目次

略語一覧 11
1. 背景及び概観 13
1.1. 臨床的有効性の概要の構成 13
1.2. 有効性評価のために実施した試験の概要 14
1.2.1. 本概要に含まれる 5 試験の有効性に関する目的及び評価項目 14
1.2.2. BGB-3111-111 試験 18
1.2.2.1. 概要 18
1.2.2.2. 目的及び有効性に関する評価項目 18
1.2.2.3. 適格性 19
1.2.2.4. 治療 19
1.2.2.5. 疾患反応評価 19
1.2.2.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 20
1.2.2.7. 統計解析 20
1.2.3. BGB-3111-304 試験 21
1.2.3.1. 概要 21
1.2.3.2. 目的及び有効性に関する評価項目 24
1.2.3.3. 適格性 24
1.2.3.4. 治療 25
1.2.3.5. 疾患反応評価 26
1.2.3.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 26
1.2.3.7. 統計解析 27
1.2.4. BGB-3111-305 試験 28
1.2.4.1. 概要 28
1.2.4.2. 目的及び有効性に関する評価項目 28
1.2.4.3. 適格性 29
1.2.4.4. 治療 30
1.2.4.5. 疾患反応評価 30
1.2.4.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析集団 31
1.2.4.7. 統計解析 32
1.2.5. BGB-3111-AU-003 試験 32
1.2.5.1. 概要 32
1.2.5.2. 目的及び有効性に関する評価項目 33
1.2.5.3. 適格性 33
1.2.5.4. 治療 34
1.2.5.5. 疾患反応評価 34
1.2.5.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 34
1.2.5.7. 統計解析 35

1.2.6. BGB-3111-205 試験 35
1.2.6.1. 概要 35
1.2.6.2. 目的及び有効性に関する評価項目 36
1.2.6.3. 適格性 36
1.2.6.4. 治療 36
1.2.6.5. 疾患反応評価 36
1.2.6.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 37
1.2.6.7. 統計解析 37
1.3. 全体的な有効性評価計画 37
2. 個々の試験結果の要約 39
2.1. 有効性試験の一覧 39
2.2. BGB-3111-111 試験（CLL/SLL 患者のみ） 42
2.2.1. CLL/SLL 患者の内訳 42
2.2.2. CLL/SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 42
2.2.3. CLL/SLL 患者の曝露状況 43
2.2.4. CLL/SLL 患者の有効性評価項目の解析 43
2.2.4.1. 主要評価項目：CLL/SLL 患者の独立評価委員会による全奏効率 43
2.2.4.2. 副次評価項目 46
2.2.4.2.1. CLL/SLL 患者の治験責任医師が評価した全奏効率 46
2.2.4.2.2. 一致率 46
2.2.4.2.3. CLL/SLL 患者の奏効期間 46
2.2.4.2.4. CLL/SLL 患者の奏効までの時間 47
2.2.4.2.5. CLL/SLL 患者の無増悪生存期間 48
2.2.4.2.6. CLL/SLL 患者の全生存期間 50
2.3. BGB-3111-304 試験 51
2.3.1. 解析対象集団 51
2.3.1.1. コホート 1 51
2.3.1.2. コホート 2 51
2.3.2. 被験者の内訳 52
2.3.2.1. コホート 1 の被験者の内訳 52
2.3.2.2. コホート 2 の被験者の内訳 53
2.3.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 54
2.3.3.1. 人口統計学的特性 54
2.3.3.1.1. コホート 1 の人口統計学的特性 54
2.3.3.1.2. コホート 2 の人口統計学的特性 54
2.3.3.1.3. 被験者の人口統計学的特性（癌の種類別） 55
2.3.3.2. 病歴 55
2.3.3.2.1. コホート 1 の病歴 55
2.3.3.2.2. コホート 2 の病歴 56

2.3.3.2.3. 被験者の病歴（癌の種類別）.....56
2.3.4. 曝露状況.....56
2.3.5. 有効性評価項目の解析.....57
2.3.5.1. 主要評価項目：コホート 1 での独立評価委員会判定による無増悪生存期間.....57
2.3.5.2. 副次評価項目.....59
2.3.5.2.1. コホート 1/A 群及び B 群.....59
2.3.5.2.1.1. コホート 1：独立評価委員会が評価した全奏効率.....59
2.3.5.2.1.2. コホート 1：治験責任医師が評価した全奏効率.....61
2.3.5.2.1.3. コホート 1：治験責任医師が評価した無増悪生存期間.....62
2.3.5.2.1.4. コホート 1：独立評価委員会が評価した奏効期間.....64
2.3.5.2.1.5. コホート 1：治験責任医師が評価した奏効期間.....65
2.3.5.2.1.6. コホート 1：全生存期間.....65
2.3.5.2.2. コホート 2/C 群.....69
2.3.5.2.2.1. コホート 2：独立評価委員会が評価した全奏効率.....69
2.3.5.2.2.2. コホート 2：治験責任医師が評価した全奏効率.....70
2.3.5.2.2.3. コホート 2：独立評価委員会が評価した無増悪生存期間.....71
2.3.5.2.2.4. コホート 2：治験責任医師が評価した無増悪生存期間.....73
2.3.5.3. 探索的有効性評価.....74
2.3.5.3.1. コホート 2 の全生存期間.....74
2.3.5.4. 有効性評価項目（癌の種類別）.....75
2.4. BGB-3111-305 試験.....76
2.4.1. 解析対象集団.....76
2.4.2. 被験者の内訳.....77
2.4.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性.....78
2.4.3.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....78
2.4.3.1.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（癌の種類別）.....78
2.4.3.2. 治療歴.....78
2.4.3.3. 病歴.....79
2.4.3.3.1. 被験者の病歴（癌の種類別）.....79
2.4.3.4. 抗癌治療歴.....79
2.4.4. 曝露状況.....79
2.4.5. 有効性評価項目の解析.....80
2.4.5.1. 主要評価項目：治験責任医師が評価した全奏効率.....80
2.4.5.2. 副次評価項目.....82
2.4.5.2.1. 独立評価委員会が評価した全奏効率.....82
2.4.5.2.2. 主な副次評価項目：治験責任医師が評価した無増悪生存期間.....84
2.4.5.2.2.1. 治験責任医師が評価した無増悪生存期間の最終解析.....84
2.4.5.2.3. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間.....88
2.4.5.2.3.1. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間の最終解析.....88

2.4.5.2.4. 治験責任医師が評価した奏効期間 91
2.4.5.2.5. 独立中央判定が評価した奏効期間 92
2.4.5.2.6. 全生存期間 93
2.4.5.3. 有効性評価項目（癌の種類別） 95
2.5. BGB-3111-AU-003 試験（CLL/SLL 患者のみ） 97
2.5.1. CLL/SLL 患者の内訳 97
2.5.2. CLL/SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 98
2.5.3. CLL/SLL 患者の曝露状況 99
2.5.4. CLL/SLL 患者の有効性評価項目の解析 99
2.5.4.1. 主要評価項目： CLL/SLL 患者の治験責任医師が評価した全奏効率 99
2.5.4.2. 副次評価項目 100
2.5.4.2.1. CLL/SLL 患者の奏効までの時間 100
2.5.4.2.2. 治験責任医師が評価した奏効期間 100
2.5.4.2.3. CLL/SLL 患者の無増悪生存期 101
2.5.4.2.4. CLL/SLL 患者の全生存期間 101
2.6. BGB-3111-205 試験 102
2.6.1. 被験者の内訳 102
2.6.2. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 102
2.6.3. 曝露状況 103
2.6.4. 有効性評価項目の解析 103
2.6.4.1. 主要評価項目：独立評価委員会が評価した客観的奏効率 103
2.6.4.2. 副次評価項目 103
2.6.4.2.1. 治験責任医師が評価した全奏効率 103
2.6.4.2.2. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間 104
2.6.4.2.3. 独立評価委員会が評価した奏効までの時間 104
2.6.4.2.4. 独立評価委員会が評価した奏効期間 104
2.6.4.3. 探索的評価項目：全生存期間 105
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 106
3.1. 試験集団 106
3.1.1. 被験者の内訳 106
3.1.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 112
3.1.2.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 112
3.1.2.2. 病歴 117
3.1.2.2.1. 全身抗癌治療歴 127
3.1.3. 曝露状況 130
3.2. すべての試験の有効性の結果の比較 135
3.2.1. 総合効果 135
3.2.1.1. 独立評価委員会が評価した総合効果 135
3.2.1.2. 治験責任医師が評価した総合効果 137

3.2.2. 無増悪生存期間 141
3.2.2.1. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間 141
3.2.2.2. 治験責任医師が評価した無増悪生存期間 144
3.2.3. 奏効期間 149
3.2.3.1. 独立評価委員会が評価した奏効期間 149
3.2.3.2. 治験責任医師が評価した奏効期間 152
3.2.4. 全生存期間 157
3.3. 部分集団の結果の比較：del(17p)を有する被験者及び del(17p)又は TP53 を有する被験者 160
3.3.1. 部分集団の無増悪生存期間 160
3.3.1.1. 独立評価委員会が評価した del(17p)を有する被験者の無増悪生存期間 160
3.3.1.2. 独立評価委員会が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の無増悪生存期間 161
3.3.1.3. 治験責任医師が評価した del(17p)を有する被験者の無増悪生存期間 163
3.3.1.4. 治験責任医師が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の無増悪生存期間 165
3.3.2. 部分集団の奏効期間 168
3.3.2.1. 独立評価委員会が評価した del(17p)を有する被験者の奏効期間 168
3.3.2.2. 独立評価委員会が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効期間 169
3.3.2.3. 治験責任医師が評価した del(17p)を有する被験者の奏効期間 169
3.3.2.4. 治験責任医師が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効期間 172
3.3.3. 部分集団の全生存期間 175
3.3.3.1. del(17p)を有する被験者の全生存期間 175
3.3.3.2. del(17p)又は TP53 を有する被験者の全生存期間 179
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 182
4.1. 末梢血単核細胞における BTK 占有率 182
4.1.1. BGB-3111-AU-003 試験 182
4.1.2. BGB-3111-1002 試験 184
4.2. リンパ節における BTK 占有率 184
4.3. 推奨用量の選択 185
5. 効果の持続、耐薬性 188
5.1. 無増悪生存期間 188
5.2. 奏効期間 190
5.3. 全生存期間 192
6. 考察及び結論 194
7. 付録 199
8. 参考文献 200

表目次

Table 1: 本概要に含まれる試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）の有効性に関する目的及び評価項目 15
Table 2: 本概要に含まれる探索的試験（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-205 試験）の有効性に関する目的及び評価項目 17
Table 3: 本概要に含まれる CLL/SLL 患者の試験 40
Table 4: 独立評価委員会による疾患反応の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 44
Table 5: 治験責任医師による疾患反応の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 46
Table 6: 独立評価委員会による奏効期間の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 47
Table 7: 独立評価委員会による奏効までの時間- CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 48
Table 8: 独立評価委員会による無増悪生存期間の解析-CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 49
Table 9: 全生存期間の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者） 50
Table 10: 解析対象集団 52
Table 11: BGB-3111-304 試験のコホート 1：独立評価委員会が評価した無増悪生存期間（ITT 解析対象集団） 58
Table 12: コホート 1 の独立評価委員会による疾患反応の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 60
Table 13: コホート 1 の治験責任医師による疾患反応の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 61
Table 14: コホート 1 の治験責任医師による無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 62
Table 15: コホート 1 の独立評価委員会による奏効期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 64
Table 16: コホート 1 の全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 66
Table 17: コホート 1 の全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 67
Table 18: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による疾患反応の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団） 69
Table 19: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による疾患反応の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団） 70
Table 20: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による無増悪生存期間の解析（中央検査で del(17p)ありの被験者を含む安全性解析対象集団） 71
Table 21: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による無増悪生存期間の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団） 73
Table 22: ザヌブルチニブ群の全生存期間の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団） 75
Table 23: 解析対象集団（Intent-to-Treat 解析対象集団） 77
Table 24: BGB-3111-305 試験：治験責任医師による疾患反応の ORR 最終解析（Intent-to-Treat 解析対象集団） 81

Table 25: BGB-3111-305 試験：独立中央判定による疾患反応の最終解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）.....83
Table 26: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）.....85
Table 27: 独立中央判定による無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）.....89
Table 28: 全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）.....94
Table 29: 被験者の内訳及び中止の理由（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....108
Table 30: 被験者の内訳及び中止の理由（ザヌブルチニブの R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....110
Table 31: 人口統計学的特性及びベースライン特性（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....113
Table 32: 人口統計学的特性及びベースライン特性（ザヌブルチニブの R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....115
Table 33: 疾患特性（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....118
Table 34: 疾患特性（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....123
Table 35: 全身抗癌治療歴（R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）.....128
Table 36: 治験薬曝露の要約（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（安全性解析対象集団）.....131
Table 37: 治験薬曝露の要約（ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者）（安全性解析対象集団）.....133
Table 38: 独立中央判定による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....136
Table 39: 治験責任医師の評価による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....139
Table 40: 治験責任医師の評価による疾患反応の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....140
Table 41: 独立中央判定による無増悪生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....142
Table 42: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）146
Table 43: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....148
Table 44: 独立中央判定による奏効期間（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....151
Table 45: 治験責任医師の評価による奏効期間（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....154
Table 46: 治験責任医師の評価による奏効期間（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....155
Table 47: 全生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....158

Table 48: 全生存期間の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....159
Table 49: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....164
Table 50: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....167
Table 51: 治験責任医師の評価による奏効期間（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....171
Table 52: 治験責任医師の評価による奏効期間（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....174
Table 53: 全生存期間の解析（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....177
Table 54: 全生存期間の解析（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）.....180

図目次

Figure 1: BGB-3111-304 試験の試験概略図（計画）....23
Figure 2: 投与期間と独立評価委員会による反応を表すスイムレーン図- CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）....44
Figure 3: リンパ球数中央値の経時的推移 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）....45
Figure 4: 独立評価委員会による最良総合効果別にみた標的病変 SPD のベースラインからの最良変化率を示したウォーターフォール図 - CLL/SLL（ベースライン時に標的病変が認められ Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）....45
Figure 5: 独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線-CLL/SLL Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者....49
Figure 6: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線-CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）....50
Figure 7: BGB-3111-304 試験のコホート 1：独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....59
Figure 8: コホート 1 の治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....63
Figure 9: コホート 1 の独立評価委員会による全奏効期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....65
Figure 10: コホート 1 の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）...67
Figure 11: コホート 1 の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）...68
Figure 12: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（del(17p)あり被験者の安全性解析対象集団）....72
Figure 13: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）....74
Figure 14: コホート 1 の独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（BGB-3111-304 試験）（Intent-to-Treat 解析対象集団）....76
Figure 15: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....86
Figure 16: Del 17P 又は TP53 変異を有する被験者の治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....87
Figure 17: 独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....90
Figure 18: Del 17P 又は TP53 変異を有する被験者の独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）....91
Figure 19: 全生存期間のカプラン・マイヤー解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）....95
Figure 20: 独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（BGB-3111-305 試験）（Intent-to-Treat 解析対象集団）....97
Figure 21: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線 ：ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）....149
Figure 22: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）....156

Figure 23: 治験責任医師の評価による部分奏効以上の奏効率のフォレストプロット（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 156
Figure 24: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 160
Figure 25: del(17p)又は TP53 を有する被験者について、独立中央判定が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（新しい抗癌治療により打ち切り）：BGB-3111-305 試験 162
Figure 26: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 165
Figure 27: del(17p)又は TP53 を有する被験者に関する、治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（新しい抗癌治療により打ち切り）（BGB-3111-305 試験） 166
Figure 28: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 168
Figure 29: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 172
Figure 30: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 175
Figure 31: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 178
Figure 32: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団） 181
Figure 33: 末梢血単核細胞における BTK 占有率（パート 1）、BGB-3111-AU-003 試験 183
Figure 34: 末梢血単核細胞における BTK 占有率（パート 2）、BGB-3111-AU-003 試験 183
Figure 35: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブの 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与を単回及び複数回行ったときの PBMC 検体における BTK 占有率、BGB-3111-1002 試験 184
Figure 36: リンパ節における BTK 占有率、BGB-3111-AU-003 試験 185

略語一覧

略語	定義
BGB-3111	ザヌブルチニブ／Zanubrutinib（BRUKINSA®）
B+R	ベンダムスチン+リツキシマブ
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	信頼区間
CLL	慢性リンパ性白血病
CR	完全奏効
CRi	不完全な骨髄回復を伴う完全奏効
CT	コンピュータ断層撮影
DOR	奏効期間
ECOG	米国東部癌共同研究グループ
ECOG PS	ECOG パフォーマンスステータス
ESMO	欧州臨床腫瘍学会
FL	濾胞性リンパ腫
IGHV	免疫グロブリン重鎖可変領域
IRC	独立評価委員会
ITT	Intent-to-treat
IWCLL	International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia（慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会）
MRI	磁気共鳴画像
MCL	マントル細胞リンパ腫
MZL	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（全米総合癌センターネットワーク）
nPR	結節性部分奏効
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PD	疾患進行
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PR-L	リンパ球増加症を伴う部分奏効

略語	定義
R/R	再発又は難治性
SCE	Summary of Clinical Efficacy、臨床的有効性の概要
SLL	小リンパ球性リンパ腫
TN	未治療
WM	Waldenström’s Macroglobulinemia、原発性マクログロブリン血症

1. 背景及び概観

1.1. 臨床的有効性の概要の構成

本臨床的有効性の概要（SCE）には、慢性リンパ性白血病（CLL）（小リンパ球性リンパ腫［SLL］を含む）（本文書では CLL/SLL と記載）の患者を対象とした以下の 5 試験の有効性データが含まれている。

- 日本の B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験（BGB-3111-111 試験）。未治療（TN）及び再発又は難治性（R/R）CLL/SLL 患者のデータのみを本概要に組み入れた。
- 17p 欠失（del(17p)）のない TN CLL/SLL 患者でザヌブルチニブとベンダムスチン+リツキシマブ（B+R）の有効性を比較評価し（A 群及び B 群、コホート 1）、del(17p)ありの患者でザヌブルチニブの有効性を評価する（C 群）、海外第 3 相検証的試験（BGB-3111-304 試験）
- R/R CLL/SLL 患者でザヌブルチニブ（A 群）とイブルチニブ（B 群）の有効性を比較評価する、海外第 3 相検証的試験（BGB-3111-305 試験）
- B 細胞性腫瘍患者を対象とした用量漸増及び拡大試験である探索的なグローバル第 1/2 相試験（BGB-3111-AU-003 試験）。この試験については、TN 及び R/R の CLL/SLL 患者のデータのみを本概要に組み入れた。
- 中国人 R/R CLL/SLL 患者を対象とした単一群非盲検試験である探索的な第 2 相試験（BGB-3111-205 試験）

本概要は以下のように構成されている。

- 本概要で提示する 5 試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、及び BGB-3111-205 試験）の説明（試験目的、主な組入れ基準、治験薬投与スケジュール、有効性評価項目、有効性評価方法、解析対象集団など）を Section 1.2 に示す。
- 5 試験の目的と主な有効性評価項目の説明を Section 1.2.1 に要約する。主要目的と主な副次目的を試験別にそれぞれ Section 1.2.2.2（BGB-3111-111 試験）、Section 1.2.3.2（BGB-3111-304 試験）、Section 1.2.4.2（BGB-3111-305 試験）、Section 1.2.5.2（BGB-3111-AU-003 試験）、及び Section 1.2.6.2（BGB-3111-205 試験）に示す。
- 本概要の有効性評価計画について Section 1.3 で説明する。
- 個々の試験のそれぞれの治験総括報告書に基づくデータを Section 2.2～Section 2.6 に要約する。

- 5 試験の結果の比較と分析を Section 3 に示す。可能であれば、BGB-3111-111 試験（TN CLL/SLL 患者）、BGB-3111-304 試験（A、B、C 群）、及び BGB-3111-305 試験（A、B 群）のデータ表を横並びに示す。更に、Section 3 全体を通して、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、及び BGB-3111-205 試験でザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者と、グループとして集計された R/R CLL/SLL 患者の有効性データを表形式で横並びに示す。
- ザヌブルチニブの推奨用量に関連する臨床情報を Section 4 に示す。
- 有効性の持続性及び／又は忍容性又は耐性の発現に関する評価を Section 5 に示す。
- 本概要で提示した結果と主な有効性評価項目の説明を主要な結論と共に Section 6 に示す。

1.2. 有効性評価のために実施した試験の概要

1.2.1. 本概要に含まれる 5 試験の有効性に関する目的及び評価項目

ザヌブルチニブは、CLL/SLL の成人患者の治療に用いるために評価されている BTK 阻害薬である。本概要に含まれる、申請効能・効果の裏付けを目的とした 5 試験の有効性に関する目的及び評価項目の要約を、BGB-3111-111 試験（CLL/SLL 患者のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験については Table 1 に、探索的試験である BGB-3111-AU-003 試験（CLL/SLL 患者のみ）及び BGB-3111-205 試験については Table 2 にそれぞれ示す。

注意すべき点として、Table 1 及び Table 2 に示すように、全奏効率の定義は 5 件の試験の間で異なる。Section 2 に示す全奏効率の結果は、各試験の治験実施計画書／統計解析計画書（SAP）で使用されている定義に基づいている。Section 3 で奏効率を試験間で比較する際は、すべての試験の全奏効率を、部分奏効（PR）以上の奏効率、及びリンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）以上の奏効率の両方で解析した。

独立評価委員会（IRC）と独立中央判定は同義でありこれらの用語は相互に置き換え可能である。本概要では、記載の一貫性を担保するために、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-205 試験の治験総括報告書の IRC 並びに BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の治験総括報告書の独立中央判定について、全体を通して IRC を用いる。

Table 1: 本概要に含まれる試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験）の有効性に関する目的及び評価項目

BGB-3111-111 (Amendment 4.0)		**BGB-3111-304 (Amendment 4.0)**		**BGB-3111-305 (Amendment 3.0)**	
Objectives	**Endpoints[a]**	**Objectives**	**Endpoints[a,b]**	**Objectives**	**Endpoints[a,b]**
Primary (CLL/SLL only)		**Primary**		**Primary**	
To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by the ORR determined by the IRC	ORR (PR-L or better for CLL, PR or better for SLL) by the IRC	To compare efficacy between treatment groups in Cohort 1 (patients without del(17p), zanubrutinib vs bendamustine plus rituximab), as measured by PFS determined by the IRC	PFS by the IRC in Cohort 1	To compare the efficacy of zanubrutinib versus ibrutinib, as measured by ORR determined by the investigator assessment	ORR (CR/CRi + nPR + PR) by the investigator
Secondary (CLL/SLL only)		**Secondary**		**Secondary**	
To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by the rate of CR determined by the IRC To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by PFS, DOR, and TTR determined by the IRC To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by the ORR determined by the investigator To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by OS	Rate of CR and CRi for CLL assessed by the IRC Rates of CR for SLL assessed by the IRC Rate of PR or better for CLL assessed by the IRC PFS by the IRC DOR by the IRC TTR by the IRC ORR by the investigator OS	To compare efficacy of Arms A and B in Cohort 1	ORR (PR-L or better) by the IRC and investigator OS DOR by the IRC and investigator PFS by the investigator PROs[c]	To compare the efficacy of zanubrutinib versus ibrutinib	PFS by the investigator (key secondary) PFS by the IRC ORR by the IRC DOR by the IRC and investigator Time to treatment failure OS Rate of PR-L or higher by the IRC and investigator PROs[c]
		To evaluate efficacy in Cohort 2 (patients with del(17p)) for Arm C	ORR by the IRC and investigator PFS by the IRC and investigator DOR by the IRC and investigator		

BGB-3111-111 (Amendment 4.0)		BGB-3111-304 (Amendment 4.0)		BGB-3111-305 (Amendment 3.0)	
Objectives	**Endpoints[a]**	**Objectives**	**Endpoints[a,b]**	**Objectives**	**Endpoints[a,b]**
Exploratory		**Exploratory**		**Exploratory**	
NA	NA	Additional efficacy analyses	PFS2[d] (for Arms A, B, and C) by the investigator Clinical outcomes (eg, PFS, ORR, DOR, OS), correlated with baseline prognostic and predictive markers[e] OS in pooled Cohort 1/1a OS in Cohort 2 (Arm C) PROs in pooled Cohort 1/1a[c] PROs in Cohort 2 (Arm C)[c]	Additional efficacy analyses	Correlation between clinical outcomes (eg, ORR, PFS, DOR, OS) and the prognostic and predictive biomarkers[e] MRD negativity rate Self-administered Activity and QoL questionnaire

Source: BGB-3111-111 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan Version 2.0; BGB-3111-304 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan, Version 1.0; BGB 3111-305 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan, BGB-3111-305 SAP (Europe) 12MAR2021

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; CR, complete response; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; DOR, duration of response; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IRC, Independent Review Committee; IGHV; immunoglobulin variable region heavy chain; IWCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; MRD; minimal residual disease; NA, not applicable; NHL, non-Hodgkin lymphoma; nPR, nodular partial response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis, PRO, patient-reported outcomes; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL, quality of life; R/R, relapsed or refractory; SCE, summary of clinical efficacy; SLL, small lymphocytic lymphoma; TTR, time to response

Note: objectives and endpoints for Study BGB-3111-304 Cohort 1a/Arm D are not included in the table due to immaturity of the data.

[a] For Study BGB-3111-304 and Study BGB-3111-305, the primary and most secondary endpoints were assessed per the modified 2008 IWCLL guidelines (Hallek et al 2008)) with modification for treatment-related lymphocytosis (Hallek et al 2012; Cheson et al 2012) for CLL, and per Lugano Classification for NHL (Cheson et al 2014) for patients with SLL. For Study BGB-3111-111, the response criteria for CLL was updated to modified 2018 IWCLL guidelines (Hallek et al 2018) with modification for treatment-related lymphocytosis (Hallek et al 2012; Cheson et al 2012).

[b] For Study BGB-3111-304 and Study BGB-3111-305, IRC refers to the independent central review in the clinical study reports.

[c] Patient-reported outcomes (PROs) as measured by the EORTC EQ-5D-5L and QLQ-C30 questionnaires. PROs are discussed in the individual clinical study reports and are not summarized in this SCE.

[d] Progression-free survival 2 (PFS2) defined as the time from randomization to the date of progression on the next line of therapy subsequent to the study treatment.

[e] Prognostic and predictive markers may include deletion 11q22-23, mutation status of IGHV, pathogenic TP53 variant, β -2 microglobulin level, deletion 13q14, trisomy 12, and others.

Table 2:　本概要に含まれる探索的試験（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-205 試験）の有効性に関する目的及び評価項目

Study BGB-3111-AU-003 (Amendment 7/Version 8)		Study BGB-3111-205 (Amendment 2.0)	
Objectives	**Endpoints[a]**	**Objectives**	**Endpoints[b]**
Primary (CLL/SLL only)		**Primary**	
To assess preliminary antitumor activity of zanubrutinib	ORR (PR-L or better) by the investigator	To evaluate the efficacy of zanubrutinib 160 mg PO BID in R/R CLL/SLL	ORR (PR-L or better) by the IRC
Secondary (CLL/SLL only)		**Secondary**	
To assess preliminary antitumor activity of zanubrutinib	Rate of PR or better Complete response rate MRD clearance rate PFS OS TTR DOR	To evaluate efficacy of zanubrutinib	PFS by the IRC DOR by the IRC TTR by the IRC ORR by the investigator
Exploratory		**Exploratory**	
To explore the relationship between clinical response to zanubrutinib and both clinical factors and biomarkers.	Correlation of clinical response with established prognostic and biological markers for CLL	To evaluate efficacy of zanubrutinib	OS

Source: BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan, Version 1.0 (Section 9.7.1.1.3.1), and BGB-3111-205 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan, Version 1.0.
Abbreviations: BID, twice daily; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; MRD, minimal residual disease; NHL, non-Hodgkin lymphoma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PO, by mouth; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis, R/R, relapsed/refractory; SLL, small lymphocytic lymphoma; TTR, time to response
[a] For Study BGB-3111-AU-003, the primary and most secondary efficacy endpoints were assessed using the "modified" 2008 IWCLL guidelines (Hallek et al 2008) with modification for treatment-related lymphocytosis (Cheson et al 2012) for patients with CLL and per Lugano Classification for NHL (Cheson et al 2014) for patients with SLL.
[b] For Study BGB-3111-205, primary and secondary endpoints were assessed per modified IWCLL Guidelines (Hallek et al 2008; Hallek et al 2012; Hallek et al 2013) for patients with CLL and per Lugano classification for NHL (Cheson et al 2014) for patients with SLL.

1.2.2. BGB-3111-111 試験

1.2.2.1. 概要

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 パートで構成された。パート 1 では、R/R 成熟 B 細胞性腫瘍患者 6 例が試験に登録され、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態（PK）が検討された。パート 2 では、被験者 47 例が試験に登録され、R/R マントル細胞リンパ腫（MCL）、TN CLL/SLL、R/R CLL/SLL、及び TN 又は R/R 原発性マクログロブリン血症（WM）の 4 つの疾患別コホートにおいてザヌブルチニブの有効性、安全性、忍容性、及び PK が検討された。CLL/SLL 患者については計 17 例が本試験に登録された。これらの被験者のデータが本概要で提示されている。

本試験パート 2 への登録は、パート 1 でザヌブルチニブの安全性及び忍容性が確認された後に開始された。パート 2 では、被験者は 4 つの疾患別コホートのいずれかに登録された。パート 2 にのみ、TN 及び R/R CLL/SLL 患者が組み入れられた。

本試験では、35 日のスクリーニング期間の後に連日投与を開始し、疾患進行、忍容不能、又はその他の理由まで治療を継続した。被験者の安全性は、治験薬の最終投与から最長 30 日後までモニタリングした。治験治療を中止したすべての被験者で治験参加を継続し、その後、長期追跡調査を開始した。疾患進行が確定された被験者については、電話又は対面で生存状況及びリンパ腫に対する後続治療を追跡調査した。疾患進行が確定されていない被験者は、治療段階の評価スケジュールに従い、適応に応じたすべての腫瘍効果判定を、疾患進行の確定、新たな抗癌治療の開始、同意の撤回、追跡不能、死亡、又は治験の終了のいずれか最も早い時点まで実施した。

治験計画は、BGB-3111-111 治験総括報告書（CSR）Section 9 に記載されている。

1.2.2.2. 目的及び有効性に関する評価項目

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と忍容性を決定すること、並びにザヌブルチニブ 160 mg を経口単回投与及びザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口反復投与したときの薬物動態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、ザヌブルチニブの薬力学を評価すること、及び有効性を評価することであった。パート 2 の主要目的は、特定の成熟 B 細胞性腫瘍を有する被験者において、IRC 判定による全奏効率（ORR）に基づいて、ザヌブルチニブの有効性を評価することであった。パート 2 の副次目的は、追加解析によりザヌブルチニブの有効性を評価することであった。CLL/SLL 患者に固有のすべての有効性に関する目的及び評価項目は、Section 1.2.1 に記載されている。

本試験の有効性に関する目的及び評価項目全体は、BGB-3111-111 CSR のそれぞれ Section 8 及び Section 9.7.1.2 に記載されている。

本概要で提示されているのは CLL/SLL 患者のデータのみである。パート 2 の被験者の主要な有効性評価項目は、CLL 患者では PR-L 以上、SLL 患者では PR 以上の奏効率と定義された IRC 判定による全奏効率であった。CLL/SLL の疾患反応評価基準は、Section 1.2.2.5 で規定されている。

1.2.2.3. 適格性

CLL/SLL、MCL、WM、辺縁帯リンパ腫（MZL）、又は濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかの確定診断を受け、BGB-3111-111 CSR Section 9.3.1 で規定された基準を満たし、ECOG パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0～2 で、十分な臓器機能を持つ 20 歳以上の男性及び女性の日本人患者。自家幹細胞移植の後に再発した患者は、移植から 3 カ月以上が経過していれば適格とした。

中枢神経系病変を持つ患者、過去に BTK 阻害薬を投与された患者、過去に同種幹細胞移植を受けた患者、臨床的に重大な心疾患、重症又は消耗性の肺疾患、重症の出血性疾患、全身療法を必要とする活動性感染症、HIV、活動性 B 型又は C 型肝炎を有する患者、過去 6 カ月以内に頭蓋内出血又は脳卒中を起こした患者、又は治験薬の初回投与から 4 週間以内に大手術を受けた、若しくは生物学的製剤及び/又は免疫学的製剤の投与を受けた患者は本試験から除外された。

適格性基準の全一覧は、BGB-3111-111 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.2.4. 治療

BGB-3111-111 試験のパート 2 の被験者は、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた。治療は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、追跡不能、治験終了、治験責任医師の判断、治験依頼者による治験終了のいずれか最も早い時点まで継続された。

ザヌブルチニブによる治療に関する説明と、用量減量、中断、又は中止のガイドラインは、BGB-3111-111 CSR Section 9.4 に記載されている。

1.2.2.5. 疾患反応評価

CLL/SLL 患者の疾患反応は、CLL 患者については 2018 年度版慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（IWCLL）ガイドライン（Hallek et al 2018）に治療関連リンパ球増加症に関する改訂（Cheson et al 2012）を加えた改訂版、SLL 患者については NHL の Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従って評価した（BGB-3111-111 CSR Section 9.5.1.1）。

本試験中に実施した CLL/SLL 状態の評価には、疾患関連の全身症状、リンパ節、肝臓、及び脾臓の理学的検査、全血球計算、骨髄検査、造影剤を使用した頚部（必要に応じて）、胸部、腹部、及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン［造影剤を用いた CT が禁忌である被験者については、頚部、腹部、骨盤の磁気共鳴画像診断（MRI）及び胸部の非造影 CT］が含まれた。

CT スキャンは、スクリーニング時、及び初回投与日以降 1 年間は約 3 サイクルごとに実施し、その後は約 6 サイクルごとに、疾患進行（治験治療を中止した被験者を含む）、新しい抗癌治療の開始、同意の撤回、追跡不能、死亡、又は治験の終了のいずれか最も早い時点まで実施した。

1.2.2.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で、計 53 例（パート 1 に 6 例、パート 2 に 47 例）の被験者が登録され、ザヌブルチニブによる治療を受けた。最初の被験者は 2020 年 1 月 30 日に初回投与を受け、最後の被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に登録され、ザヌブルチニブの初回投与を受けた。このうち CLL/SLL 患者 17 例がパート 2 に登録され、内訳は TN 14 例と R/R 3 例であった。データカットオフ日の時点で、試験を中止した CLL/SLL 被験者はいなかった。疾患進行、有害事象、及び治験責任医師の判断によるザヌブルチニブ投与の中止がそれぞれ TN 患者 1 例で認められた（BGB-3111-111 CSR Section 10.1 及び BGB-3111-111 Clinical Study Report – Erratum）。

Exposed Analysis Set には、ザヌブルチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれ、この集団は安全性解析と有効性解析の両方に使用された。この解析対象集団は Section 3.1 では安全性解析対象集団と呼ばれ、Section 3.2 では有効性解析対象集団と呼ばれる。

Section 2.1 に記載された試験結果の個々の要約では、Exposed Analysis Set の CLL/SLL 患者が解析に含まれた。この集団は、ザヌブルチニブの投与を 1 回以上受けた CLL/SLL 患者 17 例（TN 14 例、R/R 3 例）で構成された。

注意すべき点として、Section 2.2 及び BGB-3111-111 CSR に記載された試験結果の個々の要約には、全 17 例の CLL/SLL 患者が含まれている。試験間の比較の目的では、TN CLL/SLL 患者のデータが含まれ、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験のデータと横並びに比較した。

すべての解析対象集団の説明は、BGB-3111-111 CSR Section 9.7.1.1 及び Section 10.1 に記載されている。

1.2.2.7. 統計解析

有効性の主要及び副次評価項目の解析について以下に記載する。詳細は、BGB-3111-111 統計解析計画書（BGB-3111-111 CSR Appendix 16.1.9）で確認することができる。

有効性は、パート 1 の副次目的であり、パート 2 の主要目的である。

パート 2 コホートの最後の被験者が治験薬の初回投与を受けてから 6 カ月以上経過後、反応データが十分に得られた時点で、このコホートを対象とした主要有効性解析を実施した。

パート 2 の主要評価項目は、IRC 判定による ORR である。ORR は、PR-L 以上を達成した CLL 患者及び PR 以上を達成した SLL 患者の粗比率として推定した。

ORR には、Clopper-Pearson 法による両側 90%及び 95% CI を示した。パート 2 の副次有効性解析では、治験責任医師判定による ORR、CLL 患者の CR+CRi 達成率及び SLL 患者の CR 達成率、並びに CLL 患者の IRC 判定による PR 以上の達成率を推定し、同様に Clopper-Pearson 法を用いて両側 90%及び 95% CI を算出した。

カプラン・マイヤー法を用いて PFS 中央値、PFS の Q1 及び Q3、6 カ月、9 カ月、及び 12 カ月などの特定のランドマーク解析時点での事象無発生率を推定した。PFS の中央値及びその他の四分位の 95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用いて推定する。事象無発生率の 95% CI は、Greenwood の公式（Greenwood 1926）を用いて推定した。PFS のフォローアップ期間は、逆カプラン・マイヤー法（Schemper and Smith 1996）により推定した。奏効期間（レスポンダー対象）及び全生存期間の解析法は、無増悪生存期間で説明した方法と同様に行った。奏効までの時間は、レスポンダーにおける標本の平均、中央値、範囲などの標本統計量により要約した。

1.2.3. BGB-3111-304 試験

1.2.3.1. 概要

BGB-3111-304 試験は、以前に未治療であった CLL/SLL 患者を対象としてザヌブルチニブと B+R の有効性を比較評価するためにデザインされた、進行中の海外、第 3 相、非盲検、無作為化試験である。

本試験では、コホート 1 に約 450 例の被験者を登録し、中国人患者での更なる解析を支持するために中国の施設から約 80 例の追加の被験者をコホート 1a に組み入れた。中国でのコホート 1a への登録は、コホート 1 が目的のサンプルサイズに達した後に開始された。コホート 1 及びコホート 1a の被験者をザヌブルチニブ投与群（A 群）又は B+R 投与群（B 群）に 1:1 の比率で無作為に割付けた。詳細は下記及び Figure 1 を参照のこと。

本試験にはその他に、無作為化されない追加コホートが 2 つある。BGB-3111-304 治験実施計画書改訂第 4.0 版（BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 7 May 2021] Appendix 16.1.1）に従い、コホート 2／C 群には del(17p)を有する CLL/SLL 患者約 100 例、コホート 3／D 群には del(17p)又は TP53 病原変異を有する被験者約 80 例の登録が予定されている（Figure 1）。BGB-3111-304 治験実施計画書改訂第 5.0 版（BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 31 October 2022] Appendix 16.1.1）に記載のとおり、del(17p)又は TP53 病原変異を有する被験者約 60 例及び del(17p)陰性の被験者 50 例がコホート 3 に登録されるように、治験実施計画書が改訂された。del(17p)を有する患者では化学免疫療法に対する反応不良が報告されており、この患者集団の治療として化学免疫療法は適応とならないことから、コホート 2（C 群）の被験者には無作為化を行わずにザヌブルチニブを単剤投与した。コホート 3（D 群）の被験者にはザヌブルチニブをベネトクラクスと併用投与した。注意すべき点として、コホート 1a とコホート 3／D 群はまだデータが十分に得られていないため、BGB-3111-304 CSR 及び本概要には含まれていない。

コホートへの割付けは、臨床転帰不良及び標準化学免疫療法への反応不良と関連性がある特定の DNA 変異の有無に基づく。コホート 1/1a には、中央検査機関で実施された蛍光 in situ ハイブリダイゼーションによって del(17p)変異なしと判定された被験者が含まれる。コホート 2 には、中央検査

機関で実施された蛍光 in situ ハイブリダイゼーション検査で del(17p)変異ありと判定された被験者が含まれる。コホート 3 には、中央検査機関で del(17p)ありと判定された被験者、又はローカルの臨床検査で TP53 病原変異を有すると判定された被験者が含まれる（BGB-3111-304 治験実施計画書改訂第 4.0 版［BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 7 May 2021] Appendix 16.1.1］）。BGB-3111-304 治験実施計画書改訂第 5.0 版（BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 31 October 2022] Appendix 16.1.1）に従い、del(17p)変異を有さない被験者は、コホート 3 への登録に適格とした。

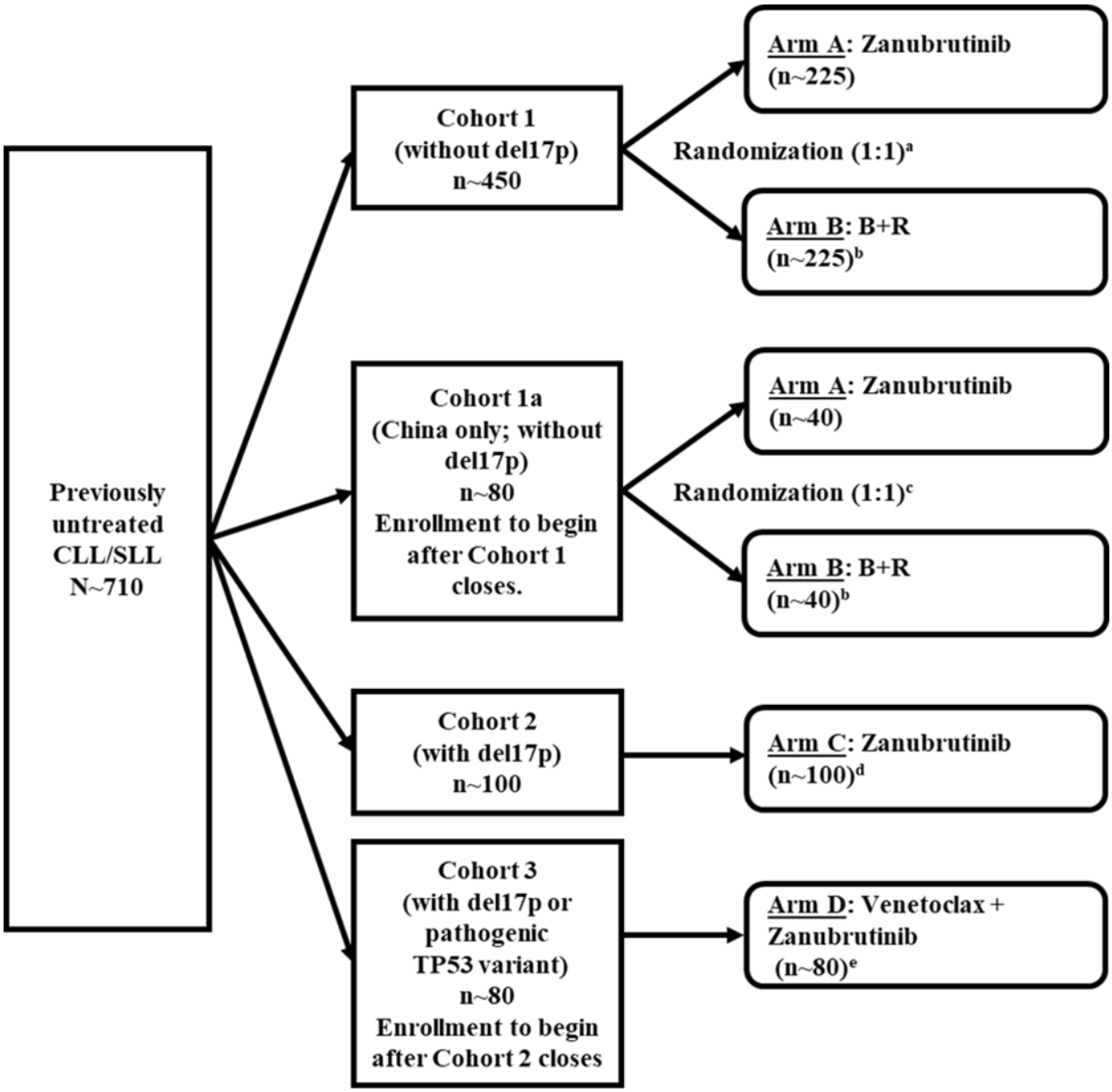
中央無作為化（1:1）を使用して、コホート 1/1a の被験者を次のいずれかの治験薬投与群に割付けた。

- A 群：ザヌブルチニブ
- B 群：ベンダムスチン＋リツキシマブ

BGB-3111-304 試験（SEQUOIA）の試験デザインが確定された当時（2017 年）公表されたガイドラインに基づくと、del(17p)/TP53 変異を有さず、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブ（FCR）の候補とならない患者に関しては B+R がフロントライン CLL に対する標準治療選択肢と考えられていた（SEQUOIA の除外基準では FCR の候補となる患者を含めなかった）（NCCN v.2.2017、Eichhorst et al 2015、ESMO Guidelines 2017）。2017 年当時、17p 欠失陽性患者は化学免疫療法に対する反応が不良であることが知られていたため、del(17p)陽性の CLL を有する患者を無作為化することは不適切であろうと考えられた。

コホート 1 の被験者は、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）、Binet 病期分類（C vs A 又は B）、免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）の変異状態（変異あり vs 変異なし）、及び地理的地域（北米 vs 欧州 vs アジア太平洋）で層別無作為化された。

Figure 1:　BGB-3111-304 試験の試験概略図（計画）



Source: BGB-3111-304 Clinical Study Report.
Abbreviations: B+R, bendamustine and rituximab; CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma.
[a]. Randomization for Cohort 1 was stratified by age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C vs A or B), IGHV mutational status (mutated vs unmutated), and geographic region (North America vs Europe vs Asia Pacific).
[b]. Crossover for patients in Arm B to receive next-line zanubrutinib is allowed after disease progression as confirmed by independent central review.
[c]. The same randomization stratification factors used for Cohort 1 was used for Cohort 1a, except for geographic region.
[d]. Cohort 2 (Arm C) was closed to enrollment when the Arm C sample size (approximately 100 patients) had been reached.
[e]. Cohort 3 (Arm D) was opened for enrollment in selected countries/sites after Arm C closed. Arm D was closed to enrollment when the Arm D sample size had been reached.

本試験は、最長 35 日のスクリーニング段階、28 日サイクルで投与を継続する治療段階、治療後の追跡調査段階、及び長期追跡調査段階で構成される。治療段階の長さは群／治験薬割付けによって異なる（Section 1.2.3.4）。A 群及び C 群の被験者は、疾患進行までザヌブルチニブの投与を継続できる。B 群（B+R）の被験者は、最長 6 サイクルの治療を受ける。被験者への治験薬投与は、IRC による疾患進行の確定（又は、B 群については最長 6 サイクルの完了後）、同意の撤回、妊娠検査陽性、許容できない有害事象、治験責任医師の判断、又は BGB-3111-304 CSR Section 9.3.3.2 に記載されたその他の理由が認められた場合は中止される。コホート 1/1a の B 群の被験者は、IRC により疾患進行が確定された後、治験責任医師の判断でザヌブルチニブ単剤を用いた次の治療ラインに移行できる。

継続的経口投与療法と期間限定の化学免疫療法の間で有害事象プロファイルをより的確に比較するため、被験者の安全性モニタリングを疾患進行まで、又は新しい抗癌治療が開始されるまで継続した。被験者の反応をサイクル 1 の開始時から 12 週間ごとに 96 週間（約 24 カ月）モニタリングし、その後は疾患進行まで 24 週間ごとにモニタリングした。疾患進行が確定された被験者については、12 週間ごとに、次の CLL/SLL 抗癌治療（次の治療ラインの実施後の疾患進行日を含む）、新しい二次性悪性腫瘍、及び生存状況を追跡調査した。

治験計画は、BGB-3111-304 CSR Section 9 に記載されている。

1.2.3.2. 目的及び有効性に関する評価項目

BGB-3111-304 試験の主要目的は、IRC 判定による PFS に基づいて、コホート 1 のザヌブルチニブ投与群と B+R 投与群（A 群と B 群）の有効性を比較することであった。コホート 1 では、IRC 及び治験責任医師の評価による全奏効率（「PR-L 以上」と定義される）が本試験の副次評価項目のひとつであった。コホート 1、コホート 1/1a、及びコホート 2（A 群、B 群、C 群）のすべての有効性に関する目的及び評価項目の全一覧については、Section 1.2.1 を参照のこと。

PFS 延長の臨床的意義は、進行性 CLL/SLL の症状の発現を遅らせ又は予防し、CLL/SLL に対する後続治療の必要性を先送りする可能性が高いことにある。PFS 延長は、イブルチニブを含むいくつかの新規治療薬の規制当局による承認の根拠となった。

これらの試験目的及び評価項目は、BGB-3111-304 CSR のそれぞれ Section 8 及び Section 9.7.1.1 にも記載されている。

疾患反応評価基準は、Section 1.2.3.5 で規定されている。

1.2.3.3. 適格性

本試験には、CD20 陽性 CLL 又は SLL の確定診断を受けた 18 歳以上の男女で、次のうち少なくとも 1 つにより定義された治療を要する状態を有する者が組み入れられた。進行性骨髄不全、広範囲、進行性、又は症候性脾腫；広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症；急速な倍増時間を伴う進

行性リンパ球増加症；コルチコステロイドへの反応不良の自己免疫性貧血及び/又は血小板減少症；又は全身症状。

患者は同意時点で 65 歳以上であるか、65 歳未満の場合は次の 1 つ以上の要因から FCR による化学免疫療法に適さないとみなされる必要があった。累積疾患評価尺度スコア＞6、クレアチニンクリアランス＜70 mL/min、又は以前の重篤感染症の既往及び/又は過去 2 年以内の複数の感染症の発症。

患者は測定可能な疾患を有しており、過去に CLL/SLL の全身療法を受けていない（投与期間が 2 週間未満で、無作為化の前 4 週間以前に実施され中止されている 1 種類の前レジメンは除く）、前リンパ性白血病又はリヒター転化の既往がない、白血病又はリンパ腫による既知の中枢神経系（CNS）病変がない、現在活動性の臨床的に重大な心疾患を有していない、全身療法を必要とする活動性感染症（活動性 B 型又は C 型肝炎、又は HIV を含む）に罹患していないことが組入れ条件とされた。全身性コルチコステロイドは、治験薬初回投与日の 5 日以上前に完全に漸減されたか、中止されている必要があった。

すべての適格性基準は、BGB-3111-304 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.3.4. 治療

各治療サイクルは約 28 日で構成される。被験者は次のように治療を受けた。

- A 群（コホート 1/1a）及び C 群（コホート 2）では、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。
- B 群（コホート 1/1a）では、6 サイクルの各サイクルの最初の 2 日間にベンダムスチンを 90 mg/m^2/day の用量で静注投与した。リツキシマブは、サイクル 1 では 375 mg/m^2、サイクル 2～6 では 500 mg/m^2 の用量で静注投与した。

A 群、B 群、及び C 群の被験者に対し、許容できない毒性が認められるか、又は IRC により疾患進行が確定されるまで、治験治療が継続された（B 群の B+R は最長 6 サイクル）。

German CLL Study Group の CLL10 試験における FCR と B+R の直接比較の結果に基づき、ESMO 臨床診療ガイドラインでは、del(17p)又は TP53 変異を有さない適格な患者に対し、感染の既往歴がある場合の FCR の代わりとして B+R レジメンが推奨されている（Eichhorst et al 2016、Eichhorst et al 2015）。全米総合癌センターネットワーク（NCCN）の CLL/SLL に関する臨床診療ガイドラインでは、65 歳以上の CLL/SLL 患者及びそれより若年であるが重大な併存疾患を有する CLL/SLL 患者に対し、第一選択治療として B+R レジメンが推奨されている（NCCN v.2.2017）。

ザヌブルチニブによる治療の減量、中断、及び中止のガイドラインは、BGB-3111-304 CSR Section 9.4.1.1 に記載されている。

治療の詳細は、BGB-3111-304 CSR Section 9.4 に記載されている。

1.2.3.5. 疾患反応評価

疾患反応は、CLL 患者については 2008 年の慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（IWCLL）の改訂ガイドライン（Hallek et al 2008）及び投与と関連のあるリンパ球増加症に関する修正（Hallek et al 2012、Cheson et al 2012）を加えた改訂版、SLL 患者については NHL の Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従って評価した。

本試験中に実施した CLL/SLL 状態の評価には、IWCLL 基準（Hallek et al 2008）に基づく疾患関連の全身症状；リンパ節、肝臓、及び脾臓の理学的検査；静注及び経口造影剤を使用した頚部、胸部、腹部、及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン（造影剤を用いた CT が禁忌である被験者については、頚部、腹部、骨盤の磁気共鳴画像診断［MRI］及び胸部の非造影 CT）；血中リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、及び好中球数；骨髄検査（スクリーニング時、完全奏効［CR］／不完全な造血回復を伴う完全奏効［CRi］の可能性の確認時、及び微小残存病変の有無確定時に実施）；腫瘍細胞の遺伝子変化の評価（del(17p)、del(11q)、12 トリソミー、del(13q)、IGHV 変異分析を含む）、及び疾患進行時の潜在的抵抗機序の任意評価が含まれる。

CT スキャンは、スクリーニング時、及び初回投与日以降約 12 週間ごとに 96 週間（約 24 カ月）実施し、その後は疾患進行（治験治療を中止又は完了した被験者を含む）、同意の撤回、死亡、追跡不能、又は治験の終了（いずれか最も早い時点）まで約 24 週間ごとに実施した。A 群、B 群、C 群の被験者のすべてのスキャンのコピーを独立中央判定施設に送付し、盲検下で腫瘍縮小効果を判定した。

1.2.3.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

本試験の主要解析は 2021 年 5 月 7 日をデータカットオフ日として実施された（Table 3）。15 の国/地域の計 153 の治験施設で少なくとも 1 例の被験者が登録された（スクリーニング脱落の被験者を含む）。590 例の CLL/SLL 患者がこの進行中試験のコホート 1 及び 2 に登録され、治験薬投与を少なくとも 1 回受けた。最初の被験者は 2017 年 10 月 31 日に無作為化された。コホート 1 及び 2 の登録は 20[redacted] 年に完了し、コホート 1a の登録は 20[redacted] 年[redacted] 月に完了した。コホート 1 では 241 例が A 群（ザヌブルチニブ）、238 例が B 群（B+R）に割付けられ、C 群/コホート 2 には 111 例が登録された。データカットオフ日 2022 年 10 月 31 日時点の OS データも、Section 2.3.5.2.1.6（コホート 1）及び Section 2.3.5.3.1（コホート 2）に記載されている。この医薬品製造販売承認申請（NDA）を支持するためにここに記載された解析はすべて、特に明記されている場合を除き、2021 年 5 月 7 日をデータカットオフ日としている（以下 BGB-3111-304 CSR と称する）。

注意すべき点として、本概要の解析の目的を考慮し、コホート 1a（中国）のデータは、2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点では十分な期間収集していなかったため含めなかった。コホート 2 のデータは含めた。コホート 2 は、del(17p) CLL/SLL が中央判定により確定された患者のみが組み入れられた非無作為化単一群であった。

BGB-3111-304 試験の解析対象集団は以下のとおりである。

- Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団には、無作為化割付システムによっていずれかの投与群に割付けられたすべての登録被験者が含まれる。ITT 解析対象集団は、コホート 1 の主要集団であった。この解析において、被験者は最初に割付けられた投与群に含まれる。コホート 2 については、有効性は del(17p)集団でのみ評価された（中央検査機関での評価に基づいた例数は n = 110、1 例は誤って割り付けられた）。
- 安全性解析対象集団には、治験薬投与を受けたすべての被験者が含まれる。この集団は、内訳、人口統計学的属性、及びベースライン疾患特性の要約、並びにコホート 1、コホート 1a、及びコホート 2 のすべての安全性解析に使用された。
- Per-Protocol 解析対象集団には、治験薬投与を受けた被験者のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者が含まれる。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は、主要解析のためのデータベースロックの前に決定され、文書化される。

これらの治験解析対象集団の説明は、BGB-3111-304 CSR のそれぞれ Section 11.1 及び Section 9.7.1.2.2 に記載されている。

1.2.3.7. 統計解析

有効性の主要評価項目の解析について以下に記載する。詳細は、BGB-3111-304 統計解析計画書（BGB-3111-304 CSR Appendix 16.1.9）で確認することができる。

コホート 1 の 2 群間で IRC が評価した PFS を比較する際の主要推測は、ITT 解析対象集団における、無作為化割付システムに従った無作為化の層別化因子（年齢［65 歳未満 vs 65 歳以上］、Binet 病期分類［C vs A 又は B］、IGHV の変異状態［変異あり vs 変異なし］）により層別化したログランク検定に基づいた。

コホート 1 において A 群の B 群に対する PFS の優越性を検定するための帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりであった。

H_0：ハザード比（HR）（A 群/B 群）= 1

H_a：HR（A 群/B 群）<1

HR とその両側 95%信頼区間（CI）は、層別化 Cox 回帰モデルから推定した。PFS の中央値及び 12 カ月、24 カ月などの特定の時点における PFS 率を含む PFS の分布を、各群でカプラン・マイヤー法を用いて推定した。

1.2.4. BGB-3111-305 試験

1.2.4.1. 概要

BGB-3111-305 試験は、652 例（予定数は 600 例）の R/R CLL/SLL 患者で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。

被験者は次の投与群のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割付けられた。

- 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

被験者は、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）、地理的地域（中国 vs 中国以外）、難治性の状態（あり vs なし）、del(17p)/TP53 変異状態（あり vs なし）で層別無作為化された。層別化の目的では、難治性疾患は「客観的奏効なし又は最後の CLL/SLL 治療から 6 カ月以内に疾患進行」と定義され、再発性疾患は「最後の CLL/SLL 治療から 6 カ月より後に疾患が再発し、その後進行した」と定義された。

