目次

略語一覧 3
1. 背景及び概観....4
1.1. 製剤の開発及び性能....5
1.1.1. 化学構造及び物理化学的特性....5
1.1.2. 薬物動態特性....5
1.1.3. 溶解性及び透過性....6
1.1.4. 製剤開発....6
1.1.5. In Vitro 溶出試験....7
1.1.6. 溶出試験法及び規格の臨床的意義....8
1.2. 試験方法....8
2. 個々の試験結果の要約....32
2.1. 相対的バイオアベイラビリティ試験....32
2.2. In Vitro と In Vivo の相関....32
2.3. バイオアベイラビリティに対する食事の影響....32
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....33
4. 参考文献一覧....34

表目次

Table 1: ザヌブルチニブの名称及び一般的な物理化学的特性 5
Table 2: ザヌブルチニブ製剤の製造所及び臨床試験 7
Table 3: ザヌブルチニブ臨床試験に対する LC-MS/MS 法バリデーション報告書の要約 10
Table 4: [redacted] がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約 12
Table 5: [redacted] がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約 18
Table 6: [redacted]（オーストラリア）がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約 24
Table 7: [redacted] がバリデーションを行った、[redacted] で-処理したヒト尿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約 27
Table 8: 分析法の改訂及びクロスバリデーション結果の要約 30

図目次

Figure 1: ザヌブルチニブの化学構造 5

略語一覧

略語	説明
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BGB-3111	ザヌブルチニブ／zanubrutinib
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CYP	チトクロム P450
DP	製剤
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
PK	薬物動態

1. 背景及び概観

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であるザヌブルチニブ（BRUKINSA®、BGB-3111）は、以前に少なくとも 1 種類の治療を受けたことのある成人マントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療を適応として、2019 年 11 月 14 日に米国（US）食品医薬品局（FDA）により迅速承認を受けている。ザヌブルチニブは、慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、原発性マクログロブリン血症（WM）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）などの B 細胞性腫瘍の治療薬として、単剤及び/又は他の薬剤との併用にて開発されている。本文書では、ザヌブルチニブ即放性製剤の生物製剤学的特性について要約する。

ザヌブルチニブは 2014 年 8 月にグローバル開発を開始し、B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 1、2、及び 3 相臨床試験を実施した。ザヌブルチニブを最初に検討したのは、B 細胞性腫瘍患者を対象とした国際共同、第 1/2 相、多施設共同、非盲検、用量漸増（パート 1）及び用量拡大（パート 2）試験（BGB-3111-AU-003 試験）で、用量は 40～320 mg であった。その後実施した WM、MZL、及び MCL 患者を含む疾患特異的コホートを対象とした試験では、推奨用量である 160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回投与を選択した。ザヌブルチニブは食事の有無にかかわらず服用可能である。

ザヌブルチニブの開発段階において、ヒト血漿中のザヌブルチニブを定量（定量下限値は 1 ng/mL）するための、高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた高特異性かつ高感度の生物分析法を開発し、バリデーションを実施した。

市販用の剤形（即放性製剤）はザヌブルチニブを 80 mg 含有する 0 号カプセルであり、すべての臨床試験で使用された製剤と同じである。製剤の組成は臨床開発の過程を通して変更していないため、臨床における相対的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実施していない。

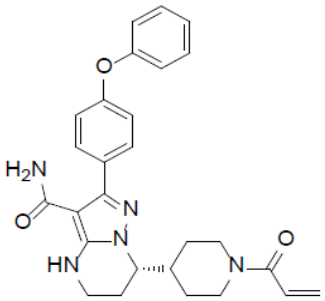
開発中に、様々な施設で同じ製造工程を用いて製造された製剤（DP）を、臨床試験で使用した。ザヌブルチニブカプセルの製造工程は、[redacted]粉末をカプセル充填するものである。製造所の変更は、[redacted]を用いてブリッジした。

1.1. 製剤の開発及び性能

1.1.1. 化学構造及び物理化学的特性

ザヌブルチニブの化学構造を Figure 1 に示す。

Figure 1: ザヌブルチニブの化学構造



ザヌブルチニブの名称及び一般的な物理化学的特性を Table 1 に記載する。物理化学的特性に関する詳細情報については、Module 3.2.S.1.3 General Properties を参照のこと。

Table 1: ザヌブルチニブの名称及び一般的な物理化学的特性

Nomenclature or Physicochemical Property	Description
Chemical Name	(7S)-2-(4-Phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide
Associated Name(s)	BGB-3111, BGB 3111, PH-BEI-BGB-3111, C13043088-M
INN (International Nonproprietary Name)	Zanubrutinib
Molecular Weight	471.55 Daltons
Appearance	White to off-white powder
Hygroscopicity	Slightly hygroscopic
pKa	3.33
LogP	4.21 (1-octanol and pH 8 buffer)
Polymorphic Form	Form A

Source: Module 3.2.S.1.1 and Module 3.2.S.1.3

1.1.2. 薬物動態特性

B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 1 相、単剤試験 2 試験においてザヌブルチニブを単回及び反復投与し、薬物動態（PK）を評価した。BGB-3111-AU-003 試験では 40～320 mg を 1 日 1 回、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、320 mg を 1 日 1 回

投与した。両試験により、ザヌブルチニブは速やかに消失し、平均半減期（$t_{½}$）は 2～4 時間であることが示された。治験薬投与後の最高血漿中濃度（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（$AUC_{0-\infty}$）は、40～320 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。ザヌブルチニブ 40～320 mg を反復投与した場合、全身への蓄積は限定的であり、$t_{½}$が短いことと一致した。ポピュレーション PK 解析により、PK パラメータ値［C_{max}及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］はアジア人患者と非アジア人患者間で同等であったことが示された。

ザヌブルチニブは主にチトクロム P450 3A（CYP3A）酵素によって代謝される。循環血液中に主な活性代謝物は認められない。ザヌブルチニブは主に CYP3A による代謝を受けることから、ザヌブルチニブの $AUC_{0-\infty}$はリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）と併用したとき約 14 分の 1 に減少し、イトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）と併用したとき約 4 倍に増加した。

ザヌブルチニブの PK に関する更なる詳細は、Module 2.7.2、臨床薬理試験の要約を参照のこと。

1.1.3. 溶解性及び透過性

ザヌブルチニブは、水性溶媒において溶解性が低く透過性が高いことから、生物薬剤学分類システムに関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）M9 ガイドライン（EMA 2020、US FDA 2021）によるクラス II 化合物であると考えられる。

1.1.3.1. In Vitro 溶解性

様々な pH の水性緩衝液における原薬の溶解性を評価したところ、pH 依存的な溶解性が示され、溶解度は pH 1.2 において 0.193 mg/mL、pH 8.0 において 0.042 mg/mL であったことから、原薬は水溶液に極めて溶けにくいかほとんど溶けないことが示された。In vitro 溶解性に関する詳細な情報は、Module 3.2.S.3.1、Elucidation of Structure and Characteristics に示す。

1.1.3.2. In Vitro 透過性

ザヌブルチニブは、物理化学的特性から、高い受動拡散率で生体膜を通過することが予測され、Caco-2 細胞の単層に対する見かけの透過性が高いことと一致する（$P_{app} > 10 \times 10^{-6}$ cm/s）。ザヌブルチニブの透過性に関する詳細な情報は、Module 2.6.4、薬物動態試験の概要文を参照のこと。

1.1.4. 製剤開発

市販用の DP は、ザヌブルチニブ 80 mg を含有する即放性の経口カプセルである。製剤に用いる添加剤は、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、及びゼラチン（カプセルシェル）等である。臨床開発期間全体を通して、ザヌブルチニブカプセル剤の組成は変更していない。組成、製剤、及び製造工程開発の詳細情報については、Module 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product、Module 3.2.P.2.2 Drug Product、及び Module 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development にそれぞれ記載する。

Module 3.2.P.5.1 Specifications に示す申請中の規格によって DP を管理し、出荷試験及び安定性試験を行う。申請中の市販用ザヌブルチニブ DP の製造所を、Module 3.2.P.3.1 Manufacturers に示す。

1.1.5. In Vitro 溶出試験

In vitro 溶出試験法は、Module 3.2.P.2.2 Drug Product に示す装置、試験液、攪拌速度、pH、シンク条件、界面活性剤などの評価に基づいて開発した。溶出試験の試験方法は、すべてのパラメータ及び条件を含め、Module 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Dissolution に示す。

バリデーション済みの溶出試験の試験方法は、定期的な品質管理方法として受け入れるのに十分な頑健性を有し、臨床試験用製剤の製造所で製造された DP の品質特性の変化を指摘するのに適切な識別力を有する。

臨床試験用のザヌブルチニブカプセルの製造に使用される施設の情報を、Table 2 に示す。臨床開発中に様々な施設で同じ製造工程を用いて製造された DP を、すべての臨床試験で使用した。

Table 2: ザヌブルチニブ製剤の製造所及び臨床試験

Manufacturers for Clinical Batches	Address	Clinical Studies Using Manufactured Batches
[redacted], Inc. [a]	[redacted] P.R. China	BGB-3111-AU-003 BGB-3111-1002
BeiGene (Beijing) Co., Ltd.	No. 30 Science Park Road Zhong-Guan-Cun Life Science Park Changping District Beijing, 102206 P.R. China	BGB-3111-103 BGB-3111-104 BGB-3111-105 BGB-3111-106 BGB-3111-AU-003 BGB-3111-1002
BeiGene (Suzhou) Co., Ltd.	9 Building, 218 Sangtian Street Suzhou Industrial Park Jiangsu Province, 215025 P.R. China	BGB-3111-107 BGB-3111-108 BGB-3111-AU-003 BGB-3111-205 BGB-3111-206 BGB-3111-210 BGB-3111-1002 BGB-3111-214 BGB-3111-113 BGB-3111-111 BGB-3111-304 BGB-3111-305
[redacted] Co., Ltd. [b]	[redacted] P.R. China	BGB-3111-AU-003 BGB-3111-205 BGB-3111-206 BGB-3111-210

Manufacturers for Clinical Batches	Address	Clinical Studies Using Manufactured Batches
[redacted], LLC	[redacted] USA	BGB-3111-302 BGB-3111-214 BGB-3111-112 BGB-3111-304 BGB-3111-305

Abbreviations: [redacted], [redacted]; P.R., People's Republic.
[a] [redacted] site is no longer in business.
[b] Formerly known as [redacted] Co., Ltd, also abbreviated as "[redacted]."

1.1.6. 溶出試験法及び規格の臨床的意義

申請中の溶出試験法は、製品の品質をモニターし、製品の出荷を支持するのに適切である。本溶出試験法により、様々な溶出液を用いた試験結果と共に、DP 製造所で製造されたザヌブルチニブ 80 mg カプセルの類似性を示すための良好なデータ及びエビデンスが提供される。本溶出試験法は、in vivo と in vitro の相関関係を構築することを目的としたものではない。したがって、臨床試験に使用されるカプセルバッチの溶出性に対する溶出試験の規格は、in vitro 試験のみを考慮して設定した。規定された判定基準を遵守することにより、出荷された DP バッチについて、モニターされる品質特性に対する限度値内であることが保証される。溶出試験の判定基準の妥当性評価に関する詳細については、Module 3.2.P.5.6 Justification of Specification – Dissolution を参照のこと。

1.2. 試験方法

ザヌブルチニブの開発段階において、ヒト血漿中のザヌブルチニブの定量を目的とした、高速 LC-MS/MS による特異的かつ高感度の生物分析法を開発し、バリデーションを実施した（Table 3）。最初にオーストラリアの[redacted]（VAL072）において実験室レベルでの試験方法を開発し、完全なバリデーションを行った後、中国の[redacted]（16BAS0181）及び米国の[redacted]（RPT04284）に技術移転し、完全なバリデーションを行った。この方法は、[redacted]を抗凝固剤として含むヒトの血漿から、[redacted]を用いてザヌブルチニブ及び内部標準（BGB-4257）を抽出するもので、[redacted]（16BAS0181）でバリデーションを行った際に、[redacted]修正され、本方法のクロスーバリデーションの結果は事前に設定された基準を満たした（Table 8）。

[redacted]において尿中のザヌブルチニブを定量するための、LC-MS/MS を用いた同様の生物分析法も開発し、バリデーションを行った（RPT04293）。この方法では、[redacted]で処理したヒトの尿から、[redacted]を用いて分析物質と内部標準を抽出する。これらの方法の校正範囲は、50 µL の血漿又は 50 µL の尿を用いた場合、1.00～1000 ng/mL である。その結果、この方法は高感度で、選択的かつ正確で再現性に優れていることが示されている。検体

処理中及び長期保存中のいずれにおいても検体が安定であることも実証された（Table 4、Table 5、Table 6、及び Table 7）。

カクテル薬物間相互作用試験（BGB-3111-108）及び Thorough QT 試験（BGB-3111-106）で使用する他の薬剤の分析法のバリデーションについても、米国の [redacted] で実施した（Table 3 に示すように、ジゴキシンは RPT03370、ミダゾラムは RPT02797、S-ワーファリンは RPT04743、ロスバスタチンは RPT04718、オメプラゾールは RPT04776、モキシフロキサシンは RPT03204 である）。

すべてのバリデーションは、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の生物分析法バリデーションガイダンス（EMA 2011、US FDA 2018）などの関連する規制当局のガイダンス、並びに試験方法のバリデーションを実施した各実験施設の標準業務手順書に従って実施され、結果が報告された。これらの試験方法を臨床試験で用い、ザヌブルチニブ及びその他の化合物の PK 用検体の分析を行った。検体分析時に投与後試料の再分析法を用い、1 回の分析につき少なくとも 1 回、本分析法の再現性が示された。ザヌブルチニブの開発段階において、本生物分析法が各薬物動態試験に適用可能かを示すバリデーションデータの要約を、Table 4、Table 5、Table 6、及び Table 7 に示す。

Table 3: ザヌブルチニブ臨床試験に対する LC-MS/MS 法バリデーション報告書の要約

Validation Report Number	Matrix (Compound)	Report Site	Studies (Report No.)	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy (%Bias)	Inter-Run Precision (%CV)	Stability
VAL072	Plasma (Zanubrutinib)	[redacted], Australia	BGB-3111-103 (Report EAU) BGB-3111-AU-003 (Report CAZ)	1	1-1000	-1.0% to 6.0%	4.6% to 9.3%	436 Days at -20°C 729 Days at -80°C
16BAS0181	Plasma (Zanubrutinib)	[redacted], China	BGB-3111-1002 (16BAS0316) BGB-3111-205 (17BAS0523) BGB-3111-206 (17BAS0323) BGB-3111-214 (402599-192056-PSA) BGB-3111-113 (423762-202942-PSA) BGB-3111-304 (402599-192336-PSA) BGB-3111-305 (402599-191992-PSA) BGB-3111-111 (402599-202499-PSA)	1	1-1000	-3.4% to 7.6%	2.5% to 8.3%	36 Days at -20°C [a] 36 Days at -80°C [a, b]

Validation Report Number	Matrix (Compound)	Report Site	Studies (Report No.)	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy (%Bias)	Inter-Run Precision (%CV)	Stability
RPT04284	Plasma (Zanubrutinib)	[redacted], USA	BGB-3111-104 (RPT04560) BGB-3111-105 (RPT04327) BGB-3111-106 (RPT04721) BGB-3111-107 (RPT04945) BGB-3111-108 (RPT04950) BGB-3111-112 (RPT05333) BGB-3111-302 (RPT05081) BGB-3111-304 (RPT05324_INTERIM)	1	1-1000	-2.8% to 5.3%	1.6% to 3.1%	161 Days at -20°C[a] 1242 Days at -70°C
RPT04293	Urine (Zanubrutinib)	[redacted], USA	BGB-3111-105 (RPT04329)	1	1-1000	-7.2% to 4.8%	4.4% to 9.5%	35 Days at -20°C 35 Days at -70°C
RPT03204	Plasma (Moxifloxacin)	[redacted], USA	BGB-3111-106 (RPT04721)	20.0	20.0-4000	-3.67% to 0.94%	3.09% to 7.42%	91 Days at -20°C 91 Days at -70°C
RPT03370	Plasma (Digoxin)	[redacted], USA	BGB-3111-108 (RPT04950)	0.0100	0.0100-5.00	-0.25% to 7.00%	5.88% to 11.59%	161 Days at -20°C
RPT02797	Plasma (Midazolam)	[redacted], USA	BGB-3111-108 (RPT04950)	0.100	0.100-20.0	0.00% to 5.00%	2.77% to 7.10%	148 Days at -20°C
RPT04743	Plasma (S-Warfarin)	[redacted], USA	BGB-3111-108 (RPT04950)	2.00	2.00-1000	1.67% to 4.50%	4.17% to 6.59%	145 Days at -20°C 145 Days at -70°C
RPT04718	Plasma (Rosuvastatin)	[redacted], USA	BGB-3111-108 (RPT04950)	0.0500	0.0500-25.0	-4.67% to 0.20%	3.04% to 11.18%	99 Days at -20°C 99 Days at -70°C
RPT04776	Plasma (Omeprazole)	[redacted], USA	BGB-3111-108 (RPT04950)	2.00	2.00-1000	-1.38% to 0.50%	1.36% to 3.76%	96 Days at -20°C 96 Days at -70°C

Abbreviations: CV, coefficient of variation; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification.
[a] Long-term stability was covered by the analytical laboratory method that was first developed and fully validated at [redacted] (VAL072).
[b] Long-term stability was covered by the analytical laboratory method that was first developed and fully validated at [redacted] (Report Amendment No.1 of RPT04284).

Table 4: [redacted] がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma (Report RPT04284)		
Method description	This method validated by [redacted] (a subsidiary of [redacted], Inc.) involves the extraction of BGB-3111 and the internal standard (BGB-4257) from human plasma containing [redacted] as anticoagulant using [redacted]. The analytes are separated by HPLC on a [redacted] column (20 × 2.1 mm, 2.7 µm) and detected by an API 4000 mass detector.		
Materials used for calibration curve and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 100, 500, 800, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL), 50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH), 7500 ng/mL (QCD)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents (LBA)	Not applicable		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 4 of Report RPT04284
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.50% to 3.40%	Table 4 of Report RPT04284
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.87%	Table 4 of Report RPT04284
QCs performance during accuracy and precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL), 50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH)	-2.80% to 5.33% (All QCs except LLOQ QC) 1.00% (for LLOQ QC)	Table 6 of Report RPT04284
	Inter-batch %CV QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL),	≤ 3.14% (All QCs except	Table 6 of Report RPT04284

	50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH)	LLOQ QC) 4.31% (for LLOQ QC)	
	Total error (TE) QCs: N/A	Not Applicable	Not Applicable
Selectivity and matrix effect	Six lots of individual blank human plasma were tested. There was no interference observed at the retention time of both analyte and internal standard.		Selectivity: Table 9 of Report RPT04284
	Relative matrix effect (corrected by internal standard): QC samples (3.00 ng/mL) in 6 lots of individual human plasma were prepared. Area ratio: %CV 2.24%; Matrix factor (corrected by internal standard): QC samples (3.00 ng/mL) area ratio in plasma/area ratio in solvents (3.00 ng/mL): Mean 0.956; %CV: 2.24%.		Matrix effect: Tables 10-12 of Report RPT04284
Interference and specificity	One lot of pooled blank matrix with analyte (BGB-3111) only at ULOQ (without internal standard) and internal standard (without analyte) were tested. There was no interference observed at the retention time of internal standard from analyte and of the analyte from internal standard, respectively.		Table 9 of Report RPT04284
Hemolysis effect	One lot of blank matrix (2% hemolyzed human plasma [redacted]) was tested at low and high QC concentration level. %Bias is 3.67% and 4.27%, respectively. %CV ≤ 13.17%.		Table 38 of Report RPT04284
Lipemic effect	One lot of blank matrix (hyperlipidemia human plasma [redacted]) was tested at low and high QC concentration level. %Bias is 9.33% and - 0.27%, respectively. %CV ≤ 2.13%.		Table 39 of Report RPT04284
Dilution linearity and hook effect	7500 ng/mL, 20-fold dilution. %Bias: -5.20% to -1.33%.		Table 7 of Report RPT04284
Bench-top/process stability	Stable for 8.5 hours in human plasma at room temperature.		Table 14 of Report RPT04284
Freeze-thaw stability	Stable for 5 freeze-thaw cycles at -20°C.		Table 15 of Report RPT04284
Long-term storage	Stable for 33 days and 161 days at -20°C Stable for 33 days, 128 days, and 1242 days at -70°C.		Table 16 of Report RPT04284 Table 54 of Report amendment No.1 of RPT04284
Parallelism	Not applicable		Not applicable
Carry over	No carry over was observed following ULOQ.		Table 13 of Report RPT04284
Method Performance in Study BGB-3111-104 Bioanalytical Sample Analysis Report of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma in Support of Clinical Study BGB-3111-104, “A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the CYP3A Inducer Rifampin and the CYP3A Inhibitor Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects” (Report RPT04560)			

Assay passing rate	23/24 (95.8%) runs passed.	Table 1 of Report RPT04560
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.00% to 3.00% Cumulative precision: ≤ 5.34% CV	Table 3 of Report RPT04560
QC performance	Cumulative bias range: -3.47% to -0.40% Cumulative precision: ≤ 4.93% CV	Table 4 of Report RPT04560
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.6% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 9 of Report RPT04560
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 161 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.	
Method Performance in Study BGB-3111-105 Bioanalytical Sample Analysis Report for BGB-3111 in Human Plasma in Support of the Study Entitled, "A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects" (Report RPT04327)		
Assay passing rate	3/3 (100%) runs passed.	Table 1 of Report RPT04327
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.25% to 4.00% Cumulative precision: ≤ 4.63% CV	Table 3 of Report RPT04327
QC performance	Cumulative bias range: -2.33% to 3.00% Cumulative precision: ≤ 2.98% CV	Table 4 of Report RPT04327
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 22.9% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 7 of Report RPT04327
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 161 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.	
Method Performance in Study BGB-3111-106 Bioanalytical Sample Analysis Report of BGB-3111 and Moxifloxacin in Human Plasma in Support of Clinical Study BGB-3111-106 Entitled, "A Two-Part Study Consisting of a Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Safety and Tolerability Study (Part A) Evaluating a Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib Followed by a Randomized, Placebo and Positive-Controlled, Crossover Study (Part B) to Evaluate the Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Volunteers" (Report RPT04721)		
Assay passing rate	17/17 (100%) runs passed.	Table 1 of Report RPT04721
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.50% to 5.50% Cumulative precision: ≤ 4.84% CV	Table 4 of Report RPT04721
QC performance	Cumulative bias range: -6.00% to 4.80% Cumulative precision: ≤ 6.49% CV	Table 7 of Report RPT04721
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.2% of study samples, and 98.95% of samples met the prespecified criteria.	Table 14 of Report RPT04721
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 161 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.	
Method Performance in Study BGB-3111-107		

Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment" (Report RPT04945)		
Assay passing rate	12/13 (92.3%) runs passed.	Table 1 of Report RPT04945
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.60% to 2.80% Cumulative precision: ≤ 6.06% CV	Table 3 of Report RPT04945
QC performance	Cumulative bias range: -2.93% to 3.00% Cumulative precision: ≤ 7.43% CV	Table 4 of Report RPT04945
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.5% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 7 of Report RPT04945
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-108 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "An Open-label, Fixed-Sequence Study in Healthy Male Subjects to Assess the Drug Interaction Potential of Multiple Doses of Zanubrutinib With a Drug "Cocktail" Representative for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp and BCRP Substrates" (Report RPT04950)		
Assay passing rate	7/7 (100%) runs passed.	Table 1 of Report RPT04950
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.20% to 5.50% Cumulative precision: ≤ 8.79% CV	Table 3 of Report RPT04950
QC performance	Cumulative bias range: -6.40% to 0.80% Cumulative precision: ≤ 7.08% CV	Table 4 of Report RPT04950
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.8% of study samples, and 97.2% of samples met the prespecified criteria.	Table 7 of Report RPT04950
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-112 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Male Subjects" (Report RPT05333)		
Assay passing rate	8/15 (53.3%) runs passed	Table 1 of Report RPT05333
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.00% to 4.60% Cumulative precision: ≤ 7.83% CV	Table 3 of Report RPT05333
QC performance	Cumulative bias range: -4.33% to 3.33% Cumulative precision: ≤ 10.43% CV	Table 4 of Report RPT05333
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.9% of study samples, and 72.97% of samples met the prespecified criteria.	Table 5 of Report RPT05333

Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: Report Amendment No.1 of RPT04284).	
Method Performance in Study BGB-3111-302 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM)" (Report RPT05081)		
Assay passing rate	21/21 (100%) runs passed.	Table 1 of Report RPT05081
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.00% to 4.00% Cumulative precision: ≤ 7.61% CV	Table 3 of Report RPT05081
QC performance	Cumulative bias range: -4.27% to 4.33% Cumulative precision: ≤ 7.09% CV	Table 4 of Report RPT05081
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.3% of study samples, and 97.65% of samples met the prespecified criteria.	Table 7 of Report RPT05081
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-304 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma" (Report RPT05324_INTERIM [a])		
Assay passing rate	40/49 (81.6%) runs passed.	Table 1 of Report RPT05324_INTERIM
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.50% to 2.00% Cumulative precision: ≤ 6.23% CV	Table 3 of Report RPT05324_INTERIM
QC performance	QCs (except QCML): Cumulative bias range: -0.80% to 1.00% Cumulative precision: ≤ 11.13% CV For QCML only [b]: Mean bias: 18.80% Precision: 81.14% CV	Table 4 of Report RPT05324_INTERIM
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.2% of study samples, and 96.81% of samples met the prespecified criteria.	Table 9 of Report RPT05324_INTERIM
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.	

	The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: Report Amendment No.1 of RPT04284).

Abbreviations: BCRP, breast cancer resistance protein; CV, coefficient of variation; CYP, cytochrome P450; HPLC, high-performance liquid chromatography; [redacted]; LBA, ligand binding assay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification; P-gp, P-glycoprotein; QC, quality control sample(s); QCD, dilution quality control sample(s); QCH, high quality control sample(s); QCL, low quality control sample(s); QCMH, middle-high quality control sample(s); QCML, middle-low quality control sample(s); ULOQ, upper limit of quantitation.

[a] Sample analysis performed under Report Number: RPT05324_INTERIM in [redacted] refers to the pharmacokinetics (PK) samples collected from patients enrolled in ex-China in Study BGB-3111-304.

[b] For QCML samples, an overall high response for %CV and %bias values was observed due to the high response observed for QCML samples in Runs 32 and 40. However, for each of the reported analytical runs, the run met the acceptance criteria.

Table 5: [redacted] がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma (Report 16BAS0181)		
Method description	This method validated by [redacted] laboratory involves the extraction of BGB-3111 and the internal standard (BGB-4257) from human plasma containing [redacted] as anticoagulant using protein precipitation. The analytes are separated by HPLC on a [redacted] column (50 × 2.0 mm, 3 µm) and detected by an API 4000 mass detector.		
Materials used for calibration curve and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 100, 500, 800, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (LQC), 50.0 ng/mL (GMQC), 300 ng/mL (MQC), 750 ng/mL (HQC), 10000 ng/mL (DQC)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents (LBA)	Not applicable		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7 of Report 16BAS0181
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.0% to 6.0%	Table 7 of Report 16BAS0181
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 9.4%	Table 7 of Report 16BAS0181
QCs performance during accuracy and precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs** QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (LQC), 50.0 ng/mL (GMQC), 300 ng/mL (MQC), 750 ng/mL (HQC), 10000 ng/mL (DQC)	-3.4% to 7.6%	Table 8 of Report 16BAS0181

	Inter-batch %CV QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (LQC), 50.0 ng/mL (GMQC), 300 ng/mL (MQC), 750 ng/mL (HQC), 10000 ng/mL (DQC)	≤ 8.3%	Table 8 of Report 16BAS0181
	Total error (TE) QCs: N/A	Not applicable	Not applicable
Selectivity and matrix effect	Six lots of individual blank human plasma were tested. There was no interference observed at the retention time of both analyte and internal standard. QC samples (3, 300, and 750 ng/mL, n = 3) spiked in 6 lots of human plasma extracts were prepared with neat solution. Matrix factor (corrected by internal standard, area ratio in plasma /area ratio in solvents). Mean 1.0, %Bias: -2.5% to 4.0%. %CV: ≤ 2.3%.		Selectivity: Table 4 of Report 16BAS0181 Matrix effect: Table 5 of Report 16BAS0181
Interference and specificity	One lot of blank matrix with analyte (BGB-3111) only at ULOQ (without internal standard) and internal standard (without analyte) were tested. There was no interference observed at the retention time of internal standard from the analyte and of the analyte from internal standard, respectively.		Table 4 of Report 16BAS0181
Hemolysis effect	Two lots of blank matrix (2% hemolyzed human plasma [redacted]) were tested at low and high QC concentration level. %Bias: -7.3% to -1.9%; %CV: ≤ 4.5%.		Table 5-1 of Report 16BAS0181
Lipemic effect	Two lots of blank matrix (hyperlipidemia human plasma [redacted]) were tested at low and high QC concentration level. %Bias: -7.7% to -6.0%; CV%: ≤ 3.6%.		Table 5-2 of Report 16BAS0181
Dilution linearity and hook effect	10000 ng/mL, 20-fold dilution. Mean %Bias: 2.0% (6 out of 6 DQCs).		Table 12 of Report 16BAS0181
Bench-top/process stability	Stable for 23 hours in human plasma at room temperature.		Table 21 of Report 16BAS0181
Freeze-Thaw stability	Stable for 5 freeze-thaw cycles at -20°C and -80°C.		Table 18 of Report 16BAS0181
Long-term storage	Stable for 36 days at -20°C and -80°C.		Table 22 of Report 16BAS0181
Parallelism	Not applicable		Not applicable
Carry over	BGB-3111: ≤ 2.3%. Internal standard (BGB-4257): 0.0%.		Table 3 of Report 16BAS0181

Method Performance in Study BGB-3111-1002 Determination of the concentrations of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of the clinical study, "A phase I clinical study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of BTK inhibitor BGB-3111 in Chinese patients with B-cell lymphoma" (Report 16BAS0316)		
Assay passing rate	19/19 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 16BAS0316
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.3% to 3.6% Cumulative precision: ≤ 5.1% CV	Table 6 of Report 16BAS0316
QC performance	Cumulative bias range: -2.1% to 4.3% Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	Table 7 of Report 16BAS0316
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.5% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 16BAS0316
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C and 729 days at -80°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C and 729 days at -80°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-205 Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of clinical study referenced BGB-3111-205 (Report 17BAS0523)		
Assay passing rate	3/3 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 17BAS0523
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.3% to 5.0% Cumulative precision: ≤ 8.4% CV	Table 6 of Report 17BAS0523
QC performance	Cumulative bias range: -2.3% to 3.2% Cumulative precision: ≤ 6.0% CV	Table 7 of Report 17BAS0523
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 29.3% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 17BAS0523
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C and 729 days at -80°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C and 729 days at -80°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-206 Determination of the concentrations of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of clinical study referenced BGB-3111-206 (Report 17BAS0323)		
Assay passing rate	3/3 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 17BAS0323
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.1% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV	Table 6 of Report 17BAS0323
QC performance	Cumulative bias range: 1.3% to 4.4% Cumulative precision: ≤ 3.2% CV	Table 7 of Report 17BAS0323

Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 19.2% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 17BAS0323
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C and 729 days at -80°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C and 729 days at -80°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-214 Analytical Report for "A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma" (Report 402599-192056-PSA)		
Assay passing rate	10/10 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 402599-192056-PSA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.0% to 6.5% Cumulative precision: ≤ 4.9% CV	Table 6 of Report 402599-192056-PSA
QC performance	Cumulative bias range: -8.5% to 4.8% Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	Table 7 of Report 402599-192056-PSA
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12.3% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 402599-192056-PSA
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C and 729 days at -80°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 436 days at -20°C and 729 days at -80°C was completed at [redacted] ([redacted] Analytical Project Code: STAB040).	
Method Performance in Study BGB-3111-304 Analytical Report for "Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-304" (Report 402599-192336-PSA [a])		
Assay passing rate	4/4 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 402599-192336-PSA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.2% to 5.5% Cumulative precision: ≤ 4.2% CV	Table 6 of Report 402599-192336-PSA
QC performance	Cumulative bias range: -3.7% to 6.0% Cumulative precision: ≤ 3.1% CV	Table 7 of Report 402599-192336-PSA
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.6% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 402599-192336-PSA

Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: RPT04284 Report Amendment No.1).	
Method Performance in Study BGB-3111-305 Analytical Report for "Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-305 (Report 402599-191992-PSA)		
Assay passing rate	33/35 (94.3%) runs passed.	Table 1 of Report 402599-191992-PSA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.1% to 2.4% Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	Table 6 of Report 402599-191992-PSA
QC performance	Cumulative bias range: -2.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	Table 7 of Report 402599-191992-PSA
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.5% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 402599-191992-PSA
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: Report Amendment No.1 of RPT04284).	
Method Performance in Study BGB-3111-113 Analytical Report for "Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-113" (Report 423762-202942-PSA)		
Assay passing rate	15/15 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 423762-202942-PSA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.1% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 2.5% CV	Table 6 of Report 423762-202942-PSA
QC performance	Cumulative bias range: -1.9% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 2.3% CV	Table 7 of Report 423762-202942-PSA
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.0% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 423762-202942-PSA
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: RPT04284 Report Amendment No.1).	

Method Performance in Study BGB-3111-111 Analytical Report for "Determination of the concentration of Zanubrutinib (BGB-3111) in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-111" (402599-202499-PSA)		
Assay passing rate	9/9 (100%) runs passed.	Table 1 of Report 402599-202499-PSA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.2% to 4.0% Cumulative precision: ≤ 3.8% CV	Table 6 of Report 402599-202499-PSA
QC performance	Cumulative bias range: -2.9% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.0% CV	Table 7 of Report 402599-202499-PSA
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12.5% of study samples, and 100% of samples met the prespecified criteria.	Table 10 of Report 402599-202499-PSA
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 1242 days in a freezer set to -70°C. All study samples were analyzed within sample storage stability. The matrix stability for 1242 days at -70°C was completed at [redacted] (Report Number: RPT04284 Report Amendment No.1).	

Abbreviations: CV, coefficient of variation; DQC, dilution quality control sample; GMQC, geometric quality control sample; HPLC, high performance liquid chromatography; HQC, higher level quality control sample; [redacted]; LBA, ligand binding assay; LCMS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification; LQC, low level quality control sample; MQC, mid-level quality control sample; QC, quality control sample(s); ULOQ, upper limit of quantitation.

[a] Sample analysis performed under Report Number: 402599-192336-PSA in [redacted] laboratory, is only for the PK samples collected from patients enrolled in China in Study BGB-3111-304.

Table 6: [redacted]（オーストラリア）がバリデーションを行った、ヒト血漿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Analytical Method for Determination of BGB-3111 in Human Plasma by LC-MS/MS (Report VAL072) Stability of BGB-3111 in Human Plasma (Report STAB040)		
Method description	This method validated by [redacted], Australia involves the extraction of BGB-3111 and the internal standard (BGB-4257) from human plasma containing [redacted] as anticoagulant using protein precipitation. The analytes are separated by HPLC on a phenyl hexyl column and detected by an API 4000 mass detector.		
Materials used for calibration curve and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 100, 500, 800, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00 ng/mL (PQCLOQ), 3.00 ng/mL (PQCL), 50.0 ng/mL (PQCML), 300 ng/mL (PQCMH), 750 ng/mL (PQCH), 10000 ng/mL (PQCDi)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents (LBA)	Not applicable		
Regression model and weighting	Linear, 1/x		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2 of Report VAL072
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.1% to 4.6%	Table 3 of Report VAL072
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 9.4%	Table 3 of Report VAL072
QCs performance during accuracy and precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs: 1.00 ng/mL (PQCLOQ), 3.00 ng/mL (PQCL), 50.0 ng/mL (PQCML), 300 ng/mL (PQCMH), 750 ng/mL (PQCH)	-1.0% to 6.0%	Table 8 of Report VAL072
	Inter-batch %CV QCs: 1.00 ng/mL (PQCLOQ), 3.00 ng/mL (PQCL), 50.0 ng/mL (PQCML), 300 ng/mL (PQCMH), 750 ng/mL (PQCH)	≤ 9.3%	Table 8 of Report VAL072

	Total error (TE) QCs: N/A	Not applicable	Not applicable
Selectivity and matrix effect	Six lots of individual blank human plasma were tested. There was no interference observed at the retention time of analyte and internal standard. Matrix effects, QC samples (3 ng/mL, n = 3) in 6 lots of plasma, area ratio: %Bias: -5.3% to 0.0%; %CV: ≤ 3.2%.		Selectivity: Table 4 of Report VAL072 Matrix effect: Table 5 of Report VAL072
Interference and specificity	One lot of pooled blank matrix with analyte (BGB-3111) only at ULOQ (without internal standard) and 6 lots of individual blank human plasma with internal standard were tested. There was no interference observed at the retention time of internal standard from analyte and of analyte from internal standard, respectively.		Table 4 of Report VAL072
Hemolysis effect	One lot of blank matrix (2% hemolyzed human plasma [redacted]) was tested at low and high QC concentration level. %Bias: -0.7% to 5.4%; %CV: ≤ 2.7%.		Table 15 of Report VAL072
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity and hook effect	750 ng/mL, 2-fold dilution, %Bias: -2.1%, %CV: 2.1% 10000 ng/mL, 20-fold dilution, %Bias: -0.1%, %CV: 2.1%		Table 7 of Report VAL072
Bench-top/process stability	Stable for 24 hours in human plasma at room temperature.		Table 12 of Report VAL072
Freeze-thaw stability	Stable for 3 freeze-thaw cycles at -20°C in human plasma.		Table 11 of Report VAL072
Long-term storage	Stable for 436 days at -20°C in human plasma; Stable for 729 days at -80°C in human plasma.		Table 5 of Report STAB040
Parallelism	Not applicable		Not applicable
Carry over	Carry over was assessed before the acquisition of each validation run during system suitability testing and deemed acceptable.		Not applicable
Method Performance in Study BGB-3111-103 Analytical phase report for "A Single Centre, Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Dose of BGB-3111 Given Orally at 320 mg QD in Healthy Subjects" (Report EAU)			
Assay passing rate	6/6 (100%) runs passed.		Table 1 of Report EAU
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0% to 2.2% Cumulative precision: ≤ 7.1% CV		Table 3 of Report EAU
QC performance	Cumulative bias range: 0.0% to 2.3% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV		Table 4 of Report EAU
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.0% of study samples, and 97.8% of samples met the prespecified criteria.		Table 6 of Report EAU
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in human plasma is stable for 436 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.		

Method Performance in Study BGB-3111-AU-003 Analytical Report for "A Phase 1, Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Subjects with B-Cell Lymphoid Malignancies" (Report CAZ)		
Assay passing rate	46/55 (83.6%) runs passed.	Table 1 of Report CAZ
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.5% to 1.1% Cumulative precision: ≤ 8.2% CV	Table 3 of Report CAZ
QC performance	Cumulative bias range: -7.5% to 4.4% Cumulative precision: ≤ 7.7% CV	Table 4 of Report CAZ
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 7.45% of study samples, and 88.8% of samples met the prespecified criteria.	Table 6 of Report CAZ
Study sample analysis/stability	A total of 2887 human plasma samples were analyzed in this report. There were approximately 93 samples that were analyzed outside of the established stability timeframe of 436 days in a freezer set to -20°C. All the other 2794 samples were analyzed within sample storage stability.	

Abbreviations: BTK, Bruton tyrosine kinase; CV, coefficient of variation; HPLC, high-performance liquid chromatography; [redacted]; LBA, ligand binding assay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification; PQCDi, plasma quality control dilute; PQCH, plasma quality control high; PQCL, plasma quality control low; PQCLOQ, plasma quality control low limit of quantitation; PQCML, plasma quality control medium low; PQCMH, plasma quality control medium high; QC, quality control sample(s); ULOQ, upper limit of quantitation.

Table 7: [redacted] がバリデーションを行った、[redacted] で-処理したヒト尿中ザヌブルチニブ（BGB-3111）の測定を目的とした生物分析法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted]-Treated Human Urine (Report RPT04293)		
Method description	This method validated by [redacted] (a subsidiary of [redacted], Inc.) involves the extraction of BGB-3111 and the internal standard (BGB-4257) from human urine using protein precipitation. The analytes are separated by HPLC on a [redacted] column (20 × 2.1 mm, 2.7 µm) and detected by an API 4000 mass detector. The human urine was treated inhouse with 5% [redacted] (98:2 ratio) to produce 0.1% [redacted] in human urine.		
Materials used for calibration curve and concentration	BGB-3111 in treated human urine: 1.00, 2.00, 5.00, 20.0, 100, 500, 800, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	BGB-3111 in human plasma (containing [redacted] as anticoagulant): 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL), 50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH), 7500 ng/mL (QCD)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents (LBA)	Not applicable		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3 of Report RPT04293
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-7.30% to 7.20%	Table 4 of Report RPT04293
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.98%	Table 4 of Report RPT04293
QCs performance during accuracy and precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL), 50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH)	-7.20% to 4.80% (All QCs except LLOQ QC) 0.00% (for LLOQ QC)	Table 6 of Report RPT04293

	Inter-batch %CV QCs: 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (QCL), 50.0 ng/mL (QCML), 300 ng/mL (QCMH), 750 ng/mL (QCH)	≤ 9.47% (All QCs except LLOQ QC) 11.60% (for LLOQ QC)	Table 6 of Report RPT04293
	Total error (TE) QCs: N/A	Not applicable	Not applicable
Selectivity and matrix effect	Six lots of individual blank human urine were tested. There was no interference observed at the retention time of both analyte and internal standard. Relative matrix effect (corrected by internal standard): QC samples (3.00 ng/mL) in 6 lots of individual human urine were prepared. Area ratio: %CV 5.80%; Matrix factor (corrected by internal standard): QC samples (3.00 ng/mL) area ratio in urine/area ratio in solvents (3.00 ng/mL): Mean 0.988; %CV 5.74%.		Selectivity: Table 9 of Report RPT04293 Matrix effect: Tables 10-12 of Report RPT04293
Interference and specificity	One lot of pooled blank matrix with analyte (BGB-3111) only at ULOQ (without internal standard) and internal standard (without analyte) were tested. There was no interference observed at the retention time of internal standard from analyte and analyte from internal standard, respectively.		Table 9 of Report RPT04293
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity and hook effect	7500 ng/mL, 20-fold dilution. %Bias: -12.80% (6 out of 6 dilution QC samples), %CV: 5.52%.		Table 7 of Report RPT04293
Bench-top/process stability	Stable for 24.5 hours in treated human urine at room temperature.		Table 14 of Report RPT04293
Freeze-thaw stability	Stable for 5 freeze-thaw cycles at -20°C in treated human urine.		Table 15 of Report RPT04293
Long-term storage	Stable for 35 days at -20°C in treated human urine; Stable for 35 days at -70°C in treated human urine.		Table 16 of Report RPT04293
Parallelism	Not applicable		Not applicable
Carry over	No carry over was observed following ULOQ.		Table 13 of Report RPT04293
Method Performance in Study BGB-3111-105 Bioanalytical Sample Analysis Report for BGB-3111 in Human Urine in Support of the Study Entitled, “A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects” (Report RPT04329)			
Assay passing rate	4/4 (100%) runs passed.		Table 1 of Report RPT04329

Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.40% to 3.00% Cumulative precision: ≤ 3.77% CV	Table 3 of Report RPT04329
QC performance	Cumulative bias range: -3.47% to 5.20% Cumulative precision: ≤ 6.32% CV	Table 4 of Report RPT04329
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 40.7% of study samples, and 68.18% of samples met the prespecified criteria.	Table 9 of Report RPT04329
Study sample analysis/stability	BGB-3111 in treated human urine is stable for 35 days in a freezer set to -20°C. All study samples were analyzed within sample storage stability.	

Abbreviations: CV, coefficient of variation; HPLC, high-performance liquid chromatography; [redacted]; LBA, ligand binding assay; LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification; QC, quality control sample(s); QCD, dilution quality control sample(s); QCH, high quality control sample(s); QCL, low quality control sample(s); QCMH, middle-high quality control sample(s); QCML, middle-low quality control sample(s); [redacted]; ULOQ, upper limit of quantitation.

[redacted] がバリデーションを行った方法（Report No. 16BAS0181）を修正し、BGB-3111-214、BGB-3111-304（中国人患者のみ）、BGB-3111-305、BGB-3111-113、及び BGB-3111-111 試験から得られたヒト血漿中のザヌブルチニブ（BGB-3111）を測定した。本方法の部分バリデーション及びクロスバリデーション（Interim Report No. 402599-202526-PMV）を以下の Table 8 に要約する。

[redacted] である [redacted] がバリデーションを行った LC-MS/MS 法（Report Number: RPTO4284）を、長期安定性及びクロスバリデーションの結果を更新するために改訂した。クロスバリデーションを実施し、[redacted] と [redacted] の試験方法を比較した。また、本報告書におけるクロスバリデーションのデータ（Report Number: Report Amendment No.1 of RPT04284）を、以下の Table 8 に要約する。

Table 8: 分析法の改訂及びクロスバリデーション結果の要約

Summary of Method (Report No. 16BAS0181) Modification and Cross-Validation Results			
Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Partial Method Validation and Cross-Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of BGB-3111 in Human Plasma with an anticoagulation of [redacted] (Interim Report No. 402599-202526-PMV)		
Changes in method	Changed the MS/MS platform from API 4000 to API 6500		
New validated assay range, if any	Not applicable		
Validation parameters	**Partial Method Validation and Cross-validation performance**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-7.4 to 12.4%	Table 7 (run 1) of Interim Report 402599-202526-PMV
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Not applicable	Not applicable
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs 1.00 ng/mL (LLOQ), 3.00 ng/mL (LQC), 50.0 ng/mL (GMQC), 300 ng/mL (MQC), 750 ng/mL (HQC)	-4.7 to 2.2%	Table 13 of Interim Report 402599-202526-PMV
	Intra-batch %CV	≤ 3.6%	Table 13 of Interim Report 402599-202526-PMV
	TE	Not applicable	Not applicable
Cross-validation	21 incurred samples analyzed and result (%bias)	-12.0 to 1.3%	Table 23 of Interim Report 402599-202526-PMV
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Summary of Method (Report Number: RPT04284) Modification and Cross-Validation Results			
Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma (Report Amendment No.1 of RPT04284 [a])		
Changes in method	No changes in the analytical method		
New validated assay range, if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-9.00 to 8.88%	Table 56 of Report Amendment No.1 of RPT04284 (Run 24)

during accuracy & precision	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Not applicable	Not applicable
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs 3.00 ng/mL, 50.0 ng/mL, 300 ng/mL, 750 ng/mL	-7.67 to 8.80%	Table 57 of Report Amendment No.1 of RPT04284 (Run 24)
	Intra-batch %CV	Not applicable	Not applicable
	TE	Not applicable	Not applicable
Cross-validation	Accuracy (%bias) in 4 QC levels 3.00 ng/mL, 50.0 ng/mL, 300 ng/mL, 750 ng/mL %CV The results showed that the mean accuracy of all QC levels by the methods in different laboratories was within ±15%.	-0.33 to 8.67% ≤ 5.71%	Table 52 of Report Amendment No.1 of RPT04284
	22 incurred samples analyzed (%Difference) [b]. The results showed that the difference of all incurred samples determined by the methods in different laboratories was within ±15%, which met the acceptance criteria.	-1.25 to 14.87%	Table 53 of Report Amendment No.1 of RPT04284
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: CV, coefficient of variation; GMQC, geometric quality control sample; HQC, higher-level quality control sample; [redacted]; LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantification; LQC, low-level quality control sample; MS/MS, tandem mass spectrometry; MQC, middle-level quality control sample; QC, quality control sample(s); TE, total error; ULOQ, upper limit of quantitation.

[a] The company name "[redacted]" used in the original report (Report Number: RPT04284) was changed to "[redacted]" in the final report amendment (Report Number: Report Amendment No.1 of RPT04284).

[b] %Difference = [([redacted] value - [redacted] value) / Mean of the two values] × 100

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 相対的バイオアベイラビリティ試験

市販用の剤形はザヌブルチニブ 80 mg を含有する 0 号カプセルであり、すべての臨床試験で使用された製剤と同一である。製剤の組成は臨床開発の過程を通して変更しておらず、製造工程において、FDA のスケールーアップ及び承認後の変更（SUPAC）ガイダンスに準拠したレベル 3 の工程変更は行っていない。したがって、ザヌブルチニブの臨床での相対的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実施していない。他の臨床試験で使用された DP は、同じ製造工程を用いて様々な施設で製造された。製造所の変更は、本文書の Section 1.1.5 に記載のとおり、溶出試験法を用いてブリッジした。

2.2. In Vitro と In Vivo の相関

放出特性が異なる製剤で、in vivo で検討したものがなかったため、ザヌブルチニブの in vitro と in vivo の相関についての定量的試験は実施していない。

2.3. バイオアベイラビリティに対する食事の影響

BGB-3111-103 試験において、ザヌブルチニブカプセル製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。低脂肪食との同時投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 51%、$AUC_{0-\infty}$は 12%増加した。高脂肪食との同時投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 3%増加し、$AUC_{0-\infty}$は 7%減少した。本薬剤の臨床 PK 及び安全性プロファイルにおける患者間変動が中等度から高度であることを考慮すると、このような食事の影響に臨床的意義はないと考えられ、いずれの臨床試験においても現時点では、ザヌブルチニブの投与は食事の影響を受けないとしている。本試験の結果に関する更なる詳細については、Module 2.7.2 の Section 2.6、臨床薬理試験の要約（BGB-3111-103［食事の影響についての試験］）を参照すること。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

市販用の剤形は 0 号カプセルの 80 mg 製剤であり、すべての臨床試験で使用された製剤と同じである。製剤の組成は臨床開発の過程を通して変更していないため、臨床における相対的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実施していない。

様々な施設で同じ製造工程を用いて製造された DP を、すべてのザヌブルチニブ臨床試験で使用した。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]を用いてブリッジした。

4. 参考文献一覧

European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 July 2011; EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf. Accessed 20 March 2020.

Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2018. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf. Accessed 20 March 2020.

目次

略語一覧 7
1. 背景及び概要 11
1.1. 臨床薬理試験プログラムの概要 12
1.2. 臨床薬物動態及び薬力学の要約 19
1.2.1. 内因性及び外因性の要因の影響 20
1.3. 用量の理論的根拠 22
2. 個々の試験の結果の要約 24
2.1. BGB-3111-AU-003 試験 24
2.1.1. BGB-3111-AU-003 試験における薬物動態 24
2.1.2. BGB-3111-AU-003 試験における薬力学 30
2.2. BGB-3111-1002 試験 33
2.2.1. BGB-3111-1002 試験における薬力学 36
2.3. BGB-3111-206 試験 36
2.4. BGB-3111-205 試験 37
2.5. BGB-3111-302 試験 37
2.6. BGB-3111-304 試験 37
2.7. BGB-3111-305 試験 38
2.8. BGB-3111-111 試験 39
2.9. BGB-3111-103 試験（食事の影響試験） 42
2.10. BGB-3111-104 試験 43
2.10.1. パート A の結果（リファンピシンによる誘導試験） 44
2.10.2. パート B の結果（イトラコナゾールによる阻害試験） 46
2.11. BGB-3111-105 試験（ヒトにおける AME 試験） 47
2.11.1. マスバランスの結果 50
2.11.2. 代謝物同定の要約 51
2.12. BGB-3111-106 試験（Thorough QT 試験） 51
2.12.1. 薬物動態の結果 52
2.12.2. 薬力学の結果 53
2.12.3. 濃度-QTc 解析の結果 55
2.13. BGB-3111-107 試験（肝障害を対象とした試験） 56
2.13.1. ザヌブルチニブの血漿中濃度及び PK パラメータ 56
2.13.2. 非結合ザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータ 58
2.13.3. ザヌブルチニブの血漿中薬物動態 PK パラメータの統計解析 59
2.14. BGB-3111-108 試験 62
2.15. BGB-3111-112 試験 67
2.16. BGB-3111-113 試験 69
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 75

3.1. 薬物動態 75
3.1.1. 単回投与の薬物動態 75
3.1.2. 反復投与の薬物動態 75
3.1.3. 用量比例性 76
3.2. 吸収、分布、代謝、及び排泄 78
3.2.1. 吸収 78
3.2.2. 分布 78
3.2.3. 代謝 78
3.2.4. 排泄 79
3.3. 薬力学 80
3.4. ポピュレーション薬物動態解析 80
3.4.1. B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者におけるポピュレーション PK モデル 80
3.4.2. BGB-3111-111 試験のポピュレーション PK モデルの外部バリデーション 83
3.5. 曝露-反応解析 85
3.5.1. WM 患者における有効性に対する曝露-反応関係 86
3.5.2. CLL/SLL 患者における有効性に対する曝露-反応関係 89
3.5.3. WM 患者における安全性に対する曝露-反応関係 101
3.5.4. CLL/SLL 患者における安全性に対する曝露-反応関係 103
3.6. 内因性及び外因性要因の影響 104
3.6.1. 肝障害の影響 105
3.6.2. 腎機能障害の影響 106
3.6.3. 年齢、体重、及び性別の影響 108
3.6.4. 食事の影響 108
3.6.5. 人種的因子の影響 108
3.6.6. 薬物間相互作用：ザヌブルチニブの薬物動態に対する併用薬の影響 114
3.7. 用量選択の理論的根拠 121
4. 特別な試験 123
5. 付録 124
付録 1 ザヌブルチニブ（BGB-3111）の臨床薬理試験の重要点 124
6. 参考文献 127

表目次

Table 1: ザヌブルチニブ（BGB-3111）の臨床薬理試験 15
Table 2: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回経口投与したときのザヌブルチニブの PK パラメータの要約 26
Table 3: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復経口投与したときのザヌブルチニブの PK パラメータの要約 28
Table 4: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回投与したときの PK パラメータの要約 35
Table 5: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復投与したときの PK パラメータの要約 35
Table 6: Cycle 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回経口投与（160 mg）したときの PK パラメータの要約 41
Table 7: Cycle 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復経口投与（160 mg BID）したときの PK パラメータの要約 41
Table 8: 食事の状態別のザヌブルチニブ PK パラメータ（320 mg）の要約（BGB-3111-103 試験） 42
Table 9: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析－パート A 45
Table 10: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 20 mg を単剤投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析－パート B 47
Table 11: 血漿中ザヌブルチニブ、並びに血漿中及び全血中の総放射能の PK パラメータの要約（BGB-3111-105 試験） 49
Table 12: TQT 試験の健康被験者におけるザヌブルチニブ PK パラメータの要約（BGB-3111-106 試験） 52
Table 13: ザヌブルチニブ最高濃度の幾何平均値における ΔΔQTcF 間隔の予測値（PK/QTc 解析対象集団） 56
Table 14: 肝障害群の割り付け 56
Table 15: 様々な程度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの平均（%CV）血漿中 PK パラメータ 58
Table 16: 様々な程度の肝障害を有する被験者における非結合ザヌブルチニブの平均（%CV）血漿中 PK パラメータ 59
Table 17: 様々な程度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータの統計解析 60
Table 18: BGB-3111-108 試験で使用された治験薬及びプローブ化合物 63
Table 19: BGB-3111-112 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファブチン 300 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析 68
Table 20: 用量で補正したザヌブルチニブの定常状態の PK パラメータの解析（BGB-3111-113 試験） 73
Table 21: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回反復投与したときの PK パラメータの比較（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験） 75
Table 22: 代表的な被験者に対する主要なポピュレーション PK パラメータ及び共変量効果 81

Table 23: B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの、ザヌブルチニブの PK パラメータの要約 109
Table 24: 健康被験者を対象とした BGB-3111-104 試験におけるアジア人及び非アジア人被験者の PK パラメータの比較 112
Table 25: BGB-3111-AU-003 及び BGB-3111-1002 試験における定常状態トラフ濃度でのアジア人と非アジア人被験者間の BTK 占有率データの比較 113
Table 26: ザヌブルチニブの曝露量に対する CYP3A 阻害剤の作用及び PBPK から予測される作用 116
Table 27: ザヌブルチニブの曝露量に対する CYP3A 誘導剤の作用及び PBPK から予測される作用 117
Table 28: CYP3A、CYP2C8、及び CYP2B6 の基質と併用した場合の、DDI 作用物質としてのザヌブルチニブの PBPK シミュレーションの要約 121

図目次

Figure 1: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性悪性リンパ腫患者にザヌブルチニブを Week 1 Day 1 に単回投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール） 25
Figure 2: 末梢血単核細胞における BTK 占有率（BGB-3111-AU-003 試験） 31
Figure 3: リンパ節における BTK 占有率（BGB-3111-AU-003 試験） 32
Figure 4: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール） 34
Figure 5: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回、単回及び反復投与したときの PBMC 検体中の BTK 占有率（BGB-3111-1002 試験） 36
Figure 6: BGB-3111-111 試験：ザヌブルチニブを Cycle 1 Day 1 に単回経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール） 40
Figure 7: 血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間（BGB-3111-103 試験）－リニアスケール 43
Figure 8: DDI 試験（BGB-3111-104 試験）の概略図－パート A 及びパート B 44
Figure 9: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度プロファイル（算術平均 + SD）－パート A 45
Figure 10: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 20 mg を単剤投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度プロファイル（算術平均 + SD）－パート B 46
Figure 11: BGB-3111-105 試験における血漿中ザヌブルチニブ濃度（ng/mL、算術平均 ± SD）対時間プロファイル、並びに血漿中及び全血中の総放射能（ng 当量/g）（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール） 48
Figure 12: 健康男性被験者に[^{14}C]-ザヌブルチニブ 320 mg（200 µCi）を単回経口投与後、特定の間隔で尿及び便中に回収された放射線量の累積割合（平均 ± SD）（BGB-3111-105 試験） 50

Figure 13: パート B の血漿中ザヌブルチニブ濃度（ng/mL、平均 ± SD）対時間プロファイル（BGB-3111-106 試験） 53
Figure 14: 各測定時点における QTcF 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）– パート B の QT/QTc 集団 54
Figure 15: 血漿中ザヌブルチニブ濃度測定値と ΔΔQTcF の散布図（PK/QTc 解析対象集団） 55
Figure 16: 様々な程度の肝障害を有する被験者における血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均+SD）対時間プロファイル 57
Figure 17: 血漿中のザヌブルチニブ PK パラメータに肝障害が及ぼす影響を評価するためのフォレストプロット 61
Figure 18: BGB-3111-108 試験の概略図 62
Figure 19: ミダゾラムを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル 64
Figure 20: ジゴキシンを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル 65
Figure 21: オメプラゾールを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル 65
Figure 22: プローブ化合物の PK パラメータに対するザヌブルチニブの影響を示すフォレストプロット 66
Figure 23: BGB-3111-112 試験の概略図 67
Figure 24: BGB-3111-112 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファブチン 300 mg と併用投与したときの血漿中濃度プロファイル（算術平均 + SD）（リニアスケール） ..68
Figure 25: BGB-3111-113 試験の概略図 69
Figure 26: BGB-3111-113 試験の Cycle 1 におけるザヌブルチニブの DDI PK 評価の試験概略図 70
Figure 27: BGB-3111-113 試験の A 群において単剤及びフルコナゾール／ジルチアゼムと併用投与したときのザヌブルチニブの定常状態の血漿中濃度（平均 + SD） 72
Figure 28: BGB-3111-113 試験の B 群において単剤及びボリコナゾール／クラリスロマイシンと併用投与したときのザヌブルチニブの定常状態の血漿中濃度（平均 + SD） 73
Figure 29: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブを単回投与後の投与量と $AUC_{0-\infty}$ 又は C_{max} 間の関係 76
Figure 30: 定常状態におけるザヌブルチニブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）に対する共変量の影響を比較した感度分析プロット 82
Figure 31: BGB-3111-111 試験におけるザヌブルチニブのバリデーション用被験者におけるザヌブルチニブの濃度-時間プロファイルの pcVPC 85
Figure 32: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における Major Response（治験責任医師の評価による）別のザヌブルチニブ $AUC_{0-24,ss}$、C_{max}、又は C_{min} の箱ひげ図 87
Figure 33: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における Major Response（治験責任医師の評価による）の確率 88
Figure 34: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における客観的奏効（治験責任医師の評価による）の確率 89
Figure 35: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、独立評価委員会（IRC）が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図 91

Figure 36: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量 92
Figure 37: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析 93
Figure 38: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図 95
Figure 39: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量 96
Figure 40: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析 97
Figure 41: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図 99
Figure 42: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量 100
Figure 43: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析 101
Figure 44: グレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量 102
Figure 45: CLL/SLL 患者におけるグレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量 104
Figure 46: 肝機能で層別化したザヌブルチニブの定常状態曝露量のシミュレーション 106
Figure 47: 腎機能で層別化したザヌブルチニブの定常状態曝露量のシミュレーション 107
Figure 48: B 細胞性腫瘍患者を対象とした BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験において、Week 1 Day 1 にザヌブルチニブ 160 mg を投与したときのアジア人と非アジア人患者におけるザヌブルチニブの血漿中濃度対時間プロファイル 111
Figure 49: プロトンポンプ阻害薬／H_2受容体拮抗薬を服用している被験者とこれらの薬剤を服用していない被験者間のザヌブルチニブの $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} のポピュレーション PK モデルによるシミュレーション 119

略語一覧

略語	説明
ADME	吸収、分布、代謝、及び排泄
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	吸収、代謝、排泄
ANOVA	分散分析
ARA	制酸剤
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
B+R	ベンダムスチン＋リツキシマブ
BCRP	乳癌耐性たん白質
BGB-3111	ザヌブルチニブ／zanubrutinib
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	信頼区間
CL/F	見かけの経口クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	定常状態の最高血漿中濃度
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
CRi	不完全な骨髄回復を伴う完全奏効
CSR	治験総括報告書
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
D_1	持続期間
DDI	薬物相互作用
del(17p)	染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失

略語	説明
DLT	用量制限毒性
ECG	心電図
EGFR	上皮成長因子受容体
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	欧州医薬品庁
E-R	曝露-反応
ESRD	末期腎不全
FDA	米国食品医薬品局
FL	濾胞性リンパ腫
Fu	非結合分率
GST	グルタチオン S-トランスフェラーゼ
H2RA	H_2受容体拮抗薬
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HF	高脂肪
IC_{50}	50%阻害濃度
IRC	独立評価委員会
ITK	インターロイキン 2 誘導性チロシンキナーゼ
JAK3	ヤヌスキナーゼ 3
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LF	低脂肪
LLOQ	定量下限
LS	最小二乗
MCL	マントル細胞リンパ腫
MPE	平均予測誤差
MRR	大奏効率
MTD	最大耐用量
MZL	辺縁体リンパ腫
NPC	数値的事後予測性能評価
nPR	結節性部分奏効
OAT	有機アニオントランスポーター

略語	説明
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
ORR	全奏効率
PBMC	末梢血単核細胞
PBPK	生理学的薬物動態
pcVPC	予測値で補正した視覚的事後予測性能評価
PD	薬力学
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖たん白
PK	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
QT	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	補正した QT
QTcF	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT
RMSE	平均平方予測誤差の平方根
R/R	再発性又は難治性
SD	標準偏差
SLL	小リンパ球性リンパ腫
$t_{1/2}$	半減期
TEC	肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TN	未治療
TQT	Thorough QT
TRA	総放射能
UGT	ウリジン 5'-ジホスホグルクロン酸転移酵素
ULN	正常上限
US	米国
Vc	中央コンパートメントの分布容積
Vc/F	中央コンパートメントの見かけの分布容積

略語	説明
VGPR	最良部分奏効
Vp/F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Vz/F	終末相に基づく見かけの分布容積
W1D1	Week 1 Day 1
W1D2	Week 1 Day 2
W1D3	Week 1 Day 3
W2D1	Week 2 Day 1
WM	Waldenström’s Macroglobulinemia、原発性マクログロブリン血症

1. 背景及び概要

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬である Brukinsa®（ザヌブルチニブ、BGB-3111）は、以前に少なくとも 1 種類の治療を受けたことのある成人の再発性又は難治性（R/R）のマントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療薬として、2019 年 11 月 14 日に米国（US）食品医薬品局（FDA）により迅速承認制度にて承認を受けている。その後ザヌブルチニブは、FDA により、成人原発性マクログロブリン血症（WM）患者の治療薬として 2021 年 8 月 31 日に適応追加の承認申請に対する承認を受け、1 種類以上の抗 CD20 を用いたレジメンによる治療を受けたことのある成人 R/R 辺縁体リンパ腫（MZL）患者の治療薬として迅速承認制度にて 2021 年 9 月 14 日に、また慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）の成人患者の治療薬として 2023 年 1 月 19 日に、適応追加の承認を受けた。ザヌブルチニブは現在、R/R MCL、WM、R/R MZL、又は CLL/SLL の 4 つの適応症などの治療薬として、60 を超える国・地域で承認されている（BRUKINSA［zanubrutinib］Prescribing Information 2023）。ザヌブルチニブは、単剤療法及び／又は他の薬剤との併用療法として、未治療（TN）MCL、WM、濾胞性リンパ腫（FL）、CLL/SLL、TN MZL、及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫などのその他の B 細胞性腫瘍の治療薬としても開発されている。

ザヌブルチニブは、ファースト-イン-クラス（画期的新薬）の BTK 阻害薬であるイブルチニブと比較して、より選択性が高く、より良好な薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性を有するようにデザインされた、経口 BTK 阻害薬である。イブルチニブと同様に、ザヌブルチニブも BTK のアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケット内の Cys481 に非可逆的な共有結合を形成する。しかし、キナーゼ阻害及び細胞ベースのアッセイの結果に基づくと、ザヌブルチニブは標的以外のキナーゼ（上皮成長因子受容体［EGFR］、ヤヌスキナーゼ 3［JAK3］、ヒト上皮増殖因子受容体 2［HER2］、肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ［TEC］、誘導性チロシンキナーゼ［ITK］など）に対して、イブルチニブよりも選択的である。ザヌブルチニブの BTK に対する選択性が高いことで、上述のキナーゼの阻害に関連するオフターゲット毒性の発現率及び重症度が低減する可能性がある。

リツキシマブ誘導性抗体依存性細胞傷害（ADCC）を阻害するザヌブルチニブの作用は、イブルチニブより 10 倍以上弱く、生化学及び細胞アッセイで示されたように、イブルチニブよりも BTK に対する選択的活性が高く、ITK 阻害作用が弱いことと一貫していた。リツキシマブ誘導性 ADCC に対する作用がこのように減少するため、ザヌブルチニブは、抗 CD20 療法と組み合わせるのにより合理的な BTK 阻害薬となる可能性がある。

ザヌブルチニブは、B 細胞性腫瘍患者を対象とした海外第 1/2 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験である BGB-3111-AU-003 試験において、40～320 mg の用量で最初に検討された。MCL、WM、MZL、CLL/SLL、及び FL 患者を含む疾患特異的コホートを対象としたその後の試験では、推奨用量である 160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回を選択した。その後、PK/PD、安全性、及び予備的な有効性試験の結果に基づき、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回を第 2 相及び第 3 相試験の推奨用量として選択した。ザヌブルチニブは食事の有無にかかわらず服用できる。

標的選択性が高いことに加えて、ザヌブルチニブの PK/PD プロファイルは良好であるため、ファースト-イン-クラス BTK 阻害薬であるイブルチニブより高い治療曝露量が得られた。1 日 2 回及び 1 日 1 回の両投与スケジュールにおいて、投与期間全体を通してザヌブルチニブの曝露量範囲は 50%阻害濃度（IC_{50}）を超えていた。160 mg 1 日 2 回及び 320 mg 1 日 1 回の投与スケジュールに対する C_{trough}/IC_{50} 比はそれぞれ 7 及び 2 であり、両スケジュールの 24 時間の投与期間全体を通して、濃度は IC_{50} より顕著に高くなった。イブルチニブ及びアカラブルチニブの相当する C_{trough}/IC_{50} 比は、活性代謝物を考慮しても一貫して 1 を下回ると推定される。ザヌブルチニブによる持続的な血漿中曝露は、標的組織における深く持続的な BTK 阻害につながる。ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与後、末梢血単核細胞（PBMC）及びリンパ節生検における定常状態の BTK 占有率中央値は 100%に達する。前臨床での化合物デザインの原理及び仮説から想定されたように、ザヌブルチニブとイブルチニブを比較した無作為化第 3 相試験のデータは、WM 及び CLL/SLL 患者において、イブルチニブと比べてザヌブルチニブでは有効性が改善し、安全性に優れ、生活の質が向上することを示している。

本文書は、ザヌブルチニブ即放性カプセル製剤の関連する臨床薬理特性を要約する。日本人患者を対象とした臨床開発に限定した、日本人 B 細胞性腫瘍患者を対象としたザヌブルチニブの BGB-3111-111 試験から得られたデータについても要約する。

1.1. 臨床薬理試験プログラムの概要

本項には、B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者を対象とした、ザヌブルチニブの複数の第 1 相、第 1/2 相、及び第 3 相試験から得られた、臨床薬理試験結果の全体的な概要を示す（Table 1）。本概要には、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験に登録された被験者における PK 及び PD の特性解析についても記載する。第 3 相試験 3 試験（BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験）、第 2 相試験 2 試験（BGB-3111-206 試験、BGB-3111-205 試験）、並びに第 1/2 相試験 1 試験（BGB-3111-111 試験）に登録された被験者の一部からは、インテンシブ及び／又はスパース PK 検体も採取した。

- BGB-3111-AU-003 試験：オーストラリア、ニュージーランド、米国、イタリア、及び韓国の、R/R 若しくは TN CLL/SLL、FL、MCL、MZL、リヒター転換、又は WM などの成人 B 細胞性腫瘍患者を対象とした、第 1/2 相、安全性、PK、PD、及び用量選択試験（Section 2.1）
- BGB-3111-1002 試験：B 細胞リンパ腫の成人中国人患者を対象とした、第 1 相、有効性及び安全性試験（Section 2.2）
- BGB-3111-206 試験：以前に 1～4 ラインの治療を受けたことがある R/R MCL の成人中国人患者を対象とした、第 2 相、有効性及び安全性試験（Section 2.3）

- BGB-3111-205 試験：以前に 1 ライン以上の治療を受けたことがある R/R CLL/SLL の成人中国人患者を対象とした、第 2 相、有効性及び安全性試験（Section 2.4）
- BGB-3111-302 試験：WM 患者を対象として、BTK 阻害薬であるザヌブルチニブとイブルチニブ間で有効性及び安全性を比較する第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験（Section 2.5）
- BGB-3111-304 試験：17p 欠失（del(17p)）を伴わない TN CLL/SLL 患者を対象として、ベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）と比較したザヌブルチニブの有効性を評価し（A 群及び B 群）（コホート 1）、del(17p)を伴う患者を対象としてザヌブルチニブの有効性を評価する（C 群）第 3 相試験（Section 2.6）
- BGB-3111-305 試験：R/R CLL/SLL 患者を対象としてザヌブルチニブ（A 群）とイブルチニブ（B 群）の有効性を比較評価する第 3 相試験（Section 2.7）
- BGB-3111-111 試験：日本人 B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験（Section 2.8）

更に、成人健康被験者又は患者を対象とした第 1 相臨床薬理試験 8 試験が終了している。生理学的薬物動態（PBPK）モデリング、ポピュレーション PK、及び曝露ー反応（E-R）解析を含む 6 つの解析と共に、これらの臨床薬理試験の目的はザヌブルチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性共変量を理解し、推奨用量を裏付けることであった。参考のため、終了した臨床薬理試験の重要点の表を付録 1 に添付する。

- 終了した臨床薬理評価
  - BGB-3111-103 試験：高脂肪（HF）食及び低脂肪（LF）食がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する食事の影響試験
  - BGB-3111-104 試験：強いチトクロム P450（CYP）3A 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薬物間相互作用（DDI）試験
  - BGB-3111-105 試験：ヒトにおける吸収、代謝、排泄（AME）試験
  - BGB-3111-106 試験：ザヌブルチニブが補正 QT（QTc）間隔を延長する可能性を評価する Thorough QT（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肝障害を有する被験者を対象とした試験
  - BGB-3111-108 試験：CYP3A の基質（ミダゾラム）、CYP2C9 の基質（ワルファリン）、CYP2C19 の基質（オメプラゾール）、P-糖たん白（P-gp）の基質（ジゴキシン）、及び乳癌耐性たん白質（BCRP）の基質（ロスバスタチン）の PK にザヌブルチニブが及ぼす影響を、カクテルアプローチを用いて評価する DDI 試験

- 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、中程度の及び強い 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 阻害剤及び誘導剤によるザヌブルチニブの DDI の予測と、CYP2B6 及び CYP2C8 活性に対するザヌブルチニブの影響を裏付けるための PBPK 解析（Report BGB-3111-CP-001）
- 内因性及び外因性共変量がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価するポピュレーション PK 解析（Report BGB-3111-CP-008、Report BGB-3111-CP-010、及び Report BGB-3111-CP-013）
- 曝露と有効性及び安全性評価項目間の関係を理解し、推奨用量を裏付けるための E-R 解析（Report BGB-3111-CP-007 及び Report BGB-3111-CP-011）

Table 1:　ザヌブルチニブ（BGB-3111）の臨床薬理試験

Region	Study Number	Title	Phase	Primary Objective and Clinical Pharmacology Analyses	Oral Dose Regimen	Evaluable Patients
Global	BGB-3111-302	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia (WM)	3	PK	160 mg BID	129 (PK)
Global	BGB-3111-304	A Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	3	PK	160 mg BID	390 (PK)
Global	BGB-3111-305	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	3	PK	160 mg BID	276 (PK)
Global	BGB-3111-AU-003	A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies	1/2	PK and PD	40 mg, 80 mg, 160 mg, and 320 mg QD and 160 mg BID	355 (PK)[a] 50 (PD)
China	BGB-3111-1002	A Phase 1 Clinical Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Patients With B-cell Lymphoma	1	PK and PD	320 mg QD and 160 mg BID	44 (PK) 13 (PD)
Japan	BGB-3111-111	A Phase 1/2 Study of Zanubrutinib in Japanese Patients With Mature B-Cell Malignancies	1/2	PK and sparse PK	160 mg BID	53 (PK)
China	BGB-3111-205	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of BGB-3111, a	2	Sparse PK	160 mg BID	13 (PK)

Region	Study Number	Title	Phase	Primary Objective and Clinical Pharmacology Analyses	Oral Dose Regimen	Evaluable Patients
		Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)				
China	BGB-3111-206	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL)	2	Sparse PK	160 mg BID	20 (PK)
Australia	BGB-3111-103	A Single-Center, Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Dose of 320 mg BGB-3111 Given Orally to Healthy Adult Subjects	1	PK and food effects	320 mg QD	14 (PK)
USA	BGB-3111-104	A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the CYP3A Inducer Rifampin and the CYP3A Inhibitor Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects	1	PK and DDI	320 mg QD (Part A); 20 mg QD (Part B)	20 (PK) - Part A (including 8 of first-generation Chinese descent) 18 (PK) - Part B (including 8 of first-generation Chinese descent)
USA	BGB-3111-105	A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-BGB-3111 Following a Single Oral Administration in Healthy Male Subjects	1	PK and ADME	320 mg QD	6 (PK)

Region	Study Number	Title	Phase	Primary Objective and Clinical Pharmacology Analyses	Oral Dose Regimen	Evaluable Patients
USA	BGB-3111-106	A Two-Part Study Consisting of a Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Safety and Tolerability Study (Part A) Evaluating a Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib Followed by a Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Crossover Study (Part B) to Evaluate the Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Volunteers	1	PK and QTc	480 mg QD (Part A); 160 mg QD and 480 mg QD (Part B)	6 (PK) - Part A (including 6 at 480 mg) 30 (PK) - Part B (including 28 at 160 mg and 30 at 480 mg)
USA	BGB-3111-107	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment	1	PK	80 mg QD	29 (PK) Healthy 11 Hepatic impairment 6 (mild) 6 (moderate) 6 (severe)
USA	BGB-3111-108	An Open-label, Fixed-Sequence Study in Healthy Male Subjects to Assess the Drug Interaction Potential of Multiple Doses of Zanubrutinib With a Drug “Cocktail” Representative for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp and BCRP Substrates	1	PK and DDI	160 mg BID on Day 7 through Day 19	18 (PK)

Region	Study Number	Title	Phase	Primary Objective and Clinical Pharmacology Analyses	Oral Dose Regimen	Evaluable Patients
USA	BGB-3111-112	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Male Subjects	1	PK and DDI	320 mg QD	13 (PK)
Australia	BGB-3111-113	A Drug–Drug Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Patients With B-Cell Malignancies	1	PK and DDI	Arm A & Arm B: 320 mg QD (Day 1 through Day 3, Day 13 through Day 21); Arm A: 80 mg BID (Day 4 through 12, Day 22 through 30); Arm B: 80 mg QD (Day 4 through Day 12, Day 22 through 30)	26 (PK)

Sources: BGB-3111-302 CSR, BGB-3111-304 CSR, BGB-3111-305 CSR, BGB-3111-AU-003 CSR, BGB-3111-1002 CSR, BGB-3111-111 CSR, BGB-3111-206 CSR, BGB-3111-205 CSR, BGB-3111-103 CSR, BGB-3111-104 CSR, BGB-3111-105 CSR, BGB-3111-106 CSR, BGB-3111-107 CSR, BGB-3111-108 CSR, BGB-3111-112 CSR, BGB-3111-113 CSR.
Abbreviations: ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion; BID, twice a day; BCRP, breast cancer resistance protein; BGB-3111, zanubrutinib; BTK, Bruton tyrosine kinase; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CYP, cytochrome P450; DDI, drug-drug interaction; MCL, mantle cell lymphoma; PD, pharmacodynamic(s); P-gp, P-glycoprotein; PK, pharmacokinetic(s); QD, once a day; QTc, QT interval corrected for heart rate; SLL, small lymphocytic lymphoma; USA, United States of America.
[a] As of data cutoff date [redacted] 20[redacted].

1.2. 臨床薬物動態及び薬力学の要約

R/R B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 1 相、単剤試験 2 試験においてザヌブルチニブを単回投与及び反復投与したときの PK を評価した。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、又は 320 mg を 1 日 1 回投与した。いずれの試験においてもザヌブルチニブは急速に消失し、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は約 2～4 時間であった。単回投与又は反復投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）については、中程度から高度の患者間変動が認められ、患者間の変動係数（%CV）は約 40～90%であった。C_{max} 及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は、40～320 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。ザヌブルチニブ 40～320 mg を反復投与したとき、全身への蓄積は限定的であり、$t_{1/2}$ が短いことと一致した。ノンコンパートメント PK 解析に基づき、定常状態におけるザヌブルチニブの 1 日 AUC の幾何平均値（%CV）は、160 mg 1 日 2 回投与後は 2099 (42%) ng•h/mL、320 mg 1 日 1 回投与後は 1917 (59%) ng•h/mL である。定常状態におけるザヌブルチニブの C_{max} の幾何平均値（%CV）は、160 mg 1 日 2 回投与後は 299 (56%) ng/mL、320 mg 1 日 1 回投与後は 533 (55%) ng/mL である（Report BGB-3111-CP-006）。

吸収：ザヌブルチニブは、ヒトに経口投与後、速やかに吸収され、排泄される。最高血漿中ザヌブルチニブ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）と共に投与したとき、ザヌブルチニブの AUC に及ぼす影響は重大な意味を持つものではなかったことから、ザヌブルチニブは食事の有無にかかわらず患者に投与することができる（BGB-3111-103 試験）。

分布：ザヌブルチニブは、ヒトの血漿たん白への結合率が約 94%であり、血液-血漿比は 0.7～0.8 であった。160 mg 1 日 2 回投与後の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%）であった。

代謝：ザヌブルチニブは主に CYP3A 酵素によって代謝される。循環血液中に主な活性代謝物は認められない。

消失及び排泄：ザヌブルチニブ 160 mg の単回経口投与後の平均 $t_{1/2}$ 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 回投与後、見かけの経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値（%CV）は、128 (61%) L/h であった。マスバランス試験では、ザヌブルチニブ 320 mg を単回経口投与したとき、投与量の 87.1%が便中に、7.57%が尿中に回収され、尿中に排泄された未変化体としてのザヌブルチニブは 1%未満であった。未変化体としてのザヌブルチニブは、便中での主な薬剤関連物質であり、投与量の 37.62%を占めた（BGB-3111-105 試験）。

薬力学：40～320 mg を投与した被験者から定常状態のトラフ濃度（C_{min}）において採取された PBMC 検体では、BTK 占有率はほぼ 100%であった。160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回のいずれ

かを投与した被験者のリンパ節生検では、定常状態のトラフ濃度において BTK 占有が認められ、中央値はそれぞれ 100%及び 94%であった。このことから、推奨される投与期間全体を通して標的組織の BTK が効率よく不活性化されることが示された（Report BGB-3111-AU-003-PD-01）。

健康被験者を対象とした TQT 試験では、ザヌブルチニブの QT 間隔延長の潜在的可能性について評価した（BGB-3111-106 試験）。本試験の結果より、ザヌブルチニブを臨床用量の 160 mg、及び臨床用量より高用量の 480 mg を単回経口投与しても、心電図（ECG）パラメータ（QTc 間隔やその他の ECG 間隔を含む）に、臨床的に意味のある影響はないことが示された。

1.2.1. 内因性及び外因性の要因の影響

B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者を対象とした臨床試験 11 試験に登録された 1291 例の被験者に基づくポピュレーション PK モデル（Report BGB-3111-CP-010）から、ザヌブルチニブの PK は、年齢を除き、体重、性別、腎機能障害、及び民族的要因などの内因性要因による影響を受けないと考えられる。年齢に関しては、感度分析で統計的に有意な共変量として特定されたが、臨床的な意義はないと考えられる（Figure 30）。ポピュレーション PK 解析の結果と一致して、日本人患者の PK はザヌブルチニブの海外試験でみられた PK と同等であった（Section 3.4.2）。ノンコンパートメント PK 解析に基づき、ザヌブルチニブの PK プロファイルはアジア人と非アジア人間で同等であることが示された（Section 3.6.5）。

肝障害に関する BGB-3111-107 試験では、軽度／中等度の肝障害を有する被験者と健康被験者との間に、PK パラメータの顕著な差は見られないことが示された（Section 2.13）。軽度から中等度の肝障害を有する被験者に対する用量調節は推奨されない。重度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの総血漿中曝露量（AUC）及び非結合 AUC は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.60 倍及び 2.9 倍高かった。したがって、重度の肝障害患者においては、ザヌブルチニブの用量調節（80 mg を 1 日 2 回経口投与）が推奨される。ザヌブルチニブは腎排泄をほとんど受けない。ポピュレーション PK 解析に基づくと、軽度及び中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式で推定されるクレアチニンクリアランス［CrCL］＞30 mL/分）は、ザヌブルチニブの曝露量に影響を与えなかった。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対しては、ザヌブルチニブの用量調節は提案されない。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全（ESRD）患者において、ザヌブルチニブの曝露量が臨床的に意義のあるレベルにまで影響を受ける可能性は低いが、このような患者集団における臨床 PK データは限られている。

併用薬などの外因性要因がザヌブルチニブの PK に及ぼす潜在的な影響を評価した。DDI 評価を目的とした試験の結果より、健康被験者に対し、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 を 1 日 1 回）を併用投与すると、ザヌブルチニブ曝露量は $AUC_{0-\infty}$については 13.5 分の 1、C_{max}については 12.6 分の 1 に減少した（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）を併用投与したとき、ザヌブルチニブ曝露量は $AUC_{0-\infty}$については 1.8 分の 1、C_{max}については 1.9 分の 1 に減少した（Section 2.15）。

健康被験者に対し、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 を 1 日 1 回）を併用投与すると、ザヌブルチニブ曝露量は、$AUC_{0-\infty}$については 3.8 倍、C_{max}については 2.6 倍に増加した（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 回を中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与した場合、及び 80 mg 1 日 1 回を強い CYP3A 阻害剤と併用した場合の、ザヌブルチニブの AUC_{0-24h}及び C_{max}は、ザヌブルチニブ 320 mg を単剤で投与した場合の AUC_{0-24h}及び C_{max}を上回ることはなかった（Section 2.16）。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回を中程度の 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場合、ザヌブルチニブ曝露量は、用量で補正した AUC_{0-24h}がそれぞれ 1.88 倍及び 1.62 倍、用量で補正した C_{max}がそれぞれ 1.81 倍及び 1.62 倍増加した。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回を強い 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場合、ザヌブルチニブ曝露量は、用量で補正した AUC_{0-24h}がそれぞれ 3.30 倍及び 1.92 倍、用量で補正した C_{max}がそれぞれ 3.29 倍及び 2.01 倍増加した。これらの結果は、ザヌブルチニブの主要な代謝経路として CYP3A アイソザイムが果たす役割と一貫していた。

更に、PBPK モデルを開発し、これを用いて CYP3A 阻害剤及び CYP3A 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 シミュレーションより、中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール、ジルチアゼム、エリスロマイシンなど）を反復併用投与すると、ザヌブルチニブの C_{max}及び AUC が約 2 倍に増加する可能性があることが示唆された。弱い CYP3A 阻害剤では、曝露量の増加は 1.5 倍未満であった。PBPK シミュレーションより、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツなど）はザヌブルチニブの C_{max}及び AUC を約 2～3 分の 1 に減少させる可能性があることが示唆された。

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は以下のような用量調節が推奨される。

- 強い CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 1 回に減量する。
- 中程度の CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 2 回に減量する。
- 弱い CYP3A 阻害剤：用量調節は不要である。
- 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：用量調節は不要である。

ザヌブルチニブの溶解性は pH 依存的であるが（生物薬剤学分類システム［BCS］クラス II 化合物）、pH 1.2 では 0.247 mg/mL、pH 4.5 では 0.073 mg/mL と、溶解性は約 3 倍しか変化しない。プロトンポンプ阻害薬（PPI）及びその他の制酸剤（ARA）がザヌブルチニブの PK に及ぼす潜在的な影

響を、ポピュレーション PK 解析及び PBPK モデリングを用いて評価した。解析の結果、PPI 及び ARA との併用投与はザヌブルチニブの PK に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

In vitro データに基づくと、ザヌブルチニブは薬物代謝酵素である CYP3A、CYP2C9、及び CYP2C19、並びに薬物輸送体である P-gp 及び BCRP に影響を及ぼす可能性がある。ザヌブルチニブ 160 mg の 1 日 2 回反復投与が他の併用薬の PK に及ぼす潜在的な影響を、臨床試験（BGB-3111-108 試験）において評価した。このカクテル DDI 試験の結果から、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 及び CYP2C19 アイソザイムに対して弱い誘導作用を示した。ミダゾラム（CYP3A 基質）をザヌブルチニブと併用投与したとき、0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び C_{max} は、それぞれ約 47%及び 30%減少した。オメプラゾール（CYP2C19 基質）をザヌブルチニブと併用投与したとき、AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 36%及び 20%減少した。ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回反復投与すると、ジゴキシン（P-gp の基質）の曝露量は増加し、平均で AUC_{0-t} については 11%、C_{max} については 34%増加した。

1.3. 用量の理論的根拠

ザヌブルチニブの推奨用法・用量としての 160 mg 1 日 2 回の理論的根拠

WM 及び CLL/SLL 患者に対しての推奨用法・用量は、160 mg の 1 日 2 回投与である。ザヌブルチニブ 40～320 mg を 1 日 1 回及び 160 mg を 1 日 2 回投与したときの PK/PD、安全性、及び予備的な有効性を評価した第 1 相用量設定試験（BGB-3111-AU-003 試験）の結果に基づき、第 2 相及び第 3 相試験の推奨用量として 160 mg 1 日 2 回投与を選択した。BGB-3111-AU-003 試験では最大耐用量（MTD）に達しておらず、本試験の用量漸増パートでは用量制限毒性（DLT）は認められなかった。すべての用量にわたって高い奏効率（≥ 75%）が認められ、すべての用量の定常状態のトラフ濃度において、PBMC 検体中の BTK 占有率はほぼ 100%であった。更に、160 mg 1 日 2 回投与群及び 320 mg 1 日 1 回投与群では、リンパ節組織における定常状態の BTK 占有率中央値はそれぞれ 100%及び 94%であった。

その後の臨床有効性及び安全性データにより、WM 及び CLL/SLL を含む B 細胞性腫瘍患者に対する 160 mg 1 日 2 回投与の代替レジメンとして、320 mg 1 日 1 回投与が支持された。標的組織における阻害を最大化するために、第 3 相試験である BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験、第 1/2 相試験である BGB-3111-111 試験、並びにその他進行中の第 2/3 相臨床試験において、160 mg 1 日 2 回投与を使用している。PD データは 160 mg 1 日 2 回投与を支持しているが、WM 及び CLL/SLL を含む様々な B 細胞性腫瘍患者では、320 mg 1 日 1 回投与と 160 mg 1 日 2 回投与間で数値的に同等の有効性（客観的奏効）及び安全性プロファイルが認められている。2019 年、ザヌブルチニブは FDA による承認（迅速承認制度により、以前に 1 種類以上の治療を受けたことのある MCL 成人患者の治療薬として）を受けたが、推奨用法・用量は 160 mg 1 日 2 回経口投与又は 320 mg 1 日 1 回経口投与であった。その後、FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）により、複数の

適応症（WM、MZL、及び CLL/SLL）に対して、160 mg 1 日 2 回経口投与及び 320 mg 1 日 1 回経口投与のいずれも承認を受けている。

1 日総投与量（320 mg）が同量で PK が線形であるとの条件下で、320 mg 1 日 1 回投与と 160 mg 1 日 2 回投与では曝露量/AUC は同程度であったが、160 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者と比較して、320 mg 1 日 1 回の投与を受けた患者において平均 C_{max} が高く、C_{min} 値が低かった。
BGB-3111-AU-003 試験に登録された WM 及び CLL/SLL 患者集団では、160 mg 1 日 2 回と 320 mg 1 日 1 回の用法・用量間で数値的に同等の全奏効率（ORR）が認められている。注目すべきは、160 mg 1 日 2 回と比べて 320 mg 1 日 1 回の投与を受けた患者数は限られていることである。しかし、WM 及び MCL 患者の E-R 解析によって示されるように、有効性（ORR）は C_{max} や C_{min} の影響を受けないと考えられ、320 mg 1 日 1 回によって、160 mg 1 日 2 回の場合と同程度の AUC 値が得られると予想される。統合安全性評価集団の患者のうち、WM 及び CLL/SLL を含む様々な B 細胞性腫瘍患者では、320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の用法・用量によって数値的に同等の安全性プロファイルが認められた。E-R 解析により、PK 曝露量（AUC_{0-24}、C_{max}、又は C_{min}）と安全性評価項目（注目すべき有害事象）の間に明らかな E-R 関係はないことが示され、160 mg 1 日 2 回投与群と比べて 320 mg 1 日 1 回投与群において、C_{max} が高値であることと有害事象の発現率が高いこととの関連性は認められなかった。

以上のことから、入手可能な臨床有効性／安全性データ及び E-R 解析により、320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の用法・用量間で、臨床有効性及び／又は安全性プロファイルが異なるというエビデンスは示されず、WM 及び CLL/SLL 患者では、160 mg 1 日 2 回の用法・用量の他に 320 mg 1 日 1 回の用法・用量を選択肢として含めることが支持された。しかし、日本人患者における 320 mg 1 日 1 回の用法・用量の安全性データが無いこと、及び日本人と非日本人集団の間で既知若しくは新規に特定された PK の違いがなかったことを考えると、CLL/SLL 及び WM の日本人患者に対する申請用法・用量は、160 mg 1 日 2 回（患者の状態により適宜減量）とすることが適切であると考えた。E-R 解析の詳細については、Section 3.5 に示す。

2. 個々の試験の結果の要約

ザヌブルチニブの PK を解析するための生物分析法はすべて、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）に基づいて行った。これらの分析方法については十分なバリデーションを行い、真度、精度、選択性、感度、室間再現精度、及び安定性を確認した。ヒト血漿及び尿検体中のザヌブルチニブの定量に用いた方法については、Module 2.7.1 に説明する。定量下限（LLOQ）は 1 ng/mL である。

ザヌブルチニブの臨床薬理の評価に関連する各試験の要約を、本項に示す。

2.1. BGB-3111-AU-003 試験

2.1.1. BGB-3111-AU-003 試験における薬物動態

B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 40 mg、80 mg、160 mg、及び 320 mg を 1 日 1 回単回投与及び反復投与、並びに 160 mg を 1 日 2 回投与し、PK プロファイルの特性を評価した。パート 1 及びパート 2 において PK データを収集した。Week 1 の Day 1 及び Day 2（それぞれ W1D1 及び W1D2）、並びに Week 2 の Day 1（W2D1）の検体、更に Week 5 及び Week 9 のトラフ濃度測定用検体を用いて、インテンシブ PK プロファイルを明らかにした。160 mg 1 日 2 回投与群（パート 1 及びパート 2）については、被験者は W1D1 に朝投与（1 日総投与量の半量）のみを受けて 24 時間の PK 評価を行った。W2D1 の PK 用検体採取では、被験者は朝投与及び夕投与を受けた。

ザヌブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 2～3 時間であった。40～320 mg を経口投与後の曝露量には、線形で用量依存的な増加が認められた（Figure 1）。

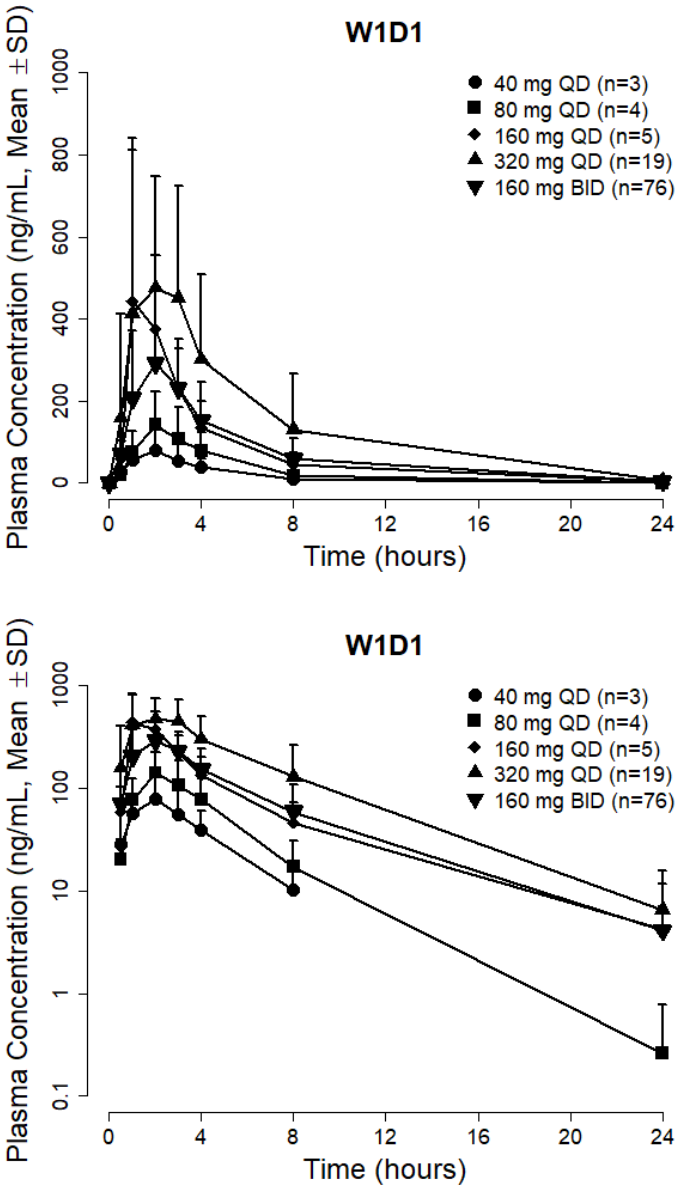
ザヌブルチニブの曝露量には大きなばらつきがあった。単回投与後の各投与群における患者間の変動（%CV）は、C_{max} が 47.9～70.3%、$AUC_{0-\infty}$が 44.6～63.8%であった（Table 2）。反復投与後の%CV は、C_{max} が 37.4～56.4%、AUC_{0-8h} が 33.0～44.5%であった（Table 3）。平均 $t_{1/2}$ は 3.16 時間であった（Table 2）。Week 1 Day 1 に 160 mg を 1 日 2 回投与したときの見かけの CL/F（L/h）及び V_z/F（L）の幾何平均値（%CV）はそれぞれ、128 (61)及び 522 (71)であった。

ザヌブルチニブ 160 mg を単回投与後（1 日 2 回投与群）の C_{max}（ng/mL）及び $AUC_{0-\infty}$（ng•h/mL）の幾何平均値（%CV）はそれぞれ、304 (63.8)及び 1253 (59.0)であった（Table 2）。320 mg を単回投与後（n = 19）の C_{max}（ng/mL）及び $AUC_{0-\infty}$（ng•h/mL）の幾何平均値（%CV）はそれぞれ、566 (65.6)及び 2538 (47.8)であった。パワーモデルを用いた用量-比例性解析により、40～320 mg では、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加したことが示された。

C_{max} 又は AUC_{0-8h} に基づく蓄積比は、すべての用量及びレジメンにわたって 1 に近接していた。これは反復投与後の蓄積が限定的であったことを示しており、ザヌブルチニブの $t_{1/2}$ が短いことと一致している（Table 3）。

Week 5 Day 1 におけるトラフ濃度の平均 ± 標準偏差（SD）は、160 mg 1 日 2 回では 37.1 ± 61.7 ng/mL、320 mg 1 日 1 回では 24.2 ± 67.1 ng/mL であった。Week 9 Day 1 におけるトラフ濃度の平均 ± SD は、160 mg 1 日 2 回では 34.1 ± 64.3 ng/mL、320 mg 1 日 1 回では 9.96 ± 16.4 ng/mL であった。トラフ濃度は、第 2 相試験の推奨用量である 160 mg 1 日 2 回において蓄積がわずかであることを支持した。

Figure 1: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性悪性リンパ腫患者にザヌブルチニブを Week 1 Day 1 に単回投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール）



Source: BGB-3111-CP-006 PK Report Figure 1
Abbreviations: BID, twice a day; QD, once a day; SD, standard deviation; W1D1, Week 1 Day 1.

Table 2: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回経口投与したときのザヌブルチニブの PK パラメータの要約

Dose	Summary	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-8h}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
40 mg once a day	**N**	3	3	3	3	3	3
	GM	274.7	274.9	301.1	86.0	NR	1.94
	GCV (%)	47.8	47.7	51.5	46.6	NR	28.5
	AM ± SD	295.5 ± 144.9	295.6 ± 144.8	327.5 ± 173.1	92.2 ± 44.2	1.00 (0.50, 1.98)	1.99 ± 0.507
	CV (%)	49.1	49.0	52.9	47.9	NR	25.5
80 mg once a day	**N**	4	4	4	4	4	4
	GM	436.8	420.6	460.0	125	NR	1.97
	GCV (%)	103.5	94.7	100.6	77.6	NR	29.8
	AM ± SD	547.9 ± 362.5	511.6 ± 305.6	571.0 ± 364.2	145 ± 77.4	2.00 (1.17, 2.00)	2.04 ± 0.647
	CV (%)	66.2	59.7	63.8	53.4	NR	31.7
160 mg twice a day	**N**	76	76	59	76	76	59
	GM	1132	1001	1253	304	NR	2.73
	GCV (%)	61.1	58.1	59.0	63.8	NR	60.2
	AM ± SD	1300 ± 634.0	1131 ± 507.5	1416 ± 632.2	351 ± 175	2.00 (0.83, 8.00)	3.16 ± 1.75
	CV (%)	48.8	44.9	44.6	49.8	NR	55.5
160 mg once a day	**N**	5	5	5	5	5	5
	GM	1480	1220	1505	397	NR	3.87
	GCV (%)	53.0	55.5	52.7	76.1	NR	24.9
	AM ± SD	1630 ± 787.8	1358 ± 701.2	1656 ± 789.9	480 ± 337	1.92 (0.93, 2.08)	3.96 ± 0.995
	CV (%)	48.3	51.6	47.7	70.3	NR	25.1

Dose	Summary	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-8h}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
320 mg once a day	**N**	19	19	18	19	19	18
	GM	2281	1878	2538	566	NR	3.30
	GCV (%)	60.5	62.0	47.8	65.6	NR	61.2
	AM ± SD	2614 ± 1349	2158 ± 1099	2794 ± 1272	661 ± 376	2.00 (0.72, 3.08)	3.90 ± 2.80
	CV (%)	51.6	50.9	45.5	56.9	NR	71.7

Source: BGB-3111-CP-006 PK Report Table 3
Abbreviations: AM, arithmetic mean; AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$, AUC from time 0 to last measurable timepoint; $AUC_{0\text{-8h}}$, AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; n, number of patients; GCV, coefficient of variation of geometric mean; GM, geometric mean; h, hour(s); NR, not reported; SD, standard deviation; t_{max}, time to maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$, elimination half-life.
Notes: The t_{max} is expressed as median (minimum, maximum), and C_{max} and AUC are expressed as arithmetic means.

