32.3, 59.0
9 months or more	41.0
95% Confidence Interval	27.2, 54.3
12 months or more	41.0
95% Confidence Interval	27.2, 54.3
18 months or more	37.6
95% Confidence Interval	23.7, 51.5

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
Progression-free Survival (PFS) is defined as the number of months from the date of the first dose of Pirtobrutinib to the date of the documentation of PD or death from any cause, whichever is earlier. Patients who were alive and without documented PD as of the data analysis cutoff date were censored. PFS was calculated as follows: PFS (months) = (Event or Censoring Date - First Dose Date + 1) / 30.4375.
[1] Response as assessed by the Investigator assessment based on Lugano 2014 (Cheson, Fisher et al. 2014).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.13.

2.7.6.16.3.5.5　OS

J-PAS では OS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：13.34 ヵ月, NE）。KM 法で推定した追跡調査期間の中央値の 16.46 ヵ月時点で、65 例中 20 例（30.8%）に死亡が確認された。KM 法で推定した 6、9、及び 12 ヵ月時点の OS 率（95%信頼区間）は、それぞれ 84.1%（72.4%, 91.1%）、72.9%（58.7%, 82.9%）、及び 66.0%（51.1%, 77.4%）であった（表 2.7.6.16.3-11）。

表 2.7.6.16.3-11.　OS（J-PAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-PAS (N = 65)
Survival Status, n (%)	
Died	20 (30.8)
Censored	45 (69.2)
Reason of Censored, n (%)	
Alive	38 (58.5)
Discontinued from Study	7 (10.8)
Duration of Overall Survival (months), n (%)	
< 6	23 (35.4)
6 to < 9	10 (15.4)
9 to < 12	5 (7.7)
12 to < 18	14 (21.5)
>= 18	13 (20.0)
Duration of Overall Survival (months) [1, 2]	
Median	NE
95% Confidence Interval for Median	13.34, NE
Minimum, Maximum	0.46, 27.89+
Duration of Follow-up (months) [1]	
Median	16.46
Q1, Q3	7.46, 20.17
Rate (%) of Duration of Overall Survival [1, 3]	

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
[1] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[2] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Overall Survival **Page 2 of 2**
Primary Analysis Set for Japan Submission
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-PAS (N = 65)
6 months or more	84.1
95% Confidence Interval	72.4, 91.1
9 months or more	72.9
95% Confidence Interval	58.7, 82.9
12 months or more	66.0
95% Confidence Interval	51.1, 77.4
18 months or more	58.9
95% Confidence Interval	42.2, 72.3

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
J-PAS = primary analysis set for Japan submission.
Percentage is calculated based on the number of patients in J-PAS as denominator.
[1] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[2] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.14.

2.7.6.16.3.6　安全性

2.7.6.16.3.6.1　曝露状況

データカットオフ時点での、曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、OMTSAS では 2.8 ヵ月（0.0～27.9 ヵ月）、MSAS では 5.4 ヵ月（0.0～27.9 ヵ月）であった。

OMTSAS 及び MSAS の曝露状況を表 2.7.6.16.3-12 に示す。また、OMTSAS 及び MSAS の用量変更の状況を表 2.7.6.16.3-13 に示す。

表 2.7.6.16.3-12. 曝露状況（OMTSAS 及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Actual Dose Intensity (ADI) (mg/day) [1]		
n	134	618
Mean (SD)	194.3 (34.92)	195.9 (33.27)
Median	200.0	200.0
Q1, Q3	193.1, 200.0	192.5, 200.0
Min, Max	25.0, 300.0	25.0, 303.4
Planned Dose Intensity (PDI) (mg/day) [2]		
n	134	618
Mean (SD)	201.2 (33.68)	203.4 (29.41)
Median	200.0	200.0
Q1, Q3	200.0, 200.0	200.0, 200.0
Min, Max	25.0, 300.0	25.0, 305.7
Relative Dose Intensity (RDI), n (%) [3]		
n	134	618
Mean (SD)	96.7 (8.06)	96.3 (8.86)
Median	100.0	100.0
Q1, Q3	99.2, 100.0	97.2, 100.0
Min, Max	54.2, 100.0	17.9, 106.2
Relative Dose Intensity, n (%)		
> 100%	0 (0.0)	3 (0.5)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
[1] The actual dose intensity of Pirtobrutinib (mg/day) is calculated as the actual cumulative dose of Pirtobutinib (mg) received divided by time on treatment (days).
[2] The planned dose intensity of Pirtobrutinib (mg/day) is calculated per the following: (1) for QD dosing schedule, the PDI (mg/day) = assigned dose level (mg) /day; (2) taking into account the starting dose and the escalated dose if applicable.
[3] The relative dose intensity is the percentage of dose received relative to the planned dose throughout treatment discontinuation and is defined as RDI (%) = (ADI / PDI) * 100%.
[4] Duration of Exposure (months) = (last dose date - first dose date + 1) / 30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1) / 30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of data cutoff date;

Study Drug Dosing and Intensities **Page 2 of 2**
by Analysis Sets (MSAS and OMTSAS)
Overall Monotherapy Safety Analysis Set **PDPM**
J2N-OX-JZNA

	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
90% to <= 100%	119 (88.8)	540 (87.4)
75% to <= 90%	10 (7.5)	53 (8.6)
50% to <= 75%	5 (3.7)	18 (2.9)
<= 50%	0 (0.0)	4 (0.6)
Duration of Exposure (months) [4]		
n	134	618
Mean (SD)	5.1 (6.09)	7.3 (6.16)
Median	2.8	5.4
Q1, Q3	1.1, 6.0	2.4, 11.2
Min, Max	0.0, 27.9	0.0, 27.9
Duration of Exposure, n (%)		
< 3 Months	69 (51.5)	190 (30.7)
>= 3 and < 6 Months	31 (23.1)	146 (23.6)
>= 6 and < 9 Months	13 (9.7)	80 (12.9)
>= 9 and < 12 Months	2 (1.5)	63 (10.2)
>= 12 and < 18 Months	11 (8.2)	96 (15.5)
>= 18 and < 24 Months	5 (3.7)	34 (5.5)
>= 24 and < 30 Months	3 (2.2)	9 (1.5)
>= 30 Months	0 (0.0)	0 (0.0)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.
[1] The actual dose intensity of Pirtobrutinib (mg/day) is calculated as the actual cumulative dose of Pirtobutinib (mg) received divided by time on treatment (days).
[2] The planned dose intensity of Pirtobrutinib (mg/day) is calculated per the following: (1) for QD dosing schedule, the PDI (mg/day) = assigned dose level (mg) /day; (2) taking into account the starting dose and the escalated dose if applicable.
[3] The relative dose intensity is the percentage of dose received relative to the planned dose throughout treatment discontinuation and is defined as RDI (%) = (ADI / PDI) * 100%.
[4] Duration of Exposure (months) = (last dose date - first dose date + 1) / 30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1) / 30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of data cutoff date;

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.18.

表 2.7.6.16.3-13. 用量変更の状況（OMTSAS 及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	MSAS (N = 134)	OMTSAS (N = 618)
Subjects with Any Dosage Modifications, n (%)	45 (33.6)	284 (46.0)
Any Dose Reduction, n (%)	6 (4.5)	37 (6.0)
Subject Error	0 (0.0)	6 (1.0)
Adverse Event	6 (4.5)	27 (4.4)
Other	0 (0.0)	5 (0.8)
Any Dose Interruption, n (%)	39 (29.1)	252 (40.8)
Subject Error	10 (7.5)	77 (12.5)
Adverse Event	24 (17.9)	152 (24.6)
Other	3 (2.2)	41 (6.6)
Procedure	9 (6.7)	72 (11.7)
Any Dose Increase, n (%)	11 (8.2)	64 (10.4)
Intra-Patient Dose Escalation	9 (6.7)	56 (9.1)
Other Reasons	2 (1.5)	11 (1.8)

Data cutoff date is [redacted]20[redacted].
MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.19.

2.7.6.16.3.6.2 有害事象の内訳

OMTSAS 及び MSAS の有害事象の内訳を表 2.7.6.16.3-14 に示す。OMTSAS 及び MSAS の有害事象の内訳に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.16.3-14. 有害事象の内訳（OMTSAS 及び MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	MSAS (N = 134) n (%)	OMTSAS (N = 618) n (%)
All TEAEs	110 (82.1)	559 (90.5)
Treatment-related AEs	75 (56.0)	332 (53.7)
Fatal AEs	6 (4.5)	27 (4.4)
SAEs	31 (23.1)	174 (28.2)
Treatment-related SAEs	4 (3.0)	28 (4.5)
TEAE Leading to Study Drug Interrupted	25 (18.7)	173 (28.0)
TEAE Leading to Dose Reduction	5 (3.7)	24 (3.9)
TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	10 (7.5)	29 (4.7)

Abbreviations: AE = adverse event; MCL = mantle cell lymphoma; MSAS = MCL safety analysis set; OMTSAS = overall monotherapy safety analysis set; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.5.3.

