目次

略語一覧 5
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 科学的背景 9
1.1.1. 薬理学的分類 9
1.1.2. 疾患の概要 10
1.1.2.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫 10
1.1.2.2. 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 12
1.1.3. 現在の治療選択肢及びアンメットニーズ 13
1.1.3.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫 13
1.1.3.2. 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫 14
1.1.4. ザヌブルチニブ 16
1.2. 臨床開発プログラムの概要 17
1.3. 規制当局への申請状況 23
2. 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.1. 製剤の開発 24
2.2. 溶解性プロファイル 24
2.3. 膜透過性 25
2.4. 食事による曝露量への影響 25
3. 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1. 薬物動態及び薬力学 27
3.2. 内因性の要因及び外因性の要因 28
3.3. ザヌブルチニブの推奨用量に関連する考慮点 31
3.4. 臨床薬理試験の結論 32
4. 有効性の概括評価 34
4.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫 34
4.1.1. BGB-3111-111 試験（原発性マクログロブリン血症患者のみ） 34
4.1.1.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目 34
4.1.1.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性 34
4.1.1.3. 有効性の結果 35
4.1.2. BGB-3111-302 試験 37
4.1.2.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目 37
4.1.2.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性 37
4.1.2.3. 有効性の結果 38
4.1.3. 補助的な有効性データの概要 44
4.1.3.1. BGB-3111-210 試験 44
4.1.3.2. BGB-3111-AU-003 試験 45
4.1.4. 試験間での有効性の比較 46

4.2. 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）....47
4.2.1. BGB-3111-111 試験（慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫被験者のみ）....47
4.2.1.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目....47
4.2.1.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性....47
4.2.1.3. 有効性の結果....48
4.2.2. BGB-3111-304 試験....48
4.2.2.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目....48
4.2.2.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性....49
4.2.2.3. 有効性の結果....51
4.2.3. BGB-3111-305 試験....54
4.2.3.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目....54
4.2.3.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性....56
4.2.3.3. 有効性の結果....56
4.2.4. 有効性の補助的なデータの要約....59
4.2.4.1. BGB-3111-AU-003 試験....59
4.2.4.2. BGB-3111-205 試験....59
4.2.5. 試験間での結果の比較....60
4.3. 有効性の結論....63
4.3.1. 原発性マクログロブリン血症患者における有効性....63
4.3.2. 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者における有効性....65
5. 安全性の概括評価....68
5.1. 安全性データの統合....68
5.2. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量....68
5.3. 有害事象の概要....69
5.3.1. 有害事象のまとめ....71
5.3.2. 死亡....71
5.3.3. 重篤な有害事象....78
5.3.4. 他の重要な有害事象....78
5.3.4.1. 投与中止に至った有害事象....78
5.3.4.2. 減量に至った有害事象....78
5.3.4.3. 投与中断に至った有害事象....79
5.4. 特に注目すべき有害事象....79
5.4.1. 出血／大出血....81
5.4.2. 心房細動／心房粗動....82
5.4.3. 高血圧....82
5.4.4. 腫瘍崩壊症候群....83
5.4.5. 二次性悪性腫瘍....83
5.4.6. 感染症....84
5.4.7. 血球減少症....85

5.5. 臨床検査評価....86
5.6. 特殊なグループにおける安全性....86
5.7. 安全性に関するその他の評価....88
5.7.1. 薬物相互作用....88
5.8. 安全性の結論....88
6. ベネフィットとリスクに関する結論....91
6.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫....91
6.1.1. 治療の背景....91
6.1.2. ベネフィット....91
6.1.3. リスク....93
6.1.4. ベネフィット・リスク評価....96
6.2. 慢性リンパ形質細胞性リンパ腫（小リンパ球性リンパ腫を含む）....98
6.2.1. 治療の背景....98
6.2.2. ベネフィット....98
6.2.3. リスク....100
6.2.4. ベネフィット・リスク評価....101
7. 参考文献....103

表目次

Table 1： 本申請資料に含まれる有効性及び／又は安全性データの元となる臨床試験の主な特徴 20
Table 2： 日本における WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者の治療薬としてのザヌブルチニブの臨床開発に関連する科学的助言 23
Table 3： 独立評価委員会の判定による疾患反応の解析 – WM（曝露した解析対象集団におけるパート 2 の WM 被験者） 35
Table 4： 独立評価委員会の総合評価に基づいた疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日） 40
Table 5： 独立評価委員会による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験）（Intent-to-Treat／有効性解析対象集団） 62
Table 6： 全死亡のまとめ（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団） 73
Table 7： 死亡に至った投与と関係のある有害事象、器官別大分類と基本語別（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団） 74
Table 8： 特に注目すべき投与と関係のある有害事象、カテゴリー別（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団） 80

図目次

Figure 1： BGB-3111-304 試験コホート 1：独立評価委員会の判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（Intent-to-treat 解析対象集団） 51

略語一覧

略語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	吸収、代謝、排泄
ARA	制酸剤
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与後 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
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCL-2	B 細胞リンパ腫-2
BCRP	乳癌耐性たん白質
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BGB-3111	ザヌブルチニブ／Zanubrutinib（BRUKINSA®）
BMI	Body Mass Index
B+R	ベンダムスチン＋リツキシマブ
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CCDS	企業中核データシート
CI	信頼区間
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CL/F	見かけの経口クリアランス
CLEC-2	C 型レクチン様受容体 2
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	トラフ濃度
CR	完全奏効
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRF	症例報告書
CRi	不完全な骨髄回復を伴う完全奏効
Csk	C 末端 Src キナーゼ
CSR	治験総括報告書

略語	定義
CXCR4	ケモカイン受容体 4
CYP	チトクロム P450
DDI	薬物相互作用
del(17p)	染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失
DFS	無病生存期間
DOR	奏効期間
EAIR	曝露量で調整した発現率
ECG	心電図
ECOG PS	ECOG Performance Status、ECOG（米国東部癌共同研究グループ）の Performance Status
EGFR	上皮成長因子受容体
EMA	欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension questionnaire
EQ-5D-5L VAS	5-level EQ-5D Visual Analog Scale
E-R	曝露-反応
ESMO	欧州臨床腫瘍学会
ESRD	末期腎疾患
EU	欧州連合
FCR	フルダラビン／シクロホスファミド／リツキシマブ
FDA	米国食品医薬品局
GCLLSG	German CLL Study Group
GHS	全般的健康状態
GPIb	糖たん白質 Ib
GPVI	糖たん白質 VI
HBV	B 型肝炎ウイルス
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HF	高脂肪
HR	ハザード比
ICH	医薬品規制調和国際会議

略語	定義
Ig	免疫グロブリン
IGHV	免疫グロブリン重鎖可変領域
IPSS	国際予後スコアリングシステム
IRC	独立評価委員会
ITK	インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会）
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症に関する国際研究集会）
JAK3	ヤヌスキナーゼ 3
LF	低脂肪
LPL	リンパ形質細胞性リンパ腫
LTE	長期延長
MCL	マントル細胞リンパ腫
MRR	大奏効率
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88
MZL	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（ 全米総合がんネットワーク）
NGS	次世代シーケンシング
NHL	非ホジキンリンパ腫
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
Papp	見かけの透過係数
PBMC	末梢血単核細胞
PBPK	生理学的薬物動態
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖たん白質
PI3K	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	薬物動態

略語	定義
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PopPK	ポピュレーション薬物動態
PPI	プロトンポンプ阻害薬
PR	部分奏効
PR-L	リンパ球増加症を伴う部分奏効
PT	基本語
QTc	補正 QT
RDI	相対用量強度
R/R	再発又は難治性
SLL	小リンパ球性リンパ腫
SOC	器官別大分類
$t_{1/2}$	半減期
TEC	肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ
TN	未治療
TQT	Thorough QT
VGPR	最良部分奏効
Vz/F	終末相に基づく見かけの分布容積
WHIM	Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis（疣贅-低ガンマグロブリン血症-感染症-骨髄中好中球貯留症候群）
WHO	世界保健機関
WM	Waldenström’s Macroglobulinemia、原発性マクログロブリン血症

1. 製品開発の根拠

BeiGene 社は、原発性マクログロブリン血症（WM）／リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）（小リンパ球性リンパ腫［SLL］を含む）（本文書では CLL/SLL と記載）の経口治療薬としてザヌブルチニブ（BRUKINSA®又は BGB-3111）の新薬承認申請を行うにあたり本申請資料を提出する。現在、ザヌブルチニブは成人 CLL/SLL 患者、前治療を少なくとも 1 種類受けている成人マントル細胞リンパ腫（MCL）患者、WM 患者、及び抗 CD20 ベースレジメンによる前治療を少なくとも 1 種類受けている再発又は難治性（R/R）辺縁帯リンパ腫（MZL）患者の治療薬として、いくつかの国・地域で承認されている。ザヌブルチニブは選択性の高いブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬で、循環中及びリンパ節中のリンパ球において BTK を完全かつ持続的に阻害する。

本文書に要約した情報は、WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者におけるザヌブルチニブのベネフィット・リスクが全体として良好であることを裏付ける。

WM/LPL のデータパッケージには、第 3 相臨床試験 1 試験及び第 1 相／第 2 相臨床試験 3 試験から得た有効性データが含まれている。

CLL/SLL のデータパッケージには、第 3 相臨床試験 2 試験及び第 1 相／第 2 相臨床試験 3 試験から得た有効性データが含まれている。

WM/LPL 及び CLL/SLL に対する安全性データは、ザヌブルチニブを投与した B 細胞性腫瘍の患者（WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者を含む）1,603 例を含む臨床試験 11 試験から得たデータである。

1.1. 科学的背景

1.1.1. 薬理学的分類

BTK は、主に造血組織に豊富に発現し、造血細胞の増殖及び分化プロセスで重要な役割を果たしている TEC（肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ）ファミリーキナーゼの一員である。BTK は、B 細胞の成長、増殖、移動及び接着を仲介する B 細胞受容体のシグナル伝達において重要な役割を担っている。多くの B 細胞性腫瘍では、B 細胞受容体シグナル伝達の構成的活性化が細胞の生存とクローン増殖に極めて重要であり、BTK は、B 細胞受容体の構成的な活性化を特徴とする種々の B 細胞性腫瘍の治療標的としての有用性が認められてきた。例えば画期的新薬の BTK 阻害薬イブルチニブ（Imbruvica [ibrutinib] Canadian product monograph 2021; Imbruvica [ibrutinib] EU summary of product characteristics 2020; Imbruvica [ibrutinib] US prescribing information 2022; Wang et al 2015; Byrd et al 2015; Burger et al 2015; Treon 2015c）、及び第二世代でより選択性の高い BTK 阻害薬アカラブルチニブ（Calquence [acalabrutinib] Canadian product monograph 2019; Calquence [acalabrutinib] EU summary of product characteristics 2021; Calquence [acalabrutinib] US prescribing information 2019）が迅速承認されている。

ザヌブルチニブは、第一世代の BTK 阻害薬イブルチニブより選択性が高くなるよう設計された、第二世代の強力な不可逆的 BTK 阻害薬である。ザヌブルチニブは他の BTK 阻害薬と同様に、BTK たん白質のアデノシン三リン酸結合ポケット内のシステイン 481 と不可逆的な共有結合を形成する。下痢、出血（Kamel et al 2015; Levade et al 2014）及び心房細動（Tang et al 2018）などのイブルチニブ投与に関連する毒性は、上皮成長因子受容体（EGFR）、ヤヌスキナーゼ 3（JAK3）、TEC キナーゼ、インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ（ITK）、及びその他のキナーゼの阻害が原因であると考えられているが、ザヌブルチニブはこれらに対するオフターゲット活性がより低い（Li et al 2015; Tam et al 2021、及び BeiGene 社内資料）。2 つの BTK 阻害薬（ザヌブルチニブとイブルチニブ）での心房細動の有害事象プロファイルの違いは、ザヌブルチニブはイブルチニブに比べ、TEC、ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）及び C 末端 Src キナーゼ（Csk）を阻害することが少ないためと推定される。

1.1.2. 疾患の概要

1.1.2.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫

WM/LPL は、悪性のリンパ形質細胞様細胞からの免疫グロブリン（Ig）の過剰産生を特徴とするまれな免疫グロブリン分泌成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）である。LPL は IgM LPL と非 IgM LPL の 2 サブセットに分類され、症例の多くは IgM LPL であり、WM と診断・呼称される（Swerdlow et al 2016）。日本のガイドライン（日本血液学会 2018）及び世界保健機関（WHO）の血液リンパ系腫瘍分類第 5 版では、WM は骨髄浸潤及び検出可能なモノクローナル IgM パラプロテインを伴う LPL のサブセットと定義されている（Alaggio et al 2022）。全米総合がんネットワーク（NCCN）では、WM は骨髄病変と濃度を問わない IgM 型単クローン性免疫グロブリン血症を伴う LPL と定義されている（NCCN 2022）。LPL/WM の診断と治療に関する中国のガイドラインでは、WM は NCCN による定義と同じ定義で記述されている。LPL 症例の約 90～95%が WM と分類され、残りの約 5%の LPL は IgM 以外のパラプロテイン（IgG、IgA、κ、λなど）を分泌する又は非分泌性であるが、管理は WM と同じにすべきであるとされている（NCCN 2022）。WHO は、骨髄又は髄外部位にリンパ形質性細胞性細胞を含み、形質細胞分化を伴う他の B 細胞性新生物の基準とは一致しない B 細胞性新生物として LPL を分類している。日本、諸外国いずれにおいても、WM と LPL の治療と管理は同じ枠組みの中で説明されている。

典型的には、WM に関連した病的状態や死亡は、腫瘍の浸潤による腫瘤効果ではなく、血清中 IgM 濃度が過剰であるために生じる（Ghobrial et al 2003）。IgM が過剰であると過粘稠度症候群、末梢性ニューロパチー、溶血性貧血及び免疫複合体性血管炎が生じる場合がある（Gertz 2017）。WM の奏効評価は主に血清中 IgM の定量に基づいて行われるが、臨床では WM の診断が該当しない例外がある。これらの症例は、IgA、IgG パラプロテイン又は非免疫グロブリン分泌リンパ形質細胞性細胞を呈し（非 IgM LPL）、単に LPL と診断される（King et al 2016）。非 IgM LPL の症例は限

られているため、この患者集団の臨床的特徴や治療転帰に関する情報は限られている（Cao et al 2016）。

WM はまれな疾患で、すべての血液腫瘍のうち 1～2%を占めるに過ぎない。米国における WM の発生率は 100 万人に 6 例であり、1 年に診断される患者数は約 1,000～1,500 例である。日本においても WM の発生率は低く、登録データによれば 2021 年に日本で新たに WM と診断された症例は 303 例、LPL と診断された症例は 193 例であった（日本血液学会 2022）。WM は高齢者の疾患で、年齢中央値は 63～68 歳である。患者は男性の方が多く、その発生率は女性の 2 倍であり、また白人の方が黒人や他の人種より発生率が高い（Gertz 2017; Waldenström Macroglobulinemia Facts 2012）。WM の分子レベルでの特徴は myeloid differentiation primary response gene 88（MYD88）遺伝子における特定の点変異（*MYD88*^{L265P}）である。この変異は 90%超の患者にみられ、この変異によって NFκB の恒常的活性化が誘発される（Treon et al 2012）。WM/LPL 患者の最大 40%はケモカイン受容体 4（CXCR4）遺伝子にも変異がある。この変異は WM/LPL の発症に重要な役割を果たし、BTK 阻害薬などに対する薬剤抵抗性を促進する（NCCN 2022; Treon et al 2020）。WM で特定された CXCR4 変異は WHIM（疣贅-低ガンマグロブリン血症-感染症-骨髄中好中球貯留症候群）に関する変異とほぼ同じであり、一般的に *CXCR4*^{WHIM} 変異と呼ばれる（Kawai and Malech 2009）。遺伝子的には、WM はこれらの変異に基づいて MYD88 野生型（*MYD88*^{WT}）、*MYD88*^{L265P} *CXCR4*^{WT} 及び *MYD88*^{L265P} *CXCR4*^{WHIM} の 3 つのサブグループに分類される。このうち、*MYD88*^{WT} を有する患者は *MYD88*^{L265P} を有する患者と比べて死亡率が有意に高い。また最近のデータでは、*MYD88*^{L265P} *CXCR4*^{WHIM} を有する患者は BTK 阻害薬のイブルチニブで治療を行っても、無増悪生存期間（PFS）が短く、最良部分奏効（VGPR）率が低いことが示唆されている（Castillo et al 2019）。ピボタル試験でイブルチニブ単剤療法を受けた R/R WM 患者のうち、MYD88 変異と同時に C*XCR4*^{WHIM} 変異を有する被験者では、試験のフォローアップ期間（中央値 59 カ月）で大奏効が少なく（68% vs. 97%）、VGPR の達成も 5 分の 1（9% vs. 47%）であった（Treon et al 2020）。

臨床的には、WM は悪性リンパ形質細胞性リンパ球による IgM の過剰産生を特徴とする。WM では主に IgM の影響で様々な消耗性の症状を示し、疲労、体重減少、リンパ節又は脾臓の腫大、末梢性ニューロパチー、貧血、衰弱及び出血などが見られる。一般的な WM の所見は粘膜出血、視力変化及び中枢神経系障害の三徴であり、これらは循環中の血清 IgM の増加が原因の過粘稠症候群と呼ばれる。無症候性であれば平均余命は一般集団とほぼ同じであるため、化学療法の開始を遅らせ、化学療法に伴う有害作用を抑えるために、症状が生じたときのみ治療が推奨される（Gertz 2017）。非 IgM-LPL（IgA 又は IgG パラプロテイン）では、診断時の症状は WM とほぼ同じで、最も高頻度にみられる症状は貧血による衰弱及び疲労である。非 IgM-LPL 患者では血液過粘稠性がみられる場合もあるが、WM 患者ほど多くはない。

WM 患者の生存期間中央値は約 4～12 年であり、死因は疾患進行、高悪性度リンパ腫への変化、及び治療に関連する有害作用である場合が多い（Gertz 2017）。5 年間の全生存率は、高リスク（国

際予後予測スコアリングシステム［IPSS］のスコアに基づく）の患者で 36%、低リスクの患者で 87%である（Morel et al 2009）。第一選択の治療を行っても、ほぼ全員が再発する（Gertz 2017）。

WM の IPSS（IPSSWM）によると、治療が必要な患者は年齢、IgM、β2 ミクログロブリン、ヘモグロビン、及び血小板数に基づいて低リスク、中程度リスク、高リスク群に分類することができ、5 年間生存率はそれぞれ 87%、68%、36%である。予後不良の特徴として、年齢 65 歳超、モノクローナル IgM>70 g/L、β2-ミクログロブリン>3 mg/L、ヘモグロビン濃度≤11.5 g/dL、血小板数≤100 × 10^9/L などがある。各予後特性は、スコア 1 としてカウントされる。低リスク群はスコアが 0 又は 1 の 65 歳以下の患者、中程度リスク群は 65 歳超の患者又はスコア 2 の患者、そして高リスク群はスコアが 3 以上の患者である（Morel et al 2009）。非 IgM-LPL は有病率が低いため、信頼性の高い予後マーカーはない。そのため、予後因子と治療の推奨は、WM と同じと考えられる。

第 7 回 WM 国際研究集会（IWWM-7）で確立されたコンセンサスガイドラインによれば、治療適応となる臨床所見としては、発熱、寝汗、体重減少、疲労、過粘稠度症候群、バルキー／症候性リンパ節腫大、著明な肝腫大又は脾腫、その他の症候性臓器腫大、又は末梢性ニューロパチーがある。臨床検査所見での治療適応は、症候性クリオグロブリン血症、寒冷凝集素による溶血性貧血、その他の免疫性血球減少症、腎症、アミロイドーシス、又は骨髄の置換による著明な貧血／血小板減少症がある（Dimopoulos et al 2014）。日本の診断基準も同様で、IWWM のガイドラインに基づいている。

WM/LPL は臨床的には低悪性度であるが、特に高齢患者では病気が大きな負担となり、治療する医師にとっては大きな臨床的課題となっている。さらには WM の治療は大きく進歩したにもかかわらず、完全寛解が得られる患者はほとんどおらず、BTK 阻害薬イブルチニブなどの改善された治療選択肢があっても再発を防ぐことはできていない。

1.1.2.2. 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

CLL/SLL は欧米諸国では最も高頻度にみられる白血病で、米国では白血病全体の約 25～35%を占め、1 年あたりの発生率は男性が 10 万人あたり 6.75 例、女性が 3.65 例である（Yamamoto and Goodman 2008）。2023 年に新たに CLL/SLL と診断される症例は米国で 18,740 例（Siegel et al 2023）と見込まれ、全世界では年間の新規診断症例は約 191,000 例、CLL/SLL による死亡症例は 61,000 例と推定される（Global Burden of Disease Cancer Collaboration 2017）。日本では CLL/SLL は白血病の 1～2%とまれな疾患と考えられ、厚生労働省による 2020 年の患者調査では、CLL 患者の総数は 6,000 例と報告されている（厚生労働省 2020）。診断時年齢の中央値は 70 歳で、約 3 分の 2 の患者が 65 歳超である。本疾患は女性よりも男性の方が多く、また白人の方が黒人、ヒスパニック、又はアジア人集団よりも多い（NCI SEER 2023; Yamamoto and Goodman 2008）。WHO の分類では CLL と SLL は臨床像が異なる同じ疾患とされており（Swerdlow et al 2008）、CLL と SLL はまとめて検討されている。日本でも SLL は CLL と同じ細胞の悪性疾患で、末梢血に病変がない又は骨髄浸潤のない病態であると考えられている（日本血液学会 2018）。

CLL/SLL は臨床経過の点で非常に不均一な疾患であり、予後予測にとって重要な患者側の因子（年齢、併存疾患など）及び疾患関連の因子（病期、免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成状態）がいくつか存在するが、染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失（del(17p)）が最も重要な予後不良因子である。17p13.1 欠失のある患者及び TP53 遺伝子に変異がある患者は化学免疫療法を受けても予後不良で、遺伝毒性のある化学療法に対して著明な抵抗性を示し、抗 CD20 抗体を追加しても予後は厳しい（Hallek et al 2010; Seiffert et al 2012）。適切な治療を受ければ 5 年間の全生存率は高いが（米国で 85%超）、最もリスクが高いサブセット（TP53 遺伝子機能不全と臨床因子に基づく）の 5 年生存率は 25%未満である（Hallek 2019; NCI SEER 2023）。CLL/SLL の病期は一般的に、修正 Rai 分類（Rai et al 1975）又は Binet 分類（Binet et al 1981）に基づく。

CLL/SLL は治療可能であるが、本質的には治癒不能な疾患である。治療は最近まで化学療法ベースであり、特にアルキル化剤のクロラムブシル、シクロホスファミドが使用され、最近ではベンダムスチンも用いられる。1990 年代には、プリンアナログのフルダラビンはクロラムブシルよりも高齢 CLL/SLL 患者を除いては PFS 改善の点で優れていることが臨床試験で明らかになり、CLL/SLL の若年患者における標準の初期治療となった（Rai et al 2000）。それら化学療法に、リツキシマブなどの抗 CD20 抗体が追加され、未治療（TN）CLL の臨床転帰が有意に改善した（Bauer et al 2012; Bryan and Borthakur 2010; Goede et al 2015; Reff et al 1994）。B 細胞受容体シグナル伝達を効果的に阻害する医薬品が登場してからは、CLL/SLL の標準治療は進化し、TN 患者と前治療を受けている患者を含めた全般的な患者集団に対して、いくつかの治療レジメンと単剤療法が使用できるようになった。いくつかの治療レジメンと単剤療法が使用できるようになった。

1.1.3. 現在の治療選択肢及びアンメットニーズ

1.1.3.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫

WM でも非 IgM-LPL でも治療選択の基準は同じであり、症状の重症度、直ちに治療が必要な合併症の有無、及び病変の大きさに依存する（Anderson et al 2012; Kastritis et al 2018）。

日本の造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会 2018）では、従来の化学療法は根治療法ではないとされている。症状がない場合は治療を行わずに経過観察し、症状がある場合のみ治療を考慮すべきである。TN 患者又は R/R 患者の治療選択肢としては（1）アルキル化剤ベースの化学療法、（2）プリンアナログベースの化学療法、（3）抗体療法（リツキシマブ）、（4）多剤併用化学療法（リツキシマブを含む）、（5）ボルテゾミブ、及び（6）サリドマイド／レナリドミド（日本では未承認）などがある。高リスクの若年患者や再発後の患者には、大量化学療法／造血幹細胞移植も治療選択肢となりうるが、適切な適応や最適なタイミング及び方法はまだ確立されていない。

イブルチニブとチラブルチニブは WM の治療選択肢として日本で承認されている。チラブルチニブは第二世代の共有結合型 BTK 阻害薬であり、日本では 2020 年に第 2 相臨床試験 1 試験に基づいて WM に対して承認された。この試験には 27 例（TN が 18 例、R/R が 9 例。WM が 26 例、LPL が

1 例）が組み入れられ、医薬品製造販売承認申請時のフォローアップ期間は 6～8 カ月である（Sekiguchi et al 2020）。フォローアップ期間（中央値 24.8 カ月）において、独立評価委員会（IRC）の判定による大奏効率（MRR）は 93%（完全奏効［CR］1 例と VGPR 8 例を含む）、24 カ月時点での PFS 率と全生存期間（OS）率はそれぞれ 92.6%と 100%であった。最も高頻度にみられた有害事象（グレードを問わない）は発疹（44%）、出血（33%）、好中球減少症（30%）及び上咽頭炎（26%）であり、最も高頻度にみられたグレード 3～4 の有害事象は好中球減少症（22%）、リンパ球減少症（19%）及び白血球減少症（11%）であった（Sekiguchi et al 2022）。チラブルチニブは日本における現行の造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）には含まれていない（日本血液学会 2018）。

米国 NCCN のガイドライン（NCCN 2022）では、ベンダムスチン／リツキシマブ（B+R）、ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ、イブルチニブ±リツキシマブ（カテゴリー1）又はザヌブルチニブ単剤（カテゴリー1）を好ましいレジメンとして挙げており、この他にはアルキル化剤とリツキシマブの併用などが推奨されている。

BTK 阻害薬が選択肢に加わる前は、WM に対する治療法はアルキル化剤、抗 CD20 療法、プリンアナログ、及びプロテアソーム阻害薬の単剤もしくは併用療法のみであった。化学免疫療法は WM で有効性を示しているものの、血液学的毒性と治療関連がんのリスクを伴う。

BTK 阻害薬（イブルチニブ）が治療選択肢として導入され、化学療法に比べ有効性及び安全性のいずれも改善されたが、WM は依然として重篤で生命を脅かす治癒不能な疾患である。イブルチニブは WM の治療として大きな進歩であったが、治療を制限する毒性を回避しつつ、奏効の深さ、質、持続性の点で疾患制御に改善をもたらす治療法に対するニーズが依然として存在する。イブルチニブには、心毒性（高血圧、心房細動）などの重大な有害事象や忍容性の問題（出血、下痢）がある。これは BTK には結合するが他のキナーゼには結合しないという BTK に対する特異性が欠けていることが原因で生じている可能性があり、そのため投与が中止される場合がある。チラブルチニブは WM の治療薬として日本で承認されているもう 1 種類の BTK 阻害薬であるが、有効性及び安全性プロファイルは検証的第 3 相臨床試験で厳密に評価されておらず、安全性プロファイルも完全に理解されているわけではない。深部組織において標的を完全かつ持続的に占有することができる、薬理学的に優れた選択性の高い BTK 阻害薬があれば、*MYD88*^{WT} 疾患を含めた WM 患者において、より質の高い奏効をもたらすことができ、かつ、既存の治療法よりも忍容性を改善し治療の失敗率を下げることができると考えられる。このような阻害薬が使用可能となれば、WM の管理が有意に改善されると考えられる。

1.1.3.2. 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫

CLL/SLL の治療選択肢には、フルダラビン／シクロホスファミド／リツキシマブ（FCR）、ベンダムスチン／リツキシマブ、及びクロラムブシル／オビヌツズマブ（Cl+O）などの多剤併用化学免疫療法などがある。しかし、これらの治療法は高リスクの患者では効果は低く、多くの患者は年齢

や併存疾患のため多剤併用化学免疫療法に対する忍容性がない。他の治療選択肢としては、BTK 阻害薬のイブルチニブとアカラブルチニブ及びホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）阻害薬がある。これらの薬剤にもかなりの毒性があるため（イブルチニブでは心房細動、PI3K 阻害薬では大腸炎）、忍容性が限られ、投与中止に至る可能性もある。更に、一般的に使用される医薬品（アカラブルチニブではプロトンポンプ阻害薬［PPI］など）の併用が制限される可能性がある。B 細胞リンパ腫-2（BCL-2）阻害薬は CLL 患者にとって選択肢となりうるが、腫瘍崩壊症候群に対する頻回なモニタリングの実施（及び入院）が必要となるため、一部の CLL 患者ではベネトクラクスの使用が適切ではない場合がある。そのため、CLL/SLL 患者において効果や忍容性が高く、容易に投与できる治療選択肢が必要とされている。

日本の造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）（日本血液学会 2018）によれば、CLL/SLL では経過が遅い症例が大半であるが、一部の症例は急速に進行し予後不良な場合がある。治療は病期、患者の適応度及び確認された遺伝子変異に基づいて行われる。現在の標準治療は、BTK 阻害薬のイブルチニブとベンダムスチン±リツキシマブである。FCR 療法は TN CLL では標準治療に含まれているが、毒性が強いため、身体状態が良好な患者に限られている。del(17p)又は TP53 異常（変異及び欠失）がある場合は、フルダラビンなどの治療が奏効せず、BTK 阻害薬イブルチニブを使用する必要がある。日本の造血器腫瘍診療ガイドラインの改訂以降に、海外第 3 相臨床試験 2 試験と日本人を対象とした第 1 相臨床試験 1 試験に基づき、TN と R/R の CLL/SLL に対してアカラブルチニブが承認された。

米国 NCCN の CLL/SLL に関するガイドライン（NCCN 2023）は、del(17p)や TP53 変異の有無にかかわらず、アカラブルチニブ±オビヌツズマブ（カテゴリー1）、ベネトクラクス＋オビヌツズマブ（カテゴリー1）、又はザヌブルチニブ（BTK 阻害薬）（カテゴリー1）を一次治療として推奨している。

日本では R/R の場合、再検査を行い染色体の del(17p)又は TP53 異常（変異及び欠失）がなく、2～3 年後の再発であれば最初の治療を再度行う、又はベネトクラクス＋リツキシマブ、若しくは最初の治療でイブルチニブが使用されていない場合はイブルチニブを使用することとされている。高リスクの場合（2～3 年以内の再発、第一選択療法に対して難治性）又は染色体の del(17p)若しくは TP53 異常（変異及び欠失）がある場合、ベネトクラクス+リツキシマブ又はイブルチニブによる救援療法を行うこととされている。再発の場合は抗 CD20 抗体のオファツムマブ及び抗 CD52 抗体のアレムツズマブも使用できる。

一方、NCCN ガイドラインでの治療レジメンは日本における治療レジメンとほぼ同じであるが、del(17p)又は TP53 異常の有無にかかわらず、BTK 阻害薬のアカラブルチニブ（カテゴリー1）、ザヌブルチニブ又はベネトクラクス+リツキシマブ（カテゴリー1）を二次治療の推奨レジメンとしている。欠失又は異常がある場合の二次治療としてはその他に、抗 CD20 抗体のオファツムマブや抗 CD52 抗体のアレムツズマブなどが含まれる。