全奏効率の非劣性検定（及び、非劣性が満たされた場合は優越性検定）に関する中間解析が 1 回実施された。この中間解析は、最初の 415 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に実施された。CLL/SLL、臨床試験の安全性モニタリング、及び生物統計学の専門家で構成された独立データモニタリング委員会（IDMC）が、定期的（約 6 カ月ごと）に安全性データを評価した。IDMC はまた、ORR の中間及び最終解析の時点で有効性及び安全性の評価を行った。データモニタリング委員会の憲章は BGB-3111-305 CSR Appendix 16.1.14 に記載されている。

本試験は、35 日のスクリーニング期間、28 日サイクルで投与を継続する治療期間、及び長期追跡調査と生存追跡調査を含む治療後期間で構成される。被験者への治験薬投与は、IRC により疾患進行が確定されるまで、若しくは同意の撤回、妊娠、許容できない有害事象、治験責任医師又は治験依頼者の判断、被験者の治験参加能力を阻害する併発疾患、禁止薬剤の必要性、代替抗癌治療の開始、又は 28 日を超える治験薬投与の中断まで継続された。被験者のモニタリングを 96 週目までは 12 週間ごと、その後は 24 週間ごとに実施し（長期追跡調査に入った被験者を含む）、全奏効評価（X 線画像診断を含む）によって疾患進行を監視した（治験薬投与を早期に中止した被験者を含む）。被験者の安全性は、治験薬の最終投与から 30 日後までモニタリングされた。治験薬投与を中止した被験者、及び明白な疾患進行が認められた被験者については、後続治療中に CLL/SLL 状態と生存状態がモニタリングされた。

治験デザインの詳細は、BGB-3111-305 CSR Section 9.1 に記載されている。

1.2.4.2. 目的及び有効性に関する評価項目

BGB-3111-305 試験の主要目的は、治験責任医師判定による全奏効率（「CR/CRi + nPR + PR」と定義される）に基づいて、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。更

に、IRC 判定による全奏効率が解析された。BTK 阻害薬による治療は白血病細胞をリンパ区画から血液に再分布することでリンパ球増加症をもたらす可能性があるという知見（Woyach et al 2014）を考慮して、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。

更に、治験責任医師の評価及び IRC による PFS が本試験の主な副次評価項目であった（この評価項目の詳細については Section 1.2.4.6 を参照のこと）。BGB-3111-305 試験の有効性に関する目的及び評価項目の全一覧については、Section 1.2.1 を参照のこと。

ORR は、無病生存期間（DFS）、PFS、OS などの臨床的に意味のある転帰と相関関係を持つことが実証されている。英国慢性リンパ性白血病フォーラムは、フォローアップ期間が 1 年以上に及ぶ患者からデータを収集した。フォローアップ期間の中央値が 16 カ月である 315 例の患者のデータによると、1 年の投薬無中止生存率は 73.7%、1 年の全生存率は 83.8%であった。反応評価は、この研究の対象患者のうち 311 例で入手可能であった。臨床医が判断した反応に基づいて、患者を「レスポンダー」（85%）又は「ノンレスポンダー」（14.5%）に分類した。治療に反応した患者は、反応しなかった患者と比較して、1 年 DFS 及び OS が統計的に優越性を示した（OS：90.2%対 46.7%、p<0.0001）（UK CLL Forum 2016）。更に、米国の 9 カ所の癌センターにおける CLL 患者に関する多施設後ろ向きコホート研究、及び Connect® CLL Registry（米国の 199 施設、80%はコミュニティ施設）から入手したイブルチニブ投与患者のデータにおいて、反応の深さと PFS の間に相関関係が認められた。治験責任医師が評価した反応の深さ（CR、PR、PR-L、SD、及び PD の比較）は、より長期の PFS と相関関係があった（Mato 2018）。

本試験の目的及び評価項目は、BGB-3111-305 CSR のそれぞれ Section 8 及び Section 9.7.1.1 にも記載されている。

疾患反応評価基準は、Section 1.2.4.5 で規定されている。

1.2.4.3. 適格性

本試験には、IWCLL 基準を満たし、なおかつ次のうち少なくとも 1 つにより定義された治療を要する CLL 又は SLL の確定診断を受けた 18 歳以上の男女が組み入れられた。進行性骨髄不全；広範囲、進行性、又は症候性脾腫；広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症；急速な倍増時間を伴う進行性リンパ球増加症；又は全身症状。

被験者の選択基準は、CLL/SLL に対して少なくとも 1 種類の全身療法を受け再発又は難治性で、CLL/SLL の前治療の最終投与から無作為化までの日数が 14 日を超えている、及び測定可能な疾患（最長径が 1.5 cm を超えるリンパ節が 1 個以上あり、2 方向の直交径を測定可能又は最長直交径が 10 mm を超える節外病変と定義）を有していることとされた。

また、前リンパ性白血病又はリヒター転化の既往がない、白血病又はリンパ腫による既知の CNS 病変がない、現在活動性の臨床的に重大な心疾患を有していない、及び HIV 感染、活動性 B 型肝炎、及び活動性 C 型肝炎のいずれにも罹患していないことも条件とされた。

適格性基準の全一覧は、BGB-3111-305 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.4.4. 治療

被験者は次のように治療を受けた。

- A 群の被験者には、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回、食事と共に又は食事なしで経口投与した。
- B 群の被験者には、イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回（又は各地域の処方情報に従って）経口投与した。

被験者に対する治験治療は、IRC により疾患進行が確定されるか、許容できない有害事象が発現するか、又は Section 1.2.4.1 に記載さ

れたその他の理由が認められるまで継続された。

ザヌブルチニブによる治療の用量減量、中断、又は中止のガイドラインは、BGB-3111-305 CSR Section 9.4.1.2 に記載されている。

治療の詳細は、BGB-3111-305 CSR Section 9.4 に記載されている。

1.2.4.5. 疾患反応評価

疾患反応は、CLL 患者については 2008 年度版慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップのガイドライン（Hallek et al 2008）に治療関連リンパ球増加症に関する改訂（Cheson et al 2012）を加えた改訂版（CSR Appendix 2 を参照）、SLL 患者については非ホジキンリンパ腫の Lugano 分類（Cheson et al 2014、BGB-3111-305 CSR CSR Appendix 16.1.1 に記載された治験実施計画書の付録 3 を参照）に従って評価した。

本試験中に実施した CLL/SLL 状態の評価には、IWCLL 基準（Hallek et al 2008）に基づく疾患関連の全身症状；肝臓、脾臓、及びリンパ節の理学的検査；静注及び経口造影剤を使用した頚部、胸部、腹部、及び骨盤の CT スキャン（造影剤を用いた CT スキャンが禁忌である被験者については、頚部、腹部、骨盤の MRI 及び胸部の非造影 CT）；骨髄検査（スクリーニング時、ベースラインで骨髄病変を有する被験者では CR 又は CRi の臨床及び検査室基準を満たしている時、及び血球減少に基づく疾患進行が疑われる時）；血中リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、及び好中球数；腫瘍細胞の遺伝子変化の評価（del(17p)、del(11q)、12q+、del(13q)、IGHV 変異分析など）が含まれる。

反応評価は、サイクル 1 の開始から 12 週間ごとに 96 週間（約 24 カ月）実施し、その後は疾患進行まで 24 週間ごとに実施した。

1.2.4.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析集団

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日（ORR の最終解析）の時点で、15 カ国の 113 の治験施設で 652 例の CLL/SLL 患者（Table 3）が本試験で無作為化されている。そのうち、ザヌブルチニブ群に割付けられた被験者は 327 例、イブルチニブ群に割付けられた被験者は 325 例であった。652 例のうち 4 例は、無作為化されたが薬剤の投与を受けなかった（ザヌブルチニブ群 3 例、イブルチニブ群 1 例）。最初の被験者は 2018 年 11 月 1 日に無作為化された。

有効性評価に関連する解析対象集団は以下のとおりである。

- ITT 解析対象集団には、無作為化されたすべての被験者が含まれる。ITT 解析対象集団は、有効性解析の主要な解析対象集団である。
- 安全性解析対象集団には、治験薬投与を受けたすべての被験者が含まれ、これらの被験者は実際に受けた治療に対応する投与群に属していた。安全性解析対象集団は、すべての安全性解析に使用された。
- Per-Protocol 解析対象集団には、治験薬投与を受けた被験者のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者が含まれる。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は、主要解析のためのデータベースロックの前に決定され、文書化された。ORR 及び PFS の評価項目も、Per-Protocol 解析対象集団を使用して解析された。

注意すべき点として、Section 2.4.5 及び BGB-3111-305 CSR に記載された試験結果の個々の要約には、データカットオフ日 2021 年 12 月 1 日のデータセットから、本試験で無作為化された全 652 例の被験者が含まれている。2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点の PFS の最終解析も、Section 2.4.5.2.2.1 及び Section 2.4.5.2.3.1 に記載されている。

更に、BGB-3111-305 試験では、治験責任医師判定による PFS（本試験の主な副次評価項目）又は IRC 判定による PFS の治験実施計画書で定められた定義に従い、感度解析の部分を除き、疾患進行（PD）又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者について PFS は右側打ち切りされなかった（BGB-3111-305 統計解析計画書の Section 6.4.2.1）。BGB-3111-305 試験での DOR 解析の打ち切り規則は、PFS の打ち切り規則と同様であった。BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-205 試験の各試験では、治験実施計画書の定義に従い、PFS 及び奏効期間は新しい抗癌治療の開始時に打ち切られた。そのため、

- BGB-3111-305 CSR 及び本 SCE の Section 2.4.5 に記載された BGB-3111-305 試験の結果の個々の要約では、特に明記されている場合を除き、治験実施計画書で定められた PFS 及び奏効期間の定義が使用されている。
- Section 3 に示す全 5 試験の PFS 又は奏効期間の要約（R/R CLL/SLL 統合解析を含む）では、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始したすべての被験者について、データは右側で打ち切るようにした。

これらの治験解析対象集団の説明は、BGB-3111-305 CSR のそれぞれ Section 11.1 及び Section 9.7.1.2 に記載されている。

1.2.4.7. 統計解析

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析について以下に記載する。詳細は、BGB-3111-305 統計解析計画書（BGB-3111-305 CSR Appendix 16.1.9）で確認することができる。

主要評価項目である治験責任医師の評価による ORR の主要仮説検定は、非劣性マージンを奏効率比スケール（ザヌブルチニブ／イブルチニブ）0.8558 として、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性を示すことであった。非劣性マージンの奏効率比 0.8558 は、95%–95%固定マージン法を用いて得た（FDA Guidance for Industry Non-Inferiority 2016）。RESONATE 試験（Byrd et al 2014）では、イブルチニブの効果はオファツムマブと比較した奏効率（PR 以上）の比によって表され、IRC の評価に基づき 10.43（95% CI：5.2～21.0）であった。したがって、M1 は 95% CI 下限の 5.2 である。イブルチニブの効果の大きさは、プラセボではなく実薬対照（オファツムマブ）との比較によるものであるため、M1 の選択は保守的であり、非劣性マージン 0.8558（奏効率比について）は 90%を超える M1 を保持する（対数スケール上）。

ORR の中間解析は、被験者 415 例が無作為化されてから約 12 カ月後に 1 回実施された。ORR の最終解析は、被験者 600 例が無作為化されてから約 12 カ月後に実施された。

中間解析又は最終解析のいずれかで非劣性が示された場合は、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定（Brannath et al 2003）を用いて、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性について更に検定が実施される。

非劣性及び優越性検定の監視境界は、Lan-DeMets 消費関数で近似された O’Brien-Fleming 境界に基づき、実際の情報分数（中間解析及び最終解析で ORR の評価対象となった被験者数はそれぞれ 415 例及び 652 例）を用いて補正された。

主な副次評価項目は、治験責任医師判定による PFS 及び心房細動／心房粗動の発生率であった。ORR に関するザヌブルチニブの非劣性及び優越性が満たされた場合は、PFS について治験責任医師判定による PFS 事象約 205 例が発生した時点で、HR（ザヌブルチニブ／イブルチニブ）のマージン 1.3319 で非劣性が検定され、PFS の非劣性が示された場合は優越性が検定される。

1.2.5. BGB-3111-AU-003 試験

1.2.5.1. 概要

BGB-3111-AU-003 試験は、B 細胞性腫瘍を有する患者を対象としてザヌブルチニブの安全性と薬物動態（PK）を調査するためにデザインされた、海外第 1/2 相、非盲検、反復投与、多施設共同、用量漸増（パート 1）及び拡大（パート 2）試験であった。本試験は既に完了している。CLL/SLL 被験者のデータを本 SCE で提示する。

パート 1 では、様々な B 細胞性腫瘍の患者に対して、ザヌブルチニブを 40～320 mg の範囲で用量を漸増させながら 1 日 1 回投与するか、160 mg を 1 日 2 回投与した。本試験のパート 1 は、最大耐用量／/第 2 相推奨用量を決定するために改良 3+3 用量漸増スキームに従った。最大耐用量には達しなかった。第 2 相推奨用量は、320 mg 1 日 1 回、又は 160 mg 1 日 2 回（総 1 日用量 320 mg）であった。パート 2 は、B 細胞性腫瘍患者の複数の疾患別コホートで構成されていた。パート 1 とパート 2 のどちらにも、TN と R/R の CLL/SLL 患者が組み入れられた。

本試験では、28 日のスクリーニング期間の後に毎日の治療を開始し、疾患進行、忍容不能、死亡、同意の撤回、追跡不能、又は BeiGene 社による治験終了まで治療を継続した。被験者の安全性は、治験薬の最終投与から最長 28 日後までモニタリングされた。疾患進行以外の理由で治験薬投与を中止した被験者は治験参加を継続し、疾患進行、新しい抗癌治療の開始、死亡、又は BeiGene 社による治験終了まで 3 カ月ごとにモニタリングされた。

治験計画は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9 に記載されている。検討対象とされた B 細胞性腫瘍の全一覧は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1 に記載されている。

1.2.5.2. 目的及び有効性に関する評価項目

パート 1 の主要目的は、ザヌブルチニブの安全性と忍容性を決定すること、及びザヌブルチニブを単剤投与するときの第 2 相推奨用量を確立することであった。パート 1 の副次目的は、ザヌブルチニブの予備的な抗腫瘍活性を明らかにすることであった。パート 2 の主要目的は、特定の B 細胞性腫瘍を持つ患者にザヌブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの安全性と忍容性を更に評価することであった。パート 2 の副次目的は、特定の B 細胞性腫瘍を持つ患者にザヌブルチニブの第 2 相推奨用量を投与したときの予備的な抗腫瘍活性を評価することであった。本試験の有効性に関する目的及び評価項目全体は、BGB-3111-AU-003 CSR のそれぞれ Section 8 及び Section 9.2 に記載されている。

CLL/SLL 患者に固有のすべての有効性に関する目的及び評価項目（パート 1 とパート 2 を統合したもの）は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.7.1.1.3.1 に加えて、本 SCE の Section 1.2.1 にも記載されている。本 SCE で提示されているのは CLL/SLL 患者のデータのみである。CLL/SLL 患者の主要な有効性評価項目は、「治験責任医師判定による PR-L 以上の奏効率」と定義された全奏効率であった。CLL/SLL の疾患反応評価基準は、Section 1.2.5.5 で規定されている。

1.2.5.3. 適格性

世界保健機関の分類により定義された B 細胞性腫瘍を有し、少なくとも 1 種類の前治療ラインを受けたことがあり、なおかつ R/R 疾患を持つ 18 歳以上の男女が、本試験の用量漸増部分（パート 1）に適格とされた。パート 2 では、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1 で定義された B 細胞性腫瘍を有し、ECOG パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0～2 で、なおかつ十分な臓器機能を持つ患者が適格とされた。

中枢神経系病変を持つ患者、過去に BTK 阻害薬を投与された患者、臨床的に重大な心疾患、全身療法を必要とする活動性感染症、HIV、活動性 B 型又は C 型肝炎を有する患者、又は治験薬の初回投与から 4 週間以内に大手術を受けた患者は本試験から除外された。

適格性基準の全一覧は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.5.4. 治療

BGB-3111-AU-003 試験では、計 125 例の CLL/SLL 患者がザヌブルチニブの投与を受けた。そのうち 83 例は開始用量を 160 mg 1 日 2 回、40 例は開始用量を 320 mg 1 日 1 回とし、残り 2 例は他の被験者より低い用量で治療を開始した。Table 3 の要約を参照のこと。治療は、疾患進行、許容できない毒性、治療同意の撤回、又は治験終了まで継続された。ザヌブルチニブによる治療の用量減量、中断、又は中止のガイドラインは、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.4.1 に記載されている。

治療に関する説明は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.4 に記載されている。

1.2.5.5. 疾患反応評価

CLL/SLL 患者の反応は、CLL 患者については 2008 年度版 IWCLL ガイドライン（Hallek et al 2008）に治療関連リンパ球増加症に関する改訂（Cheson et al 2012）を加えた改訂版、SLL 患者については NHL の Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従って評価した（BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.5.1.3.1）。

反応評価は、治療 1 年目は 12 週間ごと（Week 12、24、36、及び 48 の終了時）に実施した。Week 52 以降は、反応評価のための適切な画像診断を 24 週間ごと（初回は Week 76）、又は反応の著しい変化が疑われるとき（PD 又は反応の増強）に実施した。

疾患反応評価の説明は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.7.1.1.3.1 及び Section 9.7.1.3.1 に記載されている。

1.2.5.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

BGB-3111-AU-003 試験は既に完了している。計 385 例（パート 1 が 17 例、パート 2 が 368 例）の B 細胞性腫瘍患者がザヌブルチニブの投与を 1 回以上受けた。そのうち、CLL/SLL 患者は 5 カ国（オーストラリア、イタリア、ニュージーランド、韓国、米国）の 18 の治験施設で 125 例が登録された（BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.2 及び Table 14.1.1.2.4）。本試験の最初の被験者は 2014 年 9 月 16 日にザヌブルチニブの初回投与を受け、最後の被験者は 2021 年 3 月 31 日に本試験を完了した。最終データベースロック日は 2021 年 5 月 3 日であった。

試験早期に治験施設 [redacted] において、施設監査と独立監査の両方で医薬品の臨床試験の実施の基準からの逸脱が明らかになった。同施設での登録は一時中止され、オーストラリアの倫理委員会及び米国 FDA との協議の結果、治験施設 [redacted] で登録された 12 例の被験者のデータはすべての解析及び

提示から除外されることとなった。したがって、これらの被験者のデータは BGB-3111-AU-003 CSR 及び本 SCE から除外された。

個々の母集団解析については、CLL/SLL 有効性評価可能集団が、本試験に登録された CLL/SLL 患者に固有のすべての解析に使用された（BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.1）。この解析対象集団は、ザヌブルチニブの投与を 1 回以上受けた 125 例の CLL/SLL 患者（TN 22 例、R/R 103 例）で構成される。全 125 例の結果の要約を Section 2.5 に示す。

注意すべき点として、Section 2.5 及び BGB-3111-AU-003 CSR に記載された試験結果の個々の要約には、全 103 例の R/R CLL/SLL 患者が含まれている。R/R CLL/SLL 患者の複合解析（Section 3）には 99 例のデータが含まれており、これらの被験者は全員 160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回の用量で投与を受けていた。除外された 4 例は、160 mg 1 日 1 回の用量を投与された被験者が 2 例、過去に BTK 阻害薬を投与された被験者が 1 例、過去に疾患のリヒター転化が生じた被験者が 1 例であった。

すべての解析対象集団の説明は、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.7.1.2 及び Section 10.1.3 に記載されている。

1.2.5.7. 統計解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析について以下に記載する。詳細は、BGB-3111-AU-003 統計解析計画書（BGB-3111-AU-003 CSR Appendix 16.1.9）で確認することができる。

全奏効率及び対応する二項分布に基づく正確な両側検定による 95% CI（Clopper-Pearson 法）は、未治療か再発／難治性かの別及び del(17p)変異の有無別に要約した。最良総合効果のカテゴリーの分布も要約した。

1.2.6. BGB-3111-205 試験

1.2.6.1. 概要

BGB-3111-205 試験は、組織学的に確認された R/R CLL/SLL 患者（1 回以上の前治療レジメン実施後）を対象とした単群、非盲検、多施設共同第 2 相試験であった。本試験は既に完了している。

本試験は、初期スクリーニング段階（最長 28 日）、単一群治療段階、及び追跡調査段階で構成される。被験者はザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた。疾患進行以外の理由で治験治療を中止した被験者は引き続き定期的な疾患評価を受け、疾患進行、同意の撤回、死亡、追跡不能、又は治験依頼者による治験終了のいずれか最も早い時点まで疾患評価が継続された。生存追跡調査は 3 カ月ごとに継続的に実施された。

1.2.6.2. 目的及び有効性に関する評価項目

主要目的は、R/R CLL/SLL 患者におけるザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回投与の有効性を、IRC 判定による全奏効率（CLL 患者については「PR-L 以上の奏効率」、SLL 患者については「PR 以上の奏効率」と定義される）に基づいて評価することであった。

BGB-3111-205 試験のすべての有効性に関する目的及び評価項目については、Section 1.2.1 を参照のこと。これらの試験目的及び評価項目は、BGB-3111-205 CSR のそれぞれ Section 8 及び Section 9.7.1.2 にも記載されている。

1.2.6.3. 適格性

R/R CLL/SLL の確定診断を受け、少なくとも 1 種類の前治療ラインが実施された、IWCLL ガイドライン改訂版に準拠した治療を要する 18 歳以上の男女が本試験に適格とされた。

被験者の選択基準は、ECOG PS が 0～2 である、過去に標準化学療法を含むレジメンを少なくとも 1 種類受けた（2 回以上の連続治療サイクルを完了した）ことがある、直近の治療レジメンで部分奏効以上の転帰が得られなかったこと、又は反応後に疾患進行が認められたことが文書に記録されていることとされた。また、十分な血液機能、腎臓機能、心臓機能、及び肝臓機能を持ち、凝固パラメータが適切なレベルにあることも条件とされた。

中枢神経系リンパ腫を持つ患者、過去に BTK 阻害薬を投与された患者、リヒター転化のエビデンスのある患者、過去 7 日以内に抗腫瘍目的でプレドニゾン 10 mg/日又は同等量を超えるコルチコステロイド療法を受けた患者、過去 3 週間以内に化学療法、標的療法、又は放射線療法を受けた患者、過去 4 週間以内に漢方薬又は抗体ベース療法を用いた抗腫瘍治療を受けた患者、又は過去 4 週間以内に大手術を受けた患者は本試験から除外された。

全適格性基準の一覧は、BGB-3111-205 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.6.4. 治療

被験者は、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の経口投与を 28 日のサイクルで継続的に最長 3 年間、若しくは疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、又は治験依頼者による治験終了まで受けた。

ザヌブルチニブによる治療の用量減量、中断、又は中止のガイドラインは、BGB-3111-205 CSR Section 9.4.1 に記載されている。

治療の詳細は、BGB-3111-205 CSR Section 9.4 に記載されている。

1.2.6.5. 疾患反応評価

反応評価は、外部の独立評価委員会（主要評価項目）及び治験責任医師が、CLL 患者については IWCLL ガイドラインの改訂版（Hallek et al 2008、Hallek et al 2012、Hallek et al 2013、BGB-3111-205

治験実施計画書第 2.0 版［BGB-3111-205 CSR Appendix 16.1.1］の付録 4）、SLL 患者については悪性リンパ腫の反応基準の改訂版（Cheson et al 2014）に従って実施した。放射線画像診断（CT 又は MRI スキャン）は、試験開始から 48 週目までは 12 週間ごと、その後は疾患進行又は治験終了のいずれか早い方まで 24 週間ごとに実施した。

疾患評価は、理学的検査の所見、臨床検査の評価、及び X 線写真の評価に基づいて行い、ベースライン骨髄病変を持つ被験者では完全奏効の確認を目的とした骨髄穿刺及び生検が実施された。

1.2.6.6. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

BGB-3111-205 試験は既に完了している。中国の 11 の治験施設で計 91 例の被験者が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。最初の被験者は 2017 年 3 月 9 日にザヌブルチニブの初回投与を受け、最後の被験者は 2020 年 9 月 10 日に本試験を完了した。本試験の最終データベースロックは 2020 年 10 月 16 日であった。

有効性は、安全性解析対象集団に基づいて解析された。安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全 91 例の被験者が含まれていた。

解析対象集団の説明は、BGB-3111-205 CSR Section 10.1 及び Section 9.7.1.1 に記載されている。

1.2.6.7. 統計解析

正確二項検定により、帰無仮説 H_0：安全性解析対象集団において有意水準 0.025（片側）として全奏効率 = 0.32 の検定を実施した。関連する全奏効率の両側 95% Clopper-Pearson 信頼区間（CI）を算出し、奏効率推定値の精度を評価した。

完全奏効を達成した被験者の割合及びそれに対応する Clopper-Pearson 95% CI を提示した。部分奏効以上を達成した被験者の割合も算出した。

PFS は IRC の評価に基づいた。PFS は、治験薬投与のサイクル 1 Day 1 から、疾患進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS の分布は、カプラン・マイヤー法を用いて記述的に要約した。PFS の中央値及びその他の四分位の 95% CI は Brookmeyer 法を用いて算出し、特定の時点の PFS 率の 95% CI は Greenwood の公式を用いて算出した。

IRC による奏効までの時間は、レスポンダーのみの平均、中央値、標準偏差などの標本統計量により要約した。IRC による奏効期間の分布は、PFS 解析に用いたものと同じ方法で記述的に要約した。

1.3. 全体的な有効性評価計画

本 SCE の基礎を成す 5 試験（Section 1.2 を参照）のデータを以下のように提示する。

- Section 2 で、有効性解析に含まれる 5 試験のデータを試験別に提示する。

- Section 3.1 及び Section 3.2 では、特に明記されていない限り、BGB-3111-111 試験については TN CLL/SLL 患者のデータを、BGB-3111-304 試験についてはザヌブルチニブ（A 群）及び B+R（B 群）に登録された del(17p)なしの TN 患者、並びにザヌブルチニブ（C 群）に登録された del(17p)ありの TN 患者のデータを、BGB-3111-305 試験については R/R CLL/SLL 患者全体のザヌブルチニブ（A 群）及びイブルチニブ（B 群）に関するデータを、それぞれ横並びに示す。更に、Section 3 全体を通して、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、及び BGB-3111-205 試験と、グループとしての R/R CLL/SLL 患者（BGB-3111-111 試験の R/R 患者 3 例を含む）でザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者の治験責任医師判定によるデータを表形式で横並びに示す。各試験の IRC 判定によるデータの集計結果は、すべての関連試験のデータ入手可能性が欠如しているため、提示されていない。
- ザヌブルチニブの推奨用量に関連する臨床情報を Section 4 に示す。
- 有効性の持続性及び/又は忍容性又は耐性の発現に関する評価を Section 5 に示す。
- 本 SCE で提示した結果と主な有効性評価項目の説明を主要な結論と共に Section 6 に示す。

注意すべき点として、Section 2 で BGB-3111-304 試験については、2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点の 5 年 OS データを、2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日時点の中間解析結果と合わせて解析及び考察している。BGB-3111-305 試験については、2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点の治験責任医師及び IRC が評価した最新の有効性データを、2021 年 12 月 1 日時点の有効性の結果と合わせて考察している。また、Section 1.2.4.6 で説明されているように、BGB-3111-305 試験では、Section 2 に示す個々の試験結果の PFS 及び奏効期間の解析は治験実施計画書で定められた PFS 及び奏効期間の定義に従っており、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者についてデータは打ち切られていない。Section 3 に示すすべての試験（BGB-3111-305 試験を含む）の PFS 又は奏効期間の解析、及び R/R CLL/SLL 統合解析については、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 有効性試験の一覧

本 SCE に含まれる 5 試験の要約を Table 3 に示す。各治験総括報告書の関連する表、一覧、及び図は、Module 5.3 に添付した。

Table 3:　本概要に含まれる CLL/SLL 患者の試験

Study ID (CLL/SLL status)	**BGB-3111-111** (TN and R/R CLL/SLL)	**BGB-3111-304 (TN CLL/SLL)**	**BGB-3111-305 (R/R CLL/SLL)**	**BGB-3111-AU-003 (TN and R/R CLL/SLL)**	**BGB-3111-205 (R/R CLL/SLL)**
N study centers with enrolled patients/Location	15/Japan	153/ 15 Countries/regions	113/ 15 Countries	24/ 6 Countries	11/China
Phase/Study design	Phase 1/2/ single-arm	Phase 3/ open-label/ randomized/ zanubrutinib versus B+R	Phase 3/ open-label/ randomized/ zanubrutinib vs ibrutinib	Phase 1/2/ single-arm	Phase 2/ single-arm
N patients with CLL/SLL enrolled in zanubrutinib group					
160 mg PO BID	17 total (14 TN, 3 R/R)	351 total[a] (241 in Arm A, 110 in Arm C)	327 total	83 total (3 TN, 80 R/R)	91 total
320 mg PO QD	--	--	--	40 total (19 TN, 21 R/R)	--
Other doses	--	--	--	2 total (both R/R patients receiving 160 mg PO QD)	--
N patients enrolled in comparator arm	--	B+R: 238 total (Arm B)	Ibrutinib: 325 total	--	--
N total patients	17 total (14 TN, 3 R/R)	589 total[a] (All TN)	652 total (All R/R)	125 CLL/SLL total (22 TN, 103 R/R)[b]	91 total, All R/R
Efficacy data cutoff date/Study status	10 May 2022 (data cutoff date)/ Ongoing	07 May 2021 (data cutoff date for PFS interim analysis) and 31 October 2022 (for OS final analysis)/Ongoing	01 December 2021 (data cutoff date for ORR final analysis) and 08 August 2022 (for PFS final analysis)/ Ongoing	03 May 2021 (final database lock date)/ Study completed	16 October 2020 (final database lock date)/ Study completed
Primary Efficacy endpoints of interest[c]	ORR (PR-L or better for CLL, PR or better for SLL) assessed by the IRC	PFS assessed by the IRC in Cohort 1 (patients without del(17p))	ORR (CR/CRi + nPR + PR) assessed by the Investigator	ORR (PR-L or better) assessed by the investigator	ORR (PR-L or better) assessed by the IRC

Study ID (CLL/SLL status)	**BGB-3111-111** (TN and R/R CLL/SLL)	**BGB-3111-304 (TN CLL/SLL)**	**BGB-3111-305 (R/R CLL/SLL)**	**BGB-3111-AU-003 (TN and R/R CLL/SLL)**	**BGB-3111-205 (R/R CLL/SLL)**
Other Efficacy endpoints of interest[c]	Secondary: • Rate of CR and CRi for CLL assessed by the IRC • Rates of CR for SLL assessed by the IRC • Rate of PR or better for CLL assessed by the IRC • PFS by the IRC • DOR by the IRC • TTR by the IRC • ORR by the investigator • OS	Secondary (Cohort 1): • ORR (PR-L or better) by the IRC and investigator • OS • DOR by the IRC and investigator • PFS by the investigator Additional secondary endpoints for Cohort 2 (patients with del(17p)) and Cohort 1/1a: See Table 1 for details.	Secondary: • PFS by the investigator (key secondary) • PFS by the IRC • ORR by the IRC • DOR by the IRC and investigator • Time to treatment failure • Rate of PR-L or higher by the IRC and investigator • OS • Health-related quality of life (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L)	Secondary: • Rate of PR or better • CR rate • MRD clearance rate • PFS • OS • TTR • DOR	Secondary: • PFS by the IRC • DOR by the IRC • TTR by the IRC • ORR by the Investigator Exploratory: OS

Source: BGB-3111-111 Clinical Study Report; BGB-3111-304 Clinical Study Report; BGB-3111-305 Clinical Study Report; BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report; BGB-3111-205 Clinical Study Report.
Abbreviations: BID, twice daily; BR, bendamustine + rituximab; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CR, complete response; CRi complete response with incomplete hematopoietic recovery; DOR, duration of response; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L, European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; IRC, Independent Review Committee; N, number; nPR, nodular partial response, MRD, minimum residual disease; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, by mouth; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis, QD, once daily; R/R, relapsed or refractory; SLL, small lymphocytic lymphoma, TN, treatment naïve; TTR, time to response.
[a] For Study BGB-3111-304 Cohort 2, only patients with centrally-confirmed del(17p) are included.
[b] For Study BGB-3111-AU-003, the individual summary of study results as described in Section 2.5 and the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report include all 103 patients with R/R CLL/SLL. The combined analysis of patients with R/R CLL/SLL (Section 3) includes data for 99 patients, all of whom were treated with doses of 160 mg BID or 320 mg QD. The 4 excluded patients have either received a dose of 160 mg QD (2 patients), received a prior BTK inhibitor (1 patient) or experienced a prior Richter's transformation of disease (1 patient).
[c] For Study BGB-3111-304 and Study BGB-3111-305, IRC refers to the independent central review in the clinical study reports.

2.2. BGB-3111-111 試験（CLL/SLL 患者のみ）

2.2.1. CLL/SLL 患者の内訳

BGB-3111-111CSR Table 10 に示すように、CLL/SLL 患者 17 例（TN 14 例、RR 3 例）を本試験に登録した。

CLL/SLL 患者の内訳を BGB-3111-111 CSR Table 14.1.1.1.3 に要約した。フォローアップ期間の中央値は 16.07 カ月（TN 15.97 カ月、R/R 17.68 カ月）であった。データカットオフ日の時点で、試験を中止した被験者はいなかった。TN 患者各 1 例が、疾患進行、有害事象、及び治験責任医師の判断によりザヌブルチニブ投与を中止した。COVID-19 に関連した理由のためにザヌブルチニブ投与及び試験を中止した被験者はいなかった。

BGB-3111-111 試験の TN CLL/SLL 患者に関するこれらのデータの要約を、Section 3.1.1、Table 29 に示す。

2.2.2. CLL/SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

CLL/SLL 患者の年齢中央値は 71.0 歳（TN 67.5 歳、R/R 76.0 歳）であった。合計で 4 例（23.5%）が 75 歳以上であった。大多数の被験者が 65 歳以上（64.7%、TN 57.1%、R/R 100%）、男性（70.6%、TN 71.4%、R/R 66.7%）であった。大多数の被験者でベースラインの ECOG パフォーマンスステータス（PS）スコアは 0 であった（TN 85.7%、R/R 100%）（BGB-3111-111 CSR Section 11.2.1）。

合計で CLL 患者 13 例（76.5%）（TN 11 例、R/R 2 例）と SLL 患者 4 例（23.5%）（TN 3 例、R/R 1 例）が本試験に登録され、ザヌブルチニブによる治療を受けた。最初の診断から初回投与までの期間中央値は 3.3 年（TN 3.16 年、R/R 8.01 年）であった。試験参加時点で、CLL 患者の約 40%が進行した臨床病期［Rai 病期 III（15.4%）及び IV（23.1%）、Binet 病期 C（38.5%）］であり、SLL 患者は全例が病期 III（25.0%）又は IV（75.0%）であった。被験者の約 3 分の 1（35.3%）に巨大病変（最大径≥ 5 cm）があり、約 3 分の 1（35.3%）に未変異の IGHV を有する腫瘍細胞が認められた。del(17p)を有する被験者はいなかった。CLL/SLL 患者は、情報が不確定/不明であった R/R SLL 患者 1 例を除く全例が、ベースラインに骨髄病変を有した（BGB-3111-111 CSR Section 11.2.3）。

R/R CLL/SLL 患者 3 例中 2 例は 2 ライン以上の前治療を受けていた。前回の抗癌治療終了から治験薬の初回投与までの期間中央値は、27.76 カ月（範囲：23.2～91.4 カ月）であった。従前の抗癌治療のカテゴリーは、抗 CD20 抗体療法（2 例）、ヌクレオシド類似体（2 例）、アルキル化剤及び抗 CD20 抗体を含む免疫化学療法（各 1 例）などであった（BGB-3111-111 CSR Section 11.2.4）。

TN CLL/SLL 患者の人口統計学的特性及び病歴の詳細を、Section 3.1.2、Table 31 に示す。

2.2.3. CLL/SLL 患者の曝露状況

Exposed Analysis Set の CLL/SLL 患者において、投与期間の中央値は 15.38 カ月（TN 14.67 カ月、R/R 17.68 カ月）であった。相対用量強度の中央値は 99.78%（TN 99.87%、R/R 97.12%）であった（BGB-3111-111 CSR Section 12.1）。

TN CLL/SLL 患者に関するこれらのデータの要約を Section 3.1.3、Table 36 に示す。

2.2.4. CLL/SLL 患者の有効性評価項目の解析

2.2.4.1. 主要評価項目：CLL/SLL 患者の独立評価委員会による全奏効率

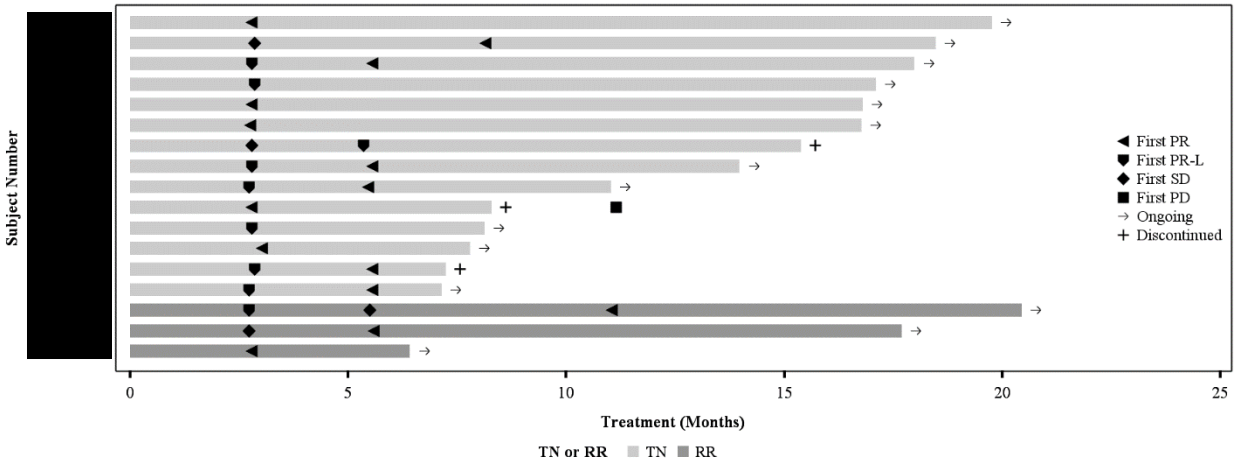
IRC 判定による全奏効率（PR-L 以上を達成した被験者）は、TN CLL/SLL 患者では 100%（90% CI：80.7%～100.0%）であった（Table 4）。R/R CLL/SLL 患者全 3 例が PR を達成した。14 例（82.4%）が PR を達成し、3 例（17.6%）が PR-L を達成した。投与期間と IRC が評価した反応を表すスイムレーン図を、Figure 2 に示す。CLL/SLL 患者のリンパ球数中央値の経時的推移を Figure 3 に示す。Figure 4 では、ほぼすべての被験者において標的病変の二方向積和（SPD）の 50%以上減少が認められ、ベースラインと比較した減少率の中央値は 86.5%（TN 86.0%、R/R 96.5%）であった。

Table 4: 独立評価委員会による疾患反応の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

Response Category	Treatment Naive (N = 14)	Relapsed/Refractory (N = 3)	All (N = 17)
Best Overall Response, n (%)			
CR/CRi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	11 (78.6)	3 (100.0)	14 (82.4)
PR-L	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Complete Response Rate (CR or CRi), n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90% CI [a]	(0.0, 19.3)	(0.0, 63.2)	(0.0, 16.2)
Partial Response or Better Rate, n (%)	11 (78.6)	3 (100.0)	14 (82.4)
90% CI [a]	(53.4, 93.9)	(36.8, 100.0)	(60.4, 95.0)
Overall Response Rate (PR-L or Better), n (%)	14 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
90% CI [a]	(80.7, 100.0)	(36.8, 100.0)	(83.8, 100.0)

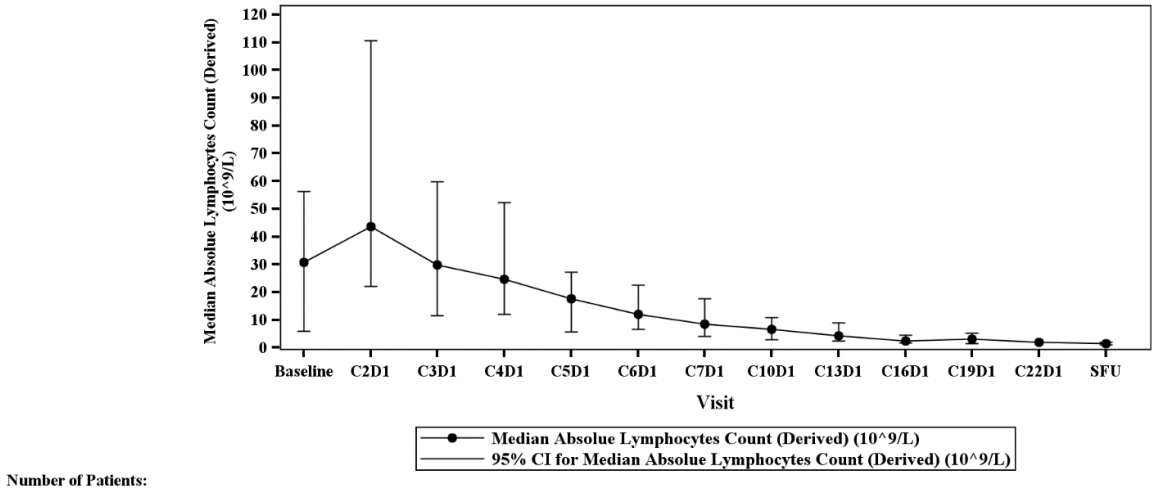
Source: Table 22 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CRi, complete response with incomplete bone marrow recovery; PD, progressive disease; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; SD, stable disease.
[a] The 90% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.

Figure 2: 投与期間と独立評価委員会による反応を表すスイムレーン図- CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）



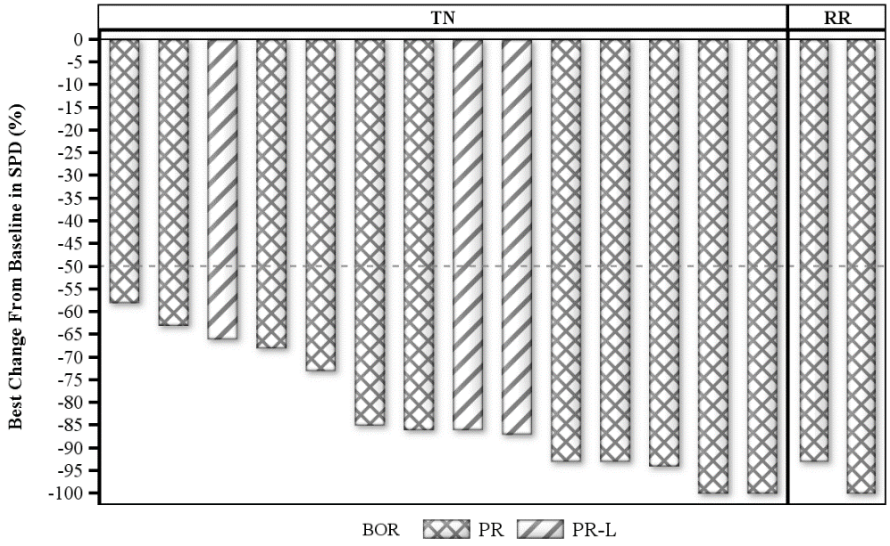
Source: Figure 2 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; CR: complete response; CRi, complete response with incomplete bone marrow recovery; PD: progressive disease PR: partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; SLL, small lymphocytic lymphoma.

Figure 3: リンパ球数中央値の経時的推移 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）



Source: Figure 3 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: CI, confidence interval; CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma.

Figure 4: 独立評価委員会による最良総合効果別にみた標的病変 SPD のベースラインからの最良変化率を示したウォーターフォール図 - CLL/SLL（ベースライン時に標的病変が認められ Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）



Source: Figure 4 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: BOR, best overall response; CR, complete response; CRi, complete response with incomplete bone marrow recovery; PD, progressive disease; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; RR, relapsed/refractory; SD, stable disease; SPD, Sum of Product of Perpendicular Diameters; TN, treatment naive.
Only patients with non-missing BOR and SPD % change were included (n=14 for TN and n=2 for RR).

Median of best change in SPD (-86.0% for TN, -96.5% for RR, -86.5% for all CLL/SLL).

2.2.4.2. 副次評価項目

2.2.4.2.1. CLL/SLL 患者の治験責任医師が評価した全奏効率

治験責任医師が評価した全奏効率（PR-L 以上を達成した被験者）は、CLL/SLL 患者全体で 94.1%（90% CI：75.0%～99.7%）、TN 患者及び R/R 患者でそれぞれ 92.9%（90% CI：70.3%～99.6%）及び 100%（90% CI：36.8%～100%）であった（Table 5）。ほぼすべての被験者（TN 13 例、R/R 2 例）において二方向積和（SPD）が 50%以上減少し、ベースラインと比較した減少率の中央値は 83.4%（TN 80.2%、R/R 90.8%）であった（BGB-3111-111 CSR Figure 14.2.1.2.4.2）。

Table 5: 治験責任医師による疾患反応の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

Response Category	Treatment Naive (N = 14)	Relapsed/Refractory (N = 3)	All (N = 17)
Best Overall Response, n (%)			
CR/CRi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	9 (64.3)	3 (100.0)	12 (70.6)
PR-L	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (23.5)
SD	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Complete Response Rate (CR or CRi), n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90% CI [a]	(0.0, 19.3)	(0.0, 63.2)	(0.0, 16.2)
Partial Response or Better Rate, n (%)	9 (64.3)	3 (100.0)	12 (70.6)
90% CI [a]	(39.0, 84.7)	(36.8, 100.0)	(47.8, 87.6)
Overall Response Rate (PR-L or Better), n (%)	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)
90% CI [a]	(70.3, 99.6)	(36.8, 100.0)	(75.0, 99.7)

Source: Table 25 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CRi, complete response with incomplete bone marrow recovery; PD, progressive disease; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; SD, stable disease.
[a] The 90% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.

2.2.4.2.2. 一致率

CLL/SLL 患者について、IRC が評価した全奏効及び最良総合効果と治験責任医師による評価との一致率は、IRC による最終評価時点で、それぞれ 94.1%及び 88.2%であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.1.3 及び Table 14.2.1.1.1.4）。

2.2.4.2.3. CLL/SLL 患者の奏効期間

IRC の評価による全奏効期間（PR-L 以上）の中央値（Table 6）及び PR 以上の奏効期間の中央値（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.3.1）は、2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で未到達であった（いずれも 95% CI：8.4 カ月～推定不能［NE］）。全奏効が認められた 17 例中、TN 患者 1 例（5.9%）のみが進行した。全奏効の推定事象無発生率は、12 カ月時点で 87.5%（95% CI：38.7%～98.1%）であった。

治験責任医師の評価による全奏効期間（PR-L 以上）の中央値及び PR 以上の奏効期間の中央値は、未到達であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.3.2）。全奏効が認められた 16 例中、TN 患者 2 例（12.5%）が進行した。全奏効の推定事象無発生率は、12 カ月時点で 75.0%（95% CI：29.8%～93.4%）であった。

Table 6: 独立評価委員会による奏効期間の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

	Treatment Naive (N = 14)	**Relapsed/Refractory (N = 3)**	**All (N = 17)**
Number of Overall Responders (PR-L or Better)	14	3	17
Duration of Overall Response			
Events, n (%)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
Progressive disease	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)
No documented progressive disease/death	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)
Duration of Response (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (8.4, NE)
Q1 (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (8.4, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [b]			
6 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
9 Months	83.3 (27.3, 97.5)	100.0 (NE, NE)	87.5 (38.7, 98.1)
12 Months	83.3 (27.3, 97.5)	100.0 (NE, NE)	87.5 (38.7, 98.1)

Source: Table 28 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached; PR-L, partial response with lymphocytosis.
Percentages were based on number of overall responders.
[a] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

2.2.4.2.4. CLL/SLL 患者の奏効までの時間

IRC の評価による全奏効及び PR 以上の奏効までの時間の中央値は、それぞれ 2.79 カ月及び 5.50 カ月であった。全奏効及び PR 以上の奏効までの時間の中央値は、TN 患者と R/R 患者とで同程度であった（それぞれ 2.79 対 2.79、5.45 対 5.59）（Table 7）。

治験責任医師の評価による全奏効及び PR 以上の奏効までの時間の中央値は、それぞれ 2.79 カ月及び 5.50 カ月であった。TN 患者では、全奏効までの時間の中央値が R/R 患者より短く（2.79 対 5.72）、PR 以上の奏効までの時間の中央値は R/R 患者と同程度であった（5.45 対 5.72）（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.4.2）。

Table 7: 独立評価委員会による奏効までの時間- CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

	Treatment Naive (N = 14)	Relapsed/Refractory (N = 3)	All (N = 17)
Time to Partial Response or Better (Months)			
n	11	3	14
Median	5.45	5.59	5.50
Min, Max	2.8, 8.1	2.8, 11.0	2.8, 11.0
Time to Overall Response (PR-L or Better) (Months)			
n	14	3	17
Median	2.79	2.79	2.79
Min, Max	2.7, 8.1	2.7, 5.6	2.7, 8.1

Source: Table 31 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: PR-L, partial response with lymphocytosis.
Time to response is defined as the time from the first dose date to the date of earliest qualifying response.
Only responders were included in the analysis.

2.2.4.2.5. CLL/SLL 患者の無増悪生存期間

IRC による無増悪生存期間の結果を Table 8 及び BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.2.1 に示す。PFS のフォローアップ期間の中央値 11.2 カ月（TN 11.2 カ月、R/R 16.6 カ月）時点で、TN 1 例に進行が認められた。IRC が評価した PFS の中央値は、TN 又は R/R CLL/SLL 患者で未到達であった。6 カ月、9 カ月、及び 12 カ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 100%（TN 100%、R/R 100%）、100%（TN 100%、R/R 100%）、及び 88.9%（TN 85.7%、R/R 100%）であった。IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線（Exposed Analysis Set に含まれた CLL/SLL 患者）を Figure 5 に示す。

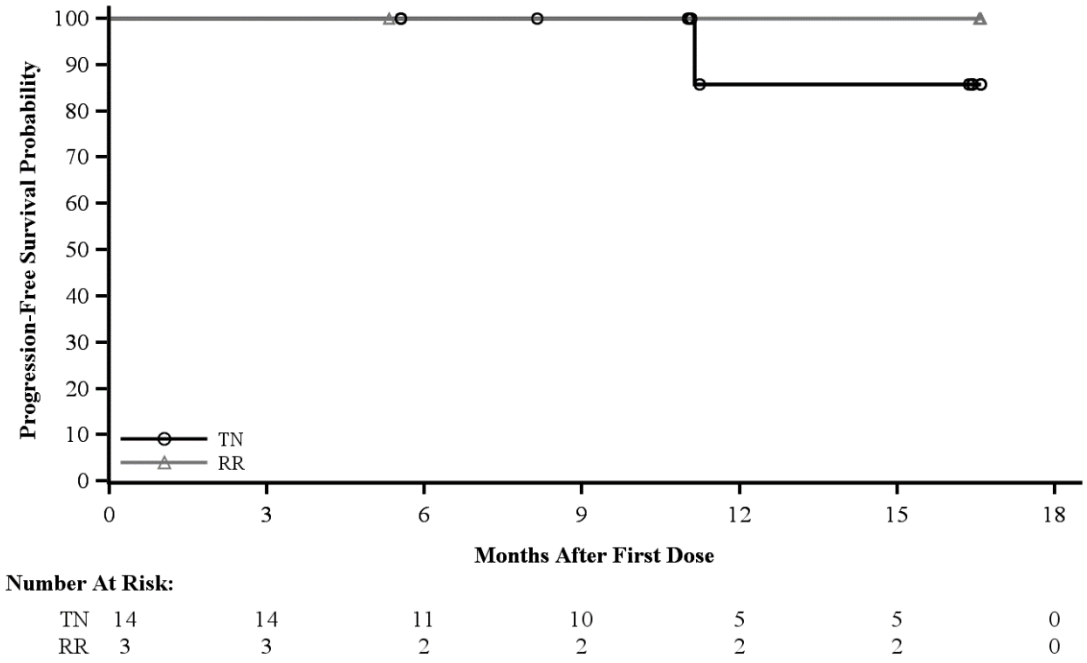
治験責任医師による PFS の結果を BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.1.2.2 に示す。PFS のフォローアップ期間の中央値 16.4 カ月（TN 11.2 カ月、R/R 16.6 カ月）時点で、TN 2 例に進行が認められた。治験責任医師が評価した PFS の中央値は、TN 又は R/R CLL/SLL 患者で未到達であった。6 カ月、9 カ月、及び 12 カ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 100%（TN 100%、R/R 100%）、92.3%（TN 90.9%、R/R 100%）、及び 82.1%（TN 77.9%、R/R 100%）であった。治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線（Exposed Analysis Set に含まれた CLL/SLL 患者）を、BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.1.2 に示す。

Table 8: 独立評価委員会による無増悪生存期間の解析-CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

	Treatment Naive (N = 14)	**Relapsed/Refractory (N = 3)**	**All (N = 17)**
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
Progressive disease	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)
No documented progressive disease/death	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)
Progression-Free Survival (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (11.1, NE)	NR (NE, NE)	NR (11.1, NE)
Q1 (95% CI)	NR (11.1, NE)	NR (NE, NE)	NR (11.1, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [b]			
6 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
9 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12 Months	85.7 (33.4, 97.9)	100.0 (NE, NE)	88.9 (43.3, 98.4)

Source: Table 34 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 5: 独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線-CLL/SLL Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者



Source: Figure 9 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

2.2.4.2.6. CLL/SLL 患者の全生存期間

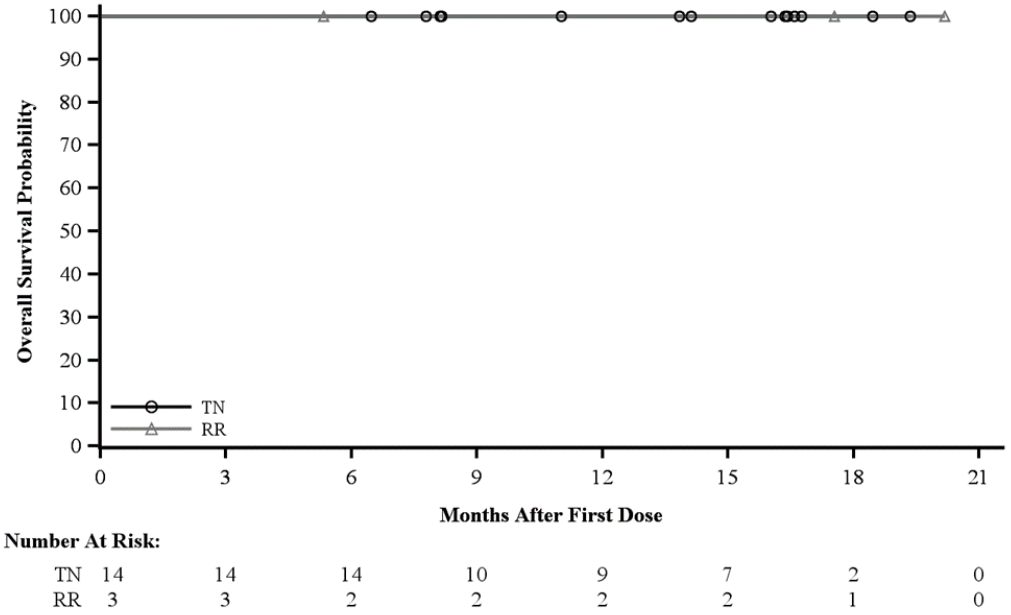
データカットオフ日の時点で CLL/SLL 患者の死亡例はなかった（Table 9）。全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を Figure 6 に示す。

Table 9: 全生存期間の解析 - CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）

	Treatment Naive (N = 14)	Relapsed/Refractory (N = 3)	All (N = 17)
Overall Survival			
Death, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	14 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Overall Survival (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Survival Rate at, % (95% CI) [b]			
6 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
9 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12 Months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)

Source: Table 37 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: NE, not estimable; NR, not reached
[a] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Survival rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 6: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線-CLL/SLL（Exposed Analysis Set に含まれたパート 2 の CLL/SLL 患者）



Source: Figure 12 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

2.3. BGB-3111-304 試験

2.3.1. 解析対象集団

2.3.1.1. コホート 1

解析対象集団の要約を Table 10 に示す。

ITT 解析対象集団は、ザヌブルチニブ群（A 群、241 例）又は B+R 群（B 群、238 例）に無作為割付けされた 479 例の被験者で構成される。

安全性解析対象集団は、治験薬投与を受けなかった 12 例が除外され、ザヌブルチニブ A 群 240 例と B+R B 群 227 例で構成される。

Per-Protocol 解析対象集団は、治験薬投与を受けなかった 12 例と治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた 4 例が除外され、ザヌブルチニブ A 群 237 例と B+R B 群 226 例の計 463 例で構成される。

コホート 1a の有効性データは予備的なものであるため、コホート 1a の更なる有効性解析は本報告書で提示されない。

2.3.1.2. コホート 2

ITT 解析対象集団は、del(17p)が中央で確定され、ザヌブルチニブ群（C 群）に割付けられた 110 例の被験者で構成される。del(17p)が中央で確定されなかった 1 例が誤ってコホート 2 に登録され、この 1 例は有効性 ITT 解析対象集団に組み入れられなかった。安全性解析対象集団は、ザヌブルチニブ C 群の 111 例で構成される。Per-Protocol 解析対象集団は、ザヌブルチニブ C 群の 110 例で構成される。

Table 10: 解析対象集団

	BR (N = 278) n (%)	Zanubrutinib (N = 392) n (%)	Total (N = 670) n (%)
Intent-to-Treat Analysis Set [a]			
Cohort 1	238 (85.6)	241 (61.5)	479 (71.5)
Cohort 1a	40 (14.4)	40 (10.2)	80 (11.9)
Cohort 2 with del17p	0 (0.0)	110 (28.1)	110 (16.4)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites [b]	44 (15.8)	42 (10.7)	86 (12.8)
Safety Analysis Set [c]			
Cohort 1	227 (81.7)	240 (61.2)	467 (69.7)
Cohort 1a	38 (13.7)	40 (10.2)	78 (11.6)
Cohort 2	0 (0.0)	111 (28.3)	111 (16.6)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites [b]	42 (15.1)	42 (10.7)	84 (12.5)
Per-Protocol Analysis Set [d]			
Cohort 1	226 (81.3)	237 (60.5)	463 (69.1)
Cohort 1a	38 (13.7)	40 (10.2)	78 (11.6)
Cohort 2	0 (0.0)	110 (28.1)	110 (16.4)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites [b]	42 (15.1)	42 (10.7)	84 (12.5)
Pharmacokinetics Analysis Set [e]			
Cohort 1	NA	239 (61.0)	239 (35.7)
Cohort 1a	NA	40 (10.2)	40 (6.0)
Cohort 2	NA	111 (28.3)	111 (16.6)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites [b]	NA	42 (10.7)	42 (6.3)

Source: Table 13 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Source: Table 13 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report; Data cut-off:07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab.
[a] All Patients in the Intent-to-Treat Analysis Set was defined as patients who were randomized to a treatment group by the IRT system.
[b] All patients in the Analysis Set of Patients from China Sites was defined as Patients from Chinese Sites (Cohort 1/1a) enrolled in Cohort 1/1a and randomized to a treatment group by the IRT system.
[c] All patients in the Safety Analysis Set was defined as patients who received any dose of study drug. Percentages are based on ITT analysis set.
[d] All patients in the Per-Protocol Analysis Set was defined as patients who received any dose of study medication and had no important protocol deviations. Percentages are based on ITT analysis set.
[e] All patients in the Pharmacokinetics Analysis Set was defined as zanubrutinib treated patients for whom valid zanubrutinib PK parameters could be estimated. Percentages are based on ITT analysis set.