2.7.6.16.3.6.3 比較的多く認められた有害事象

2.7.6.16.3.6.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

OMTSAS では、618 例中 559 例（90.5%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

最も多く報告された TEAE（PT）は、疲労（141 例［22.8%］）で、次いで、下痢（115 例［18.6%］）、挫傷（105 例［17.0%］）、悪心（83 例［13.4%］）、便秘（72 例［11.7%］）、背部痛（70 例［11.3%］）、呼吸困難（70 例［11.3%］）、頭痛（70 例［11.3%］）、関節痛（67 例［10.8%］）、貧血（66 例［10.7%］）、咳嗽（65 例［10.5%］）、好中球数減少（62 例［10.0%］）であった。

OMTSAS で、Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された被験者は 237 例（38.3%）であった。

MSAS では、134 例中 110 例（82.1%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

10%以上の被験者に報告された TEAE（PT）は、疲労（40 例［29.9%］）で、次いで、下痢（26 例［19.4%］）、呼吸困難（19 例［14.2%］）、挫傷（18 例［13.4%］）、便秘（15 例［11.2%］）、背部痛（15 例［11.2%］）であった。

MSAS で、Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された被験者は 38 例（28.4%）であった。

OMTSAS 及び MSAS の被験者に報告された治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合は、LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.23（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden）に示す。

2.7.6.16.3.6.3.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

OMTSAS では、618 例中 332 例（53.7%）に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。OMTSAS で、5%超の被験者に報告された治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE（PT）は、挫傷（74 例［12.0%］）、疲労（57 例［9.2%］）、下痢（52 例［8.4%］）、好中球減少症（35 例［5.7%］）、及び好中球数減少（33 例［5.3%］）であった。

OMTSAS で、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された被験者は 98 例（15.9%）であった。

MSAS では、134 例中 75 例（56.0%）に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。MSAS で、5%超の被験者に報告された治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE（PT）は、疲労（29 例［21.6%］）、下痢（17 例［12.7%］）、挫傷（14 例［10.4%］）、呼吸困難（12 例［9.0%］）、及び筋肉痛（11 例［8.2%］）であった。

MSAS で、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された被験者は 17 例（12.7%）であった。

OMTSAS 及び MSAS の被験者に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合は、LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan), Table JZNA.8.24（第 5.3.5.2.2 項 18001 試験 CSR Adden）に示す。

2.7.6.16.3.6.4　死亡

OMTSAS では、データカットオフ時点までに 618 例中 94 例（15.2%）が死亡した。このうち治験薬の投与中又は最終投与から 28 日以内の死亡は 43 例（7.0%）であった。全体で最も多かった死因は病勢進行（56 例［9.1%］）で、有害事象による死亡は 28 例（4.5%）であった。また、治験薬投与中又は最終投与から 28 日以内の病勢進行による死亡は 21 例（3.4%）、有害事象による死亡は 22 例（3.6%）であった。治験薬の最終投与日から 29 日以降の死亡は 51 例（8.3%）で、死因は病勢進行が 35 例（5.7%）、有害事象が 6 例（1.0%）であった。

MSAS では、データカットオフ時点までに 134 例中 22 例（16.4%）が死亡した。このうち治験薬の投与中又は最終投与から 28 日以内の死亡は 8 例（6.0%）であった。全体で最も多かった死因は病勢進行（10 例［7.5%］）で、有害事象による死亡は 7 例（5.2%）であった。また、治験薬投与中又は最終投与から 28 日以内の病勢進行による死亡は 3 例（2.2%）、有害事象による死亡は 5 例（3.7%）であった。治験薬の最終投与日から 29 日以降の死亡は 14 例（10.4%）で、死因は病勢進行が 7 例（5.2%）、有害事象が 2 例（1.5%）であった。

死亡に至った有害事象の詳細は、データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の死亡に至った有害事象の一覧表として付録表 2.7.6.16.5-3 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例の叙述（日本語訳）は第 2.7.6.16.5.2 項 付録に示す。

2.7.6.16.3.6.5　重篤な有害事象

OMTSAS では、174 例（28.2%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち、28 例（4.5%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、肺炎（20 例［3.2%］）、COVID-19 肺炎（15 例［2.4%］）、発熱性好中球減少症（10 例［1.6%］）、COVID-19（9 例［1.5%］）、敗血症（8 例［1.3%］）、貧血（7 例［1.1%］）、急性腎障害（6 例［1.0%］）、及び発熱（6 例［1.0%］）であった。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び肺炎（各 6 例［1.0%］）であった。

MSAS では、31 例（23.1%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち、4 例（3.0%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、肺炎（7 例［5.2%］）、COVID-19 肺炎（3 例［2.2%］）、白血球増加症（3 例［2.2%］）、敗血症（2 例［1.5%］）、非心臓性胸痛（2 例［1.5%］）であった。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺炎及び白血球増加症（各 2 例［1.5%］）であった。

重篤な有害事象の詳細は、データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の重篤な有害事象（死亡を含む）の一覧表として付録表 2.7.6.16.5-4 に示す。

2.7.6.16.3.6.6　有害事象による投与中止

OMTSAS では、29 例（4.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、COVID-19 肺炎（2 例［0.3%］）、好中球数減少（2 例［0.3%］）、扁平上皮癌（2 例［0.3%］）であった。6 例（1.0%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が発現したが、2 例以上の被験者に発現した単一の PT の事象は認められなかった。

MSAS では、10 例（7.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。2 例以上の被験者に発現した単一の PT の治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。2 例（1.5%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が報告された。

2.7.6.16.3.6.7　有害事象による投与変更

2.7.6.16.3.6.7.1.1　治験薬の休薬に至った TEAE

OMTSAS では、173 例（28.0%）に治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬の休薬に至った TEAE は、好中球数減少（19 例［3.1%］）、COVID-19（11 例［1.8%］）、COVID-19 肺炎（11 例［1.8%］）、貧血（10 例［1.6%］）、肺炎（10 例［1.6%］）、好中球減少症（8 例［1.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例［1.1%］）であった。6 例（1.0%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った TEAE が報告されたが、2 例以上の被験者に発現した単一の PT の事象は認められなかった。

MSAS では、25 例（18.7%）に治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。1%以上の被験者に発現した治験薬の休薬に至った TEAE は、好中球数減少（5 例［3.7%］）、肺炎（4 例［3.0%］）、

白血球増加症（3 例［2.2%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例［1.5%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例［1.5%］）であった。2 例（1.5%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った TEAE が報告されたが、2 例以上の被験者に発現した単一の PT の事象は認められなかった。

2.7.6.16.3.6.7.1.2　治験薬の減量に至った TEAE

OMTSAS では、24 例（3.9%）に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。2 例以上の被験者に発現した治験薬の休薬に至った TEAE は、好中球数減少（5 例［0.8%］）、疲労（3 例［0.5%］）、好中球減少症（2 例［0.3%］）であった。また、23 例（3.7%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE が報告された。2 例以上の被験者に報告された治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE は、好中球数減少（5 例［0.8%］）、疲労（3 例［0.5%］）、好中球減少症（2 例［0.3%］）であった。

MSAS では、5 例（3.7%）に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。2 例以上の被験者に発現した単一の PT の治験薬の休薬に至った TEAE は認められなかった。また、5 例（3.7%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE が報告された。

2.7.6.16.3.7　結論

＜有効性＞

J-PAS での IRC 評価による ORR は、56.9%（37/65 例、95%信頼区間：44.0%, 69.2%）であった。IRC 評価による ORR の 95%信頼区間の下限値は、BTK 阻害薬の前治療歴のない進行性 MCL の単剤投与として承認されている薬剤（レナリドミド、テムシロリムス、及びボルテゾミブ）で報告された ORR（20%～30%）を上回った。また、J-PAS でのピルトブルチニブの OS の中央値（未到達）の 95%信頼区間の下限値は 13.34 ヵ月で、イブルチニブ治療後の他のサルベージ療法で報告された OS の中央値（8.4 ヵ月）を上回った。

J-PAS のデータカットオフ時点での追跡期間の中央値の 9.10 ヵ月時点でのピルトブルチニブの DOR の中央値（未到達）の 95%信頼区間の下限値は 8.31 ヵ月で、9 ヵ月及び 12 ヵ月時点での DOR 率はいずれも 67.2%であった。

＜安全性＞

OMTSAS では、大部分の被験者（90.5%）に 1 件以上の TEAE が報告された。この結果は、OMTSAS の被験者集団が主に進行がんを有する高齢者であり、複数の前治療（前治療ライン数の中央値［最小～最大］：3［1～13］）及び複数の合併症を有する被験者であったことから、予測されたものであった。報告された TEAE の約半分（47.7%）は、Grade 1 又は 2 の事象であった。一方、28.0%の被験者に治験薬の休薬に至った TEAE が報告されたものの、治験薬の減量に至った TEAE は少数（3.9%）であった。29 例（4.7%）の被験者に治験薬の中止に至った TEAE が報告されたが、このうち治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された被験者は 6 例（1.0%）であり、治験薬の中止に至った TEAE の大部分（23 例）は治験薬との因果関係がない

TEAE であった。治験薬の減量及び治験薬の中止に至った被験者の割合が低く、ピルトブルチニブは良好な忍容性を示した。

OMTSAS では、38.3%の被験者に Grade 3 又は 4 の TEAE が報告されたが、ピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された Grade 3 又は 4 の TEAE が報告された被験者は 15.9%であった。また、28.2%の被験者に重篤な有害事象が報告されたが、ピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象が報告された被験者は 4.5%のみであった。OMTSAS では、データカットオフ時点までに 94 例が死亡した。このうち、半数以上（56 例）は病勢進行による死亡であった。有害事象による死亡は 28 例（4.5%）で、大部分は感染症関連の重篤な有害事象による死亡であった。OMTSAS の 1 例（MSAS に含まれていない被験者）の敗血症性ショックによる死亡のみがピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.16.4　試験概要（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

18001 試験では、日本人被験者での有効性、安全性、及び薬物動態を確認するため、日本人被験者を対象とした解析を実施した。本項では、日本人被験者を対象とした結果の補遺版治験総括報告書（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden）に基づく結果を要約する。