日本の診療ガイドラインと NCCN ガイドラインを比較すると、日本と米国の間で治療レジメンに違いがある。しかし、それはそれぞれのガイドラインの発表時期が 2 年以上異なり、最新の NCCN ガイドラインでは承認されたばかりの BTK 阻害薬が治療薬として重要な位置を占めているための違いと考えられる。同様の薬剤が最近承認されたことを考慮すると、米国と日本の間で CLL/SLL の実臨床に明らかな違いはない。

CLL/SLL にはいくつかの治療薬が承認されて使用できるようになったことや、画期的新薬である BTK 阻害薬イブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルを踏まえても、CLL/SLL の治療においては依然としてアンメットメディカルニーズは高い。イブルチニブは CLL/SLL の治療に有効であるが、長期投与による治療不成功率が高いこと、及び安全性に関するリスク因子（特に心臓事象）などから、維持療法としての適用可能性は著しく制限される（Imbruvica [ibrutinib] US prescribing information 2022）。

1.1.4. ザヌブルチニブ

ザヌブルチニブは強力かつ不可逆的な第二世代の BTK 阻害薬である。BTK 阻害作用の選択性はイブルチニブよりも高く、TEC キナーゼ、HER2、Csk、EGFR、及びインターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼなどの他のキナーゼに対するオフターゲット効果が小さい（Guo et al 2019; Tam et al 2019）。リツキシマブによる抗原依存性細胞介在性細胞障害を阻害する作用はザヌブルチニブではイブルチニブの 10 分の 1 以下であり、選択性の低い他の BTK 阻害薬の前臨床で観察されていたリツキシマブに対する拮抗作用の可能性はなくなっている。ザヌブルチニブはトラフ濃度（C_{min}）でも完全な BTK 占有率を示しており、リンパ節でも末梢血でも標的を持続的に占有し、BTK を継続的に阻害することが示唆されている。末梢血及びリンパ節でザヌブルチニブが BTK を 100%阻害すると、CLL において深く持続的な寛解が得られる可能性が最大化すると考えられる（Tam et al 2019）。

また、ザヌブルチニブの薬物動態（PK）特性と薬力学的特性はイブルチニブより良好であることが示されている。イブルチニブはバイオアベイラビリティが 3.9%と低いが（de Vries et al 2016）、ザヌブルチニブは血漿中曝露量が多く、推奨用量（1 日量 320 mg）を投与したとき B 細胞性腫瘍患者における遊離薬物曝露量は、イブルチニブやアカラブルチニブの 6～8 倍である（Tam et al 2019）。そのため 160 mg 1 日 2 回の投与で、末梢血単核細胞（PBMC）でもリンパ節生検でも、完全かつ持続的な BTK 占有（占有率中央値 100%）が観察された。40～320 mg を投与した被験者から得た PBMC では、定常状態の C_{min} でも BTK はほぼ完全に占有されていた。推奨投与間隔において標的組織で一貫して完全に BTK を不活化させることは、より深い疾患反応につながる可能性がある。

また、ザヌブルチニブは薬物相互作用特性も良好である。臨床薬物相互作用（DDI）試験では、イブルチニブとアカラブルチニブで示された薬物相互作用に比べザヌブルチニブによる薬物相互作用は有意に少ないことが示された。ザヌブルチニブは強い及び中程度のチトクロム P450（CYP）3A

阻害剤（抗真菌薬など）と減量して併用することができ、またプロトンポンプ阻害剤、制酸剤（ARA）、及び抗血栓薬とも併用することができる。

以下に記述するように、ザヌブルチニブはいくつかの B 細胞性腫瘍を対象として現在実施中の広範囲な臨床開発プログラムで検討されている。ヒト初回投与試験（BGB-3111-AU-003 試験）から得たデータでは、CLL/SLL 患者及び WM 患者（*MYD88*^{WT} WM を含む）において、初期の BTK 阻害薬と比べ、ザヌブルチニブではより深く迅速かつ持続的な反応が達成されることが示唆されている。WM に対して日本で承認されているもう 1 つの BTK 阻害薬であるチラブルチニブとは異なり、ザヌブルチニブの有効性プロファイル及び安全性プロファイルがイブルチニブより良好であることは、WM 患者を対象とした無作為化第 3 相臨床試験（BGB-3111-302 試験）で確認されている（Tam et al 2020a）。BGB-3111-AU-003 試験から得た結果に基づいて、以下に示すその後の CLL/SLL 患者及び WM 患者を対象とした試験を実施した。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

本申請資料に要約するザヌブルチニブの臨床開発プログラムには、有効性と安全性評価を主に支持する臨床試験 11 試験（ザヌブルチニブを投与した被験者は 1,603 例、イブルチニブを投与した被験者は 424 例、B+R を投与した被験者は 278 例）と、臨床薬理試験 8 試験から得たデータが含まれている。本申請資料に含まれるすべての試験のデータについては、Module 5 の Section 5.2 に表の形式で要約する。

臨床に関する概括評価及び臨床概要（Module 2.7）に記述された臨床試験はいずれも、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 に記述された「医薬品の臨床試験の実施の基準」に従って行われ、欧州連合（EU）臨床試験指令（2001/20/EC）の倫理基準に従っている。

WM/LPL におけるザヌブルチニブの有効性は以下の 4 試験から得た結果に基づいている：

- **BGB-3111-111 試験**：成熟 B 細胞性腫瘍の日本人患者を対象としたザヌブルチニブの第 1/2 相臨床試験。有効性の考察にはこの試験のパート 2 に参加した WM 被験者のデータのみを含めた（21 例を組み入れ、19 例を有効性の解析に含めた）。
- **BGB-3111-302 試験**：WM 患者を対象として、有効性と安全性を BTK 阻害薬のザヌブルチニブとイブルチニブの間で比較する無作為化、非盲検、多施設共同第 3 相臨床試験。本試験は 2 コホートで構成され、コホート 1 では *MYD88*^{MUT} WM 患者を 1：1 の割合でザヌブルチニブ（102 例）とイブルチニブ（99 例）に無作為化して比較し、コホート 2 は単一群の探索的コホートで、*MYD88*^{WT} WM 患者（28 例）を対象としてザヌブルチニブを評価した。コホート 1 の 102 例及びコホート 2 の 26 例から得たデータをザヌブルチニブの有効性解析に含めた。
- **BGB-3111-210 試験**：R/R WM の中国人患者を対象としたザヌブルチニブの単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験（44 例を組み入れ、43 例を有効性の解析に含めた）

- **BGB-3111-AU-003 試験：**B 細胞性リンパ系腫瘍の患者を対象として、BTK 阻害薬ザヌブルチニブの安全性及び PK を検討する非盲検、反復投与、用量漸増及び拡大第 1/2 相臨床試験。この試験については WM/LPL 被験者から得たデータのみを含めた（WM 被験者は 77 例、非 IgM-LPL 被験者は 1 例。73 例を有効性の解析に含めた）。

CLL/SLL におけるザヌブルチニブの有効性は以下の 5 試験から得た結果に基づいている：

- **BGB-3111-111 試験：**この試験については CLL/SLL 被験者から得たデータのみを含めた（17 例を組み入れ、有効性の解析に含めた）。
- **BGB-3111-304 試験：**TN CLL/SLL で del(17p)のない患者を対象として BTK 阻害薬ザヌブルチニブと B+R の間で有効性及び安全性を比較する、又は TN CLL/SLL で del(17p)を有する患者を対象として単一群コホートでザヌブルチニブを評価する、非盲検、無作為化第 3 相臨床試験。コホート 1 の被験者（ザヌブルチニブ群 241 例、B+R 群 238 例）及びコホート 2 の被験者（110 例。中央検査で del(17p)が確認されておらず、コホート 2 に誤って組み入れられた 1 例は含まない）を有効性の解析に含めた。コホート 3 は、del(17p)又は病原性 TP53 変異を有する被験者を対象としたザヌブルチニブ+ベネトクラクスの評価が含まれる。
- **BGB-3111-305 試験：**R/R CLL/SLL 患者を対象としてザヌブルチニブ（327 例を組み入れ、有効性の解析に含めた）とイブルチニブ（325 例を組み入れ、有効性の解析に含めた）の間で有効性及び安全性を比較する海外、無作為化、多施設共同試験
- **BGB-3111-205 試験：**中国の治験実施施設において R/R CLL/SLL 患者を対象としたザヌブルチニブの単一群、多施設共同試験（91 例を組み入れ、有効性の解析に含めた）。
- **BGB-3111-AU-003 試験：**この試験については、TN CLL/SLL 及び R/R CLL/SLL 患者から得たデータのみ含めた（125 例を組み入れ、有効性の解析に含めた）。

IRC と独立中央判定は同義であり、これらの用語はどちらも使用可能とした。BGB-3111-302 試験、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-210 試験及び BGB-3111-205 試験の治験総括報告書（CSR）では独立判定委員会、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の CSR では独立中央判定と記載されているが、この臨床に関する概括評価では記述を一貫させるために IRC に統一する。

ザヌブルチニブの安全性プロファイルは、臨床試験 11 試験に組み入れて 320 mg を連日投与した WM/LPL、CLL/SLL 又はその他の B 細胞性腫瘍の被験者 1,603 例から得た（第 1 相臨床試験 1 試験、第 1/2 相臨床試験 2 試験、第 2 相臨床試験 4 試験、第 3 相臨床試験 3 試験、及び長期延長［LTE］試験 1 試験）。いずれの試験も組入れは完了しており、7 試験は終了し 4 試験は継続中である。

- **BGB-3111-111 試験：**53 例全員を安全性の解析に含めた。

- **BGB-3111-302 試験**：コホート 1 とコホート 2 のザヌブルチニブを投与した 129 例を安全性の解析に含めた。
- **BGB-3111-304 試験：**コホート 1/1a とコホート 2 のザヌブルチニブを投与した 391 例を安全性の解析に含めた。
- **BGB-3111-305 試験**：ザヌブルチニブを投与した 324 例を安全性の解析に含めた。
- **BGB-3111-AU-003 試験：**373 例（CLL/SLL 被験者 123 例、WM/LPL 被験者 74 例）を安全性の解析に含めた。
- **BGB-3111-1002 試験：**B 細胞性腫瘍の中国人患者（44 例）を対象としたザヌブルチニブの非盲検、多施設共同、単一群第 1 相臨床試験。CLL/SLL 被験者 9 例、WM 被験者 2 例が含まれている。
- **BGB-3111-205 試験：**R/R CLL/SLL の中国人被験者 91 例を安全性の解析に含めた。
- **BGB-3111-206 試験：**R/R MCL の中国人患者（86 例）を対象としたザヌブルチニブの非盲検、多施設共同、単一群第 2 相臨床試験。
- **BGB-3111-210 試験：**R/R WM の中国人被験者 44 例を安全性解析に含めた。
- **BGB-3111-214 試験：**R/R MZL 患者（68 例）を対象としたザヌブルチニブの非盲検、多施設共同、単一群第 2 相臨床試験。
- **BGB-3111-LTE1 試験：**BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-205 試験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-214 試験及び BGB-3111-302 試験の各試験から移行した被験者を対象とした試験。移行時には、治験薬投与が継続していたか長期安全性と生存状態のフォローアップ中であり、本試験のデータは元の試験から得たデータと組み合わせて本提出に含めた。

本申請資料の有効性及び安全性の評価に含めた試験を Table 1 に要約する。

Table 1： 本申請資料に含まれる有効性及び／又は安全性データの元となる臨床試験の主な特徴

Study Location	Study Design	Population	Zanubrutinib Starting Dose	Number of Treated Patients				First Patient First Dose/ Data Cutoff Date/ Study Status
				Zanubrutinib (320 mg daily dose)			Comparator	
				CLL/SLL	WM	All		
BGB-3111-111 Japan	Phase 1/2, single-arm, dose selection and cohort expansion	Japanese patients with CLL/SLL, R/R MCL, WM, R/R MZL, R/R FL	160 mg BID	17	21	53	N/A	30 January 2020/10 May 2022/Ongoing
BGB-3111-302 (AU, UK, US, EU [CZ, ES, GE, FR, GR, IT, NL, PO, SW])	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Patients with R/R or TN WM	160 mg BID	N/A	129	129	98 (Ibrutinib)	25 January 2017/ [redacted] 20[redacted]/ (final database lock date)/ Closed
BGB-3111-304 (AU, China, EU [AT, BE, CZ, ES, FR, IT, PO, SW], NZ, UK, RUS, US	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Patients with TN CLL/SLL	160 mg BID	240 in Cohort 1/ 40 in Cohort 1a/ 111 in Cohort 2	N/A	391	265 (Bendamustine + Rituximab, 227 in Cohort 1 /38 in Cohort 1a)	[redacted] 2017/ 31 October 2022/ Ongoing
BGB-3111-305 (AU, China, EU [BE, CZ, ES, FR, GE IT, NL, PO, SW,], TR, NZ, UK, US)	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Patients with R/R CLL/SLL	160 mg BID	324	N/A	324	324 (Ibrutinib)	01 November 2018/08 August 2022/ Ongoing

Study Location	Study Design	Population	Zanubrutinib Starting Dose	Number of Treated Patients				First Patient First Dose/ Data Cutoff Date/ Study Status
				Zanubrutinib (320 mg daily dose)			Comparator	
				CLL/SLL	WM	All		
BGB-3111-AU-003 (AU, NZ, SK, US, IT, UK)	Phase 1/2, single-arm, dose escalation and cohort expansion	Patients with R/R or TN CLL/SLL, DLBCL, FL, HCL, MALT, MCL, MZL, NHL, RT, or WM	40 mg QD starting dose up to 160 mg BID or 320 mg QD	123	74	373	N/A	[redacted] September 2014/ 03 May 2021 (final database lock date)/ Closed
BGB-3111-1002 China	Phase 1, single-arm, open -label, multicenter	Patients with R/R CLL/SLL, MCL, WM/LPL, FL, MZL, HCL or nGCB DLBCL	160 mg BID 320 mg QD	9	2	44	N/A	05 July 2016/ 15 October 2020 (final database lock date)/ Closed
BGB-3111-205 China	Phase 2, single-arm	Patients with R/R CLL/SLL	160 mg BID	91	N/A	91	N/A	09 March 2017/ 16 October 2020/ Closed
BGB-3111-206 China	Phase 2, single-arm	Patients with R/R MCL	160 mg BID	N/A	N/A	86	N/A	02 March 2017/ [redacted] 20[redacted] (final database lock date)/ Closed

Study Location	Study Design	Population	Zanubrutinib Starting Dose	Number of Treated Patients				First Patient First Dose/ Data Cutoff Date/ Study Status
				Zanubrutinib (320 mg daily dose)			Comparator	
				CLL/SLL	WM	All		
BGB-3111-210 China	Phase 2, single-arm	Patients with R/R WM	160 mg BID	N/A	44	44	N/A	31 August 2017/ [redacted] 20[redacted] (final database lock date)/ Closed
BGB-3111-214 (AU, China, EU [CZ, FR, IT], NZ, SK, UK, US)	Phase 2, open-label, single-arm study	Patients with R/R MZL	160 mg BID	N/A	N/A	68	N/A	19 February 2019/ [redacted] 20[redacted] (final database lock date)/ Closed
BGB-3111-LTE1	Long-term extension	Patients with B-cell malignancies	Initial dosing regimen of 160 mg BID or 320 mg QD in parent study	140	140	412	N/A	Data cutoff: [redacted] 20[redacted]/ Ongoing
Total Patients in the Integrated Safety Population				**955**	**270**	**1603**	N/A	N/A

Source: Table 1 in Module 2.7.4
Abbreviations: AU, Australia; AT, Austria; BE, Belgium; BID, twice a day; B+R, bendamustine and rituximab; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CZ, Czech Republic; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EU, European Union; ES, Spain; FL, follicular lymphoma; FR, France; GE, Germany; GR, Greece; HCL, hairy cell leukemia; IT, Italy; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; MCL, mantle cell lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; N, Number of patients treated with zanubrutinib; N/A, not applicable; nGCB, non-germinal center B-cell-like; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NL, Netherlands; NZ, New Zealand; QD, once a day; PO, Poland; R/R, relapsed or refractory; RT, Richter's transformation; RUS, Russia; SK, South Korea; SLL, small lymphocytic lymphoma; SW, Sweden; TN, treatment-naive; TR, Turkey; UK, United Kingdom; US, United States; WM, Waldenström macroglobulinemia

1.3. 規制当局への申請状況

ザヌブルチニブ単剤療法は、MCL、WM、MZL、CLL/SLL のうち 1 つ又は複数の疾患を適応症として、米国、EU、中国、カナダ、オーストラリア、スイス、英国など全世界の 60 を超える国・地域で BRUKINSA®の販売名で承認を得ている。まず 2019 年 11 月 14 日に米国で、少なくとも 1 種類の前治療を受けている成人 MCL 患者の治療薬として、迅速承認プログラムの下で販売承認された。

世界的には、米国で WM の治療薬としてファストトラック指定を受け、BGB-3111-302 試験の結果に基づいて 2021 年 8 月に承認された。EU では 2022 年 10 月に、化学免疫療法が適さない R/R WM 又は TN WM 患者の治療薬として承認された。中国では 2023 年 4 月に、R/R WM 及び TN WM の治療薬として承認されている。

CLL/SLL の適応については、2023 年 1 月に米国、2022 年 11 月に EU で、CLL/SLL の治療薬として承認された。中国では、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の結果に基づき、2023 年 4 月に R/R CLL/SLL 及び TN CLL/SLL の治療薬として承認された。

日本における WM 及び CLL/SLL を対象とした開発プログラムについては、20[redacted] 年以降、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の科学的助言を求めてきた。[redacted]については、それぞれ 20[redacted] 年と 20[redacted] 年に PMDA との間で[redacted]いる。これらの効能・効果についての[redacted]相談を 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までに実施し、[redacted]し、PMDA から[redacted]との見解を得ている。これらの相談結果に基づき、日本でこれらの効能・効果を対象とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

WM/LPL と CLL/SLL に関する主な申請状況は Table 2 を参照のこと。

Table 2： 日本における WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者の治療薬としてのザヌブルチニブの臨床開発に関連する科学的助言

Description	Meeting Date/Receipt Number
[redacted] PMDA Consultation [redacted]	[redacted] 20[redacted] / P5324
[redacted] PMDA Consultation [redacted]	[redacted] 20[redacted] / P6273
PMDA [redacted] Consultation [redacted]	[redacted] 20[redacted] / P7295
PMDA [redacted] Consultation [redacted]	[redacted] 20[redacted] / P7302

Abbreviations: [redacted]; NDA: new drug application; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; [redacted].

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1. 製剤の開発

ザヌブルチニブの分子式は $C_{27}H_{29}N_5O_3$、分子量は 471.55 ダルトンである。ザヌブルチニブはやや吸湿性で 1 つのキラル中心を有する。物理化学的特性の詳細は Module 2.7.1 の Section 1.1.1 を参照のこと。

市販用の剤形（即放性製剤）はザヌブルチニブ 80 mg を含有する 0 号カプセルで、すべての臨床試験で同じ製剤が使用されている。臨床試験では、2 種類の含量（20 mg と 80 mg）の即放性経口カプセルを使用した。20 mg 及び 80 mg カプセルは同一組成（共通の配合）である。製剤中に使用されている添加剤は、結晶セルロース（賦形剤）、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）、ラウリル硫酸ナトリウム（湿潤剤）、軽質無水ケイ酸（流動化剤）、及びステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）などであり、いずれも標準的な公定書（米国薬局方／欧州薬局方）収載の添加剤で、適格性が確認された業者から納入されている。硬ゼラチンカプセルシェルも適格性が確認された業者から納入されており、生物由来原料基準（2003 年 5 月 20 日付厚生労働省告示 210 号及び最新の改正版）など関連する規制に従ったゼラチンを使用している。

臨床開発中、製剤の組成は変更していないため、臨床の相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は行っていない。臨床試験では、製造所は異なるが同じ製造工程で製造した製剤を使用した。ザヌブルチニブカプセルの製造工程は[redacted]粉末をカプセル充填するものであり、製造所の変更は[redacted]を使用してブリッジした（Module 2.7.1 Section 1.1.5）。試験の結果及びリスクベースの評価に基づくと、製造所変更の影響は最小限と考えられる。

WM と CLL/SLL を対象としたピボタル試験で使用したカプセルは、[redacted], LLC（米国[redacted]）及び BeiGene（Suzhou）Co., Ltd.（中国江蘇省蘇州市）で製造した。[redacted], LLC（米国[redacted]）で製造したカプセルについては、米国食品医薬品局（FDA）により MCL、MZL、WM 及び CLL/SLL の成人患者を対象とした治療薬として承認されているため、このカプセルを市販用とする。

製剤、製造工程、規格及び管理に関する詳細は、Module 3.2.P.2.2 Drug Product 及び Module 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls に提示する。

2.2. 溶解性プロファイル

種々の pH の水性緩衝液における原薬の溶解性を測定したところ、溶解性は pH 依存的で pH 1.2 では 0.193 mg/mL、pH 8.0 では 0.042 mg/mL であり、原薬は水性溶液には極めて溶けにくいか、ほとんど溶けないことが示された。水性媒体では溶解性が低く浸透性が高いため、ザヌブルチニブは ICH

M9 の Biopharmaceutics Classification System（BCS）のクラス II に属すると判断した（Module 2.7.1 Section 1.1.3.1）。

2.3. 膜透過性

ザヌブルチニブはその物理化学的特性に基づき、高い受動拡散率で生体膜を透過すると予想され、Caco-2 細胞単層で見かけの膜透過性が大きい（見かけの透過係数［Papp］> 10×10^{-6} cm/s）ことと一致する（Module 2.7.1 Section 1.1.3.2）。

2.4. 食事による曝露量への影響

ザヌブルチニブを食事と同時に投与したときに食事が曝露量に及ぼす影響を第 1 相臨床試験である BGB-3111-103 試験で評価した。本試験はクロスオーバー試験で、ザヌブルチニブ 320 mg を 3 種類の条件（空腹時、低脂肪（LF）／低カロリー食、高脂肪（HF）／高カロリー食）で経口投与した。この試験の結果から、ザヌブルチニブのバイオアベイラビリティに対して食事は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。ザヌブルチニブは食事とは関係なく服用することができる（Module 2.7.2 Section 2.9）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ザヌブルチニブの臨床薬理プロファイルは、B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者で評価した（Module 2.7.2 Section 1.1）。評価には、BGB-3111-AU-003 試験と BGB-3111-1002 試験に組み入れられた患者を対象とした PK 及び薬力学の特性解析が含まれている。また、第 3 相臨床試験 3 試験（BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）、第 2 相臨床試験 2 試験（BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-205 試験）、並びに第 1/2 相臨床試験 1 試験（BGB-3111-111 試験）に組み入れた被験者の一部からインテンシブ PK サンプル及び／又はスパース PK サンプルを採取した。第 1 相臨床薬理試験 8 試験（Module 2.7.2 の Section 1.2 に記述）には、ヒトにおける吸収、代謝及び排泄プロファイルの特性解析（BGB-3111-105 試験）、ザヌブルチニブを治療用量及び治療用量を超える用量で投与したときに心臓の再分極に及ぼす影響を評価した Thorough QT（TQT）試験（BGB-3111-106 試験）、肝障害及び食事がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した試験（BGB-3111-103 試験、BGB-3111-107 試験）、並びにザヌブルチニブと併用薬の間に臨床的な DDI が生じる可能性を評価する DDI 試験 4 試験（BGB-3111-104 試験、BGB-3111-108 試験、BGB-3111-112 試験及び BGB-3111-113 試験）などが含まれる。これらの試験の他にも、生理学的薬物動態（PBPK）モデリング、ポピュレーション薬物動態（PopPK）及び曝露－反応（E-R）解析を行った。これらの臨床薬理試験及び解析の目的は、ザヌブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性がある内因性及び外因性の共変数を理解し、推奨用量を支持することである。

ザヌブルチニブの臨床薬理学的評価は全体に、予定される投与レジメン（80 mg カプセル 2 カプセル［160 mg］を食後又は空腹時に 1 日 2 回経口投与）を裏付けている。本項ではザヌブルチニブの臨床薬理学的評価から得た主な結果を簡単に要約し、詳細は Module 2.7.2 に記述する。

WM 患者及び CLL/SLL 患者から得た臨床薬理学的評価の結果を Module 2.7.2 に記述する：

- BGB-3111-AU-003 試験に組み入れた被験者と BGB-3111-1002 試験に組み入れた被験者における PK 及び薬力学の特性
- 第 3 相臨床試験 3 試験（BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）、第 2 相臨床試験 2 試験（BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-205 試験）及び第 1/2 相臨床試験 1 試験（BGB-3111-111 試験）に組み入れた被験者の一部からインテンシブ PK サンプル及び／又はスパース PK サンプルを得た。

Module 2.7.2 には、健康成人被験者又は患者を対象として完了した第 1 相臨床薬理試験 8 試験における臨床薬理評価も含めた：

- BGB-3111-103 試験：HF 食及び LF 食がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する試験
- BGB-3111-104 試験：強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する臨床 DDI 試験

- BGB-3111-105 試験：ヒトを対象とした吸収、代謝、排泄（AME）試験
- BGB-3111-106 試験：ザヌブルチニブが補正 QT（QTc）間隔延長作用を有する可能性を評価する TQT 試験
- BGB-3111-107 試験：肝障害がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する試験
- BGB-3111-108 試験：ザヌブルチニブが CYP の各基質に与える作用をカクテル法で評価する DDI 試験：CYP3A（ミダゾラム）、CYP2C9（ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール）、P-糖たん白質（P-gp）（ジゴキシン）及び乳癌耐性たん白質（BCRP）（ロスバスタチン）
- BGB-3111-112 試験：中程度の CYP3A 誘導剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する DDI 試験
- BGB-3111-113 試験：B 細胞性腫瘍患者を対象として、中程度又は強い CYP3A 阻害剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する DDI 試験
- 弱い／中程度の CYP3A 阻害剤及び誘導剤とザヌブルチニブの DDI の予測、及びザヌブルチニブが CYP2B6 と CYP2C8 の活性に及ぼす影響の予測を支持する PBPK 解析（Report BGB-3111-CP-001）
- 内因性及び外因性の共変数がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する PopPK 解析（Report BGB-3111-CP-008、Report BGB-3111-CP-010、及び Report BGB-3111-CP-013）
- 曝露量と有効性及び安全性の評価項目の間の関係を理解し、推奨用量を支持する E-R 解析（Report BGB-3111-CP-007 及び Report BGB-3111-CP-011）

WM/LPL 及び CLL/SLL におけるザヌブルチニブの PK、PopPK、E-R 解析及び用量選択の根拠を以下に要約する。

3.1. 薬物動態及び薬力学

ザヌブルチニブの PK は、R/R B 細胞性腫瘍患者を対象とした単剤療法の第 1 相臨床試験 2 試験で単回投与又は反復投与して評価した。BGB-3111-AU-003 試験では、40～320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回投与し、BGB-3111-1002 試験（中国人患者）では、160 mg を 1 日 2 回投与又は 320 mg を 1 日 1 回投与した。いずれの試験でもザヌブルチニブは急速に消失し、終末相における見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は平均で約 2～4 時間であった。患者間のばらつきは中程度から大きく、単回投与後又は反復投与後の患者間の変動係数（%CV）は、最高血漿中濃度（C_{max}）についても血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）についても約 40～90%であった。40～320 mg の投与では、C_{max} 及び投与後 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（$AUC_{0-\infty}$）は用量比例的に増加した。40～320 mg で反復投与したときの全身蓄積量は限られており、$t_{1/2}$ が短いことと一致する。ノンコンパートメント PK 解析では、定常状態での 1 日の AUC 幾何平均値（%CV）は、160 mg

を 1 日 2 回投与したときは 2,099 ng•h/mL（42%）、320 mg を 1 日 1 回投与したときは 1,917 ng•h/mL（59%）、定常状態での C_{max} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 299 ng/mL（56%）と 533 ng/mL（55%）である（Report BGB-3111-CP-006）。

吸収：ザヌブルチニブはヒトに経口投与すると迅速に吸収、排泄され、ピーク血漿中濃度到達時間の中央値は 2 時間であった。食事（HF 食又は LF 食）と共に投与してもザヌブルチニブの AUC に意味のある影響はないため、ザヌブルチニブは食事と関係なく投与することができる（BGB-3111-103 試験）。

分布：ザヌブルチニブのヒト血漿たん白質結合率は約 94%で、血液-血漿比は 0.7～0.8 である。160 mg を 1 日 2 回投与したとき、定常状態における終末相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値（%CV）は 522 L（71%）である。

代謝：ザヌブルチニブは主に CYP3A 酵素で代謝される。循環中に主な活性代謝物はない。

消失及び排泄：ザヌブルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの平均 $t_{1/2}$ は約 2～4 時間であった（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験）。B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与したとき、見かけの経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値（%CV）は 128 L/h（61%）であった。マスバランス試験でザヌブルチニブ 320 mg を単回経口投与したとき、用量の 87.1%が便に排泄、7.57%が尿で回収され、尿で未変化体として排泄された量は 1%未満であった。未変化体ザヌブルチニブが便でみられた薬剤関係の主な物質であり、用量の 37.62%であった（BGB-3111-105 試験）。

薬力学：40～320 mg が投与された被験者において、定常状態の C_{min} で採取した PBMC サンプルでも、BTK はほぼ完全に占有されていた。160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回を投与したとき、定常状態でのトラフでリンパ節生検における BTK 占有率中央値はそれぞれ 100%と 94%であり、標的組織においては推奨される投与間隔を通じて、BTK が効果的に不活化されていることが示された（Report BGB-3111-AU-003-PD-01）。

TQT 試験（BGB-3111-106 試験）では、健康被験者を対象としてザヌブルチニブが QT 間隔を延長させる可能性を評価した。治療用量の 160 mg 又は治療用量を超える用量の 480 mg を単回経口投与したとき、心電図（ECG）パラメータ（QTc 間隔などの ECG 間隔）に臨床的に意味のある影響はなかった。

3.2. 内因性の要因及び外因性の要因

B 細胞性腫瘍及び健康被験者を対象とした臨床試験 11 試験に組み入れた被験者 1,291 例に基づいた PopPK モデル（Report BGB-3111-CP-010）は、ザヌブルチニブの PK は体重、性別、腎障害及び民族的な要因などの内因性の要因の影響を受けるとは考えられないことを示している。年齢については、共変数の感度分析で統計的に有意な共変数として特定されたが、臨床的な意味はないと考えられる（Module 2.7.2 Section 3.4）。PopPK 解析と一致して、日本人患者における PK は国際共同試

験でみられた PK とほぼ同じである（Module 2.7.2 Section 3.4.2）。ノンコンパートメント PK 解析で、ザヌブルチニブの PK プロファイルはアジア系と非アジア系の間でほぼ同じであることが示されている（Module 2.7.2 Section 1.2.1）。

ポピュレーション解析では、健康状態、ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び年齢がザヌブルチニブの PK に対する統計的に有意な共変数として特定された。しかし、共変数の感度解析では、ベースラインの ALT と年齢がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響には臨床的な意味がほとんどないことが示された。体重、人種、アルブミン、AST、ビリルビン、クレアチニンクリアランス（CrCL）（腎障害）、性別、腫瘍の種類及び ARA などの他の共変数がザヌブルチニブの PK に統計的に有意な影響を及ぼすことは示されていない（Module 2.7.2 Section 3.4）。