2.3.2. 被験者の内訳

2.3.2.1. コホート 1 の被験者の内訳

被験者の内訳を、以下のほか、本概要の Section 3.1.1 及び Table 29、並びに BGB-3111-304 CSR Section 10.1 にも示す。2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点で、被験者 479 例を無作為化した。241 例をザヌブルチニブ群に、238 例を B+R 群に無作為割付けした（BGB-3111-304 CSR Table11 及び Figure 2）。

フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ群及び B+R 群に割付けた被験者でそれぞれ 26.35 カ月及び 25.92 カ月であった。全体でザヌブルチニブを投与した被験者 206 例（85.5%）が投与を継続し、219 例（90.9%）が試験参加を継続した（Table 29）。

合計 12 例（ザヌブルチニブ群 1 例、B+R 群 11 例）が無作為化されたものの、いずれの治験薬投与も受けなかった。

ザヌブルチニブ群では、被験者 34 例（14.1%）が治験薬投与を中止した。ザヌブルチニブ群での投与中止の理由は、「有害事象」20 例（8.3%）、「PD」11 例（4.6%）、「治験責任医師の判断」1 例（0.4%）、「被験者による撤回」2 例（0.8%）であった。B+R は固定期間の治療であるため、データカットオフ日時点で投与された被験者 227 例（100.0%）に対する治療を中止した。B+R 群では、投与中止の理由として、規定の治療を完了したが 188 例（79.0%）、有害事象による投与中止が 31 例（13.0%）、PD による投与中止が 1 例（0.4%）、「被験者による撤回」のための中止が 1 例（0.4%）、「治験責任医師の判断」による中止が 3 例（1.3%）、「その他」による中止が 3 例（1.3%）認められた。「その他」の被験者中 1 例は延長投与後に有害事象のため中止し、1 例は 1 サイクル投与後に複数の有害事象のため中止し、1 例は投与継続を希望しなかった。

ザヌブルチニブ群の被験者（22 例［9.1%］）では、試験中止の発生率が B+R 群の被験者（36 例［15.1%］）よりも低かった。死亡は両群において最も多い試験中止の理由であり、ザヌブルチニブ群では 16 例（6.6%）で、B+R 群では 14 例（5.9%）で報告された。

COVID-19 は本試験の被験者の内訳に影響したものの、その影響は主要評価項目に著しい影響を及ぼすものではなかった。B+R 群の最終投与は、COVID-19 によるパンデミック前の 20[redacted] 年 [redacted] 月であった。COVID-19 関連の有害事象のため投与を中止した被験者数は、ザヌブルチニブ群で 5 例（2.1%）、B+R 群で 0 例（0.0%）であった（BGB-3111-304 CSR Table 14.1.1.1.1）。COVID-19 関連の有害事象による投与の中断は、ザヌブルチニブ群で 14 例（5.8%）、B+R 群で 0 例（0.0%）報告された（BGB-3111-304 CSR Section 9.8.3）。COVID-19 関連の致死性有害事象のため試験を中止した被験者数は、ザヌブルチニブ群で 5 例（2.1%）、B+R 群で 0 例（0.0%）であった（BGB-3111-304 CSR Table 14.1.1.6.5）。

2.3.2.2. コホート 2 の被験者の内訳

2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日時点で、被験者 111 例をコホート 2 のザヌブルチニブ C 群に割付けた（BGB-3111-304 CSR Table 12 及び Table 3）。

ザヌブルチニブ C 群に割付けた被験者のフォローアップ期間の中央値は 30.52 カ月であり、このコホートの登録はコホート 1 より前に完了したため、ザヌブルチニブ A 群に割付けた被験者のフォローアップ期間中央値より若干長かった。

大多数の被験者が、データカットオフ日時点で治験薬投与を継続した。ザヌブルチニブ C 群で投与を中止した被験者の割合［18 例（16.2%）］は、ザヌブルチニブ A 群の割合［34 例（14.1%）］に照らして類似していた。最も多い投与中止の理由は、1）PD［10 例（9.0%）］、2）「有害事象」［6 例（5.4%）］、3）「被験者による撤回」［2 例（1.8%）］であった。

ザヌブルチニブ C 群の被験者における試験中止の発生率［9 例（8.1%）］は、ザヌブルチニブ A 群の被験者での発生率［22 例（9.1%）］と比較して同程度であった。ザヌブルチニブ C 群で最も多い試験中止の理由は死亡であり、8 例（7.2%）が報告された。被験者による撤回が 1 例（0.9%）で生じた。

COVID-19 は、本試験投与群の被験者の内訳に影響したものの、その影響は最小限と判断された。COVID-19 関連の有害事象のため投与を中断した被験者数は、ザヌブルチニブ C 群で 0 例（0.0%）であった。COVID-19 関連の有害事象による投与の中断は、ザヌブルチニブ群で 3 例（2.7%）報告された。COVID-19 関連の致死性有害事象のため試験を中止した被験者は、ザヌブルチニブ C 群で認められなかった（BGB-3111-304 CSR Table 14.1.1.6.5）。

2.3.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.3.3.1. 人口統計学的特性

2.3.3.1.1. コホート 1 の人口統計学的特性

コホート 1 の ITT 解析対象集団では、データカットオフ日時点で、ザヌブルチニブ群と B+R 群［共に del(17p)なし］間の人口統計学的特性及びベースライン特性が総じて一致していた。ITT 解析対象集団では、ザヌブルチニブ群の白人被験者の割合（91.7%）が B+R 群の白人被験者の割合（86.6%）と比較して、わずかに高かった。年齢中央値は両群共に 70.0 歳であったものの、75 歳以上の被験者の割合はザヌブルチニブ群（26.1%）の方が B+R 群（22.3%）に比べてわずかに高く、65～75 歳の被験者の割合はザヌブルチニブ群（55.2%）の方が B+R 群（58.4%）に比べてわずかに低くなった（BGB-3111-304 CSR Section 11.2.1.1 及び Table 14）。

ITT 解析対象集団では、被験者の大多数が欧州の治験実施施設で無作為化された（ザヌブルチニブ群 72.2%、B+R 群 72.3%）。両群の被験者の大多数で、ECOG PS が 0 又は 1 であった（ザヌブルチニブ群 93.7%、B+R 群 91.6%）。

被験者別の人口統計学的特性データ及びベースライン特性データを、BGB-3111-304 CSR Listing 16.2.4.3.1 に示す。

コホート 1 の被験者の人口統計学的特性及び病歴の詳細を、Section 3.1.2、Table 31 に示す。

2.3.3.1.2. コホート 2 の人口統計学的特性

コホート 2 のザヌブルチニブ C 群（del(17p)あり）とコホート 1 のザヌブルチニブ A 群（del(17p)なし）間では、地理的地域を除き、人口統計学的特性及びベースライン特性がおおむね類似していた。アジア太平洋地域からの登録被験者数は、ザヌブルチニブ C 群（47 例［42.7%］）の方がザヌブルチニブ A 群（33 例［13.7%］）と比較して多かった。年齢中央値は、両ザヌブルチニブ群で 70.0 歳であった。65～75 歳の被験者の割合は、ザヌブルチニブ C 群［68 例（61.3%）］の方がザヌ

ブルチニブ A 群［133 例（55.2%］）に比べわずかに高くなった（BGB-3111-304 CSR Sction 1.2.1.2、Table 14 及び Table 15）。

コホート 1 の被験者の人口統計学的特性及び病歴の詳細を、Section 3.1.2、Table 31 に示す。

2.3.3.1.3. 被験者の人口統計学的特性（癌の種類別）

コホート 1 及びコホート 2 の各群において、CLL 患者と SLL 患者の間では、人口統計学的特性及びベースライン特性がおおむね類似していたが、例外としてザヌブルチニブ A 群及び C 群では地理的地域に違いが認められた。A 群及び C 群では、欧州から登録された割合が、CLL 患者より SLL 患者において低かった（A 群：CLL 73.8% 対 SLL 55.0%、C 群：CLL 50.5% 対 SLL 9.1%）。CLL 患者は、SLL 患者と比較して 65～75 歳の割合が若干高かった（A 群：56.1% 対 45.0%、C 群：61.6% 対 54.5%）（Table 2.7.3.2.2.1.3）。

SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、A 群と B 群の間で、地理的地域（欧州から A 群 55% 対 B 群 70.0%）及び体重の中央値（A 群 76.50 kg 対 B 群 82.85 kg）を除いておおむね類似していた。

2.3.3.2. 病歴

2.3.3.2.1. コホート 1 の病歴

コホート 1 の ITT 解析対象集団で、ザヌブルチニブ群と B+R 群の病歴はおおむね同等であった（BGB-3111-304 CSR Section 11.2.3.1 及び Table 16）。

ITT 解析対象集団では、大多数の被験者の癌の種類は CLL であった（ザヌブルチニブ群で 221 例［91.7%］、B+R 群で 218 例［91.6%］）。CLL/SLL の最初の診断から無作為化までの期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 31.28 カ月、B+R 群で 28.67 カ月であった。被験者の大多数が、CLL の病期 B（ザヌブルチニブ群 57.0%、B+R 群 56.9%）及び病期 C（ザヌブルチニブ群 29.4%、B+R 群 30.3%）であった。

del(17p)（ザヌブルチニブ群［0.8%］対 B+R 群［0.0%］）、未変異の *IGHV*（51.9%対 50.8%）、del(11q)（17.8%対 19.3%）、TP53 変異（6.2%対 5.5%）、del(13q)（56.4%対 54.2%）、12 トリソミー（18.7%対 20.6%）などの遺伝子変異は、ザヌブルチニブ群と B+R 群間で同程度であった。del(17p)を有する被験者 2 例が、del(17p)の割付け間違いのため、誤ってコホート 1 に登録された。これらの 2 例は、ITT 解析対象集団に含まれたものの、Per-Protocol 解析対象集団には含まれなかった。他のゲノムの異常は、ザヌブルチニブ群と B+R 群でおおむね一致していた。

2.3.3.2.2. コホート 2 の病歴

コホート 2 の ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ C 群と、コホート 1 の ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ A 群間では、del(17p)の状態を除いて、病歴はおおむね同等であった（BGB-3111-304 CSR Section 11.2.3.2、Table 16、及び Table 17）。

ザヌブルチニブ C 群の ITT 解析対象集団では、大多数の被験者の癌の種類が CLL であり［100 例（90.1%）］、CLL/SLL の最初の診断から初回投与までの期間中央値が 21.39 カ月であった。大多数の被験者が、CLL の病期 B（49.0%）及び病期 C（37.0%）であった。ザヌブルチニブ C 群では、SLL 患者が 9.9%を占めた。

遺伝子変異の del(17p)が、C 群の被験者の 99.1%で報告された。被験者 1 例が治験実施施設の誤りのために意図せずコホート 2 に登録された。この被験者は有効性解析から除外されたものの、安全性解析には含まれた。コホート 2 のザヌブルチニブ C 群の被験者で、IGHV 未変異が 60.4%、del(11q)が 33.3%、及び TP53 変異が 42.3%報告された。

2.3.3.2.3. 被験者の病歴（癌の種類別）

被験者の病歴は、CLL 患者と SLL 患者の間で癌の種類のため異なった。各群の SLL 患者数は少なかったが、SLL 患者の病歴は、ITT 解析対象集団に含まれる A 群と B 群の間で同等であった（Table 2.7.3.2.2.2.3）。最初の登録から試験参加までの期間の中央値は、コホート 1 では B+R 群の方が若干長かった（A 群 0.2 年対 B 群 0.7 年）。臓器肥大を有した割合は、A 群の SLL 患者の方が B 群の SLL 患者より高かった（脾腫 30.0%対 10.0%、肝腫大 45.0%対 15.0%）。

C 群の SLL 患者では、A 及び B 群の SLL 患者と比較して、特定の型の遺伝子変異を有する割合が高く、del(17p)（A 群［0.0%］対 B 群［0.0%］対 C 群［100.0%］）、del(11q)（10.0%対 5.0%対 36.4%）、Del(13q)（30.0%対 35.0%対 81.8%）、TP53 変異（0.0%対 5.0%対 27.3%）などに差が認められた。

2.3.4. 曝露状況

コホート 1 の安全性解析対象集団では、全投与期間の中央値が、ベンダムスチン、リツキシマブ、及びザヌブルチニブを投与した被験者で、それぞれ 5.52 カ月、5.59 カ月、及び 26.07 カ月であった（BGB-3111-304 CSR Section 12.1 及び Table 32）。相対用量強度の中央値は、各群でそれぞれ 96.46%、98.74%、98.00%であった。

安全性解析対象集団で用量減量した被験者数は、ザヌブルチニブ群（33 例、13.8%）の方が B+R 群（85 例、37.4%）よりも数値的に少なかった。治験実施計画書上、リツキシマブ群での用量減量は許可されなかった。有害事象が両群における用量減量の主な理由であった。投与中断した被験者数は、リツキシマブ投与中に 67 例（29.5%）、ベンダムスチン投与中に 8 例（3.5%）であった。ザヌブルチニブ群では、155 例（64.6%）で投薬欠落があり、その理由として最も多かったのは、有害

事象、処置のための休薬、被験者の失念／ミスなどであった（BGB-3111-304 CSR Section 12.1、Table33、及び Table 34）。

コホート 2 での安全性解析対象集団のザヌブルチニブ C 群では、全投与期間の中央値が 30.00 カ月であった。相対用量強度の中央値は 97.92%であった（BGB-3111-304 CSR Section 12.1 及び Table 35）。

被験者の曝露データを、Section 3.1.3、Table 36 に要約した。

2.3.5. 有効性評価項目の解析

2.3.5.1. 主要評価項目：コホート 1 での独立評価委員会判定による無増悪生存期間

データカットオフ日時点で、フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 25.1 カ月、B+R 群で 24.6 カ月であり、IRC が判定した PFS の中央値はコホート 1 のザヌブルチニブ群では未到達、B+R 群では 33.7 カ月であった（Table 11）。IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 7 に示す。

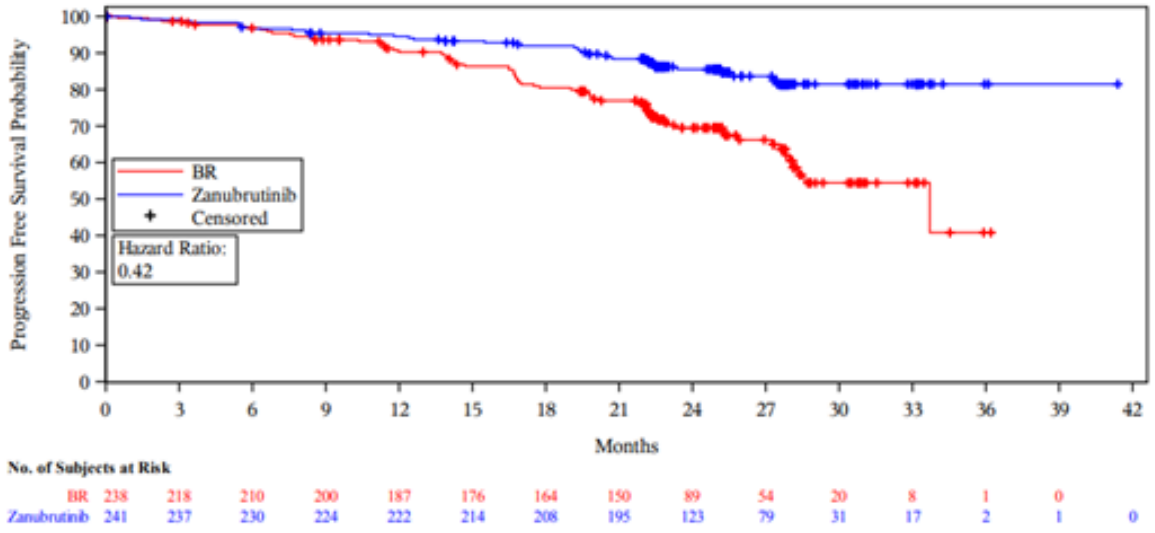
IRC が評価したコホート 1 での PFS のハザード比は、ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ群と B+R 群を比較して 0.42（95% CI：0.28～0.63）であった。全体として、ザヌブルチニブ群と B+R 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 94.5%と 90.2%、24 カ月時点で 85.5%と 69.5%、36 カ月時点で 81.5%と 40.8%であった（Table 11）。

Table 11: BGB-3111-304 試験のコホート 1：独立評価委員会が評価した無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	71 (29.8)	36 (14.9)	107 (22.3)
Progressive disease	59 (24.8)	27 (11.2)	86 (18.0)
Death	12 (5.0)	9 (3.7)	21 (4.4)
Censored, n (%)	167 (70.2)	205 (85.1)	372 (77.7)
No documented progressive disease/death	140 (58.8)	195 (80.9)	335 (69.9)
No baseline/post-baseline assessment	16 (6.7)	2 (0.8)	18 (3.8)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	6 (2.5)	3 (1.2)	9 (1.9)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	4 (1.7)	4 (1.7)	8 (1.7)
No documented progressive disease/death: Non-protocol anti-cancer therapy	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) [a]	24.6 (22.8, 25.2)	25.1 (24.9, 25.4)	25.0 (24.6, 25.2)
(Min, Max)	(0.0, 36.2)	(0.0, 41.4)	(0.0, 41.4)
Hazard Ratio (95% CI) [b]		0.42 (0.28, 0.63)	
1-sided p-value (Log-Rank) [c]		<.0001 (-4.349)	
Progression-Free Survival (Months) [d]			
Median (95% CI)	33.7 (28.1, NE)	NE (NE, NE)	NE (33.7, NE)
Q1 (95% CI)	22.1 (17.5, 25.2)	NE (27.5, NE)	27.2 (22.9, 28.4)
Q3 (95% CI)	NE (33.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [e]			
12 Months	90.2 (85.4, 93.5)	94.5 (90.8, 96.8)	92.5 (89.7, 94.6)
18 Months	80.5 (74.4, 85.2)	91.9 (87.7, 94.8)	86.5 (83.0, 89.4)
24 Months	69.5 (62.4, 75.5)	85.5 (80.1, 89.6)	78.0 (73.6, 81.7)
30 Months	54.4 (43.8, 63.9)	81.5 (74.6, 86.6)	68.1 (61.5, 73.9)
36 Months	40.8 (17.5, 63.1)	81.5 (74.6, 86.6)	61.3 (46.0, 73.5)

Source: Table 18 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; IRT, Interactive Response Technology; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable region; Q1, first quartile; Q3, third quartile.
Stratification factors: age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C vs A or B), and IGHV mutational status (mutated vs unmutated) per IRT
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with BR arm as the reference group.
[c] From stratified log-rank test.
[d] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[e] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 7: BGB-3111-304 試験のコホート 1：独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADTTEIRC
Abbreviation: BR, Bendamustine and Rituximab; KM, Kaplan-Meier; CI, Confidence Interval.

Source: Figure 4 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report

2.3.5.2. 副次評価項目

2.3.5.2.1. コホート 1/A 群及び B 群

2.3.5.2.1.1. コホート 1：独立評価委員会が評価した全奏効率

無作為化された被験者 479 例を対象に IRC が評価したコホート 1 の全奏効率を、Table 12 に要約した。全奏効率は、ザヌブルチニブ群の被験者［94.6%（95% CI：91.0%～97.1%）］の方が、B+R 群［85.3%（95% CI：80.1%～89.5%）］と比較して高かった。オッズ比は 3.162（95% CI：1.608～6.220）、p = 0.0006 であった。

予想されたとおり、CR/CRi 率は B+R 群の方が高く、ザヌブルチニブ群で 6.6%、B+R 群で 15.1%であった。

PR 以上の奏効率は、ザヌブルチニブ群［93.4%（95% CI：89.4%～96.2%）］の方が、B+R 群［85.3%（95% CI：80.1%～89.5%）］と比較して高かった。オッズ比は 2.526（95% CI：1.341～4.757）であった（Table 12）。

これらのデータも、Section 3.2.1.1 の Table 38 に要約した。

Table 12: コホート 1 の独立評価委員会による疾患反応の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response	36 (15.1)	16 (6.6)	52 (10.9)
Nodular Partial Response	14 (5.9)	3 (1.2)	17 (3.5)
Partial Response	153 (64.3)	206 (85.5)	359 (74.9)
Partial Response with Lymphocytosis	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.6)
Stable Disease	14 (5.9)	7 (2.9)	21 (4.4)
Progressive Disease	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Not Evaluable	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Discontinued Prior to First Assessment	19 (8.0)	3 (1.2)	22 (4.6)
Overall Response [a] Rate, n (%)	203 (85.3)	228 (94.6)	431 (90.0)
(95% CI)	(80.1, 89.5)	(91.0, 97.1)	(86.9, 92.5)
Odds ratio (95% CI)		3.162 (1.608, 6.220)	
P-value		0.0006	
Complete Response Rate (CR/CRi), n (%)	36 (15.1)	16 (6.6)	52 (10.9)
(95% CI)	(10.8, 20.3)	(3.8, 10.6)	(8.2, 14.0)
Odds ratio (95% CI)		0.400 (0.216, 0.743)	
P-value		0.0028	
Partial Response or Higher Rate, n (%)	203 (85.3)	225 (93.4)	428 (89.4)
(95% CI)	(80.1, 89.5)	(89.4, 96.2)	(86.2, 92.0)
Odds ratio (95% CI)		2.526 (1.341, 4.757)	
P-value		0.0034	
Time to Partial Response with Lymphocytosis or Higher [b] (months)			
n	203	228	431
Mean (SD)	3.11 (0.944)	3.37 (1.514)	3.25 (1.283)
Median	2.89	2.87	2.89
Q1, Q3	2.76, 3.09	2.79, 3.09	2.76, 3.09
Min, Max	1.9, 11.1	1.8, 14.2	1.8, 14.2
Time to Partial Response or Higher [b] (months)			
n	203	225	428
Mean (SD)	3.11 (0.944)	3.38 (1.523)	3.25 (1.287)
Median	2.89	2.89	2.89
Q1, Q3	2.76, 3.09	2.79, 3.09	2.76, 3.09
Min, Max	1.9, 11.1	1.8, 14.2	1.8, 14.2

Source: Table 19 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; CI, confidence interval; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; CR, Complete Response; CRi, Complete Response with Incomplete Hematopoietic Recovery; nPR, nodular partial response; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis.
Percentages are based on N. BR arm is the reference group.
p value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age, Binet stage and IGHV mutational status per IRT
[a] Overall response is defined as achieving a best overall response of CR, CRi, nPR, PR, or PR-L.
[b] Time to response (TTR) is summarized for responders only.

2.3.5.2.1.2. コホート 1：治験責任医師が評価した全奏効率

無作為化された被験者 479 例を対象に治験責任医師が評価したコホート 1 の全奏効率を、Table 13 に要約した。

IRC による評価と類似して、治験責任医師が評価した全奏効率も、ザヌブルチニブ群の被験者［97.5%（95% CI：94.7%～99.1%）］の方が、B+R 群［88.7%（95% CI：83.9%～92.4%）］と比較して高かった。オッズ比は 5.220（95% CI：2.084～13.076）、p = 0.0001 であった。

CR/CRi 率は、ザヌブルチニブ群で 9.1%、B+R 群で 18.5%であった。

PR 以上の奏効率は、ザヌブルチニブ群［95.9%（95% CI：92.5%～98.0%）］の方が、B+R 群［88.7%（95% CI：83.9%～92.4%）］と比較して高かった。オッズ比は 3.054（95% CI：1.429～6.524）であった（Table 13）。

これらのデータも、Section 3.2.1.2 の Table 39 に要約した。

Table 13: コホート 1 の治験責任医師による疾患反応の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Total (N = 479)**
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response	43 (18.1)	22 (9.1)	65 (13.6)
Complete Response with Incomplete Hematopoietic Recovery	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Nodular Partial Response	18 (7.6)	5 (2.1)	23 (4.8)
Partial Response	149 (62.6)	204 (84.6)	353 (73.7)
Partial Response with Lymphocytosis	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (0.8)
Stable Disease	5 (2.1)	3 (1.2)	8 (1.7)
Progressive Disease	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Not Evaluable	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued Prior to First Assessment	20 (8.4)	3 (1.2)	23 (4.8)
Overall Response [a] Rate, n (%)	211 (88.7)	235 (97.5)	446 (93.1)
(95% CI)	(83.9, 92.4)	(94.7, 99.1)	(90.5, 95.2)
Odds ratio (95% CI)		5.220 (2.084, 13.076)	
P-value		0.0001	
Complete Response Rate (CR/CRi), n (%)	44 (18.5)	22 (9.1)	66 (13.8)
(95% CI)	(13.8, 24.0)	(5.8, 13.5)	(10.8, 17.2)
Odds ratio (95% CI)		0.451 (0.263, 0.774)	
P-value		0.0030	
Partial Response or Higher Rate, n (%)	211 (88.7)	231 (95.9)	442 (92.3)
(95% CI)	(83.9, 92.4)	(92.5, 98.0)	(89.5, 94.5)
Odds ratio (95% CI)		3.054 (1.429, 6.524)	
P-value		0.0028	
Time to Partial Response with Lymphocytosis or Higher [b] (months)			
n	211	235	446
Mean (SD)	3.17 (0.806)	3.26 (1.174)	3.21 (1.017)

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Median	2.92	2.89	2.92
Q1, Q3	2.83, 3.19	2.79, 2.99	2.83, 3.09
Min, Max	1.9, 9.0	2.0, 8.7	1.9, 9.0
Time to Partial Response or Higher [b] (months)			
n	211	231	442
Mean (SD)	3.17 (0.806)	5.52 (3.749)	4.40 (3.004)
Median	2.92	5.45	2.99
Q1, Q3	2.83, 3.19	2.86, 5.82	2.86, 5.55
Min, Max	1.9, 9.0	2.0, 22.5	1.9, 22.5

Source: Table 20 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; CI, confidence interval; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; CR, complete response; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; nPR, nodular partial response; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; Q1, first quartile; Q3, third quartile.
Percentages are based on N. B+R arm is the reference group.
p value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age, Binet stage and IGHV mutational status per IRT
[a] Overall response is defined as achieving a best overall response of CR, CRi, nPR, PR, or PR-L.
[b] Time to response (TTR) is summarized for responders only.

2.3.5.2.1.3. コホート 1：治験責任医師が評価した無増悪生存期間

データカットオフ日時点で、コホート 1 では治験責任医師が評価した PFS の中央値は B+R 群で 33.7 カ月であった一方、ザヌブルチニブ群は未到達となった（Table 14）。治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 8 に示す。

治験責任医師が評価したコホート 1 での PFS のハザード比は、ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ群と B+R 群を比較して 0.42（95% CI：0.27～0.66）であった。全体として、ザヌブルチニブ群と B+R 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 95.8%と 91.2%、24 カ月時点で 87.7%と 76.5%、36 カ月時点で 84.5%と 0.0%（NE）であった（Table 14）。

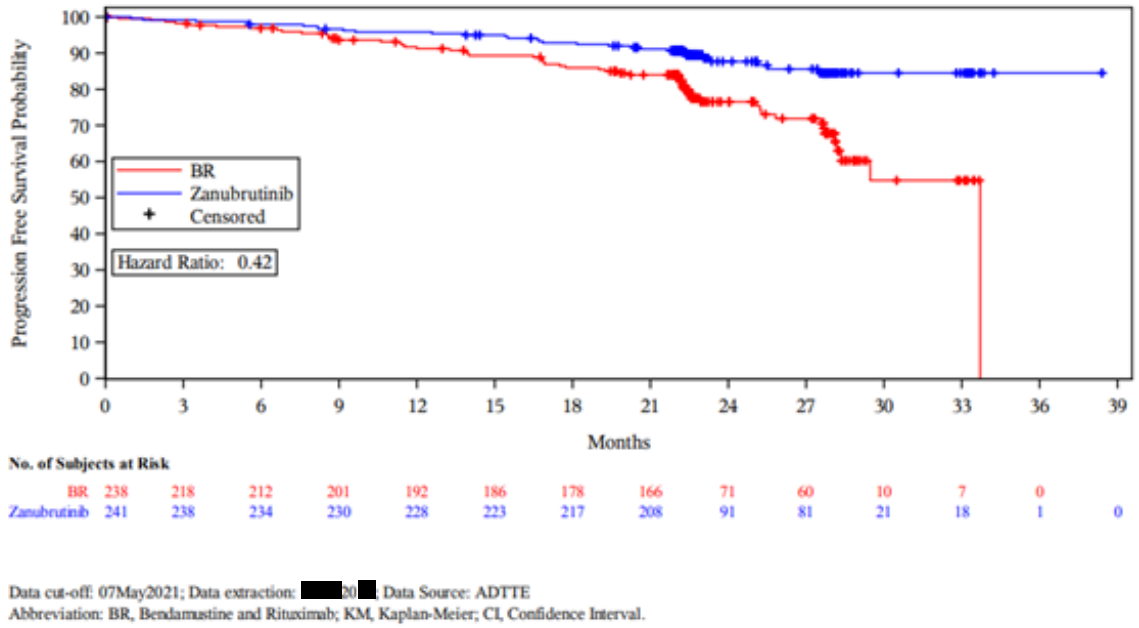
Table 14: コホート 1 の治験責任医師による無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	57 (23.9)	29 (12.0)	86 (18.0)
Progressive disease	45 (18.9)	18 (7.5)	63 (13.2)
Death	12 (5.0)	11 (4.6)	23 (4.8)
Censored, n (%)	181 (76.1)	212 (88.0)	393 (82.0)
No documented progressive disease/death	158 (66.4)	208 (86.3)	366 (76.4)
No baseline/post-baseline assessment	16 (6.7)	1 (0.4)	17 (3.5)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	6 (2.5)	2 (0.8)	8 (1.7)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) [a]	22.6 (22.4, 22.9)	22.8 (22.6, 23.8)	22.7 (22.5, 23.0)

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
(Min, Max)	(0.0, 33.7)	(0.0, 38.4)	(0.0, 38.4)
Hazard Ratio (95% CI) [b]		0.42 (0.27, 0.66)	
1-sided p-value (Log-Rank) [c]		<.0001 (-3.866)	
Progression-Free Survival (Months) [d]			
Median (95% CI)	33.7 (28.4, 33.7)	NE (NE, NE)	NE (33.7, NE)
Q1 (95% CI)	25.2 (22.3, 28.1)	NE (NE, NE)	28.2 (25.5, NE)
Q3 (95% CI)	33.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [e]			
12 Months	91.2 (86.6, 94.3)	95.8 (92.4, 97.7)	93.6 (91.0, 95.5)
18 Months	85.9 (80.5, 90.0)	92.8 (88.7, 95.5)	89.6 (86.4, 92.1)
24 Months	76.5 (69.6, 82.1)	87.7 (82.1, 91.6)	82.4 (78.1, 85.9)
30 Months	54.8 (39.5, 67.6)	84.5 (77.8, 89.3)	70.6 (62.3, 77.4)
36 Months	0.0 (NE, NE)	84.5 (77.8, 89.3)	56.5 (28.4, 77.2)

Source: Table 24 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; CI, confidence interval; IRT, Interactive Response Technology; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable region, Q1, first quartile; Q3, third quartile; NE, not evaluable.
Stratification factors: age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C vs A or B), and IGHV mutational status (mutated vs unmutated) per IRT
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with B+R arm as the reference group.
c From stratified log-rank test.
d Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
e Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 8: コホート 1 の治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 7 in the BGB-3111-304 Clinical Study Report.

2.3.5.2.1.4. コホート 1：独立評価委員会が評価した奏効期間

コホート 1 の IRC が評価した奏効期間（PR-L 以上）を、以下に要約した。

データカットオフ日時点で IRC が評価した奏効期間の中央値は、コホート 1 の B+R 群で 30.6 カ月であった一方、ザヌブルチニブ群では未到達であった。ザヌブルチニブ群と B+R 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 96.0%と 90.8%、24 カ月時点でそれぞれ 87.5%と 70.3%であった。フォローアップ期間の中央値は両群共に 22.1 カ月であった。（Table 15）。

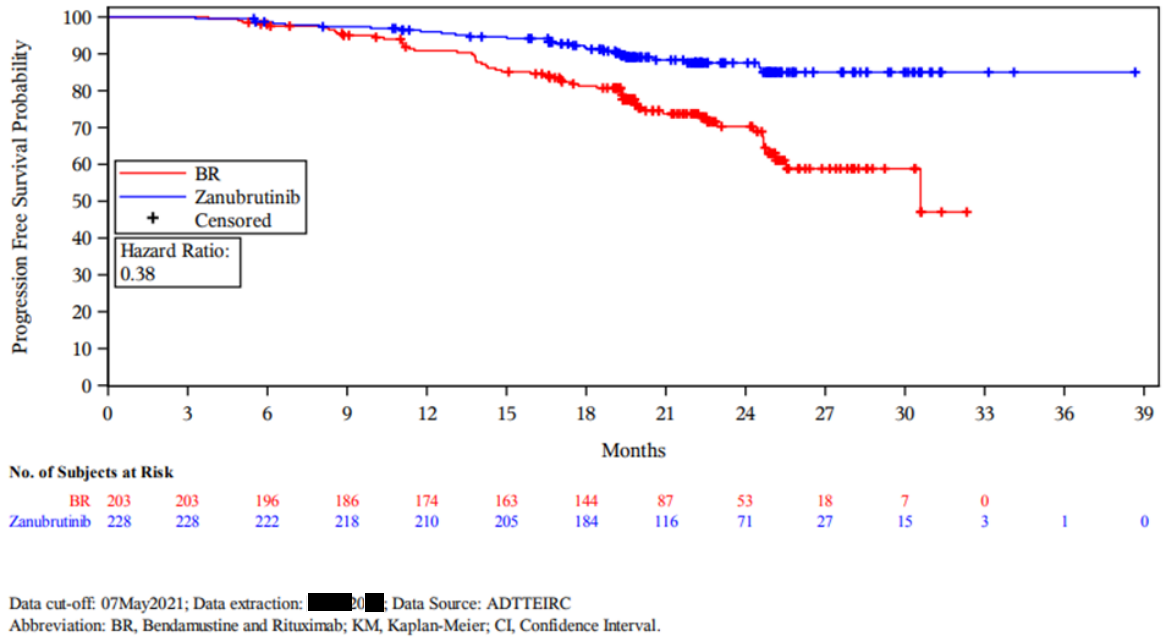
IRC によるコホート 1 の奏効期間のカプラン・マイヤー解析を、Figure 9 に示す。

Table 15: コホート 1 の独立評価委員会による奏効期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Total (N = 479)**
Duration of Response			
Number of responders, n	203	228	431
Events, n (%)	58 (28.6)	27 (11.8)	85 (19.7)
Progressive disease	53 (26.1)	21 (9.2)	74 (17.2)
Death	5 (2.5)	6 (2.6)	11 (2.6)
Censored, n (%)	145 (71.4)	201 (88.2)	346 (80.3)
No documented progressive disease/death	140 (69.0)	195 (85.5)	335 (77.7)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	3 (1.5)	3 (1.3)	6 (1.4)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	2 (1.0)	3 (1.3)	5 (1.2)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) [a]	22.1 (21.2, 22.6)	22.1 (21.4, 22.3)	22.1 (21.7, 22.3)
(Min, Max)	(3.8, 32.3)	(3.3, 38.7)	(3.3, 38.7)
Duration of Response (Months) [b]			
Median (95% CI)	30.6 (25.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	20.1 (17.7, 24.6)	NE (NE, NE)	24.8 (22.9, NE)
Q3 (95% CI)	NE (30.6, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [c]			
12 Months	90.8 (85.9, 94.1)	96.0 (92.4, 97.9)	93.6 (90.8, 95.6)
18 Months	81.3 (75.0, 86.1)	91.7 (87.2, 94.7)	86.8 (83.2, 89.8)
24 Months	70.3 (62.2, 77.0)	87.5 (82.0, 91.5)	79.3 (74.5, 83.3)
30 Months	58.8 (48.1, 68.1)	85.0 (78.2, 89.8)	72.5 (66.0, 77.9)
36 Months	NE (NE, NE)	85.0 (78.2, 89.8)	67.6 (55.7, 77.0)

Source: Table 22 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; CI, confidence interval; min, minimum, max, maximum; Q1, first quartile; Q3, third quartile.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 9: コホート 1 の独立評価委員会による全奏効期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.1.2.2.1 in the BGB-3111-304 Clinical Study Report

2.3.5.2.1.5. コホート 1：治験責任医師が評価した奏効期間

コホート 1 で治験責任医師が評価した奏効期間（PR-L 以上）を、BGB-3111-304 CSR Table 23 及び Figure 14.2.1.2.3.1 に要約した。

データカットオフ日時点で治験責任医師が評価した奏効期間の中央値は、コホート 1 の B+R 群で 30.6 カ月であった一方、ザヌブルチニブ群では未到達であった。12 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 94.9%、B+R 群で 93.1%、24 カ月時点でそれぞれ 88.1%と 75.2%であった。フォローアップ期間の中央値は両群共に 19.8 カ月であった。

PR 以上の奏効を達成した被験者の奏効期間も算出した。ザヌブルチニブ群と B+R 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 95.0%と 93.1%、24 カ月時点でそれぞれ 87.2%と 75.2%であった。

2.3.5.2.1.6. コホート 1：全生存期間

5 年間の全生存期間を本項に提示する。

ITT 解析対象集団における 2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日までのデータを、Table 16 に要約した。ITT 解析対象集団の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 10 に示す。これは、全生存期間に関して予め規定した中間解析 2 つのうち最初の解析である。注意すべき点として、この早い時点で全生存期間の差が検出されることは期待されず、本試験には全生存期間の差を検出するための検出力を設定していなかった。

ザヌブルチニブ群では 16 例（6.6%）の死亡が、B+R 群では 14 例（5.9%）の死亡が報告された。全生存期間の中央値は、ザヌブルチニブ群で未到達、B+R 群で 37.8 カ月であった。大多数の被験者がデータカットオフ日時点で生存しており、この時点で打ち切りとした。これらのデータも、Section 3.2.3 の Table 47 に要約した。

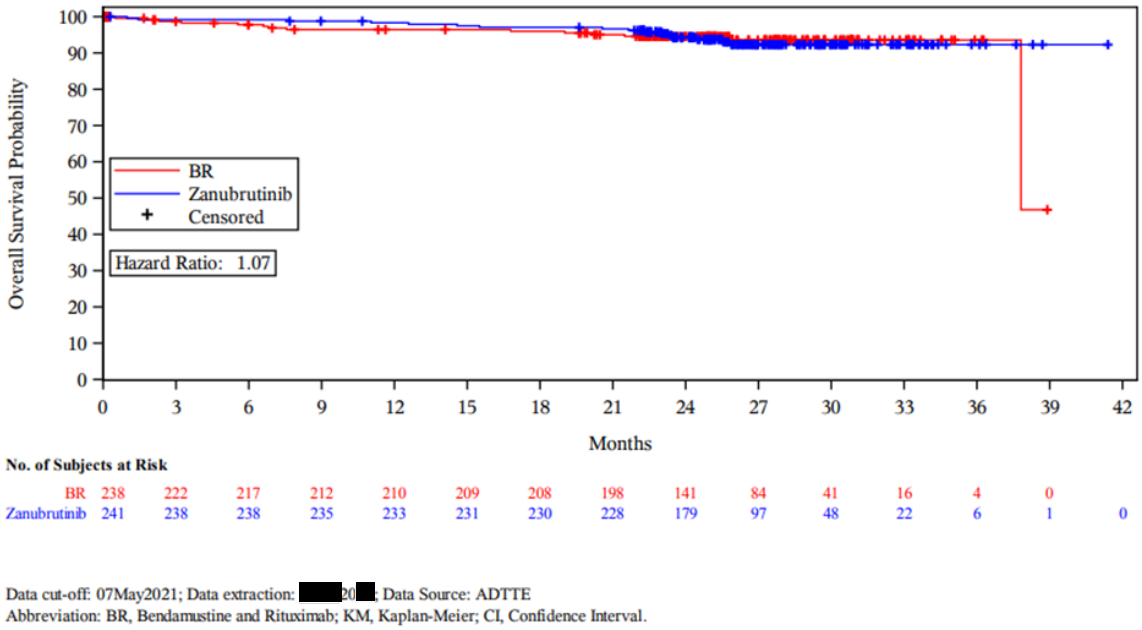
このような早期の解析における全生存期間の差は、クロスオーバー試験デザイン、B+R の投与を開始していない被験者数が数値的に高いこと、B+R 群で PFS 事象を伴わずに試験を中止した被験者数が数値的に高いこと、及び B+R 群において COVID-19 のパンデミック開始前に全被験者が治験薬の投与を完了しているため、COVID-19 の影響を過小評価している可能性によって交絡されている可能性がある。

Table 16: コホート 1 の全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Total (N = 479)**
Overall Survival			
Deaths, n (%)	14 (5.9)	16 (6.6)	30 (6.3)
Censored, n (%)	224 (94.1)	225 (93.4)	449 (93.7)
Not known to have died	224 (94.1)	225 (93.4)	449 (93.7)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) [a]	25.1 (24.9, 25.6)	26.5 (25.7, 27.0)	25.7 (25.2, 26.3)
(Min, Max)	(0.0, 38.9)	(0.3, 41.4)	(0.0, 41.4)
Hazard Ratio (95% CI) [b]		1.07 (0.51, 2.22)	
1-sided p-value (Log-Rank) [c]		0.5672 (0.169)	
Overall Survival (Months) [d]			
Median (95% CI)	37.8 (37.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (37.8, NE)
Q1 (95% CI)	37.8 (37.8, NE)	NE (NE, NE)	37.8 (37.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (37.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [e]			
12 Months	96.4 (93.0, 98.2)	98.3 (95.6, 99.4)	97.4 (95.5, 98.5)
18 Months	96.0 (92.4, 97.9)	97.1 (93.9, 98.6)	96.5 (94.4, 97.9)
24 Months	94.6 (90.6, 96.9)	94.3 (90.4, 96.7)	94.4 (91.7, 96.2)
30 Months	93.6 (88.9, 96.3)	92.3 (87.6, 95.3)	92.8 (89.7, 95.0)
36 Months	93.6 (88.9, 96.3)	92.3 (87.6, 95.3)	92.8 (89.7, 95.0)

Source: Table 21 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: B+R, Bendamustine and Rituximab; CI, confidence interval; IRT, Interactive Response Technology; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable region; Q1, first quartile; Q3, third quartile; NE, not evaluable.
Stratification factors: age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C vs A or B), and IGHV mutational status (mutated vs unmutated) per IRT.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with B+R arm as the reference group.
[c] From stratified log-rank test.
[d] Medians and other quartiles of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[e] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 10: コホート 1 の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]; Data Source: ADTTE
Abbreviation: BR, Bendamustine and Rituximab; KM, Kaplan-Meier; CI, Confidence Interval.

Source: Figure 6 in the BGB-3111-304 Clinical Study Report

コホート 1：5 年全生存期間

コホート 1 の ITT 解析対象集団の被験者における 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点の 5 年全生存期間を、Table 17 に要約する。ITT 解析対象集団の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 11 に示す。これは予め規定した全生存期間の最終解析である。

死亡はザヌブルチニブ群で 26 例（10.8%）、B+R 群で 27 例（11.3%）報告された。全生存期間の中央値はいずれの群も到達しておらず、フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 43.9 カ月、B+R 群で 43.3 カ月であった。ザヌブルチニブ群の B+R 群に対するハザード比は、0.87（95% CI：0.50～1.48）であった。36 カ月の事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 90.7%、B+R 群で 90.4%であった。大多数の被験者がデータカットオフ日の時点で生存しており、打ち切りとなった。

要約すると、全生存期間の傾向は被験治療（A 群）に有利である。

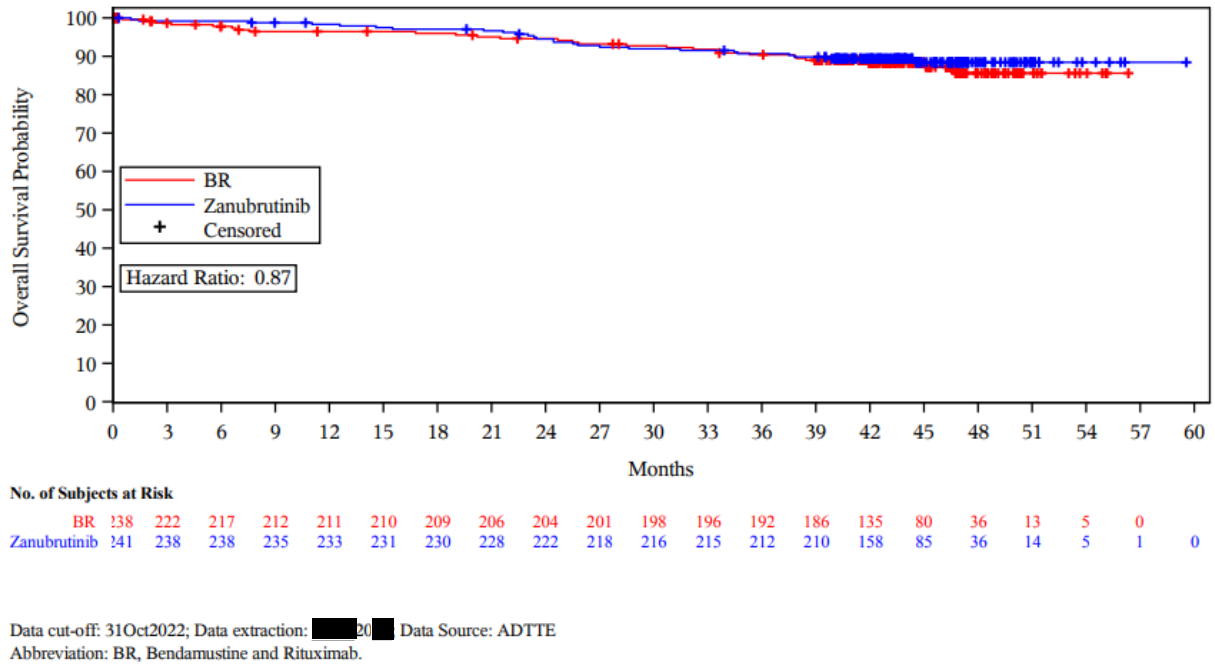
Table 17: コホート 1 の全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Overall Survival			
Deaths, n (%)	27 (11.3)	26 (10.8)	53 (11.1)
Censored, n (%)	211 (88.7)	215 (89.2)	426 (88.9)
Not known to have died	211 (88.7)	215 (89.2)	426 (88.9)
Follow-up Time (Months)			

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Median (95% CI) [a]	43.3 (42.8, 44.2)	43.9 (43.5, 44.6)	43.6 (43.3, 44.0)
(Min, Max)	(0.0, 56.3)	(0.3, 59.6)	(0.0, 59.6)
Hazard Ratio (95% CI) [b]		0.87 (0.50, 1.48)	
1-sided p-value (Log-Rank) [c]		0.2998 (-0.525)	
Overall Survival (Months) [d]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [e]			
12 Month	96.4 (93.0, 98.2)	98.3 (95.6, 99.4)	97.4 (95.5, 98.5)
18 Month	96.0 (92.4, 97.9)	97.1 (93.9, 98.6)	96.5 (94.4, 97.9)
24 Month	94.6 (90.7, 96.9)	94.5 (90.7, 96.8)	94.5 (92.0, 96.3)
30 Month	92.7 (88.4, 95.5)	92.0 (87.7, 94.8)	92.3 (89.5, 94.4)
36 Month	90.4 (85.6, 93.6)	90.7 (86.2, 93.8)	90.5 (87.5, 92.9)

Source: Table 19 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report (DCO date of 31 October 2022). Data cut-off: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: BR, Bendamustine and Rituximab; IRT, Interactive Response Technology; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable region.
Stratification factors: age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C vs A or B), and IGHV mutational status (mutated vs unmutated) per IRT.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with BR arm as the reference group.
[c] From stratified log-rank test.
[d] Medians and other quartiles of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[e] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 11: コホート 1 の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 4 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report (DCO date of 31 October 2022)

2.3.5.2.2. コホート 2/C 群

2.3.5.2.2.1. コホート 2：独立評価委員会が評価した全奏効率

割付けた被験者 110 例を対象に IRC が評価したコホート 2 の全奏効率を、Table 18 に要約した。

ザヌブルチニブ C 群の被験者の全奏効率は 90.0%（95% CI：82.8%～94.9%）であった。CR/CRi 率は 6.4%（95% CI：2.6%～12.7%）であった。PR 以上の最良総合効果を得た被験者の割合は 88.2%（95% CI：80.6～93.6）であった。

Table 18: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による疾患反応の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (Arm C in Del17p+) (N = 110)
Best Overall Response, n (%)	
Complete Response	7 (6.4)
Nodular Partial Response	2 (1.8)
Partial Response	88 (80.0)
Partial Response with Lymphocytosis	2 (1.8)
Stable Disease	11 (10.0)
Overall Response [a] Rate, n (%)	99 (90.0)
(95% CI)	(82.8, 94.9)
Complete Response Rate (CR/CRi), n (%)	7 (6.4)
(95% CI)	(2.6, 12.7)
Partial Response or Higher Rate, n (%)	97 (88.2)
(95% CI)	(80.6, 93.6)
Time to Partial Response with Lymphocytosis or Higher [b] (months)	
n	99
Mean (SD)	3.76 (2.737)
Median	2.86
Q1, Q3	2.79, 3.02
Min, Max	1.9, 19.4
Time to Partial Response or Higher [b] (months)	
n	97
Mean (SD)	3.61 (2.254)
Median	2.86
Q1, Q3	2.79, 3.02
Min, Max	1.9, 13.9

Source: Table 25 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: CI, confidence interval; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; CR, complete response; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; nPR, nodular partial response; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis; SD, standard deviation.
Percentages are based on N.
[a] Overall response is defined as achieving a best overall response of CR, CRi, nPR, PR, or PR-L.
[b] Time to response (TTR) is summarized for responders only.

2.3.5.2.2.2. コホート 2：治験責任医師が評価した全奏効率

割付けた被験者 110 例を対象に治験責任医師が評価したコホート 2 の全奏効率を、Table 19 に要約した。

ザヌブルチニブ C 群の被験者の全奏効率は 96.4%（95% CI：91.0%～99.0%）であった。CR/CRi 率は 9.1%（95% CI：4.4%～16.1%）であった。PR 以上の最良総合効果を得た被験者の割合は 95.5%（95% CI：89.7%～98.5%）であった。

これらのデータも、Section 3.2.1.2 の Table 39 に要約した。

Table 19: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による疾患反応の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (Arm C in Del17p+) (N = 110)
Best Overall Response, n (%)	
Complete Response	10 (9.1)
Nodular Partial Response	4 (3.6)
Partial Response	91 (82.7)
Partial Response with Lymphocytosis	1 (0.9)
Stable Disease	3 (2.7)
Progressive Disease	1 (0.9)
Overall Response [a] Rate, n (%)	106 (96.4)
(95% CI)	(91.0, 99.0)
Complete Response Rate (CR/CRi), n (%)	10 (9.1)
(95% CI)	(4.4, 16.1)
Partial Response or Higher Rate, n (%)	105 (95.5)
(95% CI)	(89.7, 98.5)
Time to Partial Response with Lymphocytosis or Higher [b] (months)	
n	106
Mean (SD)	3.87 (3.438)
Median	2.86
Q1, Q3	2.79, 3.02
Min, Max	1.9, 22.5
Time to Partial Response or Higher [b] (months)	
n	105
Mean (SD)	5.72 (4.359)
Median	3.09
Q1, Q3	2.83, 6.93
Min, Max	1.9, 22.5

Source: Table 26 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: CI, confidence interval; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; CR, Complete Response; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; nPR, nodular partial response; PR, partial response; PR-L, partial response with lymphocytosis.
Percentages are based on N.
[a] Overall response is defined as achieving a best overall response of CR, CRi, nPR, PR, or PR-L.
[b] Time to response (TTR) is summarized for responders only.