Table 3: BGB-3111-AU-003 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復経口投与したときのザヌブルチニブの PK パラメータの要約

Dose	Summary	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	Accumulation Ratio (W2D1/W1D1)	
					$AUC_{0\text{-}12h}$	C_{max}
40 mg once a day	**N**	3	3	3	3	3
	GM	305.2	75.7	NR	1.12	0.881
	GCV (%)	37.6	36.2	NR	9.0	14.0
	AM ± SD	319.7 ± 124.5	79.0 ± 29.6	2.00 (2.00, 2.00)	1.12 ± 0.0998	0.886 ± 0.127
	CV (%)	39.0	37.4	NR	8.9	14.3
80 mg once a day	**N**	3	4	4	2	4
	GM	394.5	169	NR	1.32	1.35
	GCV (%)	39.9	50.0	NR	43.7	44.2
	AM ± SD	413.7 ± 150.1	184 ± 91.6	2.50 (1.08, 3.00)	1.38 ± 0.560	1.45 ± 0.631
	CV (%)	36.3	49.7	NR	40.6	43.5
160 mg twice a day	**N**	60	77	77	52	70
	GM	994.4	299	NR	0.958	0.950
	GCV (%)	43.6	56.1	NR	41.2	59.1
	AM ± SD	1079 ± 434.5	338 ± 168	2.00 (0.53, 6.00)	1.05 ± 0.543	1.12 ± 0.754
	CV (%)	40.3	49.6	NR	51.9	67.6
160 mg once a day	**N**	4	5	5	4	5
	GM	1337	387	NR	1.06	0.975
	GCV (%)	35.0	60.7	NR	39.6	45.6
	AM ± SD	1395 ± 460.5	439 ± 248	2.00 (1.00, 3.17)	1.12 ± 0.409	1.06 ± 0.496
	CV (%)	33.0	56.4	NR	36.7	47.0

Dose	Summary	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	Accumulation Ratio (W2D1/W1D1)	
					$AUC_{0\text{-}12h}$	C_{max}
320 mg once a day	**N**	28	72	72	10	16
	GM	1706	533	NR	0.890	1.06
	GCV (%)	54.2	55.0	NR	69.4	59.6
	AM ± SD	1904 ± 846.8	603 ± 290	2.00 (0.33, 6.00)	1.05 ± 0.644	1.21 ± 0.585
	CV (%)	44.5	48.1	NR	61.1	48.3

Source: BGB-3111-CP-006 PK Report Table 4
Abbreviations: AM, arithmetic mean; AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}8h}$, AUC from time 0 to 8 hours; $AUC_{0\text{-}12h}$, AUC from time 0 to 12 hours; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; GCV, coefficient of variation of geometric mean; GM, Geometric mean; N, number of patients; NR, not reported; SD, standard deviation; t_{max}, time to maximum observed plasma concentration; W2D1/W1D1, Week 2 Day 1/Week 1 Day 1.
Notes: The t_{max} is expressed as median (minimum, maximum), and C_{max} and AUC are expressed as arithmetic means.

2.1.2. BGB-3111-AU-003 試験における薬力学

本試験では、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、PBMC 中及びリンパ節生検検体中の BTK 占有率を測定した。ニュートラアビジンでコーティングしたプレートに結合したビオチン化ザヌブルチニブプローブを用いて、細胞溶解物中の遊離 BTK たん白を捕捉した。抗 BTK 抗体でコーティングしたプレートを用いて、各検体についてパラレルアッセイで総 BTK たん白レベルを測定し、別の抗 BTK 抗体によって検出した。BTK 占有率は、

BTK 占有率（%）= [1- ([Post BTK_{free}] × [Baseline BTK_{total}])/([Baseline BTK_{free}] × [Post BTK_{total}])] × 100

として算出した。

2.1.2.1. PBMC 中の BTK 占有率

B 細胞リンパ腫患者にザヌブルチニブ 40～320 mg を 1 日 1 回、160 mg を 1 日 2 回投与し、W1D1 の投与前、投与後 4 時間及び 24 時間、Week 1 Day 3（W1D3）の投与前、並びに W2D1 の投与前に PBMC 検体を採取し、PBMC 検体中のザヌブルチニブによる BTK 占有率を評価した。43 例の被験者（パート 1 の 16 例及びパート 2 の 27 例）の PBMC において、ザヌブルチニブによる BTK 占有率が評価可能であった。

2.1.2.1.1. パート 1

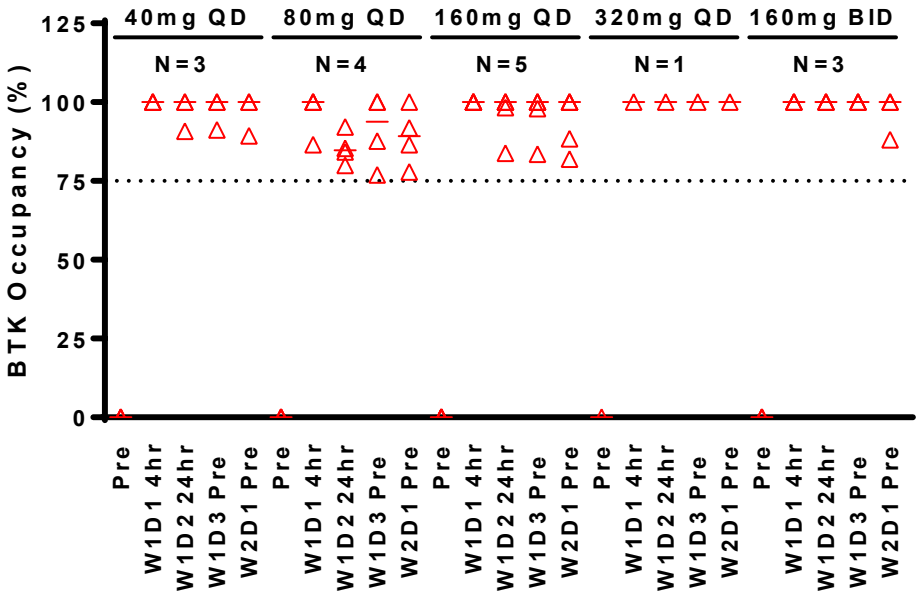
パート 1 では、ザヌブルチニブを 40 mg 1 日 1 回から 160 mg 1 日 2 回までの用量範囲で投与された被験者のすべての検体において、BTK 占有率は 75%超であった（Figure 2）。各時点における BTK 占有率の中央値は、投与後のすべての時点で BTK 占有率の中央値が 80%超であった 80 mg 1 日 1 回を除き、すべての用量において 100%に近かった。全体的に見て、検討した用量範囲（40～320 mg）で、PBMC は BTK によって完全に占有されることが結果より示された。

2.1.2.1.2. パート 2

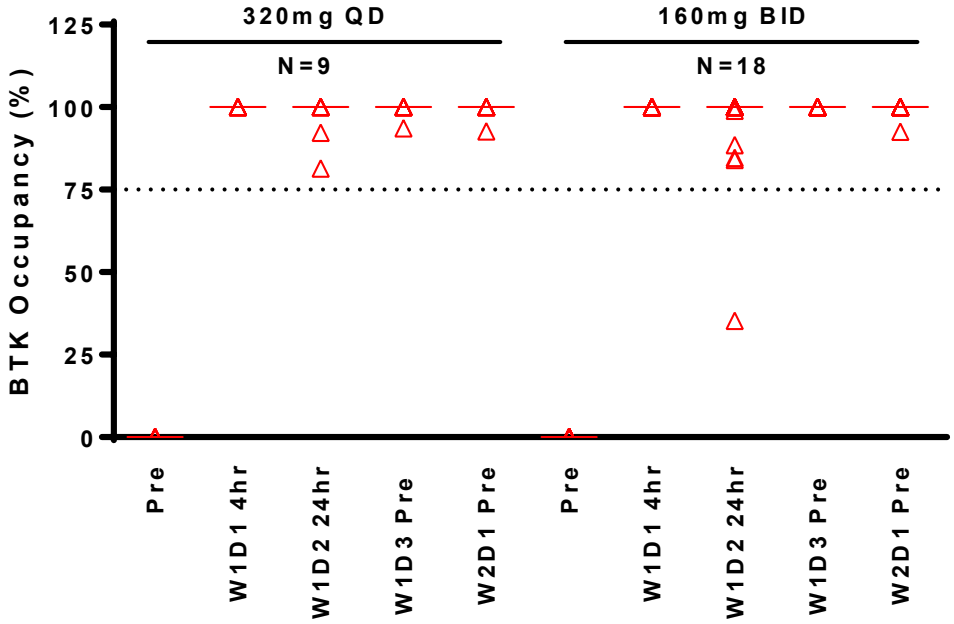
パート 2 では、320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回を投与された被験者から、最高濃度付近及びトラフ値において追加の検体を収集し、PBMC における BTK 占有率を更に評価した。これらの結果から、2 例（320 mg を 1 日 1 回投与した 1 例及び 160 mg を 1 日 2 回投与した 1 例）から得られた検体を除き、評価したほぼすべての検体において BTK 占有率は 80%超であった。パート 1 で述べたように、各時点における BTK 占有率の中央値は両用量で 100%に近く、両用量において最大 BTK 占有率（100%）が達成された（Figure 2）。

Figure 2:　末梢血単核細胞における BTK 占有率（BGB-3111-AU-003 試験）

Part 1



Part 2



Source: BGB-3111-AU-003-PD-01 Report Figure 7.4.1 and Figure 7.4.2
Abbreviations: BID, twice a day; BTK, Bruton tyrosine kinase; h, hour(s); N, number of patients; Pre, predose; QD, once a day; W1D1, Week 1 Day 1; W1D2, Week 1 Day 2; W1D3, Week 1 Day 3; W2D1, Week 2 Day 1.
Median values are shown as lines through the individual triangles.

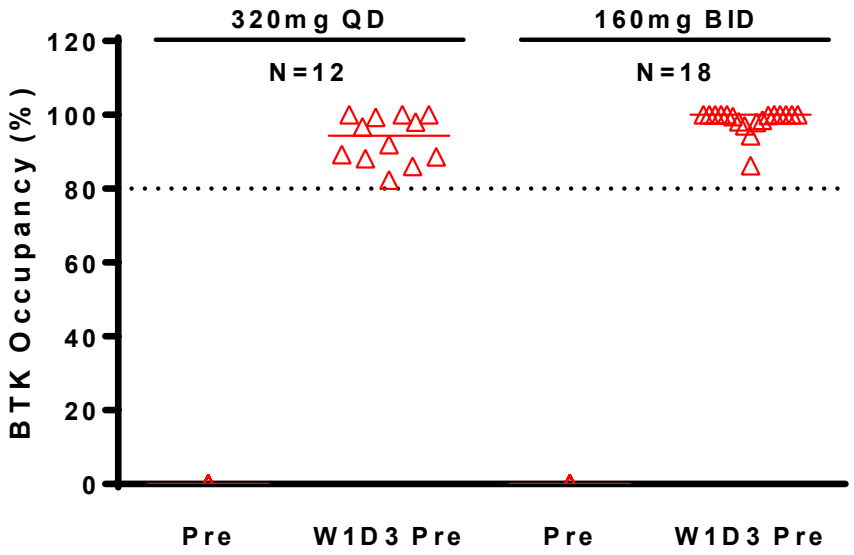
2.1.2.2. リンパ節における BTK 占有率

320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回のザヌブルチニブを投与した B 細胞性腫瘍患者から、W1D1 及び W1D3（両日とも投与前）にリンパ節のペア生検検体を採取し、標的組織におけるザヌブルチニブによる BTK 占有率を評価した。結節組織における BTK 占有率を、パート 2 の被験者 30 例のペア生検において評価した。

評価したすべての検体のリンパ節における BTK 占有率は、80%超であった。BTK 占有率中央値は、320 mg 1 日 1 回投与群（N = 12）では 94%に達し、160 mg 1 日 2 回投与群（N = 18）では 100%に達した（p = 0.0189、Mann Whitney 直接検定）（Figure 3）。

160 mg 1 日 2 回の投与を受け占有率が 90%超であった被験者の割合は 94%であった。これに対応する 320 mg 1 日 1 回の投与を受け占有率が 90%超であった被験者の割合は 58%であった（p = 0.026、Fisher の直接確率検定、Figure 3）。1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回投与によっても一貫した持続的な BTK 占有が認められたことから、ザヌブルチニブの第 3 相試験（BGB-3111-302 試験を含む）において 160 mg 1 日 2 回の用法・用量を更に評価することが支持された。

Figure 3: リンパ節における BTK 占有率（BGB-3111-AU-003 試験）



Source: BGB-3111-AU-003-PD-01 Report Figure 7.4.3
Abbreviations: BID, twice a day; BTK, Bruton tyrosine kinase; N, number of patients; Pre, predose; QD, once a day; W1D3, Week 1 Day 3.
Median values are shown as lines through the individual triangles.

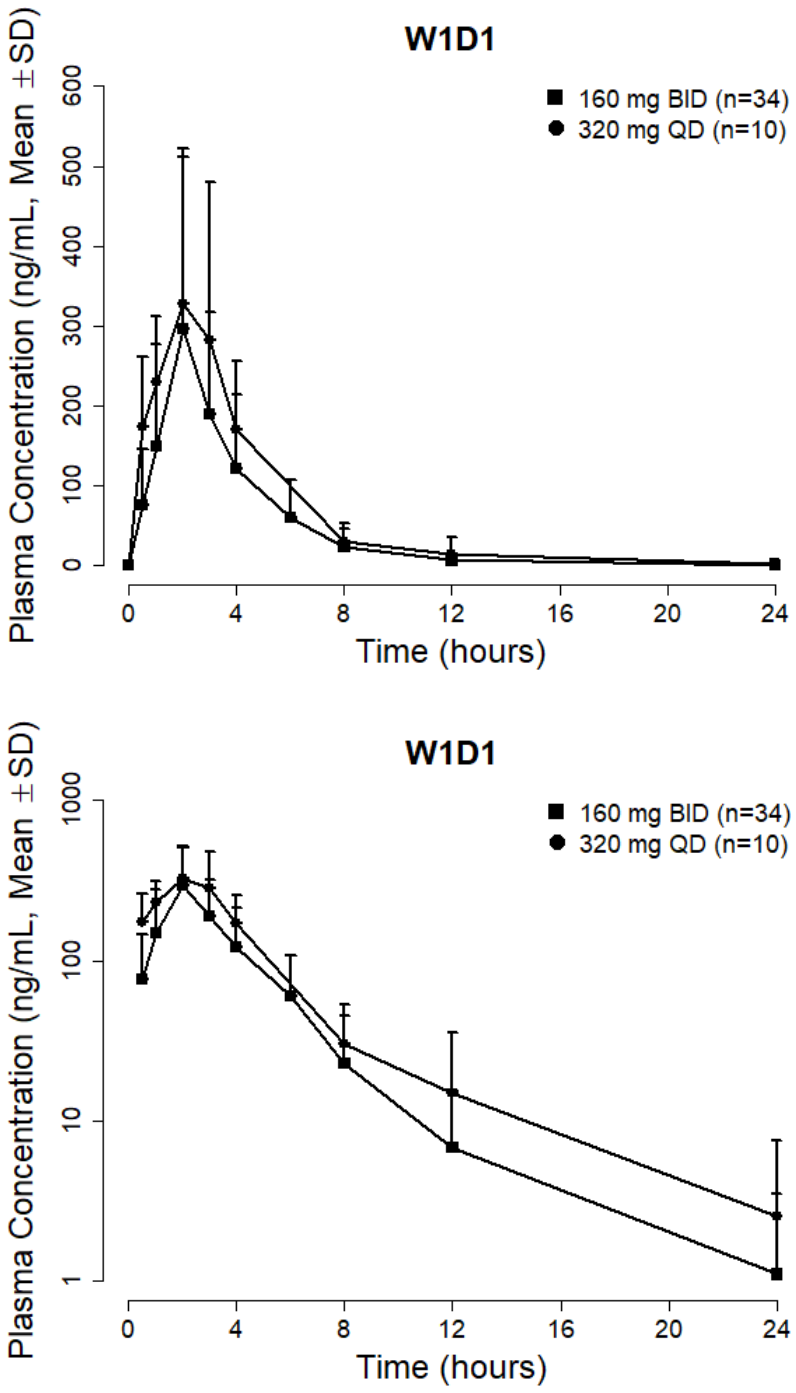
2.2. BGB-3111-1002 試験

本試験は、中国人 B 細胞性腫瘍患者を対象として、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性、忍容性、PK、PD、及び抗腫瘍効果を評価するために実施された第 1 相試験であった。W1D1、W1D2、及び W2D1 にインテンシブ PK サンプリングスケジュールを用い、Week 5 及び Week 9 に追加のトラフ濃度用の検体採取を行った。W1D1 では、160 mg 1 日 2 回投与群の被験者は朝投与（1 日総投与量の半量）のみを受けて 24 時間の PK 評価を行った。したがって、この時点におけるこの投与群の PK パラメータは、160 mg の単回投与を示すものである。

ザヌブルチニブ 160 mg 又は 320 mg を経口投与したところ、速やかに吸収され、排泄された（Figure 4）。単回投与後及び反復投与後の PK パラメータでは、中程度から高度の患者間変動が観察された（Table 4 及び Table 5）。単回投与後の平均濃度プロファイルは、投与後約 2 時間で最高濃度に達することを示している。平均 $t_{1/2}$ は、160 mg 群では 2.27 時間、320 mg 群では 3.43 時間であった。

C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}8h}$ に基づく平均蓄積比は 0.958～1.07 であり、反復投与後の蓄積はほとんどないことを示しており、$t_{1/2}$ が短いことと一致する。

Figure 4: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール）



Source: BGB-3111-1002 CSR Figure 2
Abbreviations: BID, twice a day; QD, once a day; SD, standard deviation; W1D1, Week 1 Day 1.

Table 4: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回投与したときの PK パラメータの要約

Dose	Summary	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-8h}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
160 mg	N	34	34	32	34	34	32
	GM	782.3	737.6	824.1	256	2.00 (0.42, 5.98)	2.03
	GCV	83.3	79.5	81.3	77.8		49.7
	AM ± SD[b]	981.6 ± 619.6	912.7 ± 564.2	1025 ± 633.5	319 ± 217		2.27 ± 1.21
	CV (%)	63.1%	61.8%	61.8%	68.0%	NR	53.4%
320 mg	N	10	10	9	10	10	9
	GM	1283	1160	1451	387	2.50 (1.00, 4.00)	2.81
	GCV	50.4	45.3	38.4	35.0		76.8
	AM ± SD[b]	1404 ± 560.7	1251 ± 468.1	1537 ± 519.0	409 ± 149		3.43 ± 2.23
	CV (%)	39.9%	37.4%	33.8%	36.4%	NR	65.0%

Source: BGB-3111-1002 CSR Table 17 and BGB-3111-1002 CSR Table 14.2.2.1
Abbreviations: AM, arithmetic mean; AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$, AUC from time 0 to last measurable timepoint; $AUC_{0\text{-8h}}$, AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; GCV, coefficient of variation of geometric mean; GM, geometric mean; h, hour(s); N, number of patients; NR, not reported; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, elimination half-life; t_{max}, time to maximum observed plasma concentration.
[a] The t_{max} is expressed as median (minimum, maximum).
[b] C_{max} and AUC are expressed as arithmetic means.

Table 5: BGB-3111-1002 試験：B 細胞性腫瘍患者に対し Week 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復投与したときの PK パラメータの要約

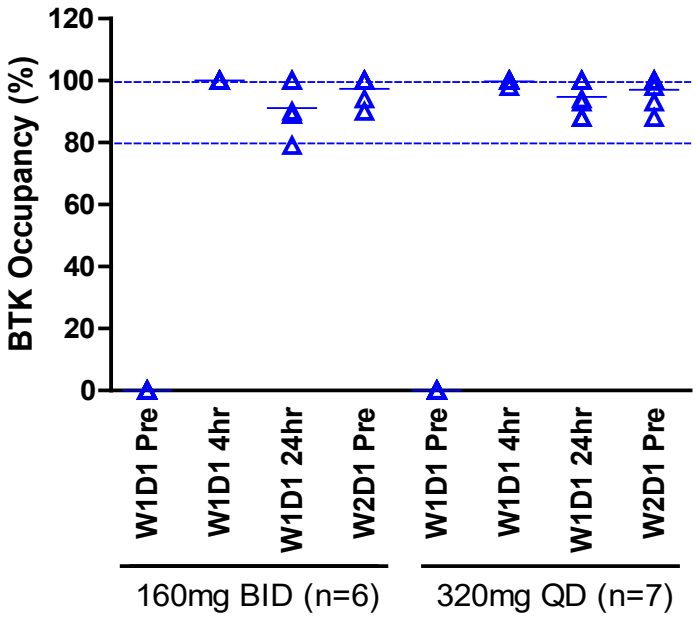
Dose	Summary	$AUC_{0\text{-8h}}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	Accumulation Ratio (W2D1/W1D1)	
					$AUC_{0\text{-8h}}$	C_{max}
160 mg twice a day	N	33	33	33	33	33
	GM	631.3	222	2.00 (0.43, 2.93)	0.858	0.862
	GCV	63.2	59.7		53.9	49.2
	AM ± SD[b]	738.3 ± 425.2	257 ± 147		0.968 ± 0.491	0.958 ± 0.477
	CV (%)	57.6 %	57.1 %	NR	50.7 %	49.8 %
320 mg once a day	N	8	10	10	8	10
	GM	1148	354	2.0 (1.00, 3.27)	0.935	0.914
	GCV	55.5	47.0		62.1	53.1
	AM ± SD[b]	1277 ± 607.4	389 ± 185		1.07 ± 0.572	1.03 ± 0.580
	CV (%)	47.6%	47.6%	NR	53.4%	56.3%

Source: BGB-3111-1002 CSR Table 18 and BGB-3111-1002 CSR Table 14.2.2.2
Abbreviations: AM, arithmetic mean; AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-8h}}$, AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; GCV, coefficient of variation of geometric mean; GM, Geometric mean; h, hour(s); N, number of patients; NR, not reported; SD, standard deviation; t_{max}, time to maximum observed plasma concentration; W2D1/W1D1, Week 2 Day 1/Week 1 Day 1.
[a] The t_{max} is expressed as median (minimum, maximum).
[b] C_{max} and AUC are expressed as arithmetic means.

2.2.1. BGB-3111-1002 試験における薬力学

本試験では、中国人 B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回及び 320 mg を 1 日 1 回投与したときの PD を評価した。本試験に登録された 21 例から、W1D1 及び W1D2、並びに W2D1 に、PBMC 中の BTK 占有率測定用の血液検体を採取した。13 例の PBMC 検体において、BTK 占有率データが評価可能であった。中国人被験者に単回投与及び反復投与したとき、定常状態のトラフ濃度における BTK 占有率は一貫して 80%超であった（Figure 5）。

Figure 5: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回、単回及び反復投与したときの PBMC 検体中の BTK 占有率（BGB-3111-1002 試験）



Source: BGB-3111-1002 CSR Figure 4
Abbreviations: BID, twice a day; BTK, Bruton tyrosine kinase; hr, hour(s); PBMC, peripheral blood mononuclear cell; Pre, prior to dosing; QD, once a day; W1D1, Week 1 Day 1; W2D1, Week 2 Day 1.

2.3. BGB-3111-206 試験

本試験は、1～4 レジメンの前治療後に組織学的に確認された R/R MCL 患者を対象として中国で実施された、単群、非盲検、多施設共同、第 2 相試験であった。本試験の主要目的は、R/R MCL 患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性を評価することであった。副次目的は、この投与レジメンにおけるザヌブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。本試験では、中国人 MCL 患者 20 例を対象に、探索的目的として、単回投与及び反復投与レジメン後のザヌブルチニブのスパース PK の特性を評価した。PK 用検体は、Cycle 1 及び Cycle 2（各サイクルは 28 日間又は 4 週間）の Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）、投与後 2 時間（± 30 分）、並びに退院前（投与後 4～6 時間）に採取した。これらの被験者において測定された血漿中ザヌブルチニ

ブ濃度は、BGB-3111-1002 試験で得られた曝露量の範囲と一致しており、C_{max}（平均 ± SD）は、BGB-3111-1002 試験の被験者では 257 ± 147 ng/mL であったのに対し、BGB-3111-206 試験では 228 ± 151 ng/mL であった。本試験のスパース PK データを、ポピュレーション PK 解析に用いた（Section 3.4）。

2.4. BGB-3111-205 試験

本試験は、1 ライン以上の前治療後に組織学的に確認された R/R CLL/SLL 患者を対象として中国で実施された、単群、非盲検、多施設共同、第 2 相試験であった。主要目的は、R/R CLL/SLL 患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性を評価することであった。副次目的は、この投与レジメンにおけるザヌブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。本試験では、中国人 R/R CLL/SLL 患者 13 例を対象とし、探索的目的として、単回投与及び反復投与レジメン後のザヌブルチニブのスパース PK の特性を評価した。PK 用検体は、Cycle 1 及び Cycle 2（各サイクルは 28 日間又は 4 週間）の Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）、投与後 2 時間（± 30 分）、並びに退院前（投与後 4～6 時間）に採取した。これらの被験者において測定された血漿中ザヌブルチニブ濃度は、BGB-3111-1002 試験で得られた曝露量の範囲と一致しており、C_{max}（平均 ± SD）は、BGB-3111-1002 試験の被験者では 257 ± 147 ng/mL であったのに対し、BGB-3111-205 試験では 239 ± 91 ng/mL であった。本試験のスパース PK データを、ポピュレーション PK 解析に用いた（Section 3.4）。

2.5. BGB-3111-302 試験

本試験は、治療を必要とした WM 患者を対象として、BTK 阻害薬であるザヌブルチニブ（160 mg を 1 日 2 回経口投与）及びイブルチニブ（420 mg を 1 日 1 回経口投与）の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 相臨床試験であった。主要目的は、*MYD88*^{MUT} WM 患者を対象としてザヌブルチニブとイブルチニブの有効性を比較することであった。副次目的は、*MYD88*^{MUT} WM 患者を対象として有害事象の発現率及び重症度を評価し、ザヌブルチニブの安全性及び忍容性をイブルチニブと比較評価することであった。本試験では、探索的目的として、単回投与及び反復投与後のザヌブルチニブのスパース PK の特性を評価した。ザヌブルチニブ群（A 群）のコホート 1 及びコホート 2（MYD88 野生型）による合計 129 例の被験者の PK 用検体を、Cycle 1 及び Cycle 2（各サイクルは 28 日間又は 4 週間）の Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）、投与後 2 時間（± 30 分）、並びに退院前（投与後 3～6 時間）に採取した。本試験のスパース PK データを、ポピュレーション PK 解析に用いた（Section 3.4）。

2.6. BGB-3111-304 試験

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 B+R と比較評価するためにデザインされた海外、非盲検、無作為化第 3 相試験（進行中）である。本試験には約 710 例の被験者を登録する予定である。本試験には、コホート 1 に del(17p)変異を伴わない被験者約

450 例、及び中国人患者集団を対象とした更なる解析を支持するためコホート 1a に中国の治験実施施設の被験者約 80 例を更に組み入れた。コホート 1 の目標被験者数に達した時点で、中国においてコホート 1a の登録を開始した。コホート 1 とコホート 1a の被験者を、ザヌブルチニブ群（A 群）又は B+R 群（B 群）に 1:1 の比で無作為に割り付けた。本試験では更に、無作為化されなかった 2 コホート、予定例数約 100 例のコホート 2（C 群）（del(17p)を伴う）と予定例数約 80 例のコホート 3（D 群）（ザヌブルチニブとベネトクラクスの併用）を用いている。

コホート 1/1a の被験者を以下の治験薬投与のいずれかに割り付けるために、中央無作為化（1:1）を用いた。

- A 群：ザヌブルチニブ
- B 群：ベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）

BGB-3111-304 試験の主要目的は、コホート 1（A 群及び B 群）におけるザヌブルチニブと B+R 投与群間の有効性を、独立評価委員会（IRC）が判定した無増悪生存期間（PFS）によって評価し、比較することであった。コホート 1 では、IRC と治験責任医師の両者が判定した ORR（リンパ球増加症を伴う部分奏効［PR-L］以上と定義）を副次評価項目の 1 つとした。本試験では、探索的目的として、単回投与及び反復投与後のザヌブルチニブのスパース PK の特性を評価した。コホート 1/1a のザヌブルチニブ群（A 群）（del(17p)を伴わない）及びコホート 2 の C 群（del(17p)を伴う）による合計 390 例の被験者の PK 用検体を、Cycle 1 及び Cycle 2（各サイクルは 28 日間又は 4 週間）の Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）及び投与後 2 時間（± 30 分）に採取した。本試験のスパース PK データを、ポピュレーション PK 解析に用いた（Section 3.4）。

2.7. BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験は、R/R CLL/SLL 患者 652 例（予定数は 600 例）を対象として、ザヌブルチニブとイブルチニブを比較する、進行中の海外、第 3 相、非盲検、無作為化試験である。

患者を以下の投与群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けた。

- A 群：ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与
- B 群：イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与

BGB-3111-305 試験の主要目的は、治験責任医師が判定した ORR（完全奏効［CR］/不完全な骨髄回復を伴う完全奏効［CRi］＋結節性部分奏効［nPR］＋部分奏効［PR］として定義）によって評価した、ザヌブルチニブとイブルチニブの有効性を比較することであった。更に、主要解析を裏付けるために IRC による ORR を解析した。BTK 阻害薬を投与することで、リンパ系コンパートメントから血中への白血病細胞の再分布によりリンパ球増加症が生じる可能性があることを考慮し、PR-L 以上の奏効率を副次有効性評価項目として評価した（Woyach et al 2014）。

ザヌブルチニブ 160 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの PK プロファイルの特性を評価した。ザヌブルチニブ群（A 群）の合計 276 例の被験者の PK 用検体を、Cycle 1 Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）、投与後 2 時間（± 30 分）、及び退院前（投与後 4～6 時間）、並びに Cycle 3 及び Cycle 4 の Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）に採取した（各サイクルは 28 日間又は 4 週間）。本試験のスパース PK データを、ポピュレーション PK 解析に用いた（Section 3.4）。

2.8. BGB-3111-111 試験

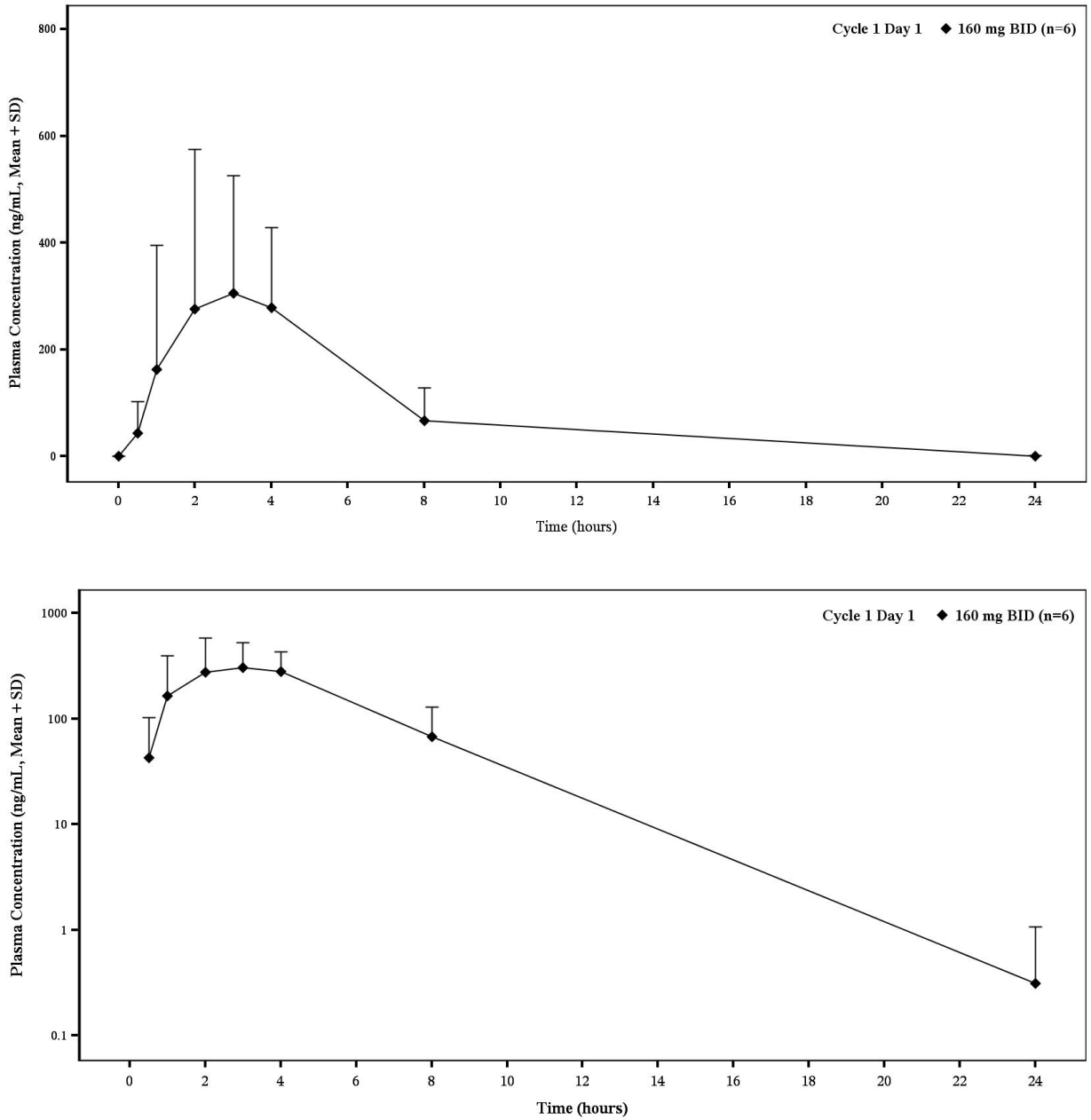
BGB-3111-111 試験は、日本人成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした、ザヌブルチニブの進行中の第 1/2 相試験である。本試験は 2 つのパートで構成された。パート 1 には、R/R 成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象として、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、及び PK を検討するために 6 例の患者を登録した。パート 2 には、4 つの疾患別コホート（R/R MCL、TN CLL/SLL、R/R CLL/SLL、TN 又は R/R WM）においてザヌブルチニブの有効性、安全性、忍容性、及び PK を検討するために 47 例の患者を登録した。

パート 1 の主要目的は、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性及び忍容性を明らかにし、ザヌブルチニブ 160 mg を単回経口投与したとき及びザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの PK プロファイルを評価することであった。パート 1 の副次目的は、PD 及びザヌブルチニブの有効性を評価することであった。パート 2 の主要目的は、特定の B 細胞ザヌブルチニブ患者を対象として、IRC が判定した ORR によってザヌブルチニブの有効性を評価することであった。パート 2 の副次目的は、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価し、追加の評価項目を用いてザヌブルチニブの有効性を評価することであった。

本試験では、日本人 B 細胞性腫瘍患者を対象に、単回及び反復投与後のザヌブルチニブの PK の特性を明らかにした。本試験のパート 1 及びパート 2 において PK データを収集した。Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 にインテンシブ PK プロファイルを収集した。パート 1 の Cycle 1 Day 1 では、被験者は朝投与（1 日総投与量の半量）のみを受けて 24 時間の PK 評価を行った。160 mg を 1 日 2 回投与したときの PK 解析は、Cycle 1 Day 1 に 160 mg を単回投与したときの PK を示す。Cycle 2 Day 1 の PK 用検体採取では、被験者は朝投与及び夕投与を受けた。ポピュレーション PK 解析には、パート 2 で得られたスパース PK データを用いた（Section 3.4.2）。

ザヌブルチニブ 160 mg を経口投与したところ、急速に吸収され、排泄された（Figure 6）。単回投与後及び反復投与後の PK パラメータでは、中程度から高度の患者間変動が観察された（Table 6 及び Table 7）。単回投与後の平均濃度プロファイルは、投与後約 2 時間で最高濃度に達することを示している。平均 $t_{1/2}$ は 1.5 ± 0.4 時間であった。

Figure 6: BGB-3111-111 試験：ザヌブルチニブを Cycle 1 Day 1 に単回経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間のプロファイル（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール）



Source: BGB-3111-111 CSR Figure 15. Data cutoff date: 10 May 2022.
Abbreviations: BID, twice a day; SD, standard deviation.

Table 6: Cycle 1 Day 1 にザヌブルチニブを単回経口投与（160 mg）したときの PK パラメータの要約

Summary	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng/mL•h)	$AUC_{0\text{-12h}}$ (ng/mL•h)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng/mL•h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng/mL•h)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
N	6	5	5	5	6	6	5
GM	1318.0	1424.1	1482.2	1420.2	459.9	NR	1.7
GCV (%)	78.9	91.4	92.8	92.5	52.2	NR	26.3
AM (SD)	1531.8 (701.7)	1690.9 (779.7)	1769.4 (843.8)	1691.6 (789.2)	503.7 (215.8)	2.5 (1.0,4.0)[a]	1.7 (0.5)
ACV (%)	45.8	46.1	47.7	46.7	42.8	NR	27.5

Source: BGB-3111-111 CSR Table 40. Data cutoff date: 10 May 2022.
Abbreviations: ACV, arithmetic coefficient of variation; AM, arithmetic mean; AUC, area under curve; C_{max}, maximum observed concentration; GCV, geometric coefficient of variation; GM, geometric mean; N, number of patients; SD, standard deviation; NR, not reported; Tmax, time to maximum observed concentration.
[a] Tmax is expressed as median (min, max).
Note: ACV was calculated in the original scale with the equation: 100 x (SD/AM); GCV was calculated in the natural log-scale with the equation:100 x sqrt(exp(σ2) - 1), where σ2 was the observed variance on the natural log scale.
[redacted].rtf

Table 7: Cycle 2 Day 1 にザヌブルチニブを反復経口投与（160 mg BID）したときの PK パラメータの要約

Summary	$AUC_{0\text{-12h}}$ (ng/mL•h)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng/mL•h)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
N	5	6	6	6	5
GM	1027.8	2055.7	294.2	NR	1.5
GCV (%)	53.6	53.6	53.0	NR	29.5
AM (SD)	1117.4 (424.6)	1862.3 (1187.1)	322.7 (136.1)	2.0 (1.0,4.0)[a]	1.5 (0.4)
ACV (%)	38.0	63.7	42.2	NR	26.8

Source: BGB-3111-111 CSR Table 41
Abbreviations: ACV, arithmetic coefficient of variation; AM, arithmetic mean; AUC, area under curve; Cmax, maximum observed concentration; GCV, geometric coefficient of variation; GM, geometric mean; NR, not reported; Tmax, time to maximum observed concentration.
[a] Tmax is expressed as median (min, max).
Note: ACV was calculated in the original scale with the equation: 100 x (SD/AM); GCV was calculated in the natural log-scale
with the equation:100 x sqrt(exp(σ2) - 1), where σ2 was the observed variance on the natural log scale.
[redacted].rtf

2.9. BGB-3111-103 試験（食事の影響試験）

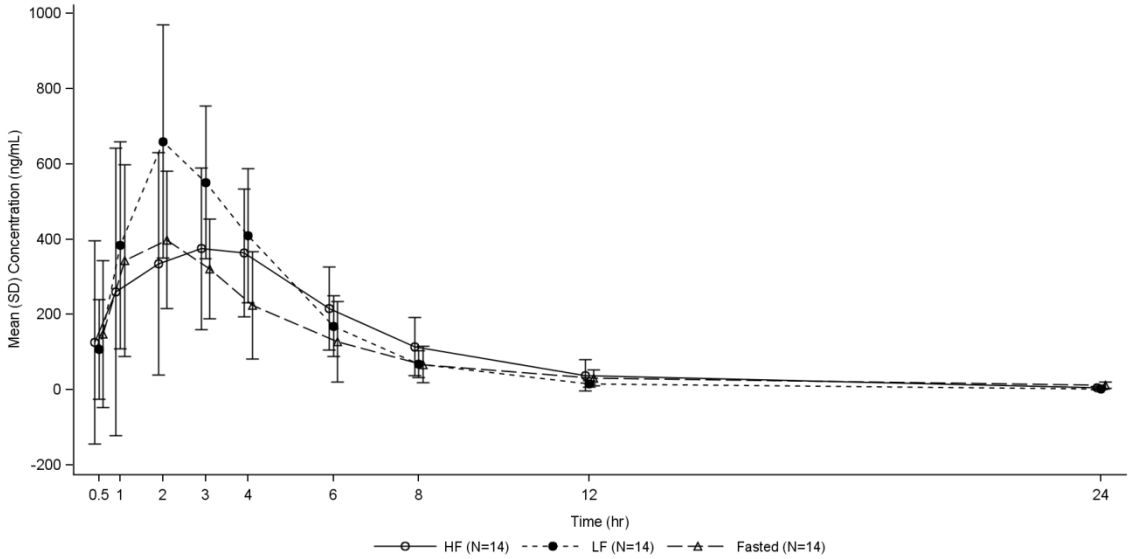
ザヌブルチニブ 320 mg を HF 食又は LF 食と同時投与したときの PK に対する影響を、BGB-3111-103 試験において検討した。3 つの投与状況（LF 食と同時投与［約 388 kcal、カロリーの 30%は脂肪由来］、HF 食と同時投与［約 1000 kcal、カロリーの 50%は脂肪由来］、絶食時投与［10 時間以上絶食］）をすべて完了した 14 例の評価可能被験者に対するノンコンパートメント解析により、PK パラメータ（Table 8）を算出した。各投与状況に対する血漿中濃度-時間プロファイルを Figure 7 に示す。

Table 8: 食事の状態別のザヌブルチニブ PK パラメータ（320 mg）の要約（BGB-3111-103 試験）

Parameter (Unit)	**HF**	**GM Ratio (HF/Fasted) (90% CI)**	**LF**	**GM Ratio (LF/Fasted) (90% CI)**	**Fasted**
	(N = 14)		**(N = 14)**		**(N = 14)**
C_{max} (ng/mL)	455 (59.46)	1.03 (0.845, 1.258)	672 (43.61)	1.51 (1.239, 1.846)	444 (54.99)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	2160 (62.23)	1.14 (0.938, 1.379)	2568 (36.94)	1.37 (1.140, 1.658)	1851 (62.14)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL)	2167 (60.40)	1.17 (0.967, 1.421)	2550 (37.55)	1.37 (1.129, 1.660)	1851 (62.14)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	2174 (62.50)	0.93 (0.726, 1.178)	2572 (37.04)	1.12 (0.885, 1.416)	2503 (41.76)
t_{max} (h)	3.02 (1.00 - 6.00)	NA	2.00 (2.00- 4.00)	NA	2.00 (1.00 - 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	2.51 (1.17- 4.89)	NE	2.14 (1.33 - 3.22)	NE	5.63 (2.72 - 7.33)

Source: BGB-3111-103 CSR Table 11-4 and BGB-3111-103 CSR Table 11-5
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$, AUC from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$, AUC from time 0 to the last measurable timepoint; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration observed; GM ratio, geometric mean ratio; HF, high-fat/calorie breakfast; LF, low-fat/calorie breakfast; NA, not applicable; NE, not evaluable; PK, pharmacokinetic; $t_{1/2}$, half-life; t_{max}, time of maximum concentration observed.
Notes: Values are median (range) for t_{max} and $t_{1/2}$ and geometric mean (geometric coefficient of variation [%CV]) for all other parameters. Geo %CV = 100 x sqrt[exp(v) - 1]; where v is variance of ln (PK parameter).

Figure 7: 血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 ± SD）対時間（BGB-3111-103 試験）－リニアスケール



Source: Study BGB-3111-103 CSR Figure 11-1
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; HF, high-fat/calorie breakfast; LF, low-fat/calorie breakfast; hr, hour(s); SD, standard deviation; vs, versus.

LF 食をザヌブルチニブと同時投与すると、絶食時投与と比較して、ザヌブルチニブの吸収率（C_{max} により決定）及び吸収量（AUC）がどちらも増加した。LF 食／絶食時の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間［CI］）はそれぞれ、1.51（1.239～1.846）、1.37（1.140～1.658）、1.37（1.129～1.660）、及び 1.12（0.885～1.416）であった。

HF 食をザヌブルチニブと同時投与すると、ザヌブルチニブの吸収率（C_{max}）及び吸収量（AUC）は絶食時投与と同等であった。PK パラメータの幾何平均比の 90%CI には 1.0 が含まれた。HF 食／絶食時の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ、1.03（0.845～1.258）、1.14（0.938～1.379）、1.17（0.967～1.421）、及び 0.93（0.726～1.178）であった。

ザヌブルチニブを LF 食と同時投与したときに、絶食時投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値に 51%及び 12%の増加が認められたが、これらの増加量は安全かつ忍容性が良好なザヌブルチニブ曝露量の範囲内であることから、臨床的意義はないと考えられる。

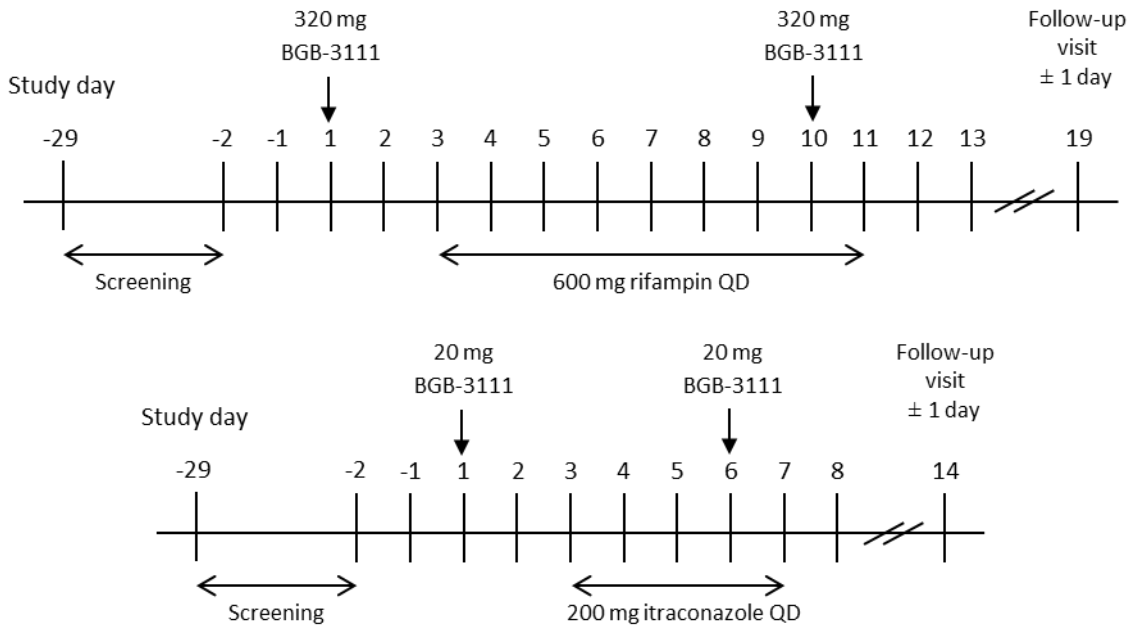
2.10. BGB-3111-104 試験

男女の健康被験者を対象として、強い CYP3A 誘導剤又は阻害剤とザヌブルチニブを併用投与したときの潜在的な DDI を、パート A と B の 2 部からなる、非盲検、並行群間、固定シーケンス試験である BGB-3111-104 試験において評価した。パート A では、リファンピシン定常状態による CYP3A の誘導が、ザヌブルチニブ単回投与の PK に与える作用、パート B では、イトラコナゾール定常状態による CYP3A の阻害が、ザヌブルチニブ単回投与の PK に与える作用を検討した。

パート A に 20 例、パート B に 18 例がそれぞれ登録され、PK 解析の評価が可能であった。パート A と B の両パートにおいて、それぞれ 8 例が第 1 世代アジア人（中国系）であった。

試験デザインの概要を Figure 8 に示す。

Figure 8:　DDI 試験（BGB-3111-104 試験）の概略図－パート A 及びパート B

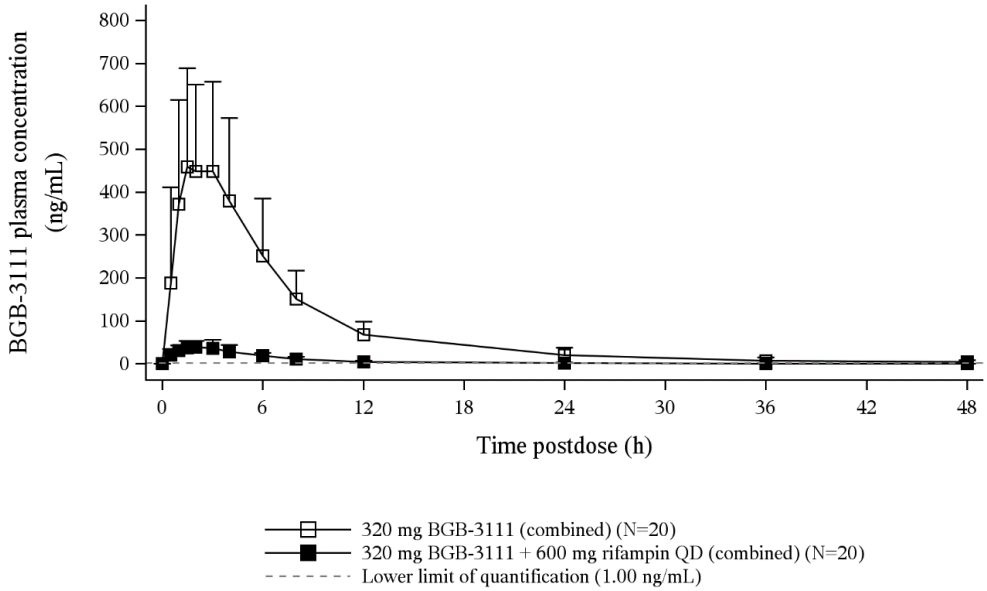


Source: BGB-3111-104 CSR Figure 1 and BGB-3111-104 CSR Figure 2
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; DDI, drug-drug interaction; QD, once a day.