PopPK モデリングの推定に基づいた内因性及び外因性の要因が有する潜在的な影響の詳細は、Module 2.7.2 の Section 3.4 を参照のこと。

臓器の障害がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響

肝障害の影響を評価するための BGB-3111-107 試験では、軽度／中等度の肝障害患者と健康被験者の間で PK パラメータに大きな差はないことが示された（Module 2.7.2 Section 2.13）。軽度から中等度の肝障害患者では用量調節は推奨されない。重度の肝障害被験者ではザヌブルチニブの総血漿中曝露量及び未結合血漿中曝露量（AUC）は対照の健康被験者の 1.60～2.9 倍であるため、重度の肝障害患者では用量の調節（80 mg を 1 日 2 回経口投与）が推奨される。ザヌブルチニブはほとんど腎排泄されず、PopPK 解析に基づくと、軽度及び中等度の腎障害（Cockcroft-Gault 式で推定される CrCL >30 mL/min）ではザヌブルチニブの曝露量に影響はない。したがって、軽度又は中等度の腎障害患者では用量調節は不要と考える。重度の腎障害又は末期腎疾患（ESRD）患者でも臨床的に意味のあるレベルの影響が生じる可能性は低いが、これらの患者集団から得た臨床 PK データは限られている（Module 2.7.2 Section 2.13）。

併用薬がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響（ザヌブルチニブを DDI の対象と考えた場合）

外因性の要因（併用薬など）がザヌブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性を評価した。DDI を評価した試験では、健康被験者にザヌブルチニブと強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）を併用投与したとき、ザヌブルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が 13.5 分の 1、C_{max} が 12.6 分の 1 に低下した（Module 2.7.2 Section 2.10.1）。ザヌブルチニブと中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチン（300 mg 1 日 1 回を 7 日間）を併用投与すると、ザヌブルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が 1.8 分の 1、C_{max} が 1.9 分の 1 に低下した（Module 2.7.2 Section 2.15）。

健康被験者にザヌブルチニブと強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回）を併用投与すると、ザヌブルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が 3.8 倍、C_{max} が 2.6 倍に増加した（Module 2.7.2 Section 2.10.2）。

B 細胞性腫瘍患者では、ザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回と中程度の CYP3A 阻害剤を併用投与したとき、及びザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回と強い CYP3A 阻害剤を併用投与したときのザヌブルチニブの投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び C_{max} は、ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与したときの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} を超えなかった（Module 2.7.2 Section 2.16）。ザヌブルチニブを 80 mg 1 日 2 回に減量し、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール及びジルチアゼムと併用投与したとき、ザヌブルチニブの曝露量は、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ が 1.88 倍と 1.62 倍、用量で補正した C_{max} が 1.81 倍と 1.62 倍に増加した。ザヌブルチニブを 80 mg 1 日 1 回に減量し、強い CYP3A 阻害剤であるボリコナゾール及びクラリスロマイシンと併用投与したとき、ザヌブルチニブの曝露量は、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ が 3.30 倍と 1.92 倍、用量で補正した C_{max} が 3.29 倍と 2.01 倍に増加した。これらの結果は、ザヌブルチニブの主な代謝経路としての CYP3A アイソザイムの役割と一致する。

更に PBPK モデルを開発し、CYP3A 阻害剤及び誘導剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を予測した。PBPK シミュレーションでは、中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール、ジルチアゼム、及びエリスロマイシン）を反復併用投与すると、ザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC は約 2 倍に増加する可能性が示唆された。弱い CYP3A 阻害剤と併用した場合には曝露量の増加は 1.5 倍未満であった。また、PBPK シミュレーションでは、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツなど）によって、ザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC は約 2 分の 1 から 3 分の 1 に低下する可能性が示唆された。

DDI 試験の結果及び E-R 関係の理解に基づき、ザヌブルチニブについて以下の用量の調節が推奨される。

- 強い CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 1 回に減量
- 中程度の CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 2 回に減量
- 弱い CYP3A 阻害剤：用量の調節は必要ではない
- 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤：併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。
- 弱い CYP3A 誘導剤：用量の調節は必要ではない

ザヌブルチニブの溶解性は pH 依存的であるが（BCS クラス II の化合物）、pH 1.2 では 0.247 mg/mL、pH 4.5 では 0.073 mg/mL と約 3 倍のみの違いである。PopPK 解析及び PBPK モデリングで、PPI 及びその他の ARA がザヌブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性を評価した。その結果、PPI や ARA と併用投与してもザヌブルチニブの PK には有意な影響はないと考えられた（Module 2.7.2 Section 1.2.1）。

ザヌブルチニブが併用薬の PK に及ぼす影響（ザヌブルチニブが DDI に影響を及ぼす場合）

In vitro データは、ザヌブルチニブが薬物代謝酵素（CYP3A、CYP2C9、CYP2C19）及び薬物トランスポーター（P-gp 及び BCRP）に影響を及ぼす可能性を示している。ザヌブルチニブ 160 mg の 1 日 2 回反復投与が併用薬の PK に及ぼす可能性のある影響を臨床試験で評価した（BGB-3111-108 試験）。このカクテル DDI 試験の結果、ザヌブルチニブは CYP2C9 で代謝される薬剤（ワルファリン）や BCRP で輸送される薬剤（ロスバスタチン）の PK に影響を及ぼさないことが示された。ザヌブルチニブは CYP3A アイソザイム及び CYP2C19 アイソザイムに対して弱い誘導作用がある。ミダゾラム（CYP3A の基質）とザヌブルチニブを併用投与すると、ミダゾラムの投与後 0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）と C_{max} はそれぞれ約 47%と 30%低下し、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）と併用投与すると、オメプラゾールの AUC_{0-t} と C_{max} はそれぞれ約 36%と 20%低下した。ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回を反復投与すると、ジゴキシン（P-gp の基質）の曝露量は AUC_{0-t} が平均 11%、C_{max} が 34%増加した（Module 2.7.2 Section 1.2.1）。

3.3. ザヌブルチニブの推奨用量に関連する考慮点

WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者に対して予定される投与レジメンは、1 日合計量で 320 mg である（日本人患者では 160 mg を 1 日 2 回投与）。160 mg 1 日 2 回の投与レジメンは、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-30 試験 2、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験で示された、PBMC 及び標的組織における一貫した持続的な BTK 占有率、WM 患者及び CLL/SLL 患者における高い客観的な奏効、並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルに基づいて提案されている。

40、80、160 及び 320 mg 1 日 1 回、並びに 160 mg 1 日 2 回の投与レジメンを使用した BGB-3111-AU-003 試験では、試験の用量漸増パートで最大耐用量に至らず、用量制限毒性はみられなかった。更に、40～320 mg のすべての用量で PBMC の BTK はほぼ完全に占有された。リンパ節組織中の BTK 占有率は、160 mg 1 日 2 回及び 320 mg 1 日 1 回投与で評価した。定常状態の C_{min} における BTK 占有率中央値は、160 mg 1 日 2 回投与で 100%、320 mg 1 日 1 回投与で 94%であった。標的組織での阻害を最大化するために、現在実施中の第 2/3 相臨床試験では 160 mg 1 日 2 回投与を使用している。患者における効果の主なエビデンスは臨床的有効性及び安全性の結果（WM については BGB-3111-302 試験、CLL/SLL については BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）から得られており、予定される 160 mg 1 日 2 回の投与を支持している。

160 mg 1 日 2 回投与及び 320 mg 1 日 1 回投与について、これまでに広範囲な使用経験があり、いずれの投与スケジュールでも効果は高く、低用量を投与したときと比べて忍容性プロファイルが損なわれることはないことが示されている。BGB-3111-AU-003 試験では、320 mg を 1 日 1 回投与した被験者の数は 160 mg を 1 日 2 回投与した被験者よりも少なかったが、全奏効率（ORR）は数値的にほぼ同じであった（WM と CLL/SLL）。試験で検討した用量すべて（40～320 mg）で、種々の B 細胞性腫瘍（CLL/SLL、MCL、WM 及び FL を含む）で客観的奏効が達成された。更に、他の B 細胞

腫瘍についても 1 日 1 回レジメンと 1 日 2 回レジメン両方で高レベルの活性と客観的奏効がみられた。WM、CLL/SLL、及びその他の B 細胞性腫瘍患者を含めた BGB-3111-AU-003 試験の安全性解析対象集団では、2 レジメンの間で有害事象に著明な差はなかった（BGB-3111-AU-003 CSR）。R/R MCL 患者において 320 mg 1 日 1 回投与及び 160 mg 1 日 2 回投与の 2 レジメン間で曝露量が重なっていること、及び客観的奏効と安全性プロファイルが数値的にほぼ同じであることから、FDA は 2019 年に R/R MCL 患者の代替の開始用量として 320 mg 1 日 1 回投与も推奨した（Brukinsa [zanubrutinib] US prescribing information 2023）。

更に、160 mg 1 日 2 回レジメンの代替として 320 mg 1 日 1 回レジメンを支持する別のデータもある。320 mg 1 日 1 回投与でも、BTK は PBMC とリンパ節組織で持続的に深く阻害された。合計 1 日量が同じであり（320 mg）、PK が線形であるため、320 mg 1 日 1 回投与と 160 mg 1 日 2 回投与で得られる曝露量／AUC はほぼ同じであった。E-R 解析では、PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$、C_{max}、又は C_{min}）及び安全性の評価項目（注目すべき有害事象）との間に明らかな E-R 関係はないことが示された。ザヌブルチニブの曝露量と有害事象（血球減少症、感染症及び出血など）の間に有意な関係はなかった。320 mg 1 日 1 回投与では C_{max} 値が大きくなったが、有害事象発現率が高くなったわけではない（Module 2.7.2 Section 3.5.2）。更に E-R 解析では、C_{min} と反応（WM では MRR と ORR、CLL/SLL では ORR）の間に正の関係がないことが示されている。したがって、320 mg 1 日 1 回投与では 160 mg 1 日 2 回投与に比べて C_{min}（トラフ）が低くなったが、ザヌブルチニブの有効性に影響はないと考えられる。

本文書に要約したデータは全体に、WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者に対する合計 1 日量として提案されている 320 mg（160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回）を支持する。この投与レジメンは、PBMC と標的組織における一貫した持続的な BTK 占有率、WM 患者と CLL/SLL 患者における高い ORR、及び良好な安全性と忍容性プロファイルに基づいている。しかし、日本人患者に 320 mg 1 日 1 回投与したときのデータはないこと、及び日本人集団と非日本人集団の間で知られた PK の差又は新しく特定された PK の差がないことから、WM/LPL 又は CLL/SLL の日本人患者に対しては 160 mg 1 日 2 回投与のレジメンを推奨する。PK の差がないため、CLL/SLL の日本人患者に合計 1 日量として 320 mg を投与したときの有効性データ及び安全性データに、海外試験でみられた有効性と安全性の結果を外挿することができる。

3.4. 臨床薬理試験の結論

臨床薬理試験での評価から、以下の結論が支持される：

- B 細胞性腫瘍患者に 160 mg を 1 日 2 回投与したとき、定常状態での BTK 占有率中央値は末梢血でも標的組織（リンパ節）でも 100%であり、この占有率は 12 時間維持され、推奨される投与間隔を通じて BTK が不活化された。

- ザヌブルチニブの治療用量（160 mg）及び治療用量を超えた用量（480 mg）を単回投与したとき、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長（10 msec 以上）はなかった。
- ザヌブルチニブのピーク血漿中濃度到達時間の中央値は 2 時間であり、平均 $t_{1/2}$ は約 2～4 時間であった。40～320 mg の投与では、C_{max} 及び投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）は用量比例的に増加した。
- AUC_{0-24h} 中央値と C_{max} 中央値はレスポンダーとノンレスポンダーで同様と考えられ、評価した 40～320 mg の用量範囲ではロジスティック解析で検討したとき、有効性（ORR）の E-R に統計的に有意な関係はなく、PK 曝露量（AUC_{0-24h}、C_{max} 又は C_{min}）と安全性の評価項目（注目すべき有害事象）の間にも明らかな E-R 関係はなかった。
- 内因性の要因：ザヌブルチニブの推奨用量に影響を及ぼす内因性の要因はなかった。PopPK 解析では、ザヌブルチニブの PK は体重、性別、腎障害及び民族的要因の影響を受けないと考えられたが、年齢のみ共変数の感度分析では統計的に有意な（しかし、臨床的には意味のない）共変数と特定された。肝障害の影響を特に評価する試験では、軽度又は中等度の肝障害被験者と健康被験者の間で PK に臨床的に意味のある差はなかった。軽度又は中等度の肝障害患者及び腎障害患者に対しても、用量の調整は必要ではないと考えられる。
- 外因性の要因：ザヌブルチニブは主に CYP3A 酵素で代謝され、臨床的 DDI 試験及び PBPK シミュレーションでは、強い／中程度の CYP3A 阻害剤又は誘導剤は、ザヌブルチニブの曝露量を変える可能性があることが示された。健康被験者に強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与すると、ザヌブルチニブの曝露量は AUC_{0-inf} が 3.8 倍、C_{max} が 2.6 倍に増加した。また健康被験者に強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与すると、ザヌブルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$ が 13.5 分の 1、C_{max} が 12.6 分の 1 に減少した。

4. 有効性の概括評価

4.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫

Section 1.2 に記述したように、WM/LPL 患者におけるザヌブルチニブの有効性は臨床試験 4 試験からのデータで支持されている。以下の項では各試験のデザイン、対象集団及び結果を要約する。詳細は WM に関する臨床的有効性の概要（Module 2.7.3［WM］）及び各 CSR に記載する。

4.1.1. BGB-3111-111 試験（原発性マクログロブリン血症患者のみ）

BGB-3111-111 試験のデザイン及び主な結果を以下に要約する。デザインと結果の詳細についてはそれぞれ Module 2.7.3（WM）の Section 1.2.1 と Module 2.7.3（WM）の Section 2.2 を参照のこと。

4.1.1.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目

BGB-3111-111 試験は成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象としてザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する、日本のみで行われている第 1/2 相臨床試験で現在も継続中である。

本試験は 2 部構成で、パート 1 では、R/R 成熟 B 細胞性腫瘍（R/R CLL/SLL、R/R MCL、R/R WM、R/R MZL、及び R/R FL を含む）であって医師の判定で標準の治療選択肢がない患者 6～9 例を対象としてザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK を評価する。パート 2 は疾患別の 4 コホートにおいてザヌブルチニブの有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する試験で、コホートの内訳は R/R MCL（10 例）、TN CLL/SLL（5～12 例）、R/R CLL/SLL（5～12 例）及び TN 又は R/R WM（合計 16～19 例。このうち 13 例は TN、3～6 例は R/R）であった。パート 2 への組入れは、パート 1 でザヌブルチニブの安全性及び忍容性が確認されてから開始した。

主要目的は、パート 1 では成熟 B 細胞性腫瘍の日本人患者におけるザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価することであり、パート 2 では IRC の判定による ORR に基づいてザヌブルチニブの有効性を評価することであった。BGB-3111-111 試験に参加した WM 患者に関する有効性の主要目的と副次的目的、及び評価項目を Module 2.7.3（WM）の Table 1 に要約する。

4.1.1.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で合計 53 例を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した（パート 1 で 6 例、パート 2 で 47 例）。これらの 53 例の疾患の種類は、FL（パート 1 の 2 例）、MZL（パート 1 の 1 例）、CLL/SLL（パート 2 の 17 例）、WM（21 例。このうちパート 1 は 2 例）、及び MCL（12 例。このうちパート 1 は 1 例）であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.2.1）。以下に WM 被験者のみに関して記述する。

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で WM 患者 21 例（TN 13 例、R/R 8 例）を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した。試験のフォローアップ期間の中央値は 14.98 カ月（TN で 14.78 カ月、R/R で 16.69 カ月）であった。試験を中止したのは、死亡による 1 例（R/R）に加え、疾患進行

（TN 1 例、R/R 2 例）、治験責任医師判断（R/R 1 例）、及び被験者による治験参加中止（TN 1 例）の 5 例（23.8%）であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.2.1）。

WM 被験者の年齢中央値は 69.0 歳（TN 71.0 歳、R/R 67.5 歳）で、多くの被験者が 65 歳以上（16 例［76.2%］）であり、5 例（23.8%）は 75 歳以上であった。男女の割合はほぼ同じで男性が 52.4%（TN では 46.2%、R/R では 62.5%）、女性は 47.6%（TN では 53.8%、R/R では 37.5%）であり、多くの被験者はベースライン時の ECOG Performance Status（ECOG PS）スコアが 0（TN では 76.9%、R/R では 62.5%）であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.2.2.1）。

また、多くの被験者は WM 予後予測スコアで中程度リスク又は高リスクであり（それぞれ 33.3% と 47.6%）、遺伝子型が *MYD88*^{L265P}/*CXCR4*$^{WHIM\ ND}$ の被験者及び *MYD88*^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM} の被験者はそれぞれ 15 例（71.4%）と 3 例（14.3%）であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.2.2.2 及び Table 6）。

4.1.1.3. 有効性の結果

パート 1 では適応症別の被験者数が限られていたため、有効性データは被験者別に提示するにとどめる。以下にパート 2 のみの有効性の結果を提示する。

4.1.1.3.1. 主要評価項目：独立評価委員会の判定による全奏効率

IRC の判定による ORR（小奏効以上）は、WM 被験者全体で 94.7%（90%信頼区間［CI］：77.4～99.7%）、TN WM 被験者で 92.3%（90% CI：68.4～99.6%）であった。TN WM 被験者でも WM 被験者全体でも、ORR とあらかじめ定義した有効性の閾値（52%）（Gertz et al 2004）に対し統計的に有意な差を示した（片側 p は TN で 0.0026、全体で<0.0001）（Table 3）。大奏効を達成した被験者の割合は、TN 被験者が 61.5%、被験者全体が 68.4%であり、最良総合効果が VGPR であった被験者はそれぞれ 15.4%と 31.6%であった（Table 3）。

TN WM 被験者でも WM 被験者全体でも ORR は高く、ヒストリカルコントロールに対して統計的有意差があったことから、日本人 WM 患者集団におけるザヌブルチニブの有効性が確認された。

Table 3： 独立評価委員会の判定による疾患反応の解析 – WM（曝露した解析対象集団におけるパート 2 の WM 被験者）

Response Category	**Treatment Naive (N = 13)**	**R/R (N = 6)**	**All (N = 19)**
Best Overall Response, n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
PR	6 (46.2)	1 (16.7)	7 (36.8)
MR	4 (30.8)	1 (16.7)	5 (26.3)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)

Response Category	Treatment Naive (N = 13)	R/R (N = 6)	All (N = 19)
VGPR or CR Rate, n (%)	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
90% CI [a]	(2.8, 41.0)	(27.1, 93.7)	(14.7, 53.0)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	8 (61.5)	5 (83.3)	13 (68.4)
90% CI [a]	(35.5, 83.4)	(41.8, 99.1)	(47.0, 85.3)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	12 (92.3)	6 (100.0)	18 (94.7)
90% CI [a]	(68.4, 99.6)	(60.7, 100.0)	(77.4, 99.7)
1-Sided p-Value [b]	0.0026	-	<.0001

Source: Table 8 in Module 2.7.3 (WM). Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; NE, not evaluable PD, progressive disease; PR, partial response; R/R: Relapsed/Refractory; SD, stable disease; VGPR, very good partial response; WM: Waldenström macroglobulinemia.
[a] The 90% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.
[b] The p-value (1-sided) was based on the binomial exact test against the null hypothesis H0: overall response rate=0.52.

4.1.1.3.2. 主な副次的評価項目

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で、治験責任医師の判定による ORR（小奏効以上）は WM 被験者全体、TN WM 被験者及び R/R WM 被験者でそれぞれ 94.7%（90% CI：77.4～99.7%）、92.3%（90% CI：68.4～99.6%）及び 100%（90% CI：60.7～100%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 9）。

レスポンダーにおける IRC の判定による全奏効、大奏効、及び VGPR 又は CR の期間は、TN 被験者でも R/R 被験者でも中央値に至らなかった。全奏効について 12 カ月時点での無事象率は、TN 被験者と WM 被験者全体でそれぞれ 90.0%（95% CI：47.3～98.5%）と 93.3%（95% CI：61.3～99.0%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 10 及び Section 2.2.4.2.2）。

IRC の判定による全奏効、大奏効、及び VGPR 又は CR までの期間の中央値は、被験者全体でそれぞれ 0.95 カ月、2.79 カ月及び 5.09 カ月であった。奏効までの期間の中央値は、TN 被験者と R/R 被験者でほぼ同じであった（Module 2.7.3［WM］Table 11 及び Section 2.2.4.2.3）。

PFS に関するフォローアップ期間後（中央値は TN で 13.8 カ月、R/R で 14.3 カ月）、疾患進行が生じた被験者は TN WM 被験者 1 例（5.3%）のみであり、死亡した被験者はいなかった。IRC の判定による PFS は、TN WM 被験者でも R/R WM 被験者でも中央値に至らず、12 カ月時点での PFS 率は 93.8%（TN で 90.9%、R/R で 100%）と推定された（Module 2.7.3［WM］Table 12 及び Section 2.2.4.2.4）。

データカットオフ日の 2022 年 5 月 10 日の時点で死亡していた被験者は R/R WM の 1 例であった。OS は中央値に至らず、12 カ月時点での生存率は WM 被験者全体、TN WM 被験者及び R/R WM 被験者でそれぞれ 94.7%、100%及び 83.3%と推定された（Module 2.7.3［WM］Table 13 及び Section 2.2.4.2.5）。

4.1.2. BGB-3111-302 試験

4.1.2.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目

BGB-3111-302 試験は、IWWM-7 のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）に従って治療が必要とされる TN WM 又は R/R WM の患者を対象としてザヌブルチニブとイブルチニブの間で有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、多施設共同第 3 相臨床試験である。前治療を受けていない TN WM 被験者はコホート 1 の 20%以下で、標準の化学免疫療法に適していないことが求められた。

被験者は MYD88 遺伝子の変異状態に基づき、コホート 1（MYD88 に変異を有する［*MYD88*^{MUT}］）とコホート 2（*MYD88*$^{WT/missing}$）に割付けた。コホート 1 の被験者は層別化因子（*CXCR4* の変異状態［*CXCR4*^{WHIM} vs. *CXCR4*^{WT} vs. 欠損］及び WM に対する以前の治療ラインの数［0 vs. 1～3 vs. 4 以上］）に基づき双方向応答システムで無作為化し、サイクル 1 の投与 1 日目にザヌブルチニブ又はイブルチニブを初回投与した。コホート 2 の被験者は、3 番目の非無作為化群（C 群）でザヌブルチニブを投与した。

BGB-3111-302 試験の主要評価項目は、コホート 1 において、IWWM-6 で更新された奏効基準（NCCN 2015; Owen et al 2013）に基づいて IRC が判定した CR 又は VGPR を達成した被験者の割合であった。コホート 1 の副次的評価項目は、治験責任医師の判定による MRR、奏効期間（DOR）、CR 又は VGPR 率、PFS、治療のきっかけとなった症状の消失、抗リンパ腫作用、並びに有害事象の発現率、発現時期及び重症度などであった。

コホート 1 の探索的評価項目は、奏効までの期間、OS、次の治療までの期間、生活の質に関する質問表の結果の変化、CXCR4 変異状態（サンガー法シーケンシング）別の MRR と奏効までの期間、及び医療資源の利用などであった。コホート 2 は探索的評価項目の評価の一部であり、WM *MYD88*^{WT} 被験者における奏効率（VGPR 又は CR、ORR 及び MRR）、DOR、PFS、OS、及び安全性などを評価した。

4.1.2.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性

コホート 1 において、20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日の最終データベースロック日の時点で、フォローアップ期間の中央値はイブルチニブを投与した被験者で 48.33 カ月、ザヌブルチニブを投与した被験者で 48.39 カ月であった（Module 2.7.3［WM］Table 14）。

MYD88^{MUT} を有する TN WM 又は R/R WM の患者合計 201 例を組み入れ、無作為化した（イブルチニブに 99 例、ザヌブルチニブに 102 例）。201 例中 TN WM は 37 例（イブルチニブに 18 例、ザヌブルチニブに 19 例）、R/R WM は 164 例（それぞれ 81 例と 83 例）であった（Module 2.7.3［WM］Table 14）。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、年齢を除いては全般的にイブルチニブ群とザヌブルチニブ群でほぼ同じであったが、年齢についてはザヌブルチニブ群の方が 75 歳超の被験者の割

合及び 65 歳以下の被験者の割合がイブルチニブ群よりも高かった（Module 2.7.3［WM］Table 16）。

CXCR4 変異は投与群間でアンバランスであり、次世代シーケンシング（NGS）アッセイに基づくと *CXCR4*^{WHIM} の被験者はザヌブルチニブを投与した被験者で 32.4%、イブルチニブ群で 20.2%であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.2.2）。CXCR4 変異がある場合はない場合に比べて VGPR 率が低く、VGPR 達成までの時間が長く、PFS が短い。それを踏まえるとこのアンバランスはこの試験ではイブルチニブのほうに有利に働くと考えられ、注意すべきである（Treon et al 2015a 及び Treon et al 2015b）。

コホート 2 において、20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日の最終データベースロック日の時点で、フォローアップ期間の中央値は 47.18 カ月であった（TN 被験者で 48.30 カ月、R/R 被験者で 46.46 カ月）（Module 2.7.3［WM］Table 15）。

合計 28 例（TN 被験者 5 例、R/R 被験者 23 例）を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した。これらの 28 例のうち 26 例は *MYD88*^{WT} WM であり、2 例はシーケンシング不明であった。コホート 2 では、被験者全体の年齢中央値は 72 歳で、42.9%が 75 歳超であり、半数以上の被験者（67.9%）が ECOG PS スコア 1 又は 2 であった。コホート 2（*MYD88*^{WT} 集団）の被験者は、β2 ミクログロブリン高値（71.4%が 3 mg/L 超）、IPSS 高値（42.9%が高リスク、39.3%が中程度リスク）と高リスクであり、半数以上の被験者に貧血があった（53.6%がヘモグロビン 110 g/L 未満）（Module 2.7.3［WM］Table 17）。

4.1.2.3. 有効性の結果

4.1.2.3.1. 有効性の主要評価項目：独立評価委員会の判定による VGPR/CR 率（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

コホート 1 のイブルチニブ群とザヌブルチニブ群では、IRC による全般的評価で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合はそれぞれ 19.2%と 28.4%であり、層別化因子と年齢グループについて調整した 2 群間の差（ザヌブルチニブーイブルチニブ）は 10.2%と推定された（Table 4）。R/R WM 集団では、イブルチニブ群で 19.8%、ザヌブルチニブ群で 28.9%が VGPR 又は CR を達成した（推定差は 10.7%）（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.1）。

解析対象集団全体（Intent-to-Treat［ITT］解析対象集団、R/R 解析対象集団）でも、ザヌブルチニブ群の方が VGPR 又は CR 率は数値的に高かったが、R/R 解析対象集団では主要評価項目は有意ではなかった（両側 p = 0.1160）。したがって、この後の評価項目の検定と p 値は記述的である。

CXCR4 変異があると BTK 阻害薬で治療を行っても奏効までの時間が長く、VGPR を達成する患者は少ないことが知られている。CXCR4 変異を検出する感度は NGS アッセイの方が高いため、サンガー法に基づいた層別化因子であった CXCR4 変異を NGS アッセイで検出した CXCR4 変異で置き換えて検討した。NGS の結果に基づいて層別化すると、VGPR 率の差は R/R 解析対象集団で

11.2%（p = 0.1031）（サンガー法では 10.7%［p = 0.1160］）、ITT 解析対象集団で 11.6%（p = 0.0624）（サンガー法では 10.2%［p = 0.0921］）となった（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.1）。

特に**コホート 2** では、IRC の判定による VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は被験者全体で 26.9%、R/R 被験者で 28.6%であり（Module 2.7.3［WM］Table 23）、**コホート 1** の MYD88 変異集団とほぼ同じであった（Table 4 及び Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.1）。

Table 4： 独立評価委員会の総合評価に基づいた疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

Response Category	**Treatment-naive**		**R/R**		**Overall**	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Best Overall Response, n (%)						
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	3 (16.7)	5 (26.3)	16 (19.8)	24 (28.9)	19 (19.2)	29 (28.4)
PR	9 (50.0)	9 (47.4)	49 (60.5)	41 (49.4)	58 (58.6)	50 (49.0)
MR	4 (22.2)	4 (21.1)	11 (13.6)	13 (15.7)	15 (15.2)	17 (16.7)
SD	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	3 (3.0)	3 (2.9)
PD	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.0)	2 (2.0)
NA [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE [b]	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	**3 (16.7)**	**5 (26.3)**	**16 (19.8)**	**24 (28.9)**	**19 (19.2)**	**29 (28.4)**
95% CI [d]	(3.6, 41.4)	(9.1, 51.2)	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Risk difference, % [e]		-		10.7		10.2
95% CI		(-, -)		(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)
p-value [f]		-		**0.1160**		**0.0921**
Major Response Rate (PR or better), n (%)	12 (66.7)	14 (73.7)	65 (80.2)	65 (78.3)	77 (77.8)	79 (77.5)
95% CI [d]	(41.0, 86.7)	(48.8, 90.9)	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Risk difference, % [e]		-		-3.5		-0.5
95% CI		(-, -)		(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)

Response Category	Treatment-naive		R/R		Overall	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Overall Response Rate (MR or better), n (%)	16 (88.9)	18 (94.7)	76 (93.8)	78 (94.0)	92 (92.9)	96 (94.1)
95% CI [d]	(65.3, 98.6)	(74.0, 99.9)	(86.2, 98.0)	(86.5, 98.0)	(86.0, 97.1)	(87.6, 97.8)

Source: Table 22 in Module 2.7.3 (WM)
Abbreviations: CR, complete response; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; IRT, Interactive Response Technology; ITT, Intent-to-Treat; MR, minor response; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NA, not applicable; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response; WT, wild-type
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Includes patients whose only overall tumor response available is progressive disease unconfirmed (PDu).
[b] Includes NE, unknown, and disease flare.
[c] Includes patients who discontinued study before the first response assessment.
[d] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
[e] Mantel-Haenszel common risk difference with the 95% CI calculated using a normal approximation and Sato's standard error stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and unknown are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years). Ibrutinib is the reference group.
[f] Based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and unknown are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years). The p-value is 2-sided.