なお、18001 試験の日本での第 1 相パート（推奨用量の確認）での被験者組入れスキーム、第 2 相パートのコホート 1 の日本人被験者数の設定根拠などを含む試験概要は第 2.7.6.16.1 項を参照のこと。

2.7.6.16.4.1　解析対象集団

J-MEAS には、以下の基準を満たし、本試験の第 2 相パートのコホート 1 に組み入れられた日本人被験者の最初の 8 例（ピルトブルチニブの初回投与順）を含めた。

- 組織学的に確認された非芽球様細胞性 MCL を有し、BTK 阻害薬を含む治療による前治療歴がある被験者
- Lugano 基準を用いて評価したベースラインの測定可能病変を有する被験者
- 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた被験者

なお、以下の基準のいずれかに該当する被験者は J-MEAS から除外した。

- MCL summary of clinical efficacy statistical analysis plan（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、その結果を補遺版の解析計画書（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-OMTSAS には、データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた MCL、CLL/SLL、及び NHL の日本人被験者を含めた。

J-MSAS には、データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 1 回以上のピルトブルチニブ単剤投与を受けた MCL の日本人被験者を含めた。

Japan Dose Confirmation Set には、日本での第 1 相パート（推奨用量の確認）に組み入れられたすべての被験者を含めた。

各解析対象集団の被験者数は、J-MEAS が 8 例、J-OMTSAS が 29 例、J-MSAS が 12 例、及び Japan Dose Confirmation Set が 3 例であった。

2.7.6.16.4.2　被験者の内訳

2.7.6.16.4.2.1　J-OMTSAS

データカットオフ時点で、J-OMTSAS の 29 例中 22 例（75.9%）が治験継続中であり、11 例（37.9%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 7.4 ヵ月（0.6～22.0 ヵ月）であった。J-OMTSAS で最も多い中止理由は病勢進行（48.3%）、次いで有害事象（10.3%）であった（表 2.7.6.16.4-1）。

2.7.6.16.4.2.2　J-MEAS

データカットオフ時点で、J-MEAS の 8 例中 6 例（75.0%）が治験継続中であり、2 例（25.0%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。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）であった。J-MEAS で最も多い中止理由は病勢進行（75.0%）であった（表 2.7.6.16.4-1）。

2.7.6.16.4.2.3　J-MSAS

データカットオフ時点で、J-MSAS の 12 例中 7 例（58.3%）が治験継続中であり、3 例（25.0%）がピルトブルチニブ投与継続中であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 6.1 ヵ月（0.6～22.0 ヵ月）であった。J-MSAS で最も多い中止理由は病勢進行（66.7%）、次いで有害事象（8.3%）であった（表 2.7.6.16.4-1）

2.7.6.16.4.2.4　Japan Dose Confirmation Set

Japan Dose Confirmation Set には、ピルトブルチニブ 200 mg QD 投与を受けた 3 例を含めた。データカットオフ時点で、Japan Dose Confirmation Set の 3 例はいずれも治験継続中であり、ピルトブルチニブ投与継続中であった（表 2.7.6.16.4-1）。Japan Dose Confirmation Set の被験者に DLT の報告はなかった。

表 2.7.6.16.4-1. 被験者の内訳（J-MEAS、J-MSAS、J-OMTSAS、及び Japan Dose Confirmation Set）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Starting Dose of Pirtobrutinib, n (%)				
200 mg QD	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Subjects who received at least one dose of 200 mg QD, n(%)	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Subjects who received at least one dose of 200 mg QD or above, n (%)	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Subjects continuing to receive Pirtobrutinib after documented PD per investigator	3 (37.5)	3 (25.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
Pirtobrutinib Treatment Status, n (%)				
Subjects Treated	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Subjects continuing to receive Pirtobrutinib	2 (25.0)	3 (25.0)	11 (37.9)	3 (100.0)
Subjects discontinued from Pirtobrutinib	6 (75.0)	9 (75.0)	18 (62.1)	0 (0.0)
Progressive Disease	6 (75.0)	8 (66.7)	14 (48.3)	0 (0.0)
Adverse Events	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (10.3)	0 (0.0)
Intercurrent illness compromising ability to fulfill protocol requirements	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date;= (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still on study as of the data cutoff date.

Treatment and Disposition page 2 of 3
Japan Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J2N-OX-JZNA PDPM

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Requirement for alternative treatment in the opinion of the Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Significant noncompliance to protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent by the patient	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Status, n (%)				
Study Completed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects still on study	6 (75.0)	7 (58.3)	22 (75.9)	3 (100.0)
Subjects discontinued study	2 (25.0)	5 (41.7)	7 (24.1)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	1 (12.5)	1 (8.3)	2 (6.9)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	1 (12.5)	4 (33.3)	5 (17.2)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Time on Treatment (months) [1]				
n	8	12	29	3

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date;= (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still on study as of the data cutoff date.

Treatment and Disposition
Japan Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Mean (SD)	7.4 (4.51)	7.3 (6.41)	8.4 (6.50)	21.2 (0.76)
Median	7.4	6.1	7.4	20.7
Q1, Q3	3.7, 10.9	1.6, 10.9	2.3, 12.6	20.7, 22.0
Min, Max	1.6, 13.8	0.6, 22.0	0.6, 22.0	20.7, 22.0
Time on Study (months) [2]				
n	8	12	29	3
Mean (SD)	10.2 (5.66)	10.5 (6.49)	11.3 (6.32)	21.2 (0.76)
Median	10.2	10.2	12.2	20.7
Q1, Q3	5.5, 15.6	5.0, 15.6	6.0, 16.1	20.7, 22.0
Min, Max	2.1, 16.8	2.1, 22.0	1.2, 22.0	20.7, 22.0

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
[1] Time on Treatment (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued Pirtobrutinib as of the data cutoff date; = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive Pirtobrutinib as of the data cutoff date.
[2] Time on Study (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date;= (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still on study as of the data cutoff date.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.4.1.

2.7.6.16.4.3　人口統計学的特性

2.7.6.16.4.3.1　J-OMTSAS

J-OMTSAS の 29 例は、すべてアジア人（日本人）で、19 例（65.5%）が男性であった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 67.0 歳（49～88 歳）であった。体重の中央値（最小値～最大値）は 60.4 kg（35.7～87.0 kg）であった（表 2.7.6.16.4-2）。

2.7.6.16.4.3.2　J-MEAS

J-MEAS の 8 例は、すべてアジア人（日本人）で、7 例（87.5%）が男性であった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 70.5 歳（60～78 歳）であった。体重の中央値（最小値～最大値）は 65.9 kg（40.0～80.2 kg）であった（表 2.7.6.16.4-2）。

2.7.6.16.4.3.3　J-MSAS

J-MSAS の 12 例は、すべてアジア人（日本人）で、10 例（83.3%）が男性であった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 74.0 歳（60～88 歳）であった。体重の中央値（最小値～最大値）は 65.9 kg（40.0～80.2 kg）であった（表 2.7.6.16.4-2）。

表 2.7.6.16.4-2. 人口統計学的特性（J-MEAS、J-MSAS、J-OMTSAS、及び Japan Dose Confirmation Set）：
データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Age at Enrollment (years)				
n	8	12	29	3
Mean (SD)	69.5 (6.80)	72.2 (8.07)	69.7 (10.13)	74.3 (8.08)
Median	70.5	74.0	67.0	73.0
Q1, Q3	63.5, 75.0	65.5, 77.5	62.0, 78.0	67.0, 83.0
Min, Max	60, 78	60, 88	49, 88	67, 83
<50 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
50 to <65 years	3 (37.5)	3 (25.0)	10 (34.5)	0 (0.0)
65 to <75 years	3 (37.5)	4 (33.3)	8 (27.6)	2 (66.7)
75 to <85 years	2 (25.0)	4 (33.3)	8 (27.6)	1 (33.3)
>=85 years	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (6.9)	0 (0.0)
<65 years	3 (37.5)	3 (25.0)	11 (37.9)	0 (0.0)
>=65 years	5 (62.5)	9 (75.0)	18 (62.1)	3 (100.0)
<75 years	6 (75.0)	7 (58.3)	19 (65.5)	2 (66.7)
>=75 years	2 (25.0)	5 (41.7)	10 (34.5)	1 (33.3)
<85 years	8 (100.0)	11 (91.7)	27 (93.1)	3 (100.0)
>=85 years	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (6.9)	0 (0.0)
Sex, n (%)				
Male	7 (87.5)	10 (83.3)	19 (65.5)	2 (66.7)
Female	1 (12.5)	2 (16.7)	10 (34.5)	1 (33.3)
Race, n(%)				
Asian	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.

Demographics
Japan Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Ethnicity, n(%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)	3 (100.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height (cm)				
n	8	12	29	3
Mean (SD)	164.41 (6.160)	163.03 (6.919)	163.77 (8.219)	160.60 (1.670)
Median	165.45	164.35	163.90	160.30
Q1, Q3	159.85, 169.70	155.60, 169.70	156.60, 169.80	159.10, 162.40
Min, Max	154.6, 170.7	152.2, 171.2	150.6, 187.9	159.1, 162.4
Weight (kg)				
n	8	12	29	3
Mean (SD)	64.23 (11.959)	63.78 (12.148)	61.64 (11.107)	57.77 (21.902)
Median	65.90	65.90	60.40	58.10
Q1, Q3	60.35, 70.55	54.05, 71.80	55.00, 67.70	35.70, 79.50
Min, Max	40.0, 80.2	40.0, 80.2	35.7, 87.0	35.7, 79.5

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.4.3.