2.10.1.　パート A の結果（リファンピシンによる誘導試験）

Day 1 にザヌブルチニブ 320 mg のみを投与し、Day 10 にザヌブルチニブとリファンピシン 600 mg を併用投与し、2 時間後の t_{max} 中央値を観察した（Figure 9）。統計解析を行ったところ、ザヌブルチニブ 320 mg の全身曝露は、リファンピシン 600 mg と併用した場合の方がザヌブルチニブ 320 mg のみを投与した場合より有意に低く、AUC の幾何平均値は約 93%、C_{max} の幾何平均値は約 92%減少した（Table 9）。この結果は、$AUC_{0-\infty}$は 13.5 分の 1、C_{max} は 12.6 分の 1 に相当する。

Figure 9: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度プロファイル（算術平均 + SD）ーパート A



Source: BGB-3111-104 CSR Figure 3
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; h, hour(s); N, number of patients; QD, once a day; SD, standard deviation.

Table 9: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析ーパート A

Parameter	320 mg BGB-3111 + 600 mg Rifampin Once a Day (Test)		320 mg BGB-3111 (Reference)		Ratio of Geometric LS Means (%)[a]	90% CI for the Ratio[b]	$CV_{W\%}$ [d]
	n	Geometric LS Means[c]	n	Geometric LS Means[c]	(Test: Reference)	(Test: Reference)	
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	20	238.5	20	3361	7.096	(5.878, 8.565)	35.47
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	18	260.7	18	3524	7.400	(6.016, 9.102)	36.87
C_{max} (ng/mL)	20	42.10	20	532.1	7.911	(6.612, 9.467)	33.73

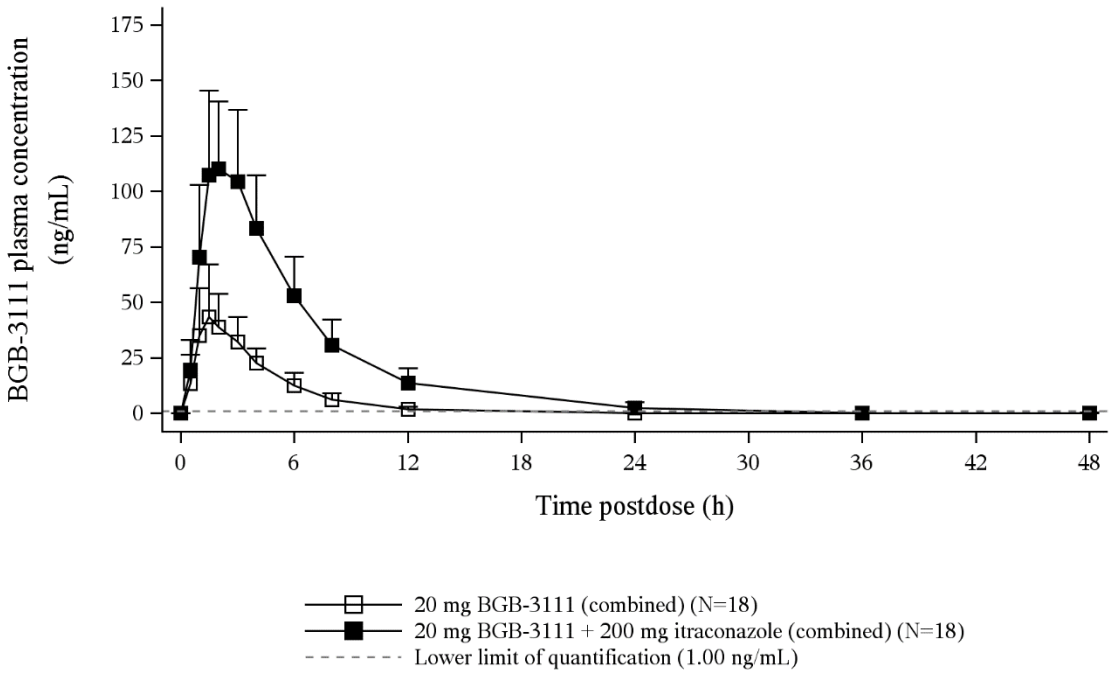
Source: BGB-3111-104 CSR Table 9
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC0-t, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration, AUC0–∞, AUC from time 0 extrapolated to infinity; BGB-3111, zanubrutinib; CI, confidence interval; Cmax, maximum observed plasma concentration; CVW, within-subject coefficient of variation; LS, least squares; n, number of subjects; PK, pharmacokinetic.
Note: Subjects who did not have evaluation PK parameters on either the test or reference days were removed from the statistical analysis.

[a] Ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed ratios transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[b] 90% CI for the ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed confidence limits transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[c] Geometric LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural-log mean back to the linear scale.
[d] $CV_W\%$ = [exp(mean squared error) – 1]$^{1/2}$ × 100.

2.10.2. パート B の結果（イトラコナゾールによる阻害試験）

Day 1 にザヌブルチニブ 20 mg のみを投与し、Day 6 にザヌブルチニブとイトラコナゾール 200 mg を併用投与したところ、t_{max} 中央値は、それぞれ投与から 1.50 時間後、2.00 時間後であった（Figure 10）。統計解析を行ったところ、ザヌブルチニブ 20 mg の全身曝露は、イトラコナゾール 200 mg と併用した場合の方がザヌブルチニブ 20 mg のみを投与した場合より、有意に高かった（Table 10）。イトラコナゾール 200 mg を併用すると、ザヌブルチニブの曝露は AUC_{0-t} については 3.9 倍、$AUC_{0-\infty}$ については 3.8 倍、C_{max} については 2.6 倍に増加した。

Figure 10: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 20 mg を単剤投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度プロファイル（算術平均 + SD）ーパート B



Source: BGB-3111-104 CSR Figure 4
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; h, hour(s); N, number of subjects; SD, standard deviation.

Table 10: BGB-3111-104 試験：ザヌブルチニブ 20 mg を単剤投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析－パート B

Parameter	20 mg BGB-3111 + 200 mg Itraconazole Once a Day (Test)		20 mg BGB-3111 (Reference)		Ratio of Geometric LS Means (%) [a]	90% CI for the Ratio [b]	$CV_{W\%}$ [d]
	n	Geometric LS Means [c]	n	Geometric LS Means [c]	(Test: Reference)	(Test: Reference)	
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18	680.2	18	176.1	386.2	(350.1, 425.9)	17.02
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	18	693.4	18	183.6	377.6	(343.5, 415.0)	16.41
C_{max} (ng/mL)	18	121.9	18	47.53	256.5	(226.2, 290.8)	21.94

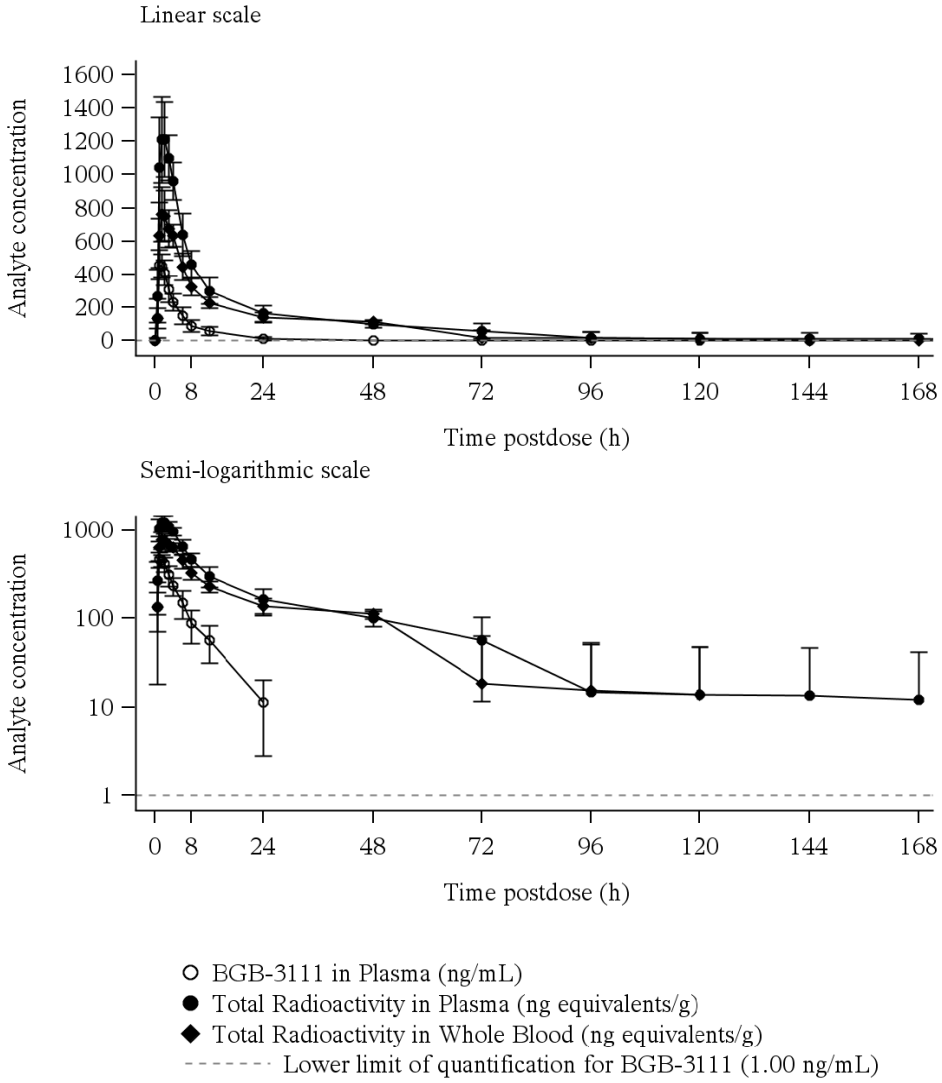
Source: BGB-3111-104 CSR Table 11
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration, $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; BGB-3111, zanubrutinib; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CV_W, within-subject coefficient of variation; LS, least squares; n, number of subjects.
[a] Ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed ratios transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[b] 90% CI for the ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed confidence limits transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[c] Geometric LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural-log mean back to the linear scale.
[d] $CV_W\% = [\exp(\text{mean squared error}) - 1]^{1/2} \times 100$.

2.11. BGB-3111-105 試験（ヒトにおける AME 試験）

本試験の目的は、健康男性被験者に、[^{14}C]-ザヌブルチニブ（約 200 µCi）カプセル剤 320 mg を単回経口投与したときのザヌブルチニブの AME について検討し、血漿、尿及び便中の代謝物を同定し、評価することであった。

登録、評価された 6 例の被験者に基づき、本試験におけるザヌブルチニブの PK パラメータの要約を Table 11、ザヌブルチニブと総放射能（TRA）の濃度プロファイルを Figure 11 に示す。ザヌブルチニブは速やかに吸収され、t_{max} 中央値は 1.06 時間であった。血漿中ザヌブルチニブの幾何平均 $t_{1/2}$ は 5.54 時間であった。TRA は、血漿中（t_{max} 中央値＝2.0 時間）及び全血中（t_{max} 中央値＝1.5 時間）に速やかに認められた。TRA の幾何平均 $t_{1/2}$ は、血漿中で 46.7 時間、全血中で 44.4 時間であった。TRA の $t_{1/2}$ 推定値はザヌブルチニブの推定値より長かったが、TRA は 96 時間後までに LLOQ に近づき、投与後 72 時間までに投与した放射能の 88.2%が回収された。放射性ザヌブルチニブの全血/血漿中の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は 0.773 であり、放射能と赤血球との関連は低いことが示唆された。

Figure 11: BGB-3111-105 試験における血漿中ザヌブルチニブ濃度（ng/mL、算術平均 ± SD）対時間プロファイル、並びに血漿中及び全血中の総放射能（ng 当量/g）（上段＝リニアスケール、下段＝片対数スケール）



Source: BGB-3111-105 CSR Figure 11-1
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; h, hour(s); SD, standard deviation.
Note: The bottom error bars were omitted if they fell below 0 on the linear scale.

Table 11: 血漿中ザヌブルチニブ、並びに血漿中及び全血中の総放射能の PK パラメータの要約（BGB-3111-105 試験）

Parameter	320 mg [^{14}C]-Zanubrutinib		
	Zanubrutinib in Plasma (N = 6)	**Total Radioactivity in Plasma (N = 6)**	**Total Radioactivity in Whole Blood (N = 6)**
AUC_{0-t} (ng•h eq/g)	NA	15,700 (34.8)	11,100 (31.6)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	2440 (23.2)	NA	NA
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h eq/g)	NA	21,300 (43.8)	18,400 (40.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	2530 (23.6)	NA	NA
C_{max} (ng eq/g)	NA	1280 (12.4)	822 (11.1)
C_{max} (ng/mL)	478 (18.4)	NA	NA
t_{max} [a] (h)	1.06 (1.00, 2.00)	2.00 (1.12, 4.00)	1.50 (1.12, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.54 (47.9)	46.7 (81.5)	44.4 (60.4)
CL/F (L/h)	126 (23.6)	NA	NA
V_z/F (L)	1010 (57.1)	NA	NA
AUC_{0-t} (Plasma Zanubrutinib/Total Radioactivity Ratio)	NA	0.155 (31.7)	NA
AUC_{0-t} (Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio)	NA	NA	0.705 (9.11)
$AUC_{0-\infty}$ (Plasma Zanubrutinib/Total Radioactivity Ratio)	NA	0.119 (36.5)	NA
$AUC_{0-\infty}$ (Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio)	NA	NA	0.773 (6.48)

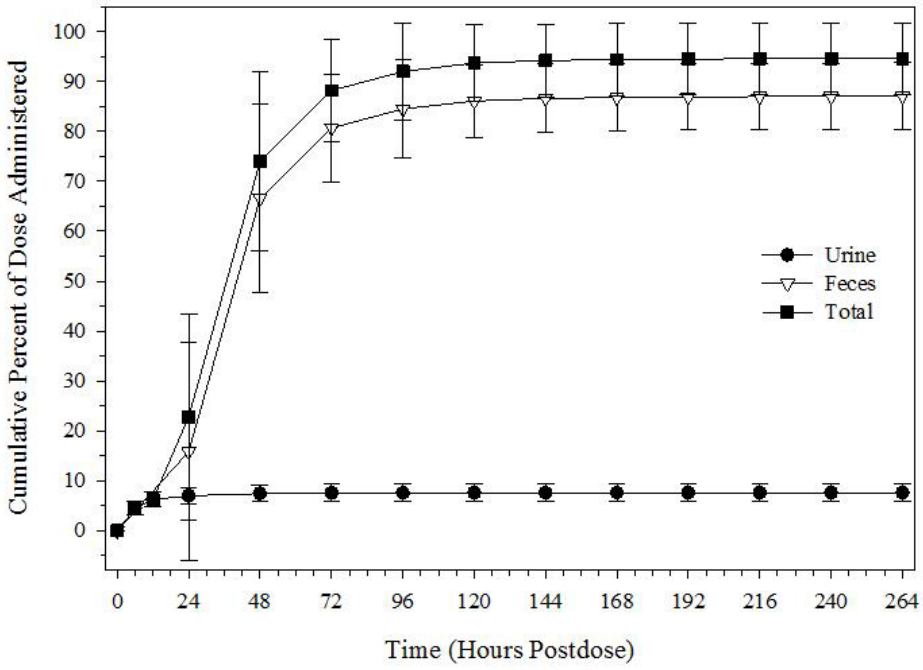
Source: BGB-3111-105 CSR Table 11-1
Abbreviations: AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; BGB-3111, zanubrutinib; CL/F, apparent oral clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; NA, not applicable; $t_{1/2}$, apparent terminal elimination half-life; t_{max}, time to maximum observed concentration; V_z/F, apparent oral volume of distribution during the terminal elimination phase.
Note: Geometric mean (%CV) data are presented.
[a] Median (minimum, maximum).

2.11.1. マスバランスの結果

約 200 µCi の[^{14}C]-ザヌブルチニブを含むザヌブルチニブ 320 mg を単回経口投与したとき、264 時間の試験における尿及び便検体中の放射能の平均回収率は 94.6%であり、個々の被験者における回収率は 88.7～108%であった。最後の採取期間までに投与量の平均 87.1%が便中に、7.57%が尿中に回収された（Figure 12）。未変化体としてのザヌブルチニブが、便中での主な薬剤関連物質であり、投与量の 37.62%を占めた。便中の放射性濃度は、最後の採取期間まですべての被験者について定量可能であり、尿中の放射性濃度は、投与後 120～144 時間までに LLOQ 未満となった。

ヒトにおいて、尿中排泄はザヌブルチニブの主要な排泄経路ではなかった。尿中に回収された未変化体としてのザヌブルチニブの割合は、0.397%であった。この結果は、尿中に排泄された放射能の大部分がザヌブルチニブの代謝物と関連していたことを示しており、ザヌブルチニブが広範に代謝されたことと一致している。ザヌブルチニブの腎クリアランス（CL_R）の幾何平均値は、0.502 L/h であった。

Figure 12: 健康男性被験者に[^{14}C]-ザヌブルチニブ 320 mg（200 µCi）を単回経口投与後、特定の間隔で尿及び便中に回収された放射線量の累積割合（平均 ± SD）（BGB-3111-105 試験）



Source: BGB-3111-105 CSR Figure 11-2
Abbreviations: BGB-3111, zanubrutinib; SD, standard deviation.

2.11.2. 代謝物同定の要約

ザヌブルチニブは、ヒトにおいて広範囲に代謝され、薬物関連物質は主に便に排出された。上述のとおり、尿中排泄はほとんどなかった。主な代謝経路は、モノ酸化、ジ酸化、アクリルアミド加水分解、水素化、脱水素、酸化的開環、*N*-グルクロン酸抱合、システイン抱合、*O*-硫酸化、*O*-グルクロン酸抱合（酸化後）、及びそれらの組み合わせであった。本試験における代謝物の同定に関する詳細な考察及びヒトにおけるザヌブルチニブの代謝経路については、代謝物同定の報告書（Study BGB-3111-105 Report RPT04301）、動物種との比較については Module 2.6.4 を参照すること。本試験で得られたヒトにおける代謝物の要約を以下に示す。

被験者 1 例当たり 320 mg（約 200 µCi）の[^{14}C]-ザヌブルチニブを単回投与後、ヒトの血漿、尿、及び便中に、親化合物の他に 20 種類の放射性代謝物が検出された。尿中では、投与量の 1.95%を占めた未知の代謝物（UNK-2）を除き、親化合物も個々の代謝物も投与量の 1%以上を占めなかった。未変化体としてのザヌブルチニブは、便中での主な薬剤関連物質であり、投与量の 37.62%を占めた。M634/1 及び BGB-7941 が主な 2 つの代謝物であり、投与量のそれぞれ 7.01%及び 6.15%を占めた。

親化合物は、主な循環血液中放射能成分の 1 つであり、血漿中の TRA AUC の 20.77%を占めたが、尿中では微量であった。循環血液中に主な活性代謝物は認められなかった。ザヌブルチニブ及び／又はその代謝物の加水分解によって生成されるアクリル酸が循環血液中で唯一の主な代謝物であり（> 10% TRA）、ヒト血漿中の TRA AUC の 48.14%を占めた。しかしながら、本試験で投与された[^{14}C]-ザヌブルチニブを分析したところ、アクリル酸が不純物として存在した可能性が示された。脱アクリル酸ザヌブルチニブ代謝物はそれぞれ薬物由来物質総量の 0.1%未満に相当し（液体クロマトグラフィータンデム質量分析［LC-MS］ピーク面積に基づく）、全体的な薬剤関連曝露量に大きく寄与するとは考えられない。この所見は、バリデーションを行っていない LC-MS/MS 法を用いた脱アクリル酸ザヌブルチニブ（M417）の定量によって確認された（M5.3.1.4/Report No. RPT04758）。ヒトの排泄物では、尿中の UNK-1 及び UNK-2 のみがアクリル酸に関連する切断産物に関係がある可能性が高い。これら 2 つの代謝物は、合わせて投与量の 2.83%を占めた。

2.12. BGB-3111-106 試験（Thorough QT 試験）

ザヌブルチニブの QT 間隔延長の可能性を、男女の健康被験者を対象としたパート A と B の 2 パートからなる、TQT 試験（BGB-3111-106 試験）で評価した。本 TQT 試験では、臨床用量より高用量のザヌブルチニブ 480 mg の単回投与を選択した。本用量によって、臨床用量であるザヌブルチニブ 160 mg を強い CYP3A 阻害剤と併用投与したときの C_{max} 値と同等の値が得られると予想されたためである。参考のため、終了した臨床薬理試験の重要点の表を付録 1 に添付する。

本試験のパート A は、ザヌブルチニブ 480 mg を単回経口投与し、安全性、忍容性及び PK を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。6 例の被験者がザヌブルチニブ 480 mg、2 例の被験者がプラセボカプセルの投与を受けた。

本試験のパート B は、ザヌブルチニブが ECG パラメータに与える影響を検討する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー、単回投与 TQT 試験であった。プラセボ、ザヌブルチニブ 160 mg、及びザヌブルチニブ 480 mg は二重盲検下で投与し、モキシフロキサシン 400 mg は非盲検下で投与した。各投与期間は 7 ± 2 日間であった。12 誘導ホルターモニターを用いて、投与の約 1 時間前から各試験期間の投与後約 24 時間まで、ECG を継続的に記録した。同時刻における各 ECG 測定後に、血漿中ザヌブルチニブ濃度を測定するため一連の血液検体を採取した。合計 32 例の適格被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、26 例が 4 つの試験期間すべてを完了した。32 例全例を、安全性解析対象集団、並びに PK、QT/QTc、及び PK/QTc 解析対象集団に含めた。

2.12.1. 薬物動態の結果

パート A 及び B の被験者のザヌブルチニブ PK パラメータの要約を Table 12、ザヌブルチニブの濃度プロファイルを Figure 13 に示す。ザヌブルチニブは速やかに吸収され、t_{max} 中央値は投与から 1.5～2.8 時間後であった。ザヌブルチニブの用量を 3 倍にすると（パート B では 160 mg から 480 mg）、C_{max} が 1.9 倍、$AUC_{0-\infty}$が 2.5 倍に増加した。

モキシフロキサシンは速やかに吸収され、t_{max} 中央値は投与から 1 時間後であった。C_{max} の幾何平均値（%CV）は 1960 (24.1) ng/mL、AUC_{0-t} の幾何平均値（%CV）は 20920 (20.0) ng•h/mL であった。モキシフロキサシンの PK パラメータは、BGB-3111-106 治験総括報告書（CSR）に要約した。

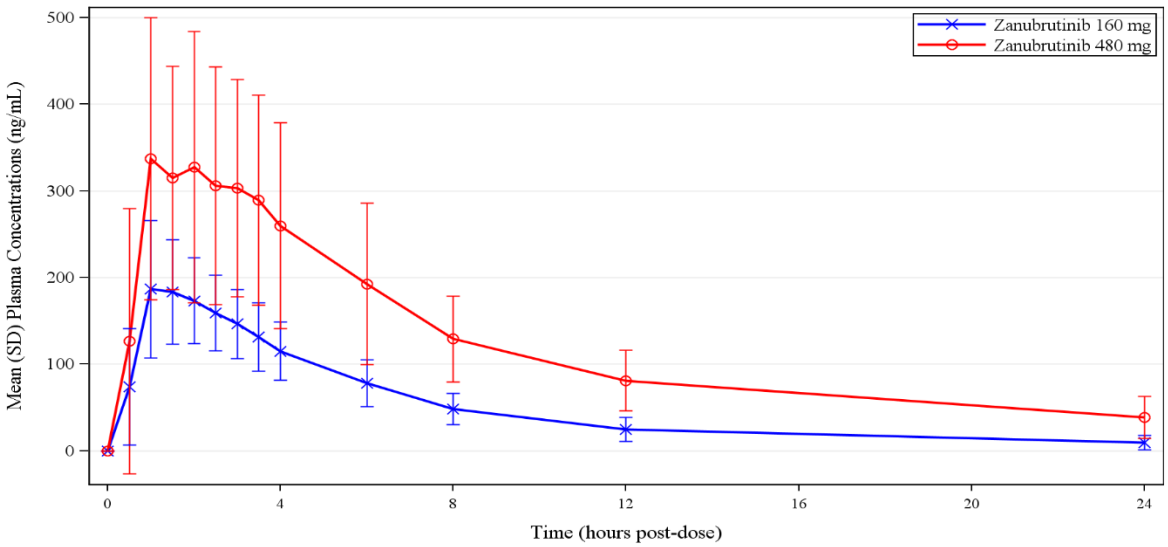
Table 12: TQT 試験の健康被験者におけるザヌブルチニブ PK パラメータの要約（BGB-3111-106 試験）

Parameter	Zanubrutinib Dose		
	Part A	Part B	
	480 mg (N = 6)	160 mg (N = 28)	480 mg (N = 30)
t_{max} (h)[a]	2.8 (1.0, 3.5)	1.5 (1.0, 6.0)	2.0 (0.5, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	353 (33.5)	216 (24.2)	406 (30.7)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	2570 (36.2)	1160 (25.1)	2770 (28.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	2670 (39.1)	1230 (23.5)	3060 (25.9)
$t_{1/2}$ (h)[a]	11 (6.9, 25)	5.3 (2.3, 15)	8.1 (2.8, 46)
CL/F (L/h)	180 (39.2)	126 (29.0)	140 (38.8)
V_z/F (L)	2840 (41.0)	966 (36.7)	1630 (55.8)

Source: BGB-3111-106 CSR Table 11-3
Abbreviations: AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CL/F, apparent oral clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; $t_{1/2}$, apparent terminal elimination half-life; t_{max}, time to maximum observed concentration; TQT, thorough QT; V_z/F, apparent volume of distribution during the terminal elimination phase.
Note: Geometric mean (%CV) data are presented.

[a] Median (minimum, maximum).

Figure 13: パート B の血漿中ザヌブルチニブ濃度（ng/mL、平均 ± SD）対時間プロファイル（BGB-3111-106 試験）



Source: BGB-3111-106 CSR Figure 11-2
Abbreviations: N, number of subjects; SD, standard deviation.
Zanubrutinib 160 mg, N = 28.
Zanubrutinib 480 mg, N = 30.

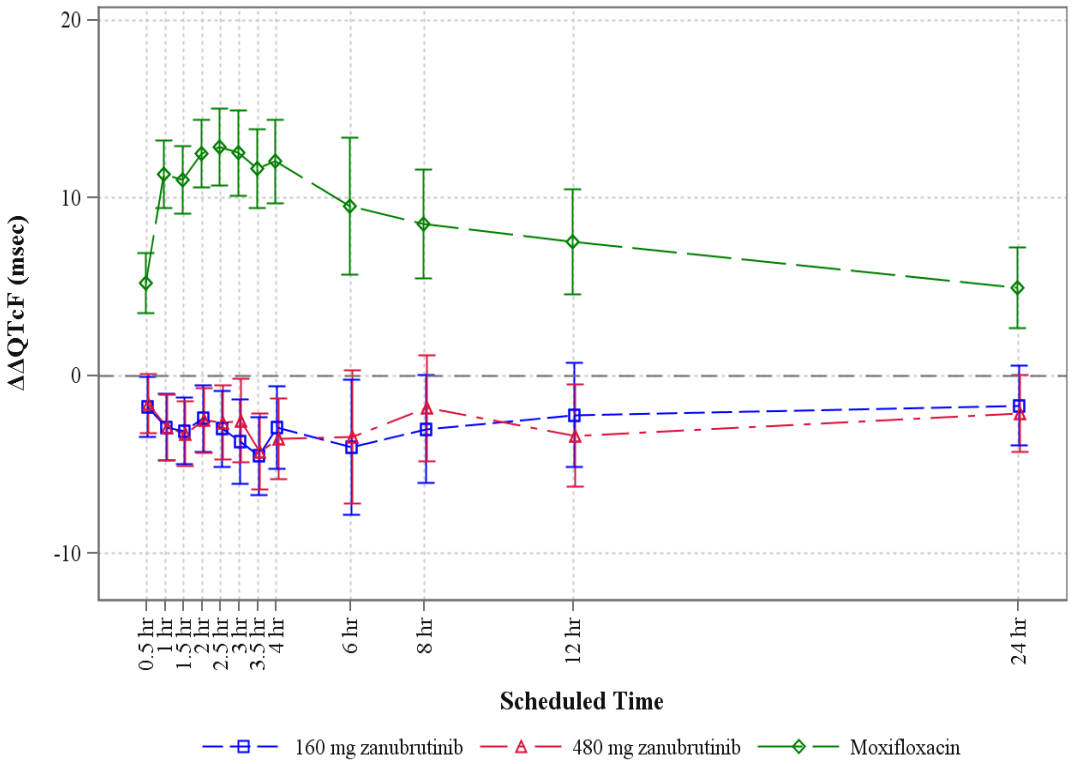
2.12.2. 薬力学の結果

ECG の主要評価項目は、Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）、ECG の副次評価項目は、QTcF、心拍数、P 波の初めから次の QRS 群の初めまでの時間（PR 間隔）、並びに心室の脱分極を表す、Q、R 及び S 波から成る ECG 記録における振れ（QRS 間隔）であった。ザヌブルチニブ 160 mg 群の 28 例、ザヌブルチニブ 480 mg 群の 30 例、プラセボ群の 28 例、及びモキシフロキサシン 400 mg 群の 27 例の被験者からデータが得られた。

E-R 解析は、プラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）に基づいて行った。QTc 間隔はザヌブルチニブ投与でもプラセボ投与でもわずかに短縮され、QTc 延長作用が知られるモキシフロキサシン投与では、予想されたレベルの延長が見られた。ザヌブルチニブのいずれの用量においても、ΔΔQTcF は非常に小さく、平均値は投与後のすべての時点で-1.6～-4.5 msec の間であり、投与量及び投与後の経過時間との間に明確な関係はなかった（Figure 14 及び Figure 15）。ザヌブルチニブの ΔΔQTcF の 90%CI の上限は、投与後のいずれの時点においても 1.2 msec を超えなかった。モキシフロキサシンの平均 ΔΔQTcF は投与後 1～4 時間の間に 10 msec を超えており、投与後 2.5 時間には効果のピークである 12.9 msec（90%CI：10.71～15.02）が認められた。いずれの投与群においても、QTcF 値の外れ値（QTcF［msec］：ベースライン時に認められなかった 450 超 480 以下、480 超 500

以下、又は 500 超）が認められた被験者はいなかった。ザヌブルチニブ群及びプラセボ群において、ΔQTcF の外れ値（ベースラインからの QTcF の変化［msec］：30 超 60 以下又は 60 超）が認められた被験者はいなかった。

Figure 14: 各測定時点における QTcF 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）– パート B の QT/QTc 集団



Source: BGB-3111-106 CSR Figure 2-1
Abbreviations: hr, hour(s); QTc, QT interval corrected for heart rate; QTcF, QT interval corrected for heart rate with Fridericia's formula.

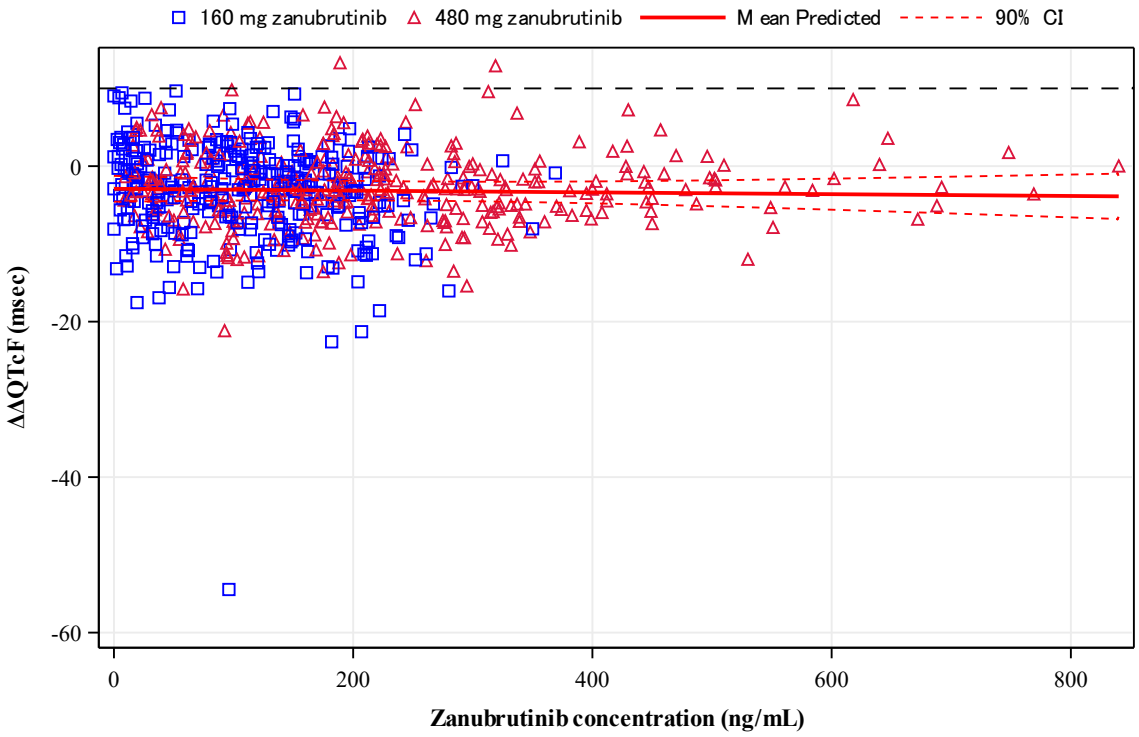
ザヌブルチニブは、心拍数及び心伝導（PR 及び QRS 間隔）に影響を及ぼさなかった。プラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量（ΔΔHR）の平均値はいずれも± 5 bpm より小さく、ザヌブルチニブ 160 mg 群では-0.4～-3.6 bpm、ザヌブルチニブ 480 mg 群では 0.7～-2.9 bpm であった。プラセボで補正したベースラインからの PR 間隔変化量（ΔΔPR）の平均値は、ザヌブルチニブ投与後のすべての時点で 5 msec より小さかった。プラセボで補正したベースラインからの QRS 間隔変化量（ΔΔQRS）の平均値は、両ザヌブルチニブ投与群の投与後すべての時点で± 1.0 msec 以内であった。

2.12.3. 濃度-QTc 解析の結果

個々のザヌブルチニブ濃度測定値と ΔΔQTcF（Figure 15）の間の関係を、線形混合効果モデリング法を用いて検討した。切片を含む線形モデルを使用した濃度-QTc 解析では、傾きから得られる関係は統計的に有意ではなかった（-0.001 msec/ng/mL［90%CI：-0.0058～0.0035］）。分析感度はモキシフロキサシン QT 応答によって実証された。ザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg を単回経口投与したとき、ザヌブルチニブ最高濃度の幾何平均値における ΔΔQTcF 予測値はそれぞれ、–3.16 msec 及び–3.38 msec である（Table 13）。

要約すると、ザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の単回経口投与は、ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさず、観察した血漿中濃度の範囲内では 10 msec を超える QTc 間隔延長の可能性を除外することができる。

Figure 15: 血漿中ザヌブルチニブ濃度測定値と ΔΔQTcF の散布図（PK/QTc 解析対象集団）



Source: BGB-3111-106 CSR Figure 11-10
Abbreviations: ΔΔQTcF, placebo-corrected change-from-baseline QT interval corrected for heart rate with Fridericia's formula; CI, confidence interval; PK, pharmacokinetic(s); QTc, QT interval corrected for heart rate; QTcF, QT interval corrected for heart rate with Fridericia's formula.
The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The blue squares and red triangles denote the pairs of observed zanubrutinib plasma concentrations and ΔΔQTcF by subjects for the 160 mg and 480 mg doses of zanubrutinib, respectively.

Table 13: ザヌブルチニブ最高濃度の幾何平均値における ΔΔQTcF 間隔の予測値（PK/QTc 解析対象集団）

Treatment	N	Geometric Mean (ng/mL) (90% CI)	ΔΔQTcF Estimate (msec) (90% CI)
160 mg zanubrutinib	27	215.4 (198.96, 233.29)	-3.16 (-4.51, -1.81)
480 mg zanubrutinib	28	401.1 (363.37, 442.82)	-3.38 (-4.86, -1.89)

Source: BGB-3111-106 CSR Table 11-5
Abbreviations: ΔΔQTcF, placebo-corrected change-from-baseline QT interval corrected for heart rate with Fridericia's formula; CI, confidence interval; PK, pharmacokinetic(s); QTc, QT interval corrected for heart rate.

2.13. BGB-3111-107 試験（肝障害を対象とした試験）

本試験は、軽度、中等度、又は重度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブ単回投与の PK プロファイルを正常な肝機能を有する健康被験者と比較した、第 1 相、非盲検、単回投与 PK 試験であった。本試験では、10 時間以上の夜間絶食後の Day 1 に、ザヌブルチニブ 80 mg を単回経口投与した。肝障害の重症度は、スクリーニング時に Child-Pugh 分類で評価し、Table 14 に示すように被験者を各群に割り付けた。合計 29 例を、PK 及び安全性の解析対象集団に組み込んだ。

Table 14: 肝障害群の割り付け

Group	Hepatic Condition	Child-Pugh Grade	Number of Subjects
A	Mild	Class A (Score of 5-6)	6
B	Moderate	Class B (Score of 7-9)	6
C	Severe	Class C (Score of 10-15)	6
D	Normal [a]	—	11

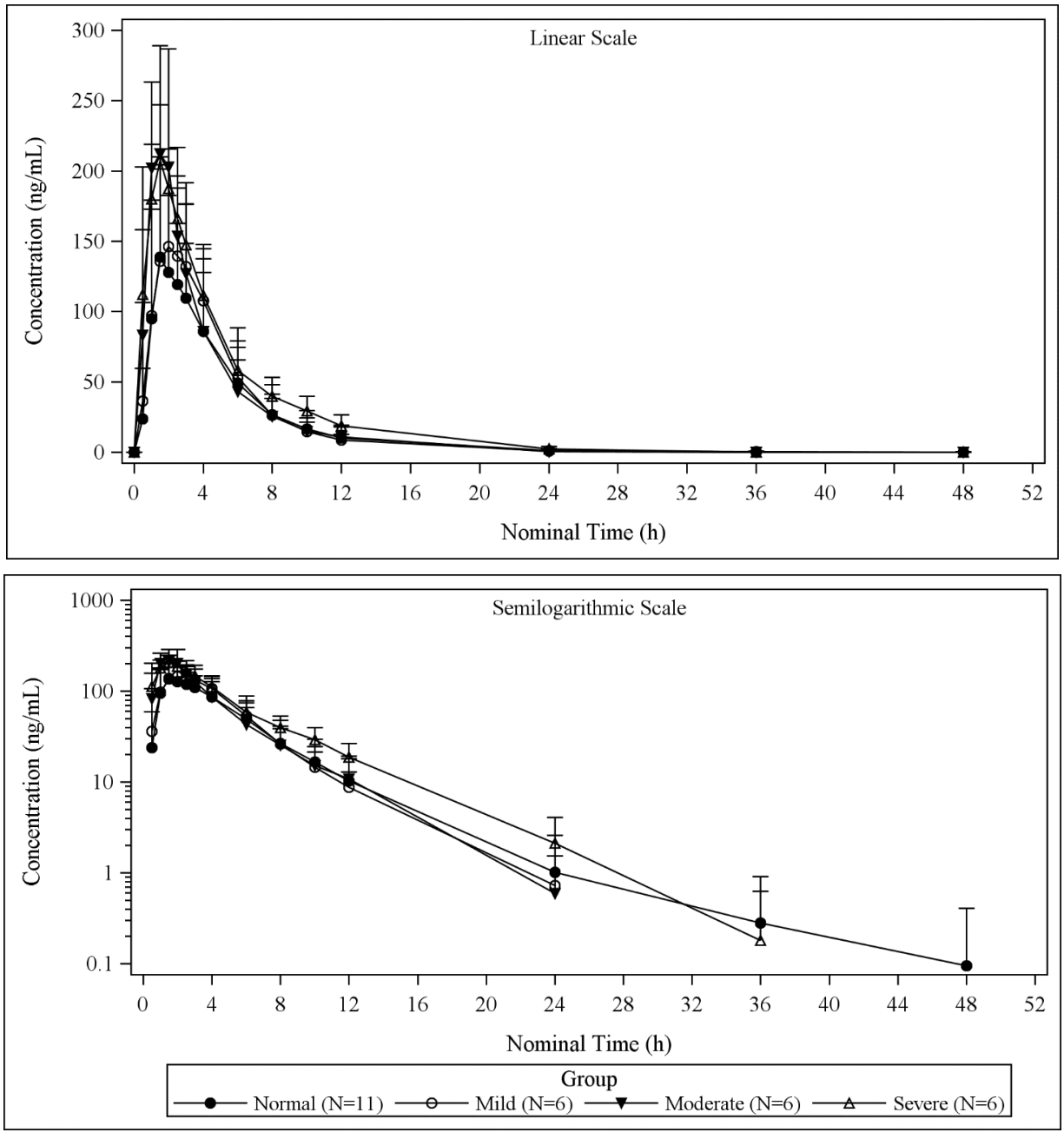
Source: BGB-3111-107 CSR
[a] Each healthy subject could match ≥ 1 subject with hepatic impairment in different hepatically impaired groups according to sex, age (± 10 years), and body mass index (± 15%).

2.13.1. ザヌブルチニブの血漿中濃度及び PK パラメータ

様々な程度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの平均血漿中濃度を Figure 16 に示す。重度の肝障害を有する被験者にザヌブルチニブ 80 mg を投与後のザヌブルチニブの平均血漿中 PK プロファイルは、投与量が一致する健康被験者及び軽度の肝障害を有する被験者と比べて、PK プロファイル全体にわたって概ね高値を示した。しかし、肝障害の重症度にかかわらず、血漿中ザヌブルチニブ濃度対時間プロファイルは同様の消失プロファイルを示し、終末相の $t_{1/2}$ 値は、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者と対応する健康被験者間で同等であった（Table 15）。CL/F は肝障害が重症になるのに伴って低下したが、これは一般に肝機能の低下によって予測されることである。

総ザヌブルチニブの全身曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$）の被験者間変動は、軽度障害、中等度障害、及び正常の各肝機能群で概ね同等であり、重度の肝障害群では低かった。幾何平均推定値の%CV は、軽度障害、中等度障害、及び正常の各肝機能群では 25.9～45.1%であり、重度の肝障害群では 18.5～19.9%であった（Table 15）。

Figure 16: 様々な程度の肝障害を有する被験者における血漿中ザヌブルチニブ濃度（算術平均 + SD）対時間プロファイル



Source: BGB-3111-107 CSR Figure 11-1
Abbreviations: h, hour(s); N, number of subjects; SD, standard deviation.

Table 15: 様々な程度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの平均（%CV）血漿中 PK パラメータ

Parameter (unit)	Hepatic Group			
	Normal (N = 11)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	162.8 (41.1)	171.4 (41.4)	249.1 (25.9)	209.1 (19.2)
t_{max} (h)[a]	1.50 (1.00, 6.00)	2.25 (1.00, 4.00)	1.25 (0.50, 2.00)	1.50 (1.50, 2.00)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	663.0 (37.2)	749.5 (29.1)	806.4 (45.1)	1071 (19.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	683.1 (36.2)	761.5 (28.2)	825.9 (43.9)	1095 (18.5)
$t_{1/2}$ (h)	3.032 (64.5)	2.353 (34.5)	2.508 (24.3)	3.342 (36.2)
CL/F (L/h)	117.1 (36.2)	105.1 (28.2)	96.86 (43.9)	73.08 (18.5)
V_z/F (L)	512.3 (60.0)	356.6 (21.1)	350.4 (34.0)	352.3 (37.0)

Source: BGB-3111-107 CSR Table 11-2
Abbreviations: %CV, coefficient of variation; AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CL/F, apparent oral clearance; C_{max}, maximum observed plasma concentration; h, hour(s); N, number of subjects with estimable pharmacokinetic parameters; t_{max}, time to reach maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$, apparent terminal elimination half-life; V_z/F, apparent volume of distribution.
Note: Geometric mean (geometric %CV) is presented for all pharmacokinetic parameters except t_{max}.
[a] For t_{max}, the median (minimum, maximum) values are presented.

2.13.2. 非結合ザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータ

非結合ザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータを Table 16 に要約する。軽度及び中等度の肝障害群では、非結合分率（F_u）の幾何平均値は 5.14～6.05%であり、正常肝臓群（5.07%）と同程度であった。ザヌブルチニブの血漿たん白結合率は重度の肝障害群ではわずかに低く、F_u の幾何平均値は 8.75%であった。

ザヌブルチニブ 80 mg の単回経口投与後、非結合ザヌブルチニブへの平均曝露量（ピーク値及び総量）は、投与量の一致する健康被験者（正常な肝機能を有する）と比べて、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者ではそれぞれ、C_{max} について 1.16 倍、1.81 倍、及び 2.36 倍、$AUC_{0-\infty}$について 1.23 倍、1.43 倍、及び 2.94 倍に増加した。

Table 16: 様々な程度の肝障害を有する被験者における非結合ザヌブルチニブの平均（%CV）血漿中 PK パラメータ

Parameter (unit)	Hepatic Group			
	Normal (N = 11)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.676 (45.8)	8.892 (51.0)	13.91 (34.6)	18.10 (25.4)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	31.26 (43.4)	38.89 (32.6)	45.04 (49.1)	92.64 (34.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	32.20 (42.6)	39.51 (31.8)	46.13 (47.6)	94.72 (33.4)
CL_u/F (L/h)	2484 (42.6)	2025 (31.8)	1734 (47.6)	844.6 (33.4)
V_z/F (L)	10870 (62.9)	6872 (28.6)	6274 (35.4)	4072 (47.2)

Source: BGB-3111-107 CSR Table 11-3
Abbreviations: %CV, coefficient of variation; AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CL_u/F, apparent clearance relative to the unbound drug; C_{max}, maximum observed plasma concentration; h, hour(s); N, number of subjects with estimable PK parameters; PK, pharmacokinetic; V_z/F, apparent volume of distribution.

2.13.3. ザヌブルチニブの血漿中薬物動態 PK パラメータの統計解析

ザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータの統計解析について、Table 17 に要約する。ベースライン時の肝機能群を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて、自然対数変換した総ザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析を実施した。血漿中のザヌブルチニブ PK パラメータに肝障害が及ぼす影響を要約するフォレストプロットを Figure 17 に示す。総ザヌブルチニブへの平均曝露量（ピーク値及び総量）は、投与量の一致する健康被験者（正常な肝機能を有する）と比較して、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者ではそれぞれ、C_{max} について 1.05 倍、1.53 倍、及び 1.28 倍、$AUC_{0-\infty}$について 1.11 倍、1.21 倍、及び 1.60 倍に増加した。しかし、ザヌブルチニブの t_{max} は、肝障害を有する被験者と対照群の被験者間で同様であると考えられた。

更に、各肝障害群を比較するために（軽度対正常、中等度対正常、重度対正常）ANOVA 統計解析を別々に繰り返し、ベースライン時の共変量である年齢、肥満指数、及び性別で補正した（共分散分析）。共変量で補正した結果、投与量の一致する健康被験者（正常な肝機能を有する）と比較して、重度の肝障害を有する被験者では総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が 1.47 倍に増加し、主要解析の結果と一致した。

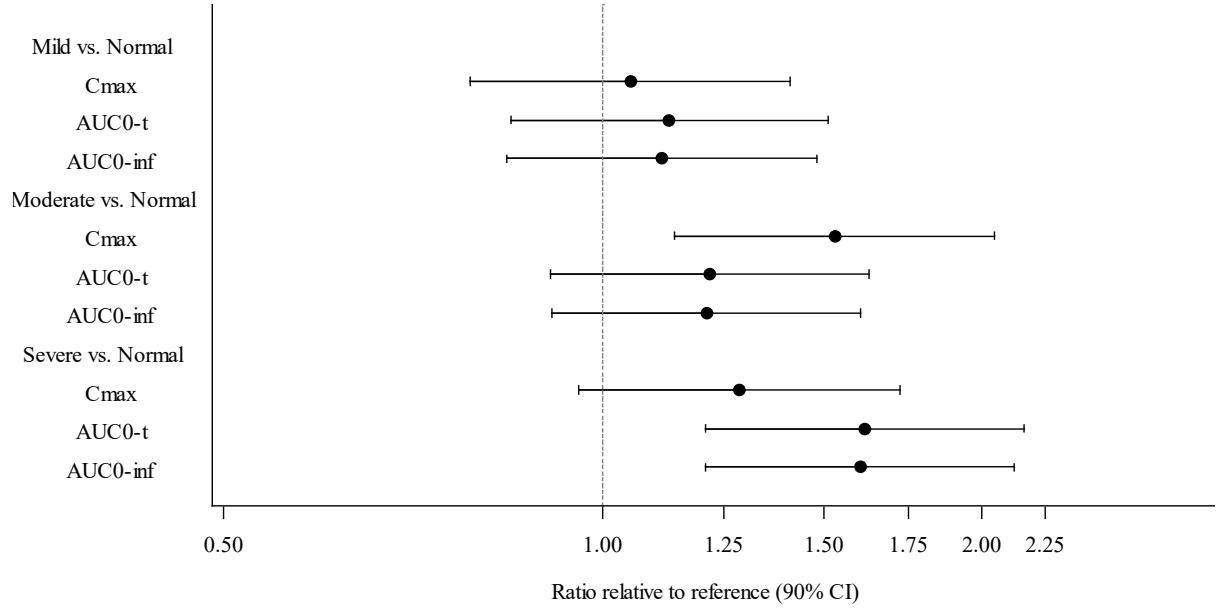
強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール存在下で実施した DDI 試験（BGB-3111-104 CSR）では $AUC_{0-\infty}$が 3.8 倍に増加したが、重度の肝障害群における総ザヌブルチニブへの総曝露量はこれより低く、1.60 倍の増加であった。肝障害を対象とした試験の PK 結果は、ザヌブルチニブの主要なクリアランス経路が肝代謝であることと一致している。

Table 17: 様々な程度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータの統計解析

PK Parameter (units)	Hepatic Group	N	Adjusted Geometric Mean	Hepatic Group Comparison	Ratio of Geometric Means		
					Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Mild	6	749.5	Mild/Normal	1.1304	0.8447	1.5128
	Moderate	6	806.4	Moderate/Normal	1.2162	0.9088	1.6276
	Severe	6	1071	Severe/Normal	1.6147	1.2066	2.1609
	Normal	11	663.0				
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Mild	6	761.5	Mild/Normal	1.1147	0.8399	1.4794
	Moderate	6	825.9	Moderate/Normal	1.2091	0.9110	1.6047
	Severe	6	1095	Severe/Normal	1.6025	1.2074	2.1268
	Normal	11	683.1				
C_{max} (ng/mL)	Mild	6	171.4	Mild/Normal	1.0523	0.7851	1.4106
	Moderate	6	249.1	Moderate/Normal	1.5297	1.1412	2.0504
	Severe	6	209.1	Severe/Normal	1.2843	0.9581	1.7215
	Normal	11	162.8				

Source: BGB-3111-107 CSR Table 11-4
Abbreviations: AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration, $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; N, number of subjects with estimable PK parameters; PK, pharmacokinetic.
Note: An analysis of variance (ANOVA) model was fitted to the ln-transformed PK parameters with hepatic group as a fixed effect.