4.1.2.3.2. 主な副次的評価項目

治験責任医師の判定による VGPR/CR 率

BGB-3111-302 試験について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点で、治験責任医師の判定によるデータは以下のとおりである。

コホート 1 では、治験責任医師の判定による VGPR/CR 率はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高く、R/R WM 集団ではそれぞれ 38.6%と 25.9%（両側 p = 0.0601）、全体 WM 集団では 38.2%と 25.3%であった（両側 p = 0.0374）（Module 2.7.3［WM］Table 24）。

コホート 2 では、治験責任医師の総合判定による VGPR 又は CR の達成率は被験者全体で 30.8%であった（Module 2.7.3［WM］Table 25）。

治験責任医師による無増悪生存期間

コホート 1 では、PFS フォローアップ期間の中央値はイブルチニブ群で 49.3 カ月、ザヌブルチニブ群で 48.9 カ月であった。PFS 事象は合計で 52 事象観察され、イブルチニブ群で 31 事象（疾患進行が 24 事象、死亡が 7 事象）、ザヌブルチニブ群で 21 事象（それぞれ 18 事象と 3 事象）が生じた。PFS に関するイブルチニブ群とザヌブルチニブ群の層別化ハザード比（HR）は、被験者全体で 0.63（95% CI：0.36～1.10、記述的 p = 0.1063）、R/R 被験者で 0.52（95% CI：0.28～0.97、記述的 p = 0.0387）であった（Module 2.7.3［WM］Table 28）。PFS は、全体集団と TN 被験者ではいずれの投与群でも中央値に至らず、R/R 被験者ではザヌブルチニブ群で中央値に至らず、イブルチニブ群では 54.4 カ月であった。しかし、54 カ月後にリスクがあった被験者の数が少なかったため、PFS 中央値の推定は確定的ではない。

総合評価による 48 カ月時点での無事象率は、R/R 集団のイブルチニブ群とザヌブルチニブ群でそれぞれ 63.8%と 78.2%、全体集団でそれぞれ 67.3%と 78.3%であった（Module 2.7.3［WM］Table 28）。

コホート 2 の全体 WM 集団では PFS の中央値は 44.8 カ月であり、総合評価による 48 カ月時点の無事象率は 44.9%であった（Module 2.7.3［WM］Table 29）。

治験責任医師の判定による奏効までの期間

コホート 1 の全体集団では、総合評価による VGPR 又は CR までの時間の中央値はザヌブルチニブ群の方が短く、イブルチニブ群で 16.59 カ月、ザヌブルチニブ群で 8.34 カ月であった。大奏効及び全奏効までの期間は 2 つの投与群でほぼ同じであった（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.2.6）。

コホート 2 の結果もコホート 1 のザヌブルチニブ群の結果とほぼ同じであり、全体集団で VGPR 又は CR までの期間の中央値は 6.88 カ月、大奏効までの期間の中央値は 2.96 カ月であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.2.6）。

4.1.2.3.3. 主な探索的評価項目

***MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WHIM} サブ集団における奏効率（データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）**

最大 40%の WM 患者には CXCR4 の C 末端ドメインに関連する体細胞突然変異があり、この変異はほぼ常に MYD88 変異がある患者で生じる（García-Sanz R 2016; Treon et al 2015c; Treon et al 2018）。MYD88 と CXCR4 の両方に変異があると、イブルチニブによる治療を行っても転帰不良で、大奏効達成までの時間が長く、大奏効や VGPR が得られる割合は低い。更に、*MYD88*^{MUT} 患者に CXCR4 変異が存在すると MYD88 変異のみの被験者に比べ、イブルチニブ単剤療法でもイブルチニブ+リツキシマブ併用療法でも疾患進行が早く生じる（Treon et al 2020）。

BGB-3111-302 試験では、試験開始時に確立されたプラットフォームであったサンガー法で CXCR4 変異を解析したが、CXCR4 変異の解析には標準の試験法は存在していなかった。サンガー法は変異検出感度が低いため（10～15%）、文献的データと比べて CXCR4 変異の割合が低くなった可能性がある（文献的データでは 25～40%、本試験のサンガー法では 9.5%）。この問題に対処するために、ベースラインで採取した骨髄サンプルの残りを使用して、より感度の高い NGS アッセイ（PredicineCAR™, Predicine、米国。CXCR4 に関する感度は 0.25%）を行った。コホート 1 では 201 例中 190 例（94.5%）について、残ったサンプルを使用して試験を行うことができた。この結果、190 サンプルのうち 53 サンプル（27.9%。ザヌブルチニブ群で 33 サンプル、イブルチニブ群で 20 サンプル）にベースラインで *CXCR4*^{WHIM} 変異が存在することが明らかになった。CXCR4 変異がある被験者の割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者の方がイブルチニブを投与した被験者よりも CXCR4 変異を有する割合が高く（32.4% vs. 20.2%）、TN 被験者では R/R 被験者に比べ、このアンバランスがより顕著であった（TN 被験者のザヌブルチニブ群では 42.1%、イブルチニブ群では 5.6%、R/R 被験者ではそれぞれ 30.1%と 23.5%）（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.3.1.2 及び Table 30）。

CXCR4^{WHIM} を有する患者は VGPR/CR 率が低く、奏効までの期間が長く、DOR が短いと報告されている。2022 年 6 月 21 日のデータカットオフ時点での VGPR/CR 率は、*CXCR4*^{WT} 被験者でも *CXCR4*^{WHIM} 被験者でもザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高かった（*CXCR4*^{WT} 被験者のザヌブルチニブ群で 47.7%、イブルチニブ群で 30.6%；*CXCR4*^{WHIM} 被験者でそれぞれ 21.2%と 10.0%）（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.3.1.2）。

また、*CXCR4*^{WHIM} 被験者では MRR もザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高かったが（78.8% vs. 65.0%）、*CXCR4*^{WT} 被験者での MRR は 2 つの投与群間でほぼ同じであった（83.1% vs. 86.1%）。*CXCR4*^{WHIM} 被験者でも *CXCR4*^{WT} 被験者でもザヌブルチニブの方がイブルチニブより深い奏効が得られる傾向は、TN サブグループでも R/R サブグループでも一貫してみられた（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.3.1.2）。

全生存

コホート 1 で死亡した被験者は、ITT 解析対象集団で合計 33 例（イブルチニブ群で 19 例、ザヌブルチニブ群で 14 例）、R/R 解析対象集団で 28 例（それぞれ 18 例と 10 例）であった（Module 2.7.3［WM］Table 34）。

48 カ月時点での無事象率は、被験者全体のイブルチニブ群で 82.7%、ザヌブルチニブ群で 86.4%、R/R 被験者ではそれぞれ 80.8%と 87.0%であった（Module 2.7.3［WM］Table 34）。

コホート 2 では 5 例が死亡した。OS は被験者全体、TN 被験者、R/R 被験者で中央値に至らず、48 カ月時点での無事象率は被験者全体で 79.0%であった（Module 2.7.3［WM］Table 35）。

生活の質の評価の変化

コホート 1 における生活の質は、このコホートに組み入れた *MYD88*^{MUT} WM 被験者を対象として European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）及び EuroQol 5 Dimension questionnaire（EQ-5D）を使用して評価し、ザヌブルチニブとイブルチニブを比較した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点で、コホート 1 ではほとんどの生活の質（患者報告アウトカム）が両投与群で改善していた。最良総合効果が VGPR/CR であった被験者では、ザヌブルチニブ群の方がほとんどの項目について改善率が数値的に高く、特に 5-level EQ-5D Visual Analog Scale（EQ-5D-5L VAS）スコア、QLQ-C30 の全般健康状態及びサブスケールの食欲、疲労、身体機能及び役割機能、下痢、呼吸困難などで効果がみられた（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.3.5）。

BTK 阻害薬は QLQ-C30 の感情機能、認知機能、社会機能、便秘、財政的困難、悪心と嘔吐、疼痛、及び不眠のサブスケールに対しては、それほど著明な効果はなかった（Module 2.7.3［WM］Section 2.3.4.3.5）。

4.1.3. 補助的な有効性データの概要

この提出のための補助的な有効性データが BGB-3111-210 試験と BGB-3111-AU-003 試験から得られているため、以下に概要を示す。これらの試験の詳細は CSR を参照のこと。

4.1.3.1. BGB-3111-210 試験

BGB-3111-210 試験は、中国の治験実施施設で組み入れた R/R WM 患者を対象として、ザヌブルチニブの有効性及び安全性を評価することを目的とした単一群、多施設共同、第 2 相臨床試験であった。本試験の被験者には、3 年間にわたり 28 日のサイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日の時点で、中国の治験実施施設 10 カ所で 44 例を組み入れ、ザヌブルチニブを 1 回以上投与した（BGB-3111-210 CSR Section 10.1）。本試験では、R/R WM の中国人患者の治療薬としてザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回投与は有効であることが示された。

フォローアップ期間（中央値 33.0 カ月）後に、修正 Owen 基準に基づいた治験責任医師の判定によれば、69.8%（95% CI：53.87～82.82%）の被験者で迅速かつ持続的な大奏効が達成され、VGPR 又は CR 達成率は 32.6%であった（Module 2.7.3［WM］Table 37 及び Table 39）。これらの被験者は予後不良の傾向があったにもかかわらずザヌブルチニブが有効であったことに注意すべきである。45.5%は IPSS に基づいて高リスクであり、75%はベースライン時に貧血があり（ヘモグロビン 110 g/L 以下）、72.7%は髄外病変があり、4 分の 3 超（77.3%）は血清中 β2 ミクログロブリンが高値（3 mg/L 超）であった（Module 2.7.3［WM］Table 38）。

4.1.3.2. BGB-3111-AU-003 試験

BGB-3111-AU-003 試験は、B 細胞性腫瘍患者を対象としてザヌブルチニブの安全性及び PK を評価することを目的とした非盲検、反復投与、多施設共同、用量漸増（パート 1）及び用量拡大（パート 2）第 1/2 相臨床試験であった。本試験は、オーストラリア、ニュージーランド、イタリア、韓国、英国及び米国で行われた。パート 2 には TN 又は R/R の WM 患者が含まれていた。

2021 年 5 月 3 日の最終データベースロック日の時点で、WM 患者 78 例を組み入れ、治験薬を投与した。このうち R/R WM 被験者は 54 例、TN WM 被験者は 24 例であった（Module 2.7.3［WM］Section 2.5.1.3）。ほとんどの WM 被験者（約 95%）に開始用量として 160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回が投与された。この試験ではザヌブルチニブの投与（合計 1 日量 320 mg）は、WM の治療薬として有効であることが示された。

BGB-3111-AU-003 試験のフォローアップ（中央値 42.81 カ月）後に、R/R WM 被験者と TN WM 被験者で VGPR 又は CR を達成した割合はそれぞれ 51.0%（49 例中 25 例；95% CI：36.3～65.6%）と 37.5%（24 例中 9 例。95% CI：18.8～59.4%）であり、大奏効率はそれぞれ 79.6%（49 例中 39 例。95% CI：65.7～89.8%）と 87.5%（24 例中 21 例。95% CI：67.6～97.3%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 45）。

特に、IgA 分泌 LPL の被験者 1 例が試験に含まれており、この被験者では臨床像として、*MYD88*^{L265P} と *CXCR4*^{WT} の変異を伴う節外性病変、及び複数の再発歴があった。この被験者においてもザヌブルチニブの忍容性は良好で、迅速かつ持続的な反応がみられた。160 mg 1 日 2 回の投与は 44 カ月継続時点で続いており、節性病変と節外性病変は完全に消失し、IgA モノクローナルスパイクは検出されなくなった（Zamprogna et al 2022）。

4.1.4. 試験間での有効性の比較

上記の有効性の結果は、いずれの試験でも治療ラインにかかわりなくザヌブルチニブの奏効率は高いことを示している。

TN WM 患者では、海外試験でも日本での試験でも ORR は高かった。BGB-3111-111 試験では、IRC の判定による VGPR 又は CR 率は 15.4%（90% CI：2.8～41.0%）、MRR は 61.5%（90% CI：35.5～83.4%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 8）。BGB-3111-302 試験の主要解析では、コホート 1 のザヌブルチニブで IRC の判定による VGPR 又は CR 率は 26.3%（95% CI：9～51.2%）、MRR は 73.7%（95% CI：48.8～90.9%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 22）。

R/R WM 被験者でも、海外試験と日本人集団を対象とした試験で一貫した結果が得られた。BGB-3111-111 試験では、IRC の判定による VGPR 又は CR 率は 66.7%（90% CI：27.1～93.7%）、MRR は 83.3%（90% CI：41.8～99.1%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 8）。BGB-3111-302 試験の主要解析では、コホート 1 のザヌブルチニブ群で IRC の判定による VGPR 又は CR 率は 28.9%（95% CI：19.5～39.9%）、MRR は 78.3%（95% CI：67.9～86.6%）であった（Module 2.7.3［WM］Table 22）。

奏効率の CI はグローバルデータと日本で得たデータの間で重複しており、有効性の結果は一貫していることが示唆される。治験責任医師の判定による疾患反応、IRC の判定による PFS、治験責任医師の判定による PFS、DOR 及び OS などの他の評価項目も、ザヌブルチニブが WM の治療薬として効果的であることを一貫して示していた。

4.2. 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

Section 1.2 に記述したように、CLL/SLL 患者におけるザヌブルチニブの有効性は臨床試験 5 試験から得たデータで支持されている。以下の項では、各試験のデザイン、対象集団及び結果を要約する。詳細は、CLL/SLL における臨床的有効性の概要（Module 2.7.3）及び各 CSR に記載する。

試験の評価項目、有効性の目的及び奏効の定義（ORR など）が、5 試験間でわずかに異なる点は注意すべきことである。これらの特徴を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Table 1 及び Table 2 に提示する。ORR の結果は、各試験の治験実施計画書／SAP で使用した定義に基づいている。本文書の Section 4.2.5 で試験間の反応を比較しており、ORR は部分奏功（PR）以上の割合及びリンパ球増加症を伴う部分奏功（PR-L）以上の割合両方で解析した。

4.2.1. BGB-3111-111 試験（慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫被験者のみ）

BGB-3111-111 試験のデザイン及び主な結果を以下に要約する。デザインと結果の詳細についてはそれぞれ Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 1.2.2 と Section 2.2 を参照のこと。

4.2.1.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目

BGB-3111-111 試験のデザインと有効性の評価項目については Section 4.1.1.1 を参照のこと。

4.2.1.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で、CLL/SLL 被験者 17 例（TN が 14 例、R/R が 3 例）を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した。フォローアップ期間の中央値は 16.07 カ月（TN では 15.97 カ月、R/R では 17.68 カ月）であり、試験を中止した被験者はいなかった。ザヌブルチニブ投与を中止した被験者は、理由を疾患進行、有害事象、及び治験責任医師の判断として、各 1 例 TN 被験者で認めた（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.2.1）。

CLL/SLL 被験者の年齢中央値は 71.0 歳（TN が 67.5 歳、R/R が 76.0 歳）であり、ほとんどの被験者（TN では 85.7%、R/R では 100%）は ECOG PS スコアが 0 であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.2.2）。

CLL と SLL 別では、CLL 被験者 13 例（76.5%。TN が 11 例、R/R が 2 例）、SLL 被験者 4 例（23.5%。TN が 3 例、R/R が 1 例）を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した。最初の診断から試験組入れまでの時間の中央値は 3.3 年（TN では 3.16 年、R/R では 8.01 年）であり、CLL 被験者は約 40%が組入れ時に病期が進行しており（Rai 分類病期 III［15.4%］及び IV［23.1%］；Binet 病期分類 C［38.5%］）、SLL 被験者は全員が病期分類 III（25.0%）又は IV（75.0%）であった。約 3 分の 1（35.3%）の被験者の腫瘍細胞は免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）変異がなく、del(17p)を有する被験者はいなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.2.2）。

4.2.1.3. 有効性の結果

4.2.1.3.1. 主要評価項目：独立評価委員会の判定による全奏効率

CLL/SLL では、2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ時点までのフォローアップ期間の中央値は 16.07 カ月であった。IRC の判定による ORR（PR-L 以上を達成した被験者の割合）は、TN CLL/SLL 被験者で 100%（90% CI：80.7～100.0%）であり、R/R CLL/SLL 被験者では 3 例全員が PR を達成した。PR を達成した被験者及び PR-L を達成した被験者は、それぞれ 14 例（82.4%）と 3 例（17.6%）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 4）。

4.2.1.3.2. 主な副次的評価項目

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で、治験責任医師の判定による ORR（PR-L 以上を達成した被験者の割合）は CLL/SLL 被験者全体で 94.1%（90% CI：75.0～99.7%）、TN 被験者で 92.9%（90% CI：70.3～99.6%）、R/R 被験者では 100%（90% CI：36.8～100%）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 5）。

IRC の判定による全奏効（PR-L 以上）の期間及び PR 以上の期間は中央値には至らなかった（いずれも 95% CI：8.4～推定不能）。12 カ月時点で全奏効に関する無事象率は 87.5%（95% CI：38.7～98.1%）と推定された（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 6 及び Section 2.2.4.2.3）。

IRC の判定による全奏効までの時間の中央値は 2.79 カ月、PR 以上までの時間の中央値は 5.50 カ月であり、全奏効までの時間の中央値及び PR 以上までの時間の中央値は TN 被験者と R/R 被験者でほぼ同じであった（全奏効までの時間については 2.79 カ月 vs. 2.79 カ月、PR 以上までの時間については 5.45 カ月 vs. 5.59 カ月）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 7）。

IRC の判定による PFS フォローアップ期間の中央値は 11.2 カ月（TN では 11.2 カ月、R/R では 16.6 カ月）であり、この間 TN 被験者 1 例で疾患進行が生じた。PFS は TN CLL/SLL 被験者でも R/R CLL/SLL 被験者でも中央値に至らず、12 カ月時点での PFS 率は 88.9%（TN では 85.7%、R/R では 100%）と推定された（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 8 及び Section 2.2.4.2.5）。

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で死亡した CLL/SLL 被験者はいなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 9）。

4.2.2. BGB-3111-304 試験

BGB-3111-304 試験のデザイン及び主な結果を以下に要約する。デザインと結果の詳細についてはそれぞれ Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 1.2.3 と Section 2.3 を参照のこと。

4.2.2.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目

BGB-3111-304 試験は、TN CLL/SLL 患者を対象としてザヌブルチニブの有効性を評価し、B+R と比較することを目的とした海外、非盲検、複数コホート、無作為化第 3 相臨床試験であり、現在継

続中である。試験のデザイン作成時点での NCCN CLL/SLL 治療ガイドライン（NCCN 2017）では、B+R は FCR が選択肢でなく del(17p)/TP53 変異を持たない患者における標準治療であった。

本試験のコホート 1 には、del(17p)変異のない CLL/SLL 被験者 479 例、コホート 2 には CLL/SLL 被験者 111 例（del(17p)変異のある CLL/SLL 被験者 110 例と、中央検査で del(17p)変異が確認されずに誤ってコホート 2 に組み入れられた 1 例）を含めた。del(17p)変異のある患者集団では化学免疫療法は反応が乏しく適応とならないため、コホート 2 の被験者は無作為化せず、全員にザヌブルチニブを投与した。

本試験ではこの他にコホート 1a とコホート 3 の 2 コホートが含まれている。20[redacted] 年[redacted] 月に組入れが完了したコホート 1a（80 例）では del(17p)変異のない中国の患者を対象としてザヌブルチニブと B+R を比較し、評価した。コホート 3 については、2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ時点での主要解析でデータがまだ不十分であり、本提出資料の有効性又は安全性の解析には含めていない。

いずれのコホートでも、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回を経口投与した。B 群（コホート 1/1a）では、ベンダムスチン 90 mg/m^2/day を 6 サイクルにわたり、各サイクルの最初の 2 日間静脈内（IV）投与し、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1、500 mg/m^2 をサイクル 2～6 に IV 投与した。

コホート 1 では、年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）、Binet 病期分類（C vs. A 又は B）、IGHV の変異状態（変異あり vs. 変異なし）、及び地理的地域（北米 vs. 欧州 vs. アジア太平洋）を層別化因子として被験者を無作為化した。コホート 1a もコホート 1 と同様に層別化したが、コホート 1a では中国の治験実施施設のみで被験者を組み入れたため、地理的地域は層別化因子としなかった。

4.2.2.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性

4.2.2.2.1. コホート 1 における被験者の内訳及びベースライン時の特性

2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点で 479 例を無作為化した（ザヌブルチニブ A 群に 241 例、B+R B 群に 238 例）。このうち、12 例は無作為化したが治験薬は投与されず、内訳はザヌブルチニブ群が 1 例、B+R 群が 11 例であった。ザヌブルチニブ群では 34 例（14.1%）が治験薬投与を中止した（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.2.1）。

コホート 1 の ITT 解析対象集団では、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は全般的にザヌブルチニブ群と B+R 群（いずれも del[17p]を有しない）でバランスが取れていた。いずれの投与群でも、ほとんどの被験者（約 90%）は白人であり（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.1.1）、年齢中央値は 70.0 歳、ほとんどの被験者はベースライン時の ECOG PS スコアが 0 又は 1 であった（ザヌブルチニブ群で 93.7%、B+R 群で 91.6%）。

コホート 1 の ITT 解析対象集団では、病歴はザヌブルチニブ群と B+R 群で全般的にほぼ同じであり（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.2.1）、腫瘍の種類はほとんどの被験者が CLL であった（ザヌブルチニブ群で 221 例［91.7%］、B+R 群で 218 例［91.6%］）。最初の CLL/SLL の診断から

無作為化までの時間の中央値はザヌブルチニブ群が 31.28 カ月、B+R 群が 28.67 カ月であり、両投与群全体で約 85%の被験者が病期 B 又は C の CLL 又は SLL であった（BGB-3111-304 CSR Table 16）。

遺伝子変異状態はザヌブルチニブ群と B+R 群間でほぼ同じであり、del(17p)（0.8% vs. 0.0%）、IGHV 変異なし（51.9% vs. 50.8%）、del(11q)（17.8% vs. 19.3%）、TP53 変異（6.2% vs. 5.5%）、del(13q)（56.4% vs. 54.2%）、及び 12 トリソミー（18.7% vs. 20.6%）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.2.1）。del(17p)に関する割付の間違いにより、del(17p)のある被験者 2 例が誤ってコホート 1 に組み入れられた。これらの誤りは治験実施計画書からの重要な逸脱として報告され、これらの 2 例は ITT には含めたが Per-Protocol 解析対象集団からは除外した。

4.2.2.2.2. コホート 2 における被験者の内訳及びベースライン時の特性

コホート 2 の C 群では、2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点でザヌブルチニブを投与した被験者は 111 例、有効性が評価可能であった被験者は 110 例であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.2.2）。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、地理的地域を除いてはコホート 2 のザヌブルチニブ C 群（del(17p)あり）とコホート 1 のザヌブルチニブ A 群（del(17p)なし）で全般的にほぼ同じであった。C 群では A 群に比べ、アジア太平洋地域で組み入れた被験者が多かった（C 群 47 例［42.7%］ vs. A 群 33 例［13.7%］）。年齢の中央値はいずれの群でも 70.0 歳であったが、ザヌブルチニブ C 群は A 群に比べ 65～75 歳の被験者の割合がわずかに高かった（68 例［61.3%］ vs. 133 例［55.2%］）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.1.2）。

del(17p)変異状態を除いては、病歴はコホート 2 の ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ C 群とコホート 1 の ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ A 群の間で全般的にほぼ同じであった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.2.2）。

ザヌブルチニブ C 群の ITT 解析対象集団では、大半の被験者の腫瘍は CLL であり（100 例［90.1%］）、CLL/SLL の最初の診断から治験薬初回投与までの時間の中央値は 21.39 カ月であった。CLL 被験者の大半は病期 B 又は C であり（それぞれ 49.0%と 37.0%）、ザヌブルチニブ C 群の SLL 被験者は 9.9%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.2.2）。

C 群では遺伝子変異として del(17p)が 99.1%で報告され、1 例は治験実施施設の誤りのためコホート 2 に組み入れられた。本被験者は有効性の解析からは除外したが、安全性の解析には含めた。コホート 2 のザヌブルチニブ C 群では、IGHV 変異なし、del(11q)及び TP53 変異がそれぞれ 60.4%、33.3%及び 42.3%の被験者で報告された（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.3.2.2）。

4.2.2.3. 有効性の結果

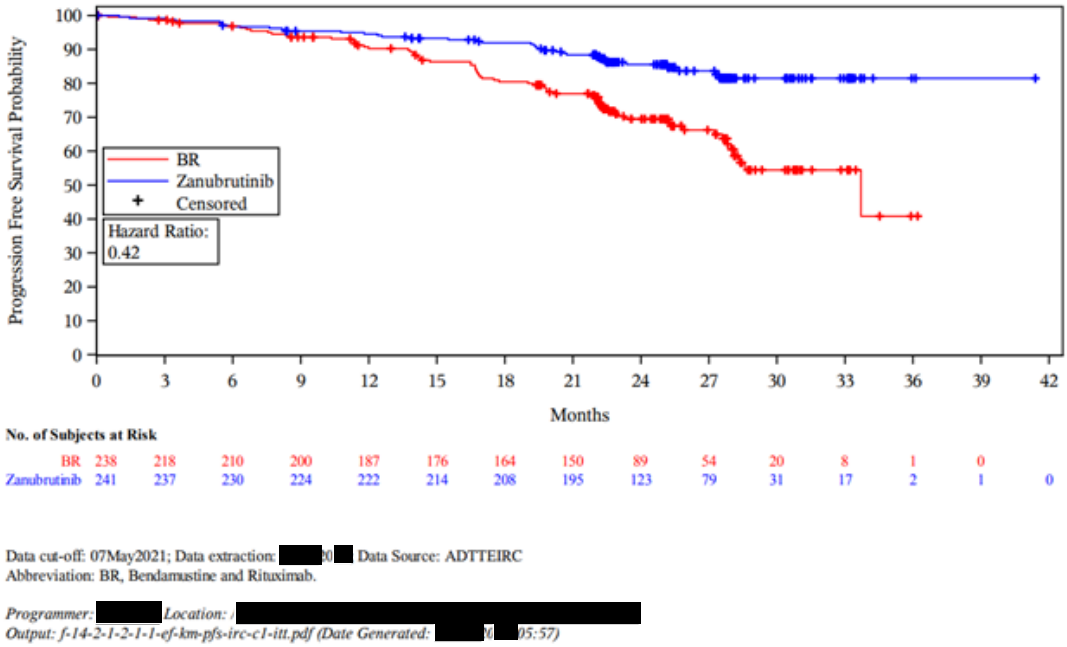
4.2.2.3.1. 主要評価項目：コホート 1 において独立評価委員会判定による無増悪生存期間

本試験における有効性の主要評価項目は、del(17p)変異のない被験者（コホート 1）において IRC の判定による PFS をザヌブルチニブ（A 群）と B+R（B 群）の間で比較することであった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.1）。

コホート 1 で 2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ時点でのフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ群で 25.1 カ月、B+R 群で 24.6 カ月であり、PFS はザヌブルチニブ群では中央値に至らず、B+R 群では 33.7 カ月（95% CI：28.1～推定不能）であった。コホート 1 で IRC の判定による PFS について、ザヌブルチニブは B+R に対して優越性を示し、片側 p<0.0001 で統計的にも有意であった。コホート 1 において IRC の判定による PFS を ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ A 群と B+R B 群の間で比較すると、HR は 0.42（95% CI：0.28～0.63）であった。全体でザヌブルチニブ A 群と B+R B 群における無事象率は、12 カ月時点でそれぞれ 94.5%と 90.2%、24 カ月時点でそれぞれ 85.5%と 69.5%、36 カ月時点でそれぞれ 81.5%と 40.8%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 11）。

IRC の判定による PFS のカプラン・マイヤー曲線を Figure 1 に示す。

Figure 1： BGB-3111-304 試験コホート 1：独立評価委員会の判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（Intent-to-treat 解析対象集団）



Source: Figure 7 of Module 2.7.3 (CLL-SLL).

4.2.2.3.2. 副次的評価項目

IRC の判定による全奏効率

コホート 1 において IRC の判定による ORR（PR-L 以上の割合と定義）は、ザヌブルチニブ A 群の方が B+R B 群よりも高く（94.6%［95% CI：91.0～97.1%］ vs. 85.3%［95% CI：80.1～89.5%］）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 12）、オッズ比は 3.162（95% CI：1.608～6.220；p = 0.0006）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.2.1.1）。

予想されるように、CR/不完全な骨髄回復を伴う完全奏効（CRi）率は B+R B 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった（15.1%［95% CI：10.8～20.3%］ vs. 6.6%［95% CI：3.8～10.6%］）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 12）。

PR 以上達成率は、ザヌブルチニブ A 群の方が B+R B 群よりも高く（93.4%［95% CI：89.4～96.2%］ vs. 85.3%［95% CI：80.1～89.5%］）、オッズ比は 2.526（95% CI：1.341～4.757）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 12）。

コホート 2（C 群）において、ザヌブルチニブによる ORR は 90.0%（95% CI：82.8～94.9%）、CR/CRi 率は 6.4%（95% CI：2.6～12.7%）、最良総合効果が PR 以上であった被験者は 88.2%（95% CI：80.6～93.6%）であり、ザヌブルチニブは del(17p) CLL/SLL 被験者において高い全奏効を示した（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 18）。

コホート 2 における IRC の判定による無増悪生存期間

コホート 2 においてザヌブルチニブを投与した del(17p) CLL/SLL 被験者では、フォローアップ期間の中央値は 27.9 カ月であったが、IRC の判定による PFS は中央値に至らず、コホート 2 の 12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 93.6%、88.9%及び 84.9%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 20 及び Section 2.3.5.2.2.3）。

奏効期間

コホート 1 における IRC の判定による奏効（PR-L 以上）期間を以下に要約する。

コホート 1 において、IRC の判定によるレスポンダーは、ザヌブルチニブ A 群で 241 例中 228 例（94.6%）、B+R B 群で 238 例中 203 例（85.3%）であった。これらのレスポンダーのうち、疾患進行又は死亡はザヌブルチニブ A 群で 27 例（疾患進行が 21 例、死亡が 6 例）、B+R B 群で 58 例（それぞれ 53 例と 5 例）に報告された。無事象率は、12 カ月時点ではザヌブルチニブ A 群と B+R B 群でそれぞれ 96.0%と 90.8%、24 カ月時点では 87.5%と 70.3%であり、フォローアップ期間の中央値はいずれの群でも 22.1 カ月であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 15 及び Section 2.3.5.2.1.4）。

コホート 1 における全生存

本提出資料では、**コホート 1** について、あらかじめ規定した OS に関する中間解析 2 回のうち 1 回目の解析結果を提示する。本試験は OS の差を検出する検出力はないため、コホート 1 の投与群

間で OS に関する統計的有意差が検出されることは期待されていない。また本試験のデザインでは、B 群で B+R が投与されている間に疾患進行した被験者はザヌブルチニブにクロスオーバーすることができた。そのため、本試験は無作為化試験であったが OS に関するベネフィットの差がみえにくくなり、偏りのない推定値を得ることはできない（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.2.1.6）。

2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ時点で、コホート 1 の両投与群ではフォローアップ期間はほぼ同じであり（ザヌブルチニブ群で 26.5 カ月、B+R 群で 25.1 カ月）、この間に報告された死亡はザヌブルチニブ群で 16 件（6.6%）、B+R 群で 14 件（5.9%）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 16）。OS はザヌブルチニブ群では中央値に至らず、B+R 群では 37.8 カ月であり、ほとんどの被験者がデータカットオフ日の時点で生存しており打ち切りとなった。

2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日の時点での、**コホート 1** の ITT 解析対象集団を対象とした**事前に規定された 5 年全生存の解析**を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Table 17 に要約した。

フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 43.9 カ月、B+R 群で 43.3 カ月であったが、死亡はザヌブルチニブ群で 26 例（10.8%）、B+R 群で 27 例（11.3%）に報告され、OS はいずれの群でも中央値に至らなかった。ザヌブルチニブと B+R の HR は 0.87（95% CI：0.50～1.48）、36 カ月無事象率はそれぞれ 90.7%と 90.4%であり、データカットオフ日の時点でほとんどの被験者が生存しており打ち切られた（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.2.1.6）。

コホート 1 における患者報告アウトカム

ザヌブルチニブ A 群は B+R B 群に比べ全体のアウトカムが良好であり、全般的健康状態（GHS）、身体機能や役割機能が改善し、疲労、悪心／嘔吐及び下痢の症状が減少するなど、患者報告アウトカムの主な評価項目についてベースラインからの平均変化に示されている（Study BGB-3111-304 CSR Section 11.4.1.2.7）。疼痛スコアは両群でほぼ同じであった。

4.2.2.3.3. 主な探索的評価項目

コホート 2 における全生存

2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点で 8 例（7.3%）の死亡が報告された。フォローアップ期間の中央値は 30.4 カ月であったが、OS は中央値に至らず、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点の無事象率はそれぞれ 96.4%、93.6%及び 90.7%であった。データカットオフ日の時点でほとんどの被験者が生存していたため、この時点で打ち切った（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.2.5.3.1）。