2.7.6.16.4.4　ベースラインの疾患特性

2.7.6.16.4.4.1　J-OMTSAS

原発腫瘍の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、77.8 ヵ月（14.4～209.6 ヵ月）であった。ECOG PS は、0 が 16 例（55.2%）、1 が 12 例（41.4%）、及び 2 が 1 例（3.4%）であった（表 2.7.6.16.4-3）。

2.7.6.16.4.4.2　J-MEAS

MCL の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、107.5 ヵ月（21.3～209.6 ヵ月）であった。ECOG PS は、0 が 2 例（25.0%）及び 1 が 6 例（75.0%）であった。ベースラインの簡略化したマントル細胞リンパ腫国際予後指数（simplified Mantle Cell International Prognostic Index：sMIPI）は、低リスク群が 1 例（12.5%）、中リスク群が 6 例（75.0%）、及び高リスク群が 1 例（12.5%）であった。投与開始時の Ann Arbor 分類のステージ IV は 7 例（87.5%）であった。ベースライン時に 3 例（37.5%）に節外性病変が報告された。MCL の組織型は、classic/leukemic が 7 例（87.5%）及び pleomorphic が 1 例（12.5%）であった。組入れ時に骨髄浸潤が認められた被験者は 3 例（37.5%）、消化管浸潤が認められた被験者は 1 例（12.5%）であった（表 2.7.6.16.4-3）。

2.7.6.16.4.4.3　J-MSAS

MCL の最初の診断からピルトブルチニブ初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は、99.2 ヵ月（14.4～209.6 ヵ月）であった。ECOG PS は、0 が 5 例（41.7%）及び 1 が 7 例（58.3%）であった。ベースラインの sMIPI は、低リスク群が 1 例（8.3%）、中リスク群が 8 例（66.7%）、及び高リスク群が 3 例（25.0%）であった。投与開始時の Ann Arbor 分類のステージ IV は 10 例（83.3%）であった。ベースライン時に 6 例（50.0%）に節外性病変が報告された。MCL の組織型は、classic/leukemic が 11 例（91.7%）及び pleomorphic が 1 例（8.3%）であった。組入れ時に骨髄浸潤が認められた被験者は 5 例（41.7%）、消化管浸潤が認められた被験者は 2 例（16.7%）であった（表 2.7.6.16.4-3）。

表 2.7.6.16.4-3. ベースラインの疾患特性（J-MEAS、J-MSAS、J-OMTSAS、及び Japan Dose Confirmation Set）：
データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Time Since Initial Diagnosis of Primary Cancer to First Dose (months)				
n	8	12	29	3
Mean (SD)	117.0 (55.04)	94.7 (56.44)	82.5 (44.91)	46.1 (14.07)
Median	107.5	99.2	77.8	52.8
Q1, Q3	99.2, 145.8	57.6, 116.7	58.2, 105.3	30.0, 55.7
Min, Max	21.3, 209.6	14.4, 209.6	14.4, 209.6	30.0, 55.7
ECOG Score at Baseline, n (%)				
0	2 (25.0)	5 (41.7)	16 (55.2)	1 (33.3)
1	6 (75.0)	7 (58.3)	12 (41.4)	1 (33.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (33.3)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumor Bulk (cm), n (%)				
< 5 cm	6 (75.0)	9 (75.0)	NA	NA
>= 5 cm	1 (12.5)	2 (16.7)	NA	NA
No Measurable Lymph Node	1 (12.5)	1 (8.3)	NA	NA
< 10 cm	7 (87.5)	11 (91.7)	NA	NA
>= 10 cm	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
No Measurable Lymph Node	1 (12.5)	1 (8.3)	NA	NA
Ann Arbor Staging for Lymphoma, n (%)				
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Stage II	0 (0.0)	1 (8.3)	NA	NA
Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to receiving the first administration of the study drug.

Baseline Disease Characteristics
Japan Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-MEAS (N = 8)	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)	Japan Dose Confirmation Set (N = 3)
Stage IV	7 (87.5)	10 (83.3)	NA	NA
Missing	1 (12.5)	1 (8.3)	NA	NA
S-MIPI Score, n (%)				
Low Risk	1 (12.5)	1 (8.3)	NA	NA
Intermediate Risk	6 (75.0)	8 (66.7)	NA	NA
High Risk	1 (12.5)	3 (25.0)	NA	NA
Extranodal Disease, n (%)				
Yes	3 (37.5)	6 (50.0)	NA	NA
No	5 (62.5)	6 (50.0)	NA	NA
Bone Marrow Involvement, n (%)				
Yes	3 (37.5)	5 (41.7)	NA	NA
No	5 (62.5)	7 (58.3)	NA	NA
Gastrointestinal Involvement, n (%)				
Yes	1 (12.5)	2 (16.7)	NA	NA
No	7 (87.5)	10 (83.3)	NA	NA
MCL Histology, n (%)				
Classic/Leukemic	7 (87.5)	11 (91.7)	NA	NA
Blastoid	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Pleomorphic	1 (12.5)	1 (8.3)	NA	NA

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to receiving the first administration of the study drug.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.4.4.

2.7.6.16.4.5　有効性

J-MEAS での IRC 評価による ORR は、50.0%（4/8 例、95%信頼区間：15.7%, 84.3%）であった。IRC 評価による最良効果は、CR 及び PR が各 2 例（25.0%）であった（表 2.7.6.16.4-4）。IRC 評価による ORR の点推定値は、事前に設定した 20%を上回った。

IRC 評価による奏効例 4 例の最初の CR 又は PR（いずれか早い方）までの期間（最小値～最大値）は、1.84～1.87 ヵ月であった。IRC 評価による最良効果が CR であった 2 例の DOR は、それぞれ 7.39 及び 11.99 ヵ月であった。また、IRC 評価による最良効果が PR であった 2 例の DOR は、それぞれ 3.71 及び 5.55 ヵ月であった。奏効例 4 例のうち、DOR が 3.71 ヵ月の 1 例は、データカットオフ時点で、ピルトブルチニブ投与継続中であった。

表 2.7.6.16.4-4.　IRC 評価及び治験担当医師評価による BOR 及び ORR（J-MEAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MEAS (N = 8)	
	IRC assessment	**Investigator assessment**
Best Overall Response, n (%)		
CR	2 (25.0)	2 (25.0)
PR	2 (25.0)	2 (25.0)
SD	3 (37.5)	3 (37.5)
PD	1 (12.5)	1 (12.5)
Overall Response Rate, n (%)		
n (%)	4 (50.0)	4 (50.0)
95% Confidence Interval	15.7, 84.3	15.7, 84.3

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; IRC = independent review committee; J-MEAS = Japan MCL efficacy analysis set; MCL = non-blastoid mantle cell lymphoma; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
Response as assessed by the Investigator based on 2014 Lugano classification.

Note: 1 participant had a CR and 1 participant had a PR as assessed by both the IRC and the investigator. 1 participant had a CR as assessed by the IRC but a PR as assessed by the investigator.1 participant had a PR as assessed by the IRC but CR as assessed by the investigator.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.5.1.