2.3.5.2.2.3. コホート 2：独立評価委員会が評価した無増悪生存期間

データカットオフ日時点で、コホート 2 のザヌブルチニブ C 群では、IRC 判定による PFS の中央値に到達しなかった（Table 20）。コホート 2 の IRC 判定による PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 12 に示す。

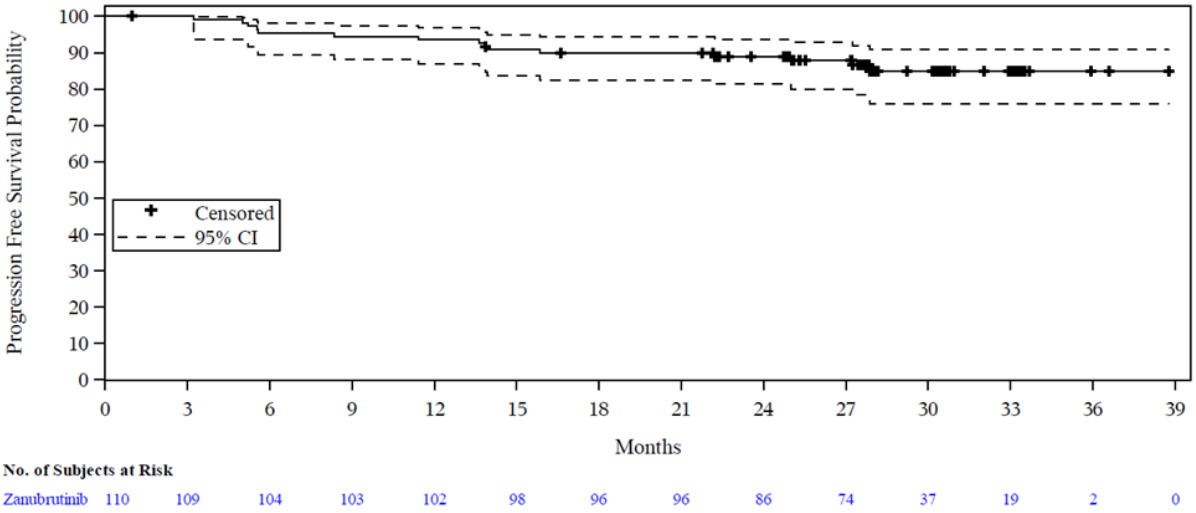
全体として、ザヌブルチニブ C 群の被験者の 12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月における事象無発生率は、それぞれ 93.6%、88.9%、及び 84.9%であった（Table 20）。

Table 20: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による無増悪生存期間の解析（中央検査で del(17p)ありの被験者を含む安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (Arm C in Del17p+) (N = 110)
Progression-Free Survival	
Events, n (%)	15 (13.6)
Progressive disease	14 (12.7)
Death	1 (0.9)
Censored, n (%)	95 (86.4)
No documented progressive disease/death	93 (84.5)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	1 (0.9)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	0 (0.0)
No baseline/post-baseline assessment	0 (0.0)
No documented progressive disease/death: Non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)
Progressive disease/death after new anti-cancer therapy	1 (0.9)
Follow-up Time (Months)	
Median (95% CI) [a]	27.9 (27.7, 29.2)
(Min, Max)	(1.0, 38.8)
Progression-Free Survival (Months) [b]	
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [c]	
12 Months	93.6 (87.0, 96.9)
18 Months	89.9 (82.5, 94.3)
24 Months	88.9 (81.3, 93.6)
30 Months	84.9 (76.0, 90.8)
36 Months	84.9 (76.0, 90.8)

Source: Table 27 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: CI, confidence interval; Q1, first quartile; Q3, third quartile; NE, not evaluable.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 12: ザヌブルチニブ C 群での独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（del(17p)あり被験者の安全性解析対象集団）



Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted] Data Source: ADTTEIRC
Abbreviation: CI, Confidence Interval;
The 95% CI is based on Greenwood's formula and a generalized Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

Source: Figure 8 in the BGB-3111-304 Clinical Study Report

2.3.5.2.2.4. コホート 2：治験責任医師が評価した無増悪生存期間

データカットオフ日時点で、コホート 2 のザヌブルチニブ C 群では治験責任医師判定による PFS の中央値に到達しなかった（Table 21）。コホート 2 の治験責任医師判定による PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 13 に示す。

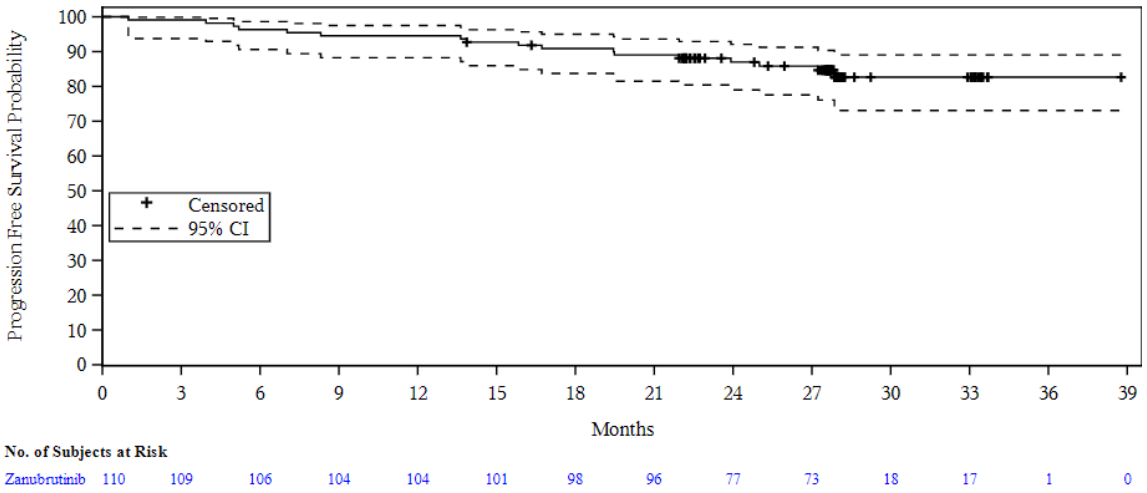
全体として、ザヌブルチニブ C 群の被験者の 12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月における事象無発生率は、それぞれ 94.5%、87.0%、及び 82.6%であった（Table 21）。

Table 21: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による無増悪生存期間の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (Arm C in Del17p+) (N = 110)
Progression-Free Survival	
Events, n (%)	17 (15.5)
Progressive disease	15 (13.6)
Death	2 (1.8)
Censored, n (%)	93 (84.5)
No documented progressive disease/death	92 (83.6)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	1 (0.9)
No baseline/post-baseline assessment	0 (0.0)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	0 (0.0)
Follow-up Time (Months)	
Median (95% CI) [a]	27.7 (27.6, 27.9)
(Min, Max)	(1.0, 38.8)
Progression-Free Survival (Months) [b]	
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (27.9, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [c]	
12 Months	94.5 (88.3, 97.5)
18 Months	90.9 (83.7, 95.0)
24 Months	87.0 (79.0, 92.1)
30 Months	82.6 (73.1, 89.1)
36 Months	82.6 (73.1, 89.1)

Source: Table 28 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report. Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted] 20[redacted].
Abbreviation: CI, confidence interval; Q1, first quartile; Q3, third quartile; NE, not evaluable.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 13: ザヌブルチニブ C 群での治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）



Data cut-off: 07May2021; Data extraction: [redacted]20[redacted] Data Source: ADTTE
Abbreviation: CI, Confidence Interval;
The 95% CI is based on Greenwood's formula and a generalized Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

Source: Figure 9 in the BGB-3111-304 Clinical Study Report

2.3.5.3. 探索的有効性評価

2.3.5.3.1. コホート 2 の全生存期間

コホート 2 の安全性解析対象集団で、中央検査で del(17p)ありの被験者の全生存期間を、BGB-3111-304 CSR Table 31 に要約した。コホート 2 での全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、BGB-3111-304 CSR Figure 14.2.1.2.4.3 に示す。

2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日時点で、コホート 2 のうち、中央検査で del(17p)が確認された安全性解析対象集団のザヌブルチニブ群では、8 例（7.3%）の死亡が報告された。ザヌブルチニブ群では全生存期間の中央値に到達せず、フォローアップ期間の中央値は 30.4 カ月であった。12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 96.4%、93.6%、及び 90.7%であった。大多数の被験者がデータカットオフ日時点で生存しており、この時点で打ち切りとした。

コホート 2：5 年全生存期間

コホート 2 の安全性解析対象集団の被験者における 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点の全生存期間を、Table 22 に要約する。コホート 2 の安全性解析対象集団における全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、BGB-3111-304 CSR [data cutoff date of 31 October 2022] Figure 14.2.1.2.4.3 に示す。

2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点で、コホート 2 の安全性解析対象集団のザヌブルチニブ群では 13 例（11.8%）の死亡が報告された。ザヌブルチニブ群は全生存期間の中央値に到達しておらず、フォローアップ期間の中央値は 45.3 カ月であった。12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 96.4%、93.6%、及び 92.7%であった。大多数の被験者がデータカットオフ日の時点で生存しており、打ち切りとなった。

Table 22: ザヌブルチニブ群の全生存期間の解析（中央で検査した del(17p)あり被験者を含む安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (Cohort 2 [Arm C] in Del17p+) (N = 110)
Overall Survival	
Deaths, n (%)	13 (11.8)
Censored, n (%)	97 (88.2)
Not known to have died	97 (88.2)
Follow-up Time (Months)	
Median (95% CI) [a]	45.3 (44.4, 47.2)
(Min, Max)	(5.0, 54.1)
Overall Survival (Months) [b]	
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (47.4, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [c]	
12 Month	96.4 (90.6, 98.6)
18 Month	95.4 (89.4, 98.1)
24 Month	93.6 (87.1, 96.9)
30 Month	93.6 (87.1, 96.9)
36 Month	92.7 (85.9, 96.3)

Source: Table 25 of the BGB-3111-304 Clinical Study Report (DCO date of 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted].
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

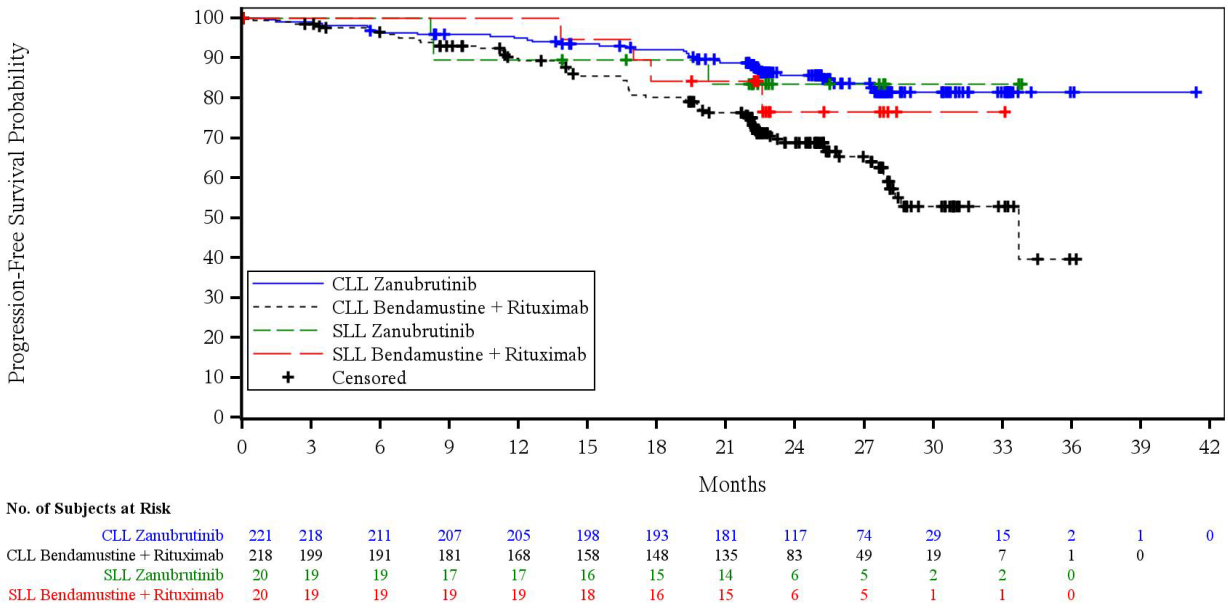
2.3.5.4. 有効性評価項目（癌の種類別）

IRC が評価した無増悪生存期間の癌の種類によるサブグループ解析を、Table 2.7.3.2.4.2.6 に示した。CLL 及び SLL のカプラン・マイヤー曲線を Figure 14 に示す。

CLL 患者における有効性の結果は、全体集団の結果と一致した。コホート 1 の CLL 患者では、全奏効率及び PR 以上の奏効率がザヌブルチニブ群（それぞれ 95.0%及び 93.7%）において B+R 群（いずれも 84.4%）より高かった（Table 2.7.3.2.4.1.4）。PFS 中央値はザヌブルチニブ群では未到達、B+R 群の CLL 患者では 33.7 カ月であった（Table 2.7.3.2.4.2.6）。DOR 中央値は、ザヌブルチニブ群では未到達、B+R 群の CLL 患者では 30.6 カ月であった（Table 2.7.3.2.4.3.6）。36 カ月の生存率は、ザヌブルチニブ群で 91.6%、B+R 群で 92.9%であった（Table 2.7.3.2.4.4.5）。

IRC の評価によると、少数の SLL 患者（コホート 1 の各群に SLL 患者 20 例）において、全奏効率及び PR 以上の奏効率は、ザヌブルチニブ群でいずれも 90.0%、B+R 群で 95.0%であった（Table 2.7.3.2.4.1.4）。SLL 患者の PFS 中央値は、いずれの群でも未到達であった（Table 2.7.3.2.4.2.6）。SLL 患者の DOR 中央値は、いずれの群でも未到達であった（Table 2.7.3.2.4.3.6）。SLL 患者の死亡は記録されなかった（Table 2.7.3.2.4.4.5）。

Figure 14: コホート 1 の独立評価委員会による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（BGB-3111-304 試験）（Intent-to-Treat 解析対象集団）



No. of Subjects at Risk

CLL Zanubrutinib	221	218	211	207	205	198	193	181	117	74	29	15	2	1	0
CLL Bendamustine + Rituximab	218	199	191	181	168	158	148	135	83	49	19	7	1	0	
SLL Zanubrutinib	20	19	19	17	17	16	15	14	6	5	2	2	0		
SLL Bendamustine + Rituximab	20	19	19	19	19	18	16	15	6	5	1	1	0		

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304).

[redacted].rtf

2.4. BGB-3111-305 試験

2.4.1. 解析対象集団

ITT 解析対象集団は、ザヌブルチニブ群（327 例）又はイブルチニブ群（325 例）のいずれかに無作為化された被験者 652 例で構成された（Table 23）。

安全性解析対象集団は、ITT 解析対象集団からいずれの治験薬投与も受けなかった被験者 4 例を除外した、ザヌブルチニブ群 324 例とイブルチニブ群 324 例で構成された。

Per-Protocol 解析対象集団は、BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 1 December 2021]（以下、「BGB-3111-305 CSR」と称する）Section 11.1 に示したように、被験者 647 例で構成された（いずれの治験薬投与も受けなかった 4 例と重大な治験実施計画書からの逸脱があった 1 例を除く）。

Table 23:　解析対象集団（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 327) n (%)	**Ibrutinib (N = 325) n (%)**
Intent-to-Treat Analysis Set [a]	327 (100.0)	325 (100.0)
Safety Analysis Set [b]	324 (99.1)	324 (99.7)
Per-Protocol Analysis Set [c]	323 (98.8)	324 (99.7)

Source: Table 9 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report. Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted] 20[redacted].
[a] All Patients in the Intent-to-Treat Analysis Set was defined as all randomized patients.
[b] All patients in the Safety Analysis Set was defined as all patients who received any dose of study drug.
[c] All patients in the Per-Protocol Analysis Set was defined as all patients who received any dose of study drug and had no critical protocol deviation.

2.4.2.　被験者の内訳

被験者の内訳を、以下のほか、本概要の Section 3.1.1、及び BGB-3111-305 CSR Section 10.1、Table 8 に示す。上記のとおり、本試験では被験者 652 例を無作為化し、327 例をザヌブルチニブ群（CLL 患者 314 例、SLL 患者 13 例）に、325 例をイブルチニブ群（CLL 患者 309 例、SLL 患者 16 例）に割付けた。

全体で、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群に割付けられた被験者のフォローアップ期間の中央値は、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点でそれぞれ 24.34 カ月及び 23.82 カ月、2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点でそれぞれ 32.00 カ月及び 27.89 カ月であった。

無作為化された被験者 652 例中ザヌブルチニブ群の被験者 3 例とイブルチニブ群の被験者 1 例は無作為化されたものの、投与を受けなかった。ザヌブルチニブ群の投与を受けなかった被験者 3 例中 2 例は同意を撤回し、1 例は水痘の有害事象のため試験を中止した。イブルチニブ群の 1 例は、治験責任医師の判断で試験を中止した。

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフの時点で、大多数の被験者が治験薬投与を継続していた。ザヌブルチニブ群で投与を中止した被験者の割合（63 例［19.3%］）は、イブルチニブ群で投与を中止した被験者の割合（108 例［33.2%］）と比較して低かった。最も多い投与中止の理由は有害事象であり、ザヌブルチニブ群の被験者 45 例（13.8%）とイブルチニブ群の被験者 59 例（18.2%）で報告された。

ザヌブルチニブ群の被験者（47 例［14.4%］）では、試験中止の発生率がイブルチニブ群の被験者（68 例［20.9%］）よりも低くなった。死亡は両群において最も多い試験中止の理由であり、ザヌブルチニブ群では 33 例（10.1%）で、イブルチニブ群では 40 例（12.3%）で報告された。

COVID-19 の本試験に対する影響は軽微と判断された（BGB-3111-305 CSR Section 9.8.3 及び Table 7）。

2.4.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.4.3.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で、性別を除き、人口統計学的特性及びベースライン特性が総じて一致していた。女性被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群と比較して高かった（34.9% 対 28.6%）（BGB-3111-305 CSR Section 11.2.1、及び Table 31）。

年齢中央値は、ザヌブルチニブ群で 67.0 歳、イブルチニブ群で 68.0 歳であった。両群の被験者の大多数は 65 歳以上であった（各群で 61.5%）。被験者の大多数は、男性（ザヌブルチニブ群で 65.1%、イブルチニブ群で 71.4%）、白人（それぞれ 79.8%、83.1%）、及び欧州の治験実施施設で無作為化（それぞれ 60.6%、58.8%）であった。両群の被験者の大多数で、ECOG PS が 0 又は 1 であった（それぞれ 97.9%、96.0%）。

2.4.3.1.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（癌の種類別）

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ザヌブルチニブ A 群の性別及び地理的地域を除いて、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群共に CLL 患者と SLL 患者の間でおおむね類似していた。A 群では、SLL 患者の 92.3%が男性であったのに対し CLL 患者では 64.0%が男性であり、欧州地域から登録された割合は CLL 患者より SLL 患者の方が低かった（CLL 61.5% 対 SLL 38.5%）。B 群の CLL 患者は、SLL 患者より年齢中央値が高かった（68.0 歳 対 64.5 歳）。両群共に、SLL 患者全体で CLL 患者より体重が高かった（A 群：CLL 76.20 kg 対 SLL 81.00 kg、B 群：CLL 77.30 kg 対 SLL 82.20 kg）（Table 2.7.3.2.2.1.4）。

SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、地理的地域（欧州から登録 A 群 38.5% 対 B 群 50.0%）、性別（男性被験者 A 群 92.3% 対 B 群 62.5%）、及び 65 歳未満の年齢群（A 群 30.8% 対 B 群 50.0%）を除いて、A 群と B 群の間で総じて同等であった。

2.4.3.2. 治療歴

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、治療歴及び／又は併存症がザヌブルチニブ群で 313 例（95.7%）、イブルチニブ群で 315 例（96.9%）報告された（BGB-3111-305 CSR Section 11.2.2）。ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で、治療歴及び／又は併存症は総じて同等であった。

最も多く報告された治療歴及び／又は併存症は高血圧であり、ザヌブルチニブ群で 160 例（48.9%）、イブルチニブ群で 156 例（48.0%）であった。良性前立腺肥大症、胆石症、胃食道逆流症、高コレステロール血症、高脂血症、及び 2 型糖尿病も、各群の被験者の 10%以上で報告された。

感染症および寄生虫症の治療歴を有する被験者の割合は、両群で総じて同等であった（ザヌブルチニブ群で 35.2%、イブルチニブ群で 36.3%）。心房細動及び／又は心房粗動は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群の両方で最も多く報告された心疾患の治療歴であった（両群で 5.8%）。出血歴［治療歴における SMQ の出血用語（臨床検査用語を除く）により要約］は、ザヌブルチニブ群の 16 例（4.9%）とイブルチニブ群の 28 例（8.6%）で報告された。治療歴の器官別大分類が「良性、悪性および詳細不明の新生物」であった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群で同程度であった（29.4% 対 27.7%）。ザヌブルチニブ群では、イブルチニブ群と比較して好中球減少症の既往を有する被験者の割合が低かった（1.5%対 4.0%）。

2.4.3.3. 病歴

ITT 解析対象集団のイブルチニブ群とザヌブルチニブ群の間で、病歴はおおむね類似していた。最初の診断から無作為化までの期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 83.5 カ月、イブルチニブ群で 82.0 カ月であった。遺伝子変異は、del(17p)（ザヌブルチニブ［13.8%］ 対 イブルチニブ［15.4%］）、del(11q)（ザヌブルチニブ［27.8%］ 対 イブルチニブ［27.1%］）、TP53 変異（ザヌブルチニブ［15.3%］ 対 イブルチニブ［13.8%］）、*IGHV* 未変異（ザヌブルチニブ［73.1%］ 対 イブルチニブ［73.5%］）など、2 つの投与群間で同様であった（BGB-3111-305 CSR Table 10）。

2.4.3.3.1. 被験者の病歴（癌の種類別）

被験者の病歴は、癌の種類のため CLL 患者と SLL 患者とで異なった。SLL 患者は、試験参加の時点で高リスクとされた割合が高かった。

各群の SLL 患者数は少なかったが、SLL 患者の病歴は、最初の診断から試験参加までの期間中央値（A 群 3.2 年 対 B 群 7.1 年）を除いて、ITT 解析対象集団の A 群と B 群の間で同等であった（表 2.7.3.2.2.2.4）。

2.4.3.4. 抗癌治療歴

すべての被験者に、全身抗癌治療歴が認められた（BGB-3111-305 CSR Section 11.2.4）。全身療法の前治療回数の中央値は両群共に 1.0 であった。大多数の被験者が、前治療として何らかの化学免疫療法を受けていた（ザヌブルチニブ群で 79.5%、イブルチニブ群で 76.0%）。

最も多用された抗癌治療は、抗 CD20 抗体（ザヌブルチニブ群で 83.8%、イブルチニブ群で 82.8%）、ベンダムスチン以外のアルキル化剤（それぞれ 83.8%、79.7%）、プリン類似体（それぞれ 54.4%、51.7%）、ベンダムスチン（それぞれ 25.7%、29.2%）であった（Table 35）。

2.4.4. 曝露状況

安全性解析対象集団での全投与期間の中央値は、ザヌブルチニブ群で 23.819 カ月、イブルチニブ群で 17.725 カ月であった（BGB-3111-305 CSR Section 12.1）。相対用量強度の中央値は、それぞれザヌブルチニブ群で 99.230%、イブルチニブ群で 98.976%であった。

用量減量又は投与中断した被験者数はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも少なかった。両群で、有害事象が用量減量又は投与中断の主な理由となった。両群で、処置のための休薬が、投与中断の 2 番目に多い理由であった（Table 36）。

被験者の曝露に関する詳細を、Section 3.1.3、Table 36 に示す。

2.4.5. 有効性評価項目の解析

2.4.5.1. 主要評価項目：治験責任医師が評価した全奏効率

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点での治験責任医師が評価した全奏効率（PR 以上を達成した被験者）を、以下の Table 24、及び Section 3.2.1.2、Table 39 に要約した。

本試験は以前の中間解析の時点で主要評価項目を達成しており（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 31 December 2020] Section 11.4.1.1）、治験責任医師の評価による全奏効率に関するザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性及び優越性はいずれも統計的に有意であった。本治験総括報告書のデータカットオフ日時点で、治験責任医師の評価による全奏効率は、ザヌブルチニブ群［79.5%（95% CI：74.7%～83.8%）］の方がイブルチニブ群（71.1%［95% CI：65.8%～75.9%］）より高かった（ITT 解析対象集団）（Table 24）。2 群の奏効率比は 1.12（95% CI：1.02～1.22）であった。非劣性及び優越性は以前の中間解析ですでに満たされていたため、本解析における p 値は記述目的でのみ Table 24 に示す。

CR/CRi 率は、ザヌブルチニブ群で 4.9%、イブルチニブ群で 2.8%であった。PR-L の最良総合効果を有する被験者の割合は、2 群で同程度であった（9.8%［ザヌブルチニブ群］ 対 10.8%［イブルチニブ群］）。安定（SD）であった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（7.6%）の方がイブルチニブ群（12.0%）に比べ低かった。

なお、治験責任医師判定による PR-L 以上の被験者の割合は、本試験の副次評価項目であった。PR-L 以上の最良総合効果を有する被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（292 例、89.3%）の方がイブルチニブ群（266 例、81.8%）よりも高かった（Table 24 及び Table 39）。

Table 24: BGB-3111-305 試験：治験責任医師による疾患反応の ORR 最終解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

Response Category	**Zanubrutinib (N = 327)**	**Ibrutinib (N = 325)**
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	12 (3.7)	8 (2.5)
Complete response w/incomplete bone marrow recovery	4 (1.2)	1 (0.3)
Nodular partial response	3 (0.9)	0 (0.0)
Partial response	241 (73.7)	222 (68.3)
Partial response w/lymphocytosis	32 (9.8)	35 (10.8)
Stable disease	25 (7.6)	39 (12.0)
Progressive disease	1 (0.3)	6 (1.8)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment	9 (2.8)	13 (4.0)
Not assessed	0 (0.0)	1 (0.3)
Overall Response Rate[a], n (%)	260 (79.5)	231 (71.1)
(95% CI)[d]	(74.7, 83.8)	(65.8, 75.9)
Response ratio[b] (95% CI)		
	Noninferiority 1-sided p-value[c] = <.0001	
	Superiority 2-sided p-value[c] = 0.0133	
Time to Response (Months)		
n	260	231
Mean (SD)	5.72 (3.138)	6.80 (3.802)
Median	5.59	5.65
Q1, Q3	2.89, 8.31	2.99, 8.41
Min, Max	2.7, 16.6	2.7, 19.5
Rate of CR/CRi, n (%)	16 (4.9)	9 (2.8)
(95% CI)[d]	(2.8, 7.8)	(1.3, 5.2)
Rate of PR-L or Higher, n (%)	292 (89.3)	266 (81.8)
(95% CI)[d]	(85.4, 92.4)	(77.2, 85.9)

Source: Table 12 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report. Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviation: CR, complete response; CRi, complete response w/incomplete bone marrow recovery; PR-L, partial response w/lymphocytosis.

[a] Responders are defined as patients with a best overall response of partial response or higher.

[b] Response ratio is the estimated ratio of the overall response rate of the zanubrutinib arm divided by that of the ibrutinib arm.

[c] P-value is calculated for noninferiority via stratified test statistic against a null response ratio of 0.8558 and for superiority via stratified Cochran-Mantel-Haenszel test statistic.

[d] Clopper-Pearson confidence interval.

SAP で予め定義した主要評価項目の 4 種類の感度解析を実施し、以下に要約した（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.1）。全 4 種類の感度解析の結果は、治験責任医師判定による奏効率の主要解析と一貫していた。

- Per-Protocol 解析対象集団での主要評価項目の非劣性解析。
- 治験薬の中断に起因する疾患進行を考慮した、治験責任医師の評価による全奏効率の感度解析。

- COVID-19 の影響を考慮した感度解析。
- PR-L の後に PR 以上の評価が続いた評価を PR の最良総合効果と数えた場合の治験責任医師の評価による全奏効率の感度解析は、イブルチニブに対するザヌブルチニブの非劣性を裏付けた（奏効率 1.07［95% CI：0.99～1.16］）。全奏効率は、ザヌブルチニブ群の被験者（82.3%［95% CI：77.7%～86.2%］）の方がイブルチニブ群の被験者（76.6%［95% CI：71.6%～81.1%］）と比較して高かった。

2.4.5.2. 副次評価項目

2.4.5.2.1. 独立評価委員会が評価した全奏効率

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点の、IRC 判定による全奏効率を Table 25 に要約した。

全奏効率は、ザヌブルチニブ群の被験者（80.4%［95% CI：75.7%～84.6%］）の方が、イブルチニブ群の被験者（72.9%［95% CI：67.7%～77.7%］）と比較して高かった。奏効率比は、1.10（95% CI：1.01～1.20）であった。中間解析において、ザヌブルチニブは、予め定義した片側 α 値 0.005 に対し、統計的に有意な片側 p<0.0001 でイブルチニブに対する非劣性を示し（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 31 December 2020] Section 11.4.1.2.1）、本解析では、ザヌブルチニブは、予め定義した有意水準 0.0469 に対し、統計的に有意な両側 p = 0.0264 でイブルチニブに対する優越性を示した（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.2）。

CR/CRi 率は、ザヌブルチニブ群で 4.0%、イブルチニブ群で 2.5%であった。PR-L の最良総合効果を有する被験者の割合は 2 つの投与群で同程度であった（10.1%［ザヌブルチニブ群］ 対 9.8%［イブルチニブ群］）。安定（SD）であった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（5.5%）でイブルチニブ群（10.8%）に比べ低かった（Table 25）。

なお、IRC が評価した PR-L 以上の割合も、本試験の副次評価項目であった。ザヌブルチニブ群で PR-L 以上の最良総合効果を有する被験者の割合（296 例［90.5%］）が、イブルチニブ群（269 例［82.8%］）に比べ高かった（Section 3.2.1.1、Table 25 及び Table 38）。

Table 25: BGB-3111-305 試験：独立中央判定による疾患反応の最終解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

Response Category	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	13 (4.0)	8 (2.5)
Complete response w/incomplete bone marrow recovery	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodular partial response	1 (0.3)	0 (0.0)
Partial response	249 (76.1)	229 (70.5)
Partial response w/lymphocytosis	33 (10.1)	32 (9.8)
Stable disease	18 (5.5)	35 (10.8)
Non-progressive disease	2 (0.6)	0 (0.0)
Progressive disease	3 (0.9)	7 (2.2)
Not evaluable	0 (0.0)	2 (0.6)
Discontinued prior to first assessment	8 (2.4)	11 (3.4)
Not assessed	0 (0.0)	1 (0.3)
Overall Response Rate[a], n (%)	263 (80.4)	237 (72.9)
(95% CI)[d]	(75.7, 84.6)	(67.7, 77.7)
Response ratio[b] (95% CI)		
	Noninferiority 1-sided p-value[c] = <.0001	
	Superiority 2-sided p-value[c] = 0.0264	
Time to Response (Months)		
n	263	237
Mean (SD)	5.74 (3.518)	6.59 (3.686)
Median	5.52	5.62
Q1, Q3	2.86, 8.31	3.09, 8.41
Min, Max	2.6, 22.1	2.3, 19.8
Rate of CR/CRi, n (%)	13 (4.0)	8 (2.5)
(95% CI)[d]	(2.1, 6.7)	(1.1, 4.8)
Rate of PR-L or Higher, n (%)	296 (90.5)	269 (82.8)
(95% CI)[d]	(86.8, 93.5)	(78.2, 86.7)

Source: Table 13 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report. Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CRi, complete response w/incomplete bone marrow recovery; PR-L, partial response w/lymphocytosis.

[a] Responders are defined as patients with a best overall response of partial response or higher.

[b] Response ratio is the estimated ratio of the overall response rate of the zanubrutinib arm divided by that of the ibrutinib arm.

[c] P-value is calculated for noninferiority via stratified test statistic against a null response ratio of 0.8558 and for superiority via stratified Cochran-Mantel-Haenszel test statistic.

[d] Clopper-Pearson confidence interval.

治験責任医師が評価した奏効と IRC が評価した奏効間で、最良総合効果の一致率解析を実施した。全体として、治験責任医師が評価した最良総合効果と IRC が評価した最良総合効果の一致率は高く、PR 以上の最良総合効果の一致率はザヌブルチニブ群で 95.4%、イブルチニブ群で 92.6%となった（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.1）。

予め定義した治験責任医師が評価した全奏効率の感度解析の結果は、IRC が評価した全奏効率の解析結果と一貫していた（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.2）。

IRC が評価した全奏効率のサブグループ解析の結果は、治験責任医師が評価した全奏効率とおおむね一致した。IRC が評価した全サブグループの結果は、ザヌブルチニブ投与に有利であった（BGB-3111-305 CSR Figure 3 及び Figure 4）。

2.4.5.2.2. 主な副次評価項目：治験責任医師が評価した無増悪生存期間

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、ザヌブルチニブ群のイブルチニブ群に対する治験責任医師判定による PFS のハザード比は、0.55（95% CI：0.39～0.76）であった。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 78.4%、イブルチニブ群で 63.6%であった（BGB-3111-305CSR Table 14）。ITT 解析対象集団において治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、BGB-3111-305 CSR Table 5 に示す。

それ以外の結果は、BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.3 に記載した。

2.4.5.2.2.1. 治験責任医師が評価した無増悪生存期間の最終解析

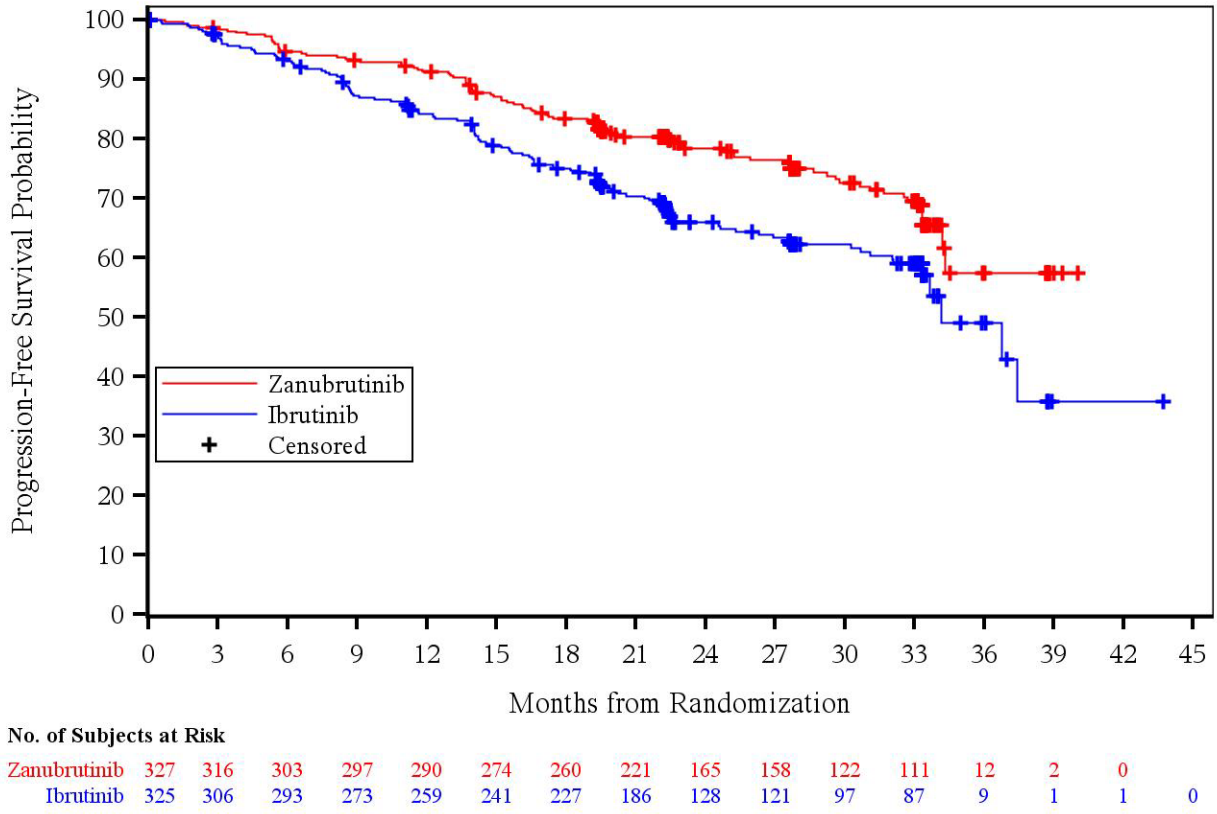
治験実施計画書に基づく無増悪生存期間の最終解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）の時点で、PFS フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 31.4 カ月、イブルチニブ群で 27.8 カ月であった。ザヌブルチニブ群の 87 例（26.6%）とイブルチニブ群の 118 例（36.3%）に PFS 事象が認められた（Table 26）。ITT 解析対象集団における治験責任医師が評価した PFS の HR は 0.65（95% CI：0.49～0.86）であり、疾患進行又は死亡のハザードはザヌブルチニブ群の方が 35%低かった。ザヌブルチニブは PFS に関してイブルチニブに対する非劣性を示し、統計的に有意であった（片側 $p < 0.0001$）。更に、ザヌブルチニブはイブルチニブに対する優越性を示し、統計的に有意であった（両側 $p = 0.0024$）。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 78.4%、イブルチニブ群で 65.9%であった。カプラン・マイヤー曲線を Figure 15 に示す。PFS 中央値は、ザヌブルチニブ群では未到達（95% CI：34.3 カ月～NE）、イブルチニブ群では 34.2 カ月（95% CI：33.3 カ月～NE）であった。

Table 26: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 327)	**Ibrutinib (N = 325)**
Progression-free Survival		
Events, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)
Progressive disease	54 (16.5)	78 (24.0)
Death	33 (10.1)	40 (12.3)
Censored, n (%)	240 (73.4)	207 (63.7)
No documented PD/death	226 (69.1)	188 (57.8)
No documented PD/death: Withdrew consent/lost to follow-up	8 (2.4)	12 (3.7)
No baseline/post-baseline assessment	5 (1.5)	4 (1.2)
No documented PD/death: Study terminated by sponsor/physician decision	0 (0.0)	3 (0.9)
PD/death after >1 missing planned disease assessments	1 (0.3)	0 (0.0)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) [a]	31.4 (27.7, 33.1)	27.8 (27.6, 33.1)
(Min, Max)	(0.0, 40.0)	(0.0, 43.7)
Hazard Ratio [b] (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
	Noninferiority 1-sided p-value = < .0001	
	Superiority 2-sided p-value = 0.0024	
Progression-free Survival (Months) [c]		
Median (95% CI)	NE (34.3, NE)	34.2 (33.3, NE)
Q1 (95% CI)	27.7 (22.4, 32.7)	17.4 (14.2, 21.4)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (37.4, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]		
6 Months	94.7 (91.6, 96.7)	93.1 (89.7, 95.4)
12 Months	91.3 (87.6, 93.9)	84.1 (79.6, 87.7)
18 Months	83.3 (78.7, 87.0)	75.0 (69.8, 79.4)
24 Months	78.4 (73.3, 82.7)	65.9 (60.1, 71.1)
30 Months	72.6 (66.7, 77.6)	62.2 (56.1, 67.8)
36 Months	57.5 (44.5, 68.6)	49.0 (36.6, 60.4)

Source: Table 14 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO date of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
a Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
b Hazard ratio is the ratio of the hazard of the zanubrutinib arm divided by that of the ibrutinib arm.
c Medians and other quartiles of progression-free survival are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
d Event free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 15: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）

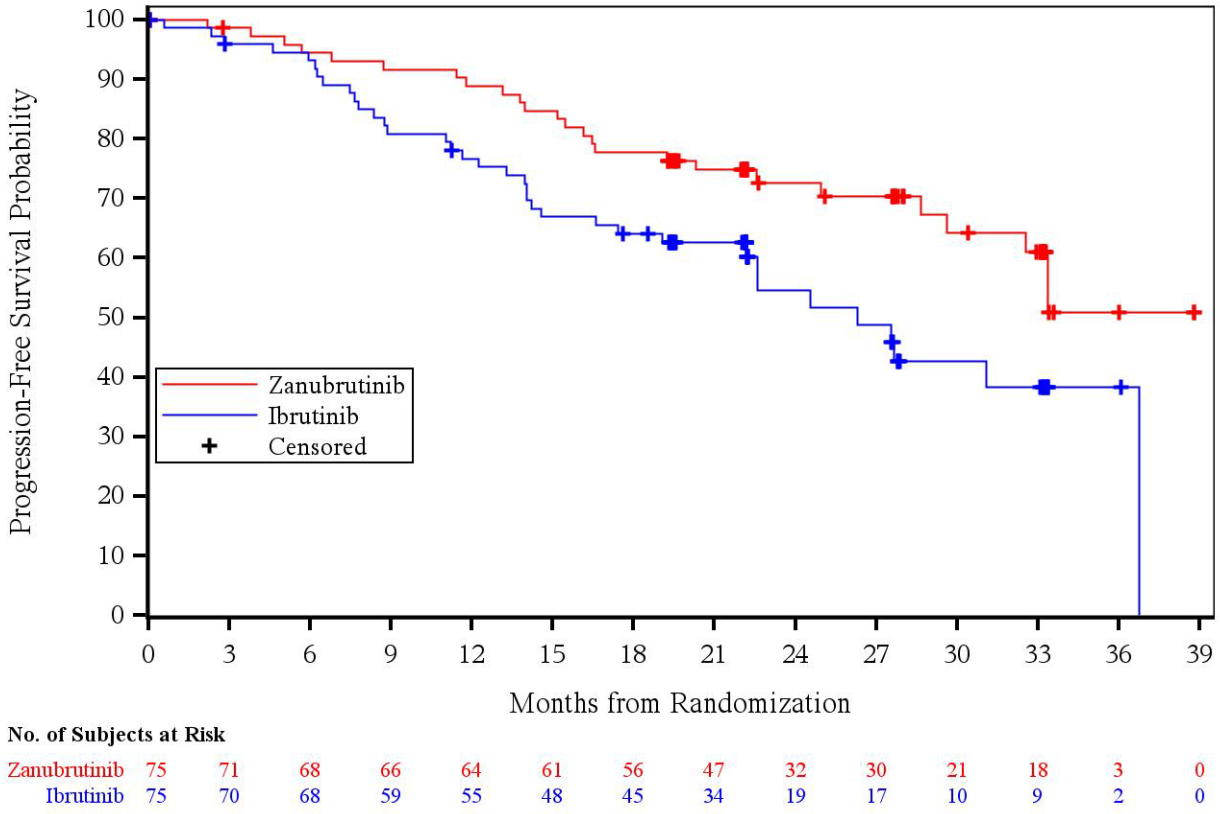


Source: Figure 5 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO date of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

治験責任医師が評価した PFS のサブグループ解析を、BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Figure 6 に示す。予め定義したサブグループ解析に加え、del(17p)を有する被験者、TP53 変異を有し del(17p)を有さない被験者、複雑核型を有する又は有さない被験者を分けた更なるサブグループ解析を実施した。del(17p)及び／又は TP53 変異を有するより治療困難なサブグループ（HR 0.53［95% CI：0.31～0.88］）を含む、すべての主要被験者サブグループにおいて、治験責任医師が評価した PFS はザヌブルチニブ群の方が長かった。del(17p)を有する被験者及び TP53 変異を有し del(17p)を有さない被験者を対象とした、治験責任医師が評価した PFS のサブグループ解析を、それぞれ BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 14.2.1.7.2.6.2 及び Table 14.2.1.7.2.6.3 に要約する。複雑核型を有する又は有さない被験者の詳細は、それぞれ BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 14.2.1.7.2.6.5 及び Table 14.2.1.7.2.6.6 に要約する。del(17p)又は TP53 変異を有する被験者の治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 16 に示す。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 72.6%（95% CI：60.3%～

81.7%）、イブルチニブ群で 54.6%（95% CI：40.7%～66.4%）であった（BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.7.2.6.1）。

Figure 16: Del 17P 又は TP53 変異を有する被験者の治験責任医師による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 7 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO date of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Section 11.4.1.2.1 に記載のように、治験責任医師が評価した PFS に関し予め定義した数種類の感度解析を実施した。実施したすべての感度解析結果は、ITT 解析対象集団を対象に治験責任医師が評価した PFS に関して観察された結果と一致した。

なお、治験責任医師が評価した PFS の感度解析では、新たな抗癌（CLL/SLL）治療を受けた被験者の打ち切りを含めて実施した。24 カ月事象無発生率はザヌブルチニブ群で 78.3%、イブルチニブ群で 65.9%であった（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 14.2.1.7.2.3 及び Figure 14.2.1.2.2.3）。

2.4.5.2.3. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、IRC が評価した PFS のハザード比は、ITT 解析対象集団のザヌブルチニブ群とイブルチニブ群を比較して 0.61（95% CI：0.44～0.86）であった。ITT 解析対象集団における 24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 77.4%、イブルチニブ群で 65.8%となった（BGB-3111-305 CSR Table 15）。IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、BGB-3111-305 CSR Figure 6 に示す。IRC が評価した PFS 事象は、ザヌブルチニブ群で 60 例（18.3%）、イブルチニブ群で 87 例（26.8%）確認された。フォローアップ期間の中央値は、両群共に 22.1 カ月であった。

2.4.5.2.3.1. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間の最終解析

2022 年 8 月 8 日をデータカットオフ日とする無増悪生存期間の最終解析の時点で、フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 32.9 カ月、イブルチニブ群で 28.1 カ月であった。ザヌブルチニブ群では 327 例中 88 例（26.9%）、イブルチニブ群では 325 例中 120 例（36.9%）に PFS 事象が認められた。ITT 解析対象集団における IRC が評価した PFS の HR は 0.65（95% CI：0.49～0.86）であり、疾患進行又は死亡のハザードはザヌブルチニブ群の方が 35%低かった（Table 27）。ザヌブルチニブは PFS に関してイブルチニブに対する非劣性を示し、統計的に有意であった（片側 $p < 0.0001$）。更に、ザヌブルチニブはイブルチニブに対する優越性を示し、統計的に有意であった（両側 $p = 0.0024$）。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 79.5%、イブルチニブ群で 67.3%であった。カプラン・マイヤー曲線を Figure 17 に示す。PFS 中央値は、ザヌブルチニブ群では未到達（95% CI：34.3 カ月～NE）、イブルチニブ群では 35.0 カ月（95% CI：33.2 カ月～44.3 カ月）であった。

Table 27: 独立中央判定による無増悪生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 327)	**Ibrutinib (N = 325)**
Progression-free Survival		
Events, n (%)	88 (26.9)	120 (36.9)
Progressive disease	54 (16.5)	85 (26.2)
Death	34 (10.4)	35 (10.8)
Censored, n (%)	239 (73.1)	205 (63.1)
No documented PD/death	225 (68.8)	184 (56.6)
No documented PD/death: Withdrew consent/lost to follow-up	9 (2.8)	14 (4.3)
No baseline/post-baseline assessment	5 (1.5)	4 (1.2)
No documented PD/death: Study terminated by sponsor/physician decision	0 (0.0)	3 (0.9)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) [a]	32.9 (27.8, 33.1)	28.1 (27.6, 33.0)
(Min, Max)	(0.0, 40.0)	(0.0, 44.3)
Hazard Ratio [b] (95% CI)		
	Noninferiority 1-sided p-value = <.0001	
	Superiority 2-sided p-value = 0.0024	
Progression-free Survival (Months) [c]		
Median (95% CI)	NE (34.3, NE)	35.0 (33.2, 44.3)
Q1 (95% CI)	28.2 (22.4, 33.1)	18.5 (15.2, 22.2)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	44.3 (37.4, 44.3)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]		
6 Months	95.0 (92.0, 96.9)	92.8 (89.3, 95.1)
12 Months	92.5 (89.0, 94.9)	84.8 (80.3, 88.3)
18 Months	84.0 (79.4, 87.6)	75.9 (70.8, 80.3)
24 Months	79.5 (74.5, 83.6)	67.3 (61.5, 72.4)
30 Months	73.4 (67.6, 78.4)	60.8 (54.4, 66.5)
36 Months	57.9 (45.5, 68.4)	47.2 (35.4, 58.0)

Source: Table 15 of BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO date of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

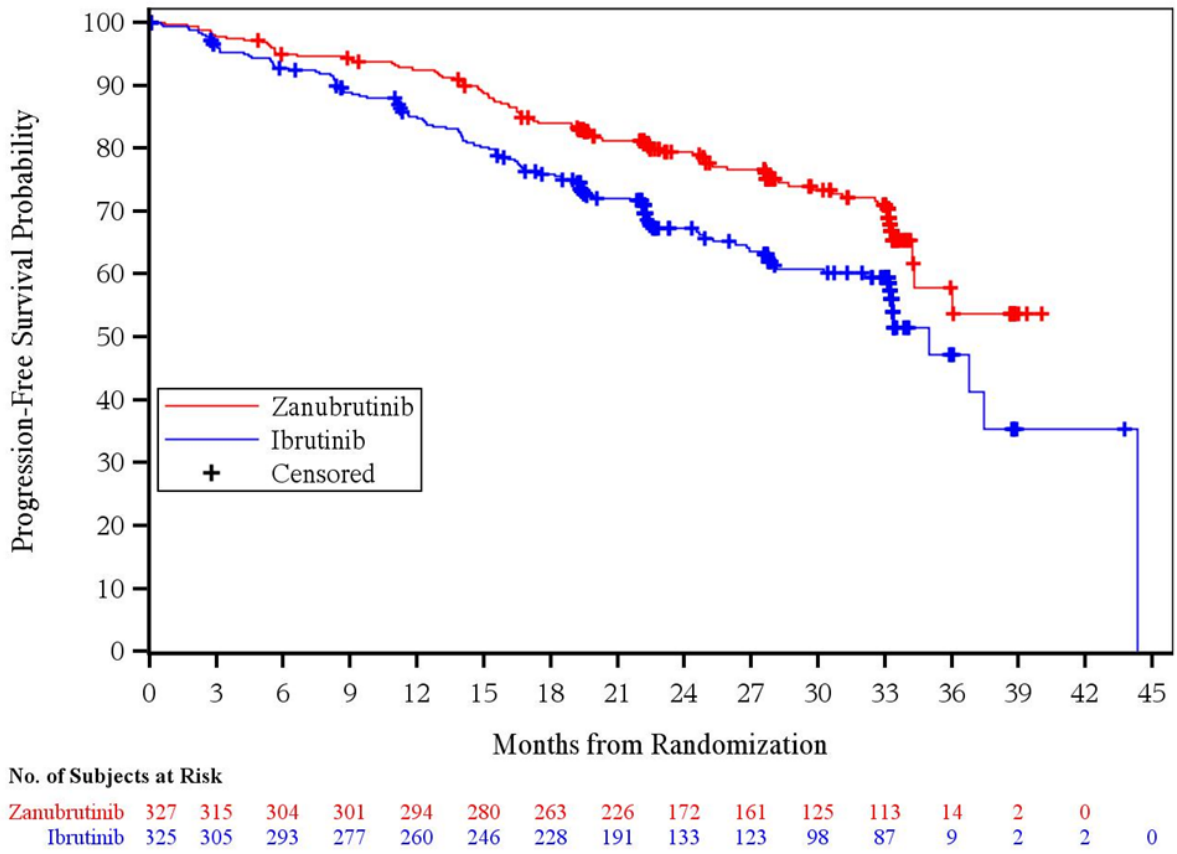
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.

[b] Hazard ratio is the ratio of the hazard of the zanubrutinib arm divided by that of the ibrutinib arm.

[c] Medians and other quartiles of progression-free survival are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[d] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

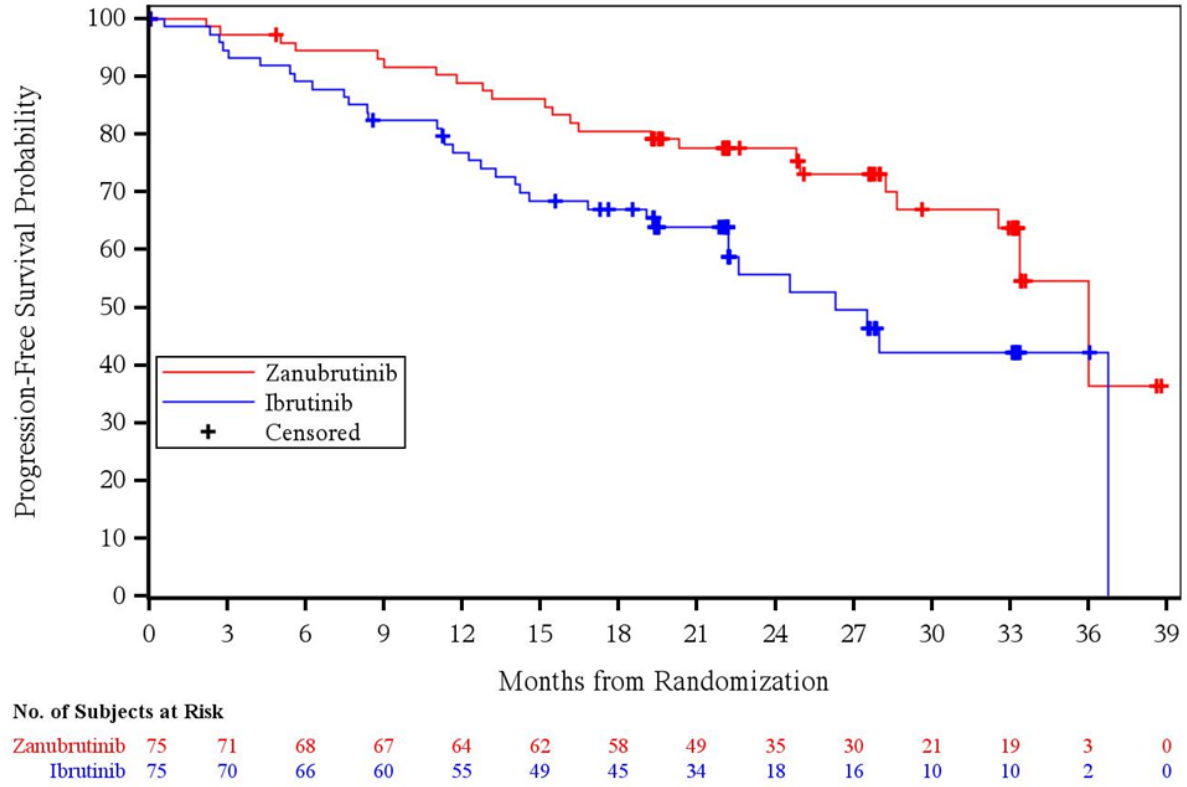
Figure 17: 独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 8 of BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO date of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

IRC が評価した PFS のサブグループ解析を、BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Figure 9 に示す。予め定義したサブグループ解析に加え、del(17p)を有する被験者、TP53 変異を有し del(17p)を有さない被験者、複雑核型を有する又は有さない被験者を分けた更なるサブグループ解析を実施した。del(17p)及び／又は TP53 変異を有するより治療困難なサブグループ（HR 0.52［95% CI：0.30～0.88］）を含むすべての主要被験者サブグループにおいて、IRC が評価した PFS はザヌブルチニブ群の方が長かった。del(17p)及び／又は TP53 変異を有する被験者の IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 18 に示す。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 77.6%（95% CI：66.1%～85.7%）、イブルチニブ群で 55.7%（95% CI：41.8%～67.6%）であった（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 14.2.1.7.1.6.1）。IRC が評価した PFS のサブグループ解析の結果は、治験責任医師が評価した PFS の結果と総じて一致していた。

Figure 18: Del 17P 又は TP53 変異を有する被験者の独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 10 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report (DCO data of 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Section 11.4.1.2.2 に記載のように、IRC が評価した PFS に関し予め定義した数種類の感度解析を実施した。実施したすべての感度解析結果は、ITT 解析対象集団において IRC が評価した PFS で観察された結果と一貫していた。

なお、IRC が評価した PFS の感度解析では、新たな抗癌（CLL/SLL）治療を受けた被験者の打ち切りを含めて実施した。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 80.0%、イブルチニブ群で 67.0%であった（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 14.2.1.7.1.3 及び Figure 14.2.1.2.1.3）。

2.4.5.2.4. 治験責任医師が評価した奏効期間

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、ザヌブルチニブ群で 260 例の治験責任医師が評価したレスポンダー（PR 以上）、イブルチニブ群で 231 例のレスポンダーが認められた（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.6、Table 16 及び Figure 14.2.1.2.2.5）。これらのレスポンダーのうち、ザヌブ

ルチニブ群では 28 例で疾患進行事象（17 例）又は死亡（11 例）が認められ、イブルチニブ群では 40 例で疾患進行事象（33 例）又は死亡（7 例）が認められた。

フォローアップ期間中央値である 16.6 カ月（ザヌブルチニブ群）及び 13.8 カ月（イブルチニブ群）の時点で、奏効期間の中央値はいずれの群でも到達しなかった。事象無発生率は、すべてのマイルストーン時点でザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より高かった。12 カ月時点の事象無発生率は、92.2%（ザヌブルチニブ）対 85.8%（イブルチニブ）であった。18 カ月時点では 86.7%（ザヌブルチニブ）対 74.2%（イブルチニブ）であった。

治験責任医師が評価した奏効期間は、新たな抗癌（CLL/SLL）治療を受けた被験者を打ち切りに含める別な方法でも解析した。この解析における 18 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 87.0%、イブルチニブ群で 74.2%であった（BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.4 及び Figure 14.2.1.6.2）。del(17p)を有する被験者と del(17p)及び／又は TP53 変異を有する被験者を対象とした、治験責任医師が評価した奏効期間のサブグループ解析を、それぞれ BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.6 及び Table 14.2.1.9.10 に要約する。

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点で、ザヌブルチニブを投与した被験者では奏効期間の中央値に到達しておらず、フォローアップ期間の中央値は 22.2 カ月であった。イブルチニブを投与した被験者では奏効期間の中央値は 33.9 カ月、フォローアップ期間の中央値は 19.4 カ月であった（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 16）。事象無発生率はすべてのマイルストーン時点でザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群より高かった。12 カ月時点の事象無発生率は 91.9%（ザヌブルチニブ）対 86.1%（イブルチニブ）、24 カ月時点の事象無発生率は 79.5%（ザヌブルチニブ）対 71.3%（イブルチニブ）であった。

2.4.5.2.5. 独立中央判定が評価した奏効期間

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、ザヌブルチニブ群で 263 例の IRC によるレスポンダー（PR 以上）、イブルチニブ群で 237 例のレスポンダーが認められた（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.7、Table 17 及び Figure 14.2.1.2.1.5）。

フォローアップ期間の中央値である 16.4 カ月（ザヌブルチニブ）及び 13.8 カ月（イブルチニブ）の時点で、奏効期間の中央値はいずれの群も未到達であった。事象無発生率は、すべてのマイルストーン時点（6 カ月から 30 カ月まで）でザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群と比較して高かった。12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 91.6%、イブルチニブ群で 86.4%であった。18 カ月時点の事象無発生率は、82.5%（ザヌブルチニブ）及び 78.1%（イブルチニブ）であった。

IRC が評価した奏効期間は、新たな CLL/SLL 治療を受けた被験者を打ち切りに含める別な方法でも解析した。この解析における 18 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 83.3%、イブルチニブ群で 78.1%であった（BGB-3111-305CSR Table 14.2.1.9.3 及び Figure 14.2.1.6.1）。del(17p)を有する被

験者と del(17p)及び／又は TP53 変異を有する被験者を対象とした、IRC が評価した奏効期間のサブグループ解析を、それぞれ BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.5 及び Table 14.2.1.9.9 に要約する。

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点で、ザヌブルチニブを投与した被験者では奏効期間の中央値に到達しておらず、フォローアップ期間の中央値は 22.3 カ月であった。イブルチニブを投与した被験者では奏効期間の中央値は 33.9 カ月、フォローアップ期間の中央値は 21.7 カ月であった（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 17）。事象無発生率はすべてのマイルストーン時点（6 カ月から 36 カ月まで）でザヌブルチニブ群においてイブルチニブ群より高かった。12 カ月時点の事象無発生率はザヌブルチニブ群で 92.1%、イブルチニブ群で 87.3%であった。24 カ月時点の事象無発生率はザヌブルチニブ群で 77.4%、イブルチニブ群で 67.8%であった。