2022 年 10 月 31 日をデータカットオフ日として、**コホート 2** の安全性解析対象集団における **5 年全生存**を解析したところ、13 件（11.8%）の死亡が報告されていた。フォローアップ期間の中央値は 45.3 カ月であったが、OS は中央値に至らなかった。12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 96.4%、93.6%及び 92.7%であった。データカットオフ日の時点でほとんどの被験者が

生存していたため、この時点で打ち切った（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 22 及び Section 2.3.5.3.1）。

4.2.2.3.4. 腫瘍の種類別の有効性評価項目

コホート 1 の CLL 被験者と SLL 被験者について、IRC の判定による PFS のカプラン・マイヤー曲線を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Figure 14 に提示する。

CLL 被験者について IRC の判定による有効性の結果は全体集団の結果と一致しており、コホート 1 の CLL 被験者での ORR 及び PR 以上達成率はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高かった（ザヌブルチニブではそれぞれ 95.0%と 93.7%、B+R 群ではいずれも 84.4%）。PFS と DOR については、ザヌブルチニブ群ではいずれも中央値に至らなかったが、B+R 群の CLL 被験者ではそれぞれ 33.7 カ月と 30.6 カ月であった。36 カ月時点の生存率はザヌブルチニブ群で 91.6%、B+R 群で 92.9%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.4）。

SLL 被験者は数が少なかったが（コート 1 の各群で 20 例）、IRC の判定による ORR 及び PR 以上達成率はザヌブルチニブ群でいずれも 90.0%、B+R 群で 95.0%であった。SLL 被験者ではいずれの群でも PFS も DOR も中央値に至らず、死亡の記録はなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.3.5.4）。

4.2.3. BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験のデザイン及び主な結果を以下に要約する。デザインと結果の詳細についてはそれぞれ Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 1.2.4 と Section 2.4 を参照のこと。

4.2.3.1. 試験のデザイン及び有効性の評価項目

BGB-3111-305 試験は、米国、欧州、中国及びオーストラリア／ニュージーランドで R/R CLL/SLL 被験者 652 例（予定被験者数は 600 例）を組み入れてザヌブルチニブとイブルチニブを比較する海外、非盲検、無作為化第 3 相臨床試験であり、現在も継続中である。被験者は 1:1 の割合でザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回（A 群）とイブルチニブ 420 mg 1 日 1 回（B 群）に無作為化し、治験薬はいずれも経口投与した。無作為化時には、年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）、地理的地域（中国 vs. 中国以外）、難治性（難治性 vs. 非難治性）、及び del(17p)／TP53 変異状態（あり vs. なし）を層別化因子とした。

最初の 415 例を無作為化した後、約 12 カ月時点で中間解析を 1 回行う予定とした。この中間解析には ORR の非劣性評価を含め、非劣性基準に一致した場合には優越性を評価した。PFS 解析は ORR の優越性が認められた場合に行う計画とした。この中間解析のデータカットオフ日は 2020 年 12 月 31 日であった。以下に記述するほとんどの有効性データは、2021 年 12 月 1 日をカットオフ日として、無作為化した 652 例（ザヌブルチニブ群 327 例、イブルチニブ群 325 例）を含めた ITT 解析対象集団を中心としている。ORR の優越性が治験責任医師判定と IRC 判定の双方で確認されたこ

とから、PFS は検定手順の一部として 205 事象を認めたときに検討された。IRC の判定による PFS 及び治験責任医師の判定による PFS の最終解析は、2022 年 8 月 8 日をデータカットオフ日として 652 例の ITT 解析対象集団を対象として行った（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2）。以下に最終 PFS データも提示する。

試験の主要目的は、治験責任医師の判定による ORR に基づいてザヌブルチニブとイブルチニブの間で有効性を比較することであった。IRC の判定による ORR も解析した。試験の評価項目（ORR の定義を含む）を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Table 1 に要約する。試験には他にも複数の有効性評価項目及び患者報告による生活の質の評価を含めた。

悪性腫瘍に関する臨床試験では、OS の解析が有効性の明らかな尺度になりうる試験もあるが、CLL は自然経過が長く試験からの脱落や別の治療の開始など交絡因子の影響を受けやすいため、CLL を対象とした試験では OS は妥当な評価項目とはいえない。そのため、主要評価項目として ORR を選択した。

CLL/SLL に対しては効果的な併用療法レジメンが登場し、治療を必要としない間隔が長くなり、生存率（中央値）が高まって転帰が改善したため、OS ではなく PFS が臨床的に意味のある評価項目とされるようになった（Barr et al 2021; Burger et al 2020; Fischer et al 2016; Goede et al 2018）。

B 細胞受容体シグナル伝達及び／又は重要な生存経路を阻害する小分子阻害薬は CLL の治療に革命をもたらし、PFS も更に延長された。しかし PFS が長くなると、新規薬剤と既承認の小分子阻害薬とを比較して結果を得るために 5～7 年間若しくはそれ以上の臨床試験が必要となり、生命を救う可能性がある新しい治療薬の開発が遅れるため、このような比較は非現実的となった。

そのため、規制当局に対する申請では、ORR／客観的奏効率が評価項目として承認されるようになった。2021 年に FDA、カナダ保健省及び欧州医薬品庁（EMA）は、奏効率を評価項目としてイブルチニブと比較したとき有効性が少なくとも同等であり安全性が優れていることに基づいて、ザヌブルチニブを WM の治療薬として承認した。このように、最近新規の治療法が承認されて使用できるようになり PFS 期間も延長されたため、科学的及び臨床的に意味のある対照薬を使用した試験で ORR を承認に耐えうる評価項目として用いることは、非常に効果的な新しい治療法を効率的に開発、承認できるようになり、合理的と考えられる。

ORR は、無病生存期間（DFS）、PFS 及び OS などの臨床的に意味のある転帰と相関することが示されている。英国の Chronic Lymphocytic Leukaemia Forum は、患者を 1 年以上フォローアップしてデータを収集した。フォローアップ期間（中央値は 16 カ月）に 315 例から収集したデータでは、1 年無中断生存率は 73.7%、1 年の全生存率は 83.8%であった。この試験では 311 例について奏効の評価が可能であり、医師の判定に基づいて「レスポンダー」（85%）と「ノンレスポンダー」（14.5%）に分類された。1 年 DFS と OS は、レスポンダーの方がノンレスポンダーより統計的に良好であった（OS：90.2% vs. 46.7%, p<0.0001）（UK CLL Forum 2016）。米国のがんセンター9 カ所及び Connect® CLL Registry（米国の 199 施設、80%は地域の施設）でイブルチニブによる治療を受

けた CLL 患者を対象とした多施設共同、後ろ向きコホート試験では、奏効の深さと PFS の間の相関が示されている。治験責任医師の判定による奏効の深さ（CR vs. PR vs. PR-L vs. 疾患安定 vs. 疾患進行）は、PFS の長さと相関していた（Mato et al 2018）。

4.2.3.2. 被験者の内訳及びベースライン時の特性

本試験では合計 652 例を無作為化し、ザヌブルチニブ群は 327 例（CLL が 314 例、SLL が 13 例）、イブルチニブ群は 325 例（それぞれ 309 例と 16 例）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.2）。

全体として、ザヌブルチニブに割付けた被験者とイブルチニブに割付けた被験者のフォローアップ期間の中央値は、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点ではそれぞれ 24.34 カ月と 23.82 カ月、2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日の時点では 32.00 カ月と 27.89 カ月であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性（体細胞突然変異の状態を含む）は、性別を除き、ITT 解析対象集団の両群の間で全般的にバランスがとれていた。両群とも患者の多くは 65 歳以上であり（各群で 61.5%）、男性はザヌブルチニブ群で 65.1%、イブルチニブ群で 71.4%、白人はそれぞれ 79.8%と 83.1%、欧州の治験実施施設で無作為化された被験者は 60.6%と 58.8%、ECOG PS スコア 0 又は 1 の被験者は 97.9%と 96.0%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.3.1）。

ITT 解析対象集団において病歴は両群で全般的に同じであり、最初の診断から無作為化までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ群で 83.5 カ月、イブルチニブ群で 82.0 カ月であった。遺伝子変異状態も両投与群でほぼ同じであり、del(17p)はザヌブルチニブ群で 13.8%、イブルチニブ群で 15.4%、del(11q)はそれぞれ 27.8%と 27.1%、*TP53* 変異は 15.3%と 13.8%、*IGHV* 未変異は 73.1%と 73.5%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.3.3）。

4.2.3.3. 有効性の結果

本試験における ORR は、CLL 被験者に対しては 2008 年の慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（IWCLL）の改訂ガイドライン（Hallek et al 2008）及び投与と関連のあるリンパ球増加症に関する修正（Cheson et al 2012）、SLL 被験者に対しては NHL の Lugano 分類（Cheson et al 2014）を使用した治験責任医師の判定による PR 以上（すなわち CR/CRi + PR + 結節性 PR）の達成率と定義した。

4.2.3.3.1. 主要評価項目：治験責任医師の判定による全奏効率

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点における治験責任医師の判定による ORR（PR 以上を達成した被験者）を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Table 24 及び Section 2.4.5.1 に要約する。

試験は中間解析時点で主要評価項目を達成し（BGB-3111-305 CSR［31 December 2020］Section 11.4.1.1）、治験責任医師の判定による ORR について、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性（片側 $p<0.0001$）も優越性（両側 $p = 0.0006$）も統計的に有意であった。2021 年 12 月 1

日のデータカットオフ日の時点で、治験責任医師の判定による ORR は、ザヌブルチニブ群で 79.5%（95% CI：74.7～83.8%）、イブルチニブ群で 71.1%（95% CI：65.8～75.9%）とザヌブルチニブ群の方が高く（ITT 解析対象集団）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 24）、両群の奏効比は 1.12（95% CI：1.02～1.22）であった。

CR/CRi 率はザヌブルチニブ群で 4.9%、イブルチニブ群で 2.8%であり、最良総合効果が PR-L であった被験者の割合は、ザヌブルチニブで 9.8%、イブルチニブで 10.8%と両群でほぼ同じであった。

4.2.3.3.2. 主な副次的評価項目

IRC の判定による全奏効率

ORR に関しては、中間解析（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）でイブルチニブに対する非劣性、最終解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）で優越性が示され、非劣性に関してはあらかじめ定めた片側α = 0.005 に対し片側 p<0.0001、優越性に関してはあらかじめ定めた有意水準 = 0.0469 に対し両側 p = 0.0264 と、いずれも統計的に有意であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.1）。

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点で、IRC の判定による ORR はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より高く（80.4%［95% CI：75.7～84.6%］ vs. 72.9%［95% CI：67.7～77.7%］）、CR/CRi 率もザヌブルチニブの方が高く（4.0% vs. 2.5%）、最良総合効果が PR-L であった被験者の割合は両群でほぼ同じ（10.1% vs. 9.8%）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 25）。

無増悪生存期間

ITT 解析対象集団では、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点で、治験責任医師の判定による PFS の HR は 0.55（95% CI：0.39～0.76）で、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より良好な結果であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.2）。IRC の判定による PFS の HR はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群に対し 0.61 (95% CI：0.44～0.86) であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.3）。

イブルチニブに対しザヌブルチニブの ORR における優越性が IRC 判定でも治験責任医師判定でも示されたことから、PFS の非劣性、及び非劣性が示された場合には優越性が、205 事象を認めたときに検定手順の一部として評価された。205 事象が生じた後の PFS の最終解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）では、イブルチニブに対するザヌブルチニブの非劣性と優越性が治験責任医師の判定及び IRC の判定による PFS 双方で示され、非劣性に関しては両解析で片側 p<0.0001、優越性に関しては両解析で両側 p = 0.0024 といずれも統計的に有意であった。ITT 解析対象集団における治験責任医師の判定による PFS の HR は 0.65（95% CI：0.49～0.86）であった（Module 2.7.3［CLL-

SLL］Table 26 及び Section 2.4.5.2.2.1）。ITT 解析対象集団における IRC の判定による PFS の HR は 0.65（95% CI：0.49～0.86）であった（Module 2.7.3 ［CLL-SLL］Table 27 及び Section 2.4.5.2.3.1）。

詳細は Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 2.4.5.2 に記述する。

奏効期間

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日の時点で、治験責任医師の判定による DOR はザヌブルチニブを投与した被験者では中央値に至らず（フォローアップ期間の中央値は 22.2 カ月）、イブルチニブを投与した被験者では 33.9 カ月（フォローアップ期間の中央値は 19.4 カ月）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.4）。

DOR の結果は治験責任医師の判定と IRC の判定で一致しており、IRC の判定による DOR はザヌブルチニブを投与した被験者では中央値に至らず（フォローアップ期間の中央値は 22.3 カ月）、イブルチニブを投与した被験者では 33.9 カ月（フォローアップ期間の中央値は 21.7 カ月）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.5）。

全生存

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日の時点で OS はいずれの投与群でも中央値に至らず（フォローアップ期間の中央値はいずれの群でも約 33 カ月）、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群を比較すると、OS の HR は 0.76（95% CI：0.51～1.11）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.2.6）。

患者報告アウトカム

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日の時点では、ザヌブルチニブを投与した被験者ではイブルチニブ群に比べ患者報告アウトカムに基づく生活の質が大きく改善したと報告された。これらの中には GHS/Quality of Life（QoL）のスコア、EORTC QLQ-C30 のサブスケールである身体機能、疲労及び下痢などが含まれる（Study BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.8）。主な患者報告アウトカムについてベースラインからの平均変化を比較すると、疼痛を除いた主な評価項目のすべてについてザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より大きく改善し、疼痛の改善度は全般的に両群でほぼ同じであった。サイクル 13 までの EQ-5D-5L VAS のベースラインからの平均変化も、ザヌブルチニブ群の被験者の方がイブルチニブ群の被験者より一貫して大きく改善した。

4.2.3.3.3. 腫瘍の種類別の有効性の評価項目

CLL 被験者と SLL 被験者について IRC の判定による PFS のカプラン・マイヤー曲線を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Figure 20 に提示する。

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点で、IRC の判定による有効性の結果は、CLL 被験者と全体集団で一致しており、ORR についても PFS についてもザヌブルチニブの方がイブルチニブよ

りも優れており、死亡はザヌブルチニブを投与した被験者の方が少なかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.3）。

SLL 被験者は合計 29 例と数が限られていたが、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日の時点で、IRC の判定による ORR はザヌブルチニブ群で 92.3%、イブルチニブ群で 87.5%であり、IRC の判定による PFS の中央値はザヌブルチニブ群で 20.0 カ月、イブルチニブ群では中央値に至らず、IRC の判定による DOR の中央値はザヌブルチニブ群で 17.2 カ月、イブルチニブでは中央値に至らず、OS はいずれの群でも中央値に至らなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.4.5.3）。

4.2.4. 有効性の補助的なデータの要約

BGB-3111-AU-003 試験と BGB-3111-205 試験から本提出資料の補助的な有効性データが得られており、以下に要約する。これらの補助的な試験の詳細は CSR を参照のこと。

4.2.4.1. BGB-3111-AU-003 試験

本試験には CLL/SLL 被験者 125 例を組み入れた。フォローアップ期間の中央値は、R/R CLL/SLL 被験者 103 例で 40.44 カ月（範囲：5.3～71.5 カ月）、TN CLL/SLL 被験者 22 例で 50.87 カ月（範囲：11.1～65.3 カ月）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.5.1）。

治験責任医師の判定による ORR（PR-L 以上）を達成した被験者は、R/R CLL/SLL 被験者では 103 例中 97 例（94.2%［95% CI：87.8～97.8%］）と多く、PR 以上は 103 例中 93 例（90.3%［95% CI：82.9～95.2%］）であった。del(17p)変異のある被験者でも ORR は 13 例中 12 例（92.3%［95% CI：64.0～99.8%］）とほぼ同じであったが、PR 以上の割合は 13 例中 11 例（84.6%［95% CI：54.6～98.1%］）とやや低かった。TN CLL/SLL 被験者では、ORR（PR-L 以上）及び PR 以上を達成した被験者は 22 例（100.0%［いずれも 95% CI：84.6～100.0%］）であり、いずれも del(17p)変異状態による差はなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］ Section 2.5.4.1 及び BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.3.1）。

治験責任医師の判定による PFS の中央値は、R/R CLL/SLL 被験者（フォローアップ期間の中央値は 39.4 カ月）では 61.4 カ月（95% CI：50.4 カ月～評価不能）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.5.4.2.3）、TN CLL/SLL 被験者（フォローアップ期間の中央値は 49.4 カ月）では評価不能（95% CI：41.4 カ月～評価不能）であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.5.4.2.3）。

全体のフォローアップ期間の中央値は 48.9 カ月、範囲は 5.3～71.5 カ月であったが、R/R CLL/SLL 被験者でも TN CLL/SLL 被験者でも OS は中央値に至らなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.5.4.2.4）。

4.2.4.2. BGB-3111-205 試験

本試験では中国で R/R CLL/SLL 患者 91 例を組み入れ、ザヌブルチニブを投与した（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.6.1）。

IRC の判定による ORR（PR-L 以上）は 87.9%（95% CI：79.40～93.81%）であり、帰無仮説の 32%に対し p<0.0001 であった。帰無仮説の 32%は試験開始時のヒストリカルコントロールにおける ORR に基づいている（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.6.4.1）。PFS についてのフォローアップ期間の中央値は 34.5 カ月、範囲は 0.8～41.4 カ月であったが、IRC の判定による PFS は中央値に至らなかった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 2.6.4.2.2）。

4.2.5. 試験間での結果の比較

CLL/SLL 被験者を対象としたザヌブルチニブの試験 5 試験から得た有効性の主な評価項目の結果を Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 3.2 で比較する。これらの結果は、治療のラインにかかわらず、また高リスク因子である異常（del(17p)又は TP53 変異）の有無にかかわらずザヌブルチニブによる ORR は高いことを示している。

全奏効は、試験対象の薬剤が有する抗腫瘍効果が臨床的に有用であるか評価するための直接的な尺度である。BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験でみられた IRC の判定による全奏効を Table 5 に提示する。

これらの 3 試験すべてで、評価者（IRC 又は治験責任医師）、治療ライン、及びベースライン時の疾患特性にかかわらず、高い ORR がみられた。

BGB-3111-111 試験の TN CLL/SLL 被験者では、PR 以上を達成した被験者の割合は 78.6%で、BGB-3111-304 試験における割合よりも低かったが、これは被験者数が少なくフォローアップ期間も短かったためと考えられる。BGB-3111-304 試験では、PR 以上を達成した被験者はザヌブルチニブ A 群とザヌブルチニブ C 群でそれぞれ 93.4%と 88.2%と高かったのに対し、B+R B 群では 85.3%であった。BGB-3111-305 試験では、R/R CLL/SLL で PR 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 80.4%、イブルチニブ B 群で 72.9%であった（Table 5 及び Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.1.1）。

最初に PR 以上になるまでの時間の中央値は、BGB-3111-111 試験で 5.45 カ月、BGB-3111-304 試験のザヌブルチニブ A 群で 2.89 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 2.86 カ月、B+R B 群で 2.89 カ月、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ A 群で 5.52 カ月、イブルチニブ B 群で 5.62 カ月であった（Table 5 及び Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.1.1）。

PR-L 以上を達成した被験者は、BGB-3111-111 試験で全 TN 被験者、BGB-3111-304 試験のザヌブルチニブ A 群で 94.6%、ザヌブルチニブ C 群で 90.0%、B+R B 群で 85.3%、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ A 群で 90.5%、イブルチニブ B 群で 82.8%であった（Table 5 及び Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.1.1）。

BGB-3111-304 試験と BGB-3111-305 試験では、PR 以上の達成率は治験責任医師の判定と IRC の判定でほぼ同じであり（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 39）、BGB-3111-111 試験では、治験責任医師の判定による全奏効は IRC による全奏効よりやや低かった。BGB-3111-304 試験では、PR 以上を

達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 95.9%、ザヌブルチニブ C 群で 95.5%、B+R B 群で 88.7%であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 39）。BGB-3111-305 試験では PR 以上を達成した被験者の割合が試験の主要評価項目であり、ザヌブルチニブ A 群で 79.5%、イブルチニブ B 群で 71.1%であった（優越性の両側 p = 0.0133）（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 24）。BGB-3111-111 試験では、PR 以上を達成した被験者の割合は 64.3%と、フォローアップ期間が短かったため BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ群よりも低かった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.1.2）。

R/R CLL/SLL 被験者では、BGB-3111-305 試験と比べフォローアップ期間が長い試験（BGB-3111-AU-003 試験と BGB-3111-205 試験）の方が CR を達成した率が高かった。BTK 阻害薬に対する反応は経時的に深くなるため、この結果は予想された結果である。PR 以上を達成した R/R 被験者の割合は、81.5%（R/R 被験者全体）、79.5%（BGB-3111-305 試験）、90.9%（BGB-3111-AU-003 試験）及び 78.0%（BGB-3111-205 試験）であった。PR 以上となるまでの時間の中央値は、R/R 被験者全体、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-205 試験でほぼ同じであり、約 5.5 カ月であった（Module 2.7.3［CLL-SLL］Table 40）。

PFS（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.2.1 及び Section 3.2.2.2）、DOR（Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.3）及び OS (Module 2.7.3［CLL-SLL］Section 3.2.4）などの他の評価項目の結果も、ザヌブルチニブが CLL/SLL の治療薬として一貫して有効であることを示している。

Module 2.7.3（CLL-SLL］の Section 3.3 に記述するように、del(17p)変異のみを有する被験者や del(17p)及び TP53 変異を有する被験者など高リスクの特徴がある被験者でもザヌブルチニブは深く、また持続的な効果を示した。この結果は TN 被験者でも R/R 被験者でも明らかであり、新たな抗がん治療開始で打ち切っても打ち切らなくても結果は一貫していた。

Table 5： 独立評価委員会による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験）（Intent-to-Treat／有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Best Overall Response, n (%)						
Complete Response (CR)	0 (0.0)	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)	13 (4.0)	8 (2.5)
Complete Response w/incomplete bone marrow recovery (CRi)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodular Partial Response (nPR)	0 (0.0)	3 (1.2)	14 (5.9)	2 (1.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	11 (78.6)	206 (85.5)	153 (64.3)	88 (80.0)	249 (76.1)	229 (70.5)
Partial Response w/lymphocytosis (PR-L)	3 (21.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	33 (10.1)	32 (9.8)
Stable Disease	0 (0.0)	7 (2.9)	14 (5.9)	11 (10.0)	18 (5.5)	35 (10.8)
Non-Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	7 (2.2)
Unknown [b]	0 (0.0)	4 (1.7)	20 (8.4)	0 (0.0)	8 (2.4)	14 (4.3)
Rate of PR or Higher (CR+CRi+nPR+PR), n (%)	11 (78.6)	225 (93.4)	203 (85.3)	97 (88.2)	263 (80.4)	237 (72.9)
(95% CI) [c]	(49.2, 95.3)	(89.4, 96.2)	(80.1, 89.5)	(80.6, 93.6)	(75.7, 84.6)	(67.7, 77.7)
Time to First PR or Higher (Months)						
N	11	225	203	97	263	237
Mean (SD)	4.543 (1.8051)	3.379 (1.5232)	3.112 (0.9439)	3.607 (2.2544)	5.742 (3.5177)	6.591 (3.6859)
Median	5.454	2.891	2.891	2.858	5.520	5.618
Min, Max	2.76, 8.15	1.77, 14.16	1.94, 11.14	1.91, 13.90	2.56, 22.11	2.33, 19.81
Rate of CR or CRi, n (%)	0 (0.0)	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)	13 (4.0)	8 (2.5)
(95% CI) [c]	(0.0, 23.2)	(3.8, 10.6)	(10.8, 20.3)	(2.6, 12.7)	(2.1, 6.7)	(1.1, 4.8)
Rate of PR-L or Higher (PR-L + PR or Higher), n (%)	14 (100.0)	228 (94.6)	203 (85.3)	99 (90.0)	296 (90.5)	269 (82.8)
(95% CI) [c]	(76.8, 100.0)	(91.0, 97.1)	(80.1, 89.5)	(82.8, 94.9)	(86.8, 93.5)	(78.2, 86.7)

Source: Table 38 in Module 2.7.3 (CLL-SLL). Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviation: CI, confidence interval.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Unknown included a best overall response of Not Evaluable as well as patients with no assessments prior to the data cutoff date or new CLL/SLL therapy.
[c] Clopper-Pearson confidence interval.
[redacted].rtf

4.3. 有効性の結論

4.3.1. 原発性マクログロブリン血症患者における有効性

WM では、疾患の病的状態と死亡率の多くが IgM の過剰産生に直接関連している。WM の治療の目標は、IgM の直接的影響を最小化するために IgM を迅速かつ深く持続的に低減させることである。

日本で行われた第 1/2 相臨床試験である BGB-3111-111 試験、海外第 3 相臨床試験である BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-201 試験から得たデータは、治療ラインにも MYD88 や CXCR4 の変異状態にもかかわらず、ザヌブルチニブが WM の治療薬として明らかな有効性があることを示している。ザヌブルチニブの投与によって IgM がより深く、かつ持続的に低減し、ORR、大奏効率及び VGPR 率が高く、健康関連の生活の質が改善して症状が消失し、効果の質と PFS はイブルチニブに比べて改善する傾向がみられた。

本提出資料に記載され、TN WM 患者と R/R WM 患者に対する臨床的ベネフィットを支持する主な有効性のデータを以下に提示する。

ザヌブルチニブによる奏効率

BGB-3111-302 試験の主要有効性解析時点（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）で、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群における IRC の判定による ORR（小奏効以上）（94.1% vs. 92.9%）及び MRR（PR 以上）（77.5% vs. 77.8%）はほぼ同じであった。ITT 解析対象集団全体では、コホート 1 における IRC の判定による VGPR 又は CR の達成率はザヌブルチニブ群で 28.4%、イブルチニブ群で 19.2%であった（両側 p 値 = 0.0921）。優越性については統計的有意に達しなかったが、数値的にはザヌブルチニブの方がイブルチニブよりも良好な傾向を示し、有効性の副次的評価項目でも方向が一致した差がみられたことで臨床的意義が支持された。実際、治験責任医師による判定では、VGPR 又は CR の達成率はザヌブルチニブの方がイブルチニブより良好であり、両側記述 p 値は 0.05 未満（p = 0.0437）であった（Module 2.7.3 ［WM］Section 6）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロックでの追加フォローアップでは、治験責任医師の判定による奏効についてザヌブルチニブとイブルチニブの違いは更に大きくなった。ORR と MRR はほぼ同じ（それぞれ 95.1% vs. 93.9%と 82.4% vs. 80.8%）であったが、VGPR 又は CR の達成率はザヌブルチニブの方が高かった（38.2% vs. 25.3%；p = 0.0374）。同様の傾向が R/R 集団（ORR は 94.0% vs. 95.1%、MRR は 80.7% vs. 82.7%、VGPR 又は CR の達成率は 38.6% vs. 25.9%［p = 0.0601］）や TN 集団（ORR は 100% vs. 88.9%、MRR は 89.5% vs. 72.2%、VGPR 又は CR の達成率は 36.8% vs. 22.2%）でもみられた（Module 2.7.3 ［WM］Section 6）。

2022 年 6 月 21 日のデータカットオフ時点で、*CXCR4*^{WT} 被験者でも *CXCR4*^{WHIM} 被験者でも、VGPR/CR 率はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高かった（*CXCR4*^{WT} 被験者で 47.7% vs. 30.6%、*CXCR4*^{WHIM} 被験者で 21.2% vs. 10.0%）。MRR については、*CXCR4*^{WHIM} 被験者ではザヌ

ブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高く（78.8% vs. 65.0%）、*CXCR4*^{WT} 被験者ではほぼ同じであった（ザヌブルチニブ 83.1% vs. イブルチニブ 86.1%）。*CXCR4*^{WHIM} 被験者でも *CXCR4*^{WT} 被験者でもザヌブルチニブの方がイブルチニブより深い効果を得られる傾向は、TN サブグループでも R/R サブグループでも一貫して観察された（Module 2.7.3 ［WM］Section 2.3.4.3.1.2）。

BGB-3111-111 試験では、2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日の時点で、IRC の判定による ORR（小奏効以上）は、被験者全体、TN WM 被験者及び R/R WM 被験者でそれぞれ 94.7%（90% CI：77.4～ 99.7%）、92.3%（90% CI：68.4～99.6%）及び 100%（90% CI：60.7～100%）であった。BGB-3111-111 試験から得たデータは、1 日合計量 320 mg を投与したときに、ザヌブルチニブの上記のプロファイルが日本人集団でも類似していることを支持する。TN WM 被験者と WM 被験者全体における ORR は、あらかじめ定義したヒストリカルコントロールである 52%に対して統計的有意差を示し、片側 p は TN WM 被験者で 0.0026、WM 被験者全体で<0.0001 であった。

各試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-210 試験）から得たデータを統合して解析すると、TN WM 被験者（61 例）と WM 被験者全体（263 例）における ORR はそれぞれ 98.4%と 91.3%、MRR は 82.0%と 77.6%、VGPR 又は CR の達成率は 29.5%と 38.4%であった（Module 2.7.3 ［WM］Table 52 and Table 57）。

IgM の低減

IgM 産生に伴う病的状態には、症候性過粘稠度症候群、IgM ニューロパチー、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、後天性フォンウィルブランド病、及びまれではあるが、抗リン脂質抗体症候群による腎不全や血栓症などがある。そのため、上記のように VGPR/CR が達成されるとそれに相関して臨床的ベネフィットが改善するが、IgM の大きな低減を持続的に行い、より長期間この低減を維持すれば、期間を問わず分類分けによる腫瘍反応（90%以上でカットオフした VGPR など）よりも更に大きな臨床的ベネフィットが得られる。ザヌブルチニブによる IgM 低減はより大きく、より持続的であった。2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ時点での主要解析では、IgM のベースラインからの低減（対数スケール）は反復測定混合モデルでも（p = 0.0314）AUC のノンパラメトリック比較でも（p = 0.0370）、ザヌブルチニブ群の方が大きかった。結果は R/R 解析対象集団で一貫しており、その後のフォローアップ期間でも持続していた。したがって、ザヌブルチニブの方がより迅速、かつ持続的に IgM を低減させて臨床症状を緩和し、WM におけるザヌブルチニブの明らかな臨床的ベネフィットを示している。

効果の持続性 - 臨床的ベネフィットの裏付けとなる DOR 及び PFS

ザヌブルチニブ投与の効果は、4 試験全体で持続的であった。BGB-3111-302 試験での無事象率はイブルチニブ群とザヌブルチニブ群の大奏効を達成した被験者全体で 90%超であった。コホート 1 では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の最終データベースロック日の時点で、総合評価による VGPR 又は CR、及び大奏効の期間は、イブルチニブを投与した R/R 被験者（大奏効期間の中央値は 53.5 カ月）を除いて、治験薬が奏効した被験者全体又は R/R 被験者で中央値に至らなかった。