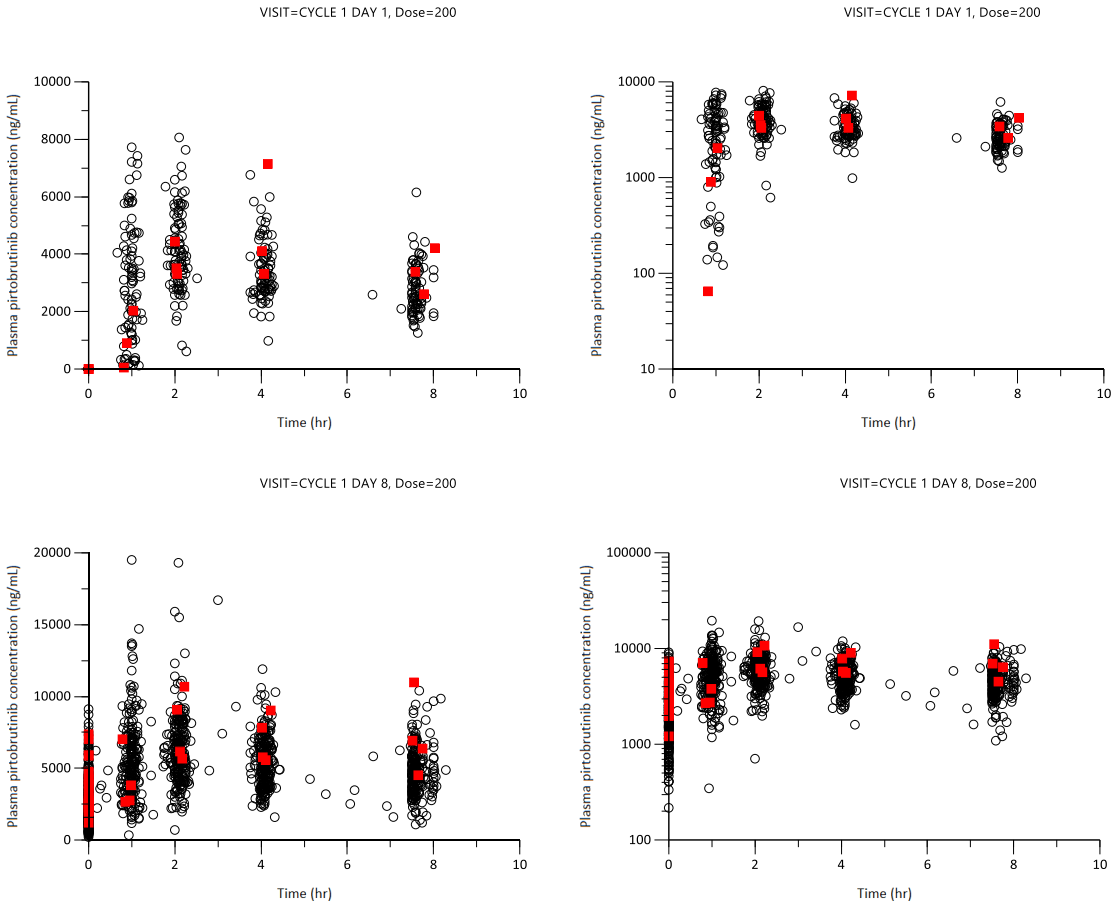
2.7.6.16.4.6　薬物動態

2.7.6.16.4.6.1　血漿中ピルトブルチニブ濃度

開始用量 200 mg QD でピルトブルチニブの単剤投与を受けた日本人被験者（28 例）と外国人被験者（487 例）の血漿中ピルトブルチニブ濃度を比較した。

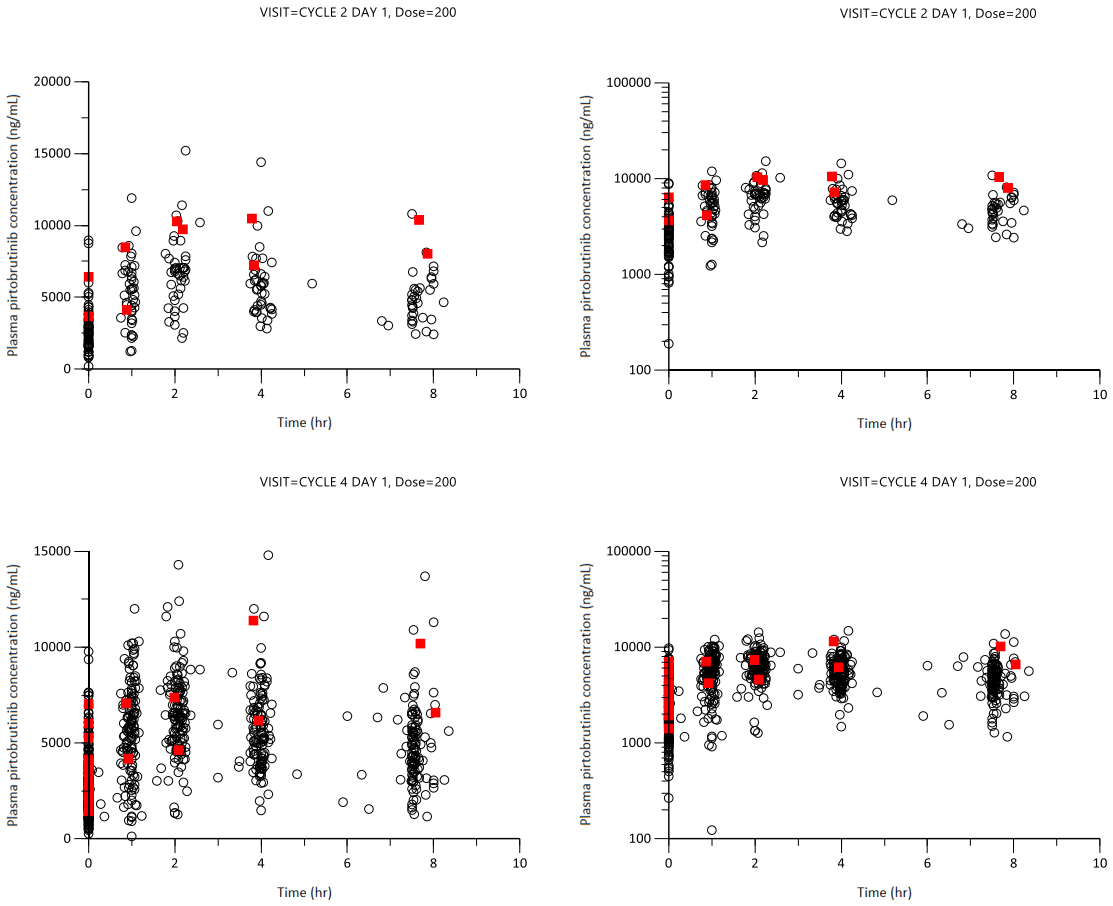
サイクル 1 の Day 1（C1D1）及び Day 8（C1D8）の血漿中ピルトブルチニブ濃度の推移を図 2.7.6.16.4-1 に、サイクル 2 及び 4 の Day 1（C2D1 及び C4D1）の血漿中ピルトブルチニブ濃度の推移を図 2.7.6.16.4-2 に示す。

各評価日の日本人被験者の血漿中ピルトブルチニブ濃度データの大部分（97%）は、外国人被験者での血漿中ピルトブルチニブ濃度の個体間変動の範囲内であった。



Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Figure JZNA.5.4.

図 2.7.6.16.4-1.　開始用量 200 mg QD でピルトブルチニブの単剤投与を受けた日本人被験者（■）と外国人被験者（○）の血漿中ピルトブルチニブ濃度の推移：サイクル 1 の Day 1 及び Day 8（18001 試験）（左図：均等目盛、右図：片対数目盛）



Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Figure JZNA.5.5.

図 2.7.6.16.4-2.　開始用量 200 mg QD でピルトブルチニブの単剤投与を受けた日本人被験者（■）と外国人被験者（○）の血漿中ピルトブルチニブ濃度の推移：サイクル 2 及び 4 の Day 1（18001 試験）（左図：均等目盛、右図：片対数目盛）

2.7.6.16.4.6.2　ピルトブルチニブの薬物動態

日本人被験者及び外国人被験者のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与の初回投与時（C1D1）及び反復投与時（C1D8）のピルトブルチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16.4-5 に示す。

ピルトブルチニブ 200 mg 単回投与時（C1D1）の日本人被験者（3 例）の C_{max} 及び AUC_{0-8} の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 5060 ng/mL（30.6%）及び 26500 ng･hr/mL（29.0%）であった。日本人被験者の C_{max} 及び AUC_{0-8} は、外国人被験者と比較して、それぞれ 1.16 及び 1.17 倍高かった。

ピルトブルチニブ 200 mg QD 投与の反復投与時（C1D8）の日本人被験者（4 例）の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 7790 ng/mL（30.8%）及び 127000 ng･hr/mL（30.2%）であった。日本人被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人被験者と比較して、それぞれ 1.20 及び 1.37 倍高かった。

薬物動態解析の対象となった日本人被験者は少数（C1D1：3 例、C1D8：4 例）であるため、外国人被験者との薬物動態パラメータの比較結果は限定的なものである。

表 2.7.6.16.4-5.　日本人被験者及び外国人被験者のピルトブルチニブ 200 mg QD 投与の初回投与時（サイクル 1 の Day 1）及び反復投与時（サイクル 1 の Day 8）のピルトブルチニブの薬物動態パラメータ（18001 試験）

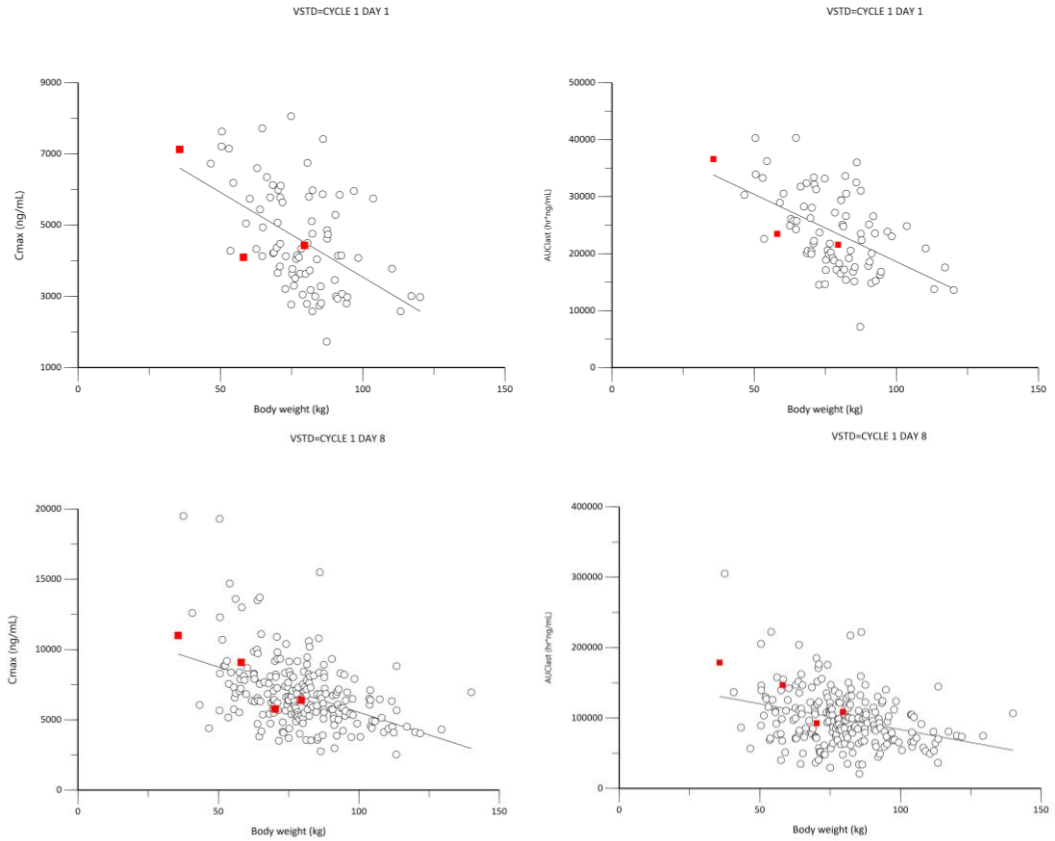
Visit	Descriptive summary	Japanese			Non-Japanese		
		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[a] (ng*hr/mL)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$[a] (ng*hr/mL)
Cycle 1, Day 1	N	3	3	3	81	81	81
	Minimum	2.00	4100	21600	0.817	1730	7180
	Median	4.02	4430	23500	2.08	4230	23000
	Maximum	4.15	7130	36600	7.67	8060	40300
	Geometric Mean	3.22	5060	26500	1.93	4350	22700
	Geometric CV%	43.1	30.6	29.0	52.9	32.9	31.0
Cycle 1, Day 8	N	4	4	4	204	204	204
	Minimum	2.05	5770	92600	0.783	2530	33900
	Median	5.79	7740	128000	2.10	6450	96500
	Maximum	7.75	11000	179000	8.00	19300	222000
	Geometric Mean	4.69	7790	127000	2.02	6480	92900
	Geometric CV%	69.7	30.8	30.2	63.6	33.6	38.9

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the drug plasma concentration from time zero to last measurable concentration; C_{max} = maximum concentration; CV% = percent coefficient of variation; QD = once daily; t_{last} = last measurable concentration; t_{max} = time to maximum concentration.