2.4.5.2.6. 全生存期間

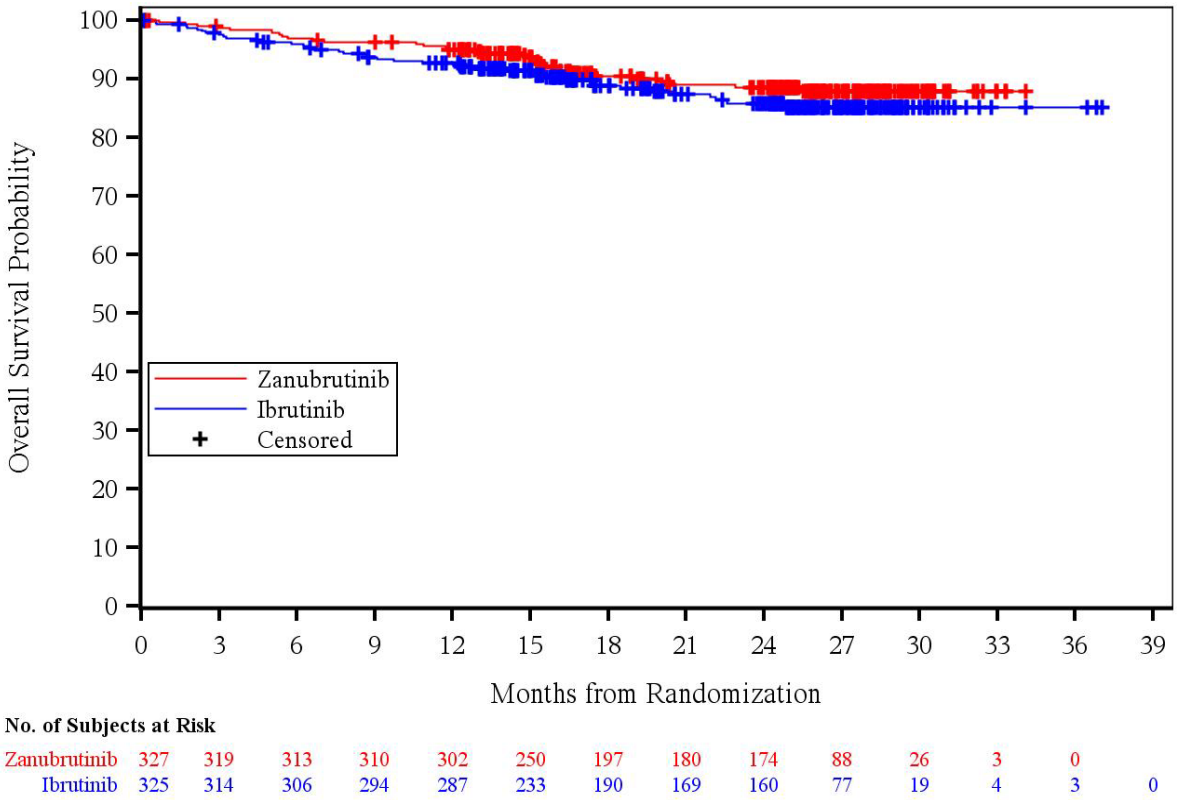
2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、ITT 解析対象集団（N＝652）において死亡がザヌブルチニブ群で 33 例（10.1%）、イブルチニブ群で 40 例（12.3%）報告された（Table 28）。全生存期間の中央値には、ザヌブルチニブ群もイブルチニブ群も未到達であり、フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 24.9 カ月、イブルチニブ群で 24.6 カ月となった。ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群とを比較した全生存期間のハザード比は 0.80（95% CI：0.50～1.28）であった。24 カ月事象無発生率は、ザヌブルチニブ群で 88.5%、イブルチニブ群で 85.9%であった。大多数の被験者が、データカットオフ日時点で生存しており、治験参加を継続していた（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.9）。ITT 解析対象集団での全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 19 に示す。

Table 28: 全生存期間の解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 327)	**Ibrutinib (N = 325)**
Overall Survival		
Events, n (%)	33 (10.1)	40 (12.3)
Censored, n (%)	294 (89.9)	285 (87.7)
Not known to have died	280 (85.6)	257 (79.1)
Not known to have died: Withdrew consent/lost to follow-up	12 (3.7)	18 (5.5)
Not known to have died: Study terminated by sponsor/physician decision	1 (0.3)	8 (2.5)
Not known to have died: Study terminated with other reason	1 (0.3)	2 (0.6)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) [a]	24.9 (24.4, 25.5)	24.6 (24.2, 25.0)
(Min, Max)	(0.1, 34.1)	(0.1, 37.0)
Hazard Ratio [b] (95% CI)	0.80 (0.50, 1.28)	
	Superiority 2-sided p-value = 0.3561	
Overall Survival (Months) [c]		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) [d]		
6 Months	96.9 (94.3, 98.3)	96.0 (93.2, 97.6)
12 Months	95.0 (92.0, 96.9)	92.8 (89.4, 95.2)
18 Months	90.5 (86.4, 93.3)	88.9 (84.7, 92.0)
24 Months	88.5 (84.1, 91.8)	85.9 (81.0, 89.6)
30 Months	87.8 (83.1, 91.3)	85.2 (80.2, 89.0)
36 Months	NE (NE, NE)	85.2 (80.2, 89.0)

Source: Table 19 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report. Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio is the ratio of the hazard of the zanubrutinib arm divided by that of the ibrutinib arm.
[c] Medians and other quartiles of overall survival are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 19: 全生存期間のカプラン・マイヤー解析（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: Figure 7 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report. Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日時点で、ITT 解析対象集団においてザヌブルチニブ群で 48 例（14.7%）、イブルチニブ群で 60 例（18.5%）の死亡が報告された（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Table 19）。全生存期間中央値はいずれの群も未到達で、フォローアップ期間中央値は各群で約 33 カ月であった。ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群とを比較した全生存期間の HR は 0.76（95% CI：0.51～1.11）であった。ITT 解析対象集団の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を、BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 8 August 2022] Figure 11）に示す。

2.4.5.3. 有効性評価項目（癌の種類別）

BGB-3111-305 試験の被験者は、623 例（95.6%）が CLL 患者、29 例（4.4%）が SLL 患者であった。データカットオフ日である 2021 年 12 月 1 日時点の CLL 患者及び SLL 患者における有効性の結果を以下に提示する。CLL 患者と SLL 患者を分けた PFS のカプラン・マイヤー曲線を、Figure 20 に示す。

CLL 患者の有効性の結果は、試験集団全体の結果と一致しており、ORR と PFS はいずれもザヌブルチニブがイブルチニブより優れ、ザヌブルチニブを投与した被験者の方が死亡数が少なかった。CLL と SLL で認められる悪性細胞は同一の病理学的特徴を有することから、SLL 患者は一般的に

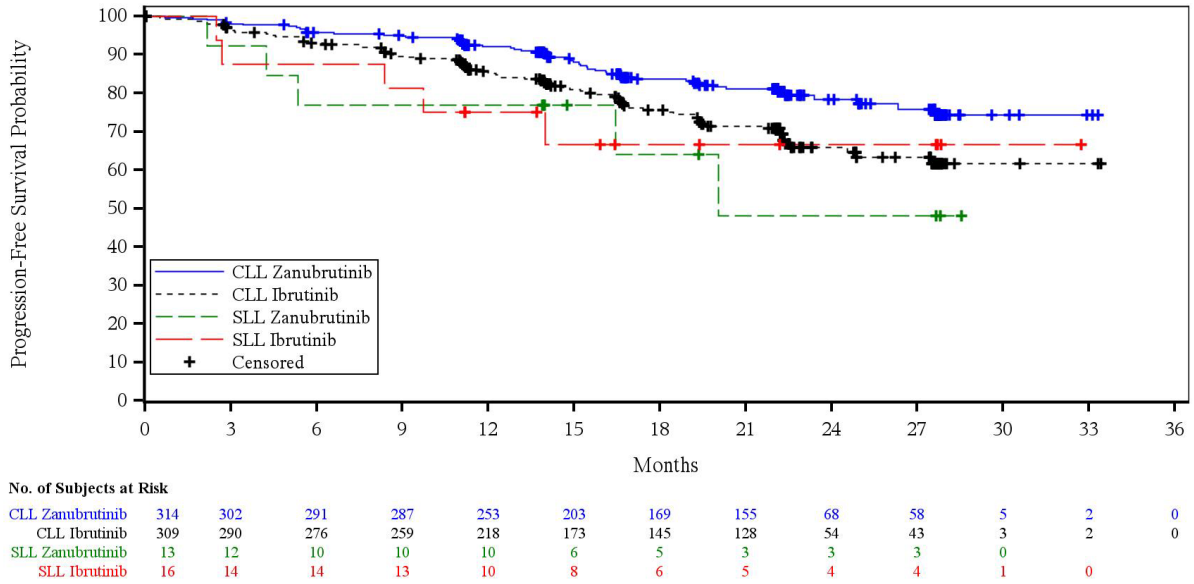
CLL 患者と同一の治療を受ける。BGB-3111-305 試験では SLL 患者は 29 例しか登録されず、この小規模な部分集団でザヌブルチニブとイブルチニブの有効性の結果を比較したときに得られる意味のある情報は限定的である。

SLL 患者において、全奏効率は、IRC の評価によるとザヌブルチニブ群で 92.3%、イブルチニブ群で 87.5%（Table 2.7.3.2.4.1.5）、治験責任医師の評価によるとそれぞれ 76.9%、75.0%であった（Table 14.2.1.1.2.1.2.2）。PFS 中央値は、IRC の評価によるとザヌブルチニブ群で 20.0 カ月、イブルチニブ群で未到達であった（Table 2.7.3.2.4.2.8）。治験責任医師の評価による PFS 中央値は、ザヌブルチニブ群では未到達、イブルチニブ群で 16.6 カ月であった（Table 14.2.1.7.2.1.2.2）。IRC の評価による DOR 中央値はザヌブルチニブ群で 17.2 カ月、イブルチニブ群で未到達であった（Table 2.7.3.2.4.3.8）。全生存期間中央値はいずれの群も未到達であった（Table 2.7.3.2.4.4.6）。

SLL のサンプルサイズは小さかったことから、PFS 事象の数又はタイミングの差が、カプラン・マイヤー曲線により大きな影響を及ぼすのではないかと考えられる。これは、SLL 患者において治験責任医師が評価した PFS 事象と IRC が評価した PFS 事象とを比較すると明らかである。2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ時点の Table 2.7.3.2.4.2.8 に示すように、IRC の評価ではザヌブルチニブ群の 5 例（38.5%）とイブルチニブ群の 5 例（31.3%）に PFS 事象が認められ、治験責任医師の評価ではザヌブルチニブ群の 4 例（30.8%）とイブルチニブ群の 8 例（50.0%）に PFS 事象が認められた（Table 14.2.1.7.2.1.2.2）。ザヌブルチニブ群の 2 例（15.4%）とイブルチニブ群の 4 例（25.0%）では OS 事象が認められた（Table 2.7.3.2.4.4.6）。

治験責任医師が評価した有効性の結果では、癌の種類を問わず一貫した結果が示された。IRC が評価した PFS 事象と治験責任医師が評価した PFS 事象との差は、主にリンパ節の評価と IRC の評価による偽増悪が原因となっていた（社内資料）。IRC により偽増悪が記録されるのは、追加時点の評価の後、放射線科医が当初の腫瘍増加が治療に関連した変化に起因する偽増悪作用を示している可能性があるとの見解を示した場合である。IRC は治療コンプライアンスのデータを受け取っていない一方、治験責任医師は用量の変更を知っている。

Figure 20: 独立中央判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（BGB-3111-305 試験）（Intent-to-Treat 解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 01DEC2021(305).

[redacted].rtf

2.5. BGB-3111-AU-003 試験（CLL/SLL 患者のみ）

2.5.1. CLL/SLL 患者の内訳

BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.4 に示すように、CLL/SLL 患者を試験のパート 1 とパート 2 の両方に登録した。治験薬投与を 1 回以上受けた CLL/SLL 患者 125 例中 103 例が R/R を呈し、22 例が未治療であった。R/R CLL/SLL 患者のうち 101 例に、160 mg 1 日 2 回投与（80 例［77.7%］）又は 320 mg 1 日 1 回投与（21 例［20.4%］）のいずれかを開始用量として投与した。未治療の CLL/SLL 患者全 22 例には、160 mg 1 日 2 回投与（3 例［13.6%］）又は 320 mg 1 日 1 回投与（19 例［86.4%］）のいずれかを開始用量として投与した。

CLL/SLL 患者の内訳を BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.2.8.4 及び Table 14.1.1.1.4 に要約した。R/R を呈する被験者 103 例中大多数の被験者（63 例［61.2%］）が治験薬投与を完了し、長期継続投与試験に移行した。被験者 22 例（21.4%）で疾患進行のため治験薬投与を中止し、被験者 11 例（10.7%）では有害事象のため投与を中止した。試験を中止した最も多い理由は、治験依頼者による治験終了であった（80 例［77.7%］）。R/R CLL/SLL 患者のフォローアップ期間の中央値は 40.44 カ月（範囲：5.3～71.5 カ月）であった。報告された死亡 13 例中 2 例は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、11 例は治験薬の最終投与から 30 日後を超えて死亡した。

未治療の CLL/SLL 患者 22 例中大多数の被験者（16 例［72.7%］）が治験薬投与を完了し、長期継続投与に移行した。被験者 4 例（18.2%）で疾患進行のため治験薬投与を中止し、被験者 2 例（9.1%）では有害事象のため投与を中止した。投与を中止した最も多い理由は、治験依頼者による治験終了であった（17 例［77.3%］）。未治療の CLL/SLL 患者のフォローアップ期間の中央値は 50.87 カ月（範囲：11.1～65.3 カ月）であった。報告された死亡 2 例中 1 例は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、1 例は治験薬の最終投与から 30 日後を超えて死亡した。

BGB-3111-AU-003 試験における未治療の CLL/SLL 患者の内訳に関する要約データを、BGB-3111-AU-003 CSR Section 10.1.3 に示す。

BGB-3111-AU-003 試験における R/R CLL/SLL 患者の内訳に関する詳細を、Section 3.1.1 の Table 30 に示す。

2.5.2. CLL/SLL 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

R/R CLL/SLL 患者 103 例の年齢中央値は 66.0 歳（範囲：24～87 歳）であった。103 例中 58 例（56.3%）が 65 歳以上、17 例（16.5%）が 75 歳以上であった。大多数の被験者が男性（72.8%）及び白人（87.4%）であった。大多数の被験者が、試験参加時に ECOG PS 0 又は 1（各 48.5%）であった。大多数の被験者がオーストラリア／ニュージーランドの治験実施施設で登録された（77.7%）（Table 32 及び BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.1.4）。

未治療の CLL/SLL 患者 22 例の年齢中央値は 69.5 歳（範囲：48～87 歳）であった。22 例中 16 例（72.7%）が 65 歳以上、4 例（18.2%）が 75 歳以上であった。全例が白人で、大多数が男性（81.8%）であった。大多数の被験者の ECOG PS は 0（40.9%）又は 1（50.0%）であった。大多数の被験者がオーストラリア／ニュージーランドの治験実施施設で登録された（95.5%）（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.1.4）。

R/R CLL/SLL 患者で、最も多い治療歴の器官別大分類（40%を超える被験者で報告）は、外科および内科処置（58.3%）、血管障害（56.3%）、感染症および寄生虫症（48.5%）、代謝および栄養障害（44.7%）、筋骨格系および結合組織障害（41.7%）であった。

類似する治療歴の器官別大分類が、未治療の CLL/SLL 患者でも報告された。外科および内科処置（59.1%）、胃腸障害（59.1%）、感染症および寄生虫症（54.5%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（54.5%）、筋骨格障害（45.5%）、及び血管障害（45.5%）（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.3.4）。

R/R CLL/SLL 患者 103 例では、最初の診断から初回投与までの期間中央値が 8.45 年（範囲：0.6～22.8 年）であった。CLL 患者の大多数（75 例［75.0%］）は、試験参加時に中間リスク以上であった。R/R SLL 患者 3 例中 2 例が試験参加時に Ann Arbor 分類の病期 III 又は病期 IV であった。被験者 15 例（14.6%）は、直前の抗癌治療法に対して難治性であった。被験者 13 例（12.6%）が del(17p)変異陽性（del(17p)陽性）であり、大多数の被験者は del(17p)陰性又は変異状態不明であった。被験者

23 例（22.3%）が del(11q)陽性、11 例（10.7%）は P53 変異陽性であった。（Section 3.1.2、Table 33 及び BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.2.3）。

未治療の CLL/SLL 患者 22 例では、最初の診断から初回投与までの期間中央値がより短い 3.79 年（範囲：0.1～23.2 年）であった。半数が試験参加時に中間リスクであり、被験者 7 例（35.0%）は試験参加時に高リスクの病期 III 以上であった。未治療の SLL 患者は 2 例とも試験参加時に Ann Arbor 分類の病期 IV であった。被験者 3 例（13.6%）が del(17p)陽性であり、残りは del(17p)陰性又は変異状態不明であった。del(11q)変異を有する被験者は認められず、3 例（13.6%）が P53 変異陽性であった（BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.2.3）。

R/R CLL 患者 103 例において、従前の抗癌治療回数の中央値は 2 回であった。最も多用された抗癌治療は、抗 CD20 療法（96 例［93.2%］）、ベンダムスチン以外のアルキル化剤（93 例［90.3%］）、化学免疫療法（92 例［89.3%］）、及びプリン類似体（75 例［72.8%］）であった。直近の抗癌治療終了から治験薬の初回投与までの期間中央値は、25.79 カ月であった（Table 35、BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.2.4）。

R/R 患者に関するこれらのデータを、Section 3.1.2 に要約した。

2.5.3. CLL/SLL 患者の曝露状況

投与期間の中央値は、R/R CLL/SLL 患者で 37.13 カ月（範囲：0.8～71.5 カ月）、未治療の CLL/SLL 患者で 49.17 カ月（範囲：3.6～65.3 カ月）、相対用量強度の中央値は全体で 98.14%であった。R/R CLL/SLL 患者を、160 mg 1 日 1 回投与（2 例［1.6%］）、160 mg 1 日 2 回投与（80 例［77.7%］）、又は 320 mg 1 日 1 回投与（21 例［20.4%］）に割付けた（Section 3.1.3、Table 34、BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.1.1.4 及び Section 12.1）。

R/R 患者に関するこれらのデータを、Section 3.1.3 に要約した。

2.5.4. CLL/SLL 患者の有効性評価項目の解析

2.5.4.1. 主要評価項目： CLL/SLL 患者の治験責任医師が評価した全奏効率

R/R CLL/SLL 患者での、治験責任医師が評価した全奏効率（PR-L 以上）は 94.2%（103 例中 97 例、95% CI：87.8%～97.8%）であった。PR 以上の奏効率は、全 R/R CLL/SLL 患者で 90.3%（103 例中 93 例、95% CI：82.9%～95.2%）であった。CR/CRi 率は、全 R/R CLL/SLL 患者で 15.5%（103 例中 16 例、95% CI：9.1%～24.0%）であった。未治療の CLL/SLL 患者での全奏効率（PR-L 以上）及び PR 以上の奏効率は、共に 100.0%（22 例、95% CI：共に 84.6%～100.0%）であった（BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.1 及び Table 28）。

割付けられた投与レジメン別に評価した場合、全奏効率は 320 mg 1 日 1 回投与の CLL/SLL 患者で 100.0%（40 例、95% CI：91.2%～100.0%）であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.1.3）。160 mg 1 日 2 回投与の CLL/SLL 患者における全奏効率は 92.8%（83 例中 77 例、95% CI：84.9%～

7.3%）であった。PR 以上の奏効率は 320 mg 1 日 1 回投与の被験者と 160 mg 1 日 2 回投与の被験者でそれぞれ 97.5%と 89.2%、CR/CRi 率はそれぞれ 22.5%と 14.5%であった。

R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を Section 3.2.1、Table 40 に示す。

2.5.4.2. 副次評価項目

2.5.4.2.1. CLL/SLL 患者の奏効までの時間

R/R CLL/SLL 患者の奏効（PR-L 以上）までの時間の中央値は、2.8 カ月（範囲：1.9～11.0 カ月）であった（BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.2.1）。総合的に、奏効までの時間の中央値は、前治療の状態や del(17p)変異状態間で一貫しているように見えた（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.1.1）。

2.5.4.2.2. 治験責任医師が評価した奏効期間

奏効期間を、BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.2.2 に要約した。

R/R CLL/SLL 患者 103 例中 97 例で奏効期間の評価が可能であり、奏効期間の事象 20 件（疾患進行事象 19 件、死亡 1 件）が観察された。奏効期間（PR-L 以上）の中央値は 58.6 カ月で、奏効後のフォローアップ期間の中央値は 35.5 カ月（範囲：0.0～65.1 カ月）であった。奏効期間の中央値は、del(17p)陽性 R/R CLL/SLL 患者で 47.4 カ月であった。12 カ月、24 カ月、36 カ月、及び 48 カ月時点での推定奏効期間のランドマーク解析による割合は、全体として 97.8%、89.3%、86.6%、及び 67.6%であった。del(17p)陽性 CLL 患者では、48 カ月時点（40.9%）を除いて類似する割合が観察された。del(17p)陽性 CLL 患者で観察された奏効期間の中央値 47.4 カ月は、奏効期間分布の最後尾において at risk の del(17p)陽性被験者が少数であることによる部分的なアーチファクトであり、このような場合、1 件の奏効期間事象によって、観察された奏効期間の確率に著しい変化が生じる可能性があることに注意する必要がある。

PR 以上の奏効期間の中央値に、R/R CLL/SLL 患者及び del(17p)陽性 R/R CLL/SLL 患者は未到達であった。CR/CRi の奏効期間中央値は、R/R CLL/SLL 患者全体で 50.5 カ月であり、del(17p)陽性 CLL 患者では未到達となった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.1.4）。

未治療の CLL/SLL 患者では、総合効果を示した 22 例のうち、奏効期間事象が 5 件（疾患進行事象 4 件、死亡 1 件）観察された。奏効期間の中央値は、全体でも del(17p)変異状態別でも未到達であり、フォローアップ期間の中央値は全体で 44.6 カ月（範囲：8.2～59.7 カ月）であった。奏効開始から 12 カ月、24 カ月、36 カ月、及び 48 カ月時点での推定奏効期間のランドマーク解析による割合は、未治療の CLL/SLL 患者でそれぞれ 95.2%、85.7%、81.0%、及び 75.2%であった。del(17p)陽性の未治療 CLL/SLL 患者では、奏効期間のランドマーク解析による割合が 12 カ月及び 24 カ月で 100%、36 カ月で 66.7%であった。PR 以上の奏効期間の中央値には、未治療の CLL/SLL 患者全体でも del(17p)変異状態別でも未到達となった。CR/CRi の奏効期間中央値にも、未治療の CLL/SLL 患者

で全体として未到達であり、del(17p)陽性の未治療 CLL/SLL 患者で CR/CRi を達成した例はなかった。

総合効果を得た被験者における奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を、BGB-3111-AU-003 CSR Figure 14.2.1.1.2 に投与状態別に示し、R/R CLL/SLL 患者の del(17p)変異状態別に図 14.2.1.1.3 に示す。

2.5.4.2.3. CLL/SLL 患者の無増悪生存期

CLL/SLL 患者の無増悪生存期間を、BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.2.3 に要約した。

逆カプラン・マイヤー法で推定したフォローアップ期間の中央値 40.9 カ月（範囲：0～67.9 カ月）時点で、被験者 29 例（23.2%）に、疾患進行事象 27 件、死亡 2 件を含む事象が観察された。全体として、被験者 85 例（68.0%）が、疾患進行又は死亡を記録せずに打ち切りとなり、うち 6 例は同意撤回のため試験を中止又は追跡不能となった。

R/R CLL/SLL 患者では、全体の PFS 中央値が 61.4 カ月（95% CI：50.4 カ月～NE）、フォローアップ期間の中央値が 39.4 カ月であった。事象 24 件（23.3%）が観察され、うち 23 件が疾患進行、1 件が死亡であった。PFS 中央値は、del(17p)陽性被験者（50.2 カ月）の方が del(17p)陰性被験者（61.4 カ月）よりも短かった。しかしこの差は、奏効期間分布の最後尾において at risk の del(17p)陽性 CLL 患者が少数であることによる部分的なアーチファクトであり、このような場合、1 件の PFS 事象によって、観察された無増悪生存確率に著しい変化が生じる可能性がある。（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.1.5）。被験者 69 例が、疾患進行又は死亡を記録せずに打ち切りとなり（被験者 3 例は、同意の撤回又は追跡不能のため疾患進行又は死亡を記録されず）、被験者 1 例では、2 回以上の評価欠測後に進行が認められた。

12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 96.0%、90.6%、及び 82.8%であった。del(17p)陽性 CLL 患者では、より低い生存率が観察された（12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月で、それぞれ 92.3%、75.5%、及び 75.5%）。

未治療の CLL/SLL 患者では、全体の PFS 中央値が未到達であり（95% CI：41.4～NE）、フォローアップ期間の中央値が 49.4 カ月であった。被験者 22 例中 5 例（22.7%）で事象が観察され、うち疾患進行事象 4 件、死亡 1 件であった。12 カ月、24 カ月、36 カ月、及び 48 カ月時点での未治療 CLL/SLL 患者の無増悪生存率は、それぞれ 95.2%、90.5%、81.0%、及び 74.4%であった。

R/R CLL/SLL 患者での PFS のカプラン・マイヤー推定値を、投与状態別及び del(17p)変異状態別にそれぞれ BGB-3111-AU-003 CSR Figure 14.2.1.1.4 及び Figure 14.2.1.1.5 に示す。

2.5.4.2.4. CLL/SLL 患者の全生存期間

CLL/SLL 患者の全生存期間を、BGB-3111-AU-003 CSR Section 11.4.1.1.2.4 に要約した。R/R CLL/SLL 患者と未治療の CLL/SLL 患者のいずれも、全生存期間中央値は未到達となった。全生存期

間のフォローアップ期間の中央値は 48.9 カ月（範囲：5.3～71.5 カ月）であった。R/R CLL/SLL 患者において、全生存期間の中央値には、del(17p)陽性被験者ではフォローアップ期間の中央値 44.5 カ月（範囲：9.4～62.6 カ月）後に、del(17p)陰性被験者ではフォローアップ期間の中央値 49.3 カ月（範囲：5.8～71.5 カ月）後に未到達となった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.1.6）。

R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を Section 3.2.3、Table 48 に示す。

2.6. BGB-3111-205 試験

2.6.1. 被験者の内訳

合計で被験者 91 例が BGB-3111-205 試験に登録され、全例に 1 回以上の治験薬を投与した。試験のフォローアップ期間の中央値は 33.91 カ月（範囲：0.8～41.4 カ月）であった。

本試験は既に完了している。大多数の被験者（n＝60）が治験薬投与を完了して長期継続投与試験 BGB-3111-LTE1 試験に移行し、ザヌブルチニブの投与を継続した。被験者 15 例で疾患進行のため、14 例で有害事象のため、1 例で治験責任医師の判断に基づき、1 例で投与継続の同意を撤回したため、治験薬投与を中止した。投与期間の中央値は、33.35 カ月（範囲：0.2～41.4 カ月）であった（BGB-3111-205 CSR Table 19）。

全例が現行の試験を中止した。その内訳は、治験依頼者による治験終了後に長期フォローアップを中止した被験者 12 例、死亡した被験者 11 例、同意撤回した被験者 5 例、追跡不能となった被験者 3 例、及び前述の長期継続投与試験へ移行した被験者 60 例である。

BGB-3111-205 試験における R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を、Section 3.1.1 の Table 30 に示す。

2.6.2. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

被験者の年齢中央値は 61.0 歳（範囲：35～87 歳）で、大多数の被験者（65.9%）は 65 歳未満であった。全被験者が中国人であった。全集団の合計で 57.1%が男性被験者で構成された。大多数の被験者のベースライン ECOG PS は 0 又は 1 であった（それぞれ、46.2%と 50.5%）。被験者の約 3 分の 1（29.7%）が、ベースライン時点で B 型肝炎ウイルス（HBV）感染歴の血清学的証拠（抗 HBc Ab［B 型肝炎コア抗体］陽性）を示した（BGB-3111-205 CSR Section 11.2.1）。

合計で 82 例（90.1%）の被験者が CLL 患者、9 例（9.9%）の被験者が SLL 患者であった。試験参加時点で、大多数の被験者が進行した臨床病期（Binet 病期 C の CLL［67.1%］、Rai 病期 III 若しくは IV の CLL［67.1%］、又は病期 IV の SLL［77.8%］）であった。全被験者の半数超（56.0%）に、IGHV 未変異である腫瘍細胞が認められた。全被験者の約 4 分の 1 が、del(17p)、del(11q)、及び/又は TP53 変異を含む予後不良の細胞遺伝学的特性を 1 つ以上呈していた（BGB-3111-205 CSR Table 11）。CLL/SLL 診断からの期間中央値は 39.43 カ月（範囲：3.2～185.1 カ月）であった。

全被験者が、従前に試験対象疾患に対する全身療法を 1 回以上（範囲：1～9 回）受けたことがあった（BGB-3111-205 CSR Table 12）。被験者の約半数は、前治療を 2 回以上受けていた。大多数の被験者（79.1%）が、直近の全身療法に難治性を示した。最も多い前治療法は、アルキル化剤（74.7%）、ヌクレオシド類似体（57.1%）、抗 CD20 抗体療法（59.3%）、抗 CD20 抗体を含む化学免疫療法（48.4%）であった。（BGB-3111-205 CSR Section 11.2.5）。

BGB-3111-205 試験の R/R CLL/SLL 患者の人口統計学的特性、病歴、及び全身抗癌治療歴の概要を、それぞれ Section 3.1.2、Table 32、Table 34、及び Table 35 に示す。

2.6.3. 曝露状況

登録された全被験者に、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回、28 日サイクルで投与した。投与期間の中央値は、33.35 カ月（範囲：0.2～41.4 カ月）であった。相対投与量強度の中央値は 100%であった（BGB-3111-205 CSR Section 12.1.1）。

R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を Section 3.1.3、Table 37 に示す。

2.6.4. 有効性評価項目の解析

2.6.4.1. 主要評価項目：独立評価委員会が評価した客観的奏効率

全奏効率は、PR-L 以上の最良効果を示した CLL 患者及び部分奏効以上を達成した SLL 患者の割合と定義された。IRC が評価した全奏効率は 87.9%（95% CI：79.40%～93.81%、32%の帰無仮説に関して p<0.0001［試験開始時のヒストリカルコントロールの全奏効率に基づく、Furman et al 2014、Sorensen et al 1997］）であった。CR は 6.6%（95% CI：2.46%～13.80%）であった。

合計 75.8%（95% CI：65.72%～84.19%）の被験者が PR 以上（CR、CRi、nPR、又は PR）の最良総合効果を達成した。11 例（12.1%）が PR-L の最良総合効果を達成した（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.1 及び表 Table 13）。

2.6.4.2. 副次評価項目

2.6.4.2.1. 治験責任医師が評価した全奏効率

治験責任医師が評価した全奏効率は 92.3%（95% CI：84.79%～96.85%）であり、完全奏効率は 13.2%（95% CI：7.00%～21.90%）であった。合計 78.0%（95% CI：68.12%～86.03%）の被験者が PR 以上（CR、CRi、nPR、又は PR）の最良総合効果を達成した。13 例（14.3%）が PR-L の最良総合効果を達成した（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.1）。

R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を Section 3.2.1.2、Table 40 に示す。

IRC が評価した効果と治験責任医師が評価した効果間での総合効果の状況の一致率は高く（95.6%）、91 例中 87 例が IRC と治験責任医師の両方の評価が同一カテゴリーであった。IRC が評価した効果と治験責任医師が評価した効果による部分奏効以上と最良総合効果の一致率は、それぞ

れ 93.4%及び 79.1%であった。IRC が評価した最良総合効果と治験責任医師が評価した最良総合効果の不一致は、治験実施計画書と IRC チャーターとの CLL 反応評価基準の解釈の違いが主因であった（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.1.1）。

2.6.4.2.2. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間

最終データカットオフ日時点で、疾患が進行した又は死亡した被験者は合計 26 例（28.6%）であった。本試験では IRC 判定による PFS 中央値は未到達であった。24 カ月時点及び 36 カ月時点での PFS の推定事象無発生率は、それぞれ 80.5%（95% CI：70.52%～87.42%）と 68.1%（95% CI：56.56%～77.24%）であった。逆カプラン・マイヤー法で推定した PFS のフォローアップ期間の中央値は 34.5 カ月（範囲：0.8～41.4 カ月）であった。

治験責任医師が評価した PFS の感度解析の結果は、IRC が評価した PFS の結果と同様であることを示した（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.2）。

2.6.4.2.3. 独立評価委員会が評価した奏効までの時間

レスポンダー80 例では、IRC が評価した奏効までの時間の中央値は 2.79 カ月（範囲：2.6～16.8 カ月）であった。PR 以上の奏効を示した被験者 69 例では、PR 以上の奏効を達成するまでの時間の中央値は 5.55 カ月（範囲：2.7～27.7 カ月）であった。

治験責任医師が実施した奏効までの時間の解析結果は、IRC が評価した結果と同様であった（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.3）。

2.6.4.2.4. 独立評価委員会が評価した奏効期間

最終データカットオフ日時点で、IRC が評価したリンパ球増加症を伴う部分奏効以上の最良総合効果を示したレスポンダー80 例において、事象 21 件（疾患進行 16 件、死亡 5 件）が認められた。IRC が評価した部分奏効以上の最良総合効果を示したレスポンダー69 例において、事象 19 件（疾患進行 15 件、死亡 4 件）が認められた。

24 カ月時点及び 36 カ月時点での奏効期間の推定事象無発生率は、それぞれ 83.4%（95% CI：73.20%～90.04%）と 69.9%（95% CI：57.02%～79.55%）であった。24 カ月時点及び 36 カ月時点での PR 以上期間の推定事象無発生率は、それぞれ 82.0%（95% CI：70.49%～89.37%）と 66.3%（95% CI：51.37%～77.54%）であった。本試験では奏効期間の中央値及び PR 以上期間の中央値に到達していない。逆カプラン・マイヤー法で推定した奏効期間と PR 以上期間のフォローアップ期間の中央値はそれぞれ、30.7 カ月（範囲：2.7～37.5 カ月）と 30.1 カ月（範囲：2.7～36.9 カ月）であった。

治験責任医師が実施した奏効期間の解析結果は、IRC が評価した結果と同様であった（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.4）。

2.6.4.3. 探索的評価項目：全生存期間

最終データカットオフ日時点で、11 例（12.1%）が死亡した。本試験では全生存期間の中央値に到達していない。24 カ月時点及び 36 カ月時点での推定生存率は、それぞれ 89.8%（95% CI：81.27%～94.55%）と 86.5%（95% CI：76.62%～92.44%）であった。最終データカットオフ日時点での全生存期間のフォローアップ期間の中央値は 35.1 カ月（範囲：0.8～41.4 カ月）であった（BGB-3111-205 CSR Section 11.4.1.2.5）。

R/R CLL/SLL 患者のこれらのデータの要約を Section 3.2.3、Table 48 に示す。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

Section 3.1 及び Section 3.2 では、特に明記されていない限り、可能であれば、BGB-3111-111 試験（データカットオフ日：2022 年 5 月 10 日）については未治療の CLL/SLL 患者のデータを、BGB-3111-304 試験（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）についてはザヌブルチニブ A 群及び B+R B 群に登録された del(17p)なしの未治療患者、並びにザヌブルチニブ C 群に登録された del(17p)ありの未治療患者のデータを、BGB-3111-305 試験（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）については R/R CLL 患者のザヌブルチニブ A 群及びイブルチニブ B 群に関するデータを、それぞれ横並びに示す。更に、Section 3 全体を通して、治験責任医師による有効性評価について、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験（データカットオフ日：2021 年 3 月 31 日）、及び BGB-3111-205 試験（データカットオフ日：2020 年 9 月 11 日）でザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者のデータと、グループとしての R/R CLL/SLL 患者のデータを表形式で横並びに示す。IRC による評価をプールしたデータは、すべての関連試験でデータが入手可能ではないため、提示されていない。

すべての解析対象集団のデータは、個々の治験総括報告書及び本臨床的有効性の要約の付録に掲載されている。Section 3 の内訳及びベースラインに関する表において、安全性解析対象集団は BGB-3111-111 試験の Exposed Analysis Set を指す。有効性解析においては、有効性解析対象集団は BGB-3111-111 試験の Exposed Analysis Set、BGB-3111-205 試験の安全性解析対象集団、BGB-3111-AU-003 試験の CLL/SLL 有効性評価可能集団を指す。また、Section 1.2.4.6 で説明されているように、BGB-3111-305 試験では、Section 2 に示す個々の試験結果の PFS 及び奏効期間の解析は治験実施計画書で定められた PFS 及び奏効期間の定義に従っており、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者についてデータは打ち切られていない。Section 3 に示すすべての試験（BGB-3111-305 試験を含む）及び R/R CLL/SLL 統合解析の PFS 又は奏効期間の解析については、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

注意すべき点として、SAS 9.4 のアップグレード（TS1M4 から TS1M7）のために、OS、PFS、DOR などの生存期間の解析を用いた表において Section 2 の結果（個々の CSR の有効性結果）と Section 3 の結果（試験間の有効性結果の比較）の間で 95% CI に多少の不一致が認められる。

3.1. 試験集団

3.1.1. 被験者の内訳

BGB-3111-111 試験の被験者（TN のみ）、BGB-3111-304 試験の被験者、及び BGB-3111-305 試験の被験者の内訳を Table 29 に要約する。R/R CLL/SLL を合わせた集団の患者の内訳を Table 30 に要約する。

個々の試験の TN 患者及び BGB-3111-305 試験の R/R CLL/SLL 患者の両方で最も多い試験中止の理由は、死亡及び被験者による撤回であった。BGB-3111-111 試験の TN CLL/SLL 患者のフォローアップ期間中央値は 15.97 カ月であった。BGB-3111-304 試験のフォローアップ期間中央値は、ザヌ

ブルチニブ A 群、B+R B 群、del(17p)ありのザヌブルチニブ C 群の被験者でそれぞれ、26.35 カ月、25.92 カ月、30.59 カ月であった。BGB-3111-305 試験のフォローアップ期間中央値は、ザヌブルチニブ A 群とイブルチニブ B 群でそれぞれ 24.34 カ月と 23.82 カ月であった。

個々の試験及び個々の試験のすべての R/R CLL/SLL 患者で最も多い治験薬投与中止の理由は、有害事象及び疾患進行であった。

R/R CLL/SLL 患者のフォローアップ期間中央値は試験によって異なり、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ A 群が最も短く（24.34 カ月）、BGB-3111-AU-003 試験が最も長かった（40.44 カ月）。ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者全体のフォローアップ期間中央値は 26.27 カ月であった。

Table 29: 被験者の内訳及び中止の理由（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Number of Patients Randomized/Enrolled, n (%)	14 (100.0)	241 (100.0)	238 (100.0)	110 (100.0)	327 (100.0)	325 (100.0)
Patients Randomized/Enrolled, but Not Treated	0 (0.0)	1 (0.4)	11 (4.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.3)
Reason for Not Treated						
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's Discretion	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.3)
Number of Patients Treated	14 (100.0)	240 (99.6)	227 (95.4)	110 (100.0)	324 (99.1)	324 (99.7)
Number of Patients Discontinued From Treatment	3 (21.4)	34 (14.1)	227 (95.4)	18 (16.4)	63 (19.3)	108 (33.2)
Reason for Discontinuation						
Completed	0 (0.0)	0 (0.0)	188 (79.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (7.1)	20 (8.3)	31 (13.0)	6 (5.5)	45 (13.8)	59 (18.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.4)	11 (3.4)
Progressive Disease	1 (7.1)	11 (4.6)	1 (0.4)	10 (9.1)	13 (4.0)	32 (9.8)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.8)	4 (1.2)	13 (4.0)
Investigator's Discretion	1 (7.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Patients Remained on Treatment	11 (78.6)	206 (85.5)	0 (0.0)	92 (83.6)	261 (79.8)	216 (66.5)
Number of Patients Discontinued From Study	0 (0.0)	22 (9.1)	36 (15.1)	9 (8.2)	47 (14.4)	68 (20.9)
Reason for Discontinuation						

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	**Zanubrutinib Arm A (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)**	**Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)**	**Zanubrutinib Arm A (N = 327)**	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**
Death	0 (0.0)	16 (6.6)	14 (5.9)	8 (7.3)	33 (10.1)	40 (12.3)
Related to COVID-19	0 (0.0)	5 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (2.4)	11 (3.4)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	5 (2.1)	16 (6.7)	1 (0.9)	10 (3.1)	17 (5.2)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (2.5)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
Number of Patients Remained in Study	14 (100.0)	219 (90.9)	202 (84.9)	101 (91.8)	280 (85.6)	257 (79.1)
Study Follow-up Time (Months)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	14.08 (4.328)	26.48 (5.541)	24.61 (8.619)	29.80 (5.707)	21.27 (7.435)	20.42 (7.957)
Median	15.97	26.35	25.92	30.59	24.34	23.82
Q1, Q3	10.41, 17.08	24.18, 29.54	23.39, 29.60	27.76, 33.05	15.21, 27.24	14.36, 26.87
Min, Max	7.1, 19.7	0.3, 42.2	0.0, 38.9	5.0, 39.1	0.1, 34.1	0.1, 37.0

Source: ADSL. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Study follow-up time is defined as the time from study entry (randomization date for randomized studies; otherwise, date of first dose) to the death date or end of study date (whichever occurs first) for patients discontinued from the study, or the database cutoff date for ongoing patients.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[redacted].rtf

Table 30: 被験者の内訳及び中止の理由（ザヌブルチニブの R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Number of Patients Randomized/Enrolled, n (%)	327 (100.0)	99 (100.0)	91 (100.0)	520 (100.0)
Patients Randomized/Enrolled, but Not Treated	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Reason for Not Treated				
Missing	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Number of Patients Treated	324 (99.1)	99 (100.0)	91 (100.0)	517 (99.4)
Number of Patients Discontinued From Treatment	63 (19.3)	99 (100.0)	91 (100.0)	253 (48.7)
Reason for Discontinuation				
Study Terminated by Sponsor [b]	0 (0.0)	60 (60.6)	60 (65.9)	120 (23.1)
Adverse Event	45 (13.8)	10 (10.1)	14 (15.4)	69 (13.3)
Related to COVID-19	8 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	9 (1.7)
Progressive Disease	13 (4.0)	22 (22.2)	15 (16.5)	50 (9.6)
Withdrawal by Subject	4 (1.2)	3 (3.0)	1 (1.1)	8 (1.5)
Investigator's Discretion	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.1)	4 (0.8)
Lost to Follow-up	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Number of Patients Remained on Treatment	261 (79.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	264 (50.8)
Number of Patients Discontinued From Study	47 (14.4)	99 (100.0)	91 (100.0)	237 (45.6)
Reason for Discontinuation				
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	76 (76.8)	72 (79.1)	148 (28.5)
Death	33 (10.1)	13 (13.1)	11 (12.1)	57 (11.0)
Related to COVID-19	8 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	9 (1.7)
Withdrawal by Subject	10 (3.1)	9 (9.1)	5 (5.5)	24 (4.6)
Lost to Follow-up	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (3.3)	5 (1.0)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Physician Decision	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Number of Patients Remained in Study	280 (85.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	283 (54.4)
Study Follow-up Time (Months)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	21.27 (7.435)	41.53 (15.719)	31.26 (9.426)	26.84 (12.728)
Median	24.34	40.44	33.91	26.27

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Q1, Q3	15.21, 27.24	31.64, 54.64	32.20, 36.14	16.89, 33.22
Min, Max	0.1, 34.1	5.3, 69.8	0.8, 41.4	0.1, 69.8

Source: ADSL. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Study follow-up time is defined as the time from study entry (randomization date for randomized studies; otherwise, date of first dose) to the death date or end of study date (whichever occurs first) for patients discontinued from the study, or the database cutoff date for ongoing patients.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Patients were offered the option to continue zanubrutinib treatment on a long term extension study.
[redacted].rtf

3.1.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

3.1.2.1. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を Table 31 に要約する。R/R CLL/SLL を合わせた集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を Table 32 に要約する。

BGB-3111-111 試験に登録された TN CLL/SLL 患者の年齢中央値は 67.5 歳であった。BGB-3111-304 試験でザヌブルチニブ又は B+R を投与された被験者の年齢中央値は 70.0 歳であった（A 群、B 群、及び C 群）。BGB-3111-305 試験で治験薬を投与された被験者の年齢中央値は、ザヌブルチニブ群で 67.0 歳、イブルチニブ群で 68.0 歳であった。3 試験で、被験者の大多数が男性であり、ECOG PS は 0 又は 1 であった（Section 2.2.2、Section 2.3.3.1、及び Section 2.4.3.1）。

BGB-3111-305 試験及び BGB-3111-AU-003 試験の被験者の大多数が白人で、欧州、北米、又はオーストラリア／ニュージーランドの治験実施施設で登録された。BGB-3111-205 試験はアジアで実施され、被験者は他の試験よりやや若齢であった。

Table 31: 人口統計学的特性及びベースライン特性（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Sex, n (%)						
Male	10 (71.4)	154 (63.9)	144 (60.5)	78 (70.9)	213 (65.1)	232 (71.4)
Female	4 (28.6)	87 (36.1)	94 (39.5)	32 (29.1)	114 (34.9)	93 (28.6)
Race, n (%)						
Asian	14 (100.0)	4 (1.7)	9 (3.8)	1 (0.9)	47 (14.4)	44 (13.5)
White	0 (0.0)	221 (91.7)	206 (86.6)	104 (94.5)	261 (79.8)	270 (83.1)
Black or African American	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.2)	2 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
Not Reported	0 (0.0)	9 (3.7)	21 (8.8)	4 (3.6)	6 (1.8)	6 (1.8)
Unknown	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)
Age (Years)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	64.3 (11.59)	69.8 (7.74)	69.3 (7.39)	69.8 (7.78)	66.7 (10.18)	67.1 (9.18)
Median	67.5	70.0	70.0	70.0	67.0	68.0
Q1, Q3	60.0, 73.0	66.0, 75.0	66.0, 74.0	66.0, 74.0	60.0, 74.0	61.0, 73.0
Min, Max	38, 77	40, 86	35, 87	42, 86	35, 90	35, 89
Age Group, n (%)						
< 65 Years	6 (42.9)	45 (18.7)	46 (19.3)	16 (14.5)	126 (38.5)	125 (38.5)
>= 65 and < 75 Years	6 (42.9)	133 (55.2)	139 (58.4)	67 (60.9)	127 (38.8)	131 (40.3)
>= 75 Years	2 (14.3)	63 (26.1)	53 (22.3)	27 (24.5)	74 (22.6)	69 (21.2)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	218 (90.5)	211 (88.7)	98 (89.1)	309 (94.5)	303 (93.2)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	5 (2.1)	4 (1.7)	1 (0.9)	7 (2.1)	13 (4.0)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Not Reported/Unknown	0 (0.0)	18 (7.5)	23 (9.7)	11 (10.0)	11 (3.4)	9 (2.8)
Geographic Region, n (%)						
Asia	14 (100.0)	3 (1.2)	6 (2.5)	1 (0.9)	49 (15.0)	45 (13.8)
Australia/New Zealand	0 (0.0)	30 (12.4)	32 (13.4)	46 (41.8)	28 (8.6)	30 (9.2)
Europe	0 (0.0)	174 (72.2)	172 (72.3)	51 (46.4)	198 (60.6)	191 (58.8)
North America	0 (0.0)	34 (14.1)	28 (11.8)	12 (10.9)	52 (15.9)	59 (18.2)
Weight (kg)						
n	14	241	238	110	326	325
Mean (SD)	62.84 (13.788)	77.91 (16.464)	76.91 (16.685)	78.69 (15.698)	78.23 (17.720)	78.83 (16.397)
Median	65.05	76.00	74.60	75.90	76.25	77.80
Q1, Q3	49.10, 68.50	66.00, 87.00	65.00, 86.50	68.00, 86.90	66.00, 89.00	66.00, 90.00
Min, Max	43.7, 84.0	42.5, 147.0	43.0, 155.9	44.7, 124.0	41.0, 149.0	46.5, 133.0
ECOG Performance Status, n (%)						
0	12 (85.7)	110 (45.6)	101 (42.4)	44 (40.0)	128 (39.1)	122 (37.5)
1	2 (14.3)	116 (48.1)	117 (49.2)	52 (47.3)	192 (58.7)	190 (58.5)
2	0 (0.0)	15 (6.2)	20 (8.4)	14 (12.7)	7 (2.1)	13 (4.0)

Source: ADSL. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
Baseline value was the last non-missing result before first dose of study drug (or randomization date if not dosed).
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[redacted].rtf

Table 32: 人口統計学的特性及びベースライン特性（ザヌブルチニブの R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Sex, n (%)				
Male	213 (65.1)	73 (73.7)	52 (57.1)	340 (65.4)
Female	114 (34.9)	26 (26.3)	39 (42.9)	180 (34.6)
Race, n (%)				
Asian	47 (14.4)	4 (4.0)	91 (100.0)	145 (27.9)
White	261 (79.8)	87 (87.9)	0 (0.0)	348 (66.9)
Black or African American	4 (1.2)	3 (3.0)	0 (0.0)	7 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
Multiple	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	2 (0.6)	4 (4.0)	0 (0.0)	6 (1.2)
Not Reported	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)
Unknown	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Age (Years)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	66.7 (10.18)	64.6 (10.59)	60.9 (9.73)	65.4 (10.39)
Median	67.0	66.0	61.0	66.0
Q1, Q3	60.0, 74.0	57.0, 71.0	53.0, 67.0	59.0, 73.0
Min, Max	35, 90	24, 87	35, 87	24, 90
Age Group, n (%)				
< 65 Years	126 (38.5)	44 (44.4)	60 (65.9)	230 (44.2)
>= 65 and < 75 Years	127 (38.8)	40 (40.4)	24 (26.4)	192 (36.9)
>= 75 Years	74 (22.6)	15 (15.2)	7 (7.7)	98 (18.8)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	309 (94.5)	31 (31.3)	0 (0.0)	343 (66.0)
Hispanic or Latino	7 (2.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	9 (1.7)
Not Reported/Unknown	11 (3.4)	1 (1.0)	91 (100.0)	103 (19.8)
Missing	0 (0.0)	65 (65.7)	0 (0.0)	65 (12.5)
Geographic Region, n (%)				
Asia	49 (15.0)	3 (3.0)	91 (100.0)	146 (28.1)

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Australia/New Zealand	28 (8.6)	77 (77.8)	0 (0.0)	105 (20.2)
Europe	198 (60.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	200 (38.5)
North America	52 (15.9)	17 (17.2)	0 (0.0)	69 (13.3)
Weight (kg)				
n	326	99	91	519
Mean (SD)	78.23 (17.720)	85.14 (18.549)	64.01 (10.345)	76.99 (18.018)
Median	76.25	83.70	65.00	75.00
Q1, Q3	66.00, 89.00	71.50, 94.00	55.00, 71.50	65.00, 87.50
Min, Max	41.0, 149.0	52.0, 145.1	46.0, 92.5	41.0, 149.0
ECOG Performance Status, n (%)				
0	128 (39.1)	48 (48.5)	42 (46.2)	221 (42.5)
1	192 (58.7)	48 (48.5)	46 (50.5)	286 (55.0)
2	7 (2.1)	3 (3.0)	3 (3.3)	13 (2.5)

Source: ADSL. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
Baseline value was the last non-missing result before first dose of study drug (or randomization date if not dosed).
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[redacted].rtf

3.1.2.2. 病歴

BGB-3111-111 試験の被験者（TN のみ）、BGB-3111-304 試験の被験者、及び BGB-3111-305 試験の被験者の病歴を Table 33 に要約する。R/R CLL/SLL 患者集団の病歴を Table 34 に要約する。

最初の診断から治験薬の初回投与までの期間中央値は、BGB-3111-111 試験では 3.2 年、BGB-3111-304 試験では 1.8 年から 2.6 年までの幅があり、BGB-3111-305 試験では R/R 対象の試験であることと一貫するようにより長く、7.0 年（ザヌブルチニブ）及び 6.8 年（イブルチニブ）であった。

登録された被験者における高リスク被験者の割合は、BGB-3111-111 試験（50.0%）及び BGB-3111-305 試験（44.3%及び 41.5%）で BGB-3111-304 試験（29.0%、29.4%、及び 35.5%）より高かった。

SLL の割合は、BGB-3111-111 試験の TN 患者において最も高く、21.4%であった。SLL の割合は BGB-3111-304 試験の方が BGB-3111-305 試験よりも高かったが、その割合は全集団の 10%以下であった。

予想されたとおり、BGB-3111-111 試験の被験者に del(17p)変異を有する患者はいなかった。BGB-3111-304 試験では、del(17p)が中央で確定されず誤って登録された 1 例を除いて、ザヌブルチニブ C 群の全被験者が del(17p)陽性であり、ザヌブルチニブ A 群及び B+R B 群の被験者には del(17p)がなかった。ただし A 群には誤って del(17p)陽性の被験者 2 例が登録されていた。BGB-3111-305 試験の del(17p)陽性の発生率は、13.8%（ザヌブルチニブ）及び 15.4%（イブルチニブ）であった。

R/R CLL/SLL 患者の疾患特性は、以下のような傾向を示した。

- 最初の診断から初回治験薬投与までの期間は、BGB-3111-305 試験（7.0 年）と BGB-3111-AU-003 試験（8.4 年）で類似していたが、BGB-3111-205 試験では短かった（3.3 年）。
- 大多数の R/R 患者が CLL であった（全体で 95.0%）が、SLL 罹患率は BGB-3111-205 試験の被験者（9.9%）の方が BGB-3111-305 試験（4.0%）及び BGB-3111-AU-003 試験（3.0%）と比較して高かった。
- BGB-3111-205 試験の高リスク被験者の割合（69.2%）は BGB-3111-305 試験（44.3%）及び BGB-3111-AU-003 試験（43.4%）と比較して高かった。BGB-3111-205 試験の被験者は、以前に移植を受けていた割合も高かった。
- 血球減少症の発症率は、BGB-3111-205 試験（72.5%）の方が BGB-3111-305 試験（52.6%）及び BGB-3111-AU-003 試験（53.5%）と比較して高かった。
- del(17p)陽性及び del(17p)/TP53 変異異常の発生率は、すべての R/R 試験で類似していた。ただし BGB-3111-205 試験は例外で、del(17p)陽性は 20%に近く、del(17p)/TP53 はほぼ 25%であった。

Table 33: 疾患特性（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Time From Initial Diagnosis to Study Entry (Years)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	3.4 (3.18)	4.0 (4.14)	3.2 (3.22)	3.4 (4.62)	7.5 (4.59)	7.8 (5.04)
Median	3.2	2.6	2.4	1.8	7.0	6.8
Q1, Q3	1.0, 4.2	0.7, 5.6	0.6, 4.5	0.6, 4.6	4.0, 10.2	4.2, 10.5
Min, Max	0, 12	0, 19	0, 19	0, 27	0, 29	0, 27
Disease Type, n (%)						
CLL	11 (78.6)	221 (91.7)	218 (91.6)	99 (90.0)	314 (96.0)	309 (95.1)
SLL	3 (21.4)	20 (8.3)	20 (8.4)	11 (10.0)	13 (4.0)	16 (4.9)
Staging at Study Entry [b], n (%)						
Low Risk	3 (21.4)	33 (13.7)	31 (13.0)	18 (16.4)	34 (10.4)	35 (10.8)
Intermediate Risk	4 (28.6)	138 (57.3)	137 (57.6)	53 (48.2)	148 (45.3)	154 (47.4)
High Risk	7 (50.0)	70 (29.0)	70 (29.4)	39 (35.5)	145 (44.3)	135 (41.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Bulky Disease, n (%)						
Any Target Lesion Longest Diameter >= 5 cm	5 (35.7)	69 (28.6)	73 (30.7)	43 (39.1)	145 (44.3)	149 (45.8)
Any Target Lesion Longest Diameter >= 10 cm	2 (14.3)	14 (5.8)	10 (4.2)	12 (10.9)	30 (9.2)	29 (8.9)
Splenomegaly, n (%)						
Yes	3 (21.4)	146 (60.6)	143 (60.1)	75 (68.2)	195 (59.6)	214 (65.8)
No	11 (78.6)	95 (39.4)	95 (39.9)	35 (31.8)	130 (39.8)	107 (32.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (1.2)
Hepatomegaly, n (%)						
Yes	2 (14.3)	60 (24.9)	50 (21.0)	36 (32.7)	109 (33.3)	124 (38.2)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
No	12 (85.7)	181 (75.1)	188 (79.0)	74 (67.3)	214 (65.4)	200 (61.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	1 (0.3)
Baseline Absolute Lymphocyte Count (x10^9/L)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	44.60 (47.588)	80.49 (81.651)	75.80 (66.316)	83.84 (79.573)	58.97 (70.422)	59.83 (66.403)
Median	32.95	63.43	60.98	63.16	36.11	35.01
Q1, Q3	5.96, 66.65	18.14, 111.21	20.45, 111.07	23.81, 109.81	8.48, 80.56	9.27, 94.70
Min, Max	1.4, 172.7	0.9, 715.8	0.5, 300.0	1.3, 345.3	0.5, 392.0	0.5, 364.1
Baseline Hemoglobin (g/L)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	120.79 (19.356)	119.83 (19.298)	119.63 (18.534)	117.81 (20.078)	121.63 (21.810)	120.51 (20.296)
Median	123.50	120.00	120.00	121.00	122.00	123.00
Q1, Q3	104.00, 135.00	108.00, 133.00	106.00, 133.00	101.00, 130.00	105.00, 138.00	107.00, 135.00
Min, Max	92.0, 154.0	58.0, 181.0	63.0, 159.0	75.0, 166.0	57.0, 183.0	58.0, 177.0
Baseline Hemoglobin, n (%)						
<= 110 g/L	5 (35.7)	75 (31.1)	81 (34.0)	43 (39.1)	103 (31.5)	99 (30.5)
> 110 g/L	9 (64.3)	166 (68.9)	157 (66.0)	67 (60.9)	224 (68.5)	226 (69.5)
Baseline Platelets (x10^9/L)						
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	146.4 (50.19)	156.6 (65.41)	158.9 (64.93)	156.8 (67.32)	139.1 (65.31)	131.8 (57.15)
Median	137.5	150.0	149.0	155.0	126.0	125.0
Q1, Q3	113.0, 159.0	107.0, 193.0	108.0, 201.0	100.0, 203.0	92.0, 177.0	90.0, 164.0
Min, Max	83, 241	23, 577	49, 355	38, 358	21, 413	35, 339
Baseline Platelets, n (%)						
<= 100 x 10^9/L	3 (21.4)	51 (21.2)	50 (21.0)	29 (26.4)	101 (30.9)	102 (31.4)
> 100 x 10^9/L	11 (78.6)	190 (78.8)	188 (79.0)	81 (73.6)	226 (69.1)	223 (68.6)
Baseline Absolute Neutrophil Count (x10^9/L)						