BGB-3111-111 試験での奏効は持続的で、IRC の判定による全奏効について、WM 被験者全体で 12 カ月時点での無事象率は 93.3%と推定され、DOR は中央値に至らなかった。全奏効を達成した 18 例中、進行が生じた被験者は 1 例のみであった。治験責任医師の判定によれば、全奏効について 12 カ月時点での無事象率は、TN WM 被験者でも R/R WM 被験者でも 100%と推定された。全奏効の期間は中央値に至らなかった。全奏効が達成された 18 例中、治験責任医師の判定による進行又は死亡が生じた被験者はいなかった。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-210 試験の各試験に組み入れた被験者全体では、全 WM 群の全試験のフォローアップ期間（中央値は 34.1 カ月）で、VGPR 又は CR を達成した被験者の 24 カ月時点と 48 カ月時点の無事象率はそれぞれ 81.4%と 69.3%であった。BGB-3111-302 試験は、PFS の有意差を示す検出力は設定されていないが、指標となるランドマーク解析による 48 カ月時点の無増悪率はザヌブルチニブの方がイブルチニブよりも良好な傾向を示した。48 カ月時点の PFS に関する無事象率をザヌブルチニブとイブルチニブで比較すると、R/R 集団でそれぞれ 78.2%と 63.8%、全体集団で 78.3%と 67.3%であった（Module 2.7.3［WM］Table 28）。更に failure-free survival もザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも良好な傾向であった（Module 2.7.3［WM］Figure 16 及び Figure 17）。BGB-3111-111 試験では、IRC の判定による PFS のフォローアップ期間の中央値は 13.8 カ月（TN で 13.8 カ月、R/R で 14.3 カ月）であったが、進行がみられたのは TN WM 被験者 1 例（5.3%）のみで、死亡した被験者はいなかった。IRC の判定による PFS は中央値に至らず（TN 及び R/R）、12 カ月時点での PFS 率は 93.8%（TN で 90.9%、R/R で 100%）と推定された（Module 2.7.3［WM］Table 12）。

全 WM 群では（263 例）、PFS についてのフォローアップ期間の中央値は 46.6 カ月であり、24 カ月時点と 48 カ月時点での PFS 無事象率はそれぞれ 78.7%と 66.9%と推定された。PFS は *MYD88*^{MUT} 集団（フォローアップ期間の中央値は 46.0 カ月。範囲は 0.0～69.0 カ月）では中央値に至らなかったが、*MYD88*^{WT} 集団（フォローアップ期間の中央値は 47.9 カ月。範囲は 1.0～71.6 カ月）では 45.8 カ月であった。予想されるように、24 カ月時点と 48 カ月時点での推定無事象率は、*MYD88*^{MUT} の方が *MYD88*^{WT} よりも高かった。

総合すると、本申請で示す有効性の結果は、ザヌブルチニブは WM の治療として明らかな臨床的なベネフィットがあることを示しており、WM の日本人患者集団に対するザヌブルチニブの使用を支持するものである。

4.3.2. 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者における有効性

CLL/SLL などの血液系悪性疾患では、BTK の高い占有率はより深く持続的な寛解につながる可能性が最大限に高まるという仮説がある（Tam et al 2019）。この仮説は、ザヌブルチニブを投与された CLL/SLL 被験者において確認された。BGB-3111-304 試験でも BGB-3111-305 試験でも、ザヌブルチニブは対照薬（それぞれ B+R とイブルチニブ）と比べ ORR 及び PFS の点で優れており、del(17p)や TP53 変異などのサブグループを含むサブグループ全体で明らかな臨床的ベネフィットがみられ

た。これらのデータは、BGB-3111-205 試験でザヌブルチニブを投与した中国の高リスク R/R 被験者、及び BGB-3111-AU-003 試験の TN CLL/SLL 被験者と R/R CLL/SLL 被験者から得た長期データによっても支持される。日本人患者を対象とした BGB-3111-111 試験の結果も、CLL/SLL 被験者におけるザヌブルチニブの有効性プロファイルと一致していた。

特に、BGB-3111-304 試験の被験者集団には FCR 療法が適さない被験者（65 歳以上。18～64 歳の場合には Cumulative Illness Rating Scale［CIRS］スコア 6 超、CrCL 70 mL/min 未満、又は直近 2 年以内に重度の感染症又は複数の感染症の既往があるのうち 1 項目以上に該当）も含まれていた。組み入れた患者集団が TN CLL 患者全体を代表するわけではないが、BGB-3111-304 試験から得た有効性データ及び安全性データは、年齢、併存疾患、又は細胞遺伝学的特徴にかかわらず、すべての TN 患者に適用できる：

- CLL/SLL に対するザヌブルチニブの投与レジメン及び頻度は、患者の年齢、併存疾患、又は治療ラインにかかわらず同じである。これまでに得られている臨床薬理データ及びバイオマーカーデータは、年齢又は併存疾患とは関係なく曝露量が一定であることを示唆している。安全性プロファイル及び有効性プロファイルにて予測される違いによって、医学的に健康状態が良い又は不良である患者に対して用量を調整する必要はない。健康状態が良い集団は併存疾患が少ないと予想されるため、ザヌブルチニブの投与中断や用量調整の頻度は少ないと予想される。最後に、年齢、患者の健康状態又は細胞遺伝学的特徴に関係なく CLL/SLL における臨床的活性の評価には同じ評価項目が使用されており、BGB-3111-304 試験の結果はベースライン時の人口統計学的特性に関係なく、すべての TN CLL/SLL 患者に適用可能であることを示している。
- ECOG1912 試験では、del(17p)がなく 70 歳未満の TN CLL 患者集団では、有効性はイブルチニブとリツキシマブ併用の方が FCR よりも優れていることが示された。延長フォローアップ解析では（フォローアップ期間の中央値は 70 カ月）、イブルチニブ-リツキシマブ療法は FCR に比べ、PFS の結果も OS の結果も良好であった（それぞれ HR = 0.37［p<0.001］と HR = 0.47［p = 0.018］）（Shanafelt et al 2022）。ECOG1912 試験の被験者の年齢中央値は BGB-3111-304 試験よりも低いが、全被験者のうち 40.6%が 60～70 歳で、97.7%は ECOG PS スコア 0 又は 1 であった。BGB-3111-304 試験では、全被験者のうち 75.8%は 75 歳未満、92.7%は ECOG PS スコアが 0 又は 1 であった（BGB-3111-304 CSR Table 14）。BGB-3111-304 試験で被験者を 65 歳未満と 65 歳以上に分けてサブグループ解析したところ、ザヌブルチニブの方が B+R よりも優れており、高リスクサブグループの解析でも同様にザヌブルチニブの方が B+R よりも優れていた。高リスクサブグループには、巨大腫瘍病変（LDi 5 cm 以上と定義）、IGHV 無変異、及び del(11q)などの被験者が含まれる（HR はそれぞれ 0.52［95% CI：0.27～0.97］、0.24［95% CI：0.13～0.43］及び 0.21［95% CI：0.09～0.50］）（BGB-3111-304 CSR Table 14.2.1.5.1）。

- 更に、65 歳以上の TN CLL 被験者を対象として B+R とイブルチニブ±リツキシマブを比較した AO41202 試験で示されたように、BTK 阻害薬単剤療法に抗 CD20 療法を追加しても、追加しない場合に比べて効果が大幅に改善されるとは考えにくい（Woyach et al 2018）。

- German CLL Study Group（GCLLSG）の CLL10 試験から得られているデータは、若年患者では FCR は BR に比べて PFS の結果が良好であるが、65 歳以上の患者ではいずれのレジメンでも転帰はほとんど同じで、B+R の方が毒性が弱いことを示している。更に、FCR は重度の好中球減少症及び感染症の発現率の上昇と関連する（Eichhorst et al 2016）。

- 最も重要なことであるが、CLL において BTK 阻害薬クラスの安全性プロファイル及び有効性プロファイルは確立されており、TN CLL の管理として NCCN（NCCN 2023）ガイドライン及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドライン（Eichhorst et al 2021）に含まれている。CLL 患者では年齢（高齢患者と若年患者）及び健康状態（良 vs. 不良）は、化学療法を含むレジメンの選択で意味がある可能性があるが、BTK 阻害薬に関しては、年齢や健康状態にかかわらず同じ標的療法が好ましいレジメンとして記載されていることから、これらの区別は重要ではないと考えられる。更に、イブルチニブは 65 歳超の患者では一部の有害事象発現率を上昇させると報告されているが、PK プロファイルは年齢にかかわらず一定で、高齢患者でも用量の調節は必要ない（Imbruvica [ibrutinib] Canadian product monograph 2021; Imbruvica [ibrutinib] EU summary of product characteristics 2020）。アカラブルチニブの安全性プロファイルと有効性プロファイルは 65 歳以上の患者でも違いはなく、イブルチニブと同様に高齢患者でも用量の調整は必要ない（Calquence [acalabrutinib] Canadian product monograph 2019; Calquence [acalabrutinib] EU summary of product characteristics 2021）。BGB-3111-304 試験から得た安全性データと有効性データ、BGB-3111-305 試験から得た安全性データ、及びザヌブルチニブとその他の BTK 阻害薬について既に確立されている安全性プロファイルと有効性プロファイル（Brukinsa [zanubrutinib] Canadian product monograph 2021; Brukinsa [zanubrutinib] EU summary of product characteristics 2021）から、TN CLL/SLL 患者集団では、年齢によって患者を区別して治療を選択する意味はないことが示唆される。すなわち BGB-3111-304 試験から得たザヌブルチニブの有効性データと安全性データは、TN CLL 患者集団全体に適応可能なはずである。

全体的に、CLL/SLL 治療薬としてのザヌブルチニブの臨床的ベネフィットは日本での試験及び海外試験から得た有効性の結果から明らかであり、CLL/SLL の日本人患者集団に対してザヌブルチニブを治療薬として使用することが支持される。

5. 安全性の概括評価

Section 1.2 及び Table 1 に記述するように、ザヌブルチニブの安全性プロファイルは、臨床試験 11 試験に組み入れた WM/LPL、CLL/SLL 又はその他の B 細胞性腫瘍患者 1,603 例から得た。

ザヌブルチニブと他剤の併用療法を使用した試験及び健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（種々の程度の肝障害を有する被験者を対象とした BGB-3111-107 試験を含む）から得た安全性データは、統合解析に含めていない。これらのデータは Module 2.7.2 の Section 2 に要約する。

5.1. 安全性データの統合

本文書に含めた臨床試験 11 試験には、B 細胞性腫瘍を対象としたザヌブルチニブ単剤療法の試験が含まれている（併用療法試験及び被験者が少数である試験やデータがまだ完全ではない試験は除外している）。

ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与又は 320 mg を 1 日 1 回経口投与した被験者のみを含めた。クロスオーバーした被験者（対照薬群からザヌブルチニブ群にクロスオーバーした被験者と定義）は「全ザヌブルチニブ群」には含まれていない。BGB-3111-304 試験で B+R 群からザヌブルチニブ群にクロスオーバーした被験者については、「B+R 群」として要約し、BGB-3111-302 試験と BGB-3111-305 試験でイブルチニブ群からザヌブルチニブ群にクロスオーバーした被験者は「イブルチニブ群」として要約した。

以下の各項では、以下の 8 被験者サブセットに従って安全性データをカテゴリー化した：**BGB-3111-302 試験コホート 1**、**全 WM 群**、**BGB-3111-304 試験**、**BGB-3111-305 試験**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**、**BGB-3111-111 試験**、**及び全ザヌブルチニブ群**。

5.2. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

統合安全性解析に含めた被験者のほとんど（93.4%）には、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回が投与されており（1,498 例）、320 mg 1 日 1 回に割付けられた被験者は 105 例であった。治験薬が投与された被験者数、期間及び用量は Module 2.7.4 の Table 3 に要約する。

BGB-3111-302 試験コホート 1 では、曝露期間の中央値は 50.27 カ月であり、80 例（79.2%）は 24 カ月以上、64 例（63.4%）は 48 カ月以上であった。相対用量強度（RDI）の中央値は 97.92%（範囲：26.1～100.0%）であった。18 例（17.8%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 17 例（16.8%）であった。

全 WM 群では、曝露期間の中央値は 49.22 カ月であり、180 例（66.7%）は 24 カ月以上、144 例（53.3%）は 48 カ月以上であった。RDI 中央値は 98.38%（範囲：21.2～100.1%）であった。37 例（13.7%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 29 例（10.7%）であった。

BGB-3111-304 試験での曝露期間中央値は 43.47 カ月であり、336 例（85.9%）は 24 カ月以上、81 例（20.7%）は 48 カ月以上であった。RDI 中央値は 97.32%（範囲：34.5～104.8%）であった。90 例（23.0%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 57 例（14.6%）であった。

BGB-3111-305 試験での曝露期間中央値は 28.42 カ月であり、208 例（64.2%）は 24 カ月以上、53 例（16.4%）は 36 カ月以上であった。RDI 中央値は 98.68%（範囲：40.4～101.7%）であった。52 例（16.0%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 36 例（11.1%）であった。

全 R/R CLL/SLL 群での曝露期間中央値は 33.13 カ月であり、362 例（68.6%）は 24 カ月以上、120 例（22.7%）は 48 カ月以上であった。RDI 中央値は 98.85%（範囲：14.6～101.7%）であった。81 例（15.3%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 57 例（10.8%）であった。

全 CLL/SLL 群での曝露期間中央値は 36.80 カ月であり、718 例（75.2%）は 24 カ月以上、217 例（22.7%）は 48 カ月以上であった。RDI 中央値は 98.32%（範囲：14.6～104.8%）であった。173 例（18.1%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 116 例（12.1%）であった。

BGB-3111-111 試験での曝露期間中央値は 13.11 カ月であり、30 例（56.6%）は 12 カ月以上、2 例（3.8%）は 24 カ月以上であった。RDI 中央値は 99.55%（範囲：47.6～100.1%）であった。4 例（7.5%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 2 例（3.8%）であった。

全ザヌブルチニブ群での曝露期間中央値は 34.50 カ月であり、1,060 例（66.1%）は 24 カ月以上、444 例（27.7%）は 48 カ月以上であった。RDI 中央値は 98.58%（範囲 14.6～104.8%）であった。238 例（14.8%）で 1 回以上の減量が必要となり、有害事象のために減量が必要となった被験者は 167 例（10.4%）であった。

5.3. 有害事象の概要

特に記載のないかぎり、有害事象は Module 2.7.4 の Section 1.1.2 の定義に従って記述した。

被験者群別に報告されたすべての有害事象の概要を Module 2.7.4 の Table 10 に示す。

全ザヌブルチニブ群では、有害事象が少なくとも 1 事象報告された被験者は 1,603 例中 1,568 例（97.8%）、グレード 3 以上の有害事象が 1 事象以上報告された被験者は 66.5%、重篤基準に一致した事象が報告された被験者は 787 例（49.1%）であった。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量に至った有害事象は、それぞれ 115 例（7.2%）、220 例（13.7%）及び 154 例

（9.6%）に報告され、有害事象のために 1 回以上の投与中断が必要となった被験者は 820 例（51.2%）であった（Module 2.7.4 Table 10 及び Section 2.1）。

これらの全体的な結果は全般的に、データプール間（**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**）で一致していた。**全 R/R CLL/SLL 群**では組み入れた被験者がより予後が不良となる特性を有していたため、有害事象発現率は**全 CLL/SLL 群**よりもやや高かった（投与中断に至った有害事象を除く）。

全 8 群で、有害事象が少なくとも 1 事象報告された被験者は 90%超であった。

CLL/SLL 被験者では、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、投与中断に至った有害事象、及び投与と関連のある有害事象が報告された被験者の割合はほぼ同じであった。具体的には、**BGB-3111-304 試験**、**BGB-3111-305 試験**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群で**グレード 3 以上の有害事象が少なくとも 1 事象報告された被験者はそれぞれ 60.9%、67.3%、73.1%、67.5%及び 66.5%、死亡に至った有害事象が 1 事象以上報告された被験者は 5.4%、10.2%、8.0%、6.7%及び 7.2%であった。

WM 被験者の間で、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量に至った有害事象が報告された被験者の割合は、**BGB-3111-302 試験コホート 1** と**全 WM 群**の間でほぼ同じであり、それぞれ 76.2%と 70.7%、59.4%と 55.9%、9.9%と 13.0%及び 16.8%と 11.9%であった。死亡に至った有害事象はそれぞれ 3.0%と 6.7%、投与中断に至った有害事象はそれぞれ 66.3%と 55.9%に報告された。

全体的に、**BGB-3111-111 試験**では他の群に比べ、有害事象が報告された被験者の割合が少なかった。**BGB-3111-111 試験**で高頻度にみられた有害事象は、他の群ではほぼ同様の割合又は高い割合でみられた。**BGB-3111-111 試験**は投与期間が短く、被験者数も少なかったため、この試験と他の試験／プールしたデータの間で、いずれかのグレードの有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与と関連のある有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、投与中断に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象を比較する際には注意が必要である。

5.3.1. 有害事象のまとめ

有害事象が 1 事象以上生じた被験者の割合は被験者群間でほぼ同じで、90.6～100.0%であった（Module 2.7.4 Table 12 及び Section 2.1.1）。

BGB-3111-302 試験コホート 1 群、**全 WM 群**、**BGB-3111-304 試験**、**BGB-3111-305 試験**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**では、上気道感染、COVID-19、下痢、発疹、咳嗽、関節痛、挫傷、好中球減少症及び高血圧が 10%以上の被験者で報告されたが、**BGB-3111-111 試験**では異なっていた。**BGB-3111-111 試験**で最も高頻度（被験者の 10%以上）にみられた事象は、血小板数減少（10 例［18.9%］）、発熱（7 例［13.2%］）、及び好中球数減少（6 例［11.3%］）であった。**BGB-3111-111 試験**における有害事象の大半について、頻度は他の群より低かった。これはフォローアップ期間が短く、また被験者数が少なかったためである可能性がある（Module 2.7.4 Table 12 及び Section 2.1.1）。

全ザヌブルチニブ群に比べて**全 WM 群**でより高頻度に報告された有害事象（5 ポイント以上の差）は、上気道感染、そう痒症、背部痛及び疲労であった。**全 CLL/SLL 群**で高頻度に報告された有害事象は、**全ザヌブルチニブ群**で報告された有害事象と一貫していた（Module 2.7.4 Table 12）。

全群の多くの被験者に、投与と関連があると判断された有害事象が少なくとも 1 事象生じた（58.5～83.0%）。**全ザヌブルチニブ群**で最も高頻度にみられた投与と関連のある有害事象は、好中球数減少（231 例［14.4%］）、挫傷（221 例［13.8%］）、及び好中球減少症（190 例［11.9%］）であった（Module 2.7.4 Table 13）。**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でも同様に、好中球数減少、挫傷、好中球減少症が投与と関連のある最も高頻度にみられた有害事象であった（Module 2.7.4 Table 13）。

グレード 3 以上の有害事象が 1 事象以上報告された被験者は **BGB-3111-111 試験**では 41.5%であったが、他の群では少なくとも 60%であった。すべての群で最も高頻度にみられたグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症又は好中球数減少であった（Module 2.7.4 Table 14）。

全ザヌブルチニブ群で 5%以上の被験者に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（11.2%）、好中球数減少（9.3%）、肺炎（8.2%）、高血圧（8.0%）及び貧血（5.4%）であった（Module 2.7.4 Table 14）。**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でも同様に、好中球減少症、好中球数減少、高血圧及び肺炎が高頻度（5%以上の被験者）に報告されたグレード 3 以上の有害事象であった。

5.3.2. 死亡

死亡と主な死因を Table 6 に要約する。主な死因は治験責任医師の判定に基づく。有害事象の症例報告書（CRF）から得られたデータを使用して、死亡に至った有害事象を Table 7 に要約する。グレード 5 の有害事象が生じて死亡した被験者は、死因にかかわらず Table 7 に含めた。統合データプールにおける死亡を以下に要約し、死因、死亡時期及び関連のある併存疾患など死亡の詳細を個別の

CSR に記述する。致死性有害事象が生じた個別の被験者についての叙述も CSR に記載する。疾患進行による死亡については、Section 4 の有効性の結果を参照のこと。

死亡及び死亡に至った有害事象を器官別大分類（SOC）と基本語（PT）別に Table 6 と Table 7 に提示する。

全ザヌブルチニブ群では試験中 285 例（17.8%）が死亡し、最も高頻度の死因は疾患進行であった（119 例［7.4%］）（Table 6）。治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は 114 例（7.1%）であり、有害事象のために死亡した被験者は 79 例（4.9%）であった。死亡に至った有害事象は 115 例（7.2%）で報告され、最も高頻度にみられた致死性有害事象は COVID-19（15 例［0.9%］）、COVID-19 肺炎（14 例［0.9%］）、肺炎（13 例［0.8%］）、死亡（8 例［0.5%］）、多臓器機能不全症候群（7 例［0.4%］）及び呼吸不全（5 例［0.3%］）であった（Module 2.7.4 Table 16）。

Table 6 に示すように、これらの全体的な結果は全般的にデータプール間（**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**）で一致していた。試験中に死亡した被験者の割合はそれぞれ 16.7%、15.0%及び 12.7%、治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は 5.6%、7.0%、5.9%であった。最も高頻度にみられた死因は有害事象（発現率は 7.0%、7.0%、6.4%でほぼ同じ）であり、ついで疾患進行（5.6%、5.5%、4.1%）であった（Table 6）。

4 データプールの中で、最も高頻度にみられた死亡に至った有害事象は感染症および寄生虫症 SOC であり、この SOC 下の有害事象が報告された被験者は**全 WM 群**で 270 例中 7 例（2.6%）、**全 R/R CLL/SLL 群**で 528 例中 27 例（5.1%）、**全 CLL/SLL 群**で 955 例中 39 例（4.1%）、**全ザヌブルチニブ群**で 1,603 例中 60 例（3.7%）であった（Table 7）。

Table 6： 全死亡のまとめ（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Death Summary	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Total Number of Deaths	14 (13.9)	45 (16.7)	40 (10.2)	48 (14.8)	79 (15.0)	121 (12.7)	4 (7.5)	285 (17.8)
Cause of Death								
Disease Progression [a]	6 (5.9)	15 (5.6)	9 (2.3)	15 (4.6)	29 (5.5)	39 (4.1)	2 (3.8)	119 (7.4)
Adverse Events	3 (3.0)	19 (7.0)	23 (5.9)	29 (9.0)	37 (7.0)	61 (6.4)	2 (3.8)	106 (6.6)
Related to COVID-19	0 (0.0)	3 (1.1)	9 (2.3)	15 (4.6)	16 (3.0)	25 (2.6)	0 (0.0)	30 (1.9)
Other	3 (3.0)	7 (2.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.5)	12 (1.3)	0 (0.0)	30 (1.9)
Unknown [b]	2 (2.0)	4 (1.5)	4 (1.0)	4 (1.2)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	30 (1.9)
Deaths Within 30 Days of Last Dose Date	2 (2.0)	15 (5.6)	18 (4.6)	26 (8.0)	37 (7.0)	56 (5.9)	2 (3.8)	114 (7.1)
Cause of Death								
Adverse Events	2 (2.0)	12 (4.4)	18 (4.6)	19 (5.9)	26 (4.9)	45 (4.7)	1 (1.9)	79 (4.9)
Related to COVID-19	0 (0.0)	3 (1.1)	7 (1.8)	10 (3.1)	11 (2.1)	18 (1.9)	0 (0.0)	22 (1.4)
Disease Progression [a]	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	8 (1.5)	8 (0.8)	1 (1.9)	26 (1.6)
Unknown [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.4)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Deaths > 30 Days of Last Dose Date	12 (11.9)	30 (11.1)	22 (5.6)	22 (6.8)	42 (8.0)	65 (6.8)	2 (3.8)	171 (10.7)
Cause of Death								
Disease Progression [a]	6 (5.9)	13 (4.8)	9 (2.3)	10 (3.1)	21 (4.0)	31 (3.2)	1 (1.9)	93 (5.8)
Adverse Events	1 (1.0)	7 (2.6)	5 (1.3)	10 (3.1)	11 (2.1)	16 (1.7)	1 (1.9)	27 (1.7)
Related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.5)	5 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.5)
Other	3 (3.0)	6 (2.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.3)	11 (1.2)	0 (0.0)	27 (1.7)
Unknown [b]	2 (2.0)	4 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.6)	7 (0.7)	0 (0.0)	24 (1.5)

Source: Table 15 in Module 2.7.4. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] Included 'Disease Under Study' from Studies BGB-3111-214 and -305 and 'Progressive Disease' from all other studies.
[b] Included 'Indeterminate' from Studies BGB-3111-214 and 305 and 'Unknown' from all other studies.
[redacted].rtf

Table 7： 死亡に至った投与と関係のある有害事象、器官別大分類と基本語別（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE Leading to Death	3 (3.0)	18 (6.7)	21 (5.4)	33 (10.2)	42 (8.0)	64 (6.7)	1 (1.9)	115 (7.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	7 (2.6)	12 (3.1)	22 (6.8)	27 (5.1)	39 (4.1)	1 (1.9)	60 (3.7)
COVID-19	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.3)	6 (1.9)	7 (1.3)	12 (1.3)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (2.2)	7 (1.3)	11 (1.2)	0 (0.0)	14 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (1.2)	7 (1.3)	9 (0.9)	0 (0.0)	13 (0.8)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (0.2)
真菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
急性B型肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
スケドスポリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	7 (1.3)	7 (0.7)	0 (0.0)	17 (1.1)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.5)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	5 (1.9)	4 (1.0)	3 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	14 (0.9)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腺癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ腫の転化	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺神経内分泌癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	1 (1.0)	3 (1.1)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
心停止	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
心原性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拡大	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心肺不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血圧性心疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無脈性電気活動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	5 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卒中の出血性変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
脳ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路閉塞	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨髄壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: Table 16 in Module 2.7.4. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

5.3.3. 重篤な有害事象

いずれかの被験者群で 1%超に報告された重篤な有害事象を SOC と PT 別に Module 2.7.4 の Table 17 及び Section 2.1.3 に提示する。

全ザヌブルチニブ群で重篤な有害事象が少なくとも 1 事象報告された被験者は 1,603 例中 787 例（49.1%）であり、発現率は他の 3 統合群と有意な差はなかった（**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**でそれぞれ 55.9%、49.6%及び 49.0%）。

全ザヌブルチニブ群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症 SOC の肺炎（8.0%）であった。他のデータプールでも主な重篤な有害事象は肺炎で、発現率はほぼ同じで、**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でそれぞれ 7.0%、10.6%及び 8.0%であった（Module 2.7.4 Table 17）。

5.3.4. 他の重要な有害事象

5.3.4.1. 投与中止に至った有害事象

いずれかの被験者群で 2 例以上に報告され、投与中止に至った有害事象を SOC と PT 別に Module 2.7.4 の Table 18 及び Section 2.1.4.1 に提示する。投与中止に至った有害事象の発現率は 4 統合群でほぼ同じであった。

全ザヌブルチニブ群では、220 例（13.7%）が有害事象のため投与を中止し、有害事象のために投与を中止した被験者の割合は他の 3 統合群とほぼ同じで**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でそれぞれ 13.0%、15.5%及び 14.3%であった。

最も高頻度にみられた投与中止に至った有害事象は、**全ザヌブルチニブ群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**で肺炎、COVID-19、及び COVID-19 肺炎であり（Module 2.7.4 Table 18）、**全 WM 群**で肺炎、COVID-19、乳癌及び硬膜下出血であった（Module 2.7.4 Table 18）。

投与中止に至った投与と関連のある有害事象を SOC と PT 別に Module 5 の Table 2.7.4.2.3.5.1 に要約し、SOC、PT 及び最大重症度別に Module 5 の Table 2.7.4.2.5.4.1 に要約する。

5.3.4.2. 減量に至った有害事象

いずれかの被験者群で 2 例以上に報告された減量に至った有害事象を SOC と PT 別に Module 2.7.4 の Table 19 及び Section 2.1.4.2 に提示する。

減量に至った有害事象の発現率は 4 統合群でほぼ同じであり、**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でそれぞれ 11.9%、12.1%、10.4%及び 9.6%であった。最も高頻度にみられた減量に至った有害事象は肺炎、下痢、好中球減少症及び心房細動であった（Module 2.7.4 Table 19）。

5.3.4.3. 投与中断に至った有害事象

いずれかの被験者群で 1%超の被験者に報告された投与中断に至った有害事象を SOC と PT 別に Module 2.7.4 の Table 20 及び Section 2.1.4.3 に提示する。

投与中断に至った有害事象の発現率は 4 統合群でほぼ同じであり、**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でそれぞれ 55.9%、52.3%、54.5%及び 51.2%であり、最も高頻度にみられた投与中断に至った有害事象は COVID-19、好中球減少症及び肺炎であった（Module 2.7.4 Table 20）。

5.4. 特に注目すべき有害事象

ザヌブルチニブについて特に注目すべき有害事象は、BTK 阻害薬クラスと関連があることが知られている有害事象とした。特に注目すべき有害事象のカテゴリーと、各カテゴリーについて使用した検索基準を Module 2.7.4 の Table 2 に要約する。Module 2.7.4 の Section 2.1.4.4 ではこれらの事象を特に解析し、事象の経過及び曝露量で調整した発現率を記述する。すべての統合安全性解析対象集団について、特に注目すべき各有害事象の全体的な発現率を Table 8 に示し、各カテゴリーを以下に簡単に記述する。

全般的に、特に注目すべき有害事象のプロファイルは被験者群間でほぼ同じであり、最も高頻度にみられたカテゴリーは感染症、ついで出血であった。ただし **BGB-3111-111 試験**では異なり、特に注目すべき有害事象として最も高頻度にみられたカテゴリーは出血であった。

Table 8： 特に注目すべき投与と関係のある有害事象、カテゴリー別（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE of Special Interest	93 (92.1)	252 (93.3)	350 (89.5)	294 (90.7)	495 (93.8)	877 (91.8)	35 (66.0)	1448 (90.3)
貧血	18 (17.8)	51 (18.9)	32 (8.2)	50 (15.4)	105 (19.9)	140 (14.7)	5 (9.4)	251 (15.7)
心房細動／心房粗動	9 (8.9)	19 (7.0)	18 (4.6)	17 (5.2)	28 (5.3)	47 (4.9)	0 (0.0)	77 (4.8)
出血	57 (56.4)	152 (56.3)	201 (51.4)	137 (42.3)	285 (54.0)	507 (53.1)	21 (39.6)	828 (51.7)
大出血	9 (8.9)	23 (8.5)	30 (7.7)	12 (3.7)	21 (4.0)	54 (5.7)	5 (9.4)	95 (5.9)
高血圧	17 (16.8)	49 (18.1)	64 (16.4)	76 (23.5)	111 (21.0)	179 (18.7)	5 (9.4)	265 (16.5)
感染症	81 (80.2)	217 (80.4)	290 (74.2)	231 (71.3)	415 (78.6)	731 (76.5)	17 (32.1)	1185 (73.9)
日和見感染	2 (2.0)	8 (3.0)	7 (1.8)	7 (2.2)	16 (3.0)	25 (2.6)	1 (1.9)	43 (2.7)
好中球減少症	36 (35.6)	88 (32.6)	71 (18.2)	95 (29.3)	204 (38.6)	280 (29.3)	9 (17.0)	476 (29.7)
二次性悪性腫瘍	18 (17.8)	55 (20.4)	72 (18.4)	40 (12.3)	77 (14.6)	158 (16.5)	4 (7.5)	254 (15.8)
皮膚癌	13 (12.9)	36 (13.3)	46 (11.8)	21 (6.5)	40 (7.6)	95 (9.9)	2 (3.8)	153 (9.5)
血小板減少症	17 (16.8)	48 (17.8)	37 (9.5)	42 (13.0)	106 (20.1)	147 (15.4)	11 (20.8)	287 (17.9)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)

Source: Table 22 in Module 2.7.4. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given AESI category were counted only once for each AESI category
Events were sorted by alphabetical order of AESI category.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