[a] t_{last} was 8 hours post dose for Cycle 1 Day1, and 24 hours post dose for Cycle 1 Day8

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.5.8.

日本人被験者でのピルトブルチニブの曝露量の平均値は、外国人被験者より高かったが、個体間変動が大きく、日本人被験者の個別の曝露量は、外国人被験者の曝露量の個体間変動によるばらつきの範囲内に収まった。日本人被験者の曝露量の平均値が高かったことには、日本人被験者と外国人被験者の間の体重の差が関与している可能性がある。先に実施したピルトブルチニブの母集団薬物動態解析では、クリアランス及び分布容積に対する体重の影響が示唆された。本データカットオフ時点の薬物動態の結果でも、日本人被験者（体重の中央値［最小値～最大値］：64.2［35.7～79.5］ kg）では、外国人被験者（体重の中央値［最小値～最大値］：78.9［40.7～140］ kg）より体重が低く、曝露量が高い傾向を示した（図 2.7.6.16.4-3）。ピルトブルチニブは、広い用量範囲（50～300 mg）及び曝露量で安全性及び有効性を示すため、日本人被験者での高い曝露量の影響はごくわずかであると考えられる。



Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Figure JZNA.5.6.

図 2.7.6.16.4-3.　開始用量 200 mg QD でピルトブルチニブの単剤投与を受けた日本人被験者（■）と外国人被験者（○）のピルトブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）と体重の関係（18001 試験）（上図：サイクル 1 の Day 1、下図：サイクル 1 の Day 8）

2.7.6.16.4.7 安全性

2.7.6.16.4.7.1 曝露状況

J-OMTSAS では、データカットオフ時点での曝露期間の中央値（最小値～最大値）が 7.4 ヵ月（0.6～22.0 ヵ月）であった。相対用量強度の中央値は 100.0%であった。2 例（6.9%）は、それぞれ減量及び休薬のため、予定された投与に対する相対用量強度が 50%未満であった（表 2.7.6.16.4-6）。

J-MSAS では、データカットオフ時点での曝露期間の中央値（最小値～最大値）が 6.1 ヵ月（0.6～22.0 ヵ月）であった。相対用量強度の中央値は 99.2%であった（表 2.7.6.16.4-6）。

表 2.7.6.16.4-6. 曝露状況（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

Status	J-MSAS (N = 12) n (%)	J-OMTSAS (N = 29) n (%)
Actual Dose Intensity (mg/day)		
Median	198.4	200.0
Minimum, Maximum	110.0, 200.0	31.6, 203.8
Relative Dose Intensity (%)		
Median	99.2	100.0
Minimum, Maximum	59.5, 100.0	15.8, 100.0
Relative Dose Intensity Categories, n (%)		
> 100%	0 (0.0)	0 (0.0)
90 - ≤ 100%	9 (75.0)	22 (75.9)
75 - ≤ 90%	2 (16.7)	4 (13.8)
50 - ≤ 75%	1 (8.3)	1 (3.4)
≤ 50%	0 (0.0)	2 (6.9)
Duration of Exposure (months)		
Median	6.1	7.4
Minimum, Maximum	0.6, 22.0	0.6, 22.0

Abbreviations: J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.4.6.

2.7.6.16.4.7.2　用量変更

J-OMTSAS では 12 例（41.4%）がピルトブルチニブの休薬を行った。休薬の主な理由は、有害事象（7 例［24.1%］）、被験者の間違い（4 例［13.8%］）であった。また、4 例（13.8%）が有害事象のため減量を行った（表 2.7.6.16.4-7）。

増量を行った被験者は 4 例（13.8%）であった。2 例は、被験者の間違い（1 日のみ倍量を服用）による増量であった。他の 2 例は、有害事象による減量後の増量であった（表 2.7.6.16.4-7）。

J-MSAS では 6 例（50.0%）がピルトブルチニブの休薬を行った。休薬の主な理由は、有害事象（4 例［33.3%］）、被験者の間違い（2 例［16.7%］）であった。また、2 例（16.7%）が有害事象のため減量を行った（表 2.7.6.16.4-7）。

増量を行った被験者は 3 例（25.0%）であった。2 例は、被験者の間違い（1 日のみ倍量を服用）による増量であった。他の 1 例は、有害事象による減量後の増量であった（表 2.7.6.16.4-7）。

表 2.7.6.16.4-7. 用量変更の状況（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)
Subjects with Any Dosage Modifications, n (%)	6 (50.0)	12 (41.4)
Any Dose Reduction, n (%)	2 (16.7)	4 (13.8)
Subject Error	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedure	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	2 (16.7)	4 (13.8)
Adverse Event Resolution	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (8.3)	1 (3.4)
Not Applicable	0 (0.0)	0 (0.0)
Any Dose Interruption, n (%)	6 (50.0)	12 (41.4)
Subject Error	2 (16.7)	4 (13.8)
Procedure	0 (0.0)	1 (3.4)
Adverse Event	4 (33.3)	7 (24.1)
Adverse Event Resolution	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (8.3)	2 (6.9)
Not Applicable	0 (0.0)	0 (0.0)
Any Dose Increase, n (%)	3 (25.0)	4 (13.8)
Intra-Patient Dose Escalation	0 (0.0)	0 (0.0)
Other Reasons	3 (25.0)	4 (13.8)

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.4.7.

2.7.6.16.4.7.3　有害事象の内訳

J-OMTSAS では、29 例全例に TEAE（Grade を問わない）が発現した。TEAE による休薬は 11 例（37.9%）、TEAE による減量は 4 例（13.8%）、TEAE による投与中止は 3 例（10.3%）であった。

全体で 24 例（82.8%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade を問わない）が発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE による投与中止は 3 例（10.3%）であった。

Grade 3 の TEAE が報告された被験者は 11 例（37.9%）、Grade 4 の TEAE が報告された被験者は 4 例（13.8%）であった。

8 例（27.6%）に重篤な有害事象が発現した。このうち 5 例（17.2%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師によりピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が 2 例（16.7%）に認められたが、他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。死亡に至った TEAE は認められなかった。

J-MSAS では、12 例全例に TEAE（Grade を問わない）が発現した。TEAE による休薬は 7 例（58.3%）、TEAE による減量は 2 例（16.7%）、TEAE による投与中止は 1 例（8.3%）であった。

全体で 10 例（83.3%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade を問わない）が発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE による投与中止は 1 例（8.3%）であった。

Grade 3 の TEAE が報告された被験者は 4 例（33.3%）、Grade 4 の TEAE が報告された被験者は 3 例（25.0%）であった。

5 例（41.7%）に重篤な有害事象が発現した。このうち 4 例（33.3%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師によりピルトブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が 2 例（16.7%）に認められたが、他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。死亡に至った TEAE は認められなかった。

J-OMTSAS 及び J-MSAS の有害事象の要約を表 2.7.6.16.4-8 に示す。

表 2.7.6.16.4-8. 有害事象の要約（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)
Any TEAE, n (%)		
Any Grade	12 (100)	29 (100)
Grade 1-2	5 (41.7)	14 (48.3)
Grade 3-4	7 (58.3)	15 (51.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Any TEAE Related to Pirtobrutinib, n (%)		
Any Grade	10 (83.3)	24 (82.8)
Grade 1-2	4 (33.3)	13 (44.8)
Grade 3-4	6 (50.0)	11 (37.9)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Any Serious TEAE, n (%)		
Any Grade	5 (41.7)	8 (27.6)
Related to Pirtobrutinib	4 (33.3)	5 (17.2)
TEAE Action Taken, n (%)		
TEAE Leading to Study Drug Interrupted	7 (58.3)	11 (37.9)
Related TEAE Leading to Study Drug Interrupted	4 (33.3)	6 (20.7)
TEAE Leading to Dose Reduction	2 (16.7)	4 (13.8)
Related TEAE Leading to Dose Reduction	2 (16.7)	4 (13.8)
TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	1 (8.3)	3 (10.3)
Related TEAE Leading to Study Drug Permanent Discontinuation	1 (8.3)	3 (10.3)
Fatal TEAE, n (%)		
Any Fatal TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: Patients with multiple severity rating for a given AE are counted once under the maximum severity.