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
n	14	241	238	110	327	325
Mean (SD)	4.43 (2.836)	5.35 (3.573)	5.23 (2.852)	4.91 (3.186)	4.11 (2.428)	4.18 (4.827)
Median	3.82	4.68	4.95	4.58	3.58	3.51
Q1, Q3	2.67, 5.00	2.98, 6.64	3.22, 6.53	2.84, 5.92	2.35, 5.21	2.27, 4.85
Min, Max	0.9, 10.8	0.5, 30.8	0.7, 21.1	0.2, 20.2	0.5, 13.7	0.0, 71.0
Baseline Absolute Neutrophil Count, n (%)						
<= 1.5 x 10^9/L	1 (7.1)	12 (5.0)	7 (2.9)	8 (7.3)	27 (8.3)	37 (11.4)
> 1.5 x 10^9/L	13 (92.9)	229 (95.0)	231 (97.1)	102 (92.7)	300 (91.7)	288 (88.6)
Any Cytopenia [c], n (%)						
Yes	7 (50.0)	102 (42.3)	109 (45.8)	61 (55.5)	172 (52.6)	170 (52.3)
No	7 (50.0)	139 (57.7)	129 (54.2)	49 (44.5)	155 (47.4)	155 (47.7)
Constitutional Symptoms, n (%)						
Yes	4 (28.6)	100 (41.5)	97 (40.8)	45 (40.9)	188 (57.5)	194 (59.7)
No	10 (71.4)	141 (58.5)	141 (59.2)	65 (59.1)	138 (42.2)	128 (39.4)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)
Baseline Beta 2 Microglobulin (mg/L)						
n	14	234	229	100	281	275
Mean (SD)	3.29 (1.109)	4.49 (3.186)	4.97 (6.935)	5.17 (2.208)	4.77 (2.575)	4.89 (2.407)
Median	3.09	3.80	3.81	4.80	4.30	4.33
Q1, Q3	2.65, 3.50	3.10, 5.20	3.00, 5.15	3.60, 6.30	3.00, 5.67	3.22, 6.04
Min, Max	2.0, 5.7	1.5, 38.0	0.0, 93.0	1.9, 13.0	0.0, 18.8	0.0, 16.0
Baseline Beta 2 Microglobulin, n (%)						
<= 3.5 mg/L	11 (78.6)	99 (41.1)	98 (41.2)	23 (20.9)	104 (31.8)	92 (28.3)
> 3.5 mg/L	3 (21.4)	135 (56.0)	131 (55.0)	77 (70.0)	177 (54.1)	183 (56.3)
Missing	0 (0.0)	7 (2.9)	9 (3.8)	10 (9.1)	46 (14.1)	50 (15.4)
Baseline Lactate Dehydrogenase (U/L)						
n	14	238	237	110	327	325
Mean (SD)	219.36 (88.315)	223.87 (76.802)	237.21 (111.911)	248.53 (90.076)	269.58 (171.343)	242.44 (93.487)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Median	180.50	210.00	216.00	232.00	224.00	219.00
Q1, Q3	153.00, 288.00	178.00, 245.00	176.00, 255.00	180.00, 285.00	182.00, 286.00	179.00, 274.00
Min, Max	107.0, 389.0	116.0, 643.0	106.0, 1174.0	97.0, 573.0	108.0, 1828.0	92.0, 621.0
del(17p) Mutation Status, n (%)						
Deleted / Abnormal	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	110 (100.0)	45 (13.8)	50 (15.4)
Not Deleted / Normal	14 (100.0)	239 (99.2)	238 (100.0)	0 (0.0)	282 (86.2)	275 (84.6)
del(11q) Mutation Status, n (%)						
Deleted / Abnormal	1 (7.1)	43 (17.8)	46 (19.3)	37 (33.6)	91 (27.8)	88 (27.1)
Not Deleted / Normal	13 (92.9)	198 (82.2)	192 (80.7)	73 (66.4)	236 (72.2)	236 (72.6)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
del(13q) Mutation Status [d], n (%)						
Deleted / Abnormal	5 (35.7)	151 (62.7)	142 (59.7)	80 (72.7)	197 (60.2)	200 (61.5)
Not Deleted / Normal	9 (64.3)	90 (37.3)	96 (40.3)	30 (27.3)	130 (39.8)	125 (38.5)
TP53 Mutation Status, n (%)						
Mutated	0 (0.0)	15 (6.2)	13 (5.5)	47 (42.7)	50 (15.3)	45 (13.8)
Unmutated	0 (0.0)	217 (90.0)	210 (88.2)	62 (56.4)	276 (84.4)	280 (86.2)
Missing	14 (100.0)	9 (3.7)	15 (6.3)	1 (0.9)	1J_M2.7.3_summary-clin-efficacy-bgb-3111_CLL/SLL (0.3)	0 (0.0)
del(17p) or TP53 Mutation, n (%)						
Yes	0 (0.0)	17 (7.1)	13 (5.5)	110 (100.0)	75 (22.9)	75 (23.1)
No	14 (100.0)	215 (89.2)	210 (88.2)	0 (0.0)	251 (76.8)	250 (76.9)
Missing	0 (0.0)	9 (3.7)	15 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
IGHV Mutation Status, n (%)						
Mutated	9 (64.3)	109 (45.2)	110 (46.2)	36 (32.7)	79 (24.2)	70 (21.5)
Unmutated	5 (35.7)	125 (51.9)	121 (50.8)	66 (60.0)	239 (73.1)	239 (73.5)
Missing	0 (0.0)	7 (2.9)	7 (2.9)	8 (7.3)	9 (2.8)	16 (4.9)
Trisomy 12 Mutation Status, n (%)						
Abnormal	5 (35.7)	45 (18.7)	49 (20.6)	20 (18.2)	60 (18.3)	44 (13.5)
Normal	9 (64.3)	196 (81.3)	189 (79.4)	90 (81.8)	267 (81.7)	281 (86.5)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count, IGHV, immunoglobulin variable region heavy chain.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] If available, Binet stage was summarized; otherwise, Rai stage was summarized. Low risk included Binet stage A, Rai stage 0 and Ann Arbor stages I/II; intermediate risk included Binet stage B, Rai stages I/II; high risk included Binet stage C, Rai stages III/IV and Ann Arbor stages III/IV.
[c] Cytopenia is defined as any of the following: hemoglobin <= 110 g/L or platelet count <= 100 x 10^9/L or ANC <= 1.5 x 10^9/L.
[d] Based on monosomy and nullisomy 13q mutation results for BGB-3111-111 and BGB-3111-304 studies, and based on monosomy and nullisomy 13q mutation results or chromosome 13q mutation results if monosomy and nullisomy results are not available for BGB-3111-305 study.
[redacted].rtf

Table 34: 疾患特性（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Time From Initial Diagnosis to Study Entry (Years)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	7.5 (4.59)	9.3 (5.03)	4.2 (3.00)	7.3 (4.70)
Median	7.0	8.4	3.3	6.5
Q1, Q3	4.0, 10.2	5.7, 12.4	2.2, 5.3	3.6, 9.8
Min, Max	0, 29	1, 23	0, 15	0, 29
Disease Type, n (%)				
CLL	314 (96.0)	96 (97.0)	82 (90.1)	494 (95.0)
SLL	13 (4.0)	3 (3.0)	9 (9.9)	26 (5.0)
Staging at Study Entry [b], n (%)				
Low Risk	34 (10.4)	10 (10.1)	6 (6.6)	50 (9.6)
Intermediate Risk	148 (45.3)	30 (30.3)	22 (24.2)	201 (38.7)
High Risk	145 (44.3)	43 (43.4)	63 (69.2)	253 (48.7)
Missing	0 (0.0)	16 (16.2)	0 (0.0)	16 (3.1)
Bulky Disease, n (%)				
Any Target Lesion Longest Diameter >= 5 cm	145 (44.3)	40 (40.4)	40 (44.0)	226 (43.5)
Any Target Lesion Longest Diameter >= 10 cm	30 (9.2)	5 (5.1)	9 (9.9)	44 (8.5)
Splenomegaly, n (%)				
Yes	195 (59.6)	63 (63.6)	56 (61.5)	316 (60.8)
No	130 (39.8)	36 (36.4)	35 (38.5)	202 (38.8)
Missing	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Hepatomegaly, n (%)				
Yes	109 (33.3)	15 (15.2)	11 (12.1)	136 (26.2)
No	214 (65.4)	79 (79.8)	80 (87.9)	375 (72.1)
Missing	4 (1.2)	5 (5.1)	0 (0.0)	9 (1.7)
Baseline Absolute Lymphocyte Count (x10^9/L)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	58.97 (70.422)	48.18 (57.515)	35.37 (55.733)	52.50 (66.109)
Median	36.11	24.61	13.85	27.34
Q1, Q3	8.48, 80.56	6.85, 76.36	4.48, 44.04	6.70, 72.83

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Min, Max	0.5, 392.0	0.4, 271.8	0.7, 383.0	0.4, 392.0
Baseline Hemoglobin (g/L)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	121.63 (21.810)	121.37 (20.407)	116.13 (24.743)	120.68 (22.165)
Median	122.00	124.00	120.00	122.00
Q1, Q3	105.00, 138.00	110.00, 138.00	102.00, 135.00	105.00, 138.00
Min, Max	57.0, 183.0	71.0, 156.0	53.0, 159.0	53.0, 183.0
Baseline Hemoglobin, n (%)				
<= 110 g/L	103 (31.5)	28 (28.3)	35 (38.5)	167 (32.1)
> 110 g/L	224 (68.5)	71 (71.7)	56 (61.5)	353 (67.9)
Baseline Platelets (x10^9/L)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	139.1 (65.31)	140.0 (64.96)	122.4 (62.15)	136.3 (64.87)
Median	126.0	124.0	100.0	122.0
Q1, Q3	92.0, 177.0	97.0, 173.0	77.0, 162.0	90.0, 173.0
Min, Max	21, 413	28, 336	48, 316	21, 413
Baseline Platelets, n (%)				
<= 100 x 10^9/L	101 (30.9)	27 (27.3)	47 (51.6)	177 (34.0)
> 100 x 10^9/L	226 (69.1)	72 (72.7)	44 (48.4)	343 (66.0)
Baseline Absolute Neutrophil Count (x10^9/L)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	4.11 (2.428)	3.80 (3.902)	3.01 (1.549)	3.85 (2.678)
Median	3.58	2.91	2.76	3.23
Q1, Q3	2.35, 5.21	1.77, 4.30	2.00, 3.75	2.11, 4.78
Min, Max	0.5, 13.7	0.7, 24.9	0.8, 7.6	0.5, 24.9
Baseline Absolute Neutrophil Count, n (%)				
<= 1.5 x 10^9/L	27 (8.3)	19 (19.2)	16 (17.6)	63 (12.1)
> 1.5 x 10^9/L	300 (91.7)	80 (80.8)	75 (82.4)	457 (87.9)
Any Cytopenia [c], n (%)				
Yes	172 (52.6)	53 (53.5)	66 (72.5)	293 (56.3)
No	155 (47.4)	46 (46.5)	25 (27.5)	227 (43.7)
Constitutional Symptoms, n (%)				
Yes	188 (57.5)	12 (12.1)	23 (25.3)	223 (42.9)

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
No	138 (42.2)	87 (87.9)	68 (74.7)	296 (56.9)
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Baseline Beta 2 Microglobulin (mg/L)				
n	281	0	91	375
Mean (SD)	4.77 (2.575)		5.14 (2.369)	4.85 (2.526)
Median	4.30		4.83	4.52
Q1, Q3	3.00, 5.67		3.46, 6.32	3.04, 5.74
Min, Max	0.0, 18.8		1.7, 18.7	0.0, 18.8
Baseline Beta 2 Microglobulin, n (%)				
<= 3.5 mg/L	104 (31.8)	0 (0.0)	23 (25.3)	129 (24.8)
> 3.5 mg/L	177 (54.1)	0 (0.0)	68 (74.7)	246 (47.3)
Missing	46 (14.1)	99 (100.0)	0 (0.0)	145 (27.9)
Baseline Lactate Dehydrogenase (U/L)				
n	327	99	91	520
Mean (SD)	269.58 (171.343)	277.32 (137.880)	291.58 (151.611)	274.33 (161.703)
Median	224.00	231.00	266.00	228.00
Q1, Q3	182.00, 286.00	196.00, 305.00	193.00, 324.00	186.50, 298.00
Min, Max	108.0, 1828.0	134.0, 1025.0	138.0, 1119.0	108.0, 1828.0
del(17p) Mutation Status, n (%)				
Deleted / Abnormal	45 (13.8)	13 (13.1)	17 (18.7)	75 (14.4)
Not Deleted / Normal	282 (86.2)	66 (66.7)	74 (81.3)	425 (81.7)
Missing	0 (0.0)	20 (20.2)	0 (0.0)	20 (3.8)
del(11q) Mutation Status, n (%)				
Deleted / Abnormal	91 (27.8)	23 (23.2)	20 (22.0)	134 (25.8)
Not Deleted / Normal	236 (72.2)	55 (55.6)	71 (78.0)	365 (70.2)
Missing	0 (0.0)	21 (21.2)	0 (0.0)	21 (4.0)
del(13q) Mutation Status, n (%)				
Deleted / Abnormal	197 (60.2)	36 (36.4)	41 (45.1)	274 (52.7)
Not Deleted / Normal	130 (39.8)	42 (42.4)	50 (54.9)	225 (43.3)
Missing	0 (0.0)	21 (21.2)	0 (0.0)	21 (4.0)
TP53 Mutation Status, n (%)				
Mutated	50 (15.3)	11 (11.1)	20 (22.0)	81 (15.6)
Unmutated	276 (84.4)	23 (23.2)	71 (78.0)	370 (71.2)

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Missing	1 (0.3)	65 (65.7)	0 (0.0)	69 (13.3)
del(17p) or TP53 Mutation, n (%)				
Yes	75 (22.9)	19 (19.2)	22 (24.2)	116 (22.3)
No	251 (76.8)	21 (21.2)	69 (75.8)	344 (66.2)
Missing	1 (0.3)	59 (59.6)	0 (0.0)	60 (11.5)
IGHV Mutation Status, n (%)				
Mutated	79 (24.2)	10 (10.1)	23 (25.3)	114 (21.9)
Unmutated	239 (73.1)	27 (27.3)	51 (56.0)	318 (61.2)
Missing	9 (2.8)	62 (62.6)	17 (18.7)	88 (16.9)
Trisomy 12 Mutation Status, n (%)				
Abnormal	60 (18.3)	12 (12.1)	21 (23.1)	93 (17.9)
Normal	267 (81.7)	65 (65.7)	70 (76.9)	405 (77.9)
Missing	0 (0.0)	22 (22.2)	0 (0.0)	22 (4.2)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count, IGHV, immunoglobulin variable region heavy chain.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] If available, Binet stage was summarized; otherwise, Rai stage was summarized. Low risk included Binet stage A, Rai stage 0 and Ann Arbor stages I/II; intermediate risk included Binet stage B, Rai stages I/II; high risk included Binet stage C, Rai stages III/IV and Ann Arbor stages III/IV.
[c] Cytopenia is defined as any of the following: hemoglobin <= 110 g/L or platelet count <= 100 x 10^9/L or ANC <= 1.5 x 10^9/L.
[redacted].rtf

3.1.2.2.1. 全身抗癌治療歴

BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、及び BGB-3111-205 試験の全 R/R CLL/SLL 患者の全身抗癌治療歴を Table 35 に要約する。

ザヌブルチニブ群のすべての R/R CLL/SLL 患者で、最も多用された抗癌治療は、アルキル化剤（ベンダムスチン以外）（86.0%）、抗 CD20 抗体（81.2%）、化学免疫療法（75.4%）、プリン類似体（58.7%）であった。

全身療法の前治療回数の中央値は、BGB-3111-AU-003 試験を除くすべての試験で 1.0 であった。BGB-3111-AU-003 試験の全身療法の前治療回数の中央値は 2.0 であった。

Table 35: 全身抗癌治療歴（R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/安全性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Patients With Any Prior Systemic Anticancer Therapy, n (%)	327 (100.0)	325 (100.0)	99 (100.0)	91 (100.0)	520 (100.0)
Purine Analogue	178 (54.4)	168 (51.7)	73 (73.7)	52 (57.1)	305 (58.7)
Alkylators (Other Than Bendamustine)	274 (83.8)	259 (79.7)	89 (89.9)	84 (92.3)	447 (86.0)
Bendamustine	84 (25.7)	95 (29.2)	14 (14.1)	4 (4.4)	103 (19.8)
Anti-CD20 Antibody	274 (83.8)	269 (82.8)	92 (92.9)	54 (59.3)	422 (81.2)
Alemtuzumab	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
PI3K/SYK Inhibitor	11 (3.4)	19 (5.8)	3 (3.0)	0 (0.0)	14 (2.7)
BCL2 Inhibitor	7 (2.1)	8 (2.5)	5 (5.1)	0 (0.0)	12 (2.3)
iMiD	6 (1.8)	1 (0.3)	9 (9.1)	7 (7.7)	22 (4.2)
Chemoimmunotherapy	260 (79.5)	247 (76.0)	88 (88.9)	44 (48.4)	392 (75.4)
Other	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (4.0)	4 (4.4)	12 (2.3)
Number of Prior Lines of Systemic Therapy/Regimen					
n	327	325	99	91	520
Mean (SD)	1.7 (1.00)	1.8 (1.16)	2.1 (1.51)	2.0 (1.59)	1.8 (1.24)
Median	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 3.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
Min, Max	1, 6	1, 8	1, 10	1, 9	1, 10
Number of Prior Lines of Systemic Therapy/Regimen, n (%)					
1	192 (58.7)	190 (58.5)	48 (48.5)	46 (50.5)	287 (55.2)
2	87 (26.6)	68 (20.9)	24 (24.2)	27 (29.7)	140 (26.9)
3	26 (8.0)	39 (12.0)	16 (16.2)	7 (7.7)	49 (9.4)
4	13 (4.0)	17 (5.2)	5 (5.1)	3 (3.3)	21 (4.0)
5	7 (2.1)	7 (2.2)	2 (2.0)	4 (4.4)	13 (2.5)
>= 6	2 (0.6)	4 (1.2)	4 (4.0)	4 (4.4)	10 (1.9)
Best Response for Last Therapy [b], n (%)					
Complete Response	110 (33.6)	85 (26.2)	37 (37.4)	1 (1.1)	151 (29.0)
Complete Response With Incomplete Bone Marrow Recovery	4 (1.2)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.0)

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Nodular Partial Response	3 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Partial Response	138 (42.2)	152 (46.8)	43 (43.4)	30 (33.0)	211 (40.6)
Partial Response With Lymphocytosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stable Disease	30 (9.2)	39 (12.0)	9 (9.1)	23 (25.3)	62 (11.9)
Progressive Disease	18 (5.5)	20 (6.2)	5 (5.1)	34 (37.4)	57 (11.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Missing	24 (7.3)	22 (6.8)	4 (4.0)	2 (2.2)	30 (5.8)
Time From End of Last Therapy to Study Entry (Months)					
n	327	325	93	91	514
Mean (SD)	34.45 (34.244)	35.30 (34.880)	32.98 (28.745)	11.12 (15.707)	30.13 (31.961)
Median	25.20	26.15	25.79	5.42	21.34
Q1, Q3	8.44, 48.92	8.71, 49.94	11.73, 46.00	1.77, 12.25	5.49, 43.04
Min, Max	0.4, 245.7	0.6, 200.4	1.5, 143.0	0.5, 93.9	0.4, 245.7
Prior Radiotherapy [c]					
Yes	3 (0.9)	0 (0.0)	5 (5.1)	2 (2.2)	10 (1.9)
No	324 (99.1)	325 (100.0)	94 (94.9)	89 (97.8)	510 (98.1)
Prior Transplant [c]					
Yes	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (6.6)	8 (1.5)
No	326 (99.7)	325 (100.0)	97 (98.0)	85 (93.4)	511 (98.3)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviation: iMiD, immunomodulatory drug.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Missing included both missing and NA. Other is for VGPR.
[c] Prior radiotherapy and transplants were summarized regardless of whether they were considered part of a prior line of therapy.
[redacted].rtf

3.1.3. 曝露状況

BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験における曝露を Table 36 に要約する。R/R CLL/SLL 集団の患者における曝露を Table 37 に要約する。

BGB-3111-111 試験の曝露期間の中央値は 14.67 カ月であった。

BGB-3111-304 試験のコホート 1 では、全曝露期間の中央値は、ベンダムスチンが 5.52 カ月、リツキシマブが 5.59 カ月、ザヌブルチニブが 26.07 カ月であった。

BGB-3111-305 試験の曝露期間の中央値は、ザヌブルチニブが 23.82 カ月、イブルチニブが 17.72 カ月であった。

相対用量強度は主要試験及び R/R 全試験で高く、コンプライアンスが高かったことを示唆した。すべての試験のザヌブルチニブ群で用量を減量した被験者のうち、最も多かったのは 1 回のみの用量減量であった。用量減量の最も多かった理由は有害事象であった。

Table 36: 治験薬曝露の要約（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（安全性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304				BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 240)	Bendamustine Arm B (N = 227)	Rituximab Arm B (N = 227)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 324)	Ibrutinib Arm B (N = 324)
Duration of Exposure (Months) [b]							
n	14	240	227	227	110	324	324
Mean (SD)	13.26 (4.771)	25.58 (6.557)	5.16 (1.418)	5.29 (1.360)	28.31 (7.203)	20.68 (7.748)	18.46 (8.550)
Median	14.67	26.07	5.52	5.59	30.00	23.82	17.72
Q1, Q3	8.11, 17.08	23.38, 29.37	5.45, 5.78	5.52, 5.91	26.97, 32.49	14.77, 26.99	13.13, 25.84
Min, Max	7.1, 19.7	0.5, 42.2	0.9, 7.4	0.9, 7.4	1.6, 39.0	0.4, 33.4	0.1, 36.9
Duration of Exposure, n (%)							
<3 months	0 (0.0)	3 (1.3)	27 (11.9)	25 (11.0)	1 (0.9)	9 (2.8)	21 (6.5)
3 - <6 months	0 (0.0)	2 (0.8)	164 (72.2)	156 (68.7)	3 (2.7)	10 (3.1)	15 (4.6)
6 - <9 months	5 (35.7)	6 (2.5)	36 (15.9)	46 (20.3)	1 (0.9)	7 (2.2)	15 (4.6)
9 - <12 months	1 (7.1)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	6 (1.9)	12 (3.7)
12 - <18 months	6 (42.9)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	101 (31.2)	100 (30.9)
18 - <24 months	2 (14.3)	49 (20.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	30 (9.3)	32 (9.9)
24 - <30 months	0 (0.0)	121 (50.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (36.4)	139 (42.9)	119 (36.7)
30 - <36 months	0 (0.0)	43 (17.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (46.4)	22 (6.8)	7 (2.2)
>= 36 months	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (0.9)
Cumulative Dose Administered (g)							
n	14	240	227	227	110	324	324
Mean (SD)	120.18 (50.494)	235.64 (63.105)	1.66 (0.549)	4.81 (1.425)	263.46 (72.288)	191.20 (74.810)	223.68 (108.325)
Median	131.00	241.92	1.80	5.12	281.04	194.28	211.47
Q1, Q3	79.04, 161.28	220.32, 272.16	1.44, 2.03	4.50, 5.72	257.12, 305.44	137.76, 254.56	154.77, 321.30
Min, Max	34.4, 188.1	4.5, 392.3	0.3, 2.8	0.4, 8.1	15.0, 373.4	2.9, 317.9	1.3, 470.0
Relative Dose Intensity (%) [c]							
n	14	240	224	224	110	324	324
Mean (SD)	92.58 (14.626)	94.85 (9.288)	90.96 (11.295)	97.88 (5.983)	95.12 (8.907)	94.93 (11.047)	94.42 (10.691)
Median	99.87	98.00	96.46	98.74	97.85	99.23	98.98
Q1, Q3	90.32, 100.00	95.15, 99.73	85.64, 99.06	97.38, 100.24	95.07, 99.27	96.05, 100.00	94.57, 100.00
Min, Max	47.6, 100.1	48.1, 104.8	50.4, 102.8	23.9, 104.2	39.4, 100.0	40.4, 110.4	16.7, 100.3
Patients With Dose Reduction, n (%)	1 (7.1)	33 (13.8)	85 (37.4)	0 (0.0)	11 (10.0)	40 (12.3)	56 (17.3)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304				BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 240)	Bendamustine Arm B (N = 227)	Rituximab Arm B (N = 227)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 324)	Ibrutinib Arm B (N = 324)
Reason for Dose Reduction							
Held for Procedure	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)
PI Decision	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
Adverse Event	1 (7.1)	20 (8.3)	85 (37.4)	0 (0.0)	6 (5.5)	34 (10.5)	48 (14.8)
Other	0 (0.0)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	3 (0.9)	3 (0.9)
Number of Dose Reductions							
n	1	33	85	0	11	40	56
Mean (SD)	1.0 (NE)	1.2 (0.57)	1.5 (0.73)		1.5 (0.69)	1.3 (0.55)	1.1 (0.31)
Median	1.0	1.0	1.0		1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 1.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0		1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0
Min, Max	1, 1	1, 4	1, 4		1, 3	1, 3	1, 2
Number of Dose Reductions, n (%)							
1	1 (7.1)	30 (12.5)	55 (24.2)	0 (0.0)	6 (5.5)	31 (9.6)	50 (15.4)
2	0 (0.0)	2 (0.8)	22 (9.7)	0 (0.0)	4 (3.6)	7 (2.2)	6 (1.9)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)
>= 4	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients With Dose Interruption, n (%) [d]	6 (42.9)	135 (56.3)	8 (3.5)	67 (29.5)	76 (69.1)	155 (47.8)	188 (58.0)
Reason for Dose Interruption							
Held for Procedure	2 (14.3)	64 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (46.4)	52 (16.0)	55 (17.0)
PI Decision	1 (7.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	5 (1.5)	6 (1.9)
Adverse Event	5 (35.7)	92 (38.3)	5 (2.2)	63 (27.8)	42 (38.2)	118 (36.4)	156 (48.1)
Other	0 (0.0)	22 (9.2)	3 (1.3)	6 (2.6)	10 (9.1)	10 (3.1)	16 (4.9)

Source: ADSL, ADEXSUM. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Duration of exposure (months) was calculated as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375, where data cutoff date is used as last dose date for ongoing patients.
[c] Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity (mg/day) and the planned dose intensity (mg/day).
[d] For bendamustine and rituximab, dose interruptions are specifically infusion interruptions.
[redacted].rtf

Table 37: 治験薬曝露の要約（ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者）（安全性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 324)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 517)**
Duration of Exposure (Months) [b]				
n	324	99	91	517
Mean (SD)	20.68 (7.748)	37.42 (16.281)	28.33 (11.786)	25.20 (12.498)
Median	23.82	37.13	33.35	25.76
Q1, Q3	14.77, 26.99	25.92, 50.56	22.74, 35.68	15.84, 32.20
Min, Max	0.4, 33.4	1.6, 68.1	0.2, 41.4	0.2, 68.1
Duration of Exposure, n (%)				
<3 months	9 (2.8)	2 (2.0)	6 (6.6)	17 (3.3)
3 - <6 months	10 (3.1)	1 (1.0)	3 (3.3)	14 (2.7)
6 - <9 months	7 (2.2)	5 (5.1)	2 (2.2)	15 (2.9)
9 - <12 months	6 (1.9)	1 (1.0)	4 (4.4)	11 (2.1)
12 - <18 months	101 (31.2)	3 (3.0)	3 (3.3)	108 (20.9)
18 - <24 months	30 (9.3)	8 (8.1)	6 (6.6)	45 (8.7)
24 - <30 months	139 (42.9)	10 (10.1)	4 (4.4)	153 (29.6)
30 - <36 months	22 (6.8)	18 (18.2)	44 (48.4)	84 (16.2)
>= 36 months	0 (0.0)	51 (51.5)	19 (20.9)	70 (13.5)
Cumulative Dose Administered (g)				
n	324	99	91	517
Mean (SD)	191.20 (74.810)	340.48 (164.766)	263.85 (115.192)	232.23 (120.555)
Median	194.28	338.16	322.08	237.76
Q1, Q3	137.76, 254.56	214.96, 476.16	188.96, 342.72	143.52, 297.20
Min, Max	2.9, 317.9	7.4, 657.4	1.9, 391.7	1.9, 657.4
Relative Dose Intensity (%) [c]				
n	324	99	91	517
Mean (SD)	94.93 (11.047)	92.23 (15.903)	95.30 (13.432)	94.49 (12.537)
Median	99.23	98.18	99.75	99.14
Q1, Q3	96.05, 100.00	95.31, 99.47	98.44, 99.95	96.32, 99.95
Min, Max	40.4, 110.4	25.7, 100.0	30.4, 100.1	25.7, 110.4
Patients With Dose Reduction, n (%)	40 (12.3)	17 (17.2)	8 (8.8)	65 (12.6)
Reason for Dose Reduction				
Held for Procedure	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
PI Decision	3 (0.9)	6 (6.1)	0 (0.0)	9 (1.7)
Adverse Event	34 (10.5)	10 (10.1)	8 (8.8)	52 (10.1)

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 324)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 517)**
Other	3 (0.9)	5 (5.1)	0 (0.0)	8 (1.5)
Number of Dose Reductions				
n	40	17	8	65
Mean (SD)	1.3 (0.55)	1.8 (1.24)	1.1 (0.35)	1.4 (0.81)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 1.0	1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0
Min, Max	1, 3	1, 5	1, 2	1, 5
Number of Dose Reductions, n (%)				
1	31 (9.6)	10 (10.1)	7 (7.7)	48 (9.3)
2	7 (2.2)	3 (3.0)	1 (1.1)	11 (2.1)
3	2 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
>= 4	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Patients With Dose Interruption, n (%)	155 (47.8)	73 (73.7)	48 (52.7)	278 (53.8)
Reason for Dose Interruption				
Held for Procedure	52 (16.0)	40 (40.4)	0 (0.0)	94 (18.2)
PI Decision	5 (1.5)	3 (3.0)	0 (0.0)	8 (1.5)
Adverse Event	118 (36.4)	43 (43.4)	42 (46.2)	205 (39.7)
Other	10 (3.1)	18 (18.2)	10 (11.0)	38 (7.4)

Source: ADSL, ADEXSUM. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Duration of exposure (months) was calculated as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375, where data cutoff date is used as last dose date for ongoing patients.
[c] Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity (mg/day) and the planned dose intensity (mg/day).
[redacted].rtf

3.2. すべての試験の有効性の結果の比較

すべての試験（BGB-3111-305 試験を含む）及び R/R CLL/SLL 統合解析の PFS 又は奏効期間の解析については、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

3.2.1. 総合効果

3.2.1.1. 独立評価委員会が評価した総合効果

総合効果は試験対象の治験薬による抗癌効果の直接的な尺度であり、PFS と併用して臨床効果を判断することができる。IRC が評価した BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の総合効果を Table 38 に要約する。

IRC が評価した BGB-3111-205 試験の総合効果は Section 2.6.4.1 で説明している。BGB-3111-AU-003 試験では、IRC による CLL/SLL 患者の総合効果の評価は実施されなかった。

注目すべき点として、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験、及び BGB-3111-111 試験の PR-L 及び PR 以上の最良総合効果について、8 週間以上間隔を空けた評価での確認が必要であった。更に、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-111 試験で、PR-L の疾患評価とそれに続く PR 以上の疾患評価でもって、PR を最良総合効果として確認できた。IRC が評価した効果について、他の試験のいずれにおいても効果の確認は不要であった。

治療ラインを問わず、主要試験において高い総合効果が認められた。BGB-3111-111 試験の TN CLL/SLL 患者の中で PR 以上を達成した被験者の割合は 78.6%であった。BGB-3111-304 試験で PR 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 93.4%、ザヌブルチニブ C 群で 88.2%、B+R B 群で 85.3%であった。R/R CLL/SLL 患者を対象とした BGB-3111-305 試験の PR 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 80.4%、イブルチニブ B 群で 72.9%であった。

BGB-3111-111 試験における最初の PR 以上までの時間の中央値は 5.45 カ月であった。BGB-3111-304 試験の PR 以上までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 2.89 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 2.86 カ月、B+R B 群で 2.89 カ月であった。BGB-3111-305 試験の PR 以上までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 5.52 カ月、イブルチニブ B 群で 5.62 カ月であった。

BGB-3111-111 試験では、すべての TN 患者が PR-L 以上を達成した。BGB-3111-304 試験で PR-L 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 94.6%、ザヌブルチニブ C 群で 90.0%、B+R B 群で 85.3%であった。BGB-3111-305 試験で PR-L 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 90.5%、イブルチニブ B 群で 82.8%であった。

Table 38: 独立中央判定による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

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

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

3.2.1.2. 治験責任医師が評価した総合効果

治験責任医師が評価した BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の総合効果は、IRC が評価した総合結果と同様であった。これらを Table 39 に要約する。また、R/R CLL/SLL 患者集団については Table 40 に要約する。BGB-3111-111 試験では、治験責任医師が評価した総合効果が、IRC が評価した総合効果より若干低かった。

BGB-3111-305 試験の PR-L 及び PR 以上の最良総合効果には、少なくとも 8 週間空いた評価での確認が必要であった。これは、治験責任医師が効果を評価した他の試験のいずれにおいても不要であった。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

IRC が評価した総合効果と同様に、治験責任医師が評価した総合効果は高かった。BGB-3111-304 試験で PR 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 95.9%、ザヌブルチニブ C 群で 95.5%、B+R B 群で 88.7%であった。BGB-3111-305 試験で PR 以上を達成した被験者の割合（本試験の主要評価項目）は、ザヌブルチニブ A 群で 79.5%、イブルチニブ B 群で 71.1%（優越性の両側 p 値= 0.0133）であった（Table 24）。BGB-3111-111 試験で PR 以上を達成した被験者の割合は 64.3%であったが、フォローアップ期間が短かったため、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ群より低かった。

BGB-3111-111 試験における最初の PR 以上までの時間の中央値は 5.454 カ月であった。BGB-3111-304 試験の PR 以上までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 5.454 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 3.088 カ月、B+R B 群で 2.924 カ月であった。BGB-3111-305 試験の PR 以上までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 5.585 カ月、イブルチニブ B 群で 5.651 カ月であった。

BGB-3111-111 試験では被験者の 92.9%が PR-L 以上を達成した。BGB-3111-304 試験で PR-L 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 97.5%、ザヌブルチニブ C 群で 96.4%、B+R B 群で 88.7%であった。BGB-3111-305 試験で PR-L 以上を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ A 群で 89.3%、イブルチニブ B 群で 81.8%であった。

R/R CLL/SLL 患者

R/R 患者の CR/CRi 発生率は、フォローアップ期間の長い試験（BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-205 試験）の方が BGB-3111-305 試験と比較して高かった。BTK 阻害薬への反応は経時的に深まるため、これは予想どおりである。

PR 以上を達成した R/R 患者の割合は、81.5%（R/R 全体）、79.5%（BGB-3111-305 試験）、90.9%（BGB-311-AU-003）、78.0%（BGB-3111-205 試験）であった。PR 以上までの時間の中央値は、5.552 カ月（R/R 全体）、5.585 カ月（BGB-3111-305 試験）、5.536 カ月（BGB-3111-AU-003 試験）、5.520 カ月（BGB-3111-205 試験）であった。

PR-L 以上を達成した R/R 患者の割合は、ザヌブルチニブを投与された R/R 患者全体で 91.0%、BGB-3111-305 試験で 89.3%、BGB-3111-AU-003 試験で 94.9%、BGB-3111-205 試験で 92.3%であった。

Table 39: 治験責任医師の評価による疾患反応の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Best Overall Response, n (%)						
Complete Response (CR)	0 (0.0)	22 (9.1)	43 (18.1)	10 (9.1)	12 (3.7)	8 (2.5)
Complete Response w/incomplete bone marrow recovery (CRi)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.2)	1 (0.3)
Nodular Partial Response (nPR)	0 (0.0)	5 (2.1)	18 (7.6)	4 (3.6)	3 (0.9)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	9 (64.3)	204 (84.6)	149 (62.6)	91 (82.7)	241 (73.7)	222 (68.3)
Partial Response w/lymphocytosis (PR-L)	4 (28.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	32 (9.8)	35 (10.8)
Stable Disease	1 (7.1)	3 (1.2)	5 (2.1)	3 (2.7)	25 (7.6)	39 (12.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.3)	6 (1.8)
Unknown [b]	0 (0.0)	3 (1.2)	21 (8.8)	0 (0.0)	9 (2.8)	14 (4.3)
Rate of PR or Higher (CR+CRi+nPR+PR), n(%)	9 (64.3)	231 (95.9)	211 (88.7)	105 (95.5)	260 (79.5)	231 (71.1)
(95% CI) [c]	(35.1, 87.2)	(92.5, 98.0)	(83.9, 92.4)	(89.7, 98.5)	(74.7, 83.8)	(65.8, 75.9)
Time to First PR or Higher (Months)						
n	9	231	211	105	260	231
Mean (SD)	4.603 (1.9073)	5.521 (3.7485)	3.165 (0.8056)	5.719 (4.3587)	5.724 (3.1377)	6.805 (3.8021)
Median	5.454	5.454	2.924	3.088	5.585	5.651
Min, Max	2.79, 8.15	2.00, 22.51	1.94, 9.00	1.91, 22.47	2.73, 16.62	2.73, 19.52
Rate of CR or CRi, n(%)	0 (0.0)	22 (9.1)	44 (18.5)	10 (9.1)	16 (4.9)	9 (2.8)
(95% CI) [c]	(0.0, 23.2)	(5.8, 13.5)	(13.8, 24.0)	(4.4, 16.1)	(2.8, 7.8)	(1.3, 5.2)
Rate of PR-L or Higher (PR-L + PR or Higher), n(%)	13 (92.9)	235 (97.5)	211 (88.7)	106 (96.4)	292 (89.3)	266 (81.8)
(95% CI) [c]	(66.1, 99.8)	(94.7, 99.1)	(83.9, 92.4)	(91.0, 99.0)	(85.4, 92.4)	(77.2, 85.9)

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

Table 40: 治験責任医師の評価による疾患反応の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Best Overall Response, n (%)				
Complete Response (CR)	12 (3.7)	15 (15.2)	12 (13.2)	39 (7.5)
Complete Response w/incomplete bone marrow recovery (CRi)	4 (1.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.0)
Nodular Partial Response (nPR)	3 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	6 (1.2)
Partial Response (PR)	241 (73.7)	73 (73.7)	57 (62.6)	374 (71.9)
Partial Response w/lymphocytosis (PR-L)	32 (9.8)	4 (4.0)	13 (14.3)	49 (9.4)
Stable Disease	25 (7.6)	4 (4.0)	3 (3.3)	32 (6.2)
Progressive Disease	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
Unknown [b]	9 (2.8)	1 (1.0)	3 (3.3)	13 (2.5)
Rate of PR or Higher (CR+CRi+nPR+PR), n(%)	260 (79.5)	90 (90.9)	71 (78.0)	424 (81.5)
(95% CI) [c]	(74.7, 83.8)	(83.4, 95.8)	(68.1, 86.0)	(77.9, 84.8)
Time to First PR or Higher (Months)				
n	260	90	71	424
Mean (SD)	5.724 (3.1377)	7.076 (5.7660)	6.679 (5.4223)	6.189 (4.3025)
Median	5.585	5.536	5.520	5.552
Min, Max	2.73, 16.62	1.91, 33.84	2.69, 33.18	1.91, 33.84
Rate of CR or CRi, n(%)	16 (4.9)	16 (16.2)	12 (13.2)	44 (8.5)
(95% CI) [c]	(2.8, 7.8)	(9.5, 24.9)	(7.0, 21.9)	(6.2, 11.2)
Rate of PR-L or Higher (PR-L + PR or Higher), n(%)	292 (89.3)	94 (94.9)	84 (92.3)	473 (91.0)
(95% CI) [c]	(85.4, 92.4)	(88.6, 98.3)	(84.8, 96.9)	(88.2, 93.3)

Source: ADSL, ADRS. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviation: CI, confidence interval.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Unknown included a best overall response of Not Evaluable as well as patients with no assessments prior to the data cutoff date or new CLL/SLL therapy.
[c] Clopper-Pearson confidence interval.
[redacted].rtf

3.2.2. 無増悪生存期間

すべての試験の PFS の解析及び R/R CLL/SLL 統合解析では、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

3.2.2.1. 独立評価委員会が評価した無増悪生存期間

BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の IRC が評価した無増悪生存期間を Table 41 に要約する。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間の中央値 11.2 カ月で、事象発生率は相対的に低く 7.1%であった。PFS の中央値には到達していなかった。6 カ月時点の事象無発生率は 100%であった。

BGB-3111-304 試験では、PFS は主要評価項目であった。ITT 解析対象集団における IRC 判定による PFS について、ザヌブルチニブ群の B+R 群に対するハザード比は 0.42（95% CI：0.28～0.63）であった。事象発生率は、B+R B 群（29.8%）の方がザヌブルチニブ A 群（14.9%）及びザヌブルチニブ C 群（13.6%）と比較して高かった。

フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 25.1 カ月、B+R B 群で 24.6 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 27.9 カ月であった。PFS の中央値は、A 群と C 群では到達せず、B+R B 群では 33.7 カ月であった。

BGB-3111-304 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 94.5%、ザヌブルチニブ C 群で 93.6%、B+R B 群で 90.2%であった。24 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 85.5%、ザヌブルチニブ C 群で 88.9%、B+R B 群で 69.5%であった。

BGB-3111-305 試験では、IRC が評価した PFS の感度解析は、新たな抗癌（CLL/SLL）治療を受けた患者に対する代替の打ち切りを含めて実施された（Section 2.4.5.2.3）。ITT 解析対象集団におけるこの感度解析の結果を Table 41 に要約した。この結果は ITT 解析対象集団で IRC が評価した PFS と一貫している。

BGB-3111-305 試験で認められた事象は、ザヌブルチニブ A 群の被験者（17.7%）の方が、イブルチニブ B 群の被験者（26.8%）と比較して少なかった。

BGB-3111-305 試験のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群及びイブルチニブ B 群共に 22.1 カ月であった。PFS の中央値は両群共に未到達であった。

BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 91.7%、イブルチニブ B 群で 84.6%であった。

Table 41: 独立中央判定による無増悪生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Progression-Free Survival						
Events, n (%)	1 (7.1)	36 (14.9)	71 (29.8)	15 (13.6)	58 (17.7)	87 (26.8)
Progressive Disease	1 (7.1)	27 (11.2)	59 (24.8)	14 (12.7)	36 (11.0)	63 (19.4)
Death	0 (0.0)	9 (3.7)	12 (5.0)	1 (0.9)	22 (6.7)	24 (7.4)
Censored, n (%)	13 (92.9)	205 (85.1)	167 (70.2)	95 (86.4)	269 (82.3)	238 (73.2)
No documented PD/death	13 (92.9)	195 (80.9)	140 (58.8)	93 (84.5)	253 (77.4)	216 (66.5)
No baseline/post-baseline assessment	0 (0.0)	2 (0.8)	16 (6.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	4 (1.2)
PD/death after consecutive missed disease assessments	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
No documented PD/death: discontinued from study	0 (0.0)	3 (1.2)	6 (2.5)	1 (0.9)	7 (2.1)	15 (4.6)
New anti-cancer therapy	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)
Follow-up Time (Months)						
Median (95% CI) [b]	11.2 (5.6, 16.4)	25.1 (24.9, 25.4)	24.6 (22.8, 25.2)	27.9 (27.7, 29.2)	22.1 (22.1, 22.2)	22.1 (22.0, 22.2)
(Min, Max)	(5.6, 16.6)	(0.0, 41.4)	(0.0, 36.2)	(1.0, 38.8)	(0.0, 33.3)	(0.0, 33.4)
Progression-Free Survival (Months) [c]						
Median (95% CI)	NR (11.1, NE)	NR (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (11.1, NE)	NR (27.5, NE)	22.1 (17.5, 25.2)	NR (NE, NE)	27.6 (22.1, NE)	18.2 (15.2, 22.2)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (33.7, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]						
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	96.7 (93.4, 98.3)	96.8 (93.4, 98.5)	95.4 (89.3, 98.1)	95.0 (92.0, 96.9)	92.7 (89.3, 95.1)
12 Months	85.7 (33.4, 97.9)	94.5 (90.8, 96.8)	90.2 (85.4, 93.5)	93.6 (87.0, 96.9)	91.7 (88.1, 94.3)	84.6 (80.0, 88.2)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	**Zanubrutinib Arm A (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)**	**Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)**	**Zanubrutinib Arm A (N = 327)**	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**
18 Months	NE (NE, NE)	91.9 (87.7, 94.8)	80.5 (74.4, 85.2)	89.9 (82.5, 94.3)	83.5 (78.5, 87.4)	75.0 (69.3, 79.8)
24 Months	NE (NE, NE)	85.5 (80.1, 89.6)	69.5 (62.4, 75.5)	88.9 (81.3, 93.6)	77.9 (71.7, 82.9)	65.6 (58.7, 71.7)
36 Months	NE (NE, NE)	81.5 (74.6, 86.6)	40.8 (17.5, 63.1)	84.9 (76.0, 90.8)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached; PD, progressive disease.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

3.2.2.2. 治験責任医師が評価した無増悪生存期間

治験責任医師が評価した無増悪生存期間を、BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験については Table 42 に、ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者については Table 43 に要約した。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

治験責任医師が評価した結果は、IRC が評価した結果と同様であった。BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間の中央値は 11.2 カ月で事象発生率は 14.3%であった。PFS の中央値には到達していなかった。12 カ月時点の事象無発生率は 77.9%であった。

BGB-3111-304 試験で認められた事象は、B+R B 群の被験者（23.9%）の方が、ザヌブルチニブ A 群の被験者（12.0%）及びザヌブルチニブ C 群の被験者（15.5%）と比較して多かった。

フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 22.8 カ月、B+R B 群で 22.6 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 27.7 カ月であった。PFS の中央値は、A 群と C 群では到達せず、B+R B 群では 33.7 カ月であった。

BGB-3111-304 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 95.8%、ザヌブルチニブ C 群で 94.5%、B+R B 群で 91.2%であった。24 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 87.7%、ザヌブルチニブ C 群で 87.0%、B+R B 群で 76.5%であった。

BGB-3111-305 試験で事象が認められた被験者は、ザヌブルチニブ A 群（17.1%）の方が、イブルチニブ B 群（27.7%）と比較して少なかった。

BGB-3111-305 試験のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群及びイブルチニブ B 群共に 22.1 カ月であった。PFS の中央値は、両群共に到達していなかった。

BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 91.8%、イブルチニブ B 群で 84.6%であった。

治験責任医師が評価した PFS に対して予め定義したいくつかの感度解析を実施し、Section 2.4.5.2.2 に示した。実施したすべての感度解析結果は、ITT 解析対象集団を対象に治験責任医師が評価した PFS に関して観察された結果と一貫していた。

R/R CLL/SLL 患者

ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者では、BGB-3111-305 試験の被験者の 17.1%、BGB-3111-AU-003 試験の被験者の 24.2%、BGB-3111-205 試験の被験者の 28.6%で事象が認められた。

フォローアップ期間は、BGB-3111-305 試験が 22.1 カ月、BGB-3111-AU-003 試験が 39.4 カ月、BGB-3111-205 試験が 33.1 カ月であった。PFS の中央値は、BGB-3111-AU-003 試験（61.4 カ月）を除き、R/R 試験全体で到達していなかった。

事象無発生率は R/R 試験全体で高かった。12 カ月時点での BGB-3111-305 試験の R/R 患者の事象無発生率は 91.8%であった。12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、BGB-3111-AU-003 試験ではそれぞれ 95.9%及び 90.3%、BGB-3111-205 試験ではそれぞれ 85.3%及び 78.4%であった。

治験責任医師が評価した R/R CLL/SLL 患者の PFS のカプラン・マイヤー曲線を Figure 21 に示す。

Table 42: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Progression-Free Survival						
Events, n (%)	2 (14.3)	29 (12.0)	57 (23.9)	17 (15.5)	56 (17.1)	90 (27.7)
Progressive Disease	2 (14.3)	18 (7.5)	45 (18.9)	15 (13.6)	33 (10.1)	62 (19.1)
Death	0 (0.0)	11 (4.6)	12 (5.0)	2 (1.8)	23 (7.0)	28 (8.6)
Censored, n (%)	12 (85.7)	212 (88.0)	181 (76.1)	93 (84.5)	271 (82.9)	235 (72.3)
No documented PD/death	12 (85.7)	208 (86.3)	158 (66.4)	92 (83.6)	253 (77.4)	214 (65.8)
No baseline/post-baseline assessment	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (6.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	5 (1.5)
PD/death after consecutive missed disease assessments	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
No documented PD/death: discontinued from study	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (2.5)	1 (0.9)	7 (2.1)	14 (4.3)
New anti-cancer therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.6)
Follow-up Time (Months)						
Median (95% CI) [b]	11.2 (5.6, 16.4)	22.8 (22.6, 23.8)	22.6 (22.4, 22.9)	27.7 (27.6, 27.9)	22.1 (22.1, 22.2)	22.1 (22.0, 22.2)
(Min, Max)	(5.6, 16.6)	(0.0, 38.4)	(0.0, 33.7)	(1.0, 38.8)	(0.0, 33.3)	(0.0, 33.4)
Progression-Free Survival (Months) [c]						
Median (95% CI)	NR (11.1, NE)	NR (NE, NE)	33.7 (28.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (29.6, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (8.1, NE)	NR (NE, NE)	25.2 (22.3, 28.1)	NR (27.9, NE)	29.6 (22.5, NE)	17.4 (14.3, 20.6)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	33.7 (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]						
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	97.9 (95.1, 99.1)	96.8 (93.5, 98.5)	96.4 (90.6, 98.6)	94.7 (91.6, 96.7)	93.6 (90.3, 95.8)
12 Months	77.9 (35.4, 94.2)	95.8 (92.4, 97.7)	91.2 (86.6, 94.3)	94.5 (88.3, 97.5)	91.8 (88.2, 94.3)	84.6 (80.1, 88.2)

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
18 Months	NE (NE, NE)	92.8 (88.7, 95.5)	85.9 (80.5, 90.0)	90.9 (83.7, 95.0)	84.7 (80.0, 88.5)	74.7 (69.0, 79.5)
24 Months	NE (NE, NE)	87.7 (82.1, 91.6)	76.5 (69.6, 82.1)	87.0 (79.0, 92.1)	79.1 (73.0, 84.0)	63.6 (56.5, 69.8)
36 Months	NE (NE, NE)	84.5 (77.8, 89.3)	0.0 (NE, NE)	82.6 (73.1, 89.1)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

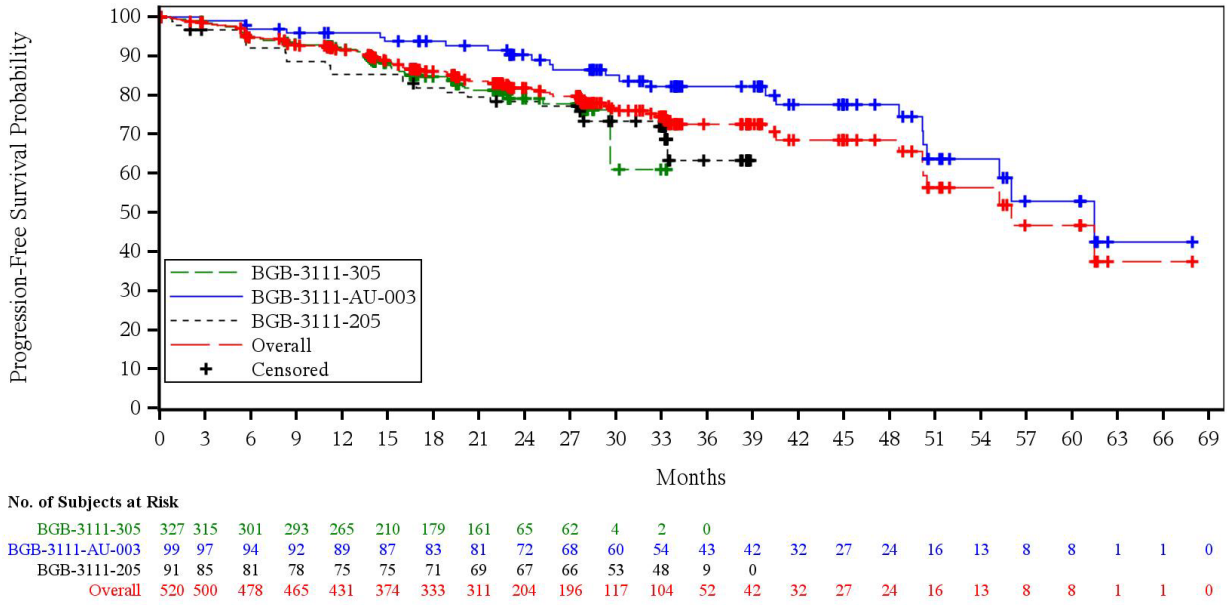
Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached; PD, progressive disease.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Table 43: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Progression-Free Survival				
Events, n (%)	56 (17.1)	24 (24.2)	26 (28.6)	106 (20.4)
Progressive Disease	33 (10.1)	23 (23.2)	20 (22.0)	76 (14.6)
Death	23 (7.0)	1 (1.0)	6 (6.6)	30 (5.8)
Censored, n (%)	271 (82.9)	75 (75.8)	65 (71.4)	414 (79.6)
No documented PD/death	253 (77.4)	66 (66.7)	59 (64.8)	381 (73.3)
No baseline/post-baseline assessment	5 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (1.3)
PD/death after consecutive missed disease assessments	3 (0.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)
No documented PD/death: discontinued from study	7 (2.1)	5 (5.1)	5 (5.5)	17 (3.3)
New anti-cancer therapy	3 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
Follow-up Time (Months)				
Median (95% CI) [b]	22.1 (22.1, 22.2)	39.4 (33.9, 44.9)	33.1 (33.1, 33.2)	23.0 (22.3, 27.6)
(Min, Max)	(0.0, 33.3)	(0.0, 67.9)	(0.0, 38.9)	(0.0, 67.9)
Progression-Free Survival (Months) [c]				
Median (95% CI)	NR (29.6, NE)	61.4 (50.4, NE)	NR (33.4, NE)	56.0 (50.2, NE)
Q1 (95% CI)	29.6 (22.5, NE)	48.6 (30.2, 55.2)	27.7 (16.0, NE)	32.9 (27.6, 48.6)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (61.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (61.4, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]				
6 Months	94.7 (91.6, 96.7)	96.9 (90.8, 99.0)	92.1 (84.2, 96.2)	94.7 (92.4, 96.3)
12 Months	91.8 (88.2, 94.3)	95.9 (89.4, 98.4)	85.3 (76.0, 91.2)	91.5 (88.7, 93.6)
18 Months	84.7 (80.0, 88.5)	93.7 (86.6, 97.1)	81.9 (72.1, 88.5)	86.2 (82.7, 89.0)
24 Months	79.1 (73.0, 84.0)	90.3 (82.2, 94.8)	78.4 (68.3, 85.6)	81.8 (77.8, 85.2)
36 Months	NE (NE, NE)	82.2 (72.0, 88.9)	63.4 (47.4, 75.7)	72.5 (66.5, 77.7)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached; PD, progressive disease.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 21: 治験責任医師が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線 ：ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
3 patients from BGB-3111-111 study were included in the Overall group.
[redacted].rtf

3.2.3. 奏効期間

すべての試験の PFS の解析、及び R/R CLL/SLL 統合解析については、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。本項で述べる奏効期間は、PR 以上が継続した期間と定義される。

3.2.3.1. 独立評価委員会が評価した奏効期間

BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の IRC が評価した奏効期間（PR 以上の奏効に基づく）を Table 44 に要約する。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

BGB-3111-111 試験の事象発生率は 9.1%と相対的に低く、フォローアップ期間の中央値は 8.3 カ月であった。奏効期間の中央値には到達していなかった。6 カ月時点の事象無発生率は 100.0%であった。

BGB-3111-304 試験の事象発生率は、B+R B 群（28.6%）の方がザヌブルチニブ A 群（11.6%）及び C 群（9.3%）と比較して高かった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群と B+R

B 群共に 22.1 カ月、del(17p)陽性患者を対象としたザヌブルチニブ C 群で 25.1 カ月であった。奏効期間の中央値は、A 群と C 群では到達せず、B+R B 群では 30.6 カ月であった。

BGB-3111-304 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 95.9%、ザヌブルチニブ C 群で 95.9%に対し、B+R B 群で 90.8%であった。24 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ（A 群で 87.9%、C 群で 92.6%）の方が B+R（B 群で 70.3%）より高かった。

BGB-3111-305 試験の事象発生率は、イブルチニブ B 群（16.5%）の方がザヌブルチニブ A 群（12.2%）と比較して高かった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 15.8 カ月に対し、イブルチニブ B 群で 13.8 カ月であった。奏効期間の中央値は、イブルチニブ B 群とザヌブルチニブ A 群のいずれも到達していなかった。

BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群（92.4%）の方がイブルチニブ B 群（86.4%）より高かった。