曝露量で調整した発現率（EAIR）は、当該事象が生じた被験者の数を合計曝露時間で除算して算出した。合計曝露時間は全ての被験者において、初回投与日から最初に事象が生じた日、事象が生じなかった場合は初回投与日から投与期間終了日までとした。特に注目すべき有害事象の EAIR を Module 2.7.4 の Section 2.1.4.4 に要約する。

5.4.1. 出血／大出血

実臨床で BTK 阻害薬を投与すると出血合併症は比較的高い頻度で生じる。出血は、BTK 阻害が誘発する血小板機能不全が少なくとも部分的には仲介となって生じると考えられ、ザヌブルチニブでも他の BTK 阻害薬でも処方情報の警告及び注意の欄に挙げられている。

全ザヌブルチニブ群では、いずれかのグレードの*出血*が報告された被験者は 828 例（51.7%）、重篤な*出血*は 71 例（4.4%）、グレード 3 以上の*出血*は 81 例（5.1%）であった。全グレードの*出血*及びグレード 3 以上の*出血*の EAIR は、それぞれ 2.96 人/100 人・月と 0.15 人/100 人・月であった。投与中止に至った*出血*が報告された被験者、死亡に至った*出血*が報告された被験者は、それぞれ 20 例（1.2%）と 5 例（0.3%）であった（Module 2.7.4 Table 23 及び Section 2.1.4.4.1）。

いずれかのグレードの*出血*の EAIR は、**全 WM 群**（2.97 人／100 人・月）、**全 R/R CLL/SLL 群**（3.37 人／100 人・月）及び**全 CLL/SLL 群**（2.88 人／100 人・月）と、**全ザヌブルチニブ群**との間でほぼ同じであった（Module 2.7.4 Table 23）。グレード 3 以上の*出血*の EAIR は、**全 WM 群**（0.22）では**全ザヌブルチニブ群**（0.15）よりやや高く、**全 R/R CLL/SLL 群**（0.11）と**全 CLL/SLL 群**（0.13）では**全ザヌブルチニブ群**（0.15）とほぼ同じであった。**BGB-3111-111 試験**では、いずれかのグレードの*出血*及びグレード 3 以上の*出血*の EAIR はそれぞれ 4.38 人／100 人・月と 0.76 人／100 人・月であった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。値は他の群よりも高かったが、BGB-3111-111 試験は投与期間が短く被験者数が少なかったためである可能性がある。

出血部位は被験者群間で一致していた。これまでの使用経験で知られている安全性プロファイルと同様にほとんどの出血事象はグレード 1 又は 2 であり、ほとんどの出血部位は皮膚又は粘膜であった（PT としては挫傷、紫斑、点状出血、鼻出血及び血尿など）（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.1）。

4 つの被験者群全体で*大出血*はまれ（＜10%）で、発現率は**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でそれぞれ 8.5%、4.0%、5.7%及び 5.9%、EAIR は 0.22 人／100 人・月、0.12 人／100 人・月、0.16 人／100 人・月及び 0.18 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 25）。**BGB-3111-111 試験**では、*大出血*が少なくとも 1 回報告された被験者は 5 例（9.4%）、EAIR は 0.76 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 25）。大出血の EAIR は他の群よりも高かったが、すべての事象が 1 例で発現し、ほとんどの事象には交絡因子があり、ザヌブルチニブとの関連はないと判断された。

5.4.2. 心房細動／心房粗動

心房細動は各国で病的状態及び死亡率の主因であり、ザヌブルチニブと第一世代の BTK 阻害薬イブルチニブを差別化する重要かつ臨床的に意味のある有害事象と考えるべきである。イブルチニブ誘発性の心房細動は、BTK の阻害及びこれまでにヒトの心臓で機能を有することが知られている TEC、HER2 又は Csk などの関連するキナーゼの阻害に起因すると推定されている（Xiao et al 2020）。

全ザヌブルチニブ群における*心房細動／心房粗動*について、いずれかの重症度グレードの事象が報告された被験者は 77 例（4.8%）、重篤な事象は 26 例（1.6%）及びグレード 3 以上の事象は 32 例（2.0%）であり、EAIR は全グレードの*心房細動／心房粗動*が 0.14 人／100 人・月、グレード 3 以上が 0.06 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 26 及び Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。投与中止に至った*心房細動／心房粗動*が報告された被験者は 4 例（0.2%）、死亡に至った*心房細動／心房粗動*の報告はなかった。*心房細動／心房粗動*事象の発現率は低く、大半の事象がザヌブルチニブ投与開始から 12 カ月以内に生じている（Module 2.7.4 Table 26、Figure 1、及び Section 2.1.4.4.3）。

いずれかのグレードの*心房細動／心房粗動*の EAIR は**全 WM 群**（0.18 人／100 人・月）、**全 R/R CLL/SLL 群**（0.16 人／100 人・月）及び**全 CLL/SLL 群**（0.14 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 26）と**全ザヌブルチニブ群**との間で全般的にほぼ同じであった。重篤な事象及びグレード 3 以上の事象の EAIR も、**全 WM 群**（0.06 と 0.07）、**全 R/R CLL/SLL 群**（0.03 と 0.07）、**全 CLL/SLL 群**（0.05 と 0.06）及び**全ザヌブルチニブ群**（0.05 と 0.06）でほぼ同じであった。**BGB-3111-111 試験**では*心房細動／心房粗動*が生じた被験者はいなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.3）。

5.4.3. 高血圧

高血圧は癌患者で最も高頻度にみられる併存疾患の 1 つであり、特に高齢患者でよくみられる（Małyszko et al 2018）。高血圧が持続すると最終的には心不全に至る。

全ザヌブルチニブ群では、いずれかの重症度グレードの*高血圧*が報告された被験者は 265 例（16.5%）、重篤な*高血圧*は 7 例（0.4%）、グレード 3 以上の*高血圧*は 132 例（8.2%）であった。全グレードの事象及びグレード 3 以上の事象の EAIR は、それぞれ 0.56 人／100 人・月と 0.26 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.4 及び Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。投与中止に至った*高血圧*はなかった。高血圧性心疾患 1 事象（0.1%）が死亡に至った（本被験者は死亡に至るうっ血性心不全の事象も認めた）が、治験責任医師はこの事象を治験薬と関連なしと評価した（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.4）。**全ザヌブルチニブ群**では高血圧の既往が報告された被験者は 693 例で、このうち 134 例（19.3%）で*高血圧*悪化が報告された一方、高血圧の既往が報告されていない 910 例で*高血圧*事象が報告された被験者は 131 例（14.4%）のみであり、高血圧の既往がない被験者では*高血圧*事象の割合は低かったことが示された（Module 5 Table 2.7.4.2.9.5.1）。

いずれかのグレードの*高血圧*の EAIR は、**全 WM 群**（0.55 人／100 人・月）、**全 R/R CLL/SLL 群**（0.73 人／100 人・月）及び**全 CLL/SLL 群**（0.60 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 27）と**全ザヌブルチニブ群**の間で全般的にほぼ同じであった。グレード 3 以上の事象の EAIR は**全 R/R CLL/SLL 群**（0.37）では**全ザヌブルチニブ群**（0.26）よりやや高く、**全 WM 群**（0.27）と**全 CLL/SLL 群**（0.29）では**全ザヌブルチニブ群**（0.26）とほぼ同じであった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。重篤な*高血圧*の EAIR は 4 つの被験者群すべてで 0.01 であった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1）。

BGB-3111-111 試験では、いずれかのグレードの*高血圧*の EAIR 及びグレード 3 以上の*高血圧*の EAIR はそれぞれ 0.81 人／100 人・月と 0.15 人／100 人・月であり（Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）、重篤な高血圧は生じなかった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1）。

5.4.4. 腫瘍崩壊症候群

全ザヌブルチニブ群ではいずれかの重症度の*腫瘍崩壊症候群*が報告された被験者は 6 例（0.4%）、重篤な腫瘍崩壊症候群及びグレード 3 以上の腫瘍崩壊症候群はそれぞれ 4 例（0.2%）と 5 例（0.3%）であった（Module 5 Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った腫瘍崩壊症候群は 1 事象のみであった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.5）。いずれかのグレードの事象、重篤な事象、及びグレード 3 以上の事象の EAIR はいずれも 0.01 人／100 人・月であり（Module 2.7.4 Table 28 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）、投与中止に至った腫瘍崩壊症候群はなかった。

*腫瘍崩壊症候群*はまれで、本事象が生じた被験者は**全 R/R CLL/SLL 群**で 1 例（0.2%。グレード 3 以上かつ重篤）、**全 CLL/SLL 群**で 3 例（0.3%。このうち 2 事象はグレード 3 かつ重篤）のみであり、**全 WM 群**では報告はなかった。**全ザヌブルチニブ群**で死亡に至った 1 事象を除き、死亡に至った腫瘍崩壊症候群事象はなかった。投与中止に至った腫瘍崩壊症候群事象はいずれの群でもなかった（Module 2.7.4 Table 28 及び Section 2.1.4.4.5 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-111 試験では腫瘍崩壊症候群事象の報告はなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.5）。

5.4.5. 二次性悪性腫瘍

全ザヌブルチニブ群では、いずれかの重症度グレードの*二次性悪性腫瘍*が報告された被験者は 254 例（15.8%）、重篤な事象は 101 例（6.3%）、グレード 3 以上の事象は 116 例（7.2%）であり（Module 2.7.4 Table 30 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）、EAIR はそれぞれ、0.52 人／100 人・月、0.19 人／100 人・月及び 0.22 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 30 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された被験者は 43 例（2.7%）、死亡に至った事象は 14 例（0.9%）であった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.6 及び Module 5 Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。二次性悪性腫瘍が報告された 254 例のうち*皮膚癌*は 153 例（9.5%）で（Module 2.7.4 Table 30）、EAIR は 0.30 人／100 人・月であった。

いずれかのグレードの*二次性悪性腫瘍*の EAIR は、**全 WM 群**（0.59 人／100 人・月）、**全 R/R CLL/SLL 群**（0.47 人／100 人・月）及び**全 CLL/SLL 群**（0.51 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 30）と**全ザヌブルチニブ群**の間で全般的に同じであり、重篤な*二次性悪性腫瘍*の EAIR もそれぞれ 0.19 人／100 人・月、0.24 人／100 人・月、0.20 人／100 人・月及び 0.19 人／100 人・月と全般的に同じで（Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1）、グレード 3 以上の事象の EAIR も 0.23 人／100 人・月、0.24 人／100 人・月、0.22 人／100 人・月及び 0.22 人／100 人・月と全般的に同じであった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。また**全ザヌブルチニブ群**と同様に、**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でも最も高頻度にみられた*二次性悪性腫事象*は皮膚癌で、EAIR はそれぞれ 0.38 人／100 人・月、0.24 人／100 人・月及び 0.29 人／100 人・月であり（Module 5 Table 2.7.4.2.8.1.1）、4 つの被験者群で最も高頻度にみられた事象は基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌であった。

BGB-3111-111 試験では*二次性悪性腫瘍*は 4 例（7.5%）に報告され、いずれもグレード 3 以上で重篤基準に一致した（Module 5 Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。いずれかのグレードの*二次性悪性腫瘍*事象、重篤な事象及びグレード 3 以上の事象の EAIR は 0.61 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 30 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。*二次性悪性腫瘍*が報告された 4 例中 2 例（3.8%）では*皮膚癌*が報告され、EAIR は 0.30 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 30）。

5.4.6. 感染症

ザヌブルチニブについて知られている安全性プロファイルと一致して、**全ザヌブルチニブ群**、**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**において、総合的なカテゴリーとしての*感染症*は特に注目すべき有害事象の中で最も高頻度にみられたカテゴリーであった。4 つの被験者群間で最も高頻度にみられた感染症は、上気道感染、COVID-19、肺炎及び尿路感染であり、発現率のパターンは全般的にほぼ同じであった（Module 2.7.4 Table 31）。

全ザヌブルチニブ群において、いずれかの重症度グレードの*感染症*が報告された被験者は 1,185 例（73.9%）、重篤な事象は 421 例（26.3%）、グレード 3 以上の事象は 460 例（28.7%）であった（Module 2.7.4 Table 31 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。全グレードの事象、重篤な事象及びグレード 3 以上の事象の EAIR はそれぞれ 5.88 人／100 人・月、0.89 人／100 人・月及び 1.00 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 32 並びに Module 5 Table 2.7.4.2.8.3.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。投与中止に至った*感染症*が報告された被験者は 72 例（4.5%）、死亡に至った*感染症*は 60 例（3.7%）であった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.7）。日和見感染は 43 例（2.7%）で報告され、EAIR は 0.08 人／100 人・月であった。

いずれかのグレードの感染症の EAIR は、**全 WM 群**（7.33 人／100 人・月）と**全 R/R CLL/SLL 群**（6.71 人／100 人・月）でやや高く、**全 CLL/SLL 群**（5.38 人／100 人・月）と**全ザヌブルチニブ群**（5.88 人／100 人・月）ではほぼ同じであった（Module 2.7.4 Table 32）。グレード 3 以上の事象の EAIR は**全 R/R CLL/SLL 群**（1.21 人／100 人・月）で高く、**全 WM 群**（0.99 人／100 人・月）、**全**

CLL/SLL 群（0.97 人／100 人・月）及び**全ザヌブルチニブ群**（1.00 人／100 人・月）でほぼ同じであった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.4.1）。日和見感染の EAIR は**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**及び**全 CLL/SLL 群**でそれぞれ 0.08 人／100 人・月、0.09 人／100 人・月及び 0.07 人／100 人・月であった（Module 5 Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-111 試験では、いずれかのグレードの*感染症*及びグレード 3 以上の*感染症*の EAIR はそれぞれ 3.23 人／100 人・月と 0.96 人／100 人・月であり（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.7）、日和見感染の EAIR は 0.15 人／100 人・月であった（Module 2.7.4 Table 32）。

5.4.7. 血球減少症

治療下で発現した貧血、好中球減少症及び血小板減少症は、4 統合群全体で一部の被験者に生じ、貧血及び好中球減少症の頻度が最も高かったのは**全 R/R CLL/SLL 群**、血小板減少症の頻度が最も高かったのは **BGB-3111-111 試験**であった（Module 2.7.4 Table 33 及び Section 2.1.4.4.8）。

貧血

貧血が生じた被験者の割合は**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でほぼ同じであり（それぞれ 18.9%、19.9%、14.7%及び 15.7%）、EAIR で評価してもほぼ同じであった（0.53 人／100 人・月、0.69 人／100 人・月、0.45 人／100 人・月及び 0.50 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 33 及び Section 2.1.4.4.8）。

好中球減少症

好中球減少症は、全統合解析対象サブセット全体で最も高頻度にみられた血球減少症であった（Module 2.7.4 Section 2.1.4.4.8）。典型的には非重篤で、治験薬投与レジメンを大きく変更することなく効果的に管理された。

好中球減少症が生じた被験者の割合は**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でほぼ同じであり（それぞれ 32.6%、38.6%、29.3%及び 29.7%）、EAIR で評価してもほぼ同じであった（1.17 人／100 人・月、1.73 人／100 人・月、1.07 人／100 人・月及び 1.18 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 33 及び Section 2.1.4.4.8）。

血小板減少症

血小板減少症が生じた被験者の割合は**全 WM 群**、**全 R/R CLL/SLL 群**、**全 CLL/SLL 群**及び**全ザヌブルチニブ群**でほぼ同じであり（それぞれ 17.8%、20.1%、15.4%及び 17.9%）、EAIR で評価してもほぼ同じであった（0.51 人／100 人・月、0.70 人／100 人・月、0.47 人／100 人・月及び 0.60 人／100 人・月）（Module 2.7.4 Table 33 及び Section 2.1.4.4.8）。

5.5. 臨床検査評価

血液検査、血清生化学検査及び肝機能検査について、全般的な結果の経時的変化、異常値の発現率（異常値全体及びグレード 3 以上の異常値）、及び毒性グレードのベースラインからのシフトを Module 2.7.4 の Section 3 に要約する。WM と CLL/SLL を対象としたザヌブルチニブの第 3 相臨床試験における主な結果を以下に簡単に記述する：

血液検査

BGB-3111-302 試験コホート 1 で、試験中、血小板数又は白血球数に臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。平均ヘモグロビン濃度は経時的に上昇したようで、骨髄機能の改善と一致していた。

BGB-3111-304 試験では、サイクル 46 まで、絶対リンパ球数を除いては血液パラメータに臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

BGB-3111-305 試験では、投与終了時来院まで、絶対リンパ球数を除いては血液パラメータに臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

BGB-3111-111 試験では、ほとんどのパラメータについてベースライン時の中央値は全般的にそれぞれの正常範囲内であった。CLL/SLL 被験者ではリンパ球数が減少したが、他の血液パラメータについては臨床的に意味のある経時的変化はみられなかった。

生化学検査

注目すべき血清生化学パラメータのうち、ベースライン後に毒性グレードが 2 以上シフトしたパラメータについて投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（Module 2.7.4 Section 3.2）。

肝機能検査

いずれの群でも Hy’s Law のすべての基準に一致した被験者はいなかった（Module 2.7.4 Section 3.3）。

5.6. 特殊なグループにおける安全性

被験者を内因性の要因に従ってあらかじめ定めたサブグループに分け、ザヌブルチニブの安全性をグループ別に評価した：

- 年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）
- 性別（男性 vs. 女性）
- Body Mass Index（BMI）（低［18.5 kg/m^2 未満］ vs. 正常［18.5～25 kg/m^2 未満］ vs. 高［25 kg/m^2 以上］）
- 人種（白人、アジア系、その他）

本概括評価には外因性因子としての地域別の有害事象発現率は含めない。

これらのサブグループ解析の結果、ザヌブルチニブに伴う有害事象発現率に、年齢、性別、BMI及び人種による著明な差はなかった。

予想されたように、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び死亡に至った有害事象などの重要な事象の発現率は、年齢によっていくらか違いがあった。この差はザヌブルチニブ固有の作用ではなく、年齢に関連した状態の違いによると考えられた。特殊なサブ集団におけるザヌブルチニブの安全性については Module 2.7.4 の Section 5 で詳細に考察する。

BGB-3111-111 試験に参加した日本人集団（53 例）において、すべての種類の有害事象発現率は**全ザヌブルチニブ群**（1,603 例）に比べて一貫して低かった。**BGB-3111-111 試験**と**全ザヌブルチニブ群**における有害事象の発現率は以下のとおりである（Module 2.7.4 Table 10）。

- すべての有害事象：90.6% vs. 97.8%
- グレード3以上の有害事象：41.5% vs. 66.5%
- 重篤な有害事象：24.5% vs. 49.1%
- 死亡に至った有害事象：1.9% vs. 7.2%
- 投与中止に至った有害事象：3.8% vs. 13.7%
- 減量に至った有害事象：3.8% vs. 9.6%
- 投与中断に至った有害事象：26.4% vs. 51.2%

投与と関連のある有害事象の発現率も日本人集団の方が**全ザヌブルチニブ群**よりも低く、いずれかのグレードの投与と関連のある有害事象の発現率はそれぞれ 58.5%と 79.0%、投与と関連のあるグレード3以上の有害事象は 20.8%と 35.7%、死亡に至った投与と関連のある有害事象は 0 と 1.6%であった。最も高頻度にみられた投与と関連のある有害事象は、日本人集団では血小板数減少（13.2%）と好中球数減少（11.3%）であり、**全ザヌブルチニブ群**では好中球数減少（14.4%）、挫傷（13.8%）及び好中球数減少症（11.9%）であった（Module 2.7.4 Table 13）。

予想されたように、投与と関連のある特に注目すべき有害事象の発現率も日本人集団の方が**全ザヌブルチニブ群**よりも低かった（66.0% vs. 90.3%）。日本人被験者では、心房細動／心房粗動又は腫瘍崩壊症候群は報告されていない。

5.7. 安全性に関するその他の評価

5.7.1. 薬物相互作用

ザヌブルチニブと他の併用薬、特に強い CYP3A 阻害剤や誘導剤との間には DDI が生じる可能性がある。DDI を特に評価した BGB-3111-104 試験、BGB-3111-108 試験、BGB-3111-112 試験及び BGB-3111-113 試験の各試験でザヌブルチニブの PK を評価した（Module 2.7.2 Table 1）。更に PBPK モデルを開発し、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤や誘導剤が、ザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を予測した。

5.8. 安全性の結論

ザヌブルチニブの安全性については、日本で行われた第 1/2 相臨床試験 1 試験（**BGB-3111-111 試験**）及び大規模な無作為化対照試験である第 3 相臨床試験 3 試験（**BGB-3111-302 試験**、**BGB-3111-304 試験**及び **BGB-3111-305 試験**）から主なデータが得られ、加えてこの他の 7 試験でザヌブルチニブを投与した被験者からの集合的なデータで支持されている。これらのデータから安全性について十分なエビデンスが提供されており、ザヌブルチニブは TN CLL/SLL 及び R/R CLL/SLL に対しては化学療法及びイブルチニブと比べ、また、TN WM 及び R/R WM に対してはイブルチニブと比べ、好ましい安全性プロファイルが確立されている。

上記の第 3 相臨床試験 3 試験によって、ザヌブルチニブと標準の化学療法（B+R）又は第一世代の BTK 阻害薬（イブルチニブ）との間で安全性を明確に比較することができる。4 試験（日本における第 1/2 相臨床試験 1 試験、及び第 3 相臨床試験 3 試験）に参加した被験者、並びに統合安全性解析対象集団は、年齢、性別、人種、地理的地域、疾患の状態及び全般的な身体状態の点で一般の WM/LPL 集団及び CLL/SLL 集団を代表しており、統合データの被験者数と投与期間は適切であり、重要なサブグループの安全性評価を可能にしている。これらを総合すると、本データパッケージは WM/LPL 及び CLL/SLL の治療薬としてのザヌブルチニブについて、安全性を特徴づけるのに十分であり、ザヌブルチニブに関連するリスク管理の指針となる。

BGB-3111-304 試験

BGB-3111-304 試験（コホート 1）の投与群でみられた安全性プロファイルは、承認されている添付文書と一致している（Brukinsa [zanubrutinib] Canadian product monograph 2021; Brukinsa [zanubrutinib] EU summary of product characteristics 2021; Brukinsa [zanubrutinib] US prescribing information 2023 など）。ザヌブルチニブと B+R は作用機序が異なり、これと一致してザヌブルチニブは B+R に比べ血球減少症（特に好中球減少症）、貧血及び血小板減少症の発現率が著明に低い。好中球減少症の発現率はザヌブルチニブで 16.7%、B+R で 56.8%、貧血の発現率はそれぞれ 7.1%と 20.3%、血小板減少症の発現率は 6.3%と 18.1%である（BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 31 October 2022] Section 12.3.3.4.7）。また、IV 投与する薬剤と経口投与する薬剤との比較で予想される

ように、ザヌブルチニブでは B+R に比べ、悪心、発熱、発疹、及び注入に伴う反応の発現率も低かった。

BGB-3111-302 試験及び BGB-3111-305 試験

BGB-3111-302 試験及び BGB-3111-305 試験では、それぞれ WM 患者と CLL/SLL 患者を対象としてザヌブルチニブを第一世代の選択性の低い BTK 阻害薬であるイブルチニブと比較した。

BGB-3111-302 試験コホート 1 と BGB-3111-305 試験のデータをプールしたデータでは（ザヌブルチニブを投与した被験者 425 例、イブルチニブを投与した被験者 422 例）、重篤な有害事象、投与と関連のある有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象又は投与中断に至った有害事象の発現率はザヌブルチニブの方がイブルチニブよりも低かった（Module 2.7.4 Section 2.3）。投与中止に至った心障害の有害事象（0.5% vs. 4.3%）、投与中断に至った有害事象（3.3% vs. 8.3%）、及び減量に至った有害事象（0.9% vs. 2.4%）の発現率も一貫してザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも低かった。死亡に至った心障害の有害事象が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群では 1 例のみ（0.2%）（PT：心拡大）であったが、イブルチニブ群では 7 例（1.7%）であった（Module 2.7.4 Section 2.3.1）。

イブルチニブ群の方がザヌブルチニブ群に比べて多かった有害事象は、肺炎（14.5% vs. 9.2%）、下痢（27.0% vs. 17.9%）、筋痙縮（16.4% vs. 5.4%）及び心房細動（14.5% vs. 5.4%）であり、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より多かった有害事象は、上気道感染（23.8% vs. 18.5%）及び COVID-19 （20.9% vs. 15.2%）であった（Module 2.7.4 Section 2.3.1）。

特に注目すべき有害事象（カテゴリー別）の発現率は全般的にほぼ同じであり、BGB-3111-302 試験コホート 1 と BGB-3111-305 試験をプールした集団では、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群の間の差は 2 ポイント以下であった。ただし、いずれかのグレードの心房細動／心房粗動（ザヌブルチニブで 6.1% vs. イブルチニブで 15.6%）、及び好中球減少症（それぞれ 30.8% vs. 23.5%）については著明な差があった（Module 2.7.4 Section 2.3.2）。同様に、BGB-3111-305 試験について事前に規定した解析では、ザヌブルチニブ群ではイブルチニブ群に比べて心房細動／心房粗動の頻度が有意に低く、投与群間差は-7.7%（95% CI：-12.3～-3.1%；両側 p = 0.0014）であった（BGB-3111-305 CSR [31 December 2020] Section 12.3.3.4.4）。

また BGB-3111-302 試験コホート 1 と BGB-3111-305 試験をプールした集団では、特に注目すべき有害事象のほとんどについて（貧血、心房細動／心房粗動、出血、大出血、高血圧、感染症、二次性悪性腫瘍及び血小板減少症など）、EAIR はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも数値的に小さかったが、好中球減少症の EAIR は、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高く、腫瘍崩壊症候群の EAIR は両群でほぼ同じであった（Module 2.7.4 Section 2.3.2）。

統合安全性解析対象集団では（1,603 例）、ザヌブルチニブの全体的な安全性プロファイルは BTK 阻害薬について知られている安全性プロファイルと一致しており、より大きなプールした**全ザ**

ヌブルチニブ群の安全性の結果でもザヌブルチニブに関する新たなシグナルは検出されず、安全性プロファイルは 4 つの被験者群間で一貫していた。

これらの結果を総合すると、ザヌブルチニブは WM/LPL 日本人患者及び CLL/SLL 日本人患者において、既存の治療選択肢よりも安全性と忍容性が向上し、ベネフィット・リスクのバランスも改善されている可能性があることを示している。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞性リンパ腫

6.1.1. 治療の背景

BTK 阻害薬が選択肢に加わる前は、WM に対する治療法はアルキル化剤、抗 CD20 療法、プリンアナログ、及びプロテアソーム阻害薬の単剤もしくは併用療法のみであった。化学免疫療法は WM で有効性を示しているものの、血液学的毒性と治療関連がんのリスクを伴っていた。

BTK 阻害薬（イブルチニブ）が治療選択肢として導入され、化学療法に比べ有効性及び安全性のいずれも改善されたが、WM／LPL は依然として重篤で生命を脅かす治癒不能な疾患である。イブルチニブは WM の治療として大きな進歩であったが、治療を制限する毒性を回避しつつ、奏効の深さ、質、持続性の点で疾患制御に改善をもたらす治療法に対するニーズが依然として存在する。イブルチニブには、心毒性（高血圧、心房細動）などの重大な有害事象や忍容性の問題（出血、下痢）がある。これは BTK には結合するが他のキナーゼには結合しないという BTK に対する特異性が、イブルチニブに欠けていることが原因で生じている可能性があり、そのため投与が中止される場合がある。したがって、深部組織において標的を完全かつ持続的に占有することができる、薬理学的に優れた選択性の高い BTK 阻害薬があれば、*MYD88*^{WT}疾患を含めた WM 患者において、より質の高い奏効をもたらすことができ、かつ、既存の治療法よりも忍容性を改善し治療の失敗率を下げることができると考えられる。このような阻害薬が使用可能となれば、WM の管理が有意に改善されると考えられる。

6.1.2. ベネフィット

ザヌブルチニブはイブルチニブと比較してオフターゲットの活性が有意に少なく、経口バイオアベイラビリティが高い BTK 阻害薬である。ザヌブルチニブは循環中でもリンパ節中のリンパ球でも BTK を完全かつ持続的に阻害し、WM の治療薬として承認された第一世代の BTK 阻害薬であるイブルチニブに比べいくつかのベネフィットがある。イブルチニブを対照とした大規模第 3 相臨床試験（BGB-3111-302 試験）では、ザヌブルチニブは MYD88 変異状態にかかわらず高く持続的な奏効率を示し、作用の発現は速く、いくつかの有効性尺度全体で一貫していた。更にザヌブルチニブは *MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WHIM} WM 被験者において、イブルチニブに比べ効果が早くまた深いという明確なベネフィットを示した。重要なことであるが、WM の治療薬としての有効性と併せて、安全性プロファイルもイブルチニブに比べ著明に改善した。特にザヌブルチニブ投与により、イブルチニブ投与に関連することが知られている事象（心房細動、出血、下痢、高血圧）のリスクが低下し、投与中止、投与中断又は減量、及び死亡に至った有害事象は減少した。

BGB-3111-302 試験（コホート 1）では、CXCR4 変異を有していた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高かったにもかかわらず、次のようなザヌブルチニブのベネフィットが示された：

- **奏効の質及び奏効持続性が改善され、治療失敗率が低下した（イブルチニブとの比較）**
  - 全 WM 集団において、ORR 及び MRR はザヌブルチニブとイブルチニブでほぼ同じであり、IRC の判定による VGPR 又は CR の達成率はザヌブルチニブの方が数値的に高い（ザヌブルチニブで 28.4%、イブルチニブで 19.2%）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）。
  - 全 WM 集団において、治験責任医師の判定による総合評価では、VGPR 又は CR の達成率はザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも高い（38.2% vs. 25.3%；両側 p = 0.0374）（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
  - R/R WM 集団及び全 WM 集団で、ザヌブルチニブではイブルチニブに比べて IgM 低減がより深く、より持続的であった（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
  - 全 WM 集団で VGPR 又は CR を達成した被験者において 48 カ月時点の無事象率はザヌブルチニブ群で 83.3%、イブルチニブ群で 68.7%であった（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
  - ザヌブルチニブでは PFS 及び OS が改善され、持続的な IgM 低下と方向性が一致していた（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
  - ザヌブルチニブでは全試験の高リスクの *MYD88*^{WT} WM 被験者を含めたサブグループ全体で、意味のある奏効がみられた（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
  - *MYD88*^{MUT}*CXCR4*^{WHIM} 被験者において、VGPR と大奏効はより高率で、奏効（VGPR 及び大奏効）までの時間はより短く、PFS は数値的により良好であった（CXCR4 の変異状態は NGS で評価）（データカットオフ日：2022 年 6 月 21 日）。
- **安全性、忍容性、生活の質の改善**
  - ザヌブルチニブではイブルチニブに比べ、重度の有害事象／生命を脅かす有害事象や死亡の発現率を含めた全体的な安全性プロファイルが改善した。
  - 治験薬投与中止又は減量に至った有害事象の発現率の点で、全体的な忍容性プロファイルが改善した。
  - ザヌブルチニブではイブルチニブに比べ、重要な特に注目すべき有害事象である出血事象、心房細動、高血圧、下痢及び肺炎などの発現率が低下した。
- **薬理学的特性の改善**
  - PBMC 及びリンパ節において BTK がより完全かつ持続的に占有された。
  - 薬物相互作用の特性も良好であった。

すべての試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-210 試験）のデータをプールして解析したところ、TN WM 集団と全 WM 集団及び *MYD88*^{MUT} WM 集団と *MYD88*^{WT} WM 集団で VGPR/CR、MRR 及び ORR などの奏効率は高かった。