Figure 17: 血漿中のザヌブルチニブ PK パラメータに肝障害が及ぼす影響を評価するためのフォレストプロット



Source: BGB-3111-107 CSR Figure 11-2
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{–}inf}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; vs, versus.

Child-Pugh スコア、ベースラインの血清アルブミン、ベースラインの血清ビリルビン、及びベースラインのプロトロンビン時間はすべて、非結合ザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}\infty}$と有意な相関を示した（$p \leq 0.012$）。ベースラインの血清アルブミン及びベースラインの血清ビリルビンと、総ザヌブルチニブ $AUC_{0\text{-}\infty}$との関連も有意であった（それぞれ $p = 0.027$、0.044）。ザヌブルチニブ C_{max} とベースラインの肝機能パラメータ、又は総 $AUC_{0\text{-}\infty}$と Child-Pugh スコア及びプロトロンビン時間との間には有意な相関は認められなかった（$p \geq 0.113$）。全体的に、Child-Pugh スコア、ベースラインの血清ビリルビン、及びプロトロンビン時間との相関は正で、ベースラインの血清アルブミンとの相関は負であった。

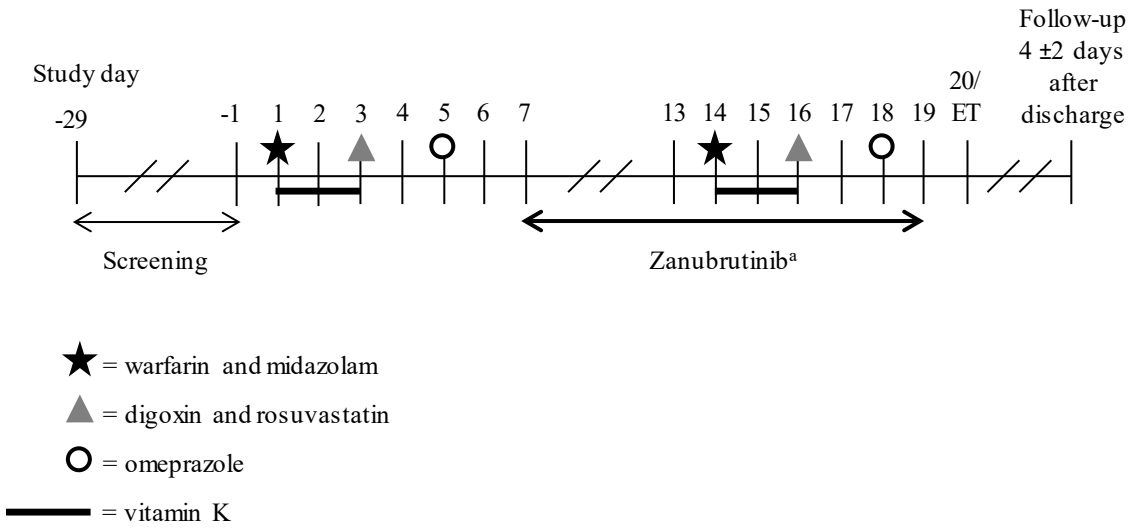
要約すると、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者では、健康被験者と比較して PK に実質的な差は認められなかった。重度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの総血漿中曝露量（AUC）及び非結合 AUC は、健康被験者と比較して、それぞれ 1.60 倍及び 2.9 倍に増加した。

2.14. BGB-3111-108 試験

本試験は、健康男性被験者を対象として、ザヌブルチニブの反復投与が各プローブ化合物の PK に与える影響を評価する、第 1 相、非盲検、単施設、単一シーケンス試験であった。基質として、CYP3A に対してミダゾラム、CYP2C9 に対してワルファリン、CYP2C19 に対してオメプラゾール、P-gp に対してジゴキシン、BCRP に対してロスバスタチンをそれぞれ使用した。本試験で使用したカクテルアプローチは、ミダゾラム、ワルファリン、及びオメプラゾールがプローブ化合物として広く併用されている「Modified Cooperstown Cocktail + 1」アプローチ（Chainuvati et al 2003）に基づいており、ジゴキシン及びロスバスタチンは近年のカクテルトランスポーター試験の一環として安全に併用投与されている（Stopfer et al 2016）。

本試験では、ワルファリン（Day 1 及び Day 14）、ミダゾラム（Day 1 及び Day 14）、ジゴキシン（Day 3 及び Day 16）、ロスバスタチン（Day 3 及び Day 16）、並びにオメプラゾール（Day 5 及び Day 18）を、絶食状態の被験者に単回投与した（Figure 18）。Day 1 から Day 3、Day 14 から Day 16 に、ビタミン K を被験者に単回投与し、ワルファリンの抗凝固作用を中和した。Day 7 から Day 19 に、ザヌブルチニブを被験者に 1 日 2 回投与した。S-ワルファリン、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン、オメプラゾール、及びザヌブルチニブの血漿中濃度を分析するために、血液検体を採取した（Table 18）。合計 18 例の被験者が登録され、17 例が治験を完了し、PK 解析対象集団に組み込まれた。

Figure 18: BGB-3111-108 試験の概略図



[a] PK samples for zanubrutinib were collected on Day 13 and Day 18

Source: BGB-3111-108 CSR Figure 1
Abbreviations: ET, early termination; PK, pharmacokinetic.

Table 18:　BGB-3111-108 試験で使用された治験薬及びプローブ化合物

Investigational Product	**Dose**	**CYPs/Transporters**
Zanubrutinib	320 mg (160 mg twice a day)	Not applicable
Midazolam	2 mg	CYP3A
Warfarin	10 mg	CYP2C9 (for S-warfarin)
Omeprazole	20 mg	CYP2C19
Digoxin	0.25 mg	P-gp
Rosuvastatin	10 mg	OATP1B1, OATP1B3, BCRP

Source: BGB-3111-108 CSR Table 1
Abbreviations: BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, cytochrome P450; OATP, organic anion-transporting polypeptide; P-gp, P-glycoprotein.

本試験から、ザヌブルチニブはワルファリン及びロスバスタチンのいずれの PK プロファイルにも影響を及ぼさないことが示された。ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回との併用投与前後におけるミダゾラム、ジゴキシン、及びオメプラゾールの平均血漿中濃度プロファイルを Figure 19、Figure 20、及び Figure 21 に示す。

S-ワルファリン、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン、及びオメプラゾールの単回経口投与後の PK に対するザヌブルチニブの影響を詳述したフォレストプロットを Figure 22 に示す。

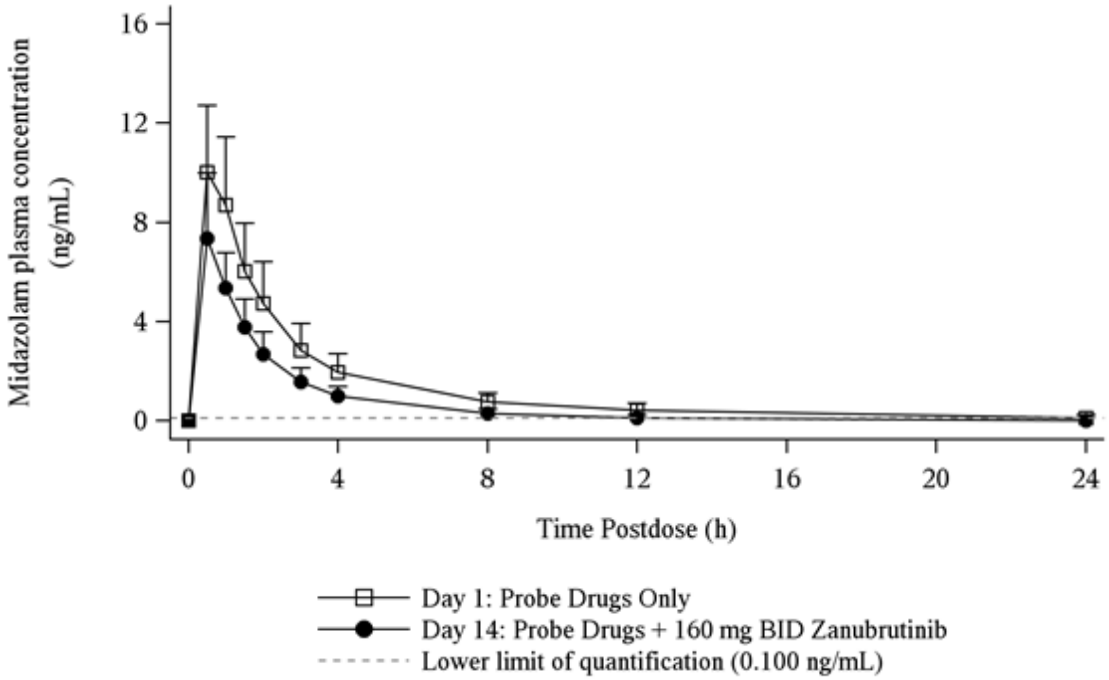
Figure 22 に示すように、S-ワルファリンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} 値の幾何最小二乗（LS）平均は、ワルファリンをザヌブルチニブと併用投与した場合とワルファリンを単剤投与した場合で同程度であった。ミダゾラムをザヌブルチニブと併用投与した場合、ミダゾラムを単剤投与した場合と比較して、ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} 値の幾何 LS 平均はそれぞれ約 47%、47%、及び 30%低かった。オメプラゾールについては、ザヌブルチニブとの併用によりオメプラゾールの AUC_{0-t} 及び C_{max} 値が約 36%及び 21%低下したが、ザヌブルチニブ併用の有無にかかわらずオメプラゾールの濃度-時間プロファイルには高い被験者間変動が認められた（Figure 21）。オメプラゾールの単剤投与（Day 5）及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回との併用投与（Day 18）後、オメプラゾールは吸収され、t_{max} 中央値は投与後 2.00 時間であった（範囲＝1.00～8.00 時間［オメプラゾール単剤］、1.50～4.00 時間［オメプラゾールとザヌブルチニブの併用］）。t_{max} の範囲が広いことは、本試験で使用されたオメプラゾールが徐放性カプセルであったことと一致している。オメプラゾールの算術平均 $t_{1/2}$ は、オメプラゾールを単剤投与した場合（平均 0.877 時間）とオメプラゾールをザヌブルチニブと併用投与した場合（平均 0.814 時間）で同程度であった。

ザヌブルチニブの溶解性は pH に依存することから、ザヌブルチニブの曝露量に対するオメプラゾールの潜在的な影響を評価した。ザヌブルチニブを単剤投与したときの AUC_{0-t}、AUC_{0-tau}、及び C_{max} の幾何平均値は、ザヌブルチニブをオメプラゾールと併用投与したときと同程度であった。

ジゴキシンをザヌブルチニブと併用投与した場合、ジゴキシンを単剤投与した場合と比較して、ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} 値の幾何 LS 平均はそれぞれ約 11%及び 34%高かった。ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} 値の幾何 LS 平均は、ロスバスタチンをザヌブルチニブと併用投与した場合とロスバスタチンを単剤投与した場合で同程度であった。各プローブ化合物分析物に対する t_{max} の統計比較全体において、プローブ化合物をザヌブルチニブと併用投与した場合とプローブ化合物を単剤投与した場合を比較して、統計的有意差は認められなかった。

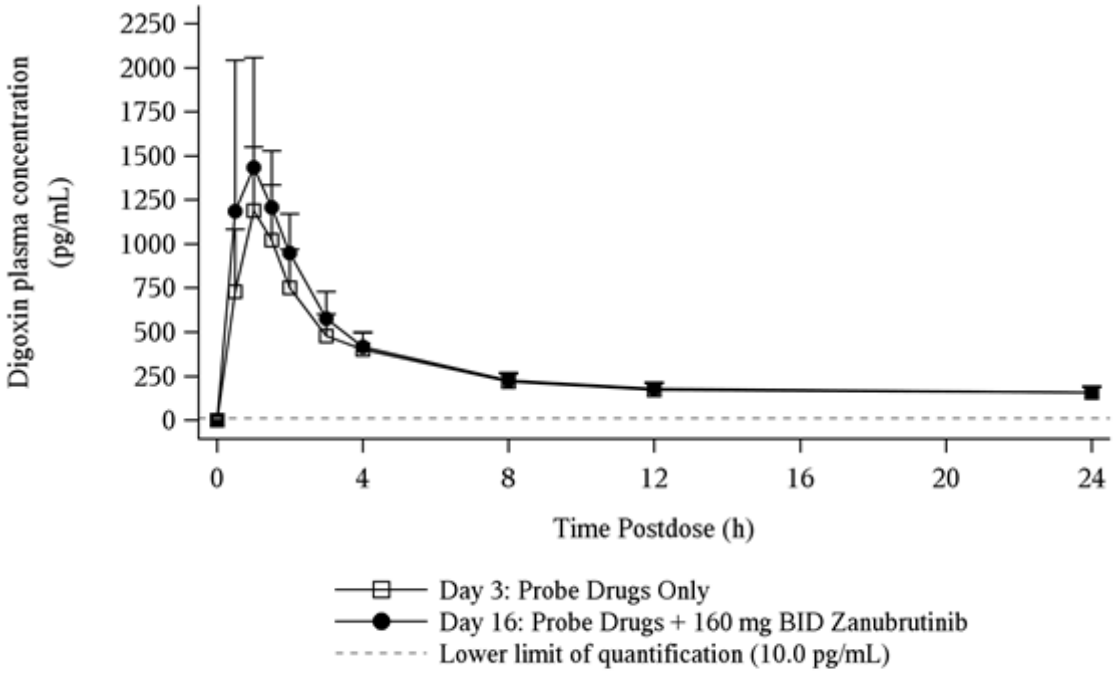
要約すると、カクテル DDI 試験の結果から、ザヌブルチニブは CYP2C9 で代謝される薬剤（ワルファリンなど）や BCRP で輸送される薬剤（スタチンなど）に影響を及ぼさないことが示された。ザヌブルチニブは CYP3A 及び CYP2C19 酵素に対して弱い誘導作用（基質薬物の $AUC_{0\text{-}t}$ の 50%未満の低下）を示した。ジゴキシンをザヌブルチニブと併用投与した場合、ジゴキシンを単剤投与した場合と比較して、ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} 値の幾何平均はそれぞれ約 11%及び 34%高かった。

Figure 19: ミダゾラムを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル



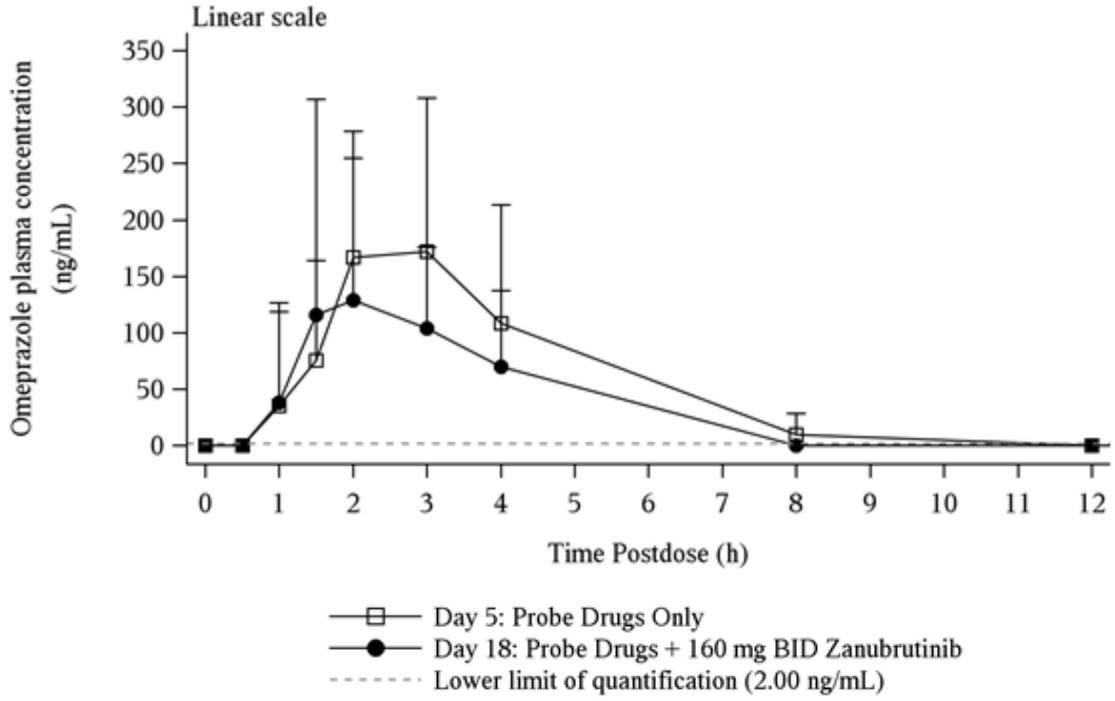
Source: BGB-3111-108 CSR Figure 3
Abbreviations: BID, twice a day; h, hour(s).

Figure 20: ジゴキシンを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル



Source: BGB-3111-108 CSR Figure 4
Abbreviations: BID, twice a day; h, hour(s).

Figure 21: オメプラゾールを単剤投与及びザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回と併用投与したときの算術平均血漿中濃度プロファイル

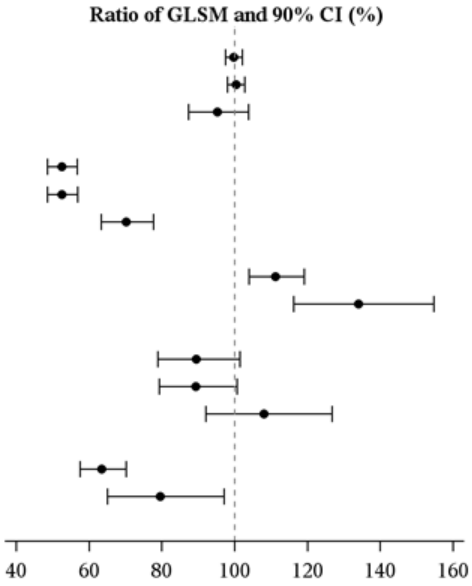


Source: BGB-3111-108 CSR Figure 6
Abbreviations: BID, twice a day; h, hour(s).

Figure 22: プローブ化合物の PK パラメータに対するザヌブルチニブの影響を示すフォレストプロット

Study Population: Pharmacokinetic

Analyte	Parameter	Ratio of GLSM (%)	90% CI (%)
S-Warfarin	AUC0-t (h*ng/mL)	99.80	(97.41, 102.2)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	100.4	(97.92, 102.9)
	Cmax (ng/mL)	95.25	(87.26, 104.0)
Midazolam	AUC0-t (h*ng/mL)	52.52	(48.49, 56.88)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	52.58	(48.50, 57.02)
	Cmax (ng/mL)	70.17	(63.20, 77.91)
Digoxin	AUC0-t (h*pg/mL)	111.3	(103.8, 119.3)
	Cmax (pg/mL)	134.1	(116.1, 154.8)
Rosuvastatin	AUC0-t (h*ng/mL)	89.45	(78.73, 101.6)
	AUC0-∞ (h*ng/mL)	89.29	(79.15, 100.7)
	Cmax (ng/mL)	108.0	(91.92, 127.0)
Omeprazole	AUC0-t (h*ng/mL)	63.52	(57.40, 70.30)
	Cmax (ng/mL)	79.50	(64.97, 97.28)



Source: BGB-3111-108 CSR Figure 8
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t}$, area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{–}\infty}$, area under the concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; GLSM, geometric least squares means.

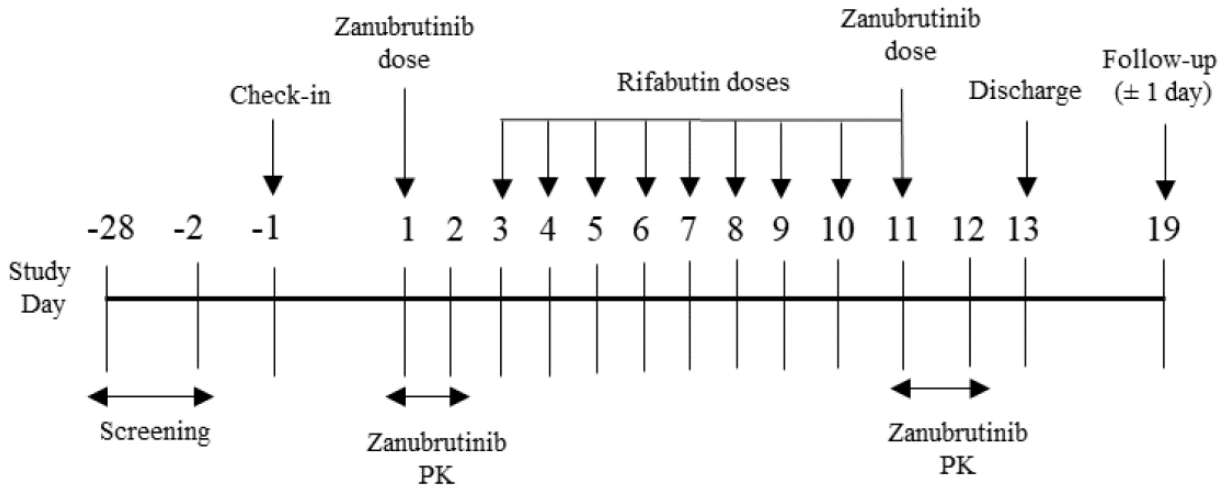
2.15. BGB-3111-112 試験

中程度の CYP3A 誘導剤と併用した場合のザヌブルチニブの潜在的な DDI を、BGB-3111-112 試験において評価した。本試験は、男性健康被験者を対象として、リファブチン定常状態による CYP3A の誘導がザヌブルチニブの単回投与時の PK に与える影響を検討する第 1 相、非盲検、固定シーケンス試験であった。また、本試験はザヌブルチニブについて R/R MCL 成人患者の治療薬としての承認にあたって FDA から実施を求められた Postmarketing Commitment 試験である。

合計 13 例の被験者が登録され、PK 解析で評価可能であった。

試験デザインの概要を Figure 23 に示す。

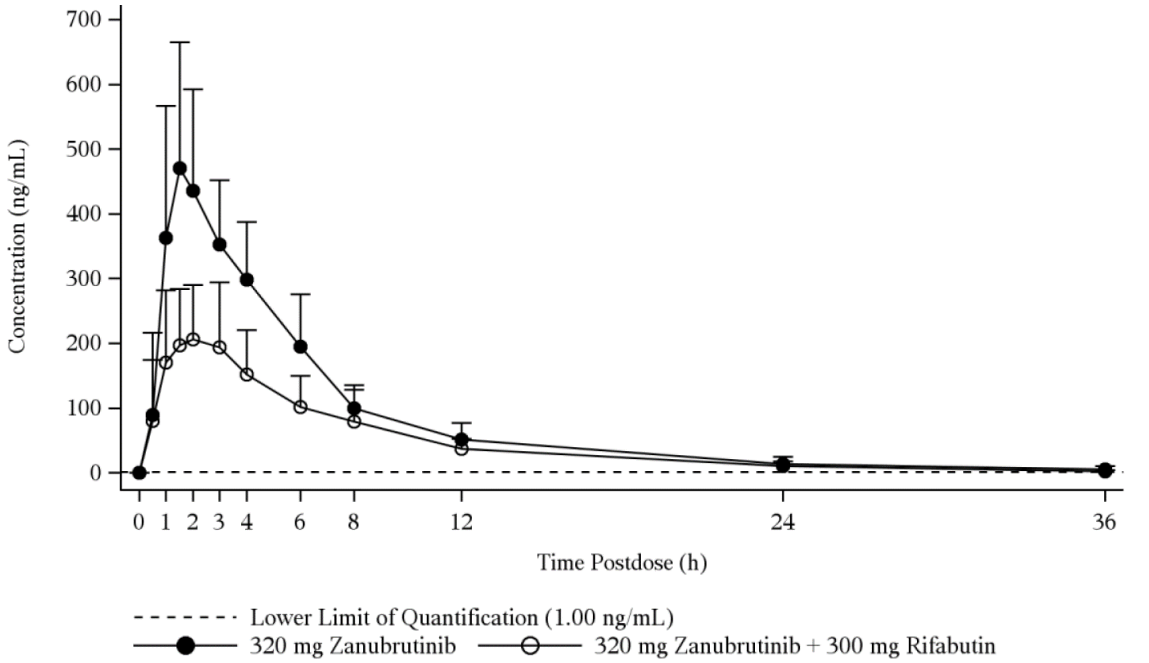
Figure 23: BGB-3111-112 試験の概略図



Source: BGB-3111-112 CSR Figure 1
Abbreviations: PK = pharmacokinetics

ザヌブルチニブ 320 mg を、Day 1 に単剤投与、Day 11 にリファブチン 300 mg と併用投与したとき、t_{max} の中央値は、それぞれ投与後 1.50 時間及び 2.00 時間であった（Figure 24）。ザヌブルチニブの全身曝露量は、ザヌブルチニブ 320 mg＋リファブチン 300 mg 併用投与時の方が、ザヌブルチニブ 320 mg 単剤投与時に比べて、幾何平均 AUC は約 44%、C_{max} は 48%低かった（Table 19）。このことから、ザヌブルチニブを中程度の CYP3A 誘導剤と併用投与した場合、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1.8 分の 1、C_{max} は 1.9 分の 1 に減少することが示された。

Figure 24: BGB-3111-112 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファブチン 300 mg と併用投与したときの血漿中濃度プロファイル（算術平均 + SD）（リニアスケール）



Source: BGB-3111-112 CSR Figure 2
Abbreviations: h, hour; mL, milliliters; ng, nanograms; SD, standard deviation.

Table 19: BGB-3111-112 試験：ザヌブルチニブ 320 mg を単剤投与及びリファブチン 300 mg と併用投与したときのザヌブルチニブ PK パラメータの統計解析

Parameter	320 mg Zanubrutinib + 300 mg Rifampin Once a Day (Test)		320 mg Zanubrutinib (Reference)		Ratio of Geometric LS Means (%)[a]	90% CI for the Ratio[b]	$CV_{W\%}$[d]
	N	Geometric LS Means[c]	N	Geometric LS Means[c]	(Test: Reference)	(Test: Reference)	
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	13	1530	13	2700	0.566	(0.525, 0.610)	10.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	12	1560	13	2780	0.560	(0.532, 0.589)	7.0
C_{max} (ng/mL)	13	253	13	489	0.518	(0.441, 0.608)	23.2

Source: BGB-3111-112 CSR Table 6
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CV_W, within-subject coefficient of variation; LS, least squares; N, number of subjects; PK, pharmacokinetic.
Note: Subjects who did not have evaluable PK parameters on either the test or reference days were removed from the statistical analysis.
[a] Ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed ratios transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).
[b] 90% CI for the ratio of geometric LS means for natural log-transformed parameter. Natural log-transformed confidence limits transformed back to the linear scale (expressed as a percentage).

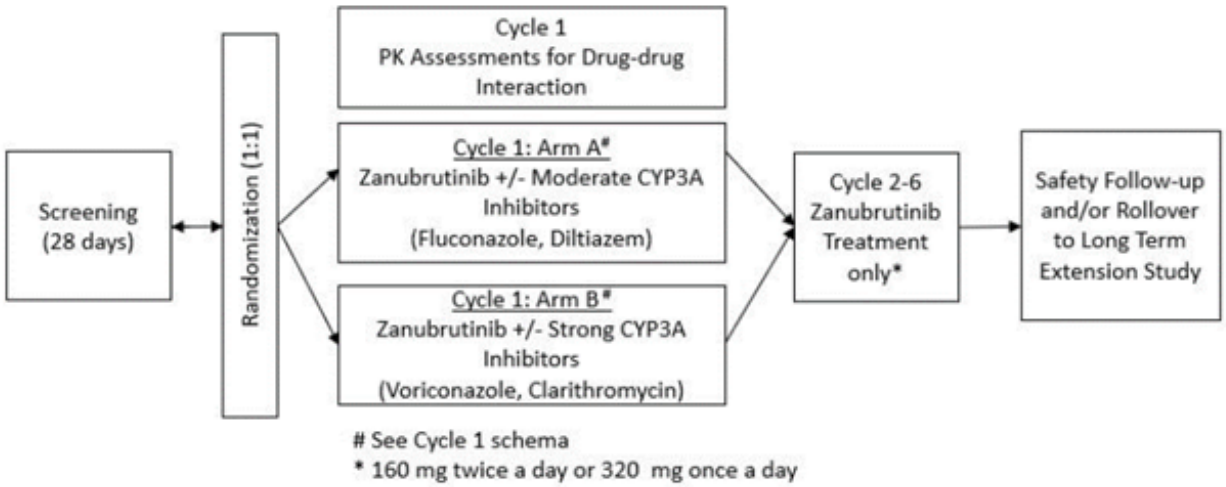
[c] Geometric LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural-log mean back to the linear scale.
[d] $CV_W\%$ = [exp(mean squared error) – 1]$^{1/2}$ × 100.

2.16. BGB-3111-113 試験

B 細胞リンパ腫患者を対象とした第 1 相、非盲検、無作為化試験である BGB-3111-113 試験において、中程度及び強い CYP3A 阻害剤と併用投与したときの、定常状態のザヌブルチニブ曝露量に対する潜在的な DDI を評価した。以下の CYP3A 阻害剤は、ザヌブルチニブの臨床試験において他の CYP3A 阻害剤よりも処方されることが多いため、本試験で選択した。ジルチアゼム及びクラリスロマイシンはいずれも時間依存的な阻害剤であることから、これら 2 剤は、A 群及び B 群においてそれぞれフルコナゾール及びボリコナゾールの投与後に検討した。

合計 13 例の被験者が登録され、PK 解析で評価可能であった。試験デザインの概要を Figure 25 に示す。DDI の PK 評価の概略図を Figure 26 に示す。

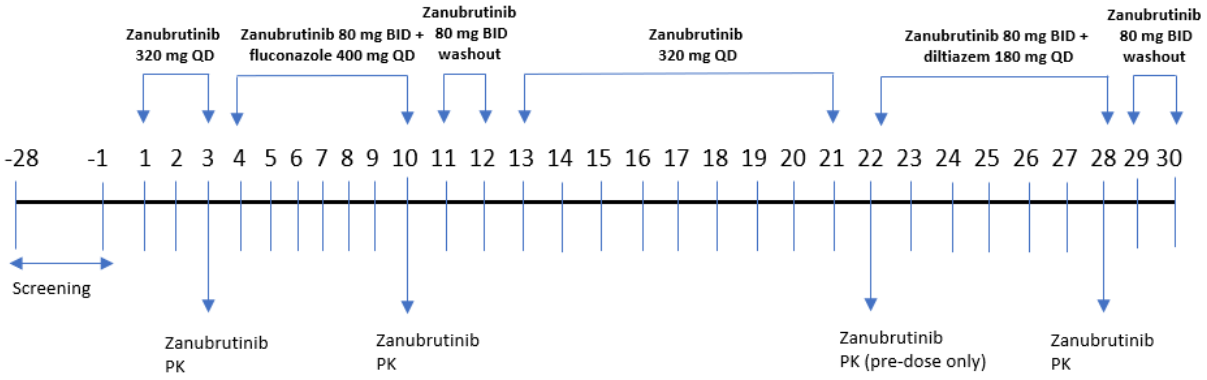
Figure 25: BGB-3111-113 試験の概略図



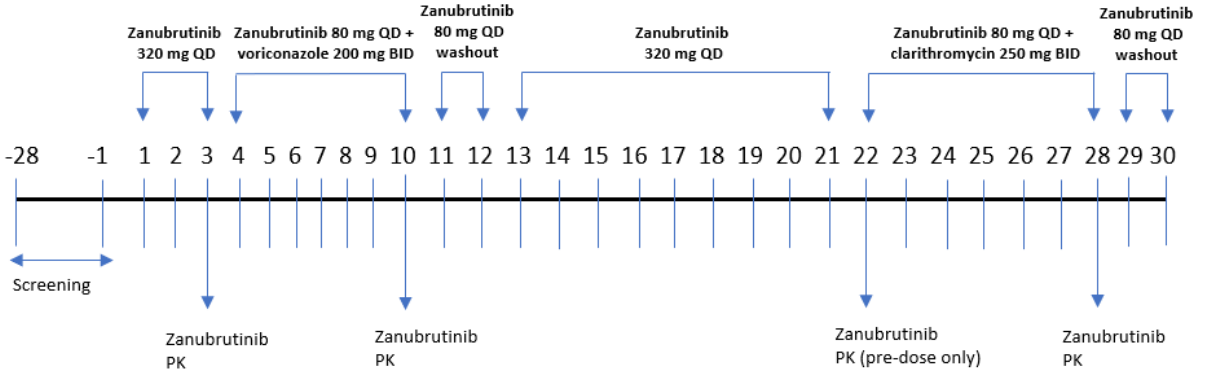
Source: BGB-3111-113 CSR Figure 1
Abbreviations: PK = pharmacokinetics

Figure 26: BGB-3111-113 試験の Cycle 1 におけるザヌブルチニブの DDI PK 評価の試験概略図

Arm A:



Arm B:



Source: BGB-3111-113 CSR Figure 1
Abbreviations: BID, twice daily; PK, pharmacokinetic; QD, once daily.

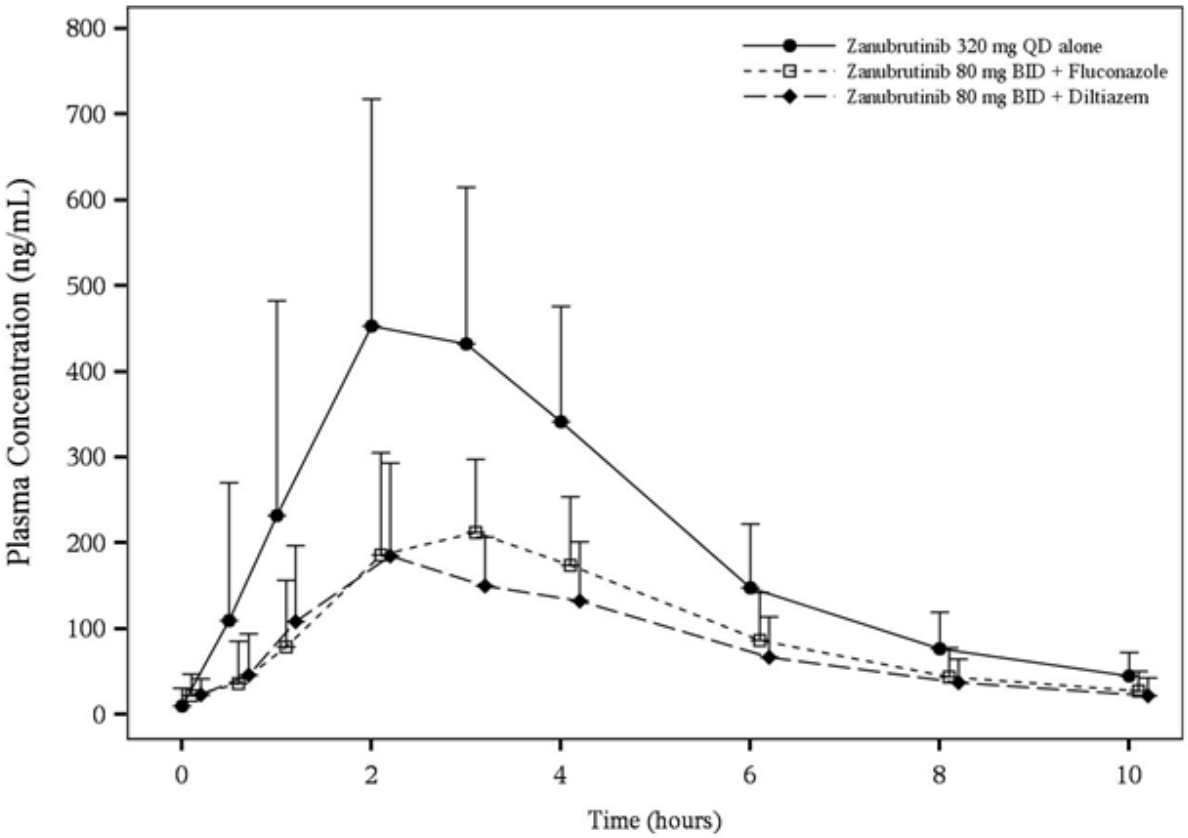
Cycle 1 におけるザヌブルチニブとの DDI の検討では、被験者に CYP3A 阻害剤を投与する前に、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回投与した。臨床 DDI 試験（BGB-3111-104 試験）及び生理学的 PK シミュレーション（Wang et al 2021）の結果に基づき、ザヌブルチニブ海外添付文書では、中程度の（A 群）又は強い（B 群）CYP3A 阻害剤と併用投与する場合、ザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回又は 80 mg 1 日 1 回が推奨用量として選択されている。Cycle 1 の PK 評価後、Cycle 2 から Cycle 6 までザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回投与した。長期継続投与試験に登録された被験者には、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回投与することとした。

A 群において、ザヌブルチニブは速やかに吸収され、定常状態の T_{max} 中央値は、ザヌブルチニブ単剤投与後、ザヌブルチニブとフルコナゾールの併用投与後、ザヌブルチニブとジルチアゼムの併用投与後それぞれで、2.03 時間、2.93 時間、2.05 時間であった（Figure 27）。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回（単剤投与の場合の 2 分の 1）を中程度の 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場合、ザヌブルチニブ曝露量は、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ がそれぞれ 1.88 倍及び 1.62 倍、用量で補正した C_{max} がそれぞれ 1.81 倍及び 1.62 倍に増加した（Table 20）。B 群において、定常状態の T_{max} 中央値は、ザヌブルチニブ単剤投与後、ザヌブルチニブとボリコナゾールの併用投与後、ザヌブルチニブとクラリスロマイシンの併用投与後それぞれで、3.00 時間、2.05 時間、2.08 時間であった（Figure 28）。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回（単剤投与の場合の 4 分の 1）を強い 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場合、ザヌブルチニブ曝露量は、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ がそれぞれ 3.30 倍及び 1.92 倍、用量で補正した C_{max} がそれぞれ 3.29 倍及び 2.01 倍に増加した。A 群及び B 群の、用量で補正したザヌブルチニブの定常状態の PK パラメータの要約を Table 20 に示す。

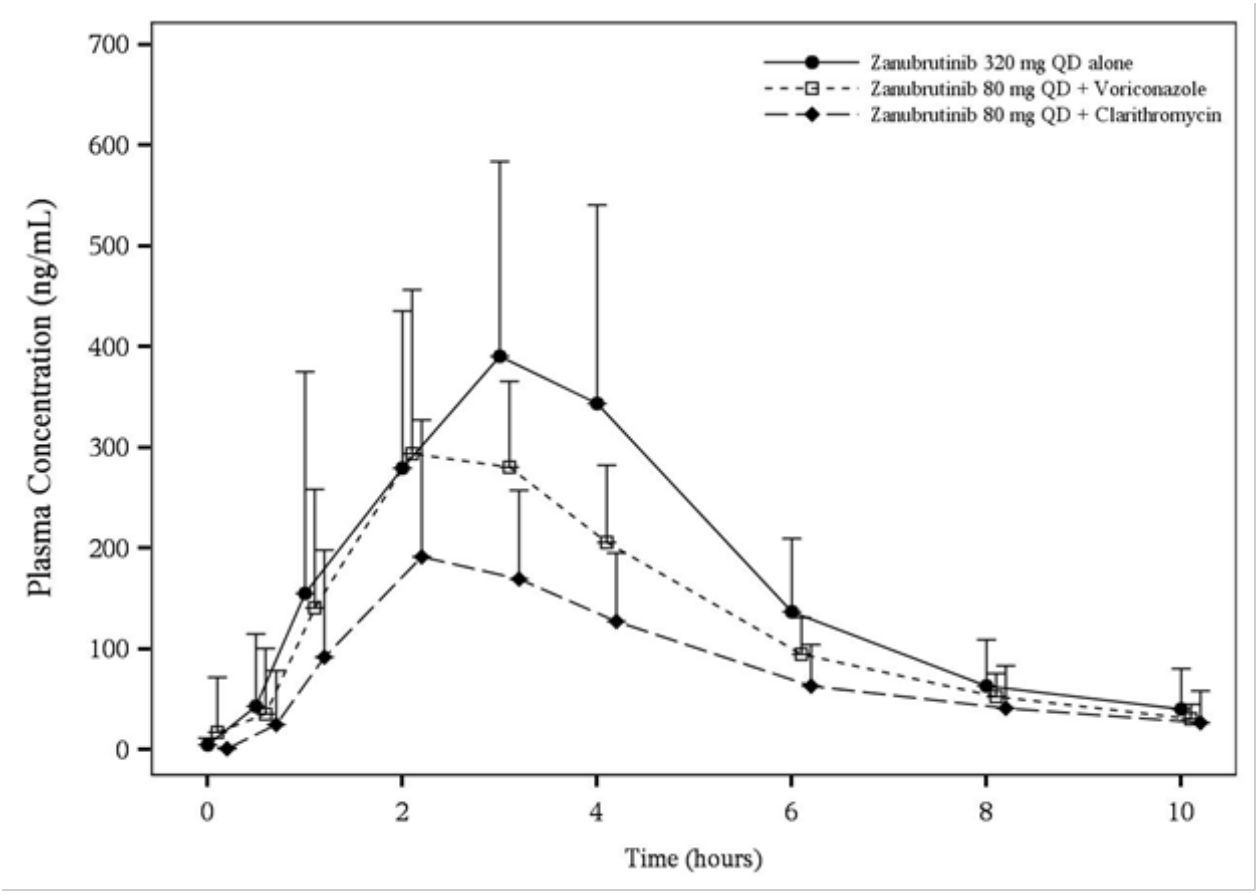
本試験の PK 結果から、中程度の及び強い CYP3A 阻害剤と併用投与時（ザヌブルチニブ海外添付文書に従い、2 分の 1 又は 4 分の 1 に減量）の B 細胞リンパ腫患者におけるザヌブルチニブの定常状態の曝露量は、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回投与時の曝露量より低いことが示された。更に、他のザヌブルチニブ有効性試験においても同等の有効性反応が認められ、B 細胞性腫瘍患者におけるザヌブルチニブの忍容性が良好であったことから、現行の海外添付文書に従った、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用時のザヌブルチニブの用量調節が支持された（Tariq et al 2022）。

Figure 27: BGB-3111-113 試験の A 群において単剤及びフルコナゾール／ジルチアゼムと併用投与したときのザヌブルチニブの定常状態の血漿中濃度（平均 + SD）



Source: BGB-3111-113 CSR Figure 3 Data cutoff: 21 FEB 2022.
Abbreviations: BID, twice daily; mL, milliliters; ng, nanograms; QD, once daily; SD, standard deviation.

Figure 28: BGB-3111-113 試験の B 群において単剤及びボリコナゾール／クラリスロマイシンと併用投与したときのザヌブルチニブの定常状態の血漿中濃度（平均 + SD）



Source: BGB-3111-113 CSR Figure 5. Data cutoff: 21 FEB 2022.
Abbreviations: mL, milliliters; ng, nanograms; QD, once daily; SD, standard deviation.

Table 20: 用量で補正したザヌブルチニブの定常状態の PK パラメータの解析（BGB-3111-113 試験）

Arm	Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within Patient CV (%)
Arm A	$AUC_{0\text{-}24h}$ Normalized by Dose (h•ng/mL/mg)	320 mg QD zanubrutinib	13	6.4	NA	NA
		80 mg BID zanubrutinib + 400 mg QD fluconazole	13	11.9	1.88 (1.63, 2.16)	20.5
		80 mg BID zanubrutinib + 180 mg QD diltiazem	13	10.3	1.62 (1.33, 1.98)	29.3
	C_{max} Normalized by Dose (ng/mL/mg)	320 mg QD zanubrutinib	13	1.6	NA	NA

Arm	Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within Patient CV (%)
		80 mg BID zanubrutinib + 400 mg QD fluconazole	13	2.9	1.81 (1.41, 2.32)	36.9
		80 mg BID zanubrutinib + 180 mg QD diltiazem	13	2.6	1.62 (1.28, 2.05)	34.8
Arm B	$AUC_{0\text{-}24h}$ Normalized by Dose (h•ng/mL/mg)	320 mg QD zanubrutinib	11	5.0	NA	NA
		80 mg QD zanubrutinib + 200 mg BID voriconazole	11	16.4	3.30 (2.58, 4.22)	32.5
		80 mg QD zanubrutinib + 250 mg BID clarithromycin	11	9.6	1.92 (1.60, 2.32)	24.5
	C_{max} Normalized by Dose (ng/mL/mg)	320 mg QD zanubrutinib	13	1.3	NA	NA
		80 mg QD zanubrutinib + 200 mg BID voriconazole	13	4.4	3.29 (2.70, 4.01)	28.9
		80 mg QD zanubrutinib + 250 mg BID clarithromycin	13	2.7	2.01 (1.57, 2.57)	36.5

Source: BGB-3111-113 CSR Table 13 Data cutoff: 21 FEB 2022.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$, area under the concentration-time curve (AUC) from time 0 extrapolated to 24 hours; $AUC_{0\text{-}t}$, AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BID, twice daily; CI, confidence interval; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least squares mean; h, hour; n, number of patients with valid observation; ng, nalo gram; mL, milli liter; NA, not available; PK, pharmacokinetics; QD, once daily.

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 薬物動態

3.1.1. 単回投与の薬物動態

ザヌブルチニブの単回投与後の PK を、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、及び BGB-3111-111 試験において評価した。ザヌブルチニブの体内動態は、平均 $t_{1/2}$ が 2～4 時間と吸収及び消失が速やかであり、単回投与後の患者間変動（%CV）が C_{max} については 50%超、$AUC_{0-\infty}$又は AUC_{0-last} については 46%超と中程度から高度であることが特徴である。なお、BGB-3111-111 試験（日本人患者）と BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験の PK パラメータ間には、顕著な差は認められなかった（ノンコンパートメント PK 解析）。これらの試験間で PK パラメータを比較することによる、ザヌブルチニブの PK に対する潜在的な民族的／人種的影響については、Section 3.6.5 に詳述する。

3.1.2. 反復投与の薬物動態

Table 21 に示すように、W1D1 と比較して、W2D1 にザヌブルチニブを 160 mg の用量で 1 日 2 回反復投与したとき、PK パラメータに明らかな差は認められなかったことから、反復投与による薬物の蓄積はほとんど又は全くないことが示唆された。このことは、BGB-3111-AU-003 及び BGB-3111-1002 の両試験において一貫して認められた。

Table 21: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回反復投与したときの PK パラメータの比較（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験）

PK Parameter	W2D1 BGB-3111-AU-003 160 mg Twice a Day (n = 77)	Accumulation Ratio (W2D1/W1D1)	W2D1 BGB-3111-1002 160 mg Twice a Day (n = 33)	Accumulation Ratio (W2D1/W1D1)
AUC_{0-8h} (ng•h/mL)	1079 (40.3%)[a]	1.05 (51.9%)	738.3 (57.6%)	0.968 (50.7%)
C_{max} (ng/mL)	338 (49.6%)	1.12 (67.6%)	257 (57.1%)	0.958 (49.8%)
t_{max} (h)	2.00 (0.53 - 6.00)	NA	2.00 (0.43 - 2.93)	NA

Source: BGB-3111-CP-006 PK Report Table 4, BGB-3111-1002 CSR Table 18, and BGB-3111-1002 CSR Table 14.2.2.2
Abbreviations: AUC, area under the plasma concentration-time curve; AUC_{0-8h}, AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; n, number of patients; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; t_{max}, time to maximum observed concentration; W2D1/W1D1, Week 2 Day 1/Week 1 Day 1.
Data cutoff [redacted] 20[redacted] for BGB-3111-AU-003.
For AUC_{0-8h}, C_{max} and accumulation ratio: arithmetic means (%CV) are presented; t_{max} median (minimum, maximum).
[a] n = 60.