Overall Adverse Event Information **page 2 of 2**
Japan Overall Monotherapy Safety Analysis Set
J2N-OX-JZNA **PDPM**

	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)
Related to Pirtobrutinib	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Note: All adverse events reported during the treatment-emergent period are considered treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Note: Patients with multiple severity rating for a given AE are counted once under the maximum severity.

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.5.2.

2.7.6.16.4.7.4　比較的多く認められた有害事象

2.7.6.16.4.7.4.1　治験薬との因果関係を問わない有害事象

J-OMTSAS では、29 例全例に 1 件以上の TEAE が発現した。

最も多く報告された TEAE（PT）は、貧血（24.1%）で、次いで、血小板数減少（20.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（17.2%）、及び発熱（17.2%）であった。

J-MSAS では、12 例全例に 1 件以上の TEAE が発現した。

最も多く報告された TEAE（PT）は、血小板数減少（50.0%）で、次いで、発熱（33.3%）、発疹（25.0%）、及び貧血（25.0%）であった。

J-OMTSAS 又は J-MSAS で 10%以上の被験者に報告された治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16.4-9 に示す。

J-OMTSAS の被験者に報告されたすべての治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合は、付録表 2.7.6.16.5-5 に示す。

また、J-OMTSAS 及び J-MSAS の被験者に報告されたすべての治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合は、LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.8.8（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden）に示す。

表 2.7.6.16.4-9. 10%以上の被験者に報告された TEAE の発現例数及び発現割合（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

System Organ Class Preferred Term		J-MSAS (N = 12) n (%)	J-OMTSAS (N = 29) n (%)
Subjects with any TEAEs	**すべての TEAE**	**12 (100.0)**	**29 (100.0)**
Investigations	**臨床検査**	**8 (66.7)**	**14 (48.3)**
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (50.0)	6 (20.7)
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 (16.7)	5 (17.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	4 (13.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (8.3)	4 (13.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (16.7)	4 (13.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (16.7)	2 (6.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (58.3)**	**13 (44.8)**
Purpura	紫斑	1 (8.3)	3 (10.3)
Rash	発疹	3 (25.0)	3 (10.3)
Pruritus	そう痒症	2 (16.7)	2 (6.9)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**6 (50.0)**	**11 (37.9)**
Nausea	悪心	1 (8.3)	4 (13.8)
Diarrhoea	下痢	2 (16.7)	3 (10.3)
Stomatitis	口内炎	1 (8.3)	3 (10.3)
Constipation	便秘	2 (16.7)	2 (6.9)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (33.3)**	**11 (37.9)**
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (16.7)	3 (10.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (16.7)	3 (10.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**6 (50.0)**	**10 (34.5)**
Anaemia	貧血	3 (25.0)	7 (24.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**6 (50.0)**	**10 (34.5)**
Pyrexia	発熱	4 (33.3)	5 (17.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (16.7)	3 (10.3)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	2 (6.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (33.3)**	**10 (34.5)**
COVID-19	COVID-19	2 (16.7)	2 (6.9)
Pneumonia	肺炎	2 (16.7)	2 (6.9)
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (8.3)**	**5 (17.2)**
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (8.3)**	**4 (13.8)**
Hypertension	高血圧	1 (8.3)	4 (13.8)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (8.3)**	**3 (10.3)**
Immune system disorders	**免疫系障害**	**2 (16.7)**	**3 (10.3)**

System Organ Class Preferred Term		J-MSAS (N = 12) n (%)	J-OMTSAS (N = 29) n (%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (25.0)**	**3 (10.3)**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.5.3.

2.7.6.16.4.7.4.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

J-OMTSAS では、24 例（82.8%）に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が発現した。

最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例［13.8%］）、貧血（4 例［13.8%］）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例［13.8%］）であった。

J-MSAS では、10 例（83.3%）に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が発現した。

最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、貧血（3 例［25.0%］）、血小板数減少（3 例［25.0%］）、及び発疹（3 例［25.0%］）であった。

J-OMTSAS の被験者に報告されたすべての治験薬との因果関係が否定できな TEAE の発現例数及び発現割合は、付録表 2.7.6.16.5-6 に示す。

また、J-OMTSAS 及び J-MSAS の被験者に報告されたすべての治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合は、LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.8.10（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden）に示す。

2.7.6.16.4.7.4.3 重症度別の有害事象

J-OMTSAS では、Grade 1 の TEAE が 5 例（17.2%）、Grade 2 の TEAE が 9 例（31.0%）、Grade 3 の TEAE が 11 例（37.9%）、Grade 4 の TEAE が 4 例（13.8%）に報告された。Grade 5 の TEAE は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された 24 例（82.8%）のうち、11 例（37.9%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が報告された。

J-MSAS では、Grade 1 の TEAE が 1 例（8.3%）、Grade 2 の TEAE が 4 例（33.3%）、Grade 3 の TEAE が 4 例（33.3%）、Grade 4 の TEAE が 3 例（25.0%）に報告された。Grade 5 の TEAE は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された 10 例（83.3%）のうち、6 例（50.0%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が報告された。

J-OMTSAS 又は J-MSAS で 10%以上の被験者に報告された治験薬との因果関係を否定できない TEAE（Grade を問わない）で、Grade 3 以上の TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16.4-10 に示す。

J-OMTSAS 及び J-MSAS の被験者に報告されたすべての治験薬との因果関係を問わない TEAE の Grade 別の発現例数及び発現割合は、LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.8.9（第 5.3.5.2.3 項 18001 試験 CSR J-Adden）に示す。

表 2.7.6.16.4-10.　10%以上の被験者に報告された治験薬との因果関係を否定できない TEAE（Grade を問わない）で、Grade 3 以上の TEAE の発現例数及び発現割合（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

		Maximum Severity, n (%)					
		J-MSAS (N = 12)			J-OMTSAS (N = 29)		
Preferred Term		**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Grade 3-4**
Patients with any study drug-related TEAEs		10 (83.3)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	24 (82.8)	11 (37.9)	11 (37.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (3.4)
Anaemia	貧血	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	2 (6.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
Rash	発疹	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	2 (6.9)
Constipation	便秘	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)
Pruritus	そう痒症	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; J-MSAS = Japan MCL safety analysis set; J-OMTSAS = Japan overall monotherapy safety analysis set.
Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.5.4.

2.7.6.16.4.7.5 死亡

J-OMTSAS（5/29 例［17.2%］）及び J-MSAS（4/12 例［33.3%］）の死亡は、すべて病勢進行によるものであり、TEAE による死亡の報告はなかった。

J-OMTSAS では、5 例中 4 例は治験薬の最終投与日から 28 日以降の死亡であった。

2.7.6.16.4.7.6 重篤な有害事象

J-OMTSAS では、8 例（27.6%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち 5 例（17.2%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が 2 例（6.9%）に認められたが、他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺炎（2 例）、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、胆嚢炎、発熱性好中球減少症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び口内炎であった。

J-MSAS では、5 例（41.7%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち 4 例（33.3%）に発現した重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が 2 例（16.7%）に認められたが、他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺炎（2 例）、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、胆嚢炎、発熱性好中球減少症、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。

重篤な有害事象の詳細は付録表 2.7.6.16.5-7 に示す。

2.7.6.16.4.7.7 有害事象による投与中止

J-OMTSAS では、3 例（10.3%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が報告された。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は、胆嚢炎、クリプトコッカス症、及び多形紅斑（各 1 例［3.4%］）であった。

J-MSAS では、1 例（8.3%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（胆嚢炎）が報告された。

2.7.6.16.4.7.8 有害事象による投与変更

2.7.6.16.4.7.8.1 治験薬の休薬に至った TEAE

J-OMTSAS では、11 例（37.9%）に治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。COVID-19 による治験薬の休薬が 2 例（6.9%）、肺炎による治験薬の休薬が 2 例（6.9%）で、他の治験薬の休薬に至った TEAE は、いずれも 1 例のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った TEAE は、肺炎（2 例［6.9%］）、食欲減退、多形紅斑、発熱性好中球減少症、好中球数減少、直腸炎、及び白血球数減少（各 1 例［3.4%］）であった。

J-MSAS では、7 例（58.3%）に治験薬の休薬に至った TEAE が発現した。COVID-19 による治験薬の休薬が 2 例（16.7%）、肺炎による治験薬の休薬が 2 例（16.7%）で、他の治験薬の休薬に至った TEAE は、いずれも 1 例のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った TEAE は、肺炎（2 例［16.7%］）、発熱性好中球減少症、好中球数減少、直腸炎、及び白血球数減少（各 1 例［8.3%］）であった。

2.7.6.16.4.7.8.2　治験薬の減量に至った TEAE

J-OMTSAS では、4 例（13.8%）に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。

治験薬との因果関係が否定できない減量に至った TEAE は、好中球数減少（2 例［6.9%］）、発疹、口内炎、及び白血球数減少（各 1 例［3.4%］）であった。

J-MSAS では、2 例（16.7%）に治験薬の減量に至った TEAE が発現した。

治験薬との因果関係が否定できない減量に至った TEAE は、好中球数減少及び発疹（各 1 例［8.3%］）であった。

2.7.6.16.4.7.9　注目すべき有害事象

J-OMTSAS で、20%以上の被験者に報告された AESI は、『感染症』（10 例［34.5%］）、『COVID-19 を除く感染症』（8 例［27.6%］）、『血小板減少症』（8 例［27.6%］）、『出血』（7 例［24.1%］）、『貧血』（7 例［24.1%］）、及び『好中球減少症』（7 例［24.1%］）であった（表 2.7.6.16.4-11）。