ザヌブルチニブはチラブルチニブと同様に、BGB-3111-111 試験の日本人 WM 患者における ORR は 100%に近く（全 WM 集団で 94.7%、TN WM で 92.3%、R/R WM で 100%）、BGB-3111-302 試験での 48 カ月のフォローアップデータで奏効の持続性が確認されている。ザヌブルチニブの安全性プロファイルは多くの B 細胞性腫瘍患者から得たデータで支持されており、フォローアップ期間はチラブルチニブの試験よりも長く、長期的な安全性についてより強固なデータが得られている。

特に、BGB-3111-AU-003 試験の IgA 分泌 LPL 被験者 1 例において、ザヌブルチニブの忍容性は良好で、迅速かつ持続的な奏効がみられた。本被験者には *MYD88*^{L265P} と *CXCR4*^{WT} 変異及び節外病変があり、疾患は再発を繰り返していた。本被験者には 2021 年 11 月時点でザヌブルチニブ（160 mg 1 日 2 回）が 44 カ月間投与されているが、投与は依然として継続されており、節性病変と節外性病変で CR が持続し、IgA モノクローナルスパイクは検出されていない。

全体として、WM の治療薬としてのザヌブルチニブについて実質的なベネフィットが第 3 相臨床試験である BGB-3111-302 試験で確立されており、BGB-3111-111 試験の日本人集団でも同様の臨床プロファイルが観察されている。これらの結果は、有用性が持続することを示している BGB-3111-AU-003 試験、及び R/R WM の中国人患者を対象とした BGB-3111-210 試験から得た有効性／安全性データで更に支持される。臨床薬理を評価した試験の幅広いプログラム（Section 3）からも、ザヌブルチニブのベネフィットの相当なエビデンスが得られている。

6.1.3. リスク

ザヌブルチニブはイブルチニブに比べ、より選択性の高い BTK 阻害薬で、EGFR や、その他の構造的に関連するキナーゼ（JAK3、TEC、ITK）などに対するオフターゲット活性が抑えられている。

BTK 阻害薬クラスには出血、感染症、血球減少症、二次性悪性腫瘍及び不整脈などのいくつかの有害事象が伴うとされており、特定の有害事象の解析ではこれらの事象をあらかじめ定義した。これらの毒性の頻度及び重症度は成分ごとに異なり、BTK 阻害の特異性の差やオフターゲット効果の違いがその一因である（Kamel et al 2015; Levade et al 2014; Tam et al 2019; Tang et al 2018）。

一部の有害事象については、原因となりうる作用機序が特定されている。例えば BTK 阻害薬に関連する一次止血の異常は、血小板中のフォンウィルブランド因子-糖たん白質 Ib（GPIb）及びコラーゲン-糖たん白質 VI（GPVI）軸の両方に対する作用が関与しており、前者は BTK 阻害、後者は BTK 阻害又は TEC 阻害を介している。更に、血小板接着後に血栓の安定性に関わる C 型レクチン様受容体 2（CLEC-2）の活性が、BTK 阻害及び TEC 阻害により損なわれる。X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者では、コラーゲン（GPVI）仲介性の血小板活性化が軽度に減少しているが、出血傾

向はない。このことから、これらのチロシンキナーゼが共に関与しているシグナル伝達系で BTK の活性が損なわれると、TEC の活性がそれを補う可能性が示唆される（Shatzel et al 2017）。更に先天性又は後天性 GPVI 欠乏症患者は、イブルチニブでみられたものと同様の出血傾向を呈する。BTK は骨髄系前駆細胞の分化及び成熟に重要な役割を果たしていることから、BTK が阻害されると末梢血で血球減少症が生じることが説明される。種々の作用機序検討試験（in vitro マウスモデル及び ex vivo）では臨床所見と一致して、ザヌブルチニブはイブルチニブと比べ BTK 阻害の選択性が高く、血小板機能及び受容体のシェディングに対する作用は観察されないことが示された（Report BGB-3111-CP-004; Dobie et al 2019）。

他の毒性についての機序は明らかになっていない。例えばイブルチニブ仲介性の心房細動／心房粗動の機序的基礎はよく理解されていない。ケモプロテオームプロファイリングによって、心臓特異的 Csk がイブルチニブ誘発性心房細動の原因候補として特定された。マウスの Csk をノックアウトすると、心房細動、左房拡大、線維症及び炎症の発現率が高まった。ヒトの心臓では BTK と TEC の遺伝子の転写が活性化しており、これらの遺伝子発現は心房細動患者で増加しているというエビデンスがある（McMullen et al 2014; Tang et al 2018）。BTK と TEC は PI3K（p110α）／AKT 経路の活性を制御することが知られている。心臓で PI3K シグナル伝達が減少すると心房細動の病因となる可能性がある。実際、心房細動に関する他のリスク因子（肥満、加齢、糖尿病）でも、PI3K（p110α）シグナル伝達が減少する可能性がある（Pretorius et al 2009）。

ザヌブルチニブ企業中核データシート（CCDS）の特別な警告及び使用上の注意（Section 4.4）には、Section 5.2 に記述したザヌブルチニブ単剤（160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回）を投与した患者 1,550 例から得たデータが反映されている。これらの被験者における曝露期間中央値は 28.58 カ月で、81%には 1 年以上、63.2%には 2 年以上、31.2%には 3 年以上ザヌブルチニブが投与されている。

CCDS にはザヌブルチニブ単剤療法のリスクのカテゴリーが記載されており、カテゴリーは BTK 阻害薬クラスのカテゴリーやザヌブルチニブの統合安全性解析と一致している。これらの条件に関する有害事象データソースを定義する基準は Module 2.7.4 の Table 2 に記載する。これらのリスクは各地域の添付文書で適切に記述されており、以下のリスクが挙げられている：

- **出血**

  ザヌブルチニブを投与した血液腫瘍患者では、重篤又は致死性の出血事象が生じている。グレード 3 以上の出血事象として頭蓋内出血、胃腸出血、血尿及び血胸などが報告され、いずれかのグレードの出血事象として紫斑や点状出血などが血液腫瘍患者で生じている。

  出血事象の機序はよく理解されていない。

ザヌブルチニブは抗血小板療法又は抗凝固療法を受けている患者で出血リスクを高める可能性があるため、出血の徴候についてモニタリングする必要がある。手術を行う際には手術の種類及び出血リスクに応じて、手術前後に 3～7 日間、ザヌブルチニブを控えた場合のリスクとベネフィットを検討すること。

- **感染症**

ザヌブルチニブ単剤療法を受けた血液腫瘍患者で致死性及び非致死性の感染症（細菌感染、ウイルス感染、真菌感染又は敗血症含む）並びに日和見感染（ヘルペスウイルス、クリプトコッカス、アスペルギルス及びニューモシスチス・イロベチイなどの感染）が生じている。グレード 3 以上の感染症が生じており、グレード 3 以上の最も高頻度にみられた感染症は肺炎であった。また B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の再活性化も生じている。

感染症リスクが高い患者には、標準治療に従って予防を考慮すること。感染症の徴候及び症状についてモニタリングし、徴候又は症状がみられたときには適切な治療を行うこと。

- **血球減少症**

ザヌブルチニブ単剤療法を受けた血液腫瘍患者では、臨床検査で好中球減少症、血小板減少症及び貧血などのグレード 3 又は 4 の血球減少症が報告されている。ザヌブルチニブによる治療中は全血球計算をモニタリングすること。

- **二次性悪性腫瘍**

ザヌブルチニブ単剤療法を受けた血液腫瘍患者では、皮膚癌以外の腫瘍を含む二次性悪性腫瘍が生じている。最も高頻度にみられた二次性悪性腫瘍は皮膚癌である（皮膚の基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌）。患者には日焼け止めを使用するように指導すること。

- **心房細動／心房粗動**

特に、心臓リスク因子、高血圧及び急性感染症のある血液腫瘍患者においてザヌブルチニブを投与したとき、心房細動／心房粗動が生じている。心房細動／心房粗動の徴候及び症状をモニタリングし、適切に管理すること。

更に、CCDS の Section 4.6 では、女性はザヌブルチニブ投与中には妊娠を避けるように助言している。妊娠中にザヌブルチニブを使用した場合又はザヌブルチニブ使用中に妊娠した場合、胎児に対する潜在的な危険性を説明する必要がある。詳細は CCDS の Section 4.6 を参照のこと。

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用するとザヌブルチニブの毒性が高まるリスクがあるが、減量すれば併用も可能である。詳細は CCDS の Section 4.5 を参照のこと。

最後に、CCDS の Section 4.8 に記載された臨床試験における使用経験では、臨床試験でザヌブルチニブが投与されたすべての被験者の中で最も高頻度にみられた有害反応が記述されている。

6.1.4. ベネフィット・リスク評価

ザヌブルチニブはイブルチニブに比べ BTK に対する選択性及び経口バイオアベイラビリティが有意に高く、循環中及びリンパ節中のリンパ球において完全かつ持続的に BTK を阻害する BTK 阻害薬である。これらの特徴は WM/LPL 患者において他の BTK 阻害薬（すなわちイブルチニブ）と比べ、いくつかの重要な有効性の利点と安全性の改善点がある。BTK 阻害薬で特に注目すべき事象はザヌブルチニブでも生じたが、発現率は全般的にイブルチニブよりも低かった。これらの事象はイブルチニブの投与を制限する可能性があることから、ザヌブルチニブで発現率が低かったことは注目に値する。

ザヌブルチニブのベネフィット・リスク評価は、BGB-3111-302 試験などの臨床開発プログラムに基づいており、BGB-3111-302 試験は WM 集団を対象としてこれまでに行われた前向き第 3 相臨床試験として最も大規模な試験である。また重要なことであるが、この試験はあらゆる適応症を対象とした試験のなかで、より選択的な BTK 阻害薬をイブルチニブと比較した最初の試験である。

有効性に関して、BGB-3111-302 試験の結果は、ザヌブルチニブ及びイブルチニブのいずれも WM 患者に対して効果の高い治療法であることと一致している。FDA がイブルチニブを WM 患者の治療薬として承認した際に有効性を判断する基礎となった大奏効率と大奏効の持続性は、両成分でほぼ同じであった。

奏効の質に関しては、IRC の判定による VGPR という主要評価項目を達成しなかったため、ザヌブルチニブの優越性は確定的ではない。しかし治験責任医師の判定による VGPR 率はザヌブルチニブの方が良好で、p 値は 0.05 未満であり、フォローアップが長期間となってからの解析では VGPR 率の差は更に大きくなったため、奏効の質には差がありザヌブルチニブの方が良好な奏効が得られる可能性がある。

BGB-3111-302 試験で *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者にザヌブルチニブを投与したところ、イブルチニブと比べて VGPR 率と MRR が高く、VGPR 又は大奏効までの時間が短かった。ランドマーク解析による *CXCR4*^{WHIM} 被験者の PFS は、ザヌブルチニブを投与した被験者の方がイブルチニブを投与した被験者に比べ、すべての時点で結果が数値的に良好であった。また、ザヌブルチニブは *MYD88*^{MUT} の被験者及び *MYD88*^{WT} の被験者両方に対しても有効であったため、投与するときに MYD88 の変異状態に基づいて患者を選択する必要がない。血清 IgM 値の経時的な変化について、IgM 値の低下は TN WM 被験者及び R/R WM 被験者においてザヌブルチニブの方がイブルチニブよりも深く、より持続的であった。病原性血清 IgM が減少すると、末梢性ニューロパチー、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、アミロイドーシス及び過粘稠などの臨床症状が緩和される。

おそらくより重要な点として、イブルチニブが登場した中での WM におけるアンメットニーズが、根本的には忍容性を向上させ、治療を制限する有害事象を減らすニーズと大きく関連していることを踏まえると、BGB-3111-302 試験は、無作為化比較によってイブルチニブに対しザヌブルチニブには明確で臨床的に意味のある安全性及び忍容性のベネフィットがあることを示した。ザヌブルチニブではイブルチニブに比べ投与中断、投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率が低く、出血、下痢、心房細動、高血圧などのイブルチニブ投与で観察される特定の毒性の発現率も低かった。特に、投与期間を通じて心房細動と高血圧のリスクが低下したことは注目に値する。BGB-3111-302 試験の結果は、より特異性の高い BTK 阻害薬であるザヌブルチニブは WM の治療薬として非常に効果的であり、画期的新薬である BTK 阻害薬イブルチニブに比べ、明らかに安全性上のベネフィットがあることと合致する。

BGB-3111-111 試験から得たデータは更に、ザヌブルチニブの上記のプロファイルが日本人集団でも一貫していることを支持する。本試験では、日本人 WM 被験者でも疾患反応が高いことが示された。TN WM 被験者でも WM 被験者全体でも ORR はヒストリカルコントロール（52%）に対して統計的有意差を示した。VGPR 又は CR の達成率が高いことは、日本人患者においても奏効の質が高いことを示している。日本人患者においてザヌブルチニブの忍容性は良好で、ほとんどの有害事象がグレード 1 又は 2 であった。

総合すると、BGB-3111-302 試験から得られた結果及びデータ全体に基づき、ザヌブルチニブはイブルチニブと比べ WM の治療薬として臨床的ベネフィットがあることは明らかであり、大奏効率はほぼ同じであり、奏効の質と PFS では改善傾向がみられ、明らかに多くの安全性のベネフィット（特に出血、下痢、及び心房細動と高血圧などの心血管事象）があることを示している。これらのベネフィットにより、イブルチニブに比べザヌブルチニブは、関連する生活の質の評価結果及び投与の中止や中断に至る事象などの忍容性評価の改善傾向を示した。BGB-3111-111 試験では、ザヌブルチニブの臨床プロファイルが日本人集団でも類似していることが確認された。BGB-3111-302 試験と BGB-3111-111 試験の結果、及び他の複数の試験、データプール、患者サブグループから一貫して得られている補助的な結果から、日本人 WM 患者の治療薬としてザヌブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることを示す十分なエビデンスが得られている。

6.2. 慢性リンパ形質細胞性リンパ腫（小リンパ球性リンパ腫を含む）

6.2.1. 治療の背景

Section 1.1.3 で説明したように、日本のガイドラインでは FCR とベンダムスチンが主要な治療選択肢であり、イブルチニブとアカラブルチニブが最近承認された選択肢である。現在の CLL/SLL 治療選択肢（第一世代の BTK 阻害薬を含む）にはかなり毒性があり（イブルチニブにおける心房細動など）、忍容性が限定され、投与中止に至る可能性もある。更に、一般的に使用される薬剤との併用（例えばプロトンポンプ阻害剤とアカラブルチニブの併用など）は制限される可能性がある。そのため日本では TN CLL/SLL 及び R/R CLL/SLL に対し、有効でかつ忍容性プロファイルが改善された治療選択肢に対するニーズがある。

6.2.2. ベネフィット

CLL/SLL の治療薬としてのザヌブルチニブのベネフィットは、TN 患者を対象とした BGB-3111-304 試験、前治療のある患者を対象とした BGB-3111-305 試験の第 3 相臨床試験 2 試験で示されている。これらの試験は、BGB-3111-AU-003 試験で 3 年超の長期にわたり投与した TN CLL/SLL 患者と R/R CLL/SLL 患者、及び BGB-3111-205 試験の R/R CLL/SLL 患者から得られた単一群データによって支持される。

BGB-3111-304 試験で示されたザヌブルチニブの主なベネフィットを以下に記述する：

- **PFS について B+R に比べ優越性が示されている**（試験の主要評価項目）：IRC の判定による PFS は、ザヌブルチニブ群では中央値に至らず、B+R 群での中央値は 33.7 カ月であり（片側 p<0.0001）、HR は 0.42（95% CI：0.28～0.63）であった（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）。
- IRC の判定による **ORR についても優越性が示されている**：ORR はザヌブルチニブ群では 94.6%（95% CI：91.0～97.1%）、B+R 群では 85.3%（95% CI：80.1～89.5%）であり、CI は重複せず、オッズ比は 3.162（95% CI：1.608～6.220）であった（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）。
- **del(17p)を有する被験者でも同様の転帰が得られている**：コホート 2 において IRC の判定による PFS は中央値に至らず、24 カ月の PFS は 88.9%であり、IRC の判定による ORR は 90.0%（95% CI：82.8～94.9%）であった(データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）。
- ***IGHV* 遺伝子変異を有する患者でも PFS について優越性が示されている**：ザヌブルチニブ群と B+R 群を比較すると、治験責任医師の判定による PFS の HR は 0.35（95%CI：0.19～0.64）であり（p = 0.0002）、36 カ月の無事象率はザヌブルチニブ群の方が高かった（84.3% vs. 59.0%）（データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）。

- ザヌブルチニブは B+R に比べ**安全性が向上**している：ザヌブルチニブ群では B+R 群に比べ、好中球減少症（15.8% vs. 56.8%）が著明に低く、B+R とは投与法が異なることから予想されるように、発熱（7.1% vs. 26.4%）、発疹（10.8% vs. 19.4%）及び注入に伴う反応（0.4% vs. 18.9%）が低く、投与中止率（8.3% vs. 13.7%）及び投与変更率（47.9% vs. 70.0%）も低かった（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）。
- **生活の質もより大きく改善**している：ザヌブルチニブ群は B+R 群に比べ、GHS/QoL、EORTC QLQ-30 の身体機能、役割機能、疲労、悪心／嘔吐及び下痢のサブスケール、EQ-5D-5L VAS のベースラインからの平均変化などの患者報告アウトカムが投与 24 週時まで一貫して大きく改善した（データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）。生存の維持についてもザヌブルチニブは B+R よりもベネフィットがあり、HR は 0.87（95% CI：0.50～1.48）であった（データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）。

BGB-3111-305 試験で示されたザヌブルチニブの主なベネフィットを以下に記述する：

- 治験責任医師の判定による **ORR**（試験の主要評価項目）について、ザヌブルチニブ（78.3%；95% CI：72.0～83.7%）のイブルチニブ（62.5%；95% CI：55.5～69.1%）に対する**非劣性**（片側 p<0.0001）及び**優越性**（両側 p = 0.0006）が示され、奏効比は 1.25（95% CI：1.10～1.41）であった（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）。
- ザヌブルチニブとイブルチニブを比較すると、中間解析時（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）の IRC の判定による **ORR はほぼ同じ**であり、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性が示された（ザヌブルチニブの ORR は 76.3%［95% CI：69.9～81.9%］、イブルチニブの ORR は 64.4%［95% CI：57.5～70.9%］；片側 p<0.0001）。ORR の最終解析時（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）には、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性が示され、あらかじめ規定した有意水準（0.0469）と比較すると、両側 p = 0.0264 で統計的有意差が認められた。
- ザヌブルチニブはイブルチニブと比べ **PFS を延長**させた：治験責任医師の判定による PFS の HR は 0.55（95% CI：0.39～0.76）、IRC の判定による PFS の HR は 0.61（95% CI：0.44～0.86）（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）、IRC の判定による PFS の HR は 0.65（95% CI：0.49～0.86）（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）であった。
- **del(17p)及び／又は TP53 変異を有する被験者でも、ザヌブルチニブはイブルチニブに比べ PFS を延長させた：**del(17p)及び／又は *TP53* 変異を有していて、難治性の被験者でも、ザヌブルチニブ群では IRC の判定による PFS が長く、HR は 0.52（95% CI：0.30～0.88）であった（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）。
- ザヌブルチニブはイブルチニブに比べ**安全性が向上**している：主な副次的評価項目である心房細動／心房粗動の発現率はザヌブルチニブの方が低く（ザヌブルチニブで 5.2%、

イブルチニブで 13.3%；p = 0.0004）、有害事象のために投与を中止した被験者はザヌブルチニブの方が少ない（15.4% vs. 22.2%）。死亡に至った心障害の有害事象はザヌブルチニブ群では報告されていない（イブルチニブ群では 1.9%）（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）。

- ザヌブルチニブではイブルチニブに比べ**生活の質も向上**した：GHS/QoL、EORTC QLQ-C30 の身体機能、疲労及び下痢のサブスケール、並びに EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化など。

BGB-3111-111 試験で、更に日本人患者における高い奏効率と持続的な奏効が確認された。IRC の判定による ORR は TN CLL/SLL 被験者でも R/R CLL/SLL 被験者でも 100%であり、TN CLL/SLL 被験者でも R/R CLL/SLL 被験者でも、フォローアップ期間（中央値 11.2 カ月）に PFS は中央値に至らなかった。

全体として、第 3 相臨床試験 2 試験（BGB-3111-304 試験と BGB-3111-305 試験）によって、ザヌブルチニブは TN CLL/SLL 及び R/R CLL/SLL の治療薬として大きなベネフィットがあることが確立された。この結果は、有用性が長期に持続することを示した BGB-3111-AU-003 試験、CLL/SLL の日本人患者を対象とした BGB-3111-111 試験、及び R/R CLL/SLL の中国人患者を対象とした BGB-3111-205 試験から得た有効性／安全性データで更に支持されている。

6.2.3. リスク

ザヌブルチニブの忍容性は全般的に良好で、毒性は管理可能であった。

BTK 阻害薬クラスには、心房細動／心房粗動など、いくつかの有害事象が伴うとされており、特定の有害事象の解析ではこれらの事象をあらかじめ定義した。これらの作用は成分間で頻度も重症度も異なり、BTK 阻害の特異性の差やオフターゲット効果の違いがその一因である（Kamel et al 2015; Levade et al 2014; Tam et al 2019; Tang et al 2018）。

一部の有害事象については、原因となりうる作用機序が特定されている。例えば BTK 阻害薬に関連する一次止血の異常は、血小板中のフォンウィルブランド因子-GPIb 及びコラーゲン-GPVI 軸の両方に対する作用が関与しており、前者は BTK 阻害、後者は BTK 阻害又は TEC 阻害を介している。更に、血小板接着後に血栓の安定性に関わる CLEC-2 の活性が BTK 阻害及び TEC 阻害により損なわれる。X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者では、コラーゲン（GPVI）仲介性の血小板活性化が軽度に減少しているが、出血傾向はない。このことから、これらのチロシンキナーゼが共に関与しているシグナル伝達系で BTK の活性が損なわれると、TEC の活性がそれを補う可能性が示唆される（Shatzel et al 2017）。更に先天性又は後天性 GPVI 欠乏症患者は、イブルチニブでみられたのと同様の出血傾向を呈する。BTK は骨髄系前駆細胞の分化及び成熟に重要な役割を果たしていることから、BTK が阻害されると末梢血で血球減少症が生じることが説明される。種々の作用機序検討試験（in vitro マウスモデル及び ex vivo）では臨床所見と一致して、ザヌブルチニブはイブルチニブと比

べ BTK 阻害の選択性が高く、血小板機能及び受容体のシェディングに対する作用は観察されないことが示された（Report BGB-3111-CP-004; Dobie et al 2019）。

他の作用についての機序は明らかになっていない。例えばイブルチニブ仲介性の心房細動／心房粗動の機序的基礎はよく理解されていない。ヒトの心臓では BTK と TEC の遺伝子の転写が活性化しており、これらの遺伝子発現は心房細動患者で増加しているというエビデンスがある（McMullen et al 2014; Tang et al 2018）。BTK と TEC は PI3K（p110α）／AKT 経路の活性を制御することが知られている。心臓で PI3K シグナル伝達が減少すると心房細動の病因となる可能性がある。実際、心房細動に関する他のリスク因子（肥満、加齢、糖尿病）でも、PI3K（p110α）シグナル伝達が減少する可能性がある（Pretorius et al 2009）。ザヌブルチニブはイブルチニブよりも選択性の高い BTK 阻害薬であり、EGFR、及び JAK3、TEC、ITK などの構造的に関連するキナーゼに対するオフターゲット活性が少ないことから、いくつかの BTK 関連毒性が減少していると考えられる（Kamel et al 2015; Levade et al 2014; Tam et al 2019; Tang et al 2018）。

CCDS の Section 4.4 にある特別な警告及び使用上の注意については Section 6.1.3 を参照のこと。

6.2.4. ベネフィット・リスク評価

CLL/SLL は重篤で生命を脅かす B 細胞性腫瘍であり、現行の治療選択肢には有効性が不十分又は安全性プロファイルが好ましくないなどの欠点があり、この疾患については依然としてアンメットメディカルニーズがある。対象とする集団及び難治性のサブ集団に対して、効果的かつ忍容性が良好な治療選択肢（例えば化学療法フリーレジメン）が必要である。

ザヌブルチニブはイブルチニブに比べて BTK 選択性及び経口バイオアベイラビリティが有意に高い BTK 阻害薬で、循環中及びリンパ節中のリンパ球において BTK を完全かつ持続的に阻害する。これらの特徴によって、ザヌブルチニブは他の BTK 阻害薬（イブルチニブなど）に比べて CLL/SLL 患者に対してベネフィットがあり安全性が改善されている。

ザヌブルチニブのベネフィット・リスクは、CLL を対象とした海外第 3 相臨床試験 2 試験、CLL/SLL を対象としたその他の臨床試験 3 試験、及び種々の B 細胞性腫瘍を対象とした臨床試験 5 試験を含む臨床開発プログラムに基づいて評価されている。TN CLL/SLL 被験者では B+R に比べて ORR と PFS について優越性が示されており、R/R CLL/SLL 被験者でもイブルチニブに比べて ORR が優れており PFS が延長された。del(17p)及び／又は TP53 変異を有するサブグループなど難治性の集団においても、一貫して有効性が示されている。ザヌブルチニブは B+R と比べてもイブルチニブと比べても安全性プロファイルが改善されている。BGB-3111-111 試験の結果に基づき、日本の患者でも同様のベネフィット・リスクプロファイルが予想される。

総合すると、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験から得られた結果及びデータ全体に基づき、ザヌブルチニブはイブルチニブと比べ CLL/SLL の治療薬として臨床的ベネフィットがあることは明らかであり、より優れた PFS と ORR を認め、奏効は持続的であり、関連する生活の質の評価

結果が改善され、投与中止又は中断に至った事象による忍容性評価や重要な安全性評価も良好であることが示されている。第 3 相臨床試験 2 試験の結果、及び BGB-3111-111 試験とその他の複数の試験から得られている補助的な結果は、CLL/SLL の治療薬としてのザヌブルチニブについてベネフィット・リスクが良好であることを示す十分なエビデンスが得られている。ザヌブルチニブについて示されている良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づき、ザヌブルチニブは CLL/SLL の日本人患者に対して有望な治療選択肢となると判断される。

7. 参考文献

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms Leukemia. 2022;36:1720-48.

Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, Version 2. 2013. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(10):1211-19.

Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 15):7523.

Bauer K, Rancea M, Roloff V, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012:CD008079.

Binet J, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.

BRUKINSA (zanubrutinib) [Canadian product monograph]. BeiGene; 2021.

BRUKINSA (zanubrutinib) [EU summary of product characteristics]. BeiGene; 2021.

BRUKINSA (zanubrutinib) [US prescribing information]. BeiGene; 2023.

Bryan J, Borthakur G. Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ther Clin Risk Manag. 2010;22;7:1-11.

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-37.

Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 2020; 34:787-98.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497-506.

CALQUENCE (acalabrutinib) [Canadian product monograph]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.

CALQUENCE (acalabrutinib) [EU summary of product characteristics]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2021.

CALQUENCE (acalabrutinib) [US prescribing information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.

Cao Y, Medeiros L, Xia Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1104-13.

Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, et al. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: A systematic review. Expert Rev Hematol. 2019; 12(10): 873-81.

Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical endpoints in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(23):2820-2.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-68.

de Vries R, Smit JW, Hellemans P, et al. Stable isotope-labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:235-45.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124(9):1404-11.

Dobie G, Kuriri FA, Omar MMA, et al. Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIb-IX-V complex and integrin aIIbb3 in mice and humans. Blood Advances. 2019;3:4298-311.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. International group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17:928-42.

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.

Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results for the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-15.

García-Sanz R. WM, MYD88, and CXCR4: following the thread. Blood. 2016;128(6):746-8.

Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(2):209-17.

Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45(10):2047-55.

Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. Lancet Oncol. 2003;4(11):679-85.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524.

Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2015;126:1733.

Goede V, Fischer K, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. 2018. EHA Library.

Guo Y, Liu Y, Hu N, et al. Discovery of zanubrutinib (BGB-3111), a novel, potent, and selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. J Med Chem. 2019;62(17):7923-40.

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019;94:1266-87.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.

IMBRUVICA (ibrutinib) [Canadian product monograph]. Pharmacyclics; 2021.

IMBRUVICA (ibrutinib) [EU summary of product characteristics]. Pharmacyclics; 2020.

IMBRUVICA (ibrutinib) [US prescribing information]. Pharmacyclics LLC; Janssen Biotech, Inc.; 2022.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版.

Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. Leukaemia. 2015;29(4):783-7.

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv270.

Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. Curr Opin Hematol. 2009; 16: 20-6.

King R, Gonsalves W, Ansell S, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and may harbor MYD88 L265P mutations. Am J Clin Pathol. 2016;145(6):843-51.

Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood. 2014;124(26):3991-5.

Li N, Sun Z, Liu Y, et al. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. Cancer Res. 2015;75(suppl 15):Abstract 2597.

Małyszko J, Małyszko M, Kozlowski L, et al. Hypertension in malignancy-an underappreciated problem. Oncotarget. 2018;9:20855-71.

Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-9.

厚生労働省. 令和 2 年患者調査.

McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood. 2014;124(25):3829-30.

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenström Macroglobulinemia. Version 2.0. 2015.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN guideline for patients). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.0. 2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.0. 2022.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.0. 2023.

NPO-OSCR Data Center ed. 日本血液学会統計調査委員会 2021 年血液疾患症例登録集計解析結果. Tokyo, Japan: 日本血液学会; 2022.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: Update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.

Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. Am J Pathol. 2009;175(3):998-1009.

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-57.

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.

Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood. 1994;83(2):435-45.

SEER Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Accessed 28 June 2023. https://seer.cancer.gov/explorer/

Seiffert M, Dietrich S, Jethwa A, et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2012;53(6):1023-31.

Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, et al. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Sci. 2020;111(9):3327-37.

Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, et al. Two-year outcomes of tirabrutinib monotherapy in Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Science. 2022;113:2085-96.

Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112-20.

Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. J Thromb Haemost. 2017;15(5):835-47.

Siegel R, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer Statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73 (1):17-48.

Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon. 2008.

Swerdlow S, Campo E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of the lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90.

Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020a;136(18):2038-50.

Tam CS, Ou YC, Trotman J, et al. Clinical pharmacology and PK/PD translation of the second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Sep 20:1-16. Epub ahead of print. PMID: 34491123.

Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 2020b; epub ahead of print.

Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood. 2019;134:851-59.

Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Leuk Lymphoma. 2018;59(7):1554-64.

Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2015c;126(6):721-32.

Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018;36(27):2755-61.

Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. J Clin Oncol. 2020;38(11):1198-208.

Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015b;73:584-6.

Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367:826-33.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015a;372:1430-40.

UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. Haematologica. 2016;101(12):1563-72.

Waldenström Macroglobulinemia Facts No. 20 in a series providing the latest information for patients, caregivers and healthcare professionals. (2012). Accessed 05 July 2023. http://www.bingcenterforwm.org/images/publications/LLF-WM-Factsheet.pdf.

Wang Y, Zhang LL, Champlin RE, et al. Targeting Bruton's tyrosine kinase with ibrutinib in B-cell malignancies. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(5):455-68.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379:2517-28.

Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal Src kinase. Circulation. 2020;142:2443-55.

Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control. 2008;19(4):379.

Zamprogna G, Frustaci AM, Deodato M, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib in IgA-secerning lymphoplasmacytic lymphoma. J Cancer Sci Clin Ther. 2022;6(2):146-51.