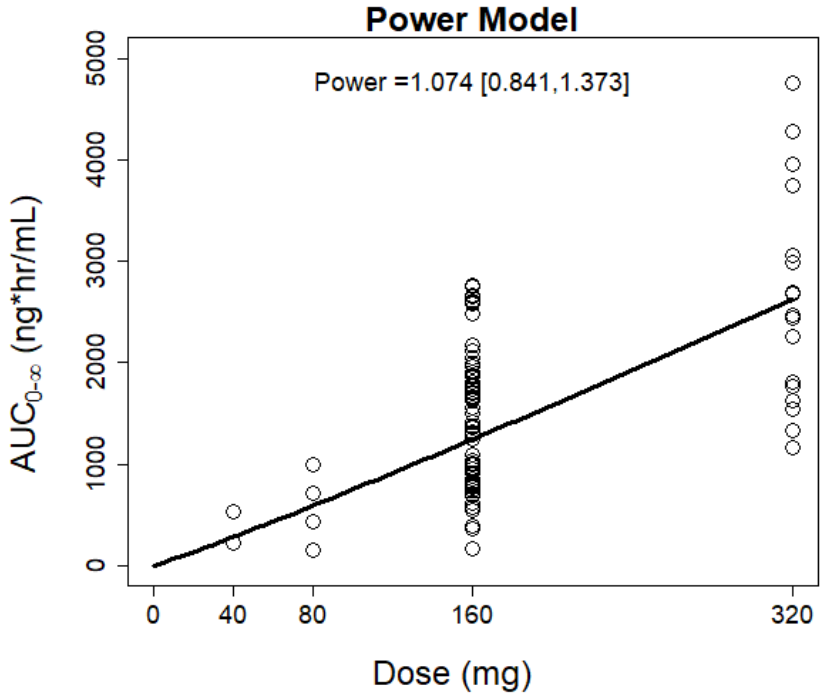
3.1.3. 用量比例性

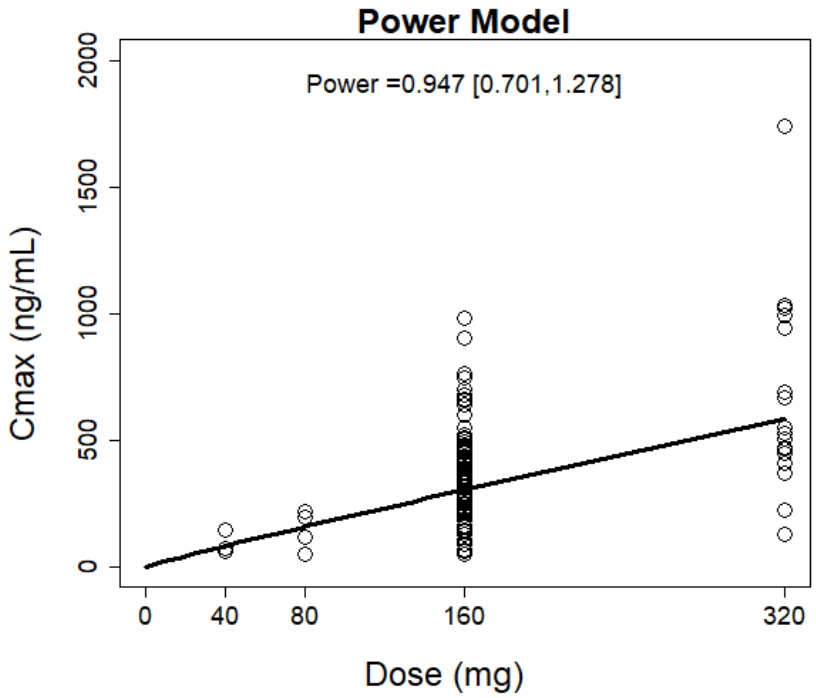
BGB-3111-AU-003 試験において、B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブを 40～320 mg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの PK を検討した。Table 2 に示すとおり、単回投与量を 40 mg から 320 mg に増量するのに伴って、AUC 及び C_{max} が増加した。40～320 mg のザヌブルチニブに対する AUC 及び C_{max} の用量比例性を、パワーモデルを用いて見積もりグラフ形式で視覚的に評価した。PK パラメータ（AUC 又は C_{max}）と投与量間の関連性は以下のとおりであった。

$Y = \alpha * 投与量^{\beta}$、ここで α は傾き、β は検出力、Y は AUC 又は C_{max} である。

検出力 β の 95%CI に 1 が含まれる場合、用量比例性が示される。傾きパラメータ及び切片パラメータに対する、点推定値及び対応する両側 95%CI を示す（Figure 29）。本解析より、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の解析の傾きの両側 95%CI には 1 が含まれ、40～320 mg の用量において、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が用量に比例して増加することが示された。被験者数が少なく（低用量において）、PK パラメータの被験者間変動が大きいため、パワーモデルの結果は決定的ではなく示唆的であるとみなす必要がある。要約すると、BGB-3111-AU-003 試験から得られたデータに基づき、ザヌブルチニブ 40～320 mg では曝露量（AUC 及び C_{max}）はほぼ用量に比例して増加した。

Figure 29: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブを単回投与後の投与量と $AUC_{0-\infty}$又は C_{max} 間の関係





Source: BGB-3111-CP-006 PK Report Figure 3
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}, maximum observed concentration; W1D1, Week 1, Day 1.
Note: N = 91 for $AUC_{0-\infty}$ and N = 107 for C_{max} based on W1D1 single dose data.

3.2. 吸収、分布、代謝、及び排泄

3.2.1. 吸収

経口投与したとき、ザヌブルチニブの t_{max} の中央値は約 2 時間であった。B 細胞性腫瘍患者では、40～320 mg の用量範囲において、曝露量はほぼ用量に比例して増加した。ザヌブルチニブを食事と同時に投与しても、C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある変化は生じなかった。B 細胞性腫瘍患者を対象とした進行中の臨床試験では、食物摂取（すなわち、食事の有無）に関係なくザヌブルチニブを投与している。ザヌブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは明らかになっていない。ヒト AME／マスバランス試験（BGB-3111-105）より、ザヌブルチニブの吸収率は約 60%であることが示された。

3.2.2. 分布

BGB-3111-AU-003 試験では、160 mg 1 日 2 回の用量における見かけの V_z/F の幾何平均値は 522 L であり、ザヌブルチニブは血漿コンパートメントに限局してとどまらない可能性が高いことが示唆された。これは、ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験において迅速で広範な組織への分布が認められたこと（Module 2.6.4）と、標的組織（リンパ節）において強力な PD 作用（BTK 阻害）が認められたことと一貫している。

In vitro 血漿たん白結合実験により、治療上意味のある血漿中濃度範囲の 0.5～15 µmol/L では、約 94.2%のザヌブルチニブが濃度非依存的にヒトの血漿たん白に結合した（Module 2.6.4）。ヒトにおける血漿たん白結合率は他の動物種で認められたものと同程度であり、血漿中の平均結合率はサルで 93.9%、イヌで 93.3%、ラットで 96.7%、マウスで 94.9%であった。治療上意味のあるザヌブルチニブ濃度の 0.3 µmol/L では、ヒトにおける平均血中／血漿中濃度比は 0.747 であったのに対し、イヌでは 0.793、ラットでは 0.766 であったことから、ザヌブルチニブはヒトを含む検討したすべての動物種において、血漿に移行しやすいことが示唆された。

肝障害を対象とした試験（BGB-3111-107 試験）においても、血漿たん白結合率を評価した。In vitro 試験結果と一貫して、健康被験者における血漿たん白結合率（正常肝臓群）は 94.93%であった（遊離画分、F_u = 5.07%）。軽度、中等度、及び重度の肝障害群の血漿たん白結合率がそれぞれ 94.86%、93.95%、及び 91.25%であったことから、血漿たん白結合率は、肝障害の程度が増すにつれて低下すると考えられる（F_u 平均値はそれぞれ 5.14%、6.05%、及び 8.75%）。

3.2.3. 代謝

臨床 DDI 試験（BGB-3111-104 試験）、ヒト AME／マスバランス試験（BGB-3111-105 試験）、及び in vitro フェノタイプデータに基づくと、ザヌブルチニブの代謝に関与している主要な酵素は CYP3A であり（代謝される割合［F_m］、CYP3A 約 70%）、グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）などの第 II 相酵素の寄与はわずかである。ウリジン 5'-ジホスホグルクロン酸転移酵素（UGT）の全体的な代謝への寄与は小さい。ザヌブルチニブの代謝に対する遺伝子多型の影響は軽

微であると考えられる。ヒトと非臨床試験動物種におけるザヌブルチニブ代謝の包括的な概要を、Module 2.6.4 に詳述する。

ヒト AME 試験の結果から、ザヌブルチニブはヒトにおいて広範に代謝され、排泄物に関わる主な代謝経路は酸化、酸化後の第 II 相抱合、及び直接システイン抱合などであることが示された。循環血液中に主な活性代謝物（TRA の 10%超）は認められない。代謝物同定試験の結果から、未変化体としてのザヌブルチニブは主な循環放射能成分のひとつであり、血漿中の TRA AUC の 20.77%を占めたことが示された。投与量の約 11%が、システイン及び *N*-アセチルシステイン付加物として回収された。これらはおそらく、GST によってその生成が促進されたグルタチオン抱合体が、加水分解又は誘導体化された生成物であった。血漿中に微量の直接 *N*-グルクロニドが認められた（総放射能の 1.89%）が、尿中には投与量の 0.12%のみが回収された。便中の *N*-グルクロニドは細菌によって加水分解され、親化合物に戻るため、回収率は不明である。血漿中曝露量データに基づくと、ザヌブルチニブから *N*-グルクロニドへの転化は低いと予想される。したがって、ザヌブルチニブの主要なクリアランス経路は酸化であり、それより程度は低いが、ザヌブルチニブのシステイン／グルタチオンとの直接抱合がある。

ヒト AME 試験では、循環血液中にアクリル酸と考えられる分子種が検出され、血漿中の TRA AUC の 48%に寄与した。しかしながら、脱アクリル酸ザヌブルチニブ代謝物はそれぞれ薬物由来物質総量の 0.1%未満に相当し（LC-MS ピーク面積に基づく）、全体的な薬物関連曝露量に大きく寄与するとは考えられない。本データ及び in vitro 肝ミクロソームデータに基づくと、ザヌブルチニブの代謝により大量のアクリル酸が生成される可能性は考えにくい。本試験で投与した物質である[^{14}C]-ザヌブルチニブを分析したところ、アクリル酸が不純物として存在していた可能性が示された。したがって、投与物質中のアクリル酸不純物がヒト血漿中に認められた TRA に寄与した可能性がある。アクリル酸は BTK を阻害する薬理活性を示さず、非臨床動物種におけるその体内動態、代謝、及び毒性プロファイルは広く評価され、文献に報告されている（Module 2.6.4）。このことは、患者に認められた有害事象の範囲が、BTK 阻害薬クラスで知られている毒性プロファイル、及び R/R 疾患を有する B 細胞性腫瘍患者集団に固有の毒性プロファイルと一致するというザヌブルチニブ臨床データによって更に支持される。特定の ICH 国際医薬用語集の器官別大分類に対する有害事象の包括的解析からは、予期しない安全性シグナルは明らかにされなかった（Module 2.7.4）。

3.2.4. 排泄

単回経口投与後、ザヌブルチニブは血漿中から消失し、$t_{1/2}$ は約 2～4 時間であった。被験者における CL/F の幾何平均値は約 128 L/h であると算出された。ヒトにおける吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）試験（BGB-3111-105 試験）の結果は、薬物の 87.1%が便中に排泄され、7.57%が尿中に排泄されることを示している。尿中に排泄された未変化体としてのザヌブルチニブはわずかであり、投与量の 0.397%が親化合物として排泄された。ザヌブルチニブは主に代謝を介して消失する。

3.3. 薬力学

BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験において、PBMC 中の BTK 占有率を測定した（それぞれ Section 2.1 及び Section 2.2 を参照）。血漿コンパートメントからのザヌブルチニブのクリアランスが迅速であるにもかかわらず、B 細胞リンパ腫患者にザヌブルチニブを経口投与すると、PBMC における阻害は強力で長時間にわたった。両試験（BGB-3111-AU-003 及び BGB-3111-1002）の結果から、1 日総投与量 320 mg（320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回）において、PBMC における BTK 占有率はほぼ 100%であったことが一貫して示されている。重要なことは、320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回のいずれかを投与した被験者のリンパ節生検では、定常状態のトラフ濃度において BTK 占有が認められ、中央値はそれぞれ 94%及び 100%であった。このことから、推奨される投与期間全体を通して標的組織の BTK が効率よく不活性化されることが示された。

心臓電気生理学

ザヌブルチニブの潜在的な QT 間隔延長を、臨床用量の 160 mg 及び臨床用量より高用量の 480 mg のザヌブルチニブを単回経口投与し、健康被験者を対象とした TQT 試験（BGB-3111-106 試験）で評価した。本 TQT 試験では、臨床用量より高用量のザヌブルチニブ 480 mg の単回投与を選択した。DDI 試験の結果に基づくと、本用量によって、臨床用量であるザヌブルチニブ 160 mg を強い CYP3A 阻害剤と併用投与したときの C_{max} 値と同等の値が得られると予想されたためである（BGB-3111-104 試験）。結果から、ザヌブルチニブ 160 mg 又は 480 mg を単回投与したとき、ECG パラメータ（QTc 間隔及びその他の ECG 間隔など）に、臨床的に意義のある影響はなかったことが示されている。本試験では、480 mg を投与したときに用量比例性を下回る曝露量の増加が認められ、320 mg を超える用量では可飽和吸収が生じるためと推定される。しかし、本 TQT 試験では約 800 ng/mL までの濃度を対象としており、患者に 160 mg を 1 日 2 回投与したときにポピュレーション PK から予測される定常状態 C_{max} の 254 ng/mL に対して 3.15 倍のマージンがある。$t_{1/2}$ が短いこと、及び、反復投与後の蓄積が認められないことから、本試験の単回投与による結果は、定常状態にも当てはまる。

3.4. ポピュレーション薬物動態解析

3.4.1. B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者におけるポピュレーション PK モデル

B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者を対象とした臨床試験 11 試験（BGB-3111-103 試験、BGB-3111-104 試験、BGB-3111-105 試験、BGB-3111-106 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-205 試験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）に登録された被験者 1291 例のデータを用いて、ポピュレーション PK モデルを開発し、ザヌブルチニブの臨床 PK を定量的に説明し、共変量がザヌブルチニブの PK に及ぼす潜在的影響を特定した。このうち、合計 90 例の健康被験者を本解析の対象とした。

ポピュレーション PK 解析には、NONMEM version 7.4.3（ICON、Maryland）の相互作用を考慮した条件付一次近似（FOCEI）法を用いた非線形混合効果モデリング法を使用した。検討した用量範囲（20～320 mg）におけるザヌブルチニブの PK は、連続的な 0 次、その後の一次吸収、並びに中央コンパートメントからの一次消失及び末梢コンパートメントからの再分布から成る、時間依存的な残余誤差モデルを含む 2-コンパートメントモデルによって最もよく説明された。ポピュレーション PK モデルは、CL/F、中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）、見かけの中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布クリアランス（Q/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F）、吸収速度定数（k_a）、及び持続期間（D_1）に関してパラメータ化した。

ポピュレーション PK モデルの開発時に、ベースライン時の年齢、体重、性別、人種（アジア人、白人、黒人、その他）、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、腫瘍の種類（MCL、CLL/SLL、WM、及びその他の B 細胞性腫瘍）、健康状態（健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者）、並びに ARA（PPI、H_2 受容体拮抗薬［H2RA］、及びその他）の使用が、ザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を検討した。共変量は、ステップワイズ法の変数増加法及び変数減少法を用いて選択した（増加ステップについては有意水準 $p < 0.01$、減少ステップについては $p < 0.001$ に基づく）。

主要なポピュレーション PK パラメータ及び共変量効果の要約を、Table 22 に示す。CL/F、V_c/F、Q/F、V_p/F、及び D_1 の個人間変動（%CV）はそれぞれ、37.0%、55.1%、123%、70.0%、及び 55.2%であった。消失 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.52 時間、CV は 47.6%であった（Report BGB-3111-CP-010）。

Table 22: 代表的な被験者に対する主要なポピュレーション PK パラメータ及び共変量効果

PK Parameters and Baseline Covariates		**Estimate**	**Change from Typical**
Typical CL/F (L/hr, ALT=17 U/L, 67 years, patient)		155	NA
Health status	HV	96.4	-38.0%
ALT (U/L)	10^{th} percentile (9 U/L)	168	+8.12%
	90^{th} percentile (33 U/L)	143	-7.82%
Age (year)	10^{th} percentile (49 years)	180	+15.6%
	90^{th} percentile (79 years)	144	-7.34%
Typical V_c/F (L, 67 years)		73.6	NA
Age (year)	10^{th} percentile (49 years)	94.2	+27.9%
	90^{th} percentile (79 years)	64.7	-12.2%
Typical Q/F (L/h)		15.5	NA
Typical V_p/F (L)		472	NA
Typical k_a (hr^{-1})		0.477	NA
Typical D_1 (hr)		1.26	NA

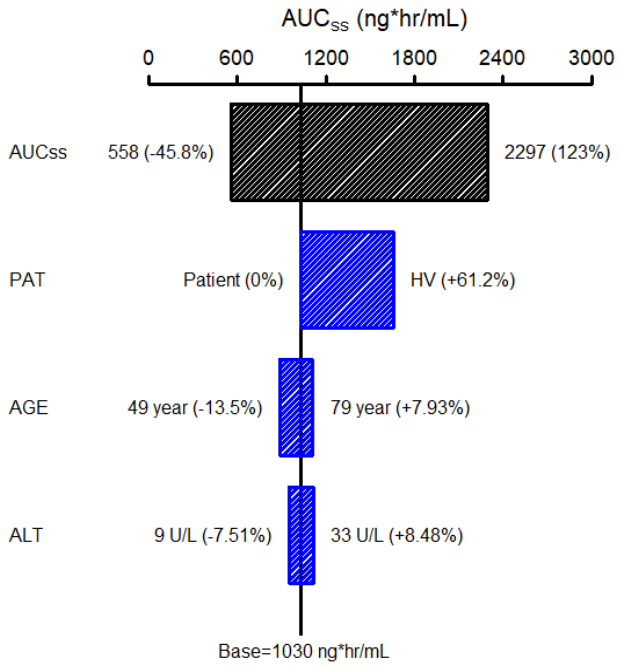
Source: Population PK Report BGB-3111-CP-010 Table 1
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; CL/F, apparent oral clearance; D_1, the duration; h, hour(s); HV, healthy volunteer; k_a, absorption rate constant; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q/F, apparent

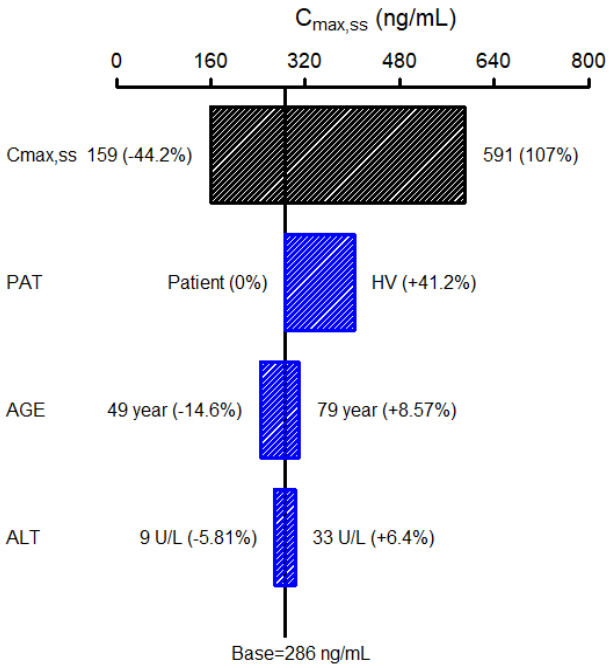
clearance of distribution from the central to the peripheral compartment; V_c/F, apparent volume of the central compartment; V_p/F, apparent volume of the peripheral compartment.

ベースラインの体重、性別、人種、AST、ビリルビン、CrCL、腫瘍の種類、及び ARA の使用は、ザヌブルチニブの PK に統計的に有意な影響を及ぼさなかった。健康状態、ベースラインの ALT 値、及び年齢は、CL/F に対する統計的に有意な共変量であることが示された。年齢は、V_c/F に対する有意な共変量として特定された。

共変量感度分析（Figure 30）により、典型的な被験者に 160 mg を反復投与したときの定常状態の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び 12 時間の投与間隔における AUC（AUC_{ss}）は、297 ng/mL 及び 1110 ng•h/mL と予測された。これは、1 日総 AUC の 2220 ng•h/mL に相当する。本分析より、健康状態（患者対健康被験者）がザヌブルチニブの PK に対する最も影響力のある共変量であることも示された。ザヌブルチニブ CL/F に対する健康状態の影響により、B 細胞性腫瘍患者と比較して健康被験者では、AUC_{ss} は 61.2%増加し、$C_{max,ss}$ は 41.2%増加した。なお、本解析には合計 90 例の健康被験者が含まれている。ポピュレーション PK モデルの推定による健康被験者における曝露量が高いという結果は、試験間の比較に基づいた健康被験者と患者の比較から得られた臨床データと一貫している。ザヌブルチニブの曝露量に対する ALT 及び年齢の影響は、集団の全体的な変動と比較して相対的に小さかったため、ALT 及び年齢は臨床的に意味のある共変量ではないと考えられる。

Figure 30: 定常状態におけるザヌブルチニブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）に対する共変量の影響を比較した感度分析プロット





Source: Population PK Report BGB-3111-CP-010 Figure 1
Abbreviations: AGE, age; ALT, alanine aminotransferase; AUC_{ss}, steady-state area under the plasma concentration-time curve; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; HV, healthy volunteer(s); PAT, patient.
Note: The black vertical line (Base) refers to the predicted exposure (AUC_{ss}, $C_{max,ss}$) of zanubrutinib in a typical subject after dosing at 160 mg twice a day (BID) for 10 days which serve as the reference value. All percentage values shown in each plot are the relative changes in exposure relative to the reference value. The black-shaded bar with values at each end shows the 5th to 95th percentile exposure range across the study population. Each blue-shaded bar represents the magnitude of influence of the respective covariate on the exposure. The length of each bar represents the range of predicted zanubrutinib exposure between the high/low or possible values of the covariate (indicated at each end of the bar). The covariates shown in each plot are ordered from the most influential covariate at the top to the least influential covariate at the bottom.

要約すると、ポピュレーション解析は、健康状態、ベースラインの 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量として特定されたことを示している。しかし、共変量の感度分析より、ベースラインの ALT 及び年齢がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響は、臨床的に意義のある可能性が低いことが示唆された。体重、人種、アルブミン、AST、ビリルビン、CrCL（腎機能障害）、性別、腫瘍の種類、及び ARA の使用などのその他の共変量は、ザヌブルチニブの PK に統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

3.4.2. BGB-3111-111 試験のポピュレーション PK モデルの外部バリデーション

BGB-3111-111 試験の PK データは、外部バリデーション手法によって、上述したザヌブルチニブポピュレーション PK モデルを用いて解析した（Report BGB-3111-CP-013）。本試験には、成熟 B 細胞性腫瘍の日本人患者計 53 例の PK データが含まれた。バリデーション用被験者の血漿中ザヌブルチニブ濃度の予測値は、NONMEM 7 を用いた *post hoc* ベイズ予測を使用し、構造・分散モデルのパラメータを最終ポピュレーション PK モデルのパラメータ推定値に固定することで得られた。被験者ごとに偏り（平均予測誤差［MPE］）及び精度（平均平方予測誤差の平方根［RMSE］）を算出し、t 検定を用いて、被験者全体にわたる MPE 値が $p < 0.01$ において 0 と有意差があるかどうか

を確認した（Morley 2016; Wu et al 1995）。標準的な診断プロットセットによる適合度解析、予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）、及び数値的事後予測性能評価（NPC）を実施した。適合度プロット、集団予測に対する偏りと精度、pcVPC、及び NPC の結果に基づき、以前に開発されたザヌブルチニブポピュレーション PK モデルは、BGB-3111-111 試験におけるザヌブルチニブの PK を適切に予測したことが示された。バリデーション用被験者に対する集団予測における偏りの平均（MPE）は 16.0%、95%CI は（-1.46%～33.5%）であり、0 と有意差がなかった（p 値＝0.0716）。精度（RMSE）は 71.0%（95%CI［56.0%～85.9%］）であった。

各被験者に対して認められた共変量及び投与レジメン、最終モデルのパラメータ推定値、被験者特有のランダム効果のシミュレーション、及び残余誤差を用いて、合計 1000 回の再現試験をシミュレーションした。Figure 31 の pcVPC プロットから、本モデルより BGB-3111-111 試験で認められた PK 濃度の中心傾向が十分に予測されることが示された。

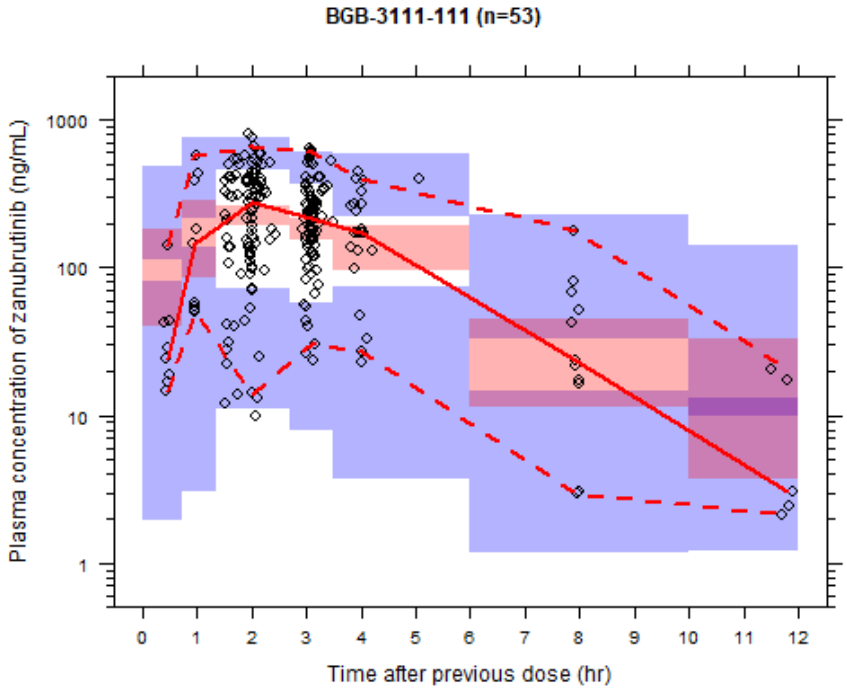
Post hoc 共変量評価より、本モデルの既存の共変量-パラメータ関係は BGB-3111-111 試験のデータを適切に説明することが示された。既存の共変量である ALT 及び年齢が、モデル予測による定常状態（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）に及ぼす影響を、共変量分布の中央値より低い及び高い曝露量の幾何平均値の、集団全体の値からの差を算出することにより、更に定量化した。ベースラインの ALT 及び年齢がザヌブルチニブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）に及ぼす影響は相対的に小さかった（ALT では-8.16%～9.24%、年齢では-10.7%～9.83%）。

共変量分布の中央値より低値及び高値におけるモデル予測による AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の、集団全体の値からの差に基づいて評価した、既存の共変量である ALT 及び年齢がザヌブルチニブ PK に及ぼす影響は±10.7%以内であった。体重の四分値、年齢群（65 歳超及び 65 歳以下の成人）、人種（アジア人及び白人）、腎機能の分類、並びに腫瘍の種類にわたる曝露量の変動は、160 mg 1 日 2 回の用量において臨床的に重要ではないとみなされた。

まとめると、これらの結果から、BGB-3111-111 試験において、ザヌブルチニブの PK に対する共変量の臨床的に重要な影響は認められなかったことが示唆される。

全体として、以前に開発されたザヌブルチニブのポピュレーション PK モデルは、BGB-3111-111 試験におけるザヌブルチニブ PK を良好に予測することができ、日本人患者における PK はザヌブルチニブの海外試験で得られた PK と同等であることが示唆された。

Figure 31: BGB-3111-111 試験におけるザヌブルチニブのバリデーション用被験者におけるザヌブルチニブの濃度 - 時間プロファイルの pcVPC



Source: Population PK Report BGB-3111-CP-013 Figure 4. Data cutoff: 10 May 2022.
Abbreviations: CI, confidence interval; hr, hour; pcVPC, prediction corrected visual predictive checks.
Circles are observed zanubrutinib plasma concentrations, solid red lines represent the median observed value, and dashed red lines represent 2.5 percentile and 97.5 percentile of the observed values. Pink shaded areas represent the 95% CI of the predicted median concentrations, and the blue shaded areas represent the 95% CI of the 2.5 percentile and 97.5 percentile of the predicted concentrations.

3.5. 曝露-反応解析

推奨用量を支持するため、臨床試験でザヌブルチニブ単剤療法を受けた B 細胞性腫瘍患者を対象として、曝露-安全性及び曝露-有効性の関係を評価した。全体として、E-R 解析より、PK 曝露量（AUC_{0-24}、C_{max}、又は C_{min}）と有効性評価項目（奏効データ）又は安全性評価項目（注目すべき有害事象）の間に明らかな E-R 関係はないことが示された。適応症別に実施した有効性評価項目の E-R 解析について、以下に要約する。

ザヌブルチニブの PK 曝露量は、24 時間の累積 AUC（$AUC_{0-24,ss}$）、C_{max}、又は C_{min} として要約した。ポピュレーション PK 解析から得られた曝露量データ（$AUC_{0-24,ss}$、C_{max}、又は C_{min}）（Report BGB-3111-CP-008 及び Report BGB-3111-CP-010）を、本解析に用いた。1 セット以上の推定 PK パラメータを有する全患者のデータを用いて解析を実施した。

WM については、これらの試験の個々の PK パラメータを、対応する有効性データ（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験）、及び 5 試験（BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-302 試

験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-1002 試験、及び BGB-3111-205 試験）から得られた安全性データと合わせた（Report BGB-3111-CP-008）。

CLL/SLL については、これらの試験の個々の PK パラメータを、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の対応する有効性又は安全性データと合わせた（Report BGB-3111-CP-011）。

これらの試験では、1 日 2 回及び 1 日 1 回のレジメンを開始用量として、ザヌブルチニブを経口投与した（40 mg、80 mg、160 mg、及び 320 mg を 1 日 1 回、並びに 160 mg を 1 日 2 回）。

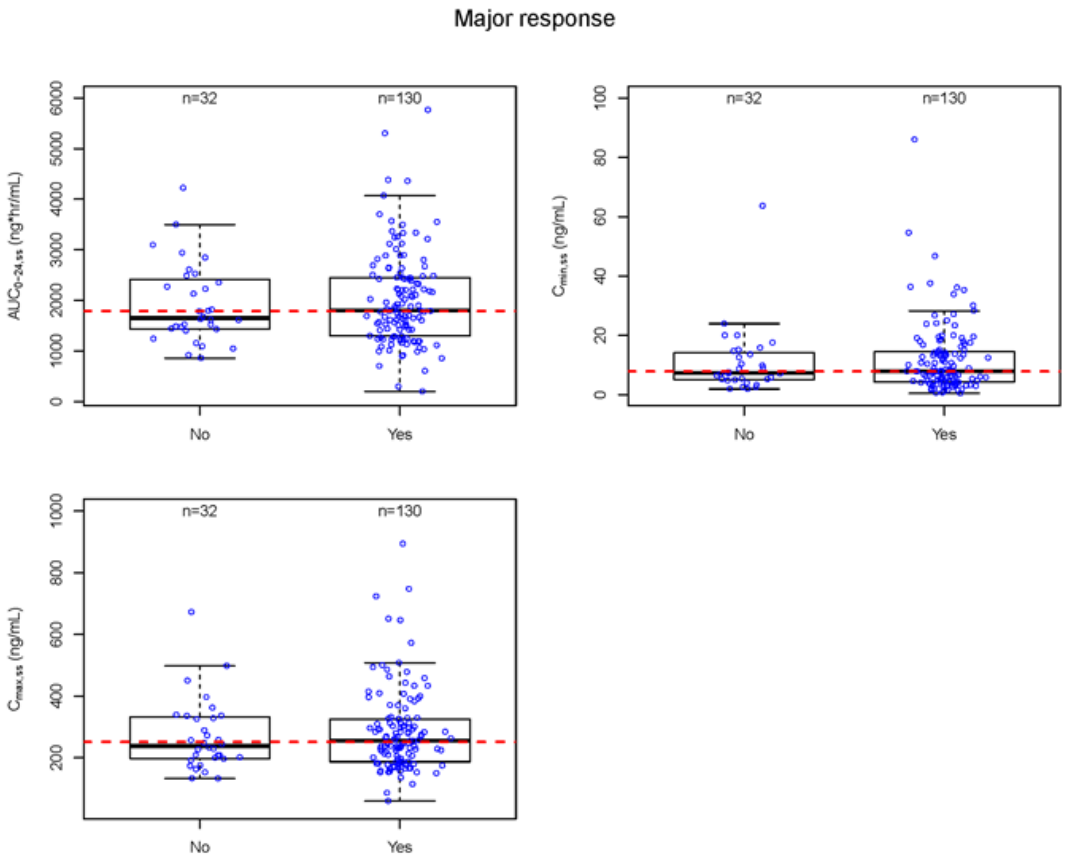
3.5.1. WM 患者における有効性に対する曝露-反応関係

WM 患者における BGB-3111-AU-003 試験（n = 62）及び BGB-3111-302 試験（n = 100）のデータを、有効性転帰の E-R 解析に含めた。BGB-3111-AU-003 試験では、1 日 2 回及び 1 日 1 回のレジメンを開始用量として、ザヌブルチニブを経口投与した（40 mg、80 mg、160 mg、及び 320 mg を 1 日 1 回、並びに 160 mg を 1 日 2 回）。BGB-3111-302 試験では、すべての患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。

WM 患者における有効性を、最良総合効果が CR、最良部分奏効（VGPR）、PR、及び最小奏効（MR）であった患者を含むレスポンダー群を用いて検討した。ノンレスポンダー群には、最良総合効果が安定及び疾患進行であった患者を含めた。原発性マクログロブリン血症に関する第 7 回国際ワークショップのコンセンサスパネル基準（Dimopoulos et al 2014）に準拠した治験責任医師及び IRC による評価（BGB-3111-302 試験）を、本解析に用いた。IRC 及び治験責任医師による評価に従った解析の詳細は、E-R 報告書に要約する（BGB-3111-CP-007）。奏効データ（治験責任医師による評価）及び PK データの両方が入手可能な合計 162 例の被験者を、統合解析の対象とした。これら 162 例の患者には、BGB-3111-302 試験の 100 例及び BGB-3111-AU-003 試験の 62 例の患者が含まれた。

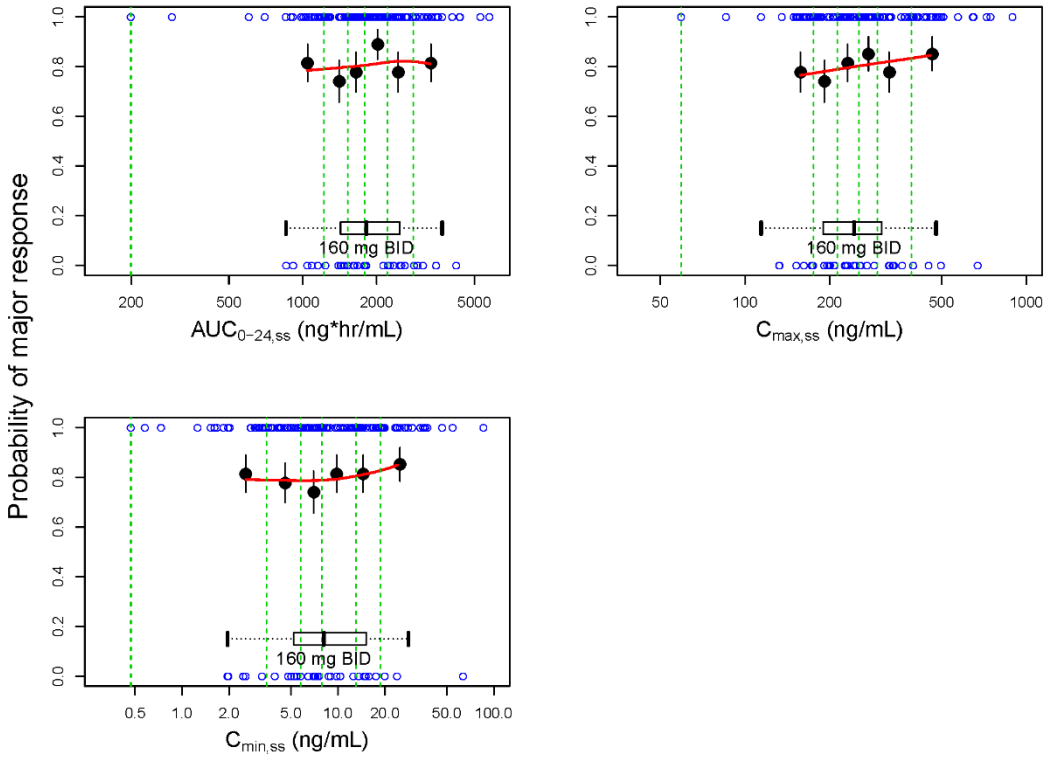
40～320 mg の用量範囲において、レスポンダー及びノンレスポンダーの両群に幅広い曝露量が認められたが、$AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び C_{max} の中央値は、ノンレスポンダーとレスポンダー（major response を示した患者）で同程度であると思われた（Figure 32）。レスポンダーとノンレスポンダー間で、ザヌブルチニブ C_{min} の中央値も同程度であった。ザヌブルチニブ曝露量の分位ごとの major response の確率を Figure 33 に示す。ザヌブルチニブ曝露量の分位ごとの客観的奏効の確率を Figure 34 に示す。BGB-3111-302 試験については、治験責任医師の評価に基づく結果は、IRC の評価に基づく結果と一致している。全体として、CR + VGPR、major response、及び客観的奏効の奏効評価に基づき、ザヌブルチニブに明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 32: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における Major Response（治験責任医師の評価による）別のザヌブルチニブ $AUC_{0\text{-}24,ss}$、C_{max}、又は C_{min} の箱ひげ図



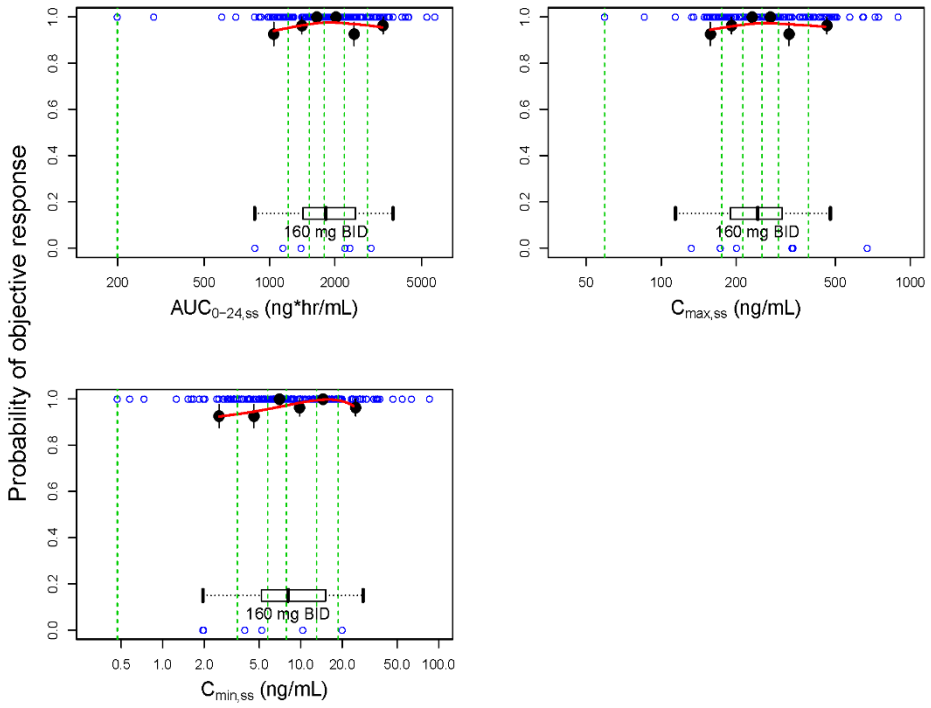
Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-007 Figure 3
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}, maximum observed plasma concentration; C_{min}, trough concentration.

Figure 33: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における Major Response（治験責任医師の評価による）の確率



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-007 Figure 4
Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID, twice a day; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; C_{min}, trough concentration; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic(s).
The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib-treated patients. The black solid circles are the observed probability of endpoints and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of endpoint and N is the number of patients in each quantile bin) for quantiles (at 100x(1/6) the percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The red lines are smooth curves to show the relationship between 2 variables. The boxplot represents simulated steady-state exposure of 160 mg BID using the Bayesian posthoc PK parameters of population PK model following 10 days of repeated doses of zanubrutinib for each patient. The median is represented by the vertical black line in the middle of the box. The left and right ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5 × IQR from the box.

Figure 34: BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-302 試験における客観的奏効（治験責任医師の評価による）の確率



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-007 Figure 6
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID, twice a day; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic(s).
The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib-treated patients. The black solid circles are the observed probability of endpoints and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of endpoint and N is the number of patients in each quantile bin) for quantiles (at 100x(1/6) the percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The red lines are smooth curves to show the relationship between 2 variables. The boxplot represents simulated steady-state exposure of 160 mg BID using the Bayesian posthoc PK parameters of population PK model following 10 days of repeated doses of zanubrutinib for each patient. The median is represented by the vertical black line in the middle of the box. The left and right ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5 × IQR from the box.

3.5.2. CLL/SLL 患者における有効性に対する曝露 - 反応関係

疾患の反応の評価は CLL 患者においては 2008 年慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（iwCLL）のガイドライン（Hallek et al 2008）に治療関連リンパ球増加症（Cheson et al 2012; Hallek et al 2012）を加えたもの、及び非ホジキンリンパ腫（NHL）に対しては Lugano 分類（Cheson et al 2014）に準拠して行った。

ORR の定義は、BGB-3111-304 試験と BGB-3111-305 試験で異なることに注目すること。

BGB-3111-304 試験では、主要評価項目は PFS であったが、コホート 1/1a（del(17p)を伴わない）のザヌブルチニブ群（A 群）及びコホート 2（del(17p)を伴う）の C 群において、IRC により評価された PFS の中央値に達しなかった。PFS の予備的評価については、Report BGB-3111-CP-011 に記載する。BGB-3111-304 試験の ORR は IRC が判定し、PR-L、PR、nPR、CRi、又は CR を達成した被験者の割合と定義した。

BGB-3111-305 試験では、主要評価項目は ORR であった。ORR は IRC が判定し、PR、nPR、CRi、又は CR を達成した被験者の割合と定義した。BGB-3111-305 試験では、ORR（PR-L 以上）は副次有効性評価項目としても考察された（Report BGB-3111-CP-011）。

3.5.2.1. BGB-3111-304 試験

3.5.2.1.1. TN CLL/SLL 患者（del(17p)を伴わない）における有効性に対する曝露-反応関係

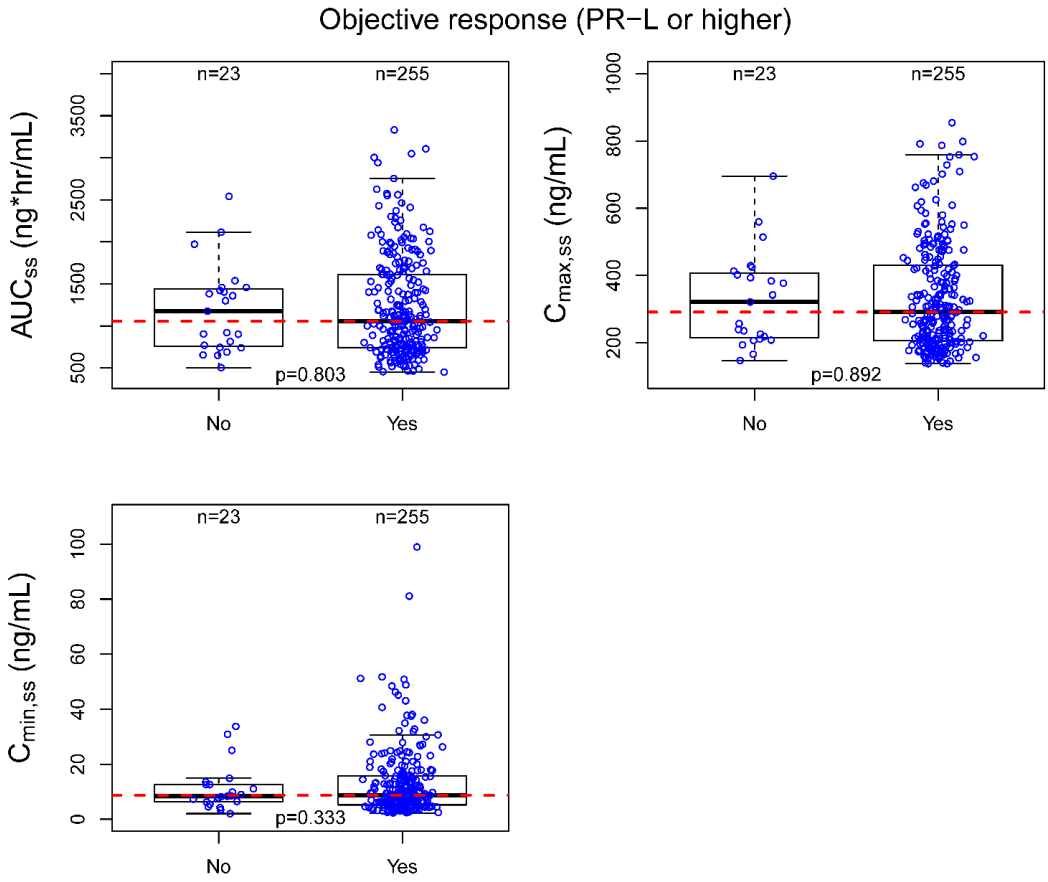
BGB-3111-304 試験の A 群の del(17p)を伴わない CLL/SLL 患者（n=278、PK あり）及び C 群の del(17p)を伴う患者（n=110、PK あり）のデータを、有効性転帰の E-R 解析に含めた。

CLL/SLL 患者における有効性を、最良総合効果が CR、CRi、nPR、PR、及び PR-L であった患者を含むレスポンダー群を用いて検討した。ノンレスポンダー群には、最良総合効果が安定及び疾患進行であった患者を含めた。Lugano 分類に従った IRC による解析の詳細は、E-R 報告書に要約する（BGB-3111-CP-011）。

3.5.2.1.1.1. IRC による ORR 評価（PR-L 以上）

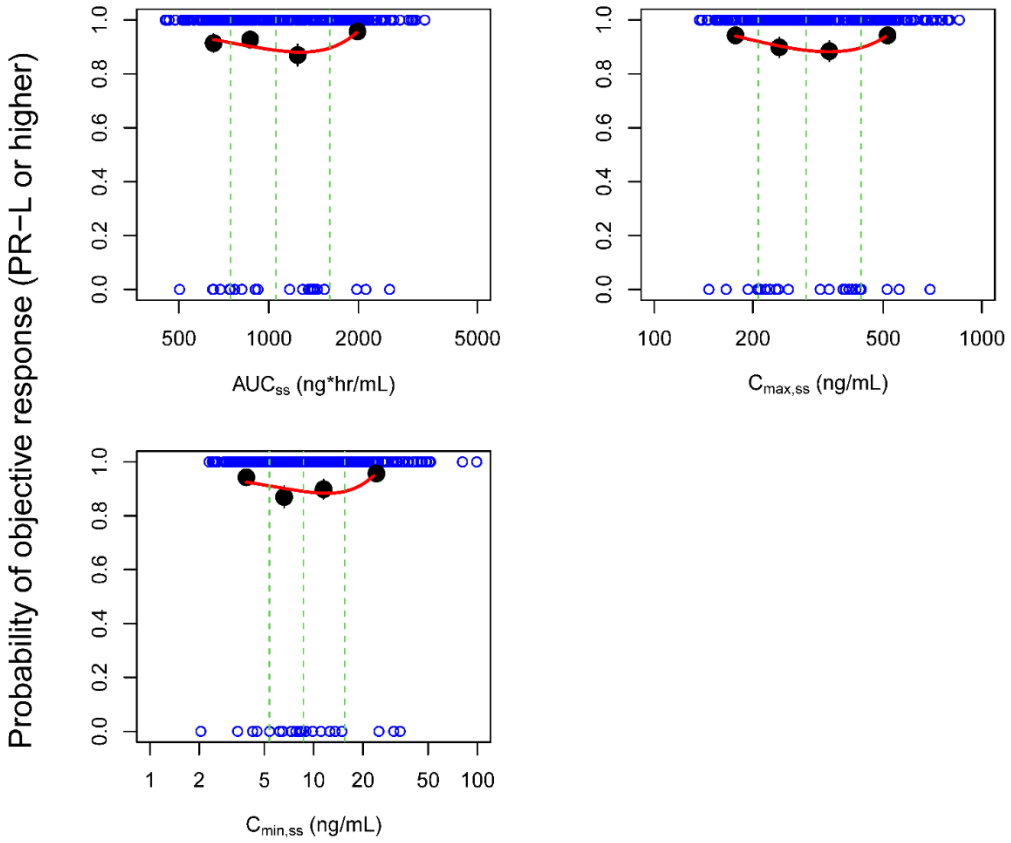
ORR の曝露-有効性関係を、曝露量の箱ひげ図及び奏効確率のプロットにより考察した。del(17p)を伴わない A 群の CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効（PR-L 以上）別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図を Figure 35 に示す。レスポンダー及びノンレスポンダーの両者において幅広い曝露量が認められたが、レスポンダーの $AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ 値の中央値はノンレスポンダーとほぼ同等であった。ザヌブルチニブ曝露量の分位ごとの、客観的奏効（CR、CRi、nPR、PR、又は PR-L を達成した被験者の割合と定義）の確率を Figure 36 に示す。探索的プロットの目視検証に基づき、IRC の評価による ORR と $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対する E-R ロジスティック回帰モデルを開発し、本モデルの診断プロットを Figure 37 に示す。ロジスティック回帰モデルの結果より、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は、del(17p)を伴わない TN CLL/SLL 患者における客観的奏効の確率と関連しないことが確認された（p 値 > 0.1）。全体として、ORR（PR-L 以上）の奏効評価に基づき、ザヌブルチニブに明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 35: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、独立評価委員会（IRC）が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図



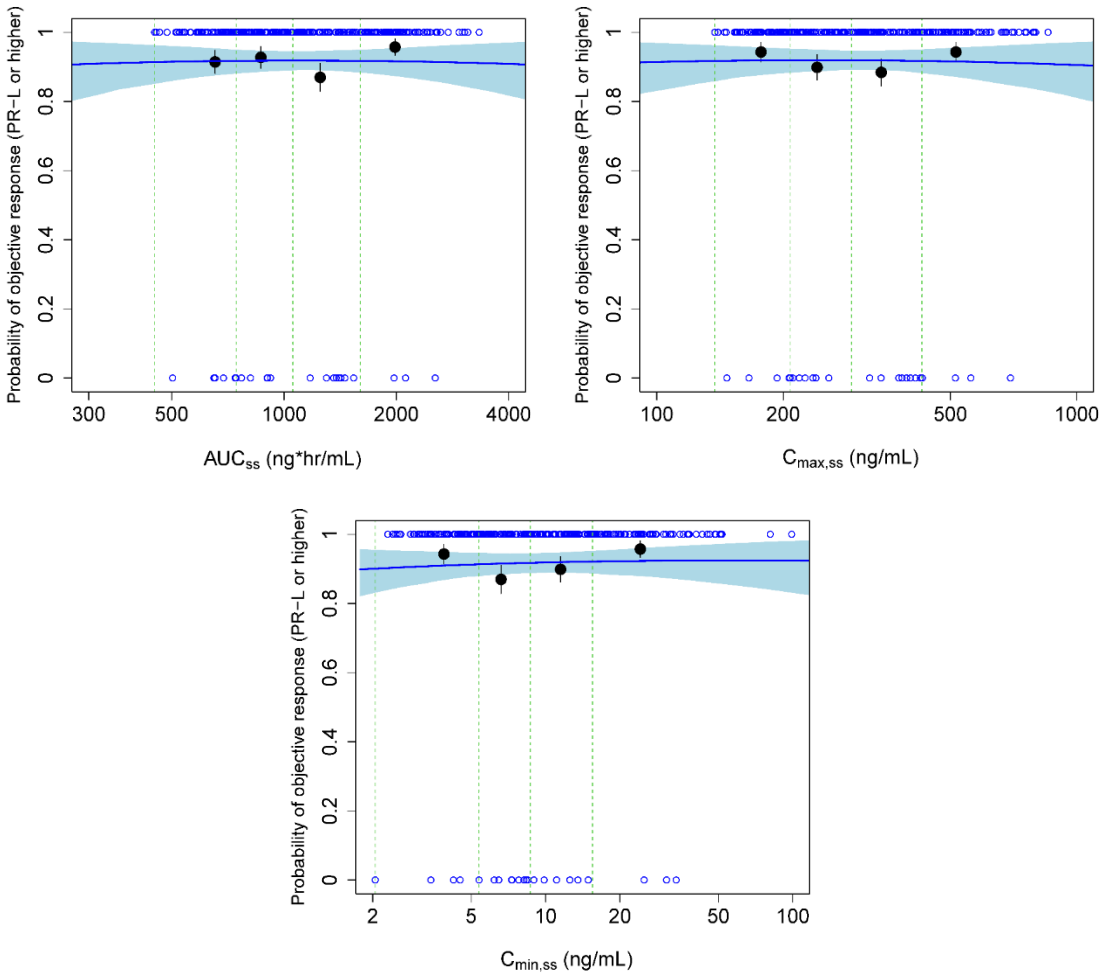
Source: Exposure-Response Analysis Report (BGB-3111-CP-011) Figure 11. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,\,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range.
Note: Symbols are the model predicted exposure matrices. The median is represented by the horizontal black line in the middle of each box. The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of the overall population.