Table 44: 独立中央判定による奏効期間（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	**Zanubrutinib Arm A (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)**	**Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)**	**Zanubrutinib Arm A (N = 327)**	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**
Duration of Response (Partial Response or Higher)						
Number of Responders	11	225	203	97	263	237
Events, n (%)	1 (9.1)	26 (11.6)	58 (28.6)	9 (9.3)	32 (12.2)	39 (16.5)
Censored, n (%)	10 (90.9)	199 (88.4)	145 (71.4)	88 (90.7)	231 (87.8)	198 (83.5)
Follow-up Time (Months)						
Median (95% CI) [b]	8.3 (2.6, 13.6)	22.1 (21.4, 22.3)	22.1 (21.2, 22.6)	25.1 (24.9, 25.6)	15.8 (13.8, 16.6)	13.8 (13.7, 16.4)
(Min, Max)	(0.0, 13.8)	(3.3, 38.7)	(3.8, 32.3)	(5.6, 35.9)	(1.4, 30.4)	(1.9, 30.8)
Duration of Response (Months) [c]						
Median (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	30.6 (25.5, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	20.1 (17.7, 24.6)	NR (NE, NE)	NR (19.3, NE)	19.4 (14.0, NE)
Q3 (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (30.6, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]						
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	98.7 (95.9, 99.6)	98.0 (94.8, 99.3)	99.0 (92.9, 99.9)	98.4 (95.9, 99.4)	97.7 (94.6, 99.0)
12 Months	75.0 (12.8, 96.1)	95.9 (92.3, 97.9)	90.8 (85.9, 94.1)	95.9 (89.4, 98.4)	92.4 (88.0, 95.2)	86.4 (80.5, 90.7)
18 Months	NE (NE, NE)	92.1 (87.7, 95.0)	81.3 (75.0, 86.1)	94.8 (88.0, 97.8)	83.3 (76.3, 88.4)	78.1 (70.4, 84.0)
24 Months	NE (NE, NE)	87.9 (82.3, 91.8)	70.3 (62.2, 77.0)	92.6 (85.0, 96.4)	76.7 (65.2, 84.8)	71.2 (60.9, 79.3)
36 Months	NE (NE, NE)	85.3 (78.4, 90.1)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

3.2.3.2. 治験責任医師が評価した奏効期間

治験責任医師が評価した奏効期間（PR 以上の奏効に基づく）を、BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験については Table 45 に、R/R CLL/SLL 患者については Table 46 に要約する。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

BGB-3111-111 試験の治験責任医師が評価した事象発生率は 11.1%、フォローアップ期間の中央値は 8.3 カ月であった。奏効期間の中央値には到達していなかった。6 カ月時点の事象無発生率は 100.0%であった。

IRC の評価と同様に、BGB-3111-304 試験の事象発生率は、B+R 群（22.7%）の方がザヌブルチニブ A 群（10.0%）及び C 群（14.3%）と比較して高かった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 19.4 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 23.1 カ月、B+R B 群で 19.8 カ月であった。奏効期間の中央値は、A 群と C 群では到達せず、B+R B 群では 30.6 カ月であった。

BGB-3111-304 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 95.0%、ザヌブルチニブ C 群で 92.2%、B+R B 群で 93.1%であった。24 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 87.2%、ザヌブルチニブ C 群で 86.8%、B+R B 群で 75.2%であった。

BGB-3111-305 試験の事象発生率は、イブルチニブ B 群（17.3%）の方がザヌブルチニブ A 群（10.4%）と比較して高かった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 16.6 カ月、イブルチニブ B 群で 13.8 カ月であった。

BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 92.6%に対し、イブルチニブ B 群で 85.8%であった。

R/R CLL/SLL 患者

R/R 患者のフォローアップ期間の中央値は、R/R 患者全体で 19.4 カ月、BGB-3111-305 試験で 16.6 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 31.5 カ月、BGB-3111-205 試験で 27.6 カ月であった。

BGB-3111-305 試験の R/R 患者の 12 カ月時点事象無発生率は 92.6%であった。

12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、R/R 患者全体でそれぞれ 92.0%及び 81.7%、BGB-3111-AU-003 試験でそれぞれ 95.3%及び 88.2%、BGB-3111-205 試験でそれぞれ 85.4%及び 74.1%であった。

治験責任医師が評価したザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者の奏効期間のカプラン・マイヤー解析を Figure 22 に示す。

治験責任医師が評価した PR 以上の奏効率のサブグループ解析を Figure 23 に示す。ベースラインに 65 歳未満であった被験者、del(17)変異を有する被験者、又は未変異の IGHV を有する被験者でより大きなベネフィットが認められた。

Table 45: 治験責任医師の評価による奏効期間（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	**Zanubrutinib Arm A (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)**	**Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)**	**Zanubrutinib Arm A (N = 327)**	**Ibrutinib Arm B (N = 325)**
Duration of Response (Partial Response or Higher)						
Number of Responders	9	231	211	105	260	231
Events, n (%)	1 (11.1)	23 (10.0)	48 (22.7)	15 (14.3)	27 (10.4)	40 (17.3)
Censored, n (%)	8 (88.9)	208 (90.0)	163 (77.3)	90 (85.7)	233 (89.6)	191 (82.7)
Follow-up Time (Months)						
Median (95% CI) [b]	8.3 (0.0, 13.6)	19.4 (19.2, 19.6)	19.8 (19.6, 20.6)	23.1 (22.0, 24.9)	16.6 (13.9, 16.6)	13.8 (13.7, 16.1)
(Min, Max)	(0.0, 13.8)	(0.0, 35.9)	(0.0, 31.7)	(0.0, 35.9)	(2.6, 30.4)	(2.4, 30.6)
Duration of Response (Months) [c]						
Median (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	30.6 (26.2, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (24.6, NE)
Q1 (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	24.4 (19.7, 25.3)	NR (25.1, NE)	NR (22.3, NE)	17.1 (14.7, NE)
Q3 (95% CI)	NR (8.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (30.6, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]						
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	98.3 (95.4, 99.3)	96.6 (93.0, 98.4)	94.2 (87.5, 97.4)	99.2 (96.8, 99.8)	97.1 (93.7, 98.7)
12 Months	75.0 (12.8, 96.1)	95.0 (91.2, 97.2)	93.1 (88.7, 95.9)	92.2 (85.0, 96.0)	92.6 (88.1, 95.4)	85.8 (79.5, 90.2)
18 Months	NE (NE, NE)	92.5 (88.0, 95.3)	87.0 (81.5, 91.0)	86.8 (78.3, 92.1)	87.0 (80.6, 91.4)	74.2 (65.5, 81.0)
24 Months	NE (NE, NE)	87.2 (80.8, 91.6)	75.2 (66.9, 81.6)	86.8 (78.3, 92.1)	79.0 (66.5, 87.2)	71.0 (61.5, 78.6)

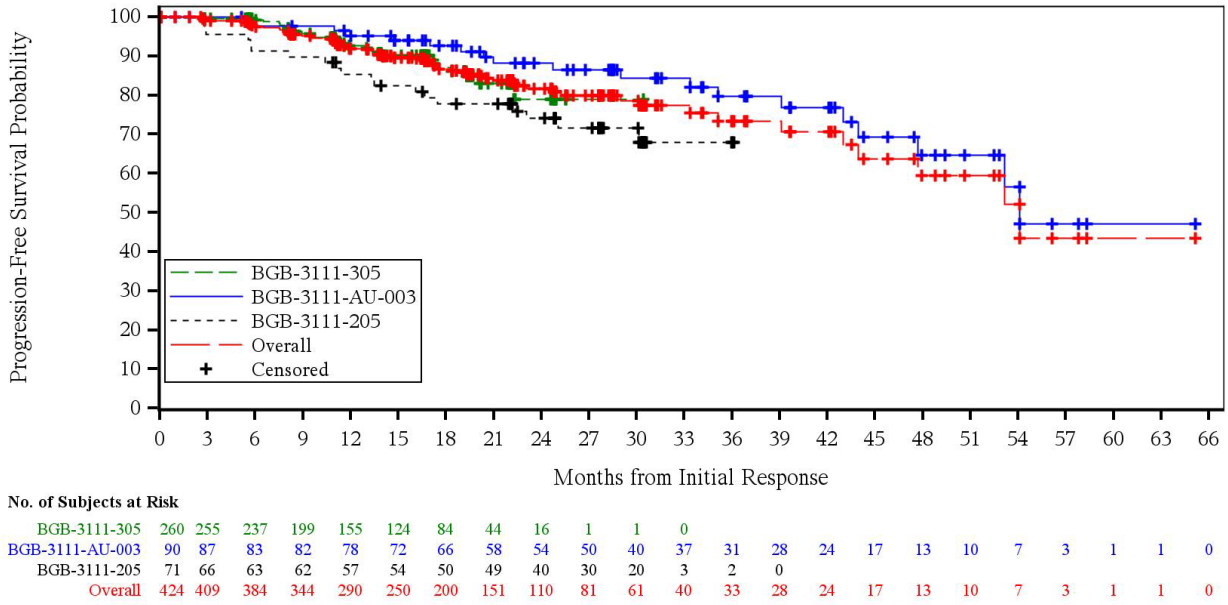
Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Table 46: 治験責任医師の評価による奏効期間（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Duration of Response (Partial Response or Higher)				
Number of Responders	260	90	71	424
Events, n (%)	27 (10.4)	19 (21.1)	19 (26.8)	65 (15.3)
Censored, n (%)	233 (89.6)	71 (78.9)	52 (73.2)	359 (84.7)
Follow-up Time (Months)				
Median (95% CI) [b]	16.6 (13.9, 16.6)	31.5 (28.4, 36.9)	27.6 (24.9, 30.1)	19.4 (17.2, 19.6)
(Min, Max)	(2.6, 30.4)	(0.0, 65.1)	(0.0, 36.1)	(0.0, 65.1)
Duration of Response (Months) [c]				
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	54.1 (47.7, NE)	NR (NE, NE)	54.1 (47.7, NE)
Q1 (95% CI)	NR (22.3, NE)	43.0 (29.0, 53.1)	23.1 (11.4, NE)	35.1 (25.1, 44.0)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (54.1, NE)	NR (NE, NE)	NR (54.1, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]				
6 Months	99.2 (96.8, 99.8)	97.7 (91.0, 99.4)	91.3 (81.7, 96.0)	97.5 (95.5, 98.7)
12 Months	92.6 (88.1, 95.4)	95.3 (87.9, 98.2)	85.4 (74.6, 91.9)	92.0 (88.7, 94.3)
18 Months	87.0 (80.6, 91.4)	92.6 (84.3, 96.6)	77.8 (65.8, 86.0)	86.8 (82.5, 90.0)
24 Months	79.0 (66.5, 87.2)	88.2 (78.4, 93.7)	74.1 (61.6, 83.1)	81.7 (76.2, 86.0)
36 Months	NE (NE, NE)	79.7 (66.7, 88.0)	67.9 (53.1, 79.0)	73.3 (64.3, 80.4)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 22: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

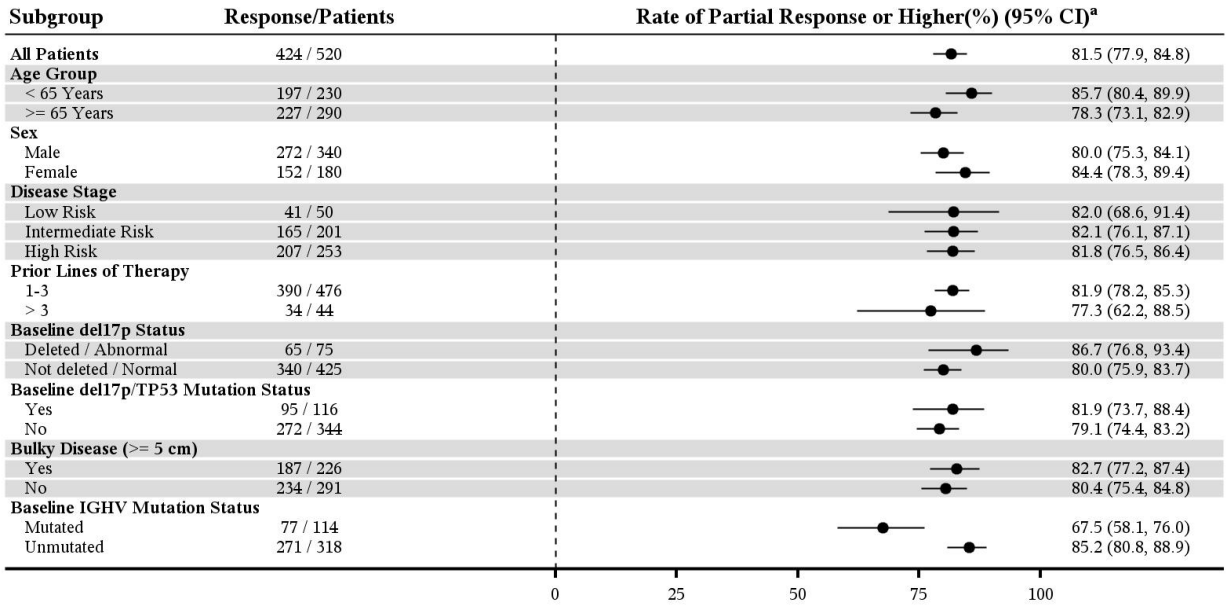


No. of Subjects at Risk

BGB-3111-305	260	255	237	199	155	124	84	44	16	1	1	0										
BGB-3111-AU-003	90	87	83	82	78	72	66	58	54	50	40	37	31	28	24	17	13	10	7	3	1	1	0
BGB-3111-205	71	66	63	62	57	54	50	49	40	30	20	3	2	0								
Overall	424	409	384	344	290	250	200	151	110	81	61	40	33	28	24	17	13	10	7	3	1	1	0

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
3 patients from BGB-3111-111 study were included in the Overall group.
[redacted].rtf

Figure 23: 治験責任医師の評価による部分奏効以上の奏効率のフォレストプロット（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADBASE, ADRS. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).

Abbreviation: IGHV, immunoglobulin variable region heavy chain.
[a] Clopper-Pearson confidence interval.
[redacted].rtf

3.2.4. 全生存期間

いずれの試験も時期尚早であるが、BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の全生存を Table 47 に、ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者の全生存を Table 48 に要約した。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験

BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間の中央値が 15.1 カ月と短く、全生存期間の中央値に到達していなかった。12 カ月時点の事象無発生率は 100%であった。

BGB-3111-304 試験のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 26.5 カ月、B+R B 群で 25.1 カ月、ザヌブルチニブ C 群で 30.4 カ月であった。

予想されたとおり、すべての投与群で真の全生存期間の中央値に到達していなかった（ただし、BGB-3111-304 試験における B+R B 群（37.8 カ月）は例外で、カプラン・マイヤー曲線のその時点での at risk の被験者数の関係から信頼性に欠ける）。

12 カ月及び 24 カ月の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群でそれぞれ 98.3%及び 94.3%、B+R B 群でそれぞれ 96.4%及び 94.6%、ザヌブルチニブ C 群でそれぞれ 96.4%及び 93.6%であった。

BGB-3111-305 試験では、全生存期間の中央値に到達していない。BGB-3111-305 試験のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 24.9 カ月、イブルチニブ B 群で 24.6 カ月であった。

12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 95.0%、イブルチニブ B 群で 92.8%であった。

R/R CLL/SLL 患者

R/R 患者におけるフォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験が 24.9 カ月、BGB-3111-AU-003 試験が 43.8 カ月、BGB-3111-205 試験が 35.1 カ月であった。R/R 患者を対象とした各試験では、全生存期間の中央値に到達していなかった。

BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、95.0%であった。12 カ月及び 24 カ月の事象無発生率は、BGB-3111-AU-003 試験でそれぞれ 97.9%及び 95.8%、BGB-3111-205 試験でそれぞれ 95.6%及び 89.8%であった。

ザヌブルチニブを投与された R/R CLL/SLL 患者の全生存のカプラン・マイヤー解析は、Figure 24 に示すとおりである。

Table 47: 全生存期間の解析（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-111	BGB-3111-304			BGB-3111-305	
	Zanubrutinib in TN CLL/SLL (N = 14)	Zanubrutinib Arm A (N = 241)	Bendamustine + Rituximab Arm B (N = 238)	Zanubrutinib Arm C in del(17p) [a] (N = 110)	Zanubrutinib Arm A (N = 327)	Ibrutinib Arm B (N = 325)
Overall Survival						
Events, n (%)	0 (0.0)	16 (6.6)	14 (5.9)	8 (7.3)	33 (10.1)	40 (12.3)
Censored, n (%)	14 (100.0)	225 (93.4)	224 (94.1)	102 (92.7)	294 (89.9)	285 (87.7)
Follow-up Time (Months)						
Median (95% CI) [b]	15.1 (8.1, 16.6)	26.5 (25.7, 27.0)	25.1 (24.9, 25.6)	30.4 (30.0, 31.4)	24.9 (24.4, 25.5)	24.6 (24.2, 25.0)
(Min, Max)	(6.5, 19.4)	(0.3, 41.4)	(0.0, 38.9)	(5.0, 38.8)	(0.1, 34.1)	(0.1, 37.0)
Overall Survival (Months) [c]						
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	37.8 (37.8, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]						
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	99.2 (96.7, 99.8)	97.8 (94.8, 99.1)	99.1 (93.7, 99.9)	96.9 (94.3, 98.3)	96.0 (93.2, 97.6)
12 Months	100.0 (100.0, 100.0)	98.3 (95.6, 99.4)	96.4 (93.0, 98.2)	96.4 (90.6, 98.6)	95.0 (92.0, 96.9)	92.8 (89.4, 95.2)
18 Months	100.0 (100.0, 100.0)	97.1 (93.9, 98.6)	96.0 (92.4, 97.9)	95.4 (89.4, 98.1)	90.5 (86.4, 93.3)	88.9 (84.7, 92.0)
24 Months	NE (NE, NE)	94.3 (90.4, 96.7)	94.6 (90.6, 96.9)	93.6 (87.1, 96.9)	88.5 (84.1, 91.8)	85.9 (81.0, 89.6)
36 Months	NE (NE, NE)	92.3 (87.6, 95.3)	93.6 (88.9, 96.3)	90.7 (80.3, 95.7)	NE (NE, NE)	85.2 (80.2, 89.0)

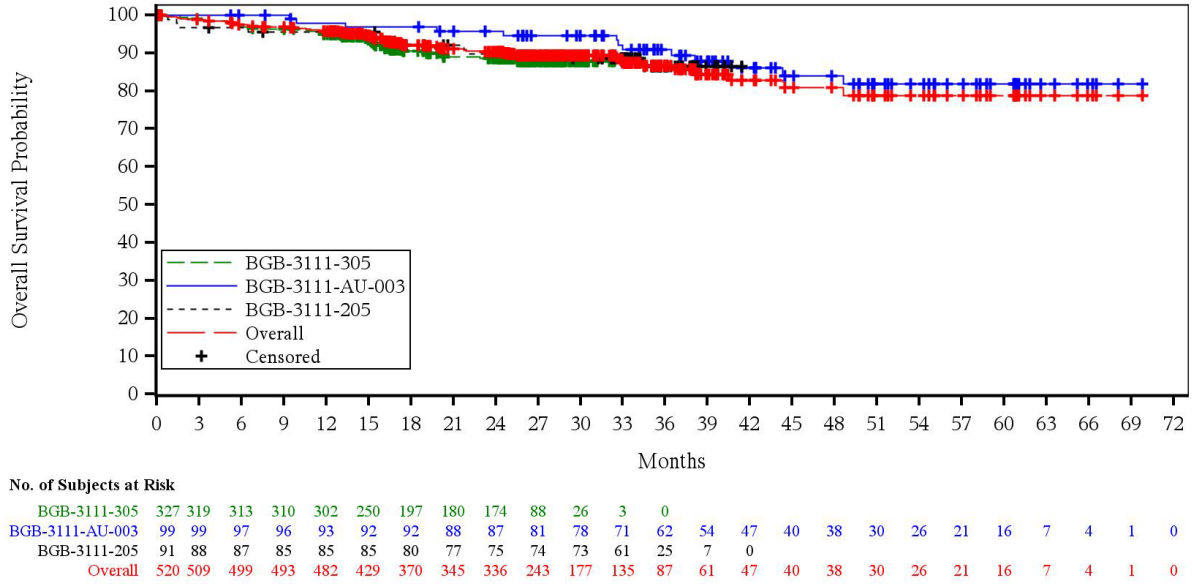
Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 07MAY2021(304), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] one patient without del (17p) enrolled on Arm C was not included in this summary.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Table 48: 全生存期間の解析（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305 Zanubrutinib Arm A (N = 327)	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 99)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 91)**	**R/R CLL/SLL [a] Zanubrutinib (N = 520)**
Overall Survival				
Events, n (%)	33 (10.1)	13 (13.1)	11 (12.1)	57 (11.0)
Censored, n (%)	294 (89.9)	86 (86.9)	80 (87.9)	463 (89.0)
Follow-up Time (Months)				
Median (95% CI) [b]	24.9 (24.4, 25.5)	43.8 (39.3, 50.7)	35.1 (33.6, 35.7)	27.5 (26.3, 28.2)
(Min, Max)	(0.1, 34.1)	(5.3, 69.8)	(0.8, 41.4)	(0.1, 69.8)
Overall Survival (Months) [c]				
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [d]				
6 Months	96.9 (94.3, 98.3)	100.0 (100.0, 100.0)	96.7 (90.1, 98.9)	97.5 (95.7, 98.5)
12 Months	95.0 (92.0, 96.9)	97.9 (91.9, 99.5)	95.6 (88.7, 98.3)	95.7 (93.6, 97.2)
18 Months	90.5 (86.4, 93.3)	96.9 (90.6, 99.0)	92.2 (84.3, 96.2)	92.1 (89.3, 94.2)
24 Months	88.5 (84.1, 91.8)	95.8 (89.2, 98.4)	89.8 (81.3, 94.6)	90.3 (87.2, 92.7)
36 Months	NE (NE, NE)	90.8 (82.5, 95.3)	86.5 (76.6, 92.4)	86.7 (82.4, 90.1)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Included 3 patients from BGB-3111-111 study.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[d] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 24: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305), 10MAY2022(111).
3 patients from BGB-3111-111 study were included in the Overall group.
[redacted].rtf

3.3. 部分集団の結果の比較：del(17p)を有する被験者及び del(17p)又は TP53 を有する被験者

CLL/SLL は、予後的意義を有するいくつかの被験者関連因子（年齢や併存疾患など）及び疾患関連因子（病期や免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成状態など）を持つことから、疾患経過という点で非常に不均一な疾患であるが、この疾患における極めて重要な予後不良因子は、染色体 17p13.1 の TP53 遺伝子座の欠失（del(17p)）である。TP53 遺伝子座の欠失は、診断時点の患者の約 5%～16%に見られ、診断時に認められなくても、治療中にやがて発現する可能性がある（Moreno et al 2019、Döhner et al 2000、Tam et al 2009）。17p13.1 の欠失又は TP53 遺伝子座の変異は、TP53 遺伝子機能（DNA 損傷物質に曝露した後の細胞死の仲介における重要な経路）の喪失と関連性がある。そのため、この疾患の治療手段のかなりの割合を占めている DNA 損傷療法を受けた後の奏効率及び持続性は、この異常を持たない被験者と比較して大幅に低下する。この項では、del(17p)を有する被験者及び del(17p)又は TP53 を有する被験者の集団における有効性データを要約する。

3.3.1. 部分集団の無増悪生存期間

3.3.1.1. 独立評価委員会が評価した del(17p)を有する被験者の無増悪生存期間

del(17p)のリスクを持つ被験者において、深い持続的な奏効が見られた。

IRC により評価された BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者の PFS の要約は、Table 41（Section 3.2.2.1）に示されている。

del(17p)を有する被験者の無増悪生存期間、BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験の del(17p)を有する被験者では、イブルチニブを投与した場合（34.0%）よりも、ザヌブルチニブを投与した場合（22.2%）のほうが、事象発生率が低かった。PFS の中央値は、ザヌブルチニブ群では到達せず、イブルチニブ群では 22.6 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 22.1 カ月、イブルチニブを投与した被験者で 17.6 カ月であった。

12 カ月間の事象無発生率は、イブルチニブを投与した被験者（76.9%）よりもザヌブルチニブを投与した被験者（88.4%）のほうが高かった。

BGB-3111-305 試験の del(17p)を有する被験者について、IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.7.1.10 に示す。

3.3.1.2. 独立評価委員会が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の無増悪生存期間

del(17p)又は TP53 のリスクを持つ被験者において、深く持続的な奏効が見られた。

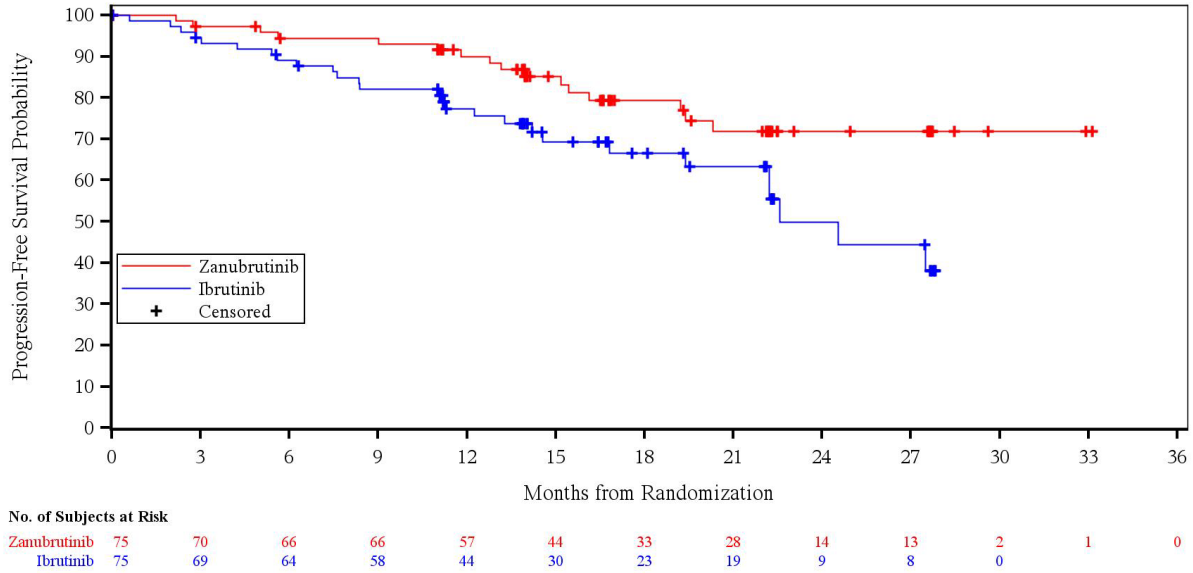
del(17p)又は TP53 を有する被験者の無増悪生存期間、BGB-3111-305 試験

del(17p) 集団単独の場合と同様に、del(17p)又は TP53 を有する BGB-3111-305 試験の被験者は、イブルチニブを投与した場合（36.0%）よりも、ザヌブルチニブを投与した場合（21.3%）の方が、確認された事象の数は少なかった。PFS の中央値は、ザヌブルチニブ群では到達せず、イブルチニブ群では 22.6 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 22.1 カ月、イブルチニブを投与した被験者で 16.8 カ月であった。

12 カ月間の事象無発生率は、イブルチニブを投与した被験者（77.3%）よりもザヌブルチニブを投与した被験者（90.0%）の方が高い値を示した。

del(17p)又は TP53 を有する BGB-3111-305 試験の被験者について、IRC が評価した PFS のカプラン・マイヤー解析を Figure 25 及び BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.7.1.12 に示す。

Figure 25: del(17p)又は TP53 を有する被験者について、独立中央判定が評価した無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（新しい抗癌治療により打ち切り）：BGB-3111-305 試験



Source: Figure 14.2.1.2.1.8 of BGB-3111-305 Clinical Study Report
Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].

3.3.1.3. 治験責任医師が評価した del(17p)を有する被験者の無増悪生存期間

治験責任医師により評価された BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者の PFS は Table 42（Section 3.2.2.2）に示されており、全 R/R CLL/SLL 患者については Table 43 に示されている。

BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与された del(17p)を有する被験者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.7.2.10 に示す。

ザヌブルチニブを投与された del(17p)を有する全 R/R CLL/SLL 患者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー推定値を Table 49 に示す。

del(17p)を有する R/R CLL/SLL 患者の無増悪生存期間、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-205 試験、及び R/R 全体の被験者

IRC による報告と同様に、BGB-3111-305 試験の del(17p)を有する R/R 患者の中では、イブルチニブを投与した被験者（30.0%）と比較して、ザヌブルチニブを投与した被験者（24.4%）の方が事象の発生率が低かった。BGB-3111-AU-003 試験では 30.8%、BGB-3111-205 試験では 47.1%の被験者で事象が認められたが、これらの試験のフォローアップ期間（中央値はそれぞれ 41.7 及び 33.3 カ月）は BGB-3111-305 試験（中央値はザヌブルチニブ群で 22.1 カ月、イブルチニブ群で 17.6 カ月）と比較して長かった。

BGB-3111-305 試験において PFS の中央値は、イブルチニブを投与した被験者では到達しておらず、ザヌブルチニブを投与した被験者では 29.6 カ月であったが、事象は at risk の被験者が少ない状態で発生したものであるため、この数値の信頼性は低い。PFS の中央値は、BGB-3111-205 試験では到達しておらず、BGB-3111-AU-003 試験では 50.2 カ月であった。

R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 18 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 86.5%及び 80.3%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 86.3%、イブルチニブを投与した被験者で 74.1%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 92.3%、75.5%、及び 75.5%であった。BGB-3111-205 試験には高リスク被験者が含まれており、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 82.4%及び 58.8%であった。これらのデータから、数年にもわたるフォローアップにおいて、ザヌブルチニブ投与によって PFS の数値が高いことが示されている。

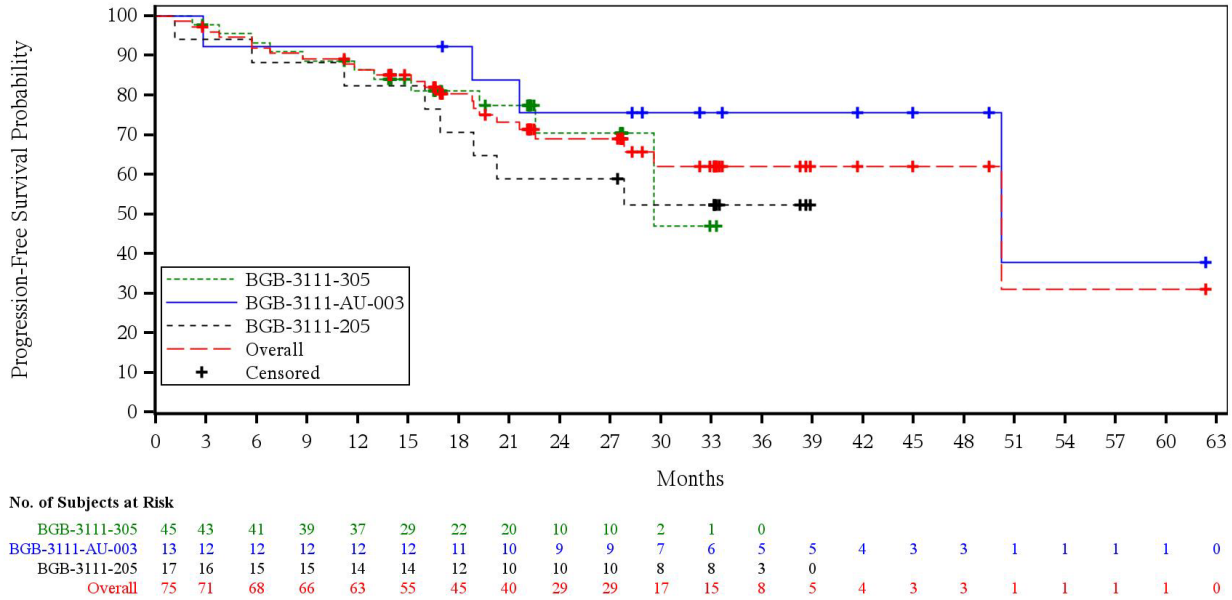
全 R/R 患者の中で del(17p)を有する被験者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー解析を Figure 26 に示す。

Table 49: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 45)	**Ibrutinib Arm B (N = 50)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 13)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 17)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 75)**
Progression-Free Survival					
Events, n (%)	11 (24.4)	15 (30.0)	4 (30.8)	8 (47.1)	23 (30.7)
Progressive Disease	8 (17.8)	7 (14.0)	4 (30.8)	6 (35.3)	18 (24.0)
Death	3 (6.7)	8 (16.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	5 (6.7)
Censored, n (%)	34 (75.6)	35 (70.0)	9 (69.2)	9 (52.9)	52 (69.3)
No documented PD/death	34 (75.6)	30 (60.0)	7 (53.8)	8 (47.1)	49 (65.3)
No baseline/post-baseline assessment	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD/death after consecutive missed disease assessments	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
No documented PD/death: discontinued from study	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (7.7)	1 (5.9)	2 (2.7)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	22.1 (16.6, 22.3)	17.6 (13.9, 22.2)	41.7 (28.3, 49.5)	33.3 (27.4, 38.6)	27.6 (22.2, 28.9)
(Min, Max)	(2.2, 33.3)	(0.0, 28.1)	(2.8, 62.4)	(1.1, 38.9)	(1.1, 62.4)
Progression-Free Survival (Months) [b]					
Median (95% CI)	29.6 (22.5, NE)	NR (22.2, NE)	50.2 (18.8, NE)	NR (16.0, NE)	50.2 (29.6, NE)
Q1 (95% CI)	22.5 (8.7, NE)	11.2 (6.2, 22.6)	50.2 (2.8, NE)	16.9 (1.1, 27.8)	19.2 (13.0, 29.6)
Q3 (95% CI)	NR (29.6, NE)	NR (NE, NE)	NR (50.2, NE)	NR (NE, NE)	NR (50.2, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	93.2 (80.5, 97.8)	91.6 (79.2, 96.8)	92.3 (56.6, 98.9)	88.2 (60.6, 96.9)	91.9 (82.9, 96.3)
12 Months	86.3 (72.1, 93.6)	74.1 (58.9, 84.4)	92.3 (56.6, 98.9)	82.4 (54.7, 93.9)	86.5 (76.3, 92.5)
18 Months	81.1 (65.6, 90.1)	71.5 (56.0, 82.4)	92.3 (56.6, 98.9)	70.6 (43.1, 86.6)	80.3 (69.0, 87.9)
24 Months	70.4 (48.5, 84.4)	56.2 (32.0, 74.7)	75.5 (41.6, 91.4)	58.8 (32.5, 77.8)	68.9 (55.6, 79.0)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	75.5 (41.6, 91.4)	52.3 (26.8, 72.7)	62.0 (46.6, 74.2)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached; PD, progressive disease.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 26: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted].rtf

3.3.1.4. 治験責任医師が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の無増悪生存期間

BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与された del(17p)又は TP53 を有する被験者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.7.2.12 に示す。

ザヌブルチニブを投与された del(17p)又は TP53 を有する全 R/R CLL/SLL 患者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー推定値を Table 50 に示す。

del(17p)又は TP53 を有する R/R CL/SLL 患者の無増悪生存期間、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-205 試験、及び R/R 全体の被験者

独立評価による報告と同様に、BGB-3111-305 試験の del(17p)又は TP53 を有する R/R 患者の中では、イブルチニブを投与した被験者（33.3%）と比較して、ザヌブルチニブを投与した被験者（24.0%）の方が事象の発生率が低かった。BGB-3111-AU-003 試験では 36.8%、BGB-3111-205 試験では 36.4%の被験者で事象が認められたが、BGB-3111-305 試験（中央値は最大 22.1 カ月）と比較して長い期間のフォローアップ（中央値はそれぞれ 34.3 及び 33.1 カ月）が行われた。

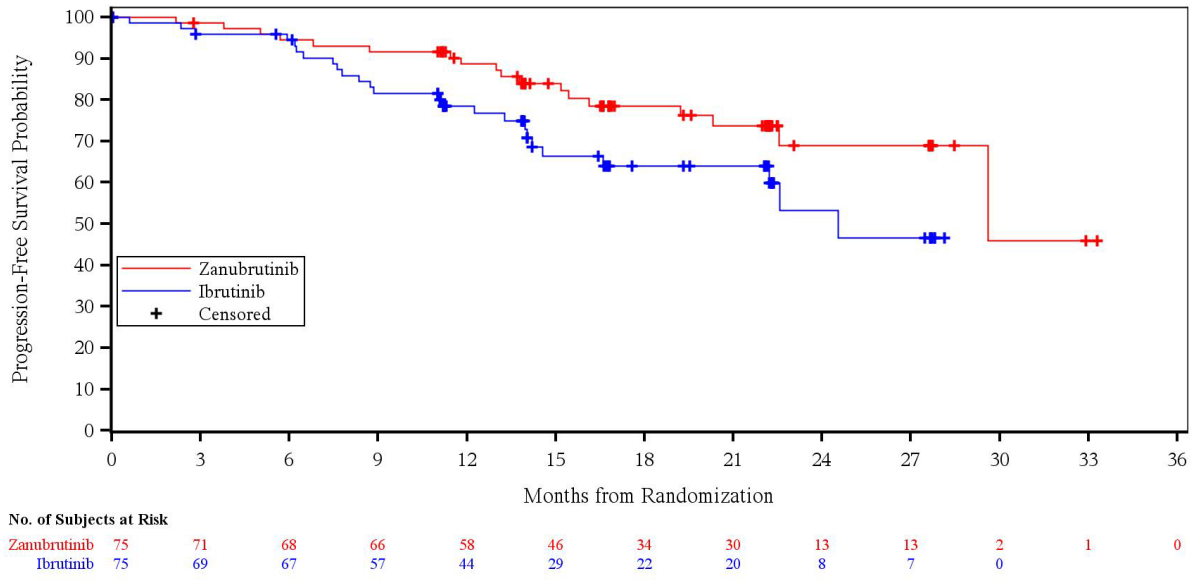
BGB-3111-305 試験の PFS の中央値は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 29.6 カ月、イブルチニブを投与した被験者で 24.5 カ月であった。PFS の中央値は、BGB-3111-205 試験では到達しておらず、BGB-3111-AU-003 試験では 50.2 カ月であった。

R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.3%及び 70.8%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.7%、イブルチニブを投与した被験者で 78.6%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.9%、76.2%、及び 76.2%であった。BGB-3111-205 試験には高リスク被験者が含まれており、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 86.4%及び 68.2%であった。これらのデータから、数年にもわたるフォローアップにおいて、ザヌブルチニブ投与によって PFS の数値が高いことが示されている。

del(17p)又は TP53 を有する BGB-3111-305 試験の被験者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー解析を Figure 27 に示す。

全 R/R 患者の中で del(17p)又は TP53 を有する被験者について、治験責任医師が評価した PFS のカプラン・マイヤー解析を Figure 28 に示す。

Figure 27: del(17p)又は TP53 を有する被験者に関する、治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（新しい抗癌治療により打ち切り）（BGB-3111-305 試験）



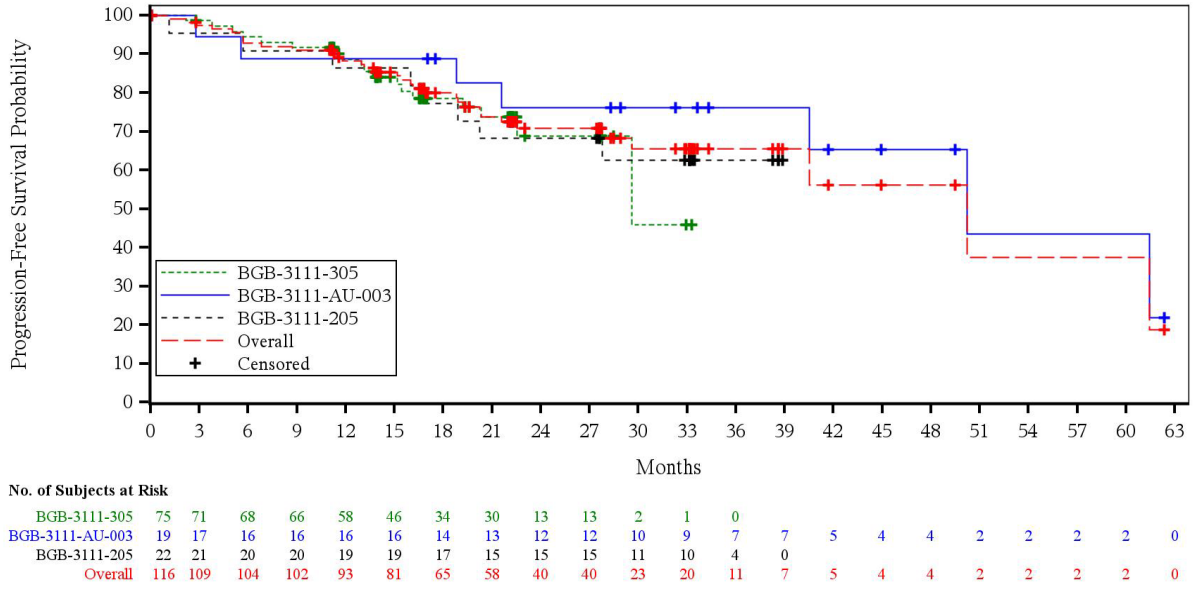
Source: Figure 14.2.1.2.2.8 of the BGB-3111-305 Clinical Study Report
Data cutoff: 01DEC2021. Data extraction: [redacted]20[redacted].

Table 50: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間の解析（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 75)	**Ibrutinib Arm B (N = 75)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 19)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 22)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 116)**
Progression-Free Survival					
Events, n (%)	18 (24.0)	25 (33.3)	7 (36.8)	8 (36.4)	33 (28.4)
Progressive Disease	10 (13.3)	15 (20.0)	6 (31.6)	6 (27.3)	22 (19.0)
Death	8 (10.7)	10 (13.3)	1 (5.3)	2 (9.1)	11 (9.5)
Censored, n (%)	57 (76.0)	50 (66.7)	12 (63.2)	14 (63.6)	83 (71.6)
No documented PD/death	55 (73.3)	44 (58.7)	9 (47.4)	13 (59.1)	77 (66.4)
No baseline/post-baseline assessment	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (2.6)
PD/death after consecutive missed disease assessments	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
No documented PD/death: discontinued from study	0 (0.0)	4 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (1.7)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	22.1 (16.8, 22.2)	16.8 (14.0, 22.1)	34.3 (28.3, 49.5)	33.1 (27.6, 38.3)	22.5 (22.2, 27.7)
(Min, Max)	(0.0, 33.3)	(0.0, 28.1)	(0.0, 62.4)	(1.1, 38.9)	(0.0, 62.4)
Progression-Free Survival (Months) [b]					
Median (95% CI)	29.6 (29.6, NE)	24.5 (16.6, NE)	50.2 (21.6, NE)	NR (18.9, NE)	50.2 (40.5, NE)
Q1 (95% CI)	20.3 (13.1, NE)	14.0 (8.3, 22.2)	40.5 (2.8, 61.4)	18.9 (1.1, NE)	20.3 (15.4, 40.5)
Q3 (95% CI)	NR (29.6, NE)	NR (NE, NE)	61.4 (50.2, NE)	NR (NE, NE)	61.4 (50.2, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	94.5 (85.9, 97.9)	94.5 (86.0, 97.9)	88.9 (62.4, 97.1)	90.9 (68.3, 97.6)	92.9 (86.3, 96.4)
12 Months	88.7 (78.6, 94.2)	78.6 (67.0, 86.5)	88.9 (62.4, 97.1)	86.4 (63.4, 95.4)	88.3 (80.6, 93.0)
18 Months	78.6 (66.3, 86.8)	64.0 (49.9, 75.0)	88.9 (62.4, 97.1)	77.3 (53.7, 89.8)	80.0 (71.0, 86.5)
24 Months	68.9 (52.3, 80.7)	53.3 (34.6, 68.9)	76.2 (48.1, 90.4)	68.2 (44.6, 83.4)	70.8 (60.2, 79.1)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	76.2 (48.1, 90.4)	62.5 (38.5, 79.3)	65.4 (52.9, 75.4)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached; PD, progressive disease.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 28: 治験責任医師の評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted] rtf

3.3.2. 部分集団の奏効期間

3.3.2.1. 独立評価委員会が評価した del(17p)を有する被験者の奏効期間

del(17p)のリスク特性を持つ被験者において、深く持続的な奏効が見られた。

IRC により評価された BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者の奏効期間の要約は、Section 3.2.3.1、Table 44 に示した。

BGB-3111-305 試験の del(17p)を有する被験者について、IRC が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.7 に示す。

del(17p)を有する被験者の奏効期間、BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験の del(17p)を有するレスポンダーで事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（15.4%）の方がイブルチニブを投与した被験者（25.0%）よりも大幅に低かった。

奏効期間の中央値は、ザヌブルチニブ群では到達しておらず、イブルチニブ群では 19.4 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は 14.2 カ月（ザヌブルチニブ）及び 13.8 カ月（イブルチニブ）であった。

12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 87.2%、イブルチニブを投与した被験者で 83.6%であった。

3.3.2.2. 独立評価委員会が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効期間

del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効は、試験全体で持続的であった。

BGB-3111-305 試験では、del(17p)又は TP53 のいずれかを有する被験者の治療困難なサブグループを含むすべての解析対象サブグループにおいて、治験責任医師の評価及び IRC による高い全奏効率がザヌブルチニブ群で認められた（BGB-3111-305 CSR Section 11.4.1.1 及び Section 11.4.1.2）。

BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与された del(17p)又は TP53 を有する被験者について、IRC が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.11 に示す。

del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効期間、BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験の del(17p)又は TP53 を有するレスポンダーでは、ザヌブルチニブを投与した被験者の 16.4%及びイブルチニブを投与した被験者の 22.4%で事象が認められた。

奏効期間の中央値は、ザヌブルチニブ群では到達しておらず、イブルチニブ群では 19.4 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は、16.5 カ月（ザヌブルチニブ）及び 10.8 カ月（イブルチニブ）であった。

12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.5%、イブルチニブを投与した被験者で 87.0%であった。

3.3.2.3. 治験責任医師が評価した del(17p)を有する被験者の奏効期間

治験責任医師により評価された奏効期間は、BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者については Section 3.2.3.2、Table 45 に示されており、全 R/R CLL/SLL 患者については Table 46 に示されている。

BGB-3111-305 試験の del(17p)を有する被験者について、治験責任医師が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.8 に示す。

ザヌブルチニブを投与された del(17p)を有する R/R CLL/SLL 患者について、治験責任医師が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を Table 51 に示す。

del(17p) を有する R/R CLL/SLL 患者の奏効期間、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-205 試験、及び R/R 全体の被験者

BGB-3111-305 試験で事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（15.4%）の方がイブルチニブを投与した被験者（17.9%）よりも低かった。フォローアップ期間がより長いことと一致するように、BGB-3111-AU-003 試験では 27.3%の被験者で事象が認められ、BGB-3111-205 試験では 40.0%の被験者で事象が認められた。

投与群にわたって、奏効期間の中央値には到達していないか、事象が発生するリスクのある被験者が少ない時期であった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与した被験者では 16.7 カ月、イブルチニブを投与した被験者では 13.8 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 31.3 カ月、BGB-3111-205 試験で 27.6 カ月であった。

R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.2%及び 70.7%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月間の事象無発生率はザヌブルチニブを投与した被験者で 88.0%、イブルチニブを投与した被験者で 85.2%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 90.9%、80.8%、及び 80.8%であった。BGB-3111-205 試験は大多数が高リスク被験者であり、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 86.7%及び 59.3%であった。

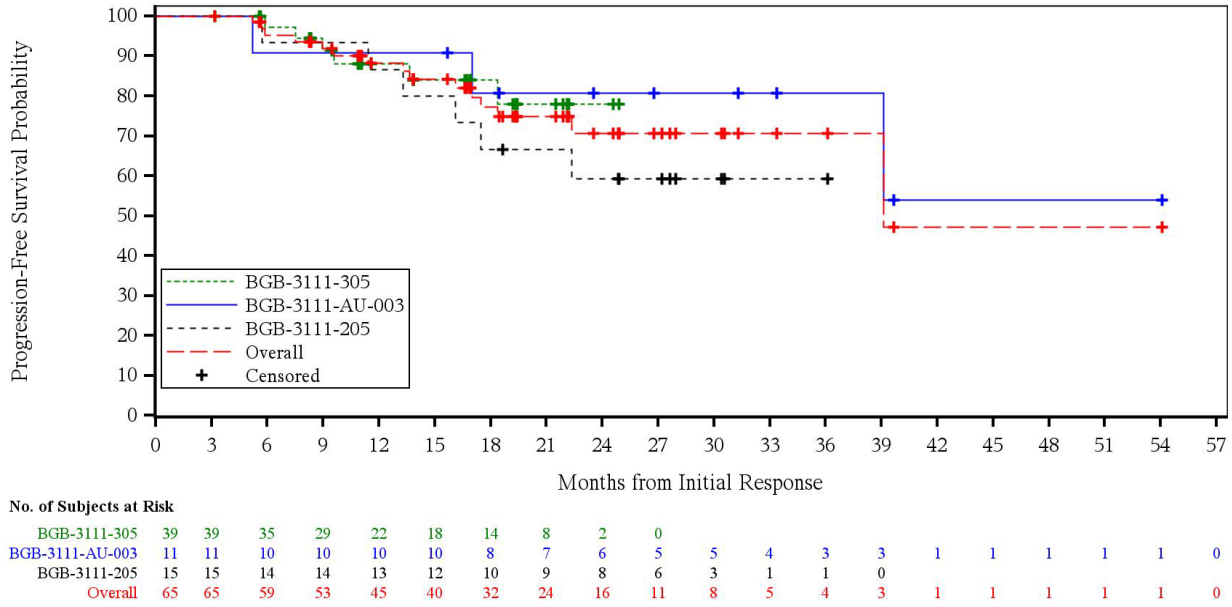
全 R/R 患者の中で del(17p)を有する被験者について、治験責任医師が評価した奏効期間（PR 以上）のカプラン・マイヤー解析を Figure 29 に示す。

Table 51: 治験責任医師の評価による奏効期間（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 45)	**Ibrutinib Arm B (N = 50)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 13)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 17)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 75)**
Duration of Response (Partial Response or Higher)					
Number of Responders	39	28	11	15	65
Events, n (%)	6 (15.4)	5 (17.9)	3 (27.3)	6 (40.0)	15 (23.1)
Censored, n (%)	33 (84.6)	23 (82.1)	8 (72.7)	9 (60.0)	50 (76.9)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	16.7 (11.1, 19.4)	13.8 (6.2, 19.3)	31.3 (15.7, 39.7)	27.6 (18.6, 30.6)	19.4 (16.9, 22.2)
(Min, Max)	(3.2, 24.9)	(2.8, 24.9)	(5.2, 54.1)	(5.7, 36.1)	(3.2, 54.1)
Duration of Response (Months) [b]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (17.1, NE)	NR (17.0, NE)	NR (13.3, NE)	39.1 (39.1, NE)
Q1 (95% CI)	NR (9.6, NE)	17.1 (5.6, NE)	39.1 (5.2, NE)	16.1 (5.7, NE)	18.4 (13.3, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (39.1, NE)	NR (NE, NE)	NR (39.1, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	97.2 (81.9, 99.6)	91.3 (69.5, 97.8)	90.9 (50.8, 98.7)	93.3 (61.3, 99.0)	95.2 (85.9, 98.4)
12 Months	88.0 (71.1, 95.4)	85.2 (60.2, 95.1)	90.9 (50.8, 98.7)	86.7 (56.4, 96.5)	88.2 (76.7, 94.2)
18 Months	84.0 (65.4, 93.1)	74.6 (41.7, 90.6)	80.8 (42.3, 94.9)	66.7 (37.5, 84.6)	77.3 (63.1, 86.6)
24 Months	78.0 (55.7, 90.0)	63.9 (30.2, 84.6)	80.8 (42.3, 94.9)	59.3 (30.7, 79.3)	70.7 (54.2, 82.2)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	80.8 (42.3, 94.9)	59.3 (30.7, 79.3)	70.7 (54.2, 82.2)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 29: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted] rtf

3.3.2.4. 治験責任医師が評価した del(17p)又は TP53 を有する被験者の奏効期間

全体として、del(17p)又は TP53 を有する被験者について治験責任医師が評価した奏効期間は、IRC による評価と同様であった。

BGB-3111-305 試験の del(17p)又は TP53 を有する被験者について、治験責任医師が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.12 に示す。

ザヌブルチニブを投与された del(17p)又は TP53 を有する R/R CLL/SLL 患者について、治験責任医師が評価した奏効期間のカプラン・マイヤー推定値を Table 52 に示す。

del(17p)又は TP53 を有する R/R CLL/SLL 患者の奏効期間、BGB-3111-305 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-205 試験、及び R/R 全体の被験者

BGB-3111-305 試験で事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（16.7%）の方がイブルチニブを投与した被験者（18.2%）よりも低かった。フォローアップ期間がより長いことと一致するように、BGB-3111-AU-003 試験では 33.3%の被験者で事象が認められ、BGB-3111-205 試験では 30.0%の被験者で事象が認められた。

投与群にわたって、奏効期間の中央値には到達していないか、事象が発生するリスクのある被験者が少ない時期であった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与した被験者では 16.6 カ月、イブルチニブを投与した被験者では 11.1 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 31.5 カ月、BGB-3111-205 試験で 27.2 カ月であった。

R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は高く、それぞれ 89.8%及び 74.3%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.8%、イブルチニブを投与した被験者で 88.1%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 93.3%、85.6%、及び 68.4%であった。BGB-3111-205 試験は大多数が高リスク被験者であり、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 90.0%及び 69.2%であった。

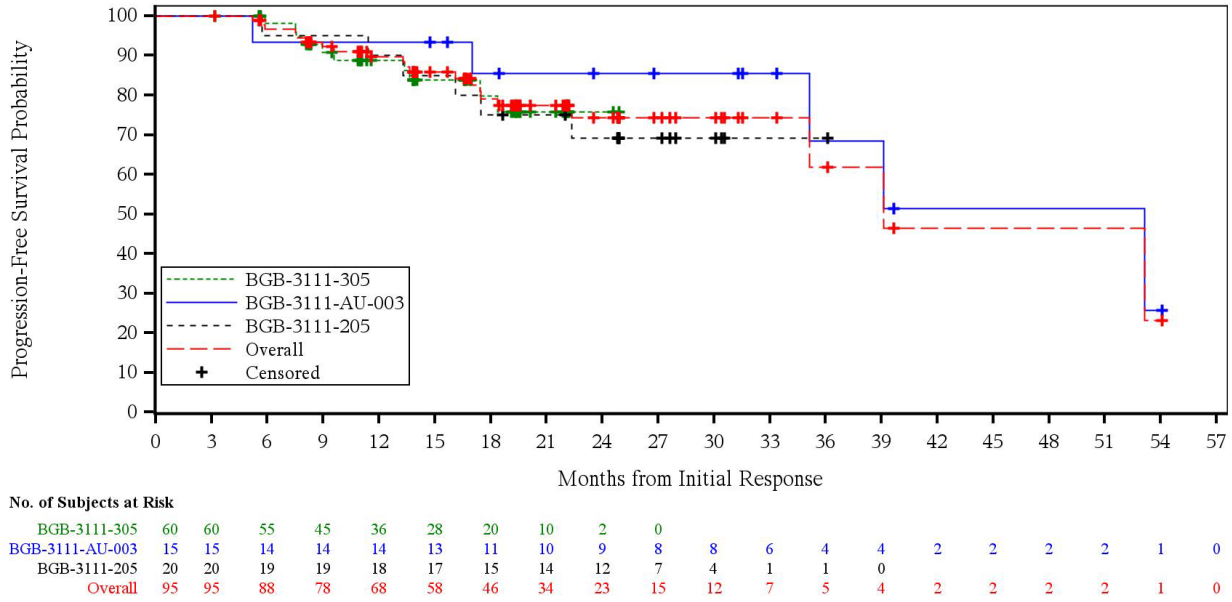
全 R/R 患者の中で del(17p)又は TP53 を有する被験者について、治験責任医師が評価した奏効期間（PR 以上）のカプラン・マイヤー解析を Figure 30 に示す。

Table 52: 治験責任医師の評価による奏効期間（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 75)	**Ibrutinib Arm B (N = 75)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 19)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 22)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 116)**
Duration of Response (Partial Response or Higher)					
Number of Responders	60	44	15	20	95
Events, n (%)	10 (16.7)	8 (18.2)	5 (33.3)	6 (30.0)	21 (22.1)
Censored, n (%)	50 (83.3)	36 (81.8)	10 (66.7)	14 (70.0)	74 (77.9)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	16.6 (13.8, 19.4)	11.1 (8.4, 16.4)	31.5 (18.4, NE)	27.2 (24.8, 30.1)	19.5 (16.9, 22.1)
(Min, Max)	(3.2, 24.9)	(2.8, 24.9)	(5.2, 54.1)	(5.7, 36.1)	(3.2, 54.1)
Duration of Response (Months) [b]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (17.1, NE)	53.1 (35.1, NE)	NR (17.5, NE)	39.1 (35.1, NE)
Q1 (95% CI)	NR (13.4, NE)	17.1 (8.4, NE)	35.1 (5.2, 53.1)	19.9 (5.7, NE)	22.3 (16.1, 39.1)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (39.1, NE)	NR (NE, NE)	53.1 (39.1, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	98.2 (88.0, 99.7)	94.7 (80.6, 98.7)	93.3 (61.3, 99.0)	95.0 (69.5, 99.3)	96.7 (90.2, 98.9)
12 Months	88.8 (76.6, 94.8)	88.1 (70.9, 95.4)	93.3 (61.3, 99.0)	90.0 (65.6, 97.4)	89.8 (81.2, 94.5)
18 Months	79.8 (63.7, 89.4)	69.3 (42.8, 85.3)	85.6 (53.3, 96.2)	75.0 (50.0, 88.7)	79.1 (67.9, 86.8)
24 Months	75.9 (58.1, 86.9)	61.6 (34.3, 80.3)	85.6 (53.3, 96.2)	69.2 (43.8, 84.9)	74.3 (61.2, 83.6)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	68.4 (25.2, 90.1)	69.2 (43.8, 84.9)	61.9 (34.1, 80.8)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles of duration of response were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 30: 治験責任医師の評価による奏効期間（部分奏効以上）のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted].rtf