J-MSAS で、20%以上の被験者に報告された AESI は、『血小板減少症』（7 例［58.3%］）、『感染症』（4 例［33.3%］）、及び『好中球減少症』（3 例［25.0%］）であった（表 2.7.6.16.4-11）。

表 2.7.6.16.4-11. 注目すべき有害事象の要約（J-OMTSAS 及び J-MSAS）：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（18001 試験）

	J-MSAS (N = 12)	J-OMTSAS (N = 29)
Infections		
Any TEAEs	4 (33.3)	10 (34.5)
Grade 3 and higher	2 (16.7)	2 (6.9)
Serious TEAEs	2 (16.7)	2 (6.9)
Related	2 (16.7)	2 (6.9)
Drug related TEAEs leading to dose interruption	2 (16.7)	2 (6.9)
Drug related TEAEs leading to drug discontinuation	0	1 (3.4)
Infections without COVID		
Any TEAEs	2 (16.7)	8 (27.6)
Grade 3 and higher	2 (16.7)	2 (6.9)
Serious TEAEs	2 (16.7)	2 (6.9)
Related	2 (16.7)	2 (6.9)
Drug related TEAEs leading to dose interruption	2 (16.7)	2 (6.9)
Drug related TEAEs leading to drug discontinuation	0	1 (3.4)
Neutropenia		
Any TEAEs	3 (25.0)	7 (24.1)
Grade 3 and higher	3 (25.0)	6 (20.7)
Serious TEAEs	1 (8.3)	1 (3.4)
Related	1 (8.3)	1 (3.4)
Drug related TEAEs leading to dose interruption	2 (16.7)	2 (6.9)
Thrombocytopenia		
Any TEAEs	7 (58.3)	8 (27.6)
Grade 3 and higher	1 (8.3)	2 (6.9)
Anemia		
Any TEAEs	3 (25.0)	7 (24.1)
Grade 3 and higher	1 (8.3)	3 (10.3)
Bleeding		
Any TEAEs	1 (8.3)	7 (24.1)
Bruising		
Any TEAEs	0	3 (10.3)
Hemorrhage		
Any TEAEs	1 (8.3)	4 (13.8)
Atrial filbrillation and atrial flutter		
Any TEAEs	1 (8.3)	1 (3.4)

Source: LOXO-BTK-18001 CSR Addendum (Japan Cohort), Table JZNA.8.21.

2.7.6.16.4.7.9.1 感染症

『感染症』の事象は、J-OMTSAS では 10 例（34.5%）、J-MSAS では 4 例（33.3%）に報告された。『COVID-19 を除く感染症』の事象の報告は、J-OMTSAS では 8 例（27.6%）、J-MSAS では 2 例（16.7%）であり、COVID-19 を除くことによる『感染症』の発現割合に対する影響はわずかであった。

治験薬との因果関係が否定できない『感染症』の事象は、J-OMTSAS では 4 例（13.8%）、J-MSAS では 2 例（6.9%）に報告された。2 例（J-OMTSAS 及び J-MSAS 共通）は、Grade 3 の肺炎（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象）であった。1 例では治験薬の休薬を行ったが、他の 1 例では治験薬の投与変更はなかった。

また、2 例（J-OMTSAS 及び J-MSAS 共通）に治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った『感染症』の事象が報告され、1 例（J-OMTSAS）に治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った『感染症』の事象が報告された。

2.7.6.16.4.7.9.2　出血（『表在性挫傷』及び『表在性挫傷を除く出血』を含む）

J-OMTSAS では、7 例（24.1%）に『出血』の事象が報告された。『出血』の事象の重症度は、6 例（20.7%）が Grade 1、1 例（3.4%）が Grade 2 であった。このうち 5 例（17.2%）では治験薬との因果関係が否定できない『出血』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は中止に至った『出血』の事象は認められなかった。

J-OMTSAS では、3 例（10.3%）に Grade 1 の『表在性挫傷』の事象が報告された。このうち 1 例（3.4%）では、治験薬との因果関係が否定できない『表在性挫傷』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は中止に至った『表在性挫傷』の事象は認められなかった。

J-OMTSAS では、4 例（13.8%）に治験薬との因果関係が否定できない、Grade 1 又は 2 の『表在性挫傷を除く出血』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は中止に至った『表在性挫傷を除く出血』の事象は認められなかった。

J-MSAS では、1 例（8.3%）に治験薬との因果関係が否定できない、Grade 1 の『出血』の事象が報告された。本事象は、非重篤であり、治験薬の休薬又は中止は行われなかった。

J-MSAS では、『表在性挫傷』の事象の報告はなかった。

J-MSAS では、1 例（8.3%）に治験薬との因果関係が否定できない、Grade 1 の『表在性挫傷を除く出血』の事象が報告された。本事象は、非重篤であり、治験薬の休薬又は中止を伴うものではなかった。

2.7.6.16.4.7.9.3　血球減少症（特に『好中球減少症』、『貧血』、及び『血小板減少症』）

J-OMTSAS では、7 例（24.1%）に Grade 2 又は 3 の『貧血』の事象が報告された。このうち 4 例（13.8%）では、治験薬との因果関係が否定できない『貧血』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は減量に至った『貧血』の事象は認められなかった。

J-OMTSAS では、7 例（24.1%）に Grade 2 から 4 の『好中球減少症』の事象が報告された。このうち 6 例（20.7%）では、治験薬との因果関係が否定できない『好中球減少症』の事象が報告された。1 例の『好中球減少症』の事象は、治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象であった。また、2 例（6.9%）に、治験薬の休薬及び減量に至った治験薬との因果関係が否定できない『好中球減少症』の事象が報告された。

J-OMTSAS では、8 例（27.6%）に Grade 1 から 4 の『血小板減少症』の事象が報告された。このうち 4 例（13.8%）では、治験薬との因果関係が否定できない『血小板減少症』の事象が報告

された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は減量に至った『血小板減少症』の事象は認められなかった。

J-MSAS では、3 例（25.0%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 又は 3 の『貧血』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は減量に至った『貧血』の事象は認められなかった。

J-MSAS では、3 例（25.0%）に治験薬との因果関係が否定できない、Grade 3 又は 4 の『好中球減少症』の事象が報告された。1 例（8.3%）の『好中球減少症』の事象は、治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象であった。また、2 例（16.7%）に治験薬の休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない『好中球減少症』の事象が報告され、1 例（8.3%）に治験薬の中止に至った治験薬との因果関係が否定できない『好中球減少症』の事象が報告された。

J-MSAS では、7 例（58.3%）に Grade 1 から 4 の『血小板減少症』の事象が報告された。このうち 4 例（33.3%）では、治験薬との因果関係が否定できない『血小板減少症』の事象が報告された。重篤、あるいは治験薬の休薬又は減量に至った『血小板減少症』の事象は認められなかった。

2.7.6.16.4.7.9.4　心房細動又は心房粗動

J-OMTSAS では、1 例（3.4%）に Grade 2 の『心房細動又は心房粗動』が報告された。本事象は、非重篤で、治験薬との因果関係がなく、治験薬の休薬又は中止が必要なものではなかった。

J-MSAS では、1 例（8.3%）に Grade 2 の『心房細動又は心房粗動』が報告された（J-OMTSAS の 1 例と同一症例）。本事象は、非重篤で、治験薬との因果関係がなく、治験薬の休薬又は中止を伴うものではなかった。

2.7.6.16.4.7.10　臨床的に重要と考えられる事象

J-OMTSAS で報告された臨床的に重要と考えられる事象（adverse event of potential clinical significance：AEPCS）は、『高血圧』（4 例［13.8%］）、『発疹』（4 例［13.8%］）、『リンパ球増加症』（2 例［6.9%］）、及び『二次性悪性腫瘍』（1 例［3.4%］）であった。『二次性悪性腫瘍』には、『非黒色腫皮膚癌を除く二次性悪性腫瘍』の 1 例（3.4%）が含まれたが、『非黒色腫皮膚癌』の報告はなかった。

J-MSAS で報告された AEPCE は、『高血圧』（1 例［8.3%］）、『発疹』（3 例［25.0%］）、及び『リンパ球増加症』（2 例［16.7%］）であった。

『心不全』、『上室性頻脈性不整脈』、『TLS』、及び『心室性頻脈性不整脈』の報告はなかった。

2.7.6.16.4.8　臨床検査値

2.7.6.16.4.8.1　生化学検査及び肝機能検査

J-OMTSAS では、生化学検査値及び肝機能検査値の臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.16.4.8.2　血液学的検査

J-OMTSAS では、血液学的検査値の臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.16.4.9　結論

＜有効性＞

J-MEAS の結果は、Primary Analysis Set（PAS）の結果との一貫性を示すものであり、ピルトブルチニブは、日本人 MCL 患者でも臨床的に意味のある奏効率及び奏効期間を示した。J-MEAS で BOR が CR 又は PR であった 4 例では、中央値や他の推定値について信頼性の高い推定を行うための DOR データは限られているものの、1 例の DOR は 11.99 ヵ月であり、この結果は日本人 MCL 患者でのピルトブルチニブによる奏効の持続を支持するものである。

＜薬物動態＞

日本人被験者数が少数で、薬物動態評価用検体の採取時点及び時期が限られていたものの、日本人被験者でのピルトブルチニブの曝露量は、おおむね外国人被験者で観察された曝露量の範囲内であった。

＜安全性＞

J-OMTSAS 及び J-MSAS の結果に、ピルトブルチニブの既知の安全性プロファイルと異なる新たな安全性の所見は認められなかった。日本人被験者でのピルトブルチニブの忍容性は良好で、TEAE による減量及び投与中止の必要性は低かった。