Figure 36: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 12. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
Note: The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib treated subjects. The black solid circles are the observed probability of ORs, and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of OR and N is the number of patients in each quantile bin) for quartiles (25%, 50% and 75%, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The red lines are smooth curves (loess) to show the relationship between two variables.

Figure 37: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（A 群、del(17p)を伴わない）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 38. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration
Note: The open blue circles reflect the observed events for patients without del(17p) (Arm A) in study BGB-3111-304. The filled black symbols are the observed probability of events and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quantiles (at 100x(1/N)th percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The blue line and light blue shaded area are the median and 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples of the model.

3.5.2.1.2. TN CLL/SLL 患者（del(17p)を伴う）における有効性に対する曝露-反応関係

BGB-3111-304 試験の C 群の del(17p)を伴う CLL/SLL 患者（n=110、PK あり）のデータを、有効性転帰の E-R 解析に含めた。

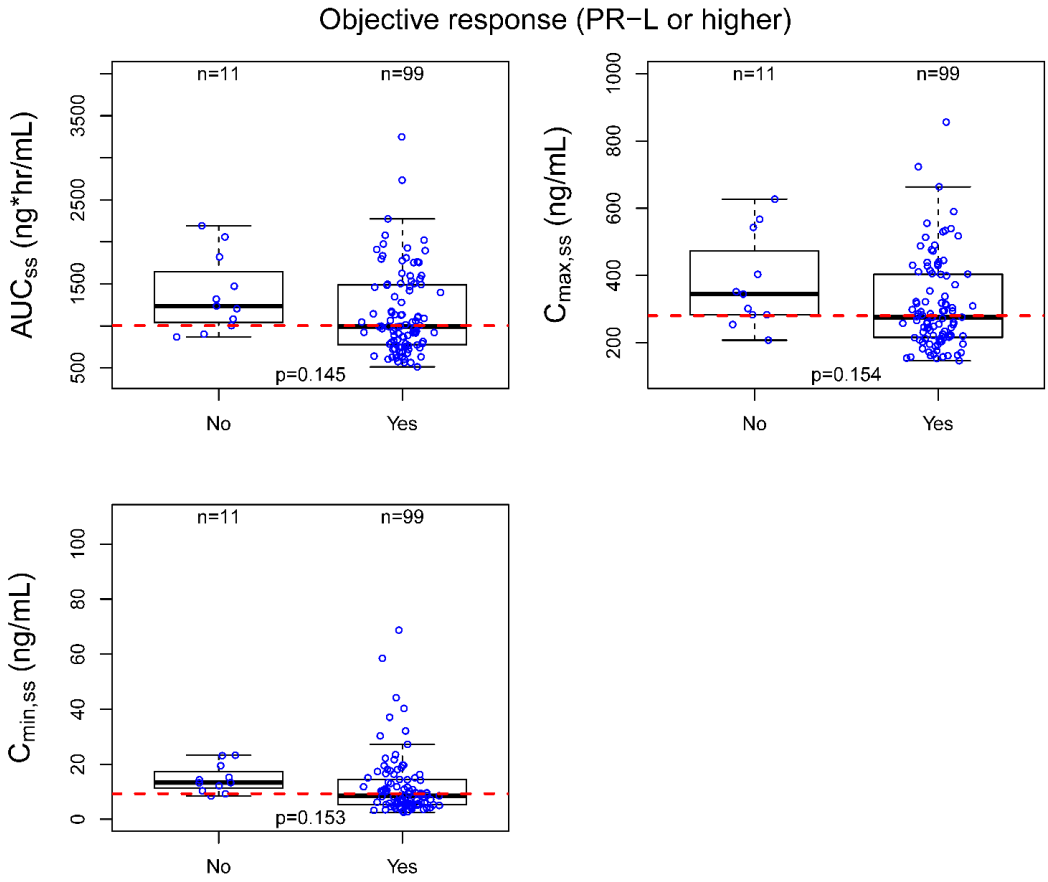
CLL/SLL 患者における有効性を、最良総合効果が CR、CRi、nPR、PR、及び PR-L であった患者を含むレスポンダー群を用いて検討した。ノンレスポンダー群には、最良総合効果が安定及び疾患

進行であった患者を含めた。IRC による解析の詳細は、E-R 報告書に要約する（BGB-3111-CP-011）。

3.5.2.1.2.1. IRC による ORR 評価（PR-L 以上）

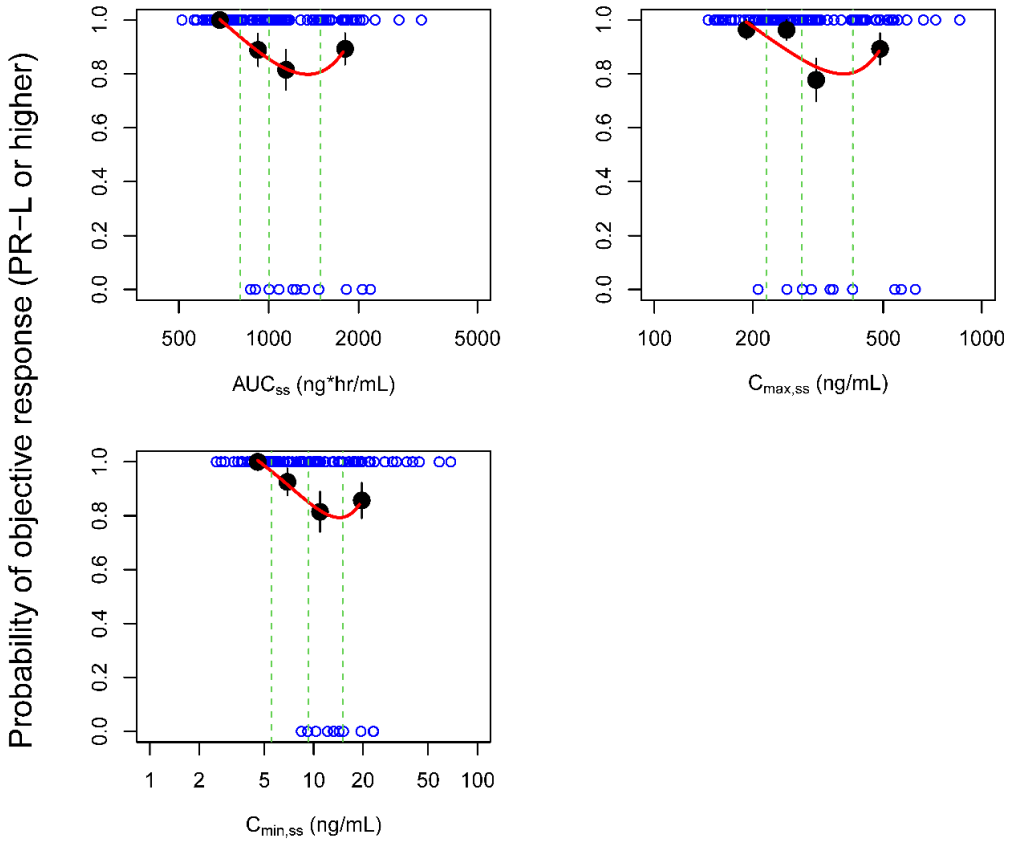
ORR の曝露-有効性関係を、曝露量の箱ひげ図及び奏効確率のプロットにより考察した。del(17p)を伴う C 群の CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効（PR-L 以上）別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図を Figure 38 に示す。レスポンダー及びノンレスポンダーの両者において幅広い曝露量が認められたが、レスポンダーの $AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ 値の中央値はノンレスポンダーとほぼ同等であった。ザヌブルチニブ曝露量の分位ごとの、客観的奏効の確率（CR + CRi + nPR + PR + PR-L を達成した被験者の割合と定義）を Figure 39 に示す。探索的プロットの目視検証に基づき、IRC の評価による ORR と $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対する E-R ロジスティック回帰モデルを開発し、本モデルの診断プロットを Figure 40 に示す。ロジスティック回帰モデルの結果より、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は、del(17p)を伴う TN CLL/SLL 患者における客観的奏効の確率と関連しないことが確認された（p 値 > 0.1）。全体として、ORR（PR-L 以上）の奏効評価に基づき、ザヌブルチニブに明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 38: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図



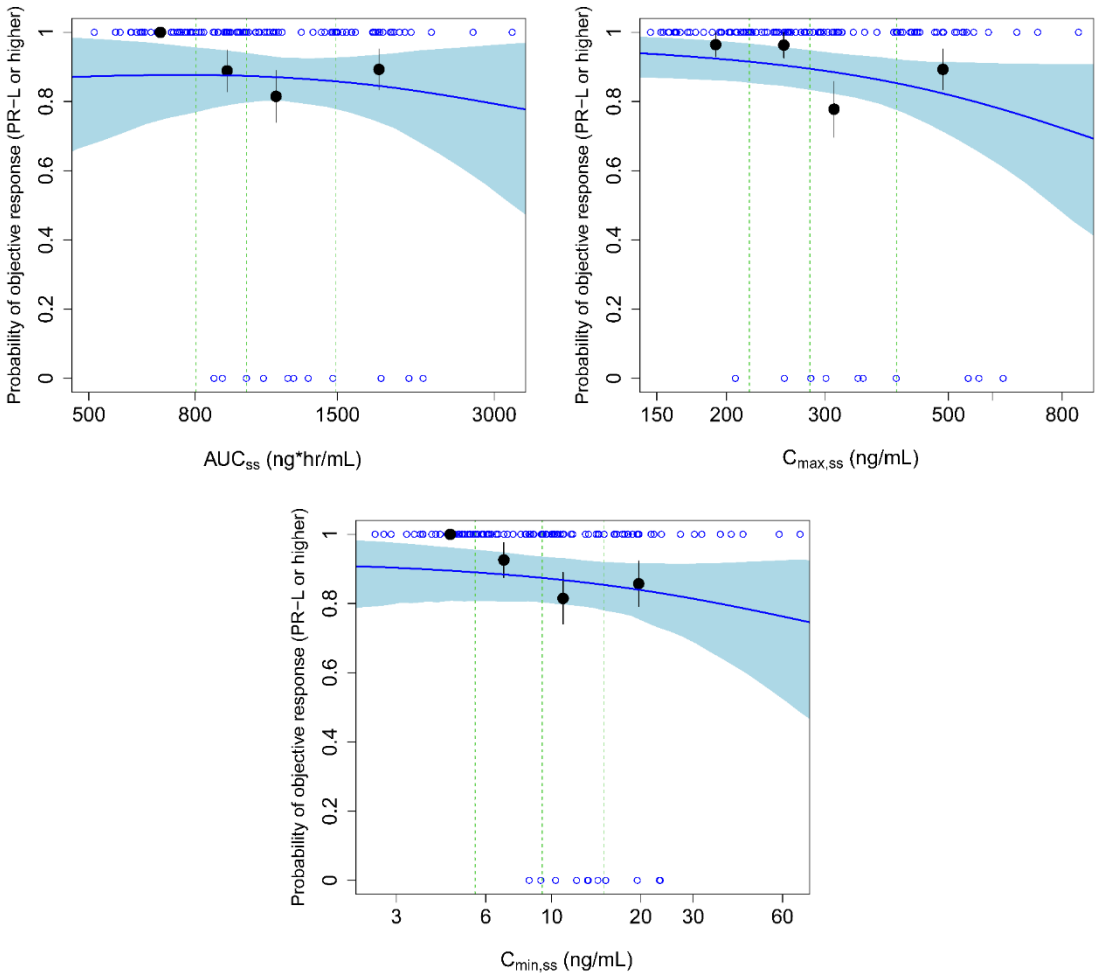
Source: Exposure-Response Analysis Report (BGB-3111-CP-011) Figure 13. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range.
Note: Symbols are the model predicted exposure matrices. The median is represented by the horizontal black line in the middle of each box. The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of the overall population.

Figure 39: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 14. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
Note: The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib treated subjects. The black solid circles are the observed probability of ORs, and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of OR and N is the number of patients in each quantile bin) for quartiles (25%, 50% and 75%, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The red lines are smooth curves (loess) to show the relationship between two variables.

Figure 40: BGB-3111-304 試験の CLL/SLL 患者（C 群、del(17p)を伴う）における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 39. Data cutoff date: 07 May 2021.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
Note: The open blue circles reflect the observed events for patients with del(17p) (Arm C) in Study BGB-3111-304. The filled black symbols are the observed probability of events and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quantiles (at 100x(1/N)th percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The blue line and light blue shaded area are the median and 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples of the model.

3.5.2.2. BGB-3111-305 試験

3.5.2.2.1. R/R CLL/SLL 患者における有効性に対する曝露-反応関係

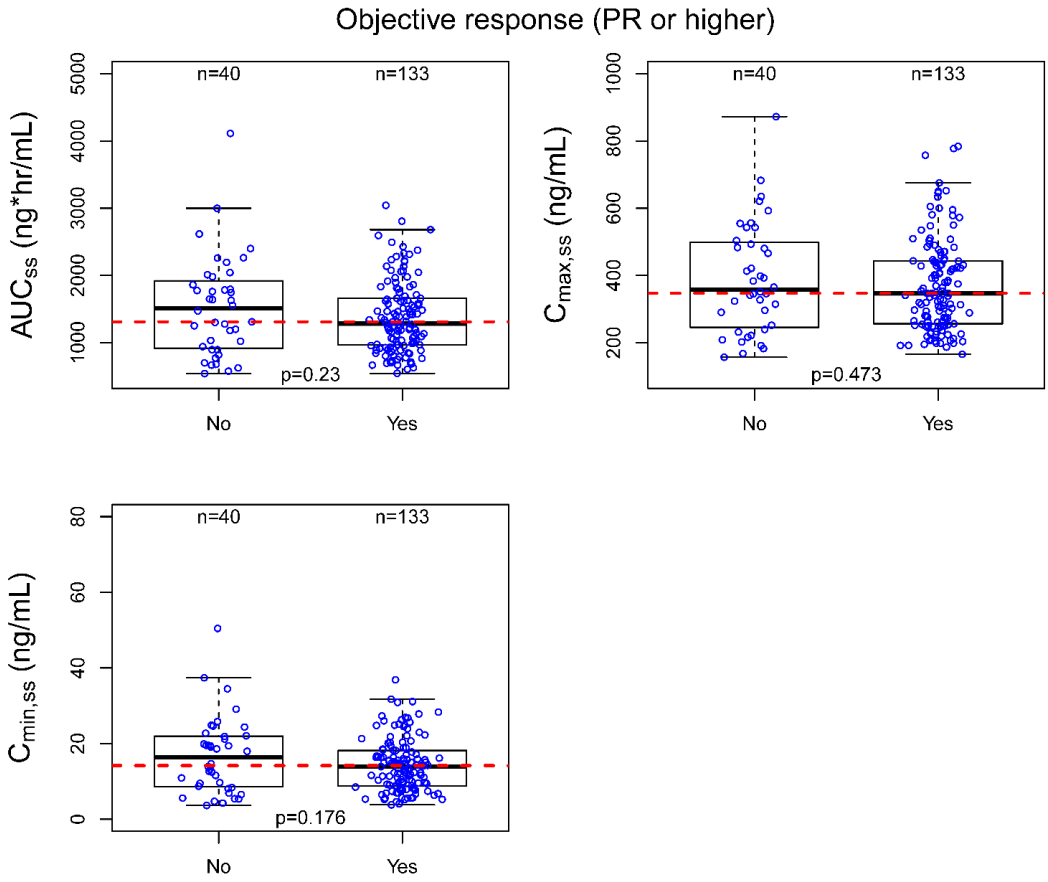
BGB-3111-305 試験の A 群の R/R CLL/SLL 患者（n=173）のデータを、有効性転帰の E-R 解析に含めた。

R/R CLL/SLL 患者における有効性を、最良総合効果が CR、CRi、nPR、及び PR であった患者を含むレスポンダー群を用いて検討した。ノンレスポンダー群には、最良総合効果が安定及び疾患進行であった患者を含めた。IRC による解析の詳細は、E-R 報告書に要約する（BGB-3111-CP-011）。

3.5.2.2.1.1. IRC による ORR 評価（PR 以上）

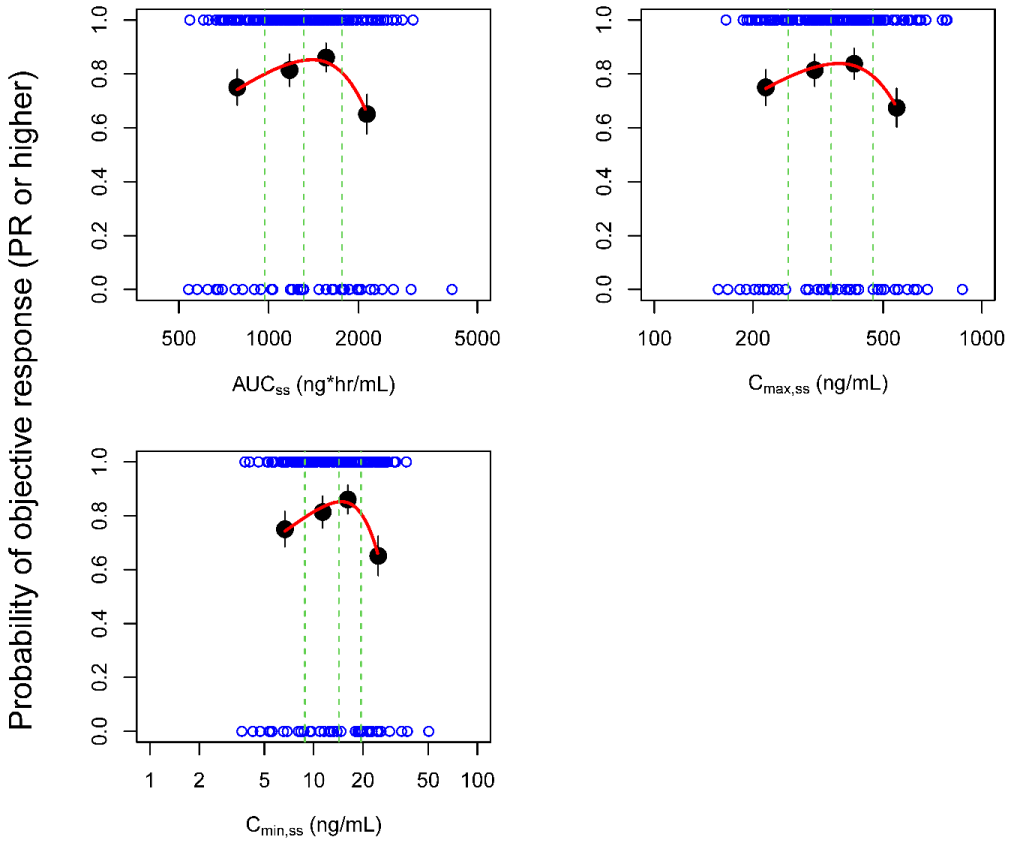
ORR の曝露-有効性関係を、曝露量の箱ひげ図及び奏効確率のプロットにより考察した。R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効（PR 以上）別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図を Figure 41 に示す。レスポンダー及びノンレスポンダーの両者において幅広い曝露量が認められたが、レスポンダーの $AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ 値の中央値はノンレスポンダーとほぼ同等であった。ザヌブルチニブ曝露量の分位ごとの、客観的奏効の確率（CR + CRi + nPR + PR を達成した被験者の割合と定義）を Figure 42 に示す。探索的プロットの目視検証に基づき、IRC の評価による ORR と $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対する E-R ロジスティック回帰モデルを開発し、本モデルの診断プロットを Figure 43 に示す。ロジスティック回帰モデルの結果より、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は、RR CLL/SLL 患者における客観的奏効の確率と関連しないことが確認された（p 値 > 0.1）。全体として、ORR（PR 以上）の奏効評価に基づき、ザヌブルチニブに明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 41: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効別のザヌブルチニブ曝露量の箱ひげ図



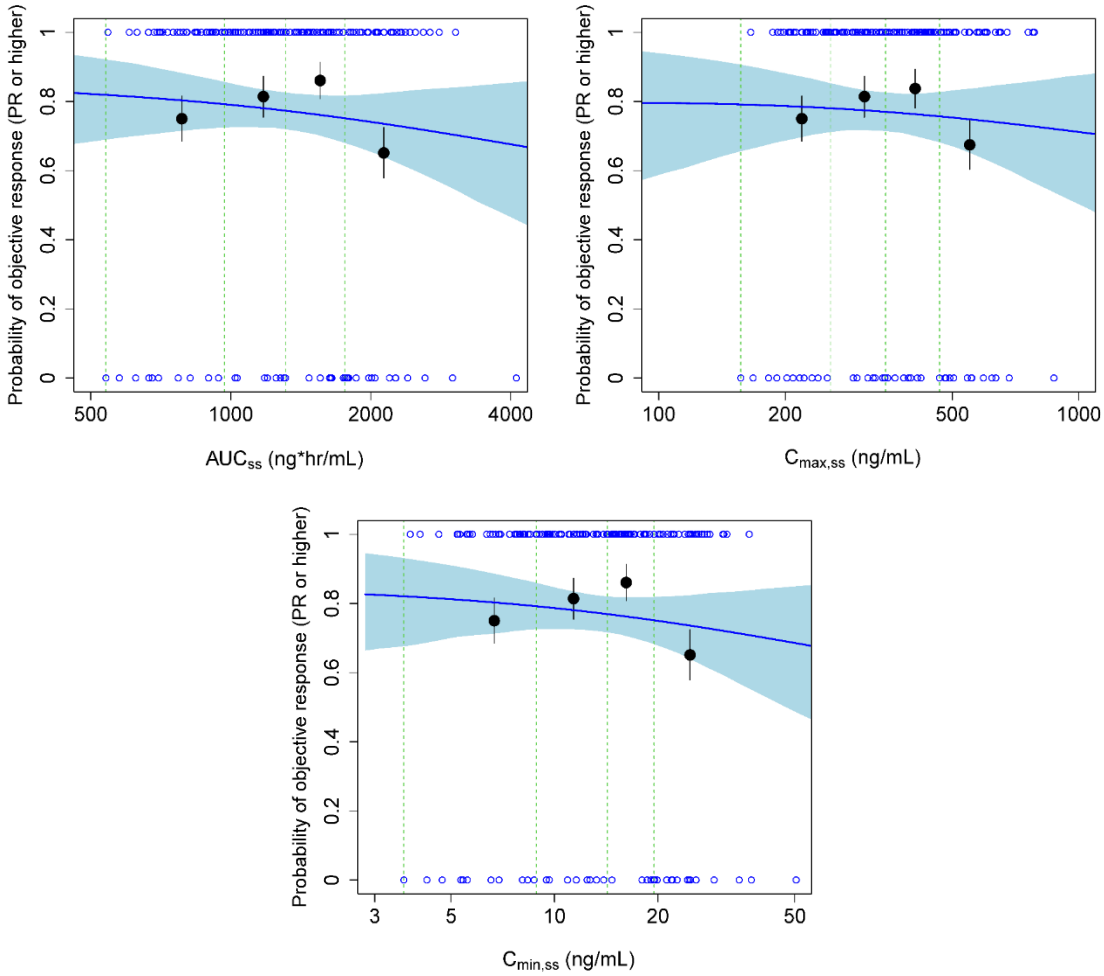
Source: Exposure-Response Analysis Report (BGB-3111-CP-011) Figure 9. Data cutoff date: 31 Dec 2020
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range.
Note: Symbols are the model predicted exposure matrices. The median is represented by the horizontal black line in the middle of each box. The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of the overall population.

Figure 42: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 10. Data cutoff date: 31 Dec 2020.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
Note: The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib treated subjects. The black solid circles are the observed probability of ORs, and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of OR and N is the number of patients in each quantile bin) for quartiles (25%, 50% and 75%, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The red lines are smooth curves (loess) to show the relationship between two variables.

Figure 43: BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者における、IRC が評価した客観的奏効の確率対曝露量のロジスティック回帰分析



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 37. Data cutoff date: 31 Dec 2020.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
Note: The open blue circles reflect the observed events for patients in study BGB-3111-305. The filled black symbols are the observed probability of events and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quantiles (at 100x(1/N)th percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The blue line and light blue-shaded area are the median and 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples of the model

3.5.3. WM 患者における安全性に対する曝露-反応関係

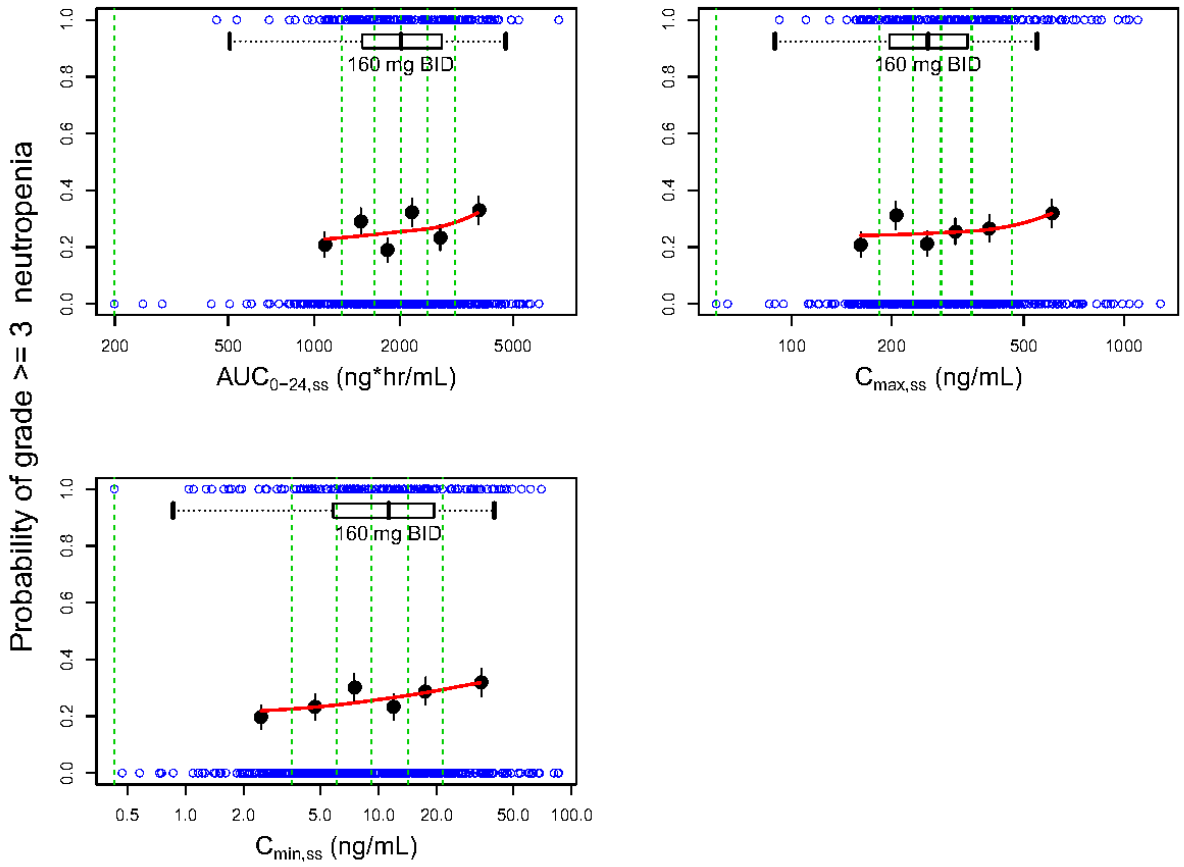
5 試験（BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-1002 試験、及び BGB-3111-205 試験［BGB-3111-206 試験、BGB-3111-1002 試験、及び BGB-3111-205 試験は安全性のみ対象］）から得られた統合データを用いて曝露-安全性解析を実施した（Table 1 を参照）。合計 542 例を、曝露-安全性解析の対象とした。ザヌブルチニブ曝露量の測定基準（モデル予測による $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$）と注目すべき有害事象（グレード 3 以上の好中球減少症、

グレード 3 以上の血小板減少症、グレード 3 以上の貧血、グレード 3 以上の感染症／寄生虫症、二次性原発性悪性腫瘍の全事象、心房細動及び心房粗動の全事象、大出血事象、並びにあらゆる出血事象）の間の E-R 関係を評価した。

解析の結果、PK 曝露量（AUC_{0-24}、C_{max}、又は C_{min}）と検討した注目すべき有害事象が発現する確率の間に、明らかな E-R 関係はないことが示された。曝露量範囲は、注目すべき有害事象を発現した被験者と発現しなかった被験者で同程度であると考えられた。グレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量（C_{max}、AUC_{0-24}、及び C_{min}）を示すプロットを Figure 44 に示す。

同様に、グレード 3 以上の好中球減少症、グレード 3 以上の血小板減少症、グレード 3 以上の貧血、グレード 3 以上の感染症／寄生虫症、二次性原発性悪性腫瘍の全事象、心房細動及び心房粗動の全事象、大出血事象、並びにあらゆる出血事象などのその他の安全性評価項目についても、明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 44: グレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-007 Figure 14

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID, twice a day; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic(s); vs, versus.
The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib-treated patients. The black solid circles are the observed probability of endpoints and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of endpoint and N is the number of patients in each quantile bin) for quantiles (at 100x(1/6)th percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile). The red lines are smooth curves to show the relationship between 2 variables. The boxplot represents simulated steady-state exposure of 160 mg BID using the Bayesian posthoc PK parameters of population PK model following 10 days of repeated doses of zanubrutinib for each patient. The median is represented by the vertical black line in the middle of the box. The left and right ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5 × IQR from the box.

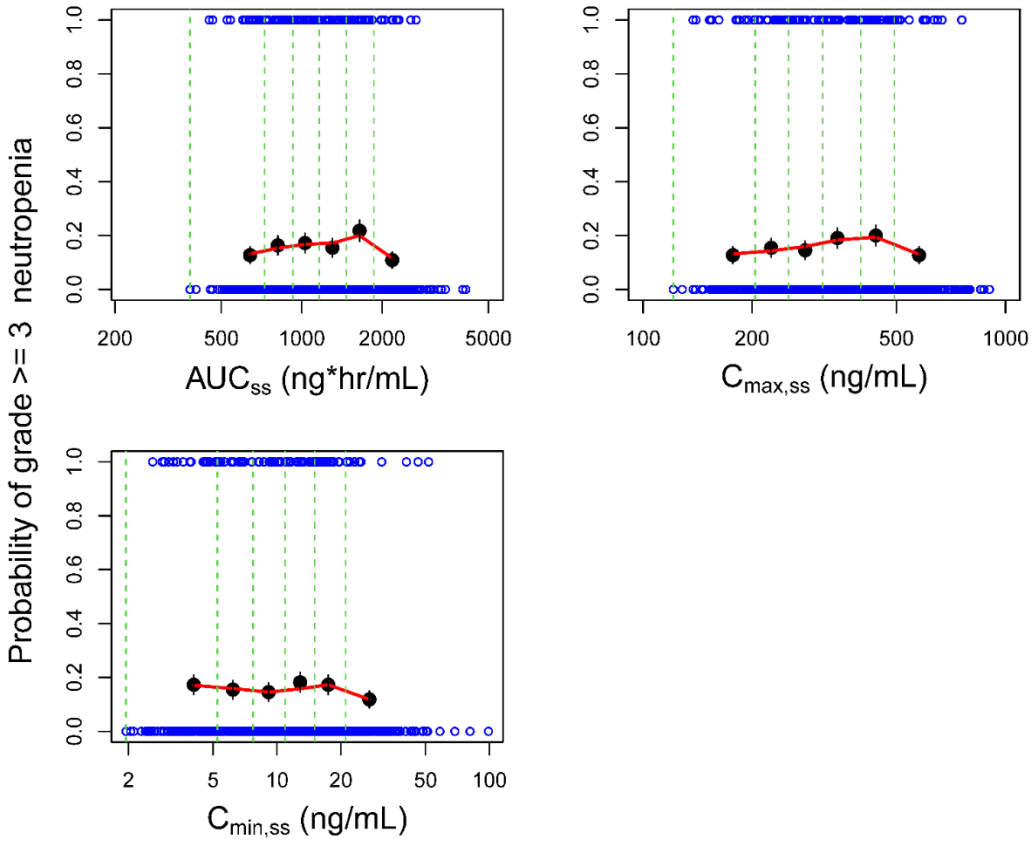
まとめると、E-R 解析より、定常状態の PK 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24,ss}$、C_{min}）と VGPR/CR 率、大奏効率（MRR）、又は ORR の間に統計的に有意な関係はないことが示された。40～320 mg の用量レベルでは、注目すべき有害事象について E-R 関係を示すエビデンスは認められなかった。

3.5.4. CLL/SLL 患者における安全性に対する曝露-反応関係

2 試験（BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験）の統合データを用いて、曝露-安全性解析を実施した。合計 660 例を、曝露-安全性解析の対象とした（Report BGB-3111-CP-011）。ザヌブルチニブ曝露量の測定基準（モデル予測による $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$）と注目すべき有害事象（グレード 3 以上の好中球減少症、グレード 3 以上の血小板減少症、グレード 3 以上の貧血、グレード 3 以上の感染症／寄生虫症、二次性原発性悪性腫瘍の全事象、心房細動及び心房粗動の全事象、大出血事象、あらゆる出血事象、並びに投与中止に至った有害事象）の間の E-R 関係を評価した。

解析の結果、曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{max,ss}$、又は $C_{min,ss}$）と検討した注目すべき有害事象が発現する確率の間に、明らかな E-R 関係はないことが示された。曝露量範囲は、注目すべき有害事象を発現した被験者と発現しなかった被験者で同程度であると考えられた。グレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量（$C_{max,ss}$、$AUC_{0\text{-}24,ss}$、及び $C_{min,ss}$）を示すプロットを Figure 45 に示す。同様に、グレード 3 以上の好中球減少症、グレード 3 以上の血小板減少症、グレード 3 以上の貧血、グレード 3 以上の感染症／寄生虫症、二次性原発性悪性腫瘍の全事象、心房細動及び心房粗動の全事象、大出血事象、あらゆる出血事象、並びに投与中止に至った有害事象などのその他の安全性評価項目についても、明らかな E-R 関係は認められなかった。

Figure 45: CLL/SLL 患者におけるグレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率対定常状態の曝露量



Source: Exposure-Response Report BGB-3111-CP-011 Figure 18. Data cutoff date: 07 May 2021 for BGB-3111-304, and 31 Dec 2020 for BGB-3111-305.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$, steady-state area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic(s); vs, versus.
Note: The blue open circles reflect the observed events in zanubrutinib treated subjects. The black solid circles are the observed probability of AEs and the error bars are the standard errors (calculated as sqrt (P*(1-P)/N), where P is probability of AE and N is the number of patients in each quantile bin) for quartiles (at 100x(1/6)th percentiles, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The red lines are smooth curves (loess) to show the relationship between two variables.

まとめると、E-R 解析より、定常状態の曝露量（$C_{max,ss}$、$AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{min,ss}$）と ORR の間に統計的に有意な関係はないことが示された。40～320 mg の用量レベルでは、注目すべき有害事象について E-R 関係を示すエビデンスは認められなかった。

3.6. 内因性及び外因性要因の影響

本項には、ザヌブルチニブの PK 及びザヌブルチニブに関連する臨床 DDI に影響を及ぼす内因性及び外因性要因について要約する。

3.6.1. 肝障害の影響

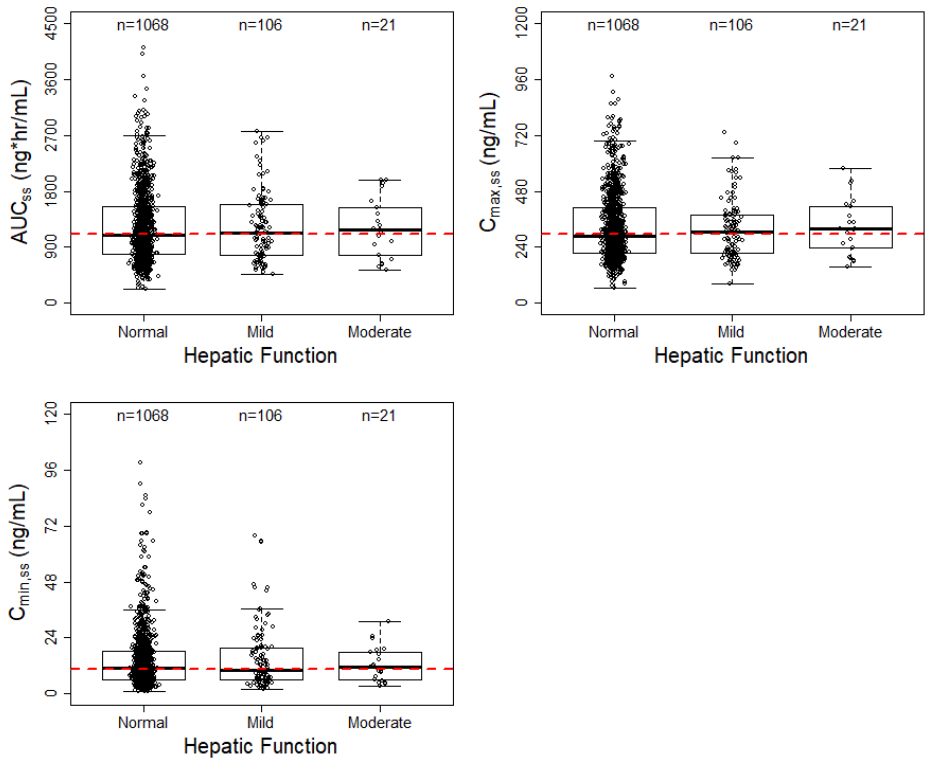
ザヌブルチニブの PK に対する肝障害の影響を、肝障害を対象とした試験（BGB-3111-107 試験）及びポピュレーション PK 解析において評価した。肝障害を対象とした試験より、健康被験者と比較して、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者では実質的な PK の差は認められず、重度の肝障害を有する被験者では AUC が最大 60%増加したことが示された（Section 2.13）。この増加傾向は、ザヌブルチニブで認められている内因性の PK 変動の範囲内である（すなわち、C_{max} 及び AUC について%CV が 40～90%）。しかし、ザヌブルチニブの非結合血漿中曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して、重度の肝障害を有する被験者では 2.9 倍高かった。

肝機能の影響を評価するため、ポピュレーション PK モデルが予測した定常状態の曝露量を、異なる肝機能（正常肝機能、軽度から重度の肝障害）について比較した。ザヌブルチニブの PK に対する肝機能を、ビリルビン及び AST の推定値に基づき、肝障害の様々な程度によって 4 つのカテゴリーに分類した。正常：ビリルビン ≤ 正常上限（ULN）かつ AST ≤ ULN、軽度：ビリルビン ≤ ULN かつ AST > ULN 又はビリルビン > 1～1.5 × ULN かつあらゆる AST 値、中等度：ビリルビン > 1.5～3 × ULN かつあらゆる AST 値、重度：ビリルビン > 3 × ULN かつあらゆる AST 値。ULN 値は、ビリルビンが 20.5 µmol/L、AST が 40 IU/L である。

B 細胞性腫瘍を有する被験者では、85.4%（N = 415）が正常な肝機能、12.8%（N = 62）が軽度の肝障害、1.65%（N = 8）が中等度の肝障害、1 例が重度の肝障害を有していた。ザヌブルチニブの曝露量に対する肝機能の影響を Figure 46 に示す。定常状態の曝露量は、肝機能群間（ANOVA により $p > 0.52$）、並びに正常肝機能被験者と軽度肝障害被験者間（t 検定により $p > 0.29$）で同等であった。

まとめると、肝障害を対象とした試験及びポピュレーション PK 解析より、軽度又は中等度の肝障害を有する被験者と正常肝機能を有する被験者間の曝露量は、一貫して同等であることが示された。重度の肝障害を有する被験者における約 60%の AUC の増加は、ザヌブルチニブの内因性 PK 変動の範囲内である。しかし、重度の肝障害を有する被験者におけるザヌブルチニブの非結合血漿中曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して 2.9 倍高かった。したがって、重度の肝障害患者においては、ザヌブルチニブの用量調節（80 mg を 1 日 2 回経口投与）が推奨される。軽度から中等度の肝障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。

Figure 46: 肝機能で層別化したザヌブルチニブの定常状態曝露量のシミュレーション



Source: Population PK Report BGB-3111-CP-010 Figure 18
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC_{ss}, steady-state area under the plasma concentration-time curve; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration.
The median is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentiles (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5 × (the upper or lower interquartile range).

3.6.2. 腎機能障害の影響

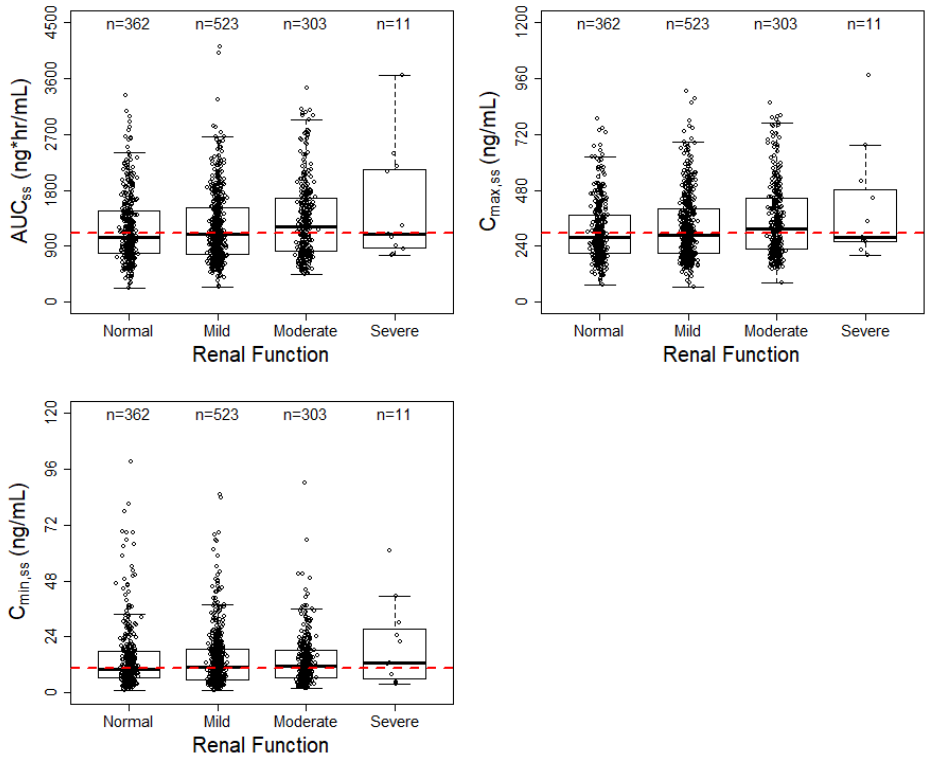
未変化体としてのザヌブルチニブの全体的なクリアランスに、CL_R はわずかしか寄与しないため（< 1%）、腎機能障害を有する被験者を対象としたザヌブルチニブの試験は実施しなかった。軽度から中等度の腎機能障害（CrCL が 30 mL/分以上）を有する患者が進行中の臨床試験に登録され、腎機能障害がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を、ポピュレーション PK 解析を用いて評価した。

共変量スクリーニング解析より、CrCL はザヌブルチニブのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積（V_c）に対して統計的に有意な共変量ではないことが示された。ザヌブルチニブの PK に対する腎機能の影響を評価するため、最終的なポピュレーション PK モデルが予測した定常状態の曝露量を、異なる腎機能（正常腎機能、軽度から重度の腎機能障害）について比較した。

腎機能の影響を評価するために、FDA ガイダンス（FDA 2010）に従った CrCL 推定値に基づき、以下の 5 つの腎機能障害カテゴリーを用いた。正常：CrCL ≥ 90 mL/分、軽度：CrCL = 60～89 mL/分、中等度：CrCL = 30～59 mL/分、重度：CrCL = 15～29 mL/分、及び ESRD：CrCL < 15 mL/分。B

細胞性腫瘍患者では、モデル開発データセットにおいて、41.9%（N = 204）が正常な腎機能、41.1%（N = 200）が軽度の腎機能障害、16.0%（N = 78）が中等度の腎機能障害、4 例が重度の腎機能障害、1 例が ESRD を有していた。ザヌブルチニブの曝露量に対する腎機能の影響を Figure 47 に示す。定常状態の曝露量は、腎機能群間（ANOVA により $p > 0.52$）、並びに正常腎機能、軽度の腎機能障害、及び中等度の腎機能障害を有する被験者間（ANOVA により $p > 0.40$）で同等であった。腎機能障害がザヌブルチニブの PK に影響を及ぼさないことは、ザヌブルチニブの腎排出がわずかであることと一貫しており、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では用量調節を行わないことを支持している。腎排出はわずかであり、重度の肝障害を有する患者では曝露量が 60%しか増加しないことから（Section 3.6.1）、重度の腎機能障害又は ESRD 患者においてザヌブルチニブ濃度が大きく影響を受ける可能性は低い。しかし、重度の腎機能障害患者又は ESRD 患者における PK データは限られている。

Figure 47: 腎機能で層別化したザヌブルチニブの定常状態曝露量のシミュレーション



Source: Population PK Report BGB-3111-CP-010 Figure 19
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC_{ss}, steady-state area under the plasma concentration-time curve; $C_{max,ss}$, steady-state maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; ESRD, end-stage renal disease. The median is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5 × (the upper or lower interquartile range).