3.3.3. 部分集団の全生存期間

全生存期間は、BGB-3111-111 試験（TN のみ）、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験の被験者については Section 3.2.3、Table 47 に示されており、全 R/R CLL/SLL 患者については Table 48 に示されている。

3.3.3.1. del(17p)を有する被験者の全生存期間

ザヌブルチニブを投与された del(17p)を有する R/R CLL/SLL 患者について、全生存期間のカプラン・マイヤー解析を Table 53 及び Figure 31 に示す。

BGB-3111-305 試験で事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（11.1%）の方がイブルチニブを投与した被験者（22.0%）よりも大幅に低かった。BGB-3111-AU-003 試験では 15.4%の被験者で事象が認められ、BGB-3111-205 試験では 17.6%の被験者で事象が認められた。

投与群全体では、全生存期間の中央値に到達していなかった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与した被験者では 24.0 カ月、イブルチニブを投与した被験者では 20.6 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 44.5 カ月、BGB-3111-205 試験で 37.4 カ月であった。

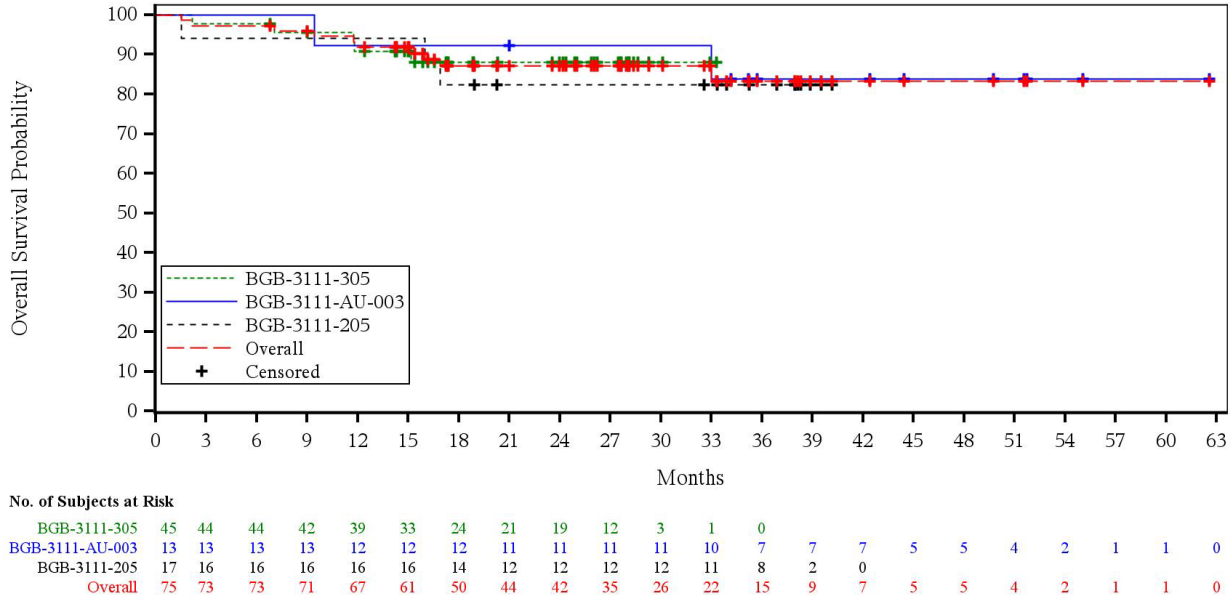
R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 91.9%及び 87.1%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月間の事象無発生率はザヌブルチニブを投与した被験者で 90.8%、イブルチニブを投与した被験者で 84.0%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 92.3%、92.3%、及び 83.9%であった。BGB-3111-205 試験は大多数が高リスク被験者であり、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 94.1%、82.4%、及び 82.4%であった。

Table 53: 全生存期間の解析（del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 45)	**Ibrutinib Arm B (N = 50)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 13)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 17)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 75)**
Overall Survival					
Events, n (%)	5 (11.1)	11 (22.0)	2 (15.4)	3 (17.6)	10 (13.3)
Censored, n (%)	40 (88.9)	39 (78.0)	11 (84.6)	14 (82.4)	65 (86.7)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	24.0 (17.2, 25.9)	20.6 (16.8, 25.3)	44.5 (34.2, 51.7)	37.4 (32.6, 38.3)	27.6 (24.4, 30.1)
(Min, Max)	(2.2, 33.3)	(0.6, 30.9)	(9.4, 62.6)	(1.5, 40.1)	(1.5, 62.6)
Overall Survival (Months) [b]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (33.0, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	97.8 (85.3, 99.7)	94.0 (82.5, 98.0)	100.0 (100.0, 100.0)	94.1 (65.0, 99.1)	97.3 (89.8, 99.3)
12 Months	90.8 (77.4, 96.5)	84.0 (70.5, 91.7)	92.3 (56.6, 98.9)	94.1 (65.0, 99.1)	91.9 (82.8, 96.3)
18 Months	88.0 (73.4, 94.9)	82.0 (68.2, 90.2)	92.3 (56.6, 98.9)	82.4 (54.7, 93.9)	87.1 (76.6, 93.1)
24 Months	88.0 (73.4, 94.9)	73.9 (56.2, 85.3)	92.3 (56.6, 98.9)	82.4 (54.7, 93.9)	87.1 (76.6, 93.1)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	83.9 (49.4, 95.7)	82.4 (54.7, 93.9)	83.3 (69.5, 91.3)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 31: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



No. of Subjects at Risk

BGB-3111-305	45	44	44	42	39	33	24	21	19	12	3	1	0								
BGB-3111-AU-003	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	11	10	7	7	7	5	5	4	2	1	1	0
BGB-3111-205	17	16	16	16	16	16	14	12	12	12	12	11	8	2	0							
Overall	75	73	73	71	67	61	50	44	42	35	26	22	15	9	7	5	5	4	2	1	1	0

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted] rtf

3.3.3.2. del(17p)又は TP53 を有する被験者の全生存期間

ザヌブルチニブを投与された del(17p)又は TP53 を有する R/R CLL/SLL 患者について、全生存期間のカプラン・マイヤー解析を Table 54 及び Figure 32 に示す。

del(17p)を有する被験者と同様に、BGB-3111-305 試験で事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（14.7%）の方がイブルチニブを投与した被験者（21.3%）よりも大幅に低かった。BGB-3111-AU-003 試験では 21.1%の被験者で事象が認められ、BGB-3111-205 試験では 13.6%の被験者で事象が認められた。

投与群全体では、全生存期間の中央値に到達していなかった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験でザヌブルチニブを投与した被験者では 24.0 カ月、イブルチニブを投与した被験者では 20.6 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 42.4 カ月、BGB-3111-205 試験で 35.7 カ月であった。

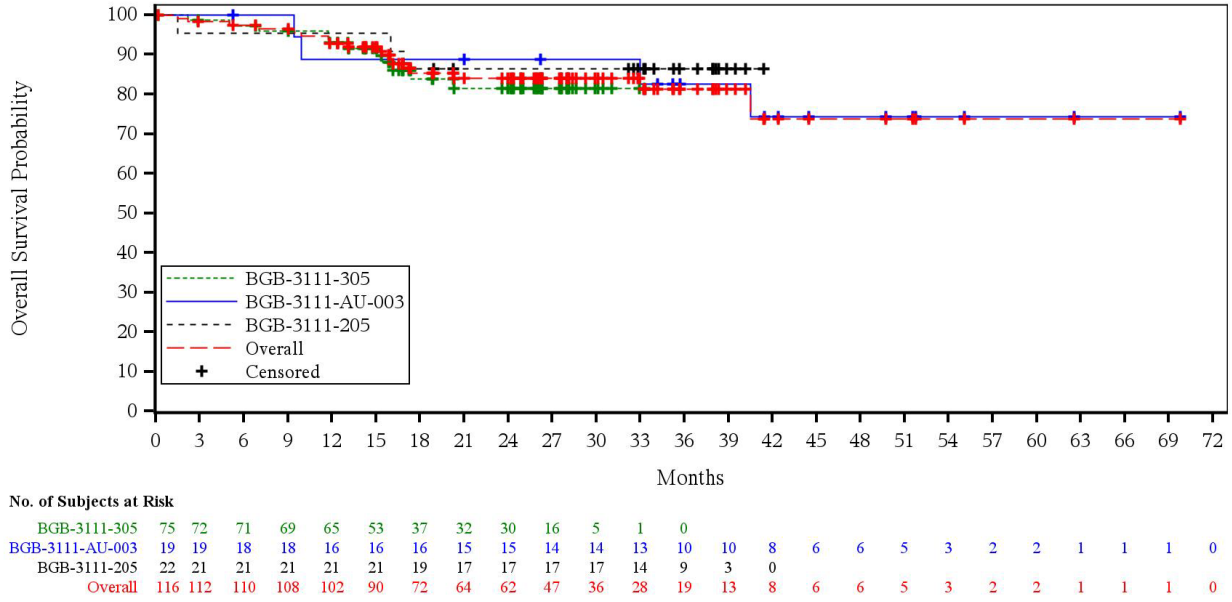
R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 92.9%及び 84.1%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 93.1%、イブルチニブを投与した被験者で 88.0%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.9%、88.9%、及び 82.5%であった。BGB-3111-205 試験は大多数が高リスク被験者であり、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 95.5%、86.4%、及び 86.4%であった。

Table 54: 全生存期間の解析（del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）

	BGB-3111-305				
	Zanubrutinib Arm A (N = 75)	**Ibrutinib Arm B (N = 75)**	**BGB-3111-AU-003 Zanubrutinib (N = 19)**	**BGB-3111-205 Zanubrutinib (N = 22)**	**R/R CLL/SLL Zanubrutinib (N = 116)**
Overall Survival					
Events, n (%)	11 (14.7)	16 (21.3)	4 (21.1)	3 (13.6)	18 (15.5)
Censored, n (%)	64 (85.3)	59 (78.7)	15 (78.9)	19 (86.4)	98 (84.5)
Follow-up Time (Months)					
Median (95% CI) [a]	24.0 (17.2, 25.8)	20.6 (16.8, 24.5)	42.4 (34.2, 51.7)	35.7 (32.9, 38.1)	26.3 (24.8, 28.4)
(Min, Max)	(0.1, 33.3)	(0.6, 30.9)	(5.3, 69.8)	(1.5, 41.4)	(0.1, 69.8)
Overall Survival (Months) [b]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (40.5, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) [c]					
6 Months	97.3 (89.6, 99.3)	96.0 (88.1, 98.7)	100.0 (100.0, 100.0)	95.5 (71.9, 99.3)	97.4 (92.1, 99.1)
12 Months	93.1 (84.1, 97.1)	88.0 (78.2, 93.6)	88.9 (62.4, 97.1)	95.5 (71.9, 99.3)	92.9 (86.3, 96.4)
18 Months	83.9 (71.7, 91.1)	82.5 (70.9, 89.8)	88.9 (62.4, 97.1)	86.4 (63.4, 95.4)	85.4 (76.9, 91.0)
24 Months	81.4 (68.4, 89.5)	74.3 (59.8, 84.3)	88.9 (62.4, 97.1)	86.4 (63.4, 95.4)	84.1 (75.3, 90.0)
36 Months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	82.5 (54.9, 94.0)	86.4 (63.4, 95.4)	81.2 (70.3, 88.5)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).
Abbreviations: CI, confidence interval, NE, not estimable; NR, not reached.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians of overall survival were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

Figure 32: 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線（ザヌブルチニブ群の del[17p]又は TP53 遺伝子変異の R/R CLL/SLL 患者）（Intent-to-Treat/有効性解析対象集団）



No. of Subjects at Risk

BGB-3111-305	75	72	71	69	65	53	37	32	30	16	5	1	0										
BGB-3111-AU-003	19	19	18	18	16	16	16	15	15	14	14	13	10	10	8	6	6	5	3	2	2	1	1	1	0
BGB-3111-205	22	21	21	21	21	21	19	17	17	17	17	14	9	3	0										
Overall	116	112	110	108	102	90	72	64	62	47	36	28	19	13	8	6	6	5	3	2	2	1	1	1	0

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 01DEC2021(305).

[redacted] rtf

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用量の推奨事項を裏付ける母集団 PK 及び曝露-反応解析に関する説明は、Module 2.7.2 に示されている。

4.1. 末梢血単核細胞における BTK 占有率

4.1.1. BGB-3111-AU-003 試験

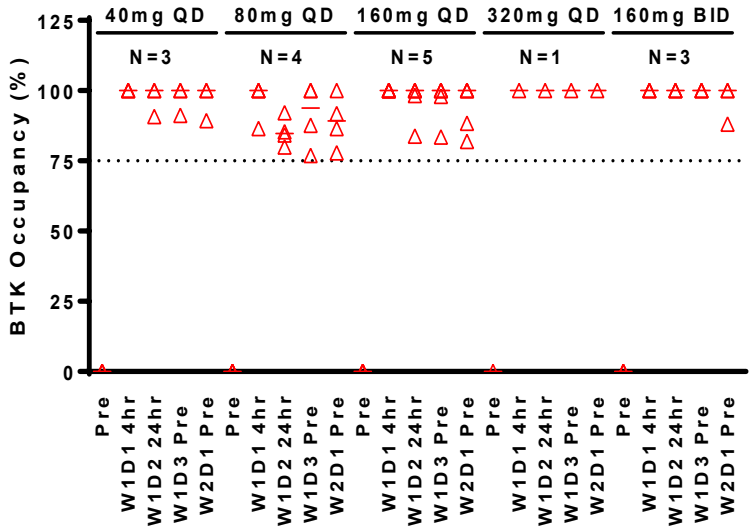
BGB-3111-AU-003 試験では、B 細胞性腫瘍の患者を対象に、ザヌブルチニブ 40 mg～320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の用量で、標的結合の指標として末梢血単核細胞（PBMC）におけるザヌブルチニブによる BTK 占有率を評価した。

BGB-3111-AU-003 試験の B 細胞性腫瘍患者 43 例（パート 1 で 16 例、パート 2 で 27 例）において、PBMC 中の BTK 占有率が評価可能であった（注：これらの患者の一部は CLL/SLL 以外の B 細胞性腫瘍を有した）。

パート 1 では、ザヌブルチニブを 40 mg 1 日 1 回以上の用量で投与した被験者から得たすべての検体で、BTK 占有率は 75%を超えていた（Figure 33）。Week 2 Day 1（投与前）までの各時点の BTK 占有率中央値は、80 mg 1 日 1 回投与を除くすべての用量でほぼ 100%であった。80 mg 1 日 1 回投与での BTK 占有率中央値は、すべての投与後時点で 80%を超えていた。全体として、これらの結果から、検討を行った用量範囲（40～320 mg）にわたる PBMC での完全な BTK 占有率が示された。

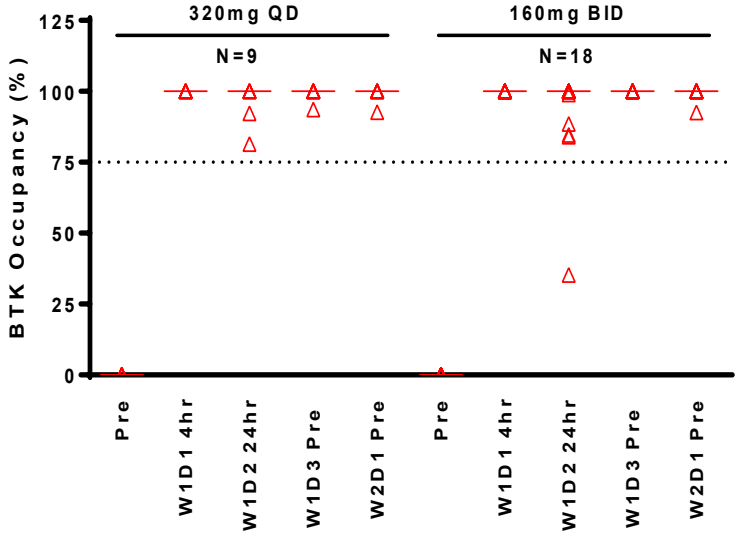
パート 2 では、320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回投与した被験者から追加の PBMC 検体を採取し、1 日 1 回投与か 1 日 2 回投与かに応じた BTK 占有率の特性を更に明らかにした。結果から、被験者 2 例（1 例は 320 mg 1 日 1 回投与、1 例は 160 mg 1 日 2 回投与）の検体を除いて、評価を行ったほぼすべての検体で BTK 占有率は 80%を超えることが示された。Week 2 Day 1 までの各時点の BTK 占有率中央値は、投与スケジュールにかかわらずほぼ 100%であった（Figure 34）。

Figure 33: 末梢血単核細胞における BTK 占有率（パート 1）、BGB-3111-AU-003 試験



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

Figure 34: 末梢血単核細胞における BTK 占有率（パート 2）、BGB-3111-AU-003 試験

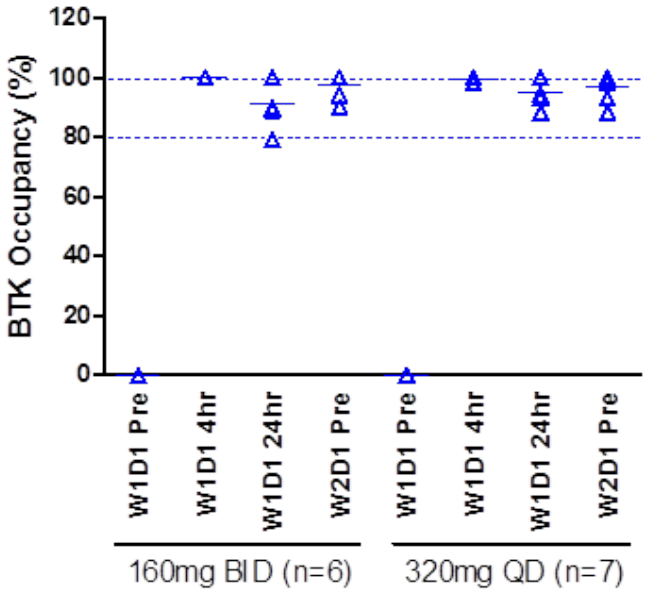


Source: Figure 7.4.2 of the BGB-3111-AU-003-PD-01 Report.
Note: Median values are shown as lines through the individual triangles.
Abbreviations: BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; hr, hour(s); N, number of patients; Pre, predose; QD, once daily; W1D1, Week 1 Day 1; W1D2, Week 1 Day 2; W1D3,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

4.1.2. BGB-3111-1002 試験

BGB-3111-1002 試験は、中国の B 細胞性腫瘍患者を対象に、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を調査するためにデザインされた第 1 相試験であった。ザヌブルチニブの薬力学は、160 mg 1 日 2 回投与及び 320 mg 1 日 1 回投与により評価した。本試験のパート 1 に登録された被験者全 21 例から薬力学データを収集した。PBMC は、Week 1 の Day 1 及び Day 2 並びに Week 2 の Day 1 に採取した。被験者 13 例の PBMC 検体において BTK 占有率が評価可能であった。単回投与後と複数回投与後のいずれも、被験者において定常状態のトラフ血漿中濃度で PBMC での 80%を超える BTK 占有率が達成された（Figure 35）。

Figure 35: B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブの 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与を単回及び複数回行ったときの PBMC 検体における BTK 占有率、BGB-3111-1002 試験



Source: Figure 8 of the BGB-3111-1002 Clinical Study Report.
Abbreviations: BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; hr, hour; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; Pre, pre-dose; QD, once daily; W1D1, Week 1 Day 1; W2D1, Week 2 Day 1.

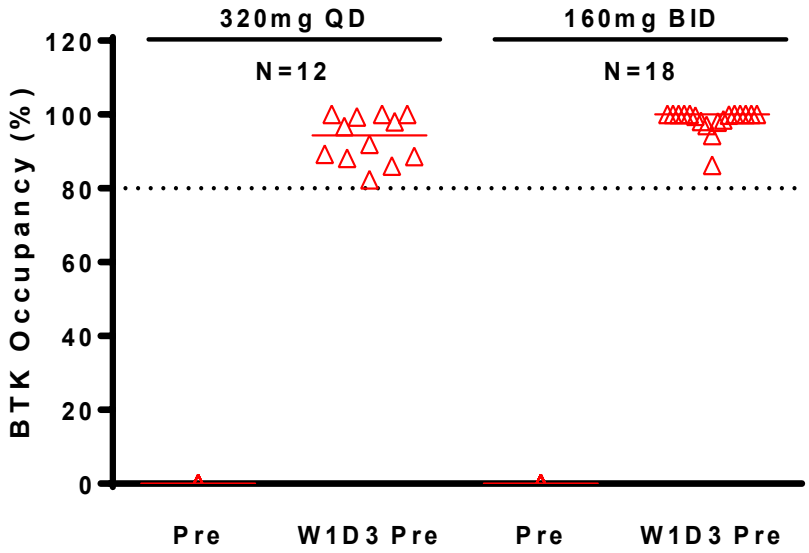
4.2. リンパ節における BTK 占有率

BGB-3111-AU-003 試験では、B 細胞性腫瘍患者を対象に、ザヌブルチニブの 320 mg 1 日 1 回投与及び 160 mg 1 日 2 回投与を行い、Week 1 Day 1 投与前と Week 1 Day 3 投与前のリンパ節検体をペアで採取して、リンパ節におけるザヌブルチニブによる BTK 占有率を評価した。リンパ節組織における BTK 占有率は、パート 2 の被験者 30 例から得たペア生検検体で評価した。

評価を行ったすべての検体において、リンパ節での BTK 占有率は 80%を超えていた。BTK 占有率中央値は、320 mg 1 日 1 回群（N = 12）では 94%に達し、160 mg 1 日 2 回群（N = 18）では 100%であった（p = 0.0189、Mann Whitney 正確確率検定）（Figure 36）。

占有率が 90%を超えた被験者の割合は、160 mg 1 日 2 回群で 94%であったのに対し、320 mg 1 日 1 回群では 58%であった（p = 0.026、Fisher の正確確率検定）。被験薬の 1 日 2 回投与又は 1 日 1 回投与に伴い、定常状態トラフ血漿中濃度でリンパ節組織において一貫した持続的な BTK 占有率が認められたことから、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験における 160 mg 1 日 2 回の更なる評価が支持された。

Figure 36: リンパ節における BTK 占有率、BGB-3111-AU-003 試験



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

4.3. 推奨用量の選択

CLL/SLL 患者で提案される用量レジメンは、総 1 日用量で 320 mg である（160 mg を 1 日 2 回投与が提案される）。これは、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験で得られた安全性、有効性、PK、及び薬力学（BTK 占有率データ）の結果を総合的に判断したものである。

BGB-3111-AU-003 試験の 40 mg、80 mg、160 mg、及び 320 mg を 1 日 1 回若しくは 160 mg を 1 日 2 回の各用量レジメンにおいて、最大耐用量には達しておらず、試験の用量漸増部分において用量制限毒性は認められなかった。更に、すべての用量において、被験者の末梢血単核細胞（PBMC）における BTK のほぼ完全な占有が達成された。リンパ節組織における BTK 占有率は、160 mg を 1 日 2 回投与及び 320 mg を 1 日 1 回投与で評価された。160 mg を 1 日 2 回投与では、定常状態での BTK 占有率の中央値として 100%が認められ、320 mg を 1 日 1 回の投与群では 94%であった。標的組織での阻害効果を最大にするため、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305

試験、並びに進行中の第 2/3 相試験では、160 mg を 1 日 2 回投与した。BGB-3111-111 試験（Section 2.2.4 を参照）、並びに第 3 相試験である BGB-3111-304 試験（Section 2.3.5 を参照）及び BGB-3111-305 試験（Section 2.4.5）の結果は、CLL/SLL 患者における有効性の主要なエビデンスとなり、160 mg を 1 日 2 回というザヌブルチニブの提案用量を支持するものであった。

BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験で示された結果に加え、現在では 160 mg 1 日 2 回投与及び 320 mg 1 日 1 回投与の広範な経験があり、いずれのスケジュールでも、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が悪化することはなく、高い活性が示されている。BGB-3111-AU-003 試験では、全奏効率は 160 mg を 1 日 2 回投与した被験者と 320 mg を 1 日 1 回投与した被験者とで同程度であった（93.8%及び 100%）。CR 率は、320 mg を 1 日 1 回投与で 22.5 %（9/40）、160 mg を 1 日 2 回投与で 13.6%（11/81）であった（Tam et al 2021）。CLL/SLL 患者の中で、320 mg を 1 日 1 回投与した被験者数（N = 40）は、160 mg を 1 日 2 回投与した被験者数（N = 83）と比較して限られているが、薬物動態、薬力学、安全性、有効性、及び曝露-反応解析などのデータ全体から、CLL/SLL 患者に対する 320 mg という総 1 日用量の推奨事項が支持されることが示された。様々な B 細胞性腫瘍（CLL/SLL、MCL、WM、辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫など）を有する被験者において、40 mg から 320 mg までのすべての試験用量で、客観的な奏効が認められた。また、MCL 患者及び WM 患者において、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与のレジメンで数値的に同等の全奏効率が認められている（Tam et al 2021）。更に、BGB-3111-AU-003 試験の安全性集団において、2 つのレジメン間で有害事象に顕著な差は認められなかった。

CLL/SLL 患者に対して 160 mg を 1 日 2 回投与するレジメンに加え、320 mg を 1 日 1 回投与するレジメンも他のデータによって支持されている。320 mg を 1 日 1 回投与では、PBMC 及びリンパ節組織において持続的かつ強い BTK 阻害も認められた（それぞれ Section 4.1 及び Section 4.2 を参照）。同じ総 1 日用量（320 mg）で線形の PK のため、320 mg を 1 日 1 回投与するスケジュールと 160 mg を 1 日 2 回投与するスケジュールの間で同様の曝露量／AUC が達成される。曝露-反応解析の結果、PK 曝露量［AUC_{0-24}、最高血漿中濃度（C_{max}）、又は最低血漿中濃度（C_{min}）］と安全性評価項目（注目すべき有害事象）の間には、明らかな曝露-反応関係が認められなかった。ザヌブルチニブ曝露量と血球減少症、感染症、出血などの有害事象との間には、有意な関連性は認められなかった。

更に、CLL/SLL 患者（Module 2.7.2 及び BGB-3111-CP-011 Report）における曝露-反応解析では、効果（ORR）が C_{max} 又は C_{min} による有意な影響を受けないことから、総 1 日用量及び対応する AUC が 160 mg 1 日 2 回投与と同等である 320 mg 1 日 1 回投与で、160 mg 1 日 2 回投与と同様の ORR が期待されることが示された。

日本のみで実施された BGB-3111-111 試験でも、ザヌブルチニブは総 1 日用量 320 mg（160 mg 1 日 2 回）で投与され、日本人母集団と日本人以外の母集団の間で、既知の又は新たに特定された PK の差は認められなかった。PK に差が認められなかったことから、日本人 CLL/SLL 患者における総

1 日用量 320 mg の有効性及び安全性データは、海外試験で認められたデータを用いて外挿することができる。

ここに要約したデータは全体としてなお、CLL/SLL 患者に対する予定用量である総 1 日用量 320 mg（160 mg を 1 日 2 回投与、又は 320 mg を 1 日 1 回投与）を支持している。これは、PBMC 及び標的組織における一貫かつ持続的な BTK 占有率、CLL/SLL 患者における高い全奏効率、良好な安全性及び忍容性プロファイルに基づいている。しかしながら、日本人患者における 320 mg 1 日 1 回投与レジメンの安全性データは限られていることを考慮し、日本人 CLL/SLL 患者における申請用法・用量（案）は 160 mg1 日 2 回投与（患者の状態により適宜減量）とする。

5. 効果の持続、耐薬性

癌を対象とした試験における有効性の持続性は、時間経過に伴う作用の変化を示すことで実証されるが、通常はカプラン・マイヤー曲線によるグラフ表示が最適である（EU Guideline EMA/CHMP/205/95 Rev.6）。

本概要に含まれるすべての試験では、事象までの時間に関する評価項目の推定値を、カプラン・マイヤー分布を用いて評価した。また、全生存期間のほか、2 つの検証的試験については IRC が評価した奏効期間及び PFS が含まれ、すべての試験について治験責任医師が評価した奏効期間及び PFS が含まれる。これらのカプラン・マイヤー分布は、未治療及び R/R の CLL/SLL 患者におけるザヌブルチニブの作用の持続性を裏付ける目的で示されている。治療後は、被験者に対して疾患状態及び生存率に関するフォローアップが行われる。

5.1. 無増悪生存期間

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験、及び R/R CLL/SLL 統合解析の PFS の解析については、PD 又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

これらの試験の多くでは PFS の中央値に到達しておらず、推定できたとしても、at risk の被験者が少ない状態で発生した事象のため、一般的にその推定値の信頼性は低かった。

BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間の中央値 11.2 カ月のデータでは、CLL/SLL 患者において IRC 判定による PFS の中央値には到達していなかった。6 カ月時点の推定事象無発生率は 100%であった。

BGB-3111-304 試験のコホート 1 では、IRC が評価した PFS の中央値は、フォローアップ期間中央値（ザヌブルチニブ A 群では 25.1 カ月、B+R B 群では 24.6 カ月）のデータに基づくと、ザヌブルチニブ A 群では到達しておらず、B+R B 群では 33.7 カ月であった。B+R 群では at risk の被験者が限られているため、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。事象が報告されたのは、B+R を投与した被験者で 71 例（29.8%）であったのに対し、ザヌブルチニブを投与した被験者では 36 例（14.9%）であった。

ザヌブルチニブ A 群及び B+R B 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 94.5%と 90.2%、24 カ月時点でそれぞれ 85.5%と 69.5%であった。

BGB-3111-304 試験のコホート 2（ザヌブルチニブ C 群）では、del(17p)を有する被験者は、27.9 カ月というフォローアップ期間において、PFS の中央値には到達していなかった。事象は 15 例（13.6%）の被験者で報告されており、そのうち 14 例（12.7%）の被験者で PD が認められ、1 例（0.9%）の被験者が死亡した。12 カ月及び 24 カ月時点での C 群の事象無発生率は、それぞれ 93.6%及び 88.9%であった。

BGB-3111-305 試験では、治験責任医師が評価した PFS の中央値は、フォローアップ期間の中央値（ザヌブルチニブ A 群及びイブルチニブ B 群で 22.1 カ月）のデータにおいて、両群共に到達していなかった（Table 42）。

認められた PFS 事象数はザヌブルチニブ群の方が少なく、A 群では 56 例（17.1%）、イブルチニブ B 群では 90 例（27.7%）で事象が報告された。

12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 91.8%、イブルチニブを投与した被験者で 84.6%であった。

BGB-3111-305 試験の del(17p)又は TP53 を有する被験者では、治験責任医師の評価により事象が認められた被験者数は、イブルチニブを投与した被験者（33.3%）よりもザヌブルチニブを投与した被験者（24.0%）の方が少なかった。フォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 22.1 カ月、イブルチニブを投与した被験者で 16.8 カ月であった。治験責任医師が評価した PFS の中央値は、ザヌブルチニブ群で 29.6 カ月、イブルチニブ群で 24.5 カ月であった。12 カ月時点の事象無発生率は、イブルチニブを投与した被験者（78.6%）よりもザヌブルチニブを投与した被験者（88.7%）の方が大幅に高い値を示した。

IRC が評価した PFS の解析結果は、治験責任医師が評価した PFS と同様であった。

R/R CLL/SLL 患者全体では、治験責任医師判定による PFS を用いて評価した。

PFS の中央値には、BGB-3111-AU-003 試験（61.4 カ月）を除き、到達していなかった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験が 22.1 カ月、BGB-3111-AU-003 試験が 39.4 カ月、BGB-3111-205 試験が 33.1 カ月であった。

12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、BGB-3111-AU-003 試験でそれぞれ 95.9%及び 90.3%、BGB-3111-205 試験でそれぞれ 85.3%及び 78.4%、R/R 全体でそれぞれ 91.5%及び 81.8%であった。BGB-3111-305 試験の 12 カ月時点の事象無発生率は、91.8%であった。

治験責任医師により評価された BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の無増悪生存期間は、IRC により評価された無増悪生存期間と同様であった。

BGB-3111-305 試験の **del(17p)又は TP53 を有する R/R 患者**全体の治験責任医師が評価した PFS については、イブルチニブを投与した被験者（33.3%）と比較して、ザヌブルチニブを投与した被験者（24.0%）の方が事象の発生率が低かった。BGB-3111-AU-003 試験では 36.8%、BGB-3111-205 試験では 36.4%の被験者で事象が認められたが、BGB-3111-305 試験（フォローアップ期間の中央値はザヌブルチニブ群で 22.1 カ月、イブルチニブ群で 16.8 カ月）と比較して長い期間のフォローアップ（中央値は 33.1～34.3 カ月）が行われた。PFS の中央値は、BGB-3111-305 試験においてザヌブルチニブを投与した被験者で 29.6 カ月、イブルチニブを投与した被験者で 24.5 カ月であった。PFS の中央値は、BGB-3111-205 試験では到達しておらず、BGB-3111-AU-003 試験では 50.2 カ月であった。

R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 18 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.3%及び 70.8%であった。BGB-3111-305 試験では、12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.7%、イブルチニブを投与した被験者で 78.6%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 88.9%、76.2%、及び 76.2%であった。BGB-3111-205 試験には高リスク被験者が含まれており、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 86.4%及び 68.2%であった。

del(17p)を有する R/R 患者単独の結果は、del(17p)又は TP53 を有する被験者の結果と同様であった。

5.2. 奏効期間

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験、及び R/R CLL/SLL 統合解析の奏効期間（PR 以上）の解析については、疾患進行又は死亡が記録される前に新しい抗癌治療を開始した被験者のデータは打ち切られている。

これらの試験の多くでは奏効期間の中央値が達成されておらず、推定できたとしても、at risk の被験者が少ない状態で発生した事象のため、一般的にその推定値の信頼性は低かった。

BGB-3111-111 試験において、CLL/SLL 患者 14 例が IRC の評価によるレスポンダーであった。これらのレスポンダーのうち、疾患進行が報告されたのは 1 例（7.1%）であった。IRC が評価した奏効期間の中央値は、フォローアップ期間の中央値 7.0 カ月のデータに基づくと、到達していなかった。6 カ月時点の事象無発生率は、全体で 100%であった。

BGB-3111-304 試験のコホート 1 において、IRC の評価によるレスポンダーは、ザヌブルチニブ A 群で 225 例、B+R B 群で 203 例であった。これらのレスポンダーのうち、疾患進行又は死亡が報告されたのは、ザヌブルチニブ A 群で 26 例（11.6%）、B+R B 群で 58 例（28.6%）であった。IRC が評価した奏効期間の中央値は、両群のフォローアップ期間の中央値 22.1 カ月において、ザヌブルチニブ A 群では到達しておらず、B+R 群では 30.6 カ月であった。

12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群でそれぞれ 95.9%及び 87.9%、B+R B 群でそれぞれ 90.8%及び 70.3%であった（Table 44）。

BGB-3111-304 試験のコホート 2（ザヌブルチニブ C 群）の del(17p)を有する被験者のうち、IRC の評価によるレスポンダーは 97 例であった。これらのレスポンダーのうち、疾患進行又は死亡が報告されたのは、9 例（9.3%）であった。25.1 カ月というフォローアップ期間の中央値において、奏効期間の中央値には到達していなかった。12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 95.9%及び 92.6%であった。

全体として、事象発生率は B+R B 群（28.6%）と比較して、ザヌブルチニブ A 群（11.6%）及び C 群（9.3%）においておおむね低かった。

BGB-3111-305 試験において、IRC の評価によるレスポンダーは、ザヌブルチニブ A 群で 263 例及びイブルチニブ B 群で 237 例であった。これらのレスポンダーのうち、疾患進行又は死亡が報告されたのは、ザヌブルチニブを投与した被験者で 32 例（12.2%）、イブルチニブを投与した被験者で 39 例（16.5%）であった。奏効期間の中央値は、フォローアップ期間の中央値（イブルチニブ群で 13.8 カ月、ザヌブルチニブ群で 15.8 カ月）において、両群共にこれに到達していなかった。

12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 92.4%、イブルチニブ B 群で 86.4%であった。

BGB-3111-305 試験の del(17p)又は TP53 を有する被験者では、IRC の評価によるレスポンダー数は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 75 例中 61 例、イブルチニブを投与した被験者で 75 例中 49 例であった（BGB-3111-305 CSR Table 14.2.1.9.11）。奏効期間の中央値は、フォローアップ期間の中央値である 16.5 カ月（ザヌブルチニブ）及び 10.8 カ月（イブルチニブ）において、ザヌブルチニブを投与した被験者では到達しておらず、イブルチニブを投与した被験者では 19.4 カ月であった。12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.5%、イブルチニブを投与した被験者で 87.0%であった。結果は、del(17p)を有する被験者でも同様であった。

R/R CLL/SLL 患者全体では、治験責任医師が評価した奏効期間（Table 46）によると、全体のレスポンダー数は 520 例中 424 例、BGB-3111-305 試験のレスポンダー数は 327 例中 260 例、BGB-3111-AU-00 試験 3 のレスポンダー数は 99 例中 90 例、BGB-3111-205 試験のレスポンダー数は 91 例中 71 例であった。

事象は全体で 65 例（15.3%）、BGB-3111-305 試験で 27 例（10.4%）、BGB-3111-AU-003 試験で 19 例（21.1%）、BGB-3111-205 試験で 19 例（26.8%）に認められた。

奏効期間の中央値は、BGB-3111-305 試験及び BGB-3111-205 試験では未到達、BGB-3111-AU-003 試験では 54.1 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ群で 16.6 カ月、BGB-3111-AU-003 試験で 31.5 カ月、BGB-3111-205 試験で 27.6 カ月、R/R 全体で 19.4 カ月であった。

12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ群でそれぞれ 92.6%及び 79.0%、BGB-3111-AU-003 試験でそれぞれ 95.3%及び 88.2%、BGB-3111-205 試験でそれぞれ 85.4%及び 74.1%、R/R 全体でそれぞれ 92.0%及び 81.7%であった。

治験責任医師により評価された BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の奏効期間は、IRC により評価された奏効期間と同様であった。

Table 52 に示すように、**del(17p)又は TP53 を有する R/R 患者**全体において、治験責任医師の評価によるレスポンダー数は、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブを投与した被験者で 75 例中 60 例、イブルチニブを投与した被験者で 75 例中 44 例、BGB-3111-AU-003 試験では 19 例中 15 例、BGB-3111-205 試験では 22 例中 20 例、ザヌブルチニブを投与した R/R 患者全体では 116 例中 95 例であっ

た。BGB-3111-305 試験で事象が認められた割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者（16.7%）の方がイブルチニブを投与した被験者（18.2%）よりも低かった。フォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験ではザヌブルチニブを投与したレスポンダーで 16.6 カ月及びイブルチニブを投与したレスポンダーで 11.1 カ月、BGB-3111-AU-003 試験では 31.5 カ月、BGB-3111-205 試験では 27.2 カ月であった。

del(17p)又は TP53 を有する R/R CLL/SLL 患者全体の 12 カ月及び 18 カ月時点の事象無発生率は高く、それぞれ 89.8%及び 79.1%であった。

BGB-3111-305 試験では、12 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 88.8%、イブルチニブを投与した被験者で 88.1%であった。BGB-3111-AU-003 試験では、12 カ月、24 カ月、及び 36 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 93.3%、85.6%、及び 68.4%であった。BGB-3111-205 試験は大多数が高リスク被験者であり、12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 90.0%及び 69.2%であった。

del(17p)のみを有する R/R 患者の結果は、del(17p)又は TP53 と同様であった。

5.3. 全生存期間

本概要で取り上げる多くの試験では、全生存期間の中央値には到達していなかった。事象は at risk の被験者が少ない状態で発生したものであるため、一般的に推定値の信頼性は低かった。

BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間の中央値は 16.0 カ月であった。データカットオフの時点で事象は認められなかった。

BGB-3111-304 試験のコホート 1 のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 26.5 カ月、B+R B 群で 25.1 カ月であった。全生存期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群では到達しておらず、B+R B 群では 37.8 カ月であった。

ザヌブルチニブ群と B+R 群の事象無発生率は、12 カ月時点でそれぞれ 98.3%と 96.4%、24 カ月時点でそれぞれ 94.3%と 94.6%であった。

BGB-3111-304 試験のコホート 2 のザヌブルチニブ C 群では、del(17p)を有する被験者のフォローアップ期間の中央値は 30.4 カ月であった。全生存期間の中央値には到達していなかった。12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、それぞれ 96.4%及び 93.6%であった。

BGB-3111-305 試験のフォローアップ期間の中央値は、ザヌブルチニブ A 群で 24.9 カ月、イブルチニブ B 群で 24.6 カ月であった。全生存期間の中央値には、いずれの投与群でも到達していなかった。

12 カ月時点の事象無発生率は、ザヌブルチニブ A 群で 95.0%、イブルチニブ B 群で 92.8%であった。

R/R CLL/SLL 患者全体のフォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-305 試験のザヌブルチニブ群が 24.9 カ月、BGB-3111-AU-003 試験が 43.8 カ月、BGB-3111-205 試験が 35.1 カ月であった。R/R 試験全体で、全生存期間の中央値には到達していなかった。

12 カ月及び 24 カ月時点の事象無発生率は、BGB-3111-AU-003 試験でそれぞれ 97.9%及び 95.8%、BGB-3111-205 試験でそれぞれ 95.6%及び 89.8%、R/R 全体でそれぞれ 95.7%及び 90.3%であった。

6. 考察及び結論

悪性腫瘍又はアグレッシブリンパ腫を有する患者の主要な治療目標は、治療への反応が限られていたりまったくないために死に至る患者に対し、長期の寛解を達成すること、又は可能な限りの回復をもたらすことである。そのため、これらの癌に対する新たな治療法の開発目標は、全生存率を向上させることである。OS は臨床試験において明白な有効性尺度となりうるが、主要評価項目として使用する場合は、長期にわたるフォローアップが必要になることが多く、新規の有益な治療法となり得ることを特定する過程を長引かせる可能性がある。特に、インドレントリンパ腫や慢性リンパ性白血病などの白血病を有する被験者を対象とした試験では、OS は評価項目として不適当である。これらの疾患は非常に長い自然経過をたどり、一般に治癒不可能であり、全身治療は通常、全奏効率の改善、臨床症状の緩和、及び無増悪生存期間の延長を目的として行われる。

OS と比較して、PFS は腫瘍の増殖を反映することができ、延命効果を判断する前に評価できる。その特定は、後続の治療によって交絡されることはない。同様に、客観的 ORR は、薬剤の抗腫瘍活性の直接的な尺度であり、自然経過に起因するものではない。ORR 及び PFS のどちらも、特定の疾患における代替評価項目として、直接的な臨床効果のエビデンスとして認識されており、抗癌剤の承認を支持する規制上の評価項目として利用されている（EU Guideline EMA/CHMP/205/95 Rev.6）。

BeiGene では、CLL/SLL 患者の治療を行う 2 つの主要な海外第 3 相試験を、それぞれ未治療患者及び R/R 患者集団を対象として行い、また、日本人 CLL/SLL 患者の治療を行う第 1/2 相試験も実施した。これらの試験は、BGB-3111-AU-003 試験の CLL/SLL を有する未治療及び R/R 患者、並びに BGB-3111-205 試験の CLL を有する R/R 患者から得られた単一群データによって裏付けられている。

BGB-3111-111 試験では、日本の TN 及び R/R CLL/SLL 患者において、高く持続的な有効性が認められた。IRC が評価した全奏効率（PR-L 以上を達成した被験者）は、TN 及び R/R CLL/SLL 患者で 100%であった。PFS の中央値には到達しなかった。12 カ月時点で IRC が評価した推定無増悪生存率は、TN CLL/SLL 患者で 85.7%、RR CLL/SLL 患者で 100.0%であった。

BGB-3111-304 試験では、del(17p)を有さない未治療の CLL/SLL 患者をザヌブルチニブ投与群と B+R 投与群に割付け、del(17p)を有する被験者をザヌブルチニブ投与群に割り付けた。上述のとおり、試験のフォローアップ期間が 26.2 カ月経過した中間解析において、主要な有効性評価項目である IRC による PFS が達成されている。ザヌブルチニブは、コホート 1 において IRC 評価の PFS において B+R 群に対する優越性を示し（無増悪生存期間の中央値未到達に対して 33.7 カ月）、ハザード比は 0.42（95% CI：0.28～0.63）であり、統計的に有意な片側 p 値<0.0001 を示した。CLL 患者集団では、ザヌブルチニブ群の方が PFS は長かった［HR 0.39（95% CI：0.26～0.60）］。SLL 患者集団では、被験者数と事象数が極めて小さかったが、ザヌブルチニブは HR 0.83（95% CI：0.18～3.69）を示した（BGB-3111-304 CSR Table 14.2.1.3.1.1）。CLL/SLL 患者を対象に IRC が判定した ORR

は、ザヌブルチニブ群［94.6% （95% CI：91.0%～97.1%）］の方が、B+R 群［85.3%（95% CI：80.1%～89.5%）］と比較して信頼区間の重複なく高かった。また、オッズ比は 3.162（95% CI：1.608～6.220）であった。

未治療の CLL において B 細胞受容体を標的とした治療法に関する他のいくつかの無作為化試験と同様に全生存期間に有意差は認めていないが、HR は経時的に改善し 5 年の全生存期間解析時点で 0.87 であった（フォローアップ期間の中央値は 43.6 カ月）。BGB 3111-304 試験では、B+R 群に無作為割付けされた被験者は、IRC によって疾患進行が確認された後、ザヌブルチニブによる次治療（クロスオーバー）を受けることができた。更に、疾患が進行した被験者は、全生存期間分析に影響を与える可能性のある後続の治療を受けることができた。更に本試験では、BR 療法の期間が固定されている性質上、試験群間で治療投与のタイミングが異なり、B+R 群の被験者は COVID 感染が広まる前の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに全員が治療を完了した一方で、ザヌブルチニブ群の被験者の大半は 2020 年から 2022 年の COVID-19 によるパンデミックの拡大期にまだ治療を受けていた。

注目すべき点は、del(17p)を有する被験者も del(17p)を有さない被験者と同様の有効性の結果を示したことである。試験のフォローアップ期間の中央値 27.9 カ月において、コホート 2 では IRC 判定による PFS の中央値には到達しておらず、24 カ月無増悪生存率は 88.9%であった。また、コホート 2 の IRC が評価した ORR（PR-L 以上）はコホート 1 と同程度で、90.0%（95% CI：82.8%～94.9%）であった。

BGB-3111-305 試験は、R/R CLL/SLL 患者においてザヌブルチニブとイブルチニブを比較する第 3 相の無作為化試験である。本試験に登録された最初の 415 例の被験者についてフォローアップ期間の中央値は 15 カ月で、治験実施計画書で規定された主要評価項目である、イブルチニブに対するザヌブルチニブの治験責任医師の評価による全奏効率（ORR、部分奏効以上）の非劣性（片側 p 値< 0.0001）、及び優越性（両側 p 値 = 0.0006）が、ORR の中間解析で達成された。治験責任医師が評価した ORR は、ORR の最終解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）及び PFS の最終解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）でも変わらずより高かった。IRC が判定した ORR についても、ORR の中間解析でザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性が示され（片側 p 値 <0.0001）、ORR の最終解析でイブルチニブに対する優越性が示された（両側 p 値=0.0264）。また、治療困難な del(17p)/TP53 などの分子サブグループにおいても治験責任医師が評価した全奏効率が高くなり、リスク差は ORR の最終解析で 21.3%であった（BGB-3111-305 CSR Figure 3）。全奏効率に関する複数の感度解析でも、主要評価項目解析の結果が支持された。SLL 患者集団では、IRC による評価［92.3%（ザヌブルチニブ） 対 87.5%（イブルチニブ）］及び治験責任医師による評価［76.9%（ザヌブルチニブ） 対 75.0%（イブルチニブ）］の両方でザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して、高い奏効率が認められた。

BGB-3111-305 試験の主要な副次評価項目である PFS については、PFS の最終解析でザヌブルチニブの優越性が示された。PFS の最終解析の時点で、PFS HR（ITT 解析対象集団）は、治験責任医師

による評価で 0.65（95% CI：0.49～0.86）、IRC による評価で 0.65（95% CI：0.49～0.86）であった。del(17p)/TP53 サブグループを対象に治験責任医師が評価した PFS もザヌブルチニブを投与した被験者の方が長く、24 カ月間の事象無発生率は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 72.6%、イブルチニブを投与した被験者で 54.6%であった。奏効期間、治療失敗までの期間、全生存期間などの副次有効性評価項目についても、ザヌブルチニブでは一貫した改善パターンが示された。

BGB-3111-205 試験は、R/R CLL/SLL 患者（1 回以上の前治療レジメン実施後）を対象とした単一群、非盲検、多施設第 2 相試験であった。試験参加時点で、大多数の被験者が進行した臨床病期［Binet 病期 C の CLL（67.1%）、Rai 病期 III 若しくは IV の CLL（67.1%）、又は病期 IV の SLL（77.8%）］であった。BGB-3111-205 試験に登録された被験者は、予後不良であった。全被験者の半数以上（56.0%）は IGHV が変異しておらず、全被験者の約 1/4 は del(17p)、del(11q)、TP53 変異など予後不良の細胞遺伝学的特徴を 1 つ以上持つ疾患を有していた。被験者の約半数は、前治療を 2 回以上受けていた。大多数の被験者（79.1%）が、直近の全身療法に難治性を示した。PR-L 以上の最良効果を示した CLL/SLL 患者の割合と定義される全奏効率は 87.9%（95% CI：79.40%～93.81%、ヒストリカルコントロールの 32%に対して p<0.0001）で、高リスクの R/R CLL/SLL におけるザヌブルチニブの使用が更に支持されることになった。

BGB-3111-AU-003 試験は、B 細胞性腫瘍を有する被験者を対象としてザヌブルチニブの安全性と薬物動態（PK）を調査するためにデザインされた、海外第 1/2 相、非盲検、反復投与、多施設、用量漸増（パート 1）及び拡大（パート 2）試験であり、R/R CLL/SLL 患者については 37.13 カ月という投与期間の中央値、未治療の CLL/SLL 患者については更に長い 50 カ月近くの投与期間の中央値を使用したデータを提供した。R/R CLL/SLL 患者 103 例において、全奏効率（リンパ球増加症を伴う PR 以上）は 94.2%（103 例中 97 例、95% CI：87.8%～97.8%）であった。全奏効率は、del(17p)を有する被験者でも類似していた［92.3%（13 例中 12 例、95% CI：64.0%～99.8%）］。PR 以上の奏効率は 90.3%であり、del(17p)を有する被験者の方が低くなった（84.6%）。R/R CLL/SLL を有する被験者における CR/CRi 率は 15.5%であり、del(17p)を有する被験者では 7.7%（1 例）であった。未治療の CLL/SLL 患者において、全奏効率（PR-L 以上）及び PR 以上の奏効率は 100.0%（22 例、95% CI：共に 84.6%～100.0%）であり、いずれの奏効率も del(17p)変異状態に応じた差は認められなかった。未治療 CLL/SLL 患者全体の CR/CRi 率は 22.7%であり、del(17p)を有する被験者で CR 又は CRi に達した例はなかった（BGB-3111-AU-003 CSR）。

BGB-3111-AU-003 試験では、R/R CLL/SLL 患者において奏効（PR 以上）が持続し、36 カ月時点での事象無発生率は 80%に近かった。更に、12 カ月時点の治験責任医師が評価した PFS 事象無発生率（96.0%）及び 12 カ月時点の全生存期間事象無発生率（98.0%）は、BGB-3111-305 試験で認められたもの（それぞれ 91.8%及び 95.0%）と同程度であった（BGB-3111-AU-003 CSR、BGB-3111-305 CSR）。

4 つの試験の R/R 集団のデータを合計すると、ORR（PR 以上）は 80%超、12 カ月間の奏効期間（PR 以上）は 92.0%、24 カ月の奏効期間は 81.7%であった。同様に、24 カ月の PFS は 81.8%、24 カ月の全生存率は 90.3%と報告されている。なお、奏効が持続した被験者の中には、予後不良の特性を持つ中国の被験者 91 例が含まれている。

同様に、予後不良とされる del(17p)又は TP53 変異を有する被験者のデータの集計結果では、高い奏効率と 24 カ月の治験責任医師が評価した PFS 事象無発生率 70.8%を示し、CLL/SLL を有する被験者におけるザヌブルチニブの持続的な臨床活性が更に支持されている。

BGB-3111-304 試験と同様に、BGB-3111-AU-003 試験に登録された未治療の CLL/SLL 患者は、被験者数が少ないという制約があるものの、PR-L 以上及び PR 以上のいずれも 100.0%（22 例、共に 95%CI： 84.6%, 100.0%）と優れた全奏効率を示し、いずれの奏効率も del(17p)変異状態に応じた差を認められなかった。奏効（PR 以上）は持続し（2 年時点で 85%超）、ランドマーク解析による PFS は 2 年時点で 90.5%、3 年時点で 81%という結果が示された。BGB-3111-AU-003 試験によるこれらのデータは、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-111 試験と併せて、これまで未治療であった CLL/SLL を有する被験者におけるザヌブルチニブの有効性を更に支持するものである。

結論：

高い BTK 占有率は、CLL を含む血液悪性腫瘍において深く持続的な寛解を達成する可能性を最大限に高めると仮説されている（Tam et al 2019）。更に、臨床的には、忍容できる用量でより高い薬物濃度/50%阻害濃度（IC_{50}）比を達成することは、BTK 阻害が更に持続することに繋がることが期待される。ザヌブルチニブの曝露は、1 日 2 回と 1 日 1 回のいずれの投与スケジュールでも、投与間隔の全期間にわたって IC_{50} を超えている。C_{trough}/IC_{50} 比は、160 mg 1 日 2 回投与で 7、320 mg 1 日 1 回投与で 2 となり、いずれのスケジュールでも、24 時間の投与期間の全期間にわたって薬物濃度が IC_{50} より有意に高かった（Tam et al 2021）。これは、イブルチニブ及びアカラブルチニブの対応する C_{trough}/IC_{50} 比が、活性代謝物を考慮に入れても一貫して 1 未満と推定されていることとは対照的である（Byrd et al 2016、Advani et al 2013）。

これらの仮説は、ザヌブルチニブを投与した CLL/SLL 患者において裏付けられている。BGB-3111-304 試験では PFS における B+R に対するザヌブルチニブの優越性が示され、BGB-3111-305 試験では ORR 及び PFS におけるイブルチニブに対するザヌブルチニブの優越性が示された。3111-305 試験では、del(17p)及び TP53 を有する被験者で PFS のより大きな差を認めたことを含め、サブグループ全体において明確な臨床効果が確認された。BGB-3111-111 試験では、フォローアップ期間がその他の試験より相対的に短かったにもかかわらず、TN 及び R/R CLL/SLL 両方の日本人患者において良好な ORR が同様に認められた。これらのデータは、BGB-3111-205 試験で治療を受けた中国の高リスク R/R 患者において更に支持され、また、BGB-3111-AU-003 試験では、2 年、3 年、及び 4 年時点のランドマーク PFS で高い率を認めたように深く持続的な奏効が示され、TN 及び R/R CLL/SLL 患者の長期的なデータで更に支持された。BGB-3111-111 試験で日本人患者において認め

られた有効性の結果が国際試験と同等であることを踏まえると、日本人患者におけるザヌブルチニブの有効性は TN 及び R/R 集団の両方で示された。

これらをまとめると、ザヌブルチニブは、治療ライン全体及び予後不良な分子サブタイプ（del[17p]など）において、深く持続的な奏効を示し、有効であることが示された。これらのデータは、化学免疫療法やイブルチニブ、アカラブルチニブ、ベネトクラクスなどの B 細胞受容体標的薬を含む承認済みの治療法と比較して少なくとも同等であり、場合によっては優位である。したがって、今回のデータを総合すると、リスク分類にかかわらず、日本の未治療及び再発／難治性の CLL/SLL 集団の両方において、ザヌブルチニブが有用である可能性が強く支持される。

7. 付録

本臨床的有効性の概要には付録は含まれない。

8. 参考文献

Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/ refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31(1):88-94.

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

Brannath W, Bauer P, Maurer W, et al. Sequential tests for noninferiority and superiority. Biometrics. 2003;59(1):106-14.

Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982;38:29-41.

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3): 213-23.

Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374 (4):323-32.

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.

Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncol. 2015;26(5):78-84.

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. ESMO eUpdate published: 21 September 2016.

European Medicines Agency EU Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf

European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate. Annals of Oncol: 2017;28(4):148-152.

Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. (2016).

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.

Greenwood M. The natural duration of cancer. Reports of public health and medical subjects. H.M.S.O. 1926;33:iv-26.

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. 2012; e letter, published June 4, 2012.

http://www.bloodjournal.org/content/early/2008/01/23/blood-2007-06-093906/tab-e-letters?sso-checked=true?sso-checked=true#response-assessment-in-chronic-lymphocytic-leukemia-treated-with-novel-agents-causing-an-increase-of-peripheral-blood-lymphocytes

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. 2013; e letter, published November 13, 2013. http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446/tab-e-letters#clarification-of-iwcll-criteria-for-a-partial-response-to-therapy

Hallek M, Cheson BD, Catosvsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.

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

Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;01:43-56.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN guideline for patients). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphatic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 2.2017.

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

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-7.

Schemper M and Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin. Trials. 1996;17(4):343-6.

Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. J Clin Oncol. 1997;15(2):458-65.

Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M.D. Anderson and Mayo Clinic experience. Blood. 2009 Jul 30; 114(5): 957-64.

Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood. 2019;134:851-9.

Tam CS, Ou YC, Trotman J, et al. Clinical pharmacology and PK/PD translation of the second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib. Exp Rev Clin Pharm. 2021;14(11):1329-44.

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

Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood. 2014;123(12):1810-7.