3.6.3. 年齢、体重、及び性別の影響

ポピュレーション PK 解析の結果、年齢（範囲：19～90 歳、中央値：67 歳）、体重（範囲：36～149 kg、中央値：74.8 kg）、及び性別は、ザヌブルチニブの全身曝露量に対する統計的に有意な共変量ではないことが示された（Section 3.4）。ポピュレーション PK 解析の対象となった被験者のうち、479 例の被験者（39.9%）は 65 歳以下、722 例（60.1%）は 65 歳超、66%は男性であった。

3.6.4. 食事の影響

食事の影響に関する BGB-3111-103 試験の結果から、ザヌブルチニブを食事と同時に投与すると、C_{max} の 51%以下の増加及び $AUC_{0-\infty}$の 12%の増加が認められることが示された。LF 食との同時投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 51%、$AUC_{0-\infty}$は 12%増加した。HF 食との同時投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 3%増加し、$AUC_{0-\infty}$は 7%減少した。PK パラメータにおける被験者間変動が中程度から高度であること及び薬剤の E-R を考慮すると、これらの差は臨床的に重要ではないと考えられ、添付文書（案）では、被験者は食事の有無にかかわらずザヌブルチニブを服用してよいとしている。

3.6.5. 人種的因子の影響

ザヌブルチニブの PK 及び PD におけるアジア人と非アジア人被験者間の潜在的な人種差について、以下に基づいて評価した。

- R/R B 細胞性腫瘍患者を対象とした、第 1 相、単剤投与試験 3 試験（BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-111 試験、及び BGB-3111-1002 試験）において、単回投与及び反復投与後の患者におけるノンコンパートメント PK 解析によるインテンシブ PK データの比較
- 健康被験者を対象とした DDI 試験（BGB-3111-104 試験）内でのインテンシブ PK データの比較
- 患者及び健康被験者を対象とした臨床試験 11 試験における被験者 1,294 例のポピュレーション PK 解析（Section 3.4）
- BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験のアジア人と非アジア人被験者間の PD データの比較

ザヌブルチニブは高感度の CYP3A 基質であり、被験者間及び試験間で大きな変動を示すため、試験間での PK の比較が（健康被験者であっても）困難となる。例えば、絶食条件下の健康被験者では、ザヌブルチニブ 320 mg を投与後の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（%CV、N）は 2503 ng•h/mL（41.76%、N = 14）であり（BGB-3111-103 試験）、BGB-3111-104 試験の $AUC_{0-\infty}$の 3431 ng•h/mL（36.05%、N = 20）と比較して 27%低かった。B 細胞性腫瘍患者では PK 変動が一般に大きく、幾何平均値の%CV は、C_{max} 及び AUC について約 40～90%である（Table 23）。

BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験のアジア人被験者において、申請中の臨床用量である 160 mg を 1 日 2 回単回投与したときのザヌブルチニブの PK を、非アジア人被験者の PK と比較した（Table 23 及び Figure 48）。1 日 2 回レジメンでは、BGB-3111-AU-003 試験の 8 時間後までのみ PK 用検体を採取したため、比較のため $AUC_{0\text{-}8h}$ をここに示す（Table 23）。BGB-3111-AU-003 試験内では、アジア人被験者におけるザヌブルチニブの曝露量は非アジア人被験者（白人［84.8%］）より数値的に高かった（$AUC_{0\text{-}\infty}$に基づくと約 15%）。しかし、試験間の比較では、BGB-3111-1002 試験のアジア人被験者における曝露量は、BGB-3111-AU-003 試験の非アジア人被験者より数値的に低かったことが示された。両試験のアジア人被験者のデータを集約すると、アジア人被験者における曝露量は非アジア人被験者より数値的に低かった（$AUC_{0\text{-}\infty}$に基づくと 24.5%）（Table 23 及び Figure 48）。機構的な理由はないため（ザヌブルチニブは主に CYP3A によって代謝され、多形性酵素、トランスポーターの関与は最小限である）、これらの差は主にザヌブルチニブ PK における被験者間及び試験間変動に起因する可能性がある。更に、アジア人と非アジア人被験者間での反復投与による PK の比較では顕著な差は認められなかった。

BGB-3111-111 試験の日本人被験者において、共変量がザヌブルチニブの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことを示唆する結果と併せて考えると、日本人患者の PK はザヌブルチニブの海外試験で得られた PK と同等である。

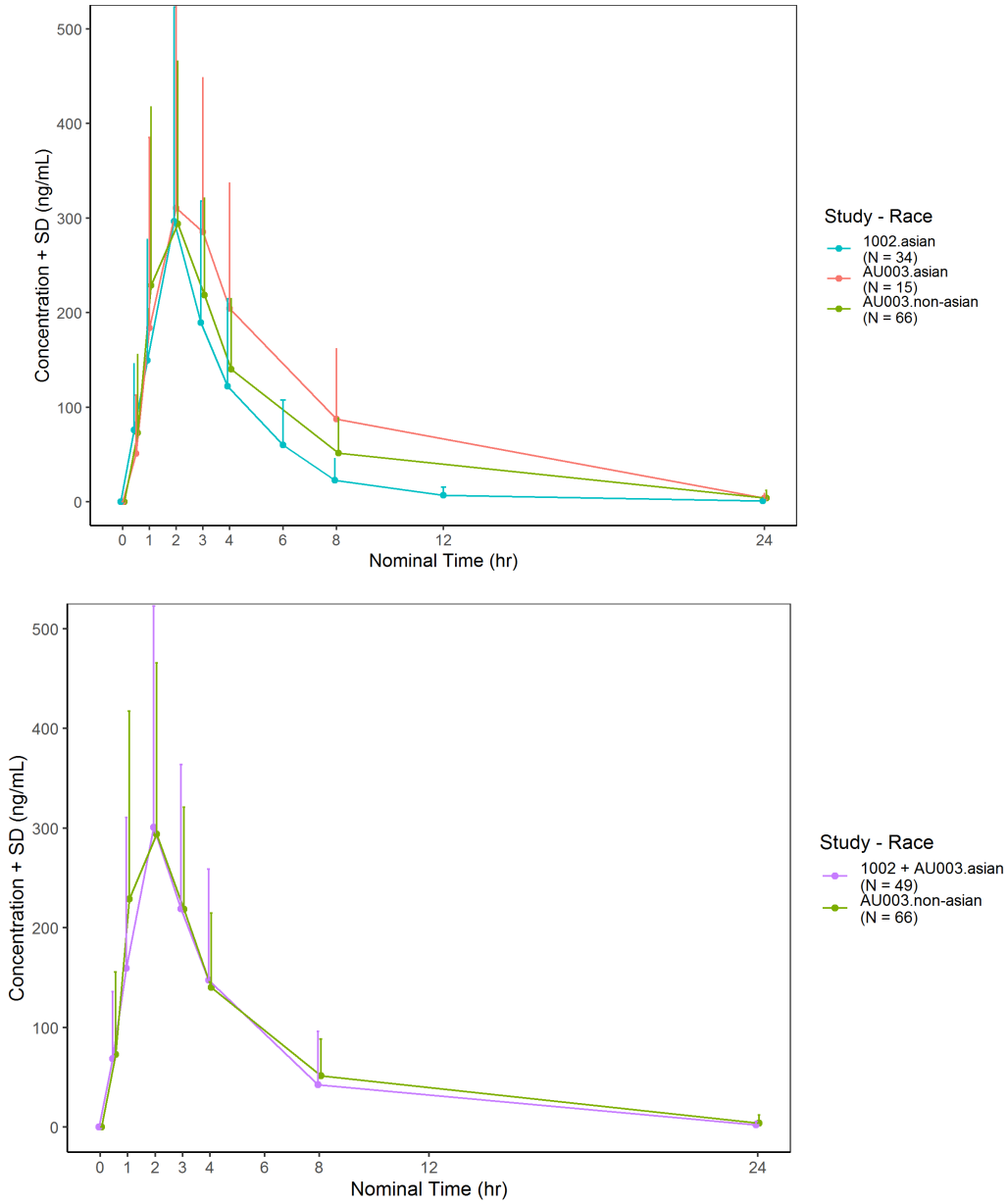
Table 23: B 細胞性腫瘍患者に対し Week 1 Day 1 にザヌブルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの、ザヌブルチニブの PK パラメータの要約

PK Parameter	Statistic	BGB-3111-AU-003		BGB-3111-111	BGB-3111-1002	BGB-3111-AU-003 + BGB-3111-1002
		Non-Asian	Asian	Asian (Japanese)	Asian	Asian
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	N	66	15	6	34	49
	Geometric Mean	992.9	1109	NR	737.6	835.7
	GCV	52.2%	82.3%	NR	79.5%	82.9%
	Arithmetic Mean	1103	1328	NR	912.7	1040
	SD	481.9	644.4	NR	564.2	614.4
	CV	43.7%	48.5%	NR	61.8%	59.1%
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	N	56	10	5	32	42
	Geometric Mean	1245	1435	1420	824.1	940.4
	GCV	58.1%	64.1%	92.5%	81.3%	82.2%
	Arithmetic Mean	1402	1648	1692	1025	1173

PK Parameter	Statistic	BGB-3111-AU-003		BGB-3111-111	BGB-3111-1002	BGB-3111-AU-003 + BGB-3111-1002
		Non-Asian	Asian	Asian (Japanese)	Asian	Asian
	SD	616.7	828.0	789.2	633.5	725.4
	CV	44.0%	50.2%	46.7%	61.8%	61.8%
C_{max} (ng/mL)	N	66	15	6	34	49
	Geometric Mean	303.6	335.4	459.9	255.9	278
	GCV	59.0%	89.2%	52.2%	77.8%	81.8%
	Arithmetic Mean	348.1	407.3	503.7	318.8	345.9
	SD	185	199.4	215.8	216.8	213.6
	CV	53.1%	49.0%	42.8%	68.0%	61.8%
t_{max} (h)	N	66	15	6	34	49
	Median	2	2	2.5	2	2
	Range	(0.92,8.00)	(0.83,6.00)	(1.0,4.0)	(0.42,5.98)	(0.42,6.00)
Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)	N	56	10	5	32	42
	Geometric Mean	2.904	3.182	1.7	2.028	2.258
	GCV	65.1%	79.3%	26.3%	49.7%	60.5%
	Arithmetic Mean	3.469	4.047	1.7	2.274	2.696
	SD	2.366	3.546	0.5	1.214	2.112
	CV	68.2%	87.6%	27.5%	53.4%	78.3%

Source: M2.7.2_Table 2.7.2.19
Abbreviations: AUC, area under the plasma concentration-time curve; AUC_{0-8h}, AUC from time 0 to 8 hours; $AUC_{0-\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CV, coefficient of variation; GCV, coefficient of variation of geometric mean; PK, pharmacokinetic; NR, not reported; t_{max}, time to maximum observed concentration; $t_{1/2,}$ elimination half-life.

Figure 48: B 細胞性腫瘍患者を対象とした BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験において、Week 1 Day 1 にザヌブルチニブ 160 mg を投与したときのアジア人と非アジア人患者におけるザヌブルチニブの血漿中濃度対時間プロファイル



Source: M2.7.2_Figure 2.7.2.30
Abbreviations: hr, hour(s); N, number of patients; SD, standard deviation.

3.6.5.1. BGB-3111-104 試験：アジア人と非アジア人被験者における PK の試験内比較

PK における人種差をより確実に評価するため、外因性要因を管理した単一の試験計画を用い、試験対象集団に一律に適用した。この目的のため、そしてザヌブルチニブの PK に対する人種の影響を更に理解するため、アジア人被験者のサブセットを、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（パート A）及び阻害剤であるイトラコナゾール（パート B）を用いた、DDI 試験（BGB-3111-104 試験、Section 2.10）に組み込んだ。PK 解析に対して評価可能な被験者は 38 例（パート A 及びパート B）であった。これらのうち、合計 16 例が第 1 世代中国系のアジア人被験者であった（パート A 及びパート B から各 8 例）。ザヌブルチニブ 320 mg を単回投与したとき（Table 24）及びリファンピシン 600 mg 1 日 1 回を反復投与後に併用投与したとき、アジア人と非アジア人被験者の AUC 及び C_{max} に明らかな差は認められなかった。同様に、ザヌブルチニブ 20 mg を単剤投与したとき（Table 24）及びイトラコナゾール 200 mg を反復投与後に併用投与したとき、アジア人と非アジア人被験者の AUC 及び C_{max} に明らかな差は認められなかった。本試験においてザヌブルチニブを幅広い用量（20 mg、320 mg）で単剤投与した場合、また強い CYP3A 誘導剤又は阻害剤の存在下で投与した場合のアジア人と非アジア人被験者間における曝露量は同等であり、人種／民族性はザヌブルチニブの PK に影響を及ぼさないことが更に実証されている。

Table 24: 健康被験者を対象とした BGB-3111-104 試験におけるアジア人及び非アジア人被験者の PK パラメータの比較

Zanubrutinib Dose	**320 mg**	**320 mg**	**20 mg**	**20 mg**
	Asian	**Non-Asian**	**Asian**	**Non-Asian**
N	8	12	8	10
C_{max} (ng/mL)	543 (36.4%)	525 (43.9%)	50.1 (40.2%)	45.6 (43.5%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3459 (29.95%)	3411 (41.62%)	173.8[a] (39.54%)	191.9 (19.77%)
	+ rifampin	**+ rifampin**	**+ itraconazole**	**+ itraconazole**
C_{max} (ng/mL)	40.8 (41.4%)	43.0 (43.1%)	124 (29.2%)	120 (29.5%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	212.9 (38.19%)	293.1 (42.50%)	694.3 (40.33%)	692.7 (24.74%)

Source: BGB-3111-104 CSR Table 14.2.1-1 and BGB-3111-104 CSR Table 14.2.1-2
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}, maximum observed plasma concentration; N, number of subjects; PK, pharmacokinetic.
[a] n = 7.

3.6.5.2. アジア人と非アジア人患者における薬力学（BTK 占有率）の試験内比較

BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-1002 試験に基づいて、アジア人と非アジア人の間の PD データの比較も行うことができる。40～320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の用量で単回投与及び反復投与したときに、PBMC 検体においてほぼ 100%の BTK 占有率が認められることを考慮して、定常状態トラフ値におけるアジア人と非アジア人間の PD データの比較を示す。Table 25 に示すよう

に、定常状態トラフ値では、アジア人と非アジア人間の BTK 占有率は同等であり、160 mg 1 日 2 回の用量において、両人種群の PBMC 検体での中央値は 100%、リンパ節では 97.99%以上であった。

Table 25: BGB-3111-AU-003 及び BGB-3111-1002 試験における定常状態トラフ濃度でのアジア人と非アジア人被験者間の BTK 占有率データの比較

		BGB-3111-AU-003		BGB-3111-1002
PBMC		**Non-Asian**	**Asian**	**Asian**
160 mg twice a day	N	16	1	6
	Range	88.11%-100%	-	90.00%-100%
	Mean	98.79%	100%	97.33%
	Median	100%	100%	100%
320 mg once a day	N	11	3	7
	Range	92.42%-100%	92.67%-100%	88%-100%
	Mean	99.26%	97.56%	97%
	Median	100%	100%	100%
Lymph nodes		**Non-Asian**	**Asian**	NA[a]
160 mg twice a day	N	16	1	
	Range	86.29-100%	97.99%	
	Mean	98.37%	97.99%	
	Median	100%	97.99%	
320 mg once a day	N	10	4	
	Range	82.35%-100%	88.13%-100%	
	Mean	92.47%	93.70%	
	Median	91.58%	93.34%	

Source: M2.7.2_Table 2.7.2.22, BGB-3111-AU-003 CSR, and BGB-3111-1002 CSR
Abbreviations: BTK, Bruton tyrosine kinase; N, number of patients; NA, not applicable; PBMC, peripheral blood mononuclear cell.
[a] Lymph node samples were collected only in BGB-3111-AU-003.

要約すると、高感度の CYP3A 基質では予想されたとおり、被験者におけるザヌブルチニブの PK は被験者間及び試験間で大きな変動を示し、試験間での比較が困難であった。しかし、その変動を組み入れた、B 細胞性腫瘍及び健康被験者を対象とした 9 試験の被験者 632 例のポピュレーション PK 解析では、人種はザヌブルチニブの曝露量に顕著な影響を及ぼさないことが示されている。これは、アジア人及び非アジア人の被験者と健康被験者間のインテンシブ PK データを比較したところ、2 つの人種群間で顕著な PK の差が認められなかったことと一致している。重要なことは、PBMC 検体及びリンパ節における BTK 占有率によるザヌブルチニブの PD が、アジア人と非アジア人被験者間で同等であり、160 mg 1 日 2 回の投与後に両人種群が PBMC における完全な占有率（中

央値 100%）を示したことである。データからは、PK の変動が認められるにもかかわらず、アジア人と非アジア人両者の疾患由来組織において、持続的な標的占有率が達成され得ることが示されている。まとめると、データ全体から、ザヌブルチニブの PK 及び PD には人種間で大きな差がないことが支持される。

3.6.6. 薬物間相互作用：ザヌブルチニブの薬物動態に対する併用薬の影響

肝代謝は、ザヌブルチニブの経口バイオアベイラビリティ及び全身クリアランスの主要な決定因子であり、主な CYP 酵素として CYP3A が、ザヌブルチニブの代謝クリアランスに関与している。ザヌブルチニブの体内動態には取り込みトランスポーターは重要な役割を果たさないと予測されており、これは、ザヌブルチニブは肝取り込みトランスポーター（有機アニオン輸送ポリペプチド［OATP］1B1 及び OATP1B3）及び腎取り込みトランスポーター（有機アニオントランスポーター［OAT］1、OAT3、及び有機カチオントランスポーター［OCT］2）の基質ではないことを示す in vitro 試験の結果と一致している。

ザヌブルチニブは主に CYP3A によって代謝されるため、他の併用薬、特に CYP3A 阻害剤及び誘導剤がザヌブルチニブの PK に DDI を生じる可能性を評価した。ザヌブルチニブと強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）及び強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）との間に相互作用が生じる可能性を BGB-3111-104 試験において評価し、Section 2.10 に要約する。ザヌブルチニブと中程度の CYP3A 誘導剤（リファブチン）の間に相互作用が生じる可能性を BGB-3111-112 試験において評価し、Section 2.15 に要約する。B 細胞リンパ腫患者に、中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール及びジルチアゼム）、並びに強い CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン及びボリコナゾール）とザヌブルチニブを併用投与したときの、定常状態のザヌブルチニブ曝露量に対する潜在的な DDI を BGB-3111-113 試験において評価し、Section 2.16 に要約する。更に、いくつかの規制ガイダンス文書（EMA 2018 及び FDA 2018）に準じて PBPK モデルを開発し、中程度の及び弱い CYP3A 阻害剤、並びに CYP3A 誘導剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を予測するために使用した（Zanubrutinib PBPK Report BGB-3111-CP-001）。

ザヌブルチニブの PBPK モデルは、ザヌブルチニブの物理化学的特性、ヒト肝ミクロソームによる CYP3A の in vitro データ、臨床データで得られたヒトの PK パラメータ、及びポピュレーションベースの ADME シミュレータ（version 16、Simcyp、Sheffield、英国）を用いたヒトの ADME データを使用して構築された。被験者に PK 変動が認められたにもかかわらず、本モデルは、健康被験者にザヌブルチニブ 20、80、160、及び 320 mg を単回経口投与したとき（BGB-3111-104 試験、BGB-3111-106 試験、BGB-3111-107 試験、及び BGB-3111-108 試験）、並びに B 細胞性腫瘍患者に 40、80、160、320 mg を 1 日 1 回及び 160 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき（BGB-3111-AU-003 試験）の、血漿中薬物濃度-時間プロファイル及び曝露量を捉えることができた。PK パラメータの予測値／測定値比は、健康被験者を対象とした試験では 0.86～1.69 倍、患者を対象とした試験では

0.74～1.32 倍であり、いずれも測定データの許容基準の範囲内（2 倍未満以内）であった（BGB-3111-CP-001）。

モデルの検証は、BGB-3111-104 試験及び BGB-3111-108 試験の臨床 DDI 試験 2 試験から得られたデータに基づいて行った。ザヌブルチニブを強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）又は強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）と併用投与したとき、臨床 DDI データとモデルシミュレーションによるザヌブルチニブの AUC 及び C_{max} の倍率変化は、良好に一致していた。DDI 作用物質としてのザヌブルチニブについては、PBPK から予測されるザヌブルチニブとの併用によるミダゾラムの C_{max} と AUC の平均比は、測定値の 2 倍未満であった（BGB-3111-108 試験）。Simcyp ソフトウェアの薬剤ライブラリを用いて、基質又は作用物質としてのザヌブルチニブの様々な DDI シナリオを予測するため、構築されたザヌブルチニブ PBPK モデルを使用した。モデルの適格性確認、モデルの検証及びシミュレーションを含む PBPK モデルの全面的な開発については、ザヌブルチニブ PBPK 報告書に詳述した（BGB-3111-CP-001）。

3.6.6.1. ザヌブルチニブの薬物動態に対する CYP3A 阻害剤の作用

BGB-3111-104 試験の結果より、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 4 日間）を併用投与すると、ザヌブルチニブ曝露量は $AUC_{0-\infty}$については 3.8 倍、C_{max} については 2.6 倍に増加したことが示されている。

BGB-3111-113 試験の結果より、減量した用量のザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回を、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール（400 mg 1 日 1 回を 7 日間）及びジルチアゼム（180 mg 1 日 1 回を 7 日間）と併用投与すると、B 細胞リンパ腫患者におけるザヌブルチニブの曝露量は、用量で補正した AUC_{0-24h} がそれぞれ 1.88 倍及び 1.62 倍、用量で補正した C_{max} がそれぞれ 1.81 倍及び 1.62 倍に増加したことが示された。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回を強い CYP3A 阻害剤であるボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回を 7 日間）及びクラリスロマイシン（250 mg 1 日 2 回を 7 日間）と併用投与すると、患者におけるザヌブルチニブ曝露量は、用量で補正した AUC_{0-24h} がそれぞれ 3.30 倍及び 1.92 倍、用量で補正した C_{max} がそれぞれ 3.29 倍及び 2.01 倍に増加した。

中程度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン、フルコナゾール、ジルチアゼムなど）、並びに弱い CYP3A 阻害剤（フルボキサミン、シクロスポリン、シメチジンなど）との併用が、ザヌブルチニブの曝露量に及ぼす影響を予測するために、ザヌブルチニブの PBPK モデルを開発した。Table 26 に示すように、PBPK シミュレーションより、中程度の CYP3A 阻害剤を反復併用投与すると、ザヌブルチニブの定常状態の C_{max} 及び AUC が約 2 倍に増加することが示唆された。弱い阻害剤では、曝露量の増加は 1.5 倍未満であった。

B 細胞性腫瘍患者に 320 mg 1 日 1 回（最高用量）を超えるザヌブルチニブを投与した臨床経験がないことから、患者が強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は 80 mg 1 日 1 回（320 mg に対して 4 倍の

マージン）、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合は 80 mg 1 日 2 回（320 mg に対して 2 倍のマージン）に減量することが推奨される。

Table 26: ザヌブルチニブの曝露量に対する CYP3A 阻害剤の作用及び PBPK から予測される作用

Coadministered CYP3A Inhibitor	Type	AUC Ratio	C_{max} Ratio
		Observed	
Itraconazole (200 mg once daily)[a]	Strong	3.78	2.57
Fluconazole (400 mg once daily)[b]	Moderate	1.88	1.81
Diltiazem (180 mg once daily)[b]	Moderate	1.62	1.62
Voriconazole (200 mg twice daily)[b]	Strong	3.30	3.29
Clarithromycin (250 mg twice daily)[b]	Strong	1.92	2.01
		Predicted[c]	
Ritonavir (100 mg twice a day)	Strong	8.32	6.68
Erythromycin (500 mg four times daily)	Moderate	4.17	3.84
Fluvoxamine (50 mg once a day)	Mild	1.09	1.12
Cyclosporine (200 mg once a day)	Mild	1.11	1.19
Cimetidine (400 mg twice a day)	Mild	1.00	1.00

Source: Zanubrutinib PBPK Report BGB-3111-CP-001 Table A, BGB-3111-104 CSR Table 11, BGB-3111-113 CSR Table 13
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$, area under the plasma concentration-time curve from 0-24 hour; $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{tau}, area under the plasma concentration-time curve over dosing interval; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CYP, cytochrome P450; PBPK, physiologically based pharmacokinetics.
[a] The assessment was conducted in healthy volunteers using C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$ following single dose of zanubrutinib
[b] The assessment was conducted in patients with B-cell lymphoma using dose normalized steady state C_{max} and $AUC_{0\text{-}24}$ following multiple doses of zanubrutinib.
[c] CYP modulators were administered from Day 1 to Day 14, and zanubrutinib 160 mg twice a day was dosed from Day 7 to Day 14. Steady state Cmax and AUCtau of zanubrutinib on Day 14 were simulated with and without.

3.6.6.2. ザヌブルチニブの薬物動態に対する CYP3A 誘導剤の作用

BGB-3111-104 試験の結果より、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 8 日間）を併用投与すると、健康被験者におけるザヌブルチニブ曝露量は $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$については約 93%、C_{max} については約 92%減少したことが示されている。この結果は、$AUC_{0\text{-}t}$ は 14.1 分の 1、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 13.5 分の 1、C_{max} は 12.6 分の 1 の減少に相当する。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、ザヌブルチニブ曝露量は $AUC_{0\text{-}\infty}$については 1.8 分の 1、C_{max} については 1.9 分の 1 に減少した（BGB-3111-112 試験）。

ザヌブルチニブの PBPK モデルを用い、カルバマゼピン及びエファビレンツ（強い／中程度の CYP3A 誘導剤）の併用がザヌブルチニブの曝露量に及ぼす作用を予測した。Table 27 に示すよう

に、PBPK シミュレーションより、中程度の CYP3A 誘導剤はザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC を約 2～3 分の 1 に減少させる可能性があることが示唆された。

Table 27: ザヌブルチニブの曝露量に対する CYP3A 誘導剤の作用及び PBPK から予測される作用

Inducer	Type	Zanubrutinib Exposure Change	
		AUC_{tau} Ratio	C_{max} Ratio
		Observed [a]	
Rifampicin (600 mg once a day)	Strong	0.07	0.07
Rifabutin (300 mg once a day)	Moderate	0.56	0.52
		Predicted [b]	
Carbamazepine (400 mg twice a day)	Strong	0.42	0.39
Efavirenz (600 mg once a day)	Moderate	0.40	0.42

Source: Zanubrutinib PBPK Report BGB-3111-CP-001 Table A; BGB-3111-104 CSR Table 9, BGB-3111-112 CSR Table 6
Abbreviations: AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{ss\ 0\text{-}24}$, steady-state AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{tau}, AUC over dosing interval; C_{max}, maximum observed concentration; CYP, cytochrome P450; PBPK, physiologically based pharmacokinetics.
[a] The assessment was conducted in healthy volunteers using C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$ following single dose of zanubrutinib.
[b] CYP inducers were administered from Day 1 to Day 14, and zanubrutinib 160 mg twice a day was dosed from Day 7 to Day 14. Steady-state C_{max} and AUC_{tau} of zanubrutinib on Day 14 were simulated with and without CYP inducers.

強い CYP3A 誘導剤との併用によりザヌブルチニブの曝露量が 10 分の 1 を超えて減少したことを考慮すると、被験者は強い CYP3A 誘導剤を併用しないようにし、他の代替薬を検討することが推奨される。

中程度の CYP3A 誘導剤については、BGB-3111-112 試験のデータに基づき、中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンとザヌブルチニブを併用投与したとき、ザヌブルチニブの全身曝露量（AUC_{inf}）はザヌブルチニブを単剤投与したときと比較して約 2 分の 1 に減少した。したがって、患者は中程度の CYP3A 誘導剤を避け、他の代替薬を検討することが推奨される。

まとめると、DDI 試験及び PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果に基づき、ザヌブルチニブを CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用投与する場合、以下の用量調節が推奨される。

- 強い CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 1 回に減量する。
- 中程度の CYP3A 阻害剤：80 mg 1 日 2 回に減量する。
- 弱い CYP3A 阻害剤：用量調節は不要である。

- 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：用量調節は不要である。

3.6.6.3. ザヌブルチニブの薬物動態に対する制酸剤の影響

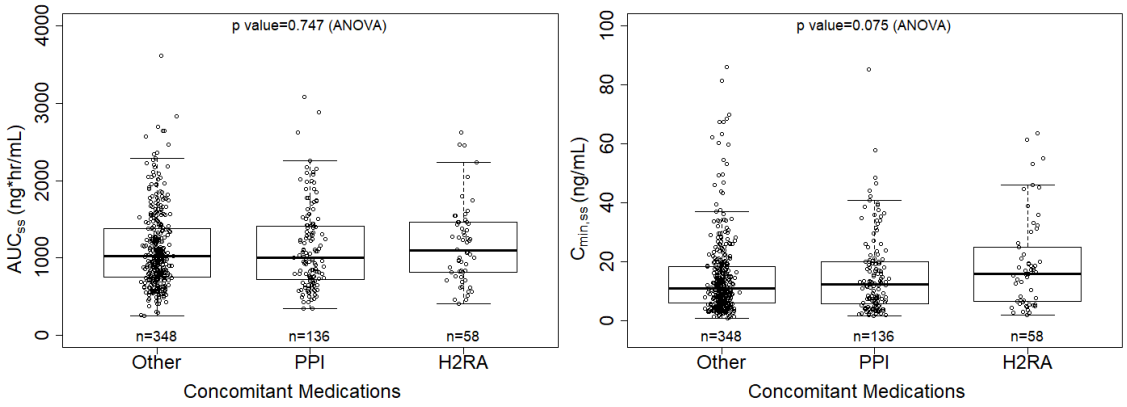
ザヌブルチニブは pH 依存性の溶解性を示すが、pH 1.2 では 0.247 mg/mL、pH 4.5 及び pH 7.4 ではそれぞれ 0.073 mg/mL 及び 0.052 mg/mL と、溶解性は約 3 倍しか変化しない。BGB-3111-302 試験及び BGB-3111-AU-003 試験などの臨床試験では PPI やその他の ARA の使用が認められていることを考慮し、ポピュレーション PK 及び PBPK 解析を用いて、ザヌブルチニブの PK に対する ARA の潜在的な影響を評価した。臨床試験において被験者が使用した ARA は、以下に示す H2RA 及び PPI であった。

- H2RA：シメチジン、ファモチジン、ラフチジン、ニザチジン、及びラニチジン
- PPI：デキスランソプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、及びラベプラゾール

Parrott らの研究（2016）では、PPI などの ARA は胃の pH を約 4.5 に上げることが示されており、これと比べて未投与の個人における典型的な測定値は 1～2 である（Parrott et al 2016、Rasmussen et al 1999）。ザヌブルチニブの PK に対する胃の pH 変化の影響を予測するために、Simcyp の標準的な健康被験者集団（絶食モデル）において胃の pH を 1.5 から 4.5 へ上げることで、ザヌブルチニブの吸収に対する PPI 投与の影響をシミュレーションした。これら 2 つの条件下（胃の pH が 1.5 又は 4.5）での血漿中ザヌブルチニブ濃度を比較した。PBPK シミュレーションは、PPI などの ARA はザヌブルチニブの PK に大きな影響を及ぼさないことを示した。胃の pH 値が 1.5 から 4.5 へ変化すると、胃におけるザヌブルチニブの溶解度の予測値は 0.25 から 0.13 へ低下し、予測される C_{max} 及び AUC の変化は 3%以内であることから、PPI などの ARA がザヌブルチニブの PK に大幅な影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された（Zanubrutinib PBPK Report）。

ポピュレーション PK 解析（Figure 49）から、ARA を併用している被験者におけるザヌブルチニブ曝露量に、これらの薬剤を使用していない被験者と比べて顕著な差は認められなかった。オメプラゾールを単回投与したとき、胃の pH に対するオメプラゾールの影響は 1 時間以内に生じ、最大の影響は 2 時間以内に生じることが複数の試験により示された（Prichard et al 1985）。ザヌブルチニブの PK に対するオメプラゾール（20 mg）の単回投与の影響を、カクテル DDI 試験においても評価した（BGB-3111-108 試験）。その結果、ザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 1032（34.49%）及び 231（48.6%）であったのに対し、オメプラゾールと併用投与した場合は 1073（33.75%）及び 233（40.4%）であった。これらの結果は、ザヌブルチニブの曝露量は ARA に影響されないと予想されることを示す PBPK 及びポピュレーション PK 解析を更に支持している。

Figure 49: プロトンポンプ阻害薬／H_2受容体拮抗薬を服用している被験者とこれらの薬剤を服用していない被験者間のザヌブルチニブの $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} のポピュレーション PK モデルによるシミュレーション



Source: Population PK Report BGB-3111-CP-008 Figure 21
Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC_{ss}, steady-state area under the plasma concentration-time curve; C_{max}, maximum observed plasma concentration; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; H2RA: H_2 receptor antagonist; PK, pharmacokinetic; PPI, proton pump inhibitor.
Note: Other indicates n, No PPI, and n, No H2RA.
The median is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5 × (the upper or lower interquartile range).

3.6.6.4. 薬物間相互作用：併用薬の薬物動態に対するザヌブルチニブの影響

ザヌブルチニブが薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するために一連の in vitro 試験を実施し（Module 2.6.4）、FDA の業界向けガイダンス（Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications［FDA 2017］）に記載される基本的な静的モデルに基づき、潜在的な臨床的関連について各試験の結果を解釈した。これらの試験及びその結果は以下のように要約される。

1. ヒト肝細胞の初代培養から得られたデータ及び R3 値の評価に基づくと、ザヌブルチニブ 160 mg の 1 日 2 回経口投与により、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、及び CYP3A4 が誘導される可能性がある。

2. ザヌブルチニブが、ヒト肝ミクロソームにおける 7 つの主要な薬物代謝 CYP 酵素、すなわち CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び CYP3A に対し可逆的な（直接的な）阻害を引き起こすかを評価した。肝臓及び腸の CYP 酵素の可逆的阻害についての $R_{1,gut}$ 及び R_1 推定値に基づくと、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の経口投与により、臨床的に意義のある濃度で腸の CYP3A 及び肝臓の CYP2C8 が阻害される可能性がある。

3. ヒトの肝ミクロソームデータより、ザヌブルチニブは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A に対しては、時間依存的な CYP 阻害作用を示す可能性は低いことが示されている。

4. 160 mg 1 日 2 回投与による消化管中のザヌブルチニブ濃度の推定値が高いことから、ザヌブルチニブは腸管の排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP を阻害する可能性がある。しかし、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3、並びに腎取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3、及び OCT2 に対しては、臨床的に意味のある阻害は引き起こさないことが予測される。

上述した in vitro 試験によって示されたリスクに基づいて臨床 DDI 試験を実施し、CYP3A の基質（ミダゾラム）、CYP2C9 の基質（ワルファリン）、CYP2C19 の基質（オメプラゾール）、P-gp の基質（ジゴキシン）、及び BCRP の基質（ロスバスタチン）の PK に対する、ヒト被験者におけるザヌブルチニブの臨床 DDI の影響を、カクテルアプローチを用いて評価した（BGB-3111-108 試験）。本試験では、CYP2C8 基質の代わりに CYP2C9 及び CYP2C19 基質を選択した。なぜなら、カクテル試験で使用するバリデーション済みの CYP2C8 プローブ化合物がなく、これら 3 つの CYP アイソザイムの IC_{50} が同等であるからである（CYP2C8 は 4.03 µmol/L、CYP2C9 は 5.69 µmol/L、CYP2C19 は 7.58 µmol/L）。カクテル DDI 試験に使用する CYP2B6 用の感度のよいバリデーション済みのプローブ化合物がないため、PBPK シミュレーションを用いてザヌブルチニブと CYP2B6 及び CYP2C8 基質との相互作用を予測した。

In vitro 試験のデータと一貫して、ザヌブルチニブが他の併用薬との DDI を生じる可能性は低いと考えられる。臨床カクテル DDI 試験の結果、ザヌブルチニブは CYP2C9 酵素及び BCRP の活性には影響を与えなかった。ザヌブルチニブは CYP3A 及び CYP2C19 酵素に対して弱い誘導作用（基質薬物の AUC_{0-t} の 50%未満の低下）を示した。高感度の CYP3A 基質であるミダゾラムをザヌブルチニブと併用投与したとき、AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 47%及び 30%減少した。CYP2C19 基質であるオメプラゾールをザヌブルチニブと併用投与したとき、AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 36%及び 20%減少した。ザヌブルチニブを反復投与すると、ジゴキシン（P-gp の基質）の曝露量は増加し、平均増加は AUC_{0-t} については 11%、C_{max} については 34%であった。

更に、PBPK モデルの検証ステップの後に本モデルを用い、CYP3A、CYP2C8、及び CYP2B6 基質の曝露量に対するザヌブルチニブの作用を予測した（Table 28）。シミュレーションの結果から、ザヌブルチニブの併用が CYP2C8 基質（ロシグリタゾンなど）又は CYP2B6 基質（ブプロピオンなど）の曝露量に与える影響はわずかであるか、全くないことが示されている。レパグリニド及びブプロピオンの AUC 比予測値（ザヌブルチニブ併用対非併用）は、1 に近いと予測されている（Table 28）。CYP2C8 及び CYP3A4 の基質であるレパグリニドについては、ザヌブルチニブを反復投与したとき（Day 1 から Day 10 に 160 mg 1 日 2 回）、ザヌブルチニブによる CYP3A4 誘導及び CYP2C8 阻害の複合効果を考慮すると曝露量が約 23%減少し（Day 10）、CYP2C8 阻害の可能性のみを考慮すると曝露量に対する影響はないことが、シミュレーションより予測された。

Table 28: CYP3A、CYP2C8、及び CYP2B6 の基質と併用した場合の、DDI 作用物質としてのザヌブルチニブの PBPK シミュレーションの要約

Victim	Enzyme	Days	Victim Exposure Change	
			AUC Ratio	C_{max} Ratio
Bupropion	CYP2B6	10	0.96 ↓	0.96 ↓
Repaglinide[a]	CYP2C8/CYP3A4	10	0.77 ↓	0.77 ↓
Repaglinide[a]	CYP2C8	10	1.00	1.00
Rosiglitazone	CYP2C8	10	1.00	1.00

Source: Zanubrutinib PBPK Report BGB-3111-CP-001 Table B
Abbreviations: AUC, area under the plasma concentration-time curve; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CYP, cytochrome P450; DDI, drug-drug interaction; PBPK, physiologically based pharmacokinetics.
Simulated exposures of CYP2C8 substrates (eg, repaglinide and rosiglitazone) and CYP2B6 substrates (eg, bupropion) with or without coadministration of zanubrutinib. There were 10 virtual trials. Each trial included 10 subjects, aged 20 to 50 years and 50% female; geometric mean ratios (with/without perpetrator, zanubrutinib) for AUC and C_{max} were expressed [(substrate +interaction)/substrate].
[a] Since repaglinide is also metabolized by CYP3A, CYP3A induction parameters of zanubrutinib were not incorporated in the model in order to access the inhibitory effect of zanubrutinib on CYP2C8 activity only.

3.7. 用量選択の理論的根拠

WM/LPL 及び CLL/SLL 患者に対しての推奨用法・用量は、160 mg 1 日 2 回投与である。推奨用法・用量である 160 mg 1 日 2 回投与は、PBMC 及び標的組織における一貫した持続的な BTK 占有率、WM 及び CLL/SLL 患者における高い客観的奏効率、並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルを根拠とした。

40、80、160、及び 320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の投与レジメンを用いた BGB-3111-AU-003 試験では、MTD には到達せず、用量漸増パート中に DLT は認められなかった。更に、40 mg から 320 mg までの投与したすべての用量において、PBMC では BTK のほぼ完全な占有が達成された。160 mg 1 日 2 回及び 320 mg 1 日 1 回において、リンパ節組織での BTK 占有率を評価した。160 mg 1 日 2 回の用量において、定常状態トラフ値での BTK 占有率中央値は 100%であったのに対し、320 mg 1 日 1 回投与群では 94%であった。標的組織における阻害を最大化するために、進行中の第 2/3 相臨床試験では 160 mg 1 日 2 回の用量を使用している。有効性及び安全性の臨床試験結果（WM 患者に対する BGB-3111-302 試験、並びに CLL/SLL 患者に対する BGB-3111-304 及び BGB-3111-305 試験）では、患者における有効性の主要なエビデンスが示され、ザヌブルチニブの推奨用法・用量である 160 mg 1 日 2 回が支持された。

現在までに 160 mg 1 日 2 回及び 320 mg 1 日 1 回投与の豊富な経験があり、両投与スケジュールにおいて、低用量のザヌブルチニブと比較して忍容性プロファイルを損なうことなく高い活性が示されている。BGB-3111-AU-003 試験では、160 mg 1 日 2 回の用量と比べて 320 mg 1 日 1 回を投与した被験者数は限られているが、160 mg 1 日 2 回及び 320 mg 1 日 1 回の各投与を受けた被験者（WM 及び CLL/SLL）において、ORR は数値的に同等であった。様々な B 細胞性腫瘍（CLL/SLL、MCL、

WM、及び FL を含む）を有する患者において、検討した 40～320 mg のすべての用量で客観的奏効が認められた。更に、その他の B 細胞性腫瘍に対しても、1 日 1 回及び 1 日 2 回の両レジメンによって高レベルの活性及び客観的奏効が認められた。BGB-3111-AU-003 試験の安全性解析対象集団（WM、CLL/SLL、及びその他の B 細胞性腫瘍患者を含む、BGB-3111-AU-003 CSR を参照）において、2 つのレジメン間の有害事象に顕著な差は認められなかった。2 つのレジメン間で曝露量が重複していることと、R/R MCL 患者における 320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回による客観的奏効及び安全性プロファイルが数値的に同等であることから、2019 年に FDA は、R/R MCL 患者に対する適切な代替開始用量としてザヌブルチニブ 320 mg 1 日 1 回を推奨した（BRUKINSA USPI 2023）。

したがって、追加データから、160 mg 1 日 2 回投与に加え、代替レジメンとして 320 mg 1 日 1 回投与が支持される。320 mg 1 日 1 回投与においても、PBMC 及びリンパ節組織における持続的で著明な BTK 阻害が認められた。1 日総投与量（320 mg）が等しく、PK が線形性であることから、320 mg 1 日 1 回と 160 mg 1 日 2 回の用量間で同等の曝露量/AUC が達成された。E-R 解析より、PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、又は C_{min}）と安全性評価項目（注目すべき有害事象）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、血球減少症、感染症、及び出血などの有害事象との間には、重要な関連性は認められなかった。320 mg 1 日 1 回投与で C_{max} が高値であったことと、有害事象発現率の上昇との関連は認められなかった（Section 3.5.3、3.5.4）。また、E-R 解析より、C_{min} 値と反応（WM における MRR 及び ORR、CLL/SLL における ORR など）間に正の関係性は示されなかった。よって、320 mg 1 日 1 回投与において 160 mg 1 日 2 回投与より低値の C_{min}（トラフ値）が認められたが、ザヌブルチニブの有効性には影響しないと予想される。

ここに要約したデータ全体から、WM 及び CLL/SLL 患者に対して、1 日総投与量 320 mg（160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回）が支持される。この根拠は、PBMC 及び標的組織における一貫した持続的な BTK 占有率、WM 及び CLL/SLL 患者における高い ORR、並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルである。しかし、日本人患者における 320 mg 1 日 1 回投与の用法・用量のデータがなく、日本人と非日本人の間に既知又は新たに特定された PK の差異がないことを考慮すると、WM 及び CLL/SLL の日本人患者に対する申請用法・用量は、160 mg 1 日 2 回投与（患者の状態により適宜減量）とした。

4. 特別な試験

ザヌブルチニブに関する特別な試験は実施されていない。

5. 付録

付録1 ザヌブルチニブ（BGB-3111）の臨床薬理試験の重要点

Therapeutic Dose	160 mg twice a day or 320 mg once a day orally (total daily dose of 320 mg)	
Maximum tolerated dose (MTD)	MTD has not been established in patients. The highest daily dose tested in patients is 320 mg (as either 160 mg twice a day or 320 mg once a day)	
Principal adverse events	Most frequently reported types of Grade 3 or higher adverse events were infections (particularly respiratory infections) and peripheral blood cytopenias	
Maximum dose tested	Single Dose	320 mg (in patients); 480 mg (in healthy subjects)
	Multiple Dose	160 mg twice a day; 320 mg once a day
Exposures achieved at maximum tested dose	Single Dose	Geometric Mean (%CV) C_{max} and $AUC_{0-\infty}$: • 320 mg once a day: 566 (66%) ng/mL and 2538 (48%) ng•h/mL • 480 mg once a day: 406 (31%) ng/mL and 3060 (26%) ng•h/mL
	Multiple Dose	Geometric Mean (%CV) C_{max} and AUC_{0-24h}: • 160 mg twice a day: 299 (56%) ng/mL and 2099 (42%) ng•h/mL. • 320 mg once a day: 533 (55%) ng/mL and 1917 (59%) ng•h/mL
Range of linear PK	40 mg once a day to 320 mg once a day	
Accumulation at steady state	Based on C_{max} or $AUC_{0-12h,}$ ranged from 0.89 to 1.45	
Metabolites	No major active metabolites in circulation. Acrylic acid was the major circulating species identified in human mass balance study and may likely be an impurity from the ^{14}C–zanubrutinib dosing material used in the study.	
Absorption	Absolute bioavailability not determined	
	t_{max}	Approximately 2 hours postdose for zanubrutinib
Distribution	V_z/F	Geometric Mean (%CV): • 160 mg twice a day: 522 (71%) L
	% plasma protein bound	94%
Elimination	Route	Metabolism by CYP3A is the major route. Renal elimination of parent is minimal minor (< 1% of the dose in urine)
	Terminal $t_{1/2}$	2 to 4 hours for zanubrutinib
	CL/F	Geometric Mean (%CV): • 160 mg twice a day: 128 (61%) L/h

Intrinsic Factors	Age	Statistically significant covariate (though not considered clinically meaningful) as indicated in the covariate sensitivity analysis)
	Sex	Not a significant covariate based on population PK analysis
	Race	Not a significant covariate based on population PK analysis
	Hepatic Impairment	No substantial PK difference in patients with mild or moderate hepatic impairment with up to 60% increase in AUC in patients with severe hepatic impairment
	Renal Impairment	Renal clearance contributes minimally to the overall clearance of unchanged zanubrutinib (< 1%)
Extrinsic Factors	Drug Interactions	• Strong CYP3A inhibitor: when coadministered with itraconazole (in healthy volunteers), exposures of zanubrutinib increased approximately 3.8-fold for $AUC_{0-\infty}$ and 2.6-fold for C_{max}. When coadministered with voriconazole and clarithromycin (in patients), exposures of zanubrutinib increased approximately by 3.30-fold and 1.92-fold for dose-normalized AUC_{0-24h} and 3.29-fold and 2.01-fold for dose-normalized C_{max}. • Moderate CYP3A inhibitor: when coadministered with fluconazole and diltiazem (in patients), exposures of zanubrutinib increased approximately by 1.88-fold and 1.62-fold for dose-normalized AUC_{0-24h} and 1.81-fold and 1.62-fold for dose-normalized C_{max}. PBPK simulations predict exposures may increase approximately 2-fold for $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}. • Strong CYP3A inducer: when coadministered with rifampin (healthy volunteers), exposures of zanubrutinib decreased by 13.5-fold for $AUC_{0-\infty}$ and 12.6-fold for C_{max}. • Moderate CYP3A inducer: when coadministered with rifabutin (healthy volunteers), exposures of zanubrutinib decreased by 1.8-fold for $AUC_{0-\infty}$, and 1.9-fold for C_{max}. • PBPK and population PK analysis showed that zanubrutinib exposure in subjects taking concurrent gastric acid reducing agents is not significantly different compared to subjects not taking these agents.
	Food Effects	• Results from Study BGB-3111-103 regarding food effects show that there was a 51% increase in C_{max} and a 12% increase in $AUC_{0-\infty}$ when zanubrutinib was coadministered with low-fat meal. There was no significant increase in exposure when zanubrutinib was coadministered with a high-fat meal.
Expected high clinical exposure scenario	When coadministered with a strong CYP3A inhibitor, exposure increased approximately 3.8-fold for $AUC_{0-\infty}$ and 2.6-fold for C_{max}.	

Abbreviations: %CV, geometric coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}8h}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours; $AUC_{0\text{-}12h}$, AUC from time 0 to 12 hours; $AUC_{0\text{-}24h}$, AUC from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$, AUC from time 0 extrapolated to infinity; CL/F, apparent oral clearance; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CYP, cytochrome P450; PBPK, physiologically based pharmacokinetics; PK, pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$, half-life; t_{max}, time to maximum observed plasma concentration; V_z/F, apparent oral volume of distribution during the terminal phase.

6. 参考文献

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

Chainuvati S, Nafziger A, et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome p450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the “Cooperstown 5+1 cocktail.” Clinical Pharmacol Therapeut. 2003;74(5):437-47.

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.

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

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. 2018; Accessed 25 April 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation_en.pdf

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, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. Blood. 2012; e-letter, published June 4, 2012.

Morley, SK. Alternatives to accuracy and bias metrics based on percentage errors for radiation belt modeling applications. United States: N. p., 2016. A. Web. https://www.osti.gov/biblio/1260362

Parrott NJ, Yu LJ, Takano R, et al. Physiologically based absorption modeling to explore the impact of food and gastric pH changes on the pharmacokinetics of alectinib. AAPS J. 2016;18(6):1464-74.

Prichard PJ, Yeomans ND, Mihaly GW, et al. Omeprazole: A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. Gastroenterology. 1985;88:64-9.

Rasmussen L, Oster-Jørgensen E, Qvist N, Pedersen SA. The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal motility, and gastric emptying rate. Scand J Gastroenterol. 1999;34(7):671-5.

Stopfer P, Glessman T, Hohl K, et al. Pharmacokinetic evaluation of a drug transporter cocktail consisting of digoxin, furosemide, metformin, and rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(3):259-67.

Tariq B, Ou Y, Stern J, et al. A phase 1, open-label, randomized drug-drug interaction study of zanubrutinib with moderate or strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2022 Dec 8;1-10.

US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2010. Accessed March 22, 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and

US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Clinical drug interaction studies — study design, data analysis, and clinical implications. 2017. Accessed April 24, 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-study-design-data-analysis-and-clinical-implications-guidance

US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Physiologically based pharmacokinetic analyses — format and content. 2018. Accessed March 22, 2020. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Physiologically-Based-Pharmacokinetic-Analyses-—Format-and-Content-Guidance-for-Industry.pdf

Wang K, Yao X, Zhang M, et al. Comprehensive PBPK model to predict drug interaction potential of zanubrutinib as a victim or perpetrator. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(5):441-54.

Woyach JA, Furman R, Ta-Ming Liu M, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. N Engl J Med. 2014;370:2286-94.

Wu G, Baraldo M, Furlanut M. Calculating percentage prediction error: A user's note. Pharmacol Res. 1995 Oct;32(4):241